

(19)



(10) **LT IP678 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **IP678** (51) Int. Cl. (2006): **C07D 223/00**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 23**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: —
- (71) Pareiškėjas:
MERCK & CO., INC., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, US
- (72) Išradėjas:
Michael H. FISHER, US
Matthew J. WYVRATT, US
William R. SCHOEN, US
Robert J. DEVITA, US
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Liudmila GERASIMVIČ, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“,
Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Benzolaktamai, skatinantys augimo hormono išsiskyrimą
- (57) Referatas:
—

Benzolaktamai, skatinantys augimo hormono išsiskyrimą

Ši paraiška dalinai yra tesinys mūsų dengiančios paraiškos serijos Nr. 673695, pateiktos 1991 m. kovo 20 d.

Augimo hormonas, sekretuojamas hipofizio, stimuliuoja augimą visų kūno audinių, sugebančių augti. Be to, augimo hormonas žinomas, kaip turintis sekančius svarbiausius poveikius kūno metaboliniams procesams:

1. Didina proteino sintezės greitį visose kūno ląstelėse;
2. Mažina karbohidratų panaudojimo greitį visose kūno ląstelėse;
3. Didina laisvų riebiųjų rūgščių mobilizaciją ir riebiųjų rūgščių panaudojimą energijos kaupimui.

Augimo hormono sekrecijos nepakankamumas gali sąlygoti įvairius medicininius sutrikimus, kaip, pav., žemaūgiškumas (liliputiškumas).

Yra žinomi įvairūs būdai augimo hormonui išskirti. Pav., chemikalai, tokie, kaip argininas, L-3,4-dihidrofenilalaninas (L-DOPA), gliukagonas, vazopresinas bei insulinas indukavo hipoglikemiją ir veiklas, tokias, kaip miegas ir lavinimasis; netiesiogiai augimo hormonas gali būti išskirtas iš hipofizio, veikiant tam tikru būdu į hypothalamus, gal būt, arba mažinant somatostatino sekreciją, arba didinant sekreciją žinomo sekretuojamo augimo hormono išskyrimo faktoriaus (GRF), arba nežinomo endogeninio augimo hormono - išskyrimo hormono, arba jų visų.

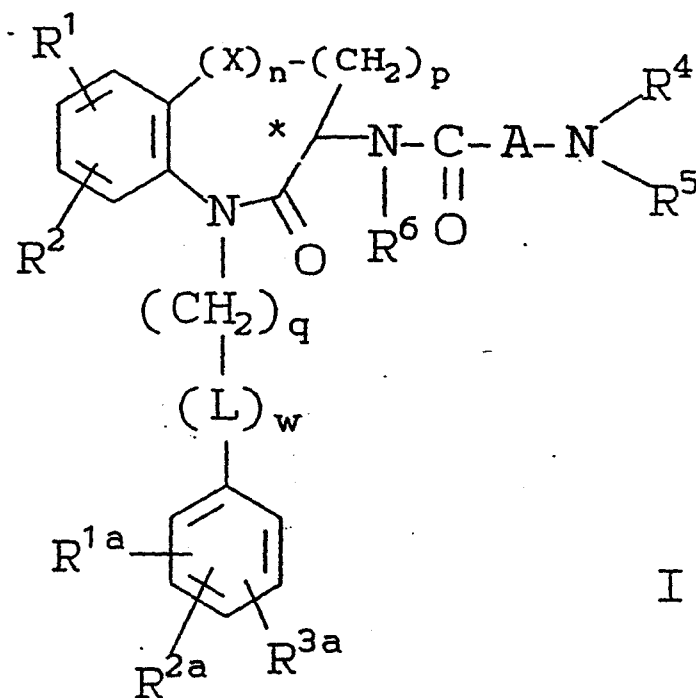
Atvejais, kai buvo pageidaujama padidinti augimo hormono lygius, problema dažniausiai būdavo išsprendžiama, tiekiant egzogeninį augimo hormoną arba skiriant agentą, kuris stimuliuotų augimo hormono produkavimą ir / ar išsiskyrimą. Bet kuriuo atveju

yra būtina peptidinė prigimtis junginio, kuris bus skirtas injekcijai. Iš pradžių augimo hormono šaltinis buvo lavonų hipofizio liaukų ekstrakcija. Tai įgalino gauti labai brangų produktą ir buvo surišta su rizika, jog susirgimas, susijęs su hipofizio liaukos šaltiniu, gali būti perduotas augimo hormono recipientui. Neseniai tapo prieinamas rekombinantinis augimo hormonas, kuris, neturėdamas jokios rizikos pernešant susirgimą, yra dar labai brangus produktas, privalomas būti skiriamas injekcija arba per nosies pulverizacija.

Buvo atskleisti kiti junginiai, kurie stimuliuoja endogeninio augimo hormono išskyrimą, tokie, kaip analogiški peptidiniai junginiai, susieti su GRF, arba peptidai, aprašyti JAV patente Nr. 4,411,890. Šie peptidai, nors yra žymiai mažesni už augimo hormonus, vis dėlto yra jautrūs įvairioms proteazėms. Kaip daugelis peptidų, jų biotinkamumas oraliniam skyrimui yra žemas. Dabartiniai junginiai, skatinantys augimo hormono išsiskyrimą, yra nepeptidiniai junginiai, kurie gali būti skiriami parenteraliniu būdu, per nosį arba oraliniu būdu.

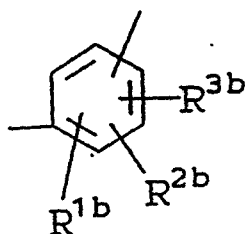
Esamas išradimas apima tam tikrus benzolaktamo junginius, sugebančius stimuliuoti natūralaus ar endogeninio augimo hormono išsiskyrimą. Tokiu būdu, junginiai turi galimybę būti panaudojami, sukuriant sąlygas, kurios reikalingos augimo hormono produkavimo ar sekrecijos stimuliavimui, kaip, pav., žmonėms, jaučiantiems natūralaus augimo hormono trūkumą, ar gyvuliams, naudojamiems maisto gamyboje, kur augimo hormono stimuliavimas salygotų didesnę gyvulio produktyvumą. Todėl šio išradimo objektas yra aprašyti benzolaktamo junginius. Tolimesnis šio išradimo objektas yra tokių junginių gavimo procedūrų aprašymas. Dar tolimesnis objektas yra tokių junginių panaudojimo, didinant žmogaus ir gyvulių augimo hormono sekrecijas, aprašymas. Dar tolimesnis šio išradimo objektas yra kompozicijų, turinčių benzolaktamo junginius, panaudojimo, veikiant žmones ir gyvulius taip, kad padidinti augimo hormono sekrecijų lygį, aprašymas. Tolimesni objektai taps akivaizdūs, skaitant sekantį aprašymą.

Nauji šio išradimo benzolaktamai geriausiai yra aprašyti sekancia struktūriniu formule I:



I

kur L yra



n lygus 0 arba 1;

p lygus 0-3;

q lygus 0-4;

w lygus 0 arba 1;

OH R¹⁰

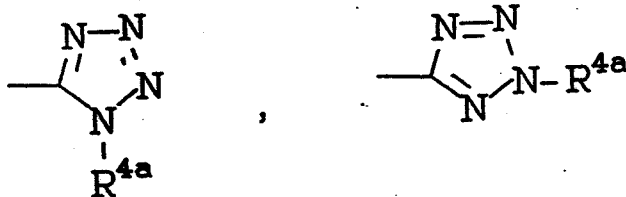
X lygus C=O, O, S(O)_m, -CH-, -N-, -CH=CH-;

m lygus 0-2;

R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} ir R^{2b} yra nepriklausomai vandenilis, halogenas, C_1-C_7 alkilas, C_1-C_3 perfluoralkilas, C_1-C_3 perfluoralkoksi, $-S(O)_mR^{7a}$, ciano, nitro, $R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$, $R^{7b}OCO(CH_2)_v-$, fenilas ar pakeistas fenilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksi ar hidroksi;

R^{7a} ir R^{7b} yra nepriklausomai vandenilis, C_1-C_3 perfluoralkilas, C_1-C_6 alkilas, pakeistas C_1-C_6 alkilas, kur pakaitalai yra fenilas ar pakeistas fenilas; fenilas ar pakeistas fenilas, kur fenilo pakaitalai yra nuo 1 iki 3 halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksi ar hidroksi ir v lygus 0-3;

R^{3a} ir R^{3b} yra nepriklausomai vandenilis, R^7 , C_1-C_6 alkilas, pakeistas R^7 , fenilas, pakeistas R^7 , ar fenoksi, pakeistas R^7 ; R^7 yra



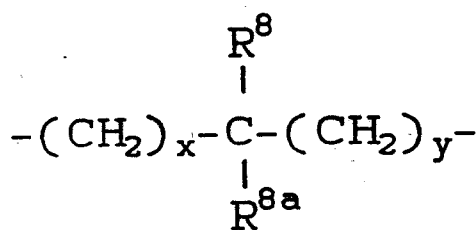
$R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$, $R^{7b}OCO(CH_2)_v-$,
 $R^{7b}CO(CH_2)_v-$, $R^{7b}O(CH_2)_vCO-$, $R^4R^5N(CH_2)_v-$,
 $R^{7b}CON(R^4)(CH_2)_v-$, $R^4R^5NCO(CH_2)_v-$, $R^4R^5NCS(CH_2)_v-$,
 $R^4R^5NN(R^5)CO(CH_2)_v-$, $R^4R^5NN(R^5)CS(CH_2)_v-$,
 $R^{7b}CON(R^4)N(R^5)CO(CH_2)_v-$, $R^{7b}CON(R^4)N(R^5)CS(CH_2)_v-$,
 $R^4N(OR^{7b})CO(CH_2)_v-$ or $R^{7a}CON(OR^{7b})CO(CH_2)_v-$;

ir v lygus, kaip pažymėta aukščiau;

R^4 , R^{4a} , R^6 yra nepriklausomai vandenilis, fenilas, pakeistas fenilas, C_1-C_{10} alkilas, pakeistas C_1-C_{10} alkilas, C_3-C_{10} alkenilas, pakeistas C_3-C_{10} alkinilas, C_3-C_{10} alkinilas ar pakeistas C_3-C_{10} alkinilas, kur fenilo, alkilo, alkenilo ar

alkinilo yra nuo 1 iki 5 hidroksi, C₁-C₆ alkoksi, C₃-C₇ cikloalkilas, fenil C₁-C₃ alkoksi, fluoras, R¹ pakeistas ar R¹, R² nepriklausomai pakeisti fenil C₁-C₃ alkoksi, fenilu, R¹ pakeistas ar R¹, R² nepriklausomai pakeisti fenilu, kur fenilo pakaitalai yra lygūs, kaip pažymėta aukščiau, C₁-C₆-alkanoiloksi, C₁-C₆ alkoksikarbonilas, karboksi, formilas ar -NR¹⁰R¹¹, kur R¹⁰ ir R¹¹ yra nepriklausomai vandenilis, C₁-C₆ alkilas, fenilas, fenil C₁-C₆ alkilas, C₁-C₆-alkoksikarbonilas ar C₁-C₆-alkanoil-C₁-C₆ alkilas; arba R⁴ ir R⁵ gali būti kartu pervesti į -(CH₂)_r-B(CH₂)_s-forma, kur B yra CH₂, O arba S(O)_m, arba N-R¹⁰, r ir s yra nepriklausomai lygūs 1-3 ir R¹⁰ yra lygus kaip pažymėta aukščiau; R⁶ yra vandenilis, C₁-C₁₀ alkilas, fenilas ar fenil C₁-C₁₀ alkilas;

A yra



kur x ir y yra nepriklausomai lygūs 0-3; R⁸ ir R^{8a} yra nepriklausomai vandenilis, C₁-C₁₀ alkilas, tri-fluormetilais, fenilas, pakeistas C₁-C₁₀ alkilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 imidazolilas, indolilas, hidroksi, fluoras, S(O)_mR^{7a}, C₁-C₆ alkoksi, C₃-C₇ cikloalkilas, fenil C₁-C₃ alkoksi, R¹ pakeistas ar R¹, R² nepriklausomai pakeisti fenil C₁-C₃ alkoksi, fenilu, R¹ pakeistas ar R¹, R² nepriklausomai pakeisti fenilu, C₁-C₆-alkanoiloksi, C₁-C₆-alkoksikarbonilu, karboksi, formilu ar -NR¹⁰R¹¹, kur R¹⁰ ir R¹¹ yra lygūs kaip pažymėta aukščiau; arba R⁴ ir R⁵ gali būti kartu pervesti į -(CH₂)_t-forma, kur t lygus 2-6; ir R⁴ ir R⁵ nepriklausomai gali būti

sujungti į vieną arba abu R⁴ ir R⁵ alkilo formos tiltelius tarp terminalinio azoto ir A grupės alkilo dalies, kur tiltelis turi nuo 1 iki 5 anglies atomų;

ir farmacijoje priimtinos jo druskos.

Anksčiau minėtoje struktūrinėje formulėje ir visur dabartinėje specifikacijoje sekantys terminai turi nurodytas reikšmes:

Alkilo grupės, apibūdintos anksčiau, skirtos apimti tas nurodyto ilgio alkilo grupes bet kurioje – tiesiojoje ar šakotoje – konfigūracijoje. Tipinės tokios alkilo grupės yra: metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, sausas butilas, tretinis butilas, pentilas, izopentilas, heksilas, izoheksilas ir pan.

Alkoksi grupės, apibūdintos anksčiau, skirtos apimti tas nurodyto ilgio alkoksi grupes bet kurioje – tiesiojoje ar šakotoje – konfigūracijoje. Tipinės tokios alkoksi grupės yra: metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, izobutoksi, tretinis butoksi, pentoksi, izopentoksi, heksoksi, izoheksoksi ir pan.

Terminas "halogenas" skirtas apimti halogeno atomus: fluora, chlorą, bromą ir jodą.

Tam tikras terminas iš anksčiau minėtų terminų gali pasitaikyti ne kartą aukščiau minėtoje formulėje ir tokiam atvejui kiekvienas terminas bus nustatytas nepriklausomai nuo kito termino.

Tinkamiausi šio išradimo junginiai gaunami, kada aukščiau minėtoje struktūrinėje formulėje:

n lygus 0 arba 1;

p lygus 0-3;

q lygus 0-2;

w lygus 0 arba 1; R^{1°}

;

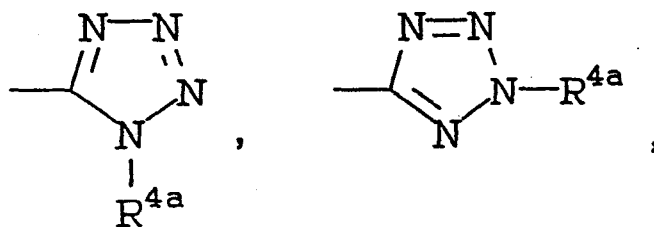
X lygus 0, S(O)_m, -N-, -CH=C-;

m lygus 0-2;

R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} ir R^{2b} nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_1-C_7 alkilas, C_1-C_3 perfluoralkilas, $-S(O)_m R^{7a}$, $R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$, $R^{7b}OCO(CH_2)_v$, fenilas ar pakeistas fenilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksi ar hidroksi;

R^{7a} ir R^{7b} yra nepriklausomai vandenilis, C_1-C_3 perfluoralkilas, C_1-C_6 alkilas, pakeistas C_1-C_6 alkilas, kur pakaitalai yra fenilas; fenilas ir v yra lygūs 0-2;

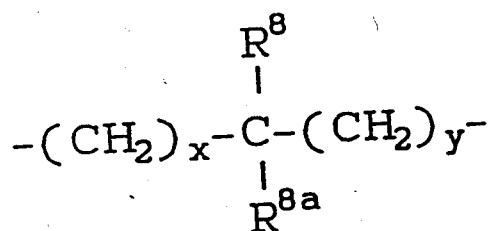
R^{3a} ir R^{3b} yra nepriklausomai vandenilis, R^7 , C_1-C_6 alkilas, pakeistas R^7 , fenilas, pakeistas R^7 , ar fenoksi, pakeistas R^7 ; R^9 yra



$R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$, $R^{7b}OCO(CH_2)_v-$, $R^{7b}CO(CH_2)_v-$, $R^4R^5N(CH_2)_v-$, $R^{7b}CON(R^4)(CH_2)_v-$, $R^4R^5NCO(CH_2)_v-$, $R^4R^5NCS(CH_2)_v-$, $R^4R^5NN(R^6)CO(CH_2)_v-$, $R^{7b}CON(R^4)N(R^6)CO(CH_2)_v-$, $R^4N(OR^{7b})CO(CH_2)_v-$ ar $R^{7b}CON(OR^{7b})CO(CH_2)_v-$; kur v lygus kaip pažymėta aukščiau;

R^4 , R^{4a} , R^6 yra nepriklausomai vandenilis, C_1-C_{10} alkilas, pakeistas C_1-C_{10} alkilas, kur alkilo pakaitalai yra nuo 1 iki 5 hidroksi, C_1-C_6 alkoksi, C_3-C_7 cikloalkilas, fenil C_1-C_3 alkoksi, fluoras, R^1 pakeistas ar R^1 , R^2 nepriklausomai pakeisti fenil C_1-C_3 alkoksi, fenilu, R^1 pakeistas ar R^1 , R^2 nepriklausomai pakeisti fenilu, kur fenilo pakaitalai lygūs, kaip pažymėta aukščiau, C_1-C_6 -alkanoiloksi, C_1-C_6 -alkoksikarbonilas, karboksi ar formilas; R^4 ir R^5 gali būti kartu pervesti į $-(CH_2)_r-B(CH_2)_s-$ forma, kur B yra CH_2 , O arba $S(O)_m$, arba $N-R^{10}$; r ir s yra nepriklausomai lygūs 1-3 ir R^{10} yra kaip pažymėta aukščiau; R^6 yra vandenilis, C_1-C_{10} alkilas ar fenil C_1-C_{10} alkilas;

A yra



kur x ir y yra nepriklausomai lygūs 0-2;

R^8 ir R^{8a} nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_{10} alkilas, pakeistas C_1-C_{10} alkilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 imidazolilas, indolilas, hidroksi, fluoraš, $S(O)_m R^{7a}$, C_1-C_6 alkoksi, fenilas, R^1 pakeistas ar R^1 , R^2 nepriklausomai pakeisti fenilu, C_1-C_6 alkanoiloksi, C_1-C_6 -alkoksikarbonilu, karboksi, formilu ar $-NR^{10}R^{11}$, kur R^{10} ir R^{11} nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_6 alkilas ar C_1-C_6 alkanoil- C_1-C_6 alkilas; arba R^8 ir R^{8a} gali būti kartu pervesti į $-(CH_2)_t-$ formą, kur t lygus 2-4; ir R^8 bei R^{8a} nepriklausomai gali būti sujungti į vieną arba abu R^4 ir R^5 alkilo formos tiltelius tarp terminalinio azoto ir A grupės alkilo dalies, kur tiltelis turi nuo 1 iki 5 anglies atomų; ir farmacioje priimtinos jo druskos.

Papildomi tinkami junginiai realizuojami aukščiau minėtoje struktūriniame formuleje, kada:

n lygus 0 arba 1;

p lygus 0-2;

q lygus 0-2;

w lygus 0 arba 1;

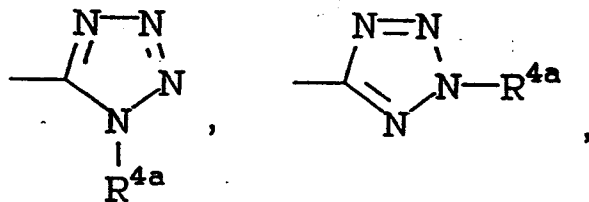
X lygus $S(O)_m$, $-CH=CH-$;

m lygus 0 arba 1;

R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} ir R^{2b} nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_1-C_7 alkilas, C_1-C_3 perfluoralkilas, $-S(O)_m R^{7a}$, $R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$, $R^{7b}OCO(CH_2)_v-$, fenilas ar pakeistas fenilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksi arba hidroksi;

R^{7a} ir R^{7b} nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_6 alkilas, pakeistas C_1-C_6 alkilas, kur pakaitalai yra fenilas; fenilas ir v yra lygūs 0-2;

R^{3a} ir R^{3b} nepriklausomai yra vandenilis, R^7 , C_1-C_6 alkilas, pakeistas R^7 , fenilas, pakeistas R^7 , arba fenoksi, pakeistas R^7 ; R^7 yra

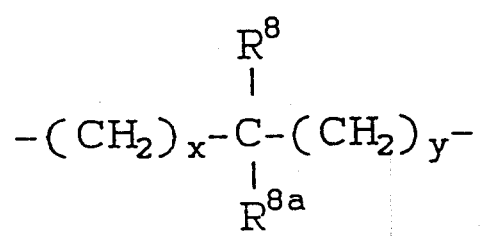


$R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$, $R^{7b}OCD(CH_2)_v-$, $R^{7b}CO(CH_2)_v-$, $R^4R^5N(CH_2)_v-$, $R^{7b}CON(R^4)(CH_2)_v-$, $R^4R^5NCO(CH_2)_v-$, $R^4R^5NCS(CH_2)_v-$, $R^4N(OR^{7b})CO(CH_2)_v-$ ar $R^{7b}CON(OR^{7b})CO(CH_2)_v-$; kur v lygus kaip pažymeta aukščiau;

R^4 , R^{4a} , R^5 yra nepriklausomai vandenilis, C_1-C_{10} alkilas, pakeistas C_1-C_{10} alkilas, kur alkilo pakaitalai yra nuo 1 iki 5 hidroksi, C_1-C_6 alkoksi, fluoras, fenilas, R^1 pakeistas arba R^1 , R^2 nepriklausomai pakeisti fenilu, kur fenilo pakaitalai yra, kaip pažymeta aukščiau, C_1-C_6 -alkanoiloksi, C_1-C_6 -alkoksikarbonilas, karboksi;

R^6 yra vandenilis, C_1-C_{10} alkilas;

A yra



kur x ir y yra nepriklausomai lygūs 0-2;

R^6 ir R^{6a} nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_{10} alkilas, pakeistas C_1-C_{10} alkilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 imidazolilas, indolilas, hidroksi, fluoras, $S(O)_m R^{7a}$, C_1-C_6 alkoksi, fenilas, R^1 pakeistas arba R^1 , R^2 nepriklausomai pakeisti fenilu, C_1-C_6 -alkanoiloksi, C_1-C_6 -alkoksikarbonilu, karboksi; arba R^6 ir R^{6a} gali būti kartu pervesti į $-(CH_2)_t-$ forma, kur t lygus 2; ir R^6 bei R^{6a} nepriklausomai gali būti sujungti į vieną arba abu R^4 ir R^5 alkilo formos tiltelius tarp terminalinio azoto ir A grupės alkilo dalies, kur tiltelis turi nuo 1 iki 5 anglies atomų; ir farmacijoje priimtinos jo druskos.

Iki šiol, be to, tinkami šio išradimo junginiai yra realizuojami aukščiau minėtoje struktūrinėje formulėje, kada:

n lygus 0 arba 1;

p lygus 0-2;

q lygus 1;

w lygus 1;

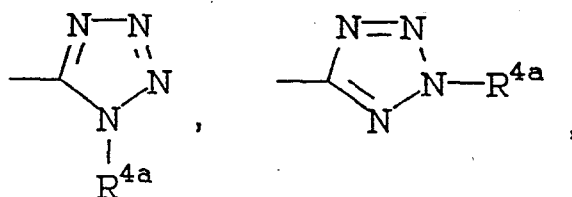
X lygus $S(O)_m$, $-CH=CH-$;

m lygus 0 arba 1;

R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} ir R^{2b} nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_1-C_7 alkilas, C_1-C_3 perfluoralkilas, $-S(O)_m R^{7a}$, $R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$, fenilas ar pakeistas fenilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksi arba hidroksi;

R^{7a} ir R^{7b} nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_6 alkilas, pakeistas C_1-C_6 alkilas, kur pakaitalai yra fenilas; fenilas ir v yra lygūs 0 ar 1; R^{3a} ir R^{3b} yra nepriklausomai vandenilis ar R^7 ;

R^7 lygus



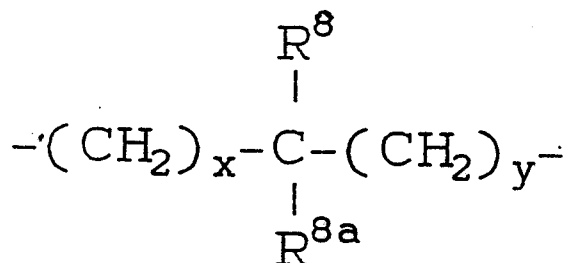
$R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$, $R^{7b}OCO(CH_2)_v-$, $R^{7b}CO(CH_2)_v-$,
 $R^aR^bN(CH_2)_v-$, $R^{7b}CON(R^a)(CH_2)_v-$, $R^aR^bNCO(CH_2)_v-$ ar
 $R^aN(OR^{7b})CO(CH_2)_v-$; kur v lygus kaip aprašyta aukščiau;

R^a , R^b nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_{10} alkilas, pakeistas
 C_1-C_{10} alkilas, kur alkilo pakaitalai yra nuo 1 iki 3 hidroksi,
 C_1-C_3 alkoksi, fluoras, fenilas, R^1 pakeistas arba R^1 , R^2 neprik-
 lausomai pakeisti fenilu, kur fenilo pakaitalai yra lygūs kaip
 pažymėta aukščiau;

R^{a*} yra vandenilis, C_1-C_{10} alkilas, pakeistas C_1-C_{10} alkilas, kur
 alkilo pakaitalai yra nuo 1 iki 3 hidroksi;

R^c yra vandenilis;

A yra



kur x ir y yra nepriklausomai lygūs 0-1;

R^8 ir R^{8a} nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_{10} alkilas, pakeis-
 tas C_1-C_{10} alkilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 imidazolilas,
 indolilas, hidroksi, fluoras, $S(O)_mR^{7a}$, C_1-C_6 alkoksi, fenilas,
 R^1 pakeistas arba R^1 , R^2 nepriklausomai pakeisti fenilu, C_1-C_3 -
 alkanoiloksi, C_1-C_6 -alkoksikarbonilu, karboksi; arba R^8 ir R^{8a}
 gali būti kartu pervesti į $-(CH_2)_t-$ forma, kur t lygus 2; ir R^8
 bei R^{8a} nepriklausomai gali būti sujungti į vieną arba abu R^a ir
 R^b alkilo formos tiltelius tarp terminalinio azoto ir A grupės
 alkilo dalies, kur tiltelis turi nuo 1 iki 5 anglies atomų;
 ir farmacijoje priimtinos jo druskos.

13

Augimo hormona išskiriantys priimtinausi šio išradimo jun-
giniai yra:

1.

3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

2.

2-(R)-amino-3-hidroksi-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas;

3.

2(R)-amino-3-fenil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas;

4.

2(R)-amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas;

5.

3-(2-hidroksietil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-(2-hidroksietil)-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

6.

3-(2-hidroksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

7.

2-amino-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas;

8.

3-amino-3-metil-N-[7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

9.

3-amino-3-metil-N-[7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

10.

3-amino-3-metil-N-[6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

11.

3-benzilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

12.

3-amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-4-okso-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas;

13.

3-(2(R)-hidroksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

14.

3-(2(S)-hidroksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

15.

3-(2(R),3-dihidroksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

16.

3-(2(S),3-dihidroksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

17.

3-(3(S)-hidroksibutil)amino-3-metil-N-[7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

18.

3-(3(S)-hidroksibutil) amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

19.

3-amino-3-metil-N-[7-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

20.

3-(2(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[7-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

21.

3-(2(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

22.

2-(3(R)-hidroksibutil) amino-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas;

23.

2-(3(S)-hidroksibutil) amino-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas;

24.

3-Amino-3-metil-N-[7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

25.

3-(2(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

26.

3-(3(S)-hidroksibutil) amino-3-metil-N-[7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

27.

Kinuklidin-N'-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-karboksamidas;

28.

3-(2-fluorpropil) amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

29.

3-(2-metoksipropil) amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

30.

3-(2-hidroksi-2-metilpropil) amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

31.

4'-[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

32.

4'-[[3(R)-[[3-[(2(R)-hidroksi-propil) amino]-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

33.

4'-[[3(R)-[[3-[(2(S),3-dihidroksi-propil) amino]-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

34.

N-etil-4'-[[3(R)-[(3-amino)-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

35.

N-etil-4'-[[3(R)-[[3-[(2(S),3-dihidroksi-propil) amino]-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

36.

N-metil-4'-[[[3(R)-[[[3-[(2(S),3-dihidroksipropil) amino]-3-metil-1-oksobutil] amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]-metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

37.

3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-hidroksimetil[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

38.

3-(2(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-hidroksimetil[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

39.

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-aminometil[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

40.

3-(2(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-aminometil[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

41.

4'-[[[3(R)-[[[3-[(2(S),3(S),4-trihidroksibutil) amino]-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

42.

4'-[[[3(R)-[[[3-[(3-hidroksibutil) amino]-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

43.

3-Amino-3-metil-N-[2,3-dihidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

44.

3-(2(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[2,3-dihidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

45.

N-etil-4'-[[3(R)-[[3-[(2(S),3-dihidroksipropil) amino]-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3-dihidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

46.

3-(2(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-4-okso-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il] butanamidas;

47.

3-(2(S)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-4-okso-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]butanamidas;

48.

N-etil-4'-[[3(S)-[[3-[(2(S),3-dihidroksipropil)-amino]-3-metil-1-oksobutil) amino]-3,4-dihidro-4-okso-1,5-benzotiazepin-5(2H)-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

49.

4'-[[3(S)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil) amino]-3,4-dihidro-4-okso-1,5-benzotiazepin-5(2H)-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

50.

4'-[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-tioamidas;

51.

N-hidroksi-4'-[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

52.

N-hidroksi-4'-[[3(R)-[[3-[(2(S),3-dihidroksipropil) amino]-3-metil-1-oksobutil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

53.

N-hidroksi-4'-[[3(R)-[[3-[(2(R)-hidroksipropil) amino]-3-metil-1-oksobutil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas;

54.

3-(2(R) hidroksipropil) amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,4-diokso-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas;

55.

3-amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,4-diokso-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas;

56.

3-amino-3-metil-N-[7-metiltio-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

57.

3-(2-(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[7-metiltio-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

58.

3-(2(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[7-metilsulfinil-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

59.

3-amino-3-metil-N-[7-metilsulfinil-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

60.

3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(acetilaminometil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

61.

3-(2(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(acetilaminometil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

62.

3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(benzoilaminometil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

63.

3-(2(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(benzoilaminometil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

64.

3-amino-3-metil-4-hidroksi-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

65.

2-Amino-2-metil-3-hidroksi-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas;

66.

3-(2(R)-hidroksipropil)amino-3-metil-4-hidroksi-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas;

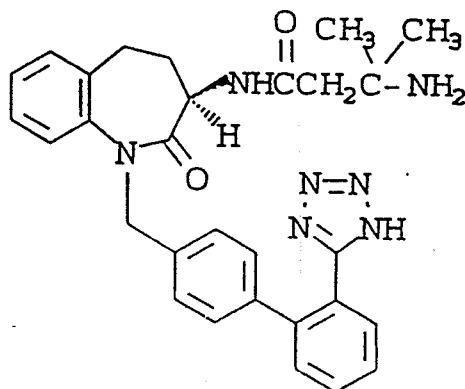
67.

2-(3-hidroksibutil) amino-2-metil-3-hidroksi-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas;

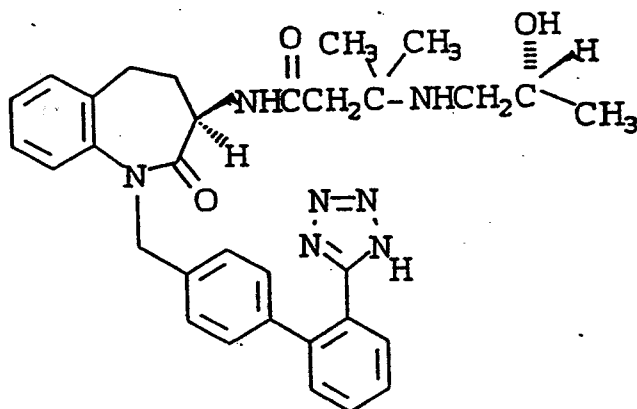
ir farmacijoje priimtinos šių junginių druskos.

Naudojamos terminologijos pavyzdžiai pateikiami žemiau:

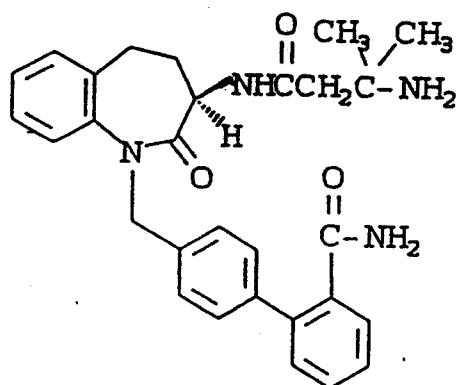
3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il] butanamidas;



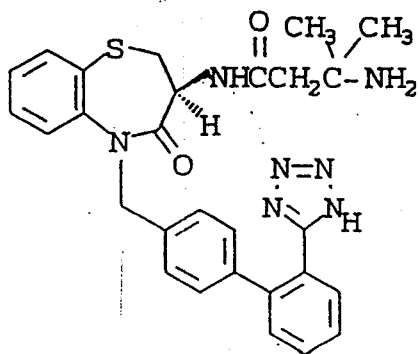
3-(2(R)-hidroksipropil) amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il] metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il] butanamidas;



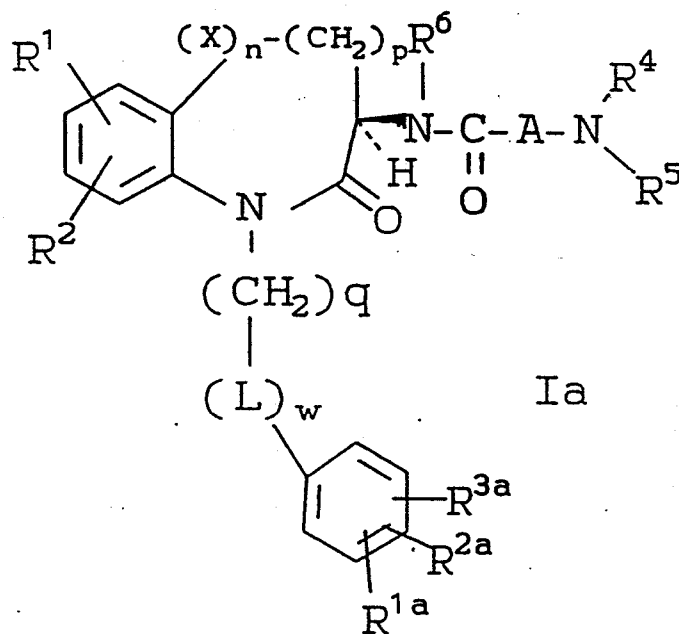
4'-[[3-(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamid;



3-amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-4-okso-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas;



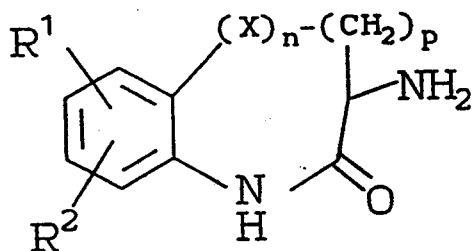
Šio išradimo visi junginiai turi mažiausiai vieną asimetrinį centrą, kaip pažymėta žvaigždute aukščiau esančioje struktūrinėje formulėje I. Molekulėje papildomi asimetriniai centrai gali rasti priklausomai nuo įvairių molekules pakaitalų prigimties. Kiekvienas toks asimetrinis centras gali duoti du optinius izomerus ir yra numatyta, kad visi tokie optiniai izomerai, kaip išskirta - grynai optiniai izomerai ar jų raceminiai mišiniai - bus ištraukti iš šio išradimo apimtį. Asimetrinio centro, pavaizduoto žvaigždute I formulėje, atveju buvo rasta, jog junginys, kuriame 3-amino pakaitalas yra aukščiau struktūros plokštumos, kaip matyti I a formulėje, yra labiau aktyvus ir todėl labiau tinkamas, negu junginys, kuriame 3-amino pakaitalas yra žemiau struktūros plokštumos. Pakaitale $(X)_n$, kada $n = 0$, asimetrinis centras yra žymimas kaip R-izomeras. Kada $n = 1$, šis centras bus žymimas pagal R/S kriterijų, kaip R arba S, priklausomai nuo X reikšmės.



Šie junginiai bendrai yra išskirti farmacijoje priimtinoje jų rūgštinių druskų formoje; druskos yra gautos, naudojant neorganines ir organines rūgštis. Tokios rūgštys yra: druskos, azoto, sieros, fosforo, skruzdžių, acto, trifluoroacto, propiono, maleino, gintaro, maloninė ir panašios rūgštys. Be to, kai kurie

Junginiai, turintys rūgštine funkcija, kaip pav., karboksi ar tetrazolas, gali būti išskirti savo neorganinės druskos formoje, kurioje kompleksadarys gali būti atrinktas iš natrio, kalio, ličio, kalcio, magnio ir pan., kaip kad ir iš organinių bazių.

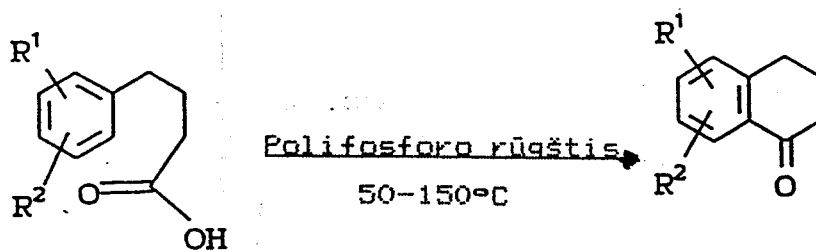
Šio išradimo junginiai (I) yra gaunami iš amino-laktamo tarpininkų, tokių, kaip kad II formulės junginiams. Tokių tarpininkų gavimas yra aprašytas sekančiose reakcijos schemose.



II

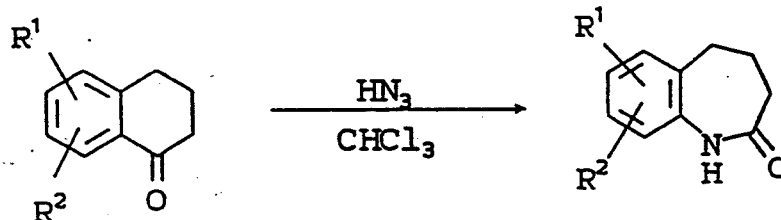
Benzolaktamai 3, kurių laktamas yra septynių narių žiedas, yra tinkamai paruošiami iš pakeistų tetralonų 2, naudojant žinomas operacijas. Kai kuriais atvejais pakeisti tetralonai yra komerciškai prieinami arba yra gaunami iš atitinkamo 4-fenilbutirinės rūgšties pakeisto darinio 1. 1 ciklizacija gali būti įgyvendinta eilės metodu, gerai žinomų iš literatūros, pagalba, apimant veikimą polifosforo rūgštimi prie pakeltos temperatūros, kaip parodyta 1 Schemoje.

1 Schema



1

2



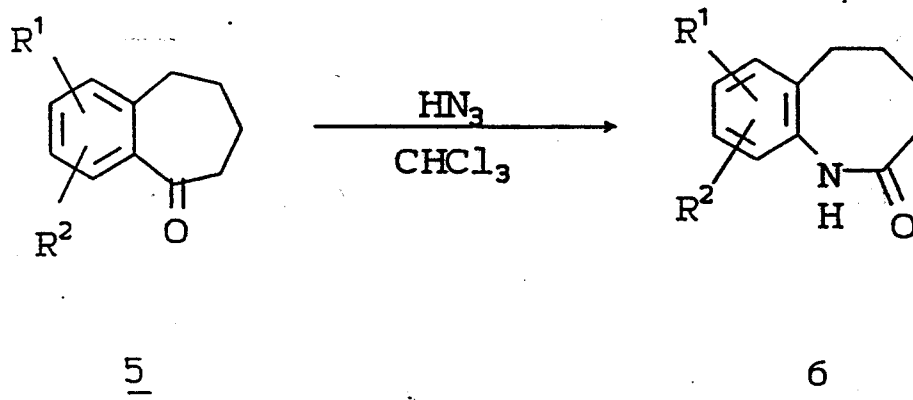
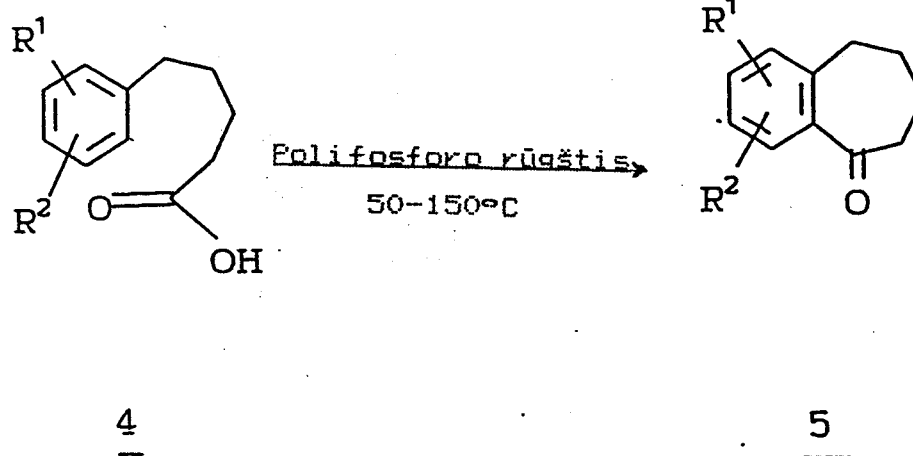
2

3

Pakeistų tetralonų 2 konversija į benzolaktamus 3 gali būti atlikta, naudojant eile specialistams žinomu metodu. Atitinkamas metodas apima hidrazinės rūgšties (Schmidt reakcija) panaudojimą, sudarant pakeistą benzolaktama 3.

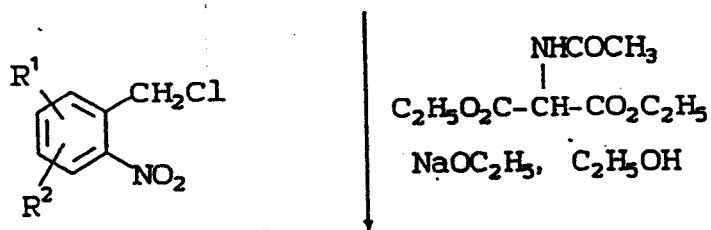
Benzolaktamai, kurių laktamas yra aštuonių narių žiedas (6), yra gaunami, kaip aprašyta D.H.Jones, et al., J. Chem. Soc. C, 2176-2181 (1969), panaudojant transformacijų analogiškas serijas, pradedant nuo pakeisto 5-fenilpentanoinės rūgšties darinio 4, kaip parodyta 2 Schemoje.

2. Schema

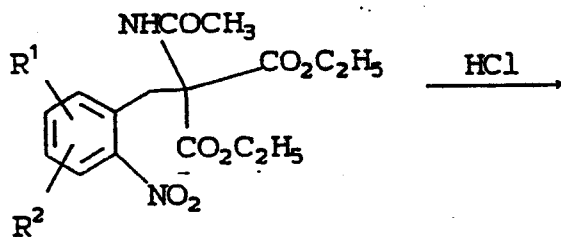


Kaip parodyta 3 schemeje, 3-aminobenzolaktamo analogai, kurių laktamas yra šešių narių žiedas (11), yra gaunami iš 2-nitrobenzilo chlorido (arba bromido) pakeisto darinio Z, naudojant A.L. Davis, et al., Arch. Biochem. Biophys, 102, 48-51 (1963) metodu bei metodus iš čia cituojamų šaltinių.

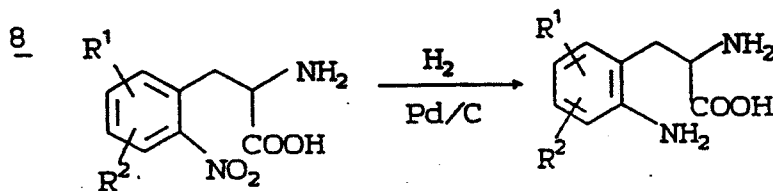
3. Schema



7



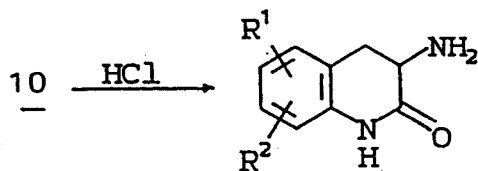
8



8

9

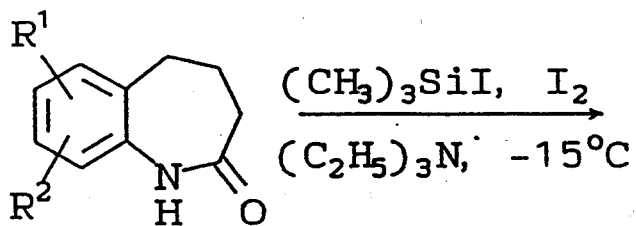
10



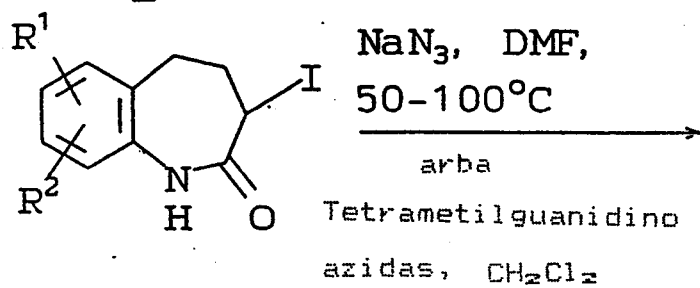
11

Pakeistų benzolaktamų konversija į reikalingus 3-amino darinius gali būti atlikta, naudojant eilę specialistams įprastu metodu, apimant aprašytus Watthey, et al, J. Med. Chem., 28, 1511-1516 (1985) bei remiantis čia cituojama informacija. Vienas bendras kelias eina tarpininkaujant 3-halo (chloro, bromo ar jodo) pusfabrikačiui, kuris vėliau yra išstumiamas nukleofilinio azoto pagalba, tipiškai - azido pagalba. Sėkmingas 3-jodbenzolaktamo tarpininkų 12 formavimo metodas apima benzolaktamo reagavimą su jodtrimetilsilanu ir jodu kiekiiais, atitinkančiais kiekvieno du ekvivalentus, esant žemai temperatūrai, kaip atvaizduota 4 Schemoje, skirtoje septynių narių žiedą turintiems analogams 3.

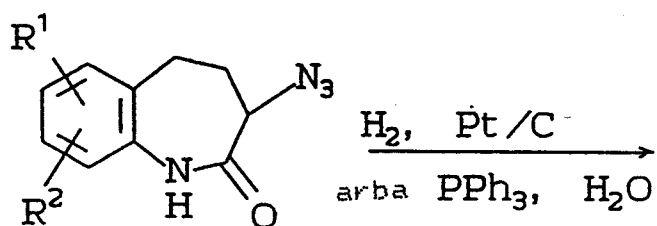
4. Schema



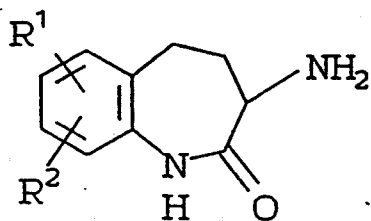
3



12



13

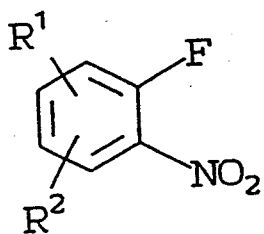


14

Jodbenzolaktamų detalus pervedimas į pageidaujamus aminolaktamo tarpininkus II yra pasiekiamas dviejų pakopų, atvaizduotų 4 schemeje, pagalba. Tipiškai, jodbenzolaktamai 12 yra veikiami natrio azidu, esančiu N,N-dimetilformamide, prie 50-100°C temperatūros, kad gauti 3-azido darinius 13. Alternatyviai, norint gauti panašius rezultatus, gali būti naudojamas tetrametilguanidino azidas tirpiklyje, tokiame, kaip metileno chloridas. Hidrinimas metalo katalizatoriaus, tokio, kaip platina ant anglies, pagalba ar, alternatyviai, veikimas trifenilfosfinu drėgname toluole, sąlygoja amino darinių 14 formavimą. Analogišku aštuonių narių benzolaktamų darinių formavimas yra taip pat įgyvendinamas 4 schemeje parodytais būdais.

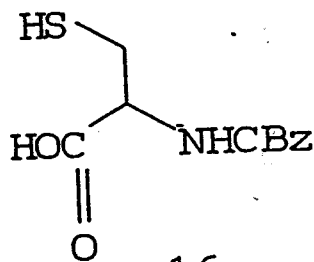
Chirališki aminobenzolaktamai yra gaunami, suskaidant racematus, naudojant specialistams žinomus klasikinius metodus. Pav., skaidymas gali būti atliekamas, formuojant raceminių aminių diastereomerines druskas su optiškai aktyviomis rūgštimis, tokiomis, kaip D- bei L-vyno rūgštis. Absoliutaus stereochemiškumo nustatymas gali būti atliekamas eilės būdu pagalba. Kaip parodyta 5 schemeje, septynių narių žiedo analogas 22 yra gaunamas iš cisteino apsaugoto darinio 16, naudojant metodą, aprašytą Slade, et al, J. Med. Chem., 28, 1517-1521 (1985), bei remiantis čia cituojama informacija (Cbz = benziloksikarbonilas).

5. Schema

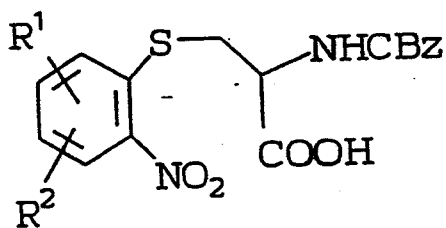
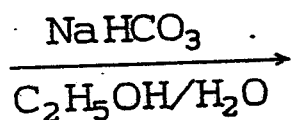


15

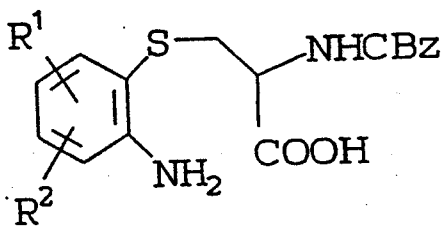
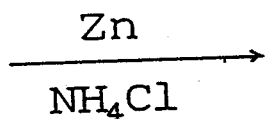
+



16



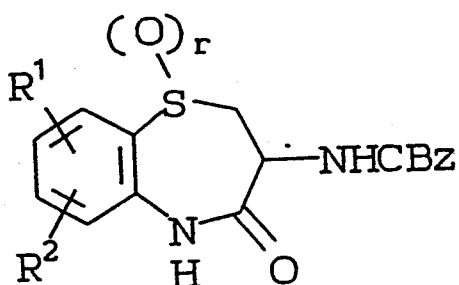
17



18

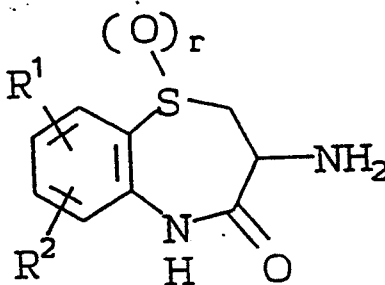
5. Schema (tesinys)

Dicikloheksil-
karbodiimidaz



19 r = 0, 20 r = 1, 21 r = 2

HBr
CH₃COOH

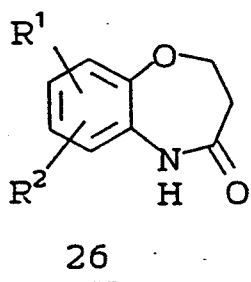
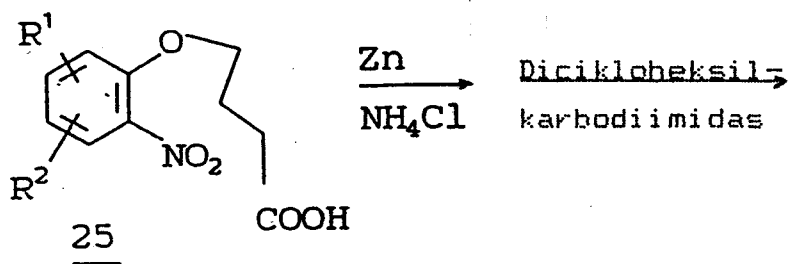


22 r = 0, 23 r = 1, 24 r = 2

Sulfoksido ir sulfono tarpininkai 23 ir 24 yra gaunami, oksiduojant 19 įvairiais oksidatoriais, tokiais, kaip natrio periodatas ar meta-chlorperbonzoinė rūgštis. II Formulės aštuonių narių tarpininkai, kur X yra sierą, gali būti gaunami analogišku būdu, pradedant nuo homo-cisteino darinių.

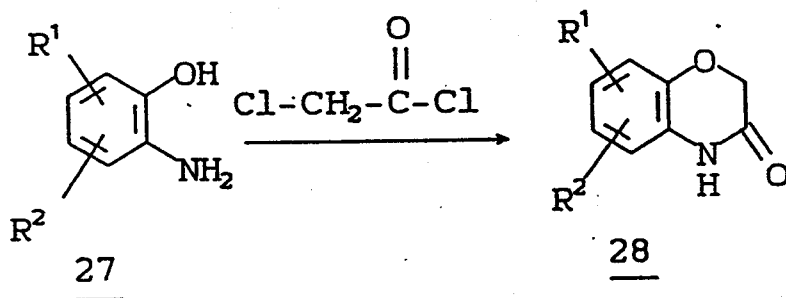
II Formulės tarpininkai, kur X yra deguonies atomas, yra paruošiami metodu, aprašytu literatūroje ir žinomų specialistams, pagalba. Pav., septynių narių analogas 26 gali būti gaunamas iš 3-(2-nitrofenoksi) butirinės rūgšties 25 pakeisto darinio, naudojant J. Ott, Arch. Pharm. (Weinheim. Ger.), 323 (9), 601-603 (1990) metodu.

4 Schema

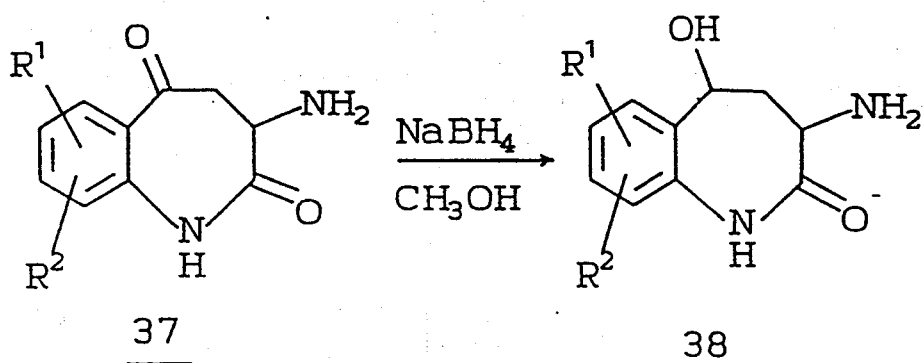


Šešių narių žiedo analogai, kur X yra deguonis (28), gali būti gaunami 2-aminofenolio pakeisto darinio 27 reakcijos su chloracetilo chloridu pagalba, naudojant Huang ir Chang, Synthesis, 10, 851 (1984) metodu bei remiantis čia cituojama informacija. Abiejų - 26 ir 28 - analogų sekanti amino grupių 3 pozicijoje inkorporacija yra atliekama 4 Schemoje aprašytu metodu pagalba.

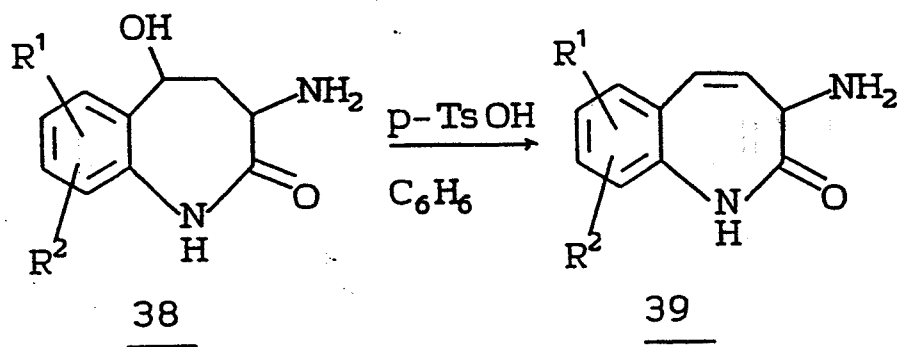
7 Schema



II formulės septynių narių žiedo analogai, kur X yra $\text{C}=\text{O}$, gali būti gaunami iš triptofano darinių, kaip aprašyta Australian Journal of Chemistry, 33, 633-640 (1980). II Formulės septynių narių žiedo analogai, kur X yra $\text{CH}=\text{CH}$, gali būti gaunami iš prieš tai užsimintų analogų, kur X yra $\text{C}=\text{O}$. 37 veikimas cheminiais redukuojančiais agentais, tokiais, kaip natrio borhidridas, poliariniame tirpiklyje, tokiame, kaip metanolis ar etanolis, sąlygoja gavimą redukcijos metu antrinio alkoholio darinio 38 (X = CHOH).

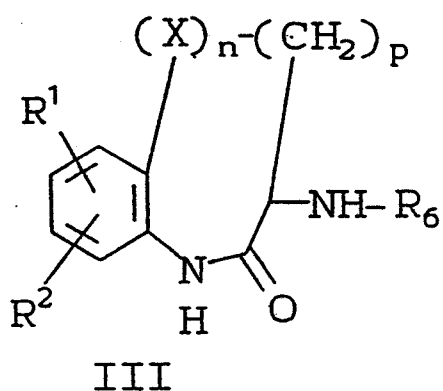
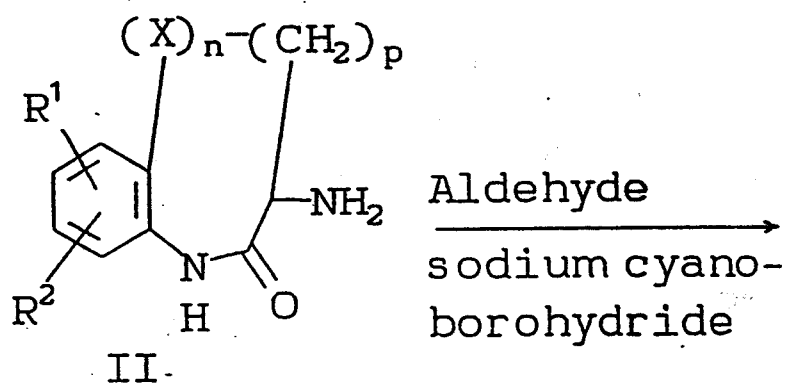


38 dehidratacija gali būti pasiekama kai kuriais metodais, aprašytais literatūroje ir žinomais specialistu. Pav., 38 veikimas inertiniame tirpiklyje, tokiame, kaip benzolas, stipria rūgštimi, tokia, kaip p-toluolsulfoninė rūgštis, sąlygos dehidratacija į nesotų analogą 39.



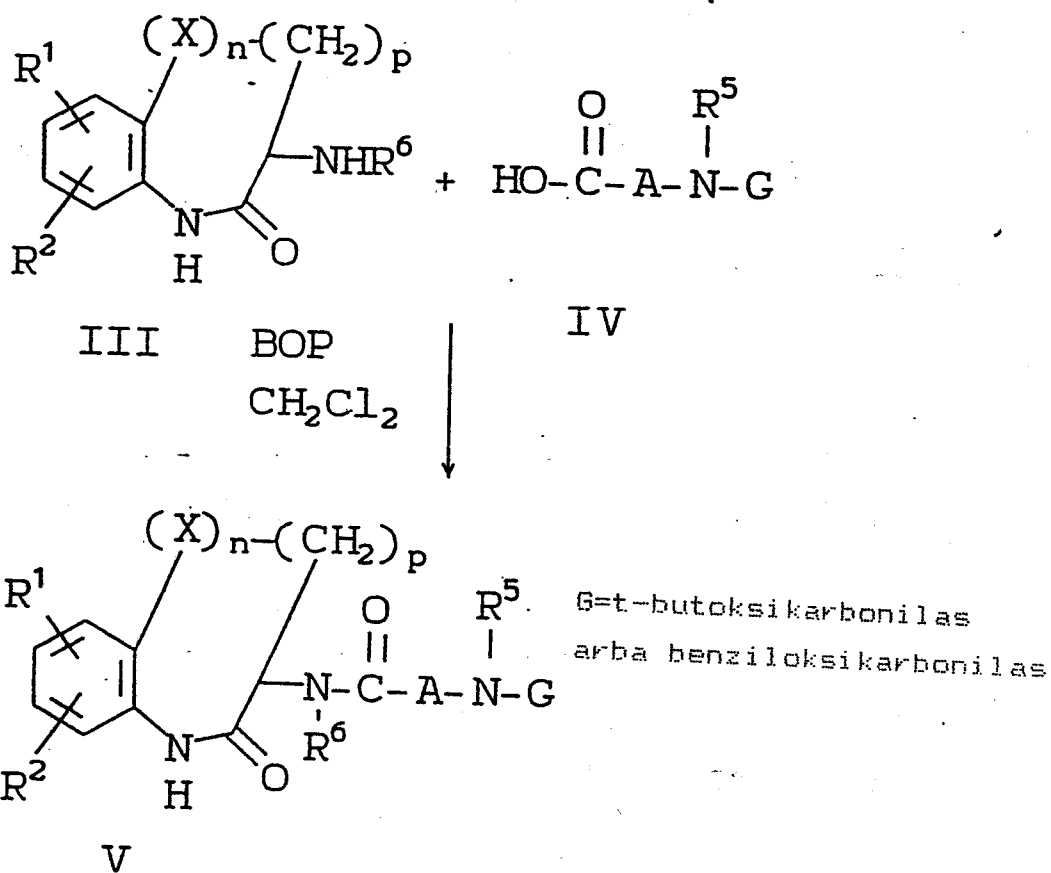
II Formulės tarpininkai toliau gali būti detalizuoti į naujus tarpininkus (III Formulė), kurie turi pakeistą amino grupę (B Schema). II redukcinis alkilinimas aldehidu atliekamas sąlygomis, žinomomis mokslui, pav., katalitiškai hidrinant vandeniliu, esant platinai, paladžiui ar nikeliui, arba naudojant cheminius redukcinius agentus, tokius, kaip natrio cianborhidridas inertiniame tirpiklyje, pav., metanolyje ar etanolyje.

8 Schema



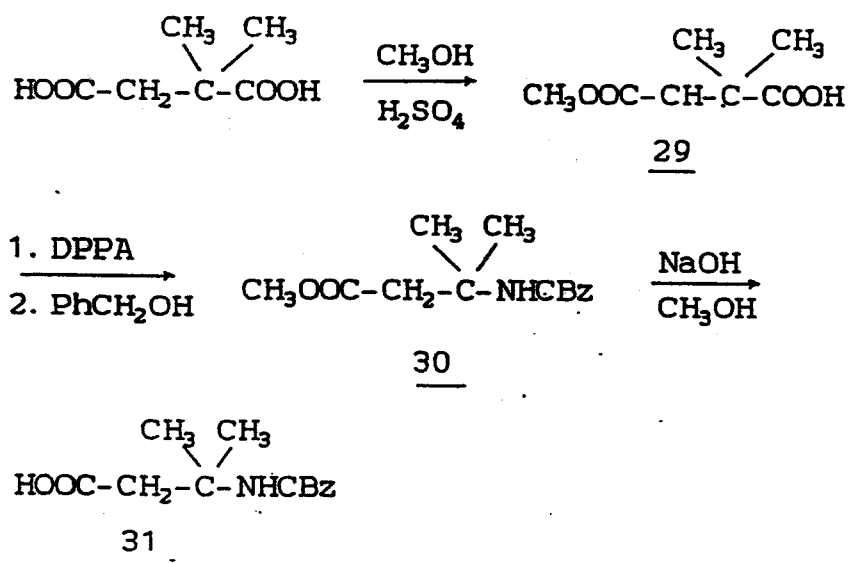
Amino rūgšties šoninės grandies prijungimas prie III Formulės tarpininku yra atliekamas būdu, parodytu 9 Schemoje. Sujungimas yra tinkamai atliekamas, naudojant atitinkamai apsaugotą amino rūgšties darinį, tokį, kaip parodyta IV Formuleje, ir jungimosi reagentą, tokį, kaip benzotriazol-1-iloksitris (dimetilamino) fosfonio heksafluorofosfatą ("BOP") inertiniame tirpiklyje, tokiame, kaip metileno chloridas. Nepageidaujamų pašalinių produktų atskyrimas bei tarpininkų valymas yra atliekamas chromatografiškai ant silikagelio, naudojant momentinę chromatografiją (W.C.Still, M.Kahn ir A.Mitra, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978) arba vidutinio slėgio skystą chromatografiją.

9 Schema



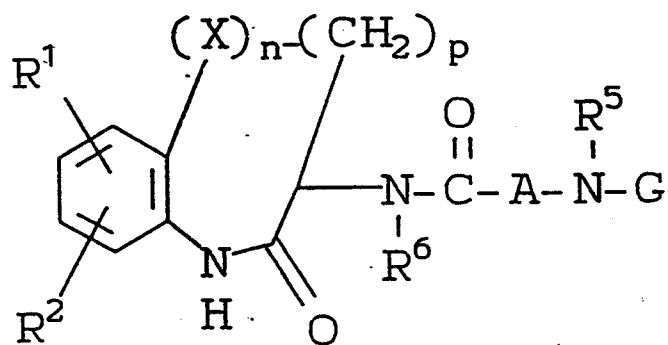
Apsaugoti amino rūgščių dariniai IV daugeliu atvejų yra komerciškai prieinami t-butoksikarbonilo (BOC) arba benziloksikarbonilo (Cbz) formose. Naudingas metodas, paruošiant tinkama šonine grandį 31, yra parodytas 10 Schemoje.

10. Schema



Monometilo esterio 29 iš 2,2-dimetilgintaro rūgšties susidarymas yra pasiekiamas, veikiant metanolinį tirpalą stiprios rūgšties katalitiniu kiekiu, pav., sieros rūgštimi. 29 veikimas difenilfosforilo azidu (DPPA), po to benzilo alkoholiu salygoja benziloksikarbonilo (Cbz) junginio 30 susidarymą. Šarminė hidrolizė su natrio hidroksidu metanolyje duoda produkta 31. VIII Formulės tarpininkai gali būti gaunami, kaip parodyta 11 Schemoje, veikiant pageidaujama laktamo tarpininką V alkilinimo agentu VI, kur L yra tinkama baigiamoji grupė, kaip, pav., Cl, Br, J, O-metansulfonylas ar O-(p-toluolsulfonylas). V Formulės tarpininkų alkilinimas yra tinkamai atliekamas bevandeniame dimetilformamide (DMF), esant bazėms, tokioms kaip natrio hidridas ar kalio t-butoksidas, reakcija vykstant 0.5-24 valandas prie 20-100°C temperatūros. Vykstant alkilinimui, alkilinimo agento VI pakaitalams gali reikėti apsaugos. Tokių apsauginių grupių aprašymą galima rasti: Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley and Sons, New York, 1981.

11. Schema

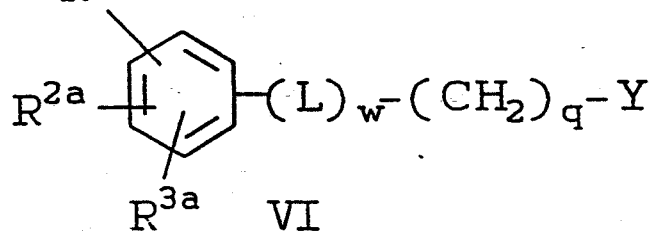


V

1. NaH/DMF

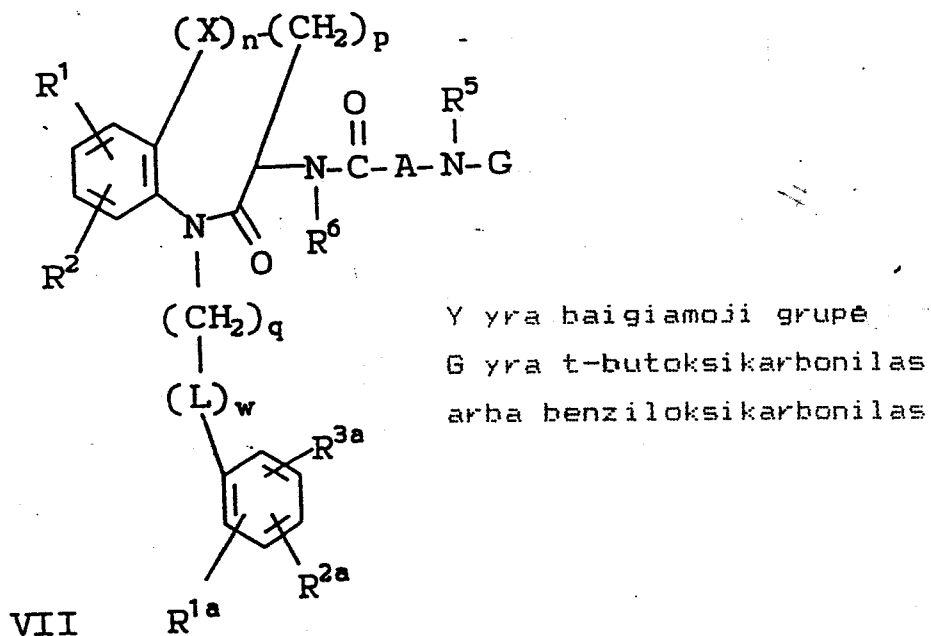


2. R^{1a}

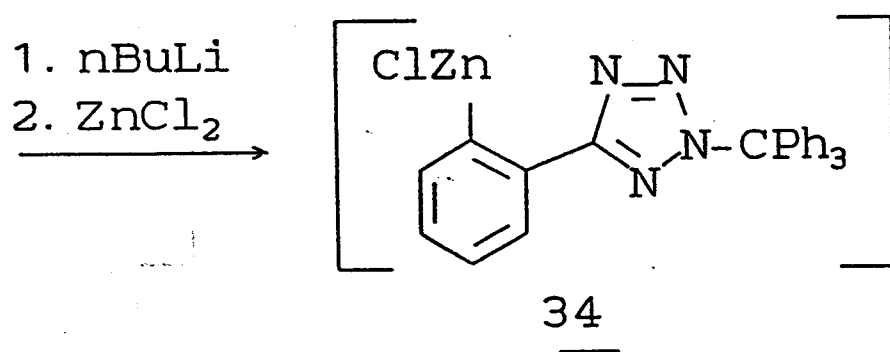
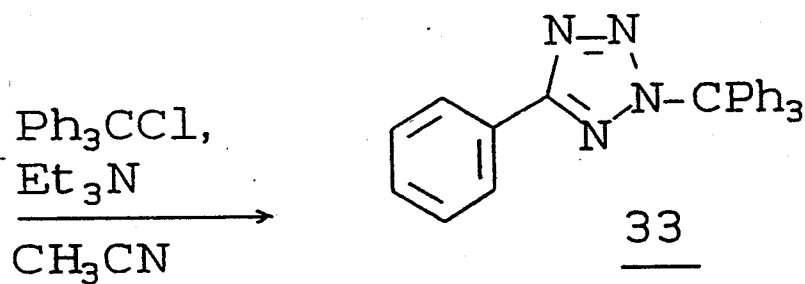
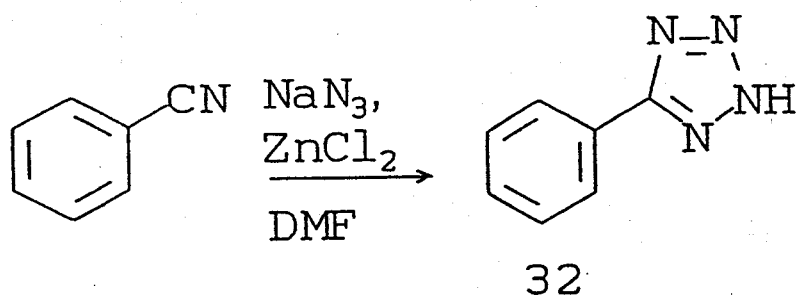


VI

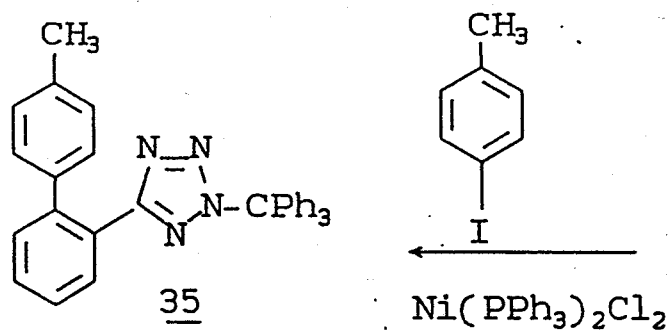
11 Schema (tęsinys)



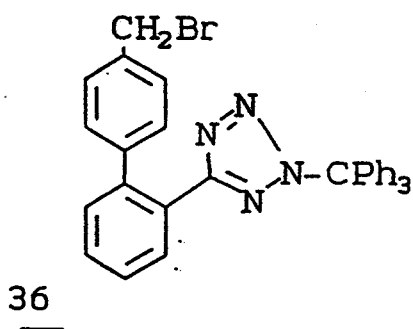
Kai kuriais atvejais alkilinimo agentai VI yra komerciškai prieinami junginiai ar gali būti paruošiami, kaip aprašyta EPO publikacijose 253,310; 291,969; 324,377 bei čia cituojamuose šaltiniuose. Naudingas metodas tinkamo alkilinimo agento 36 paruošimui yra parodytas 12 Schemos reakcijoje bei JAV patente 5,039,814.



12 Schema (tesinys)



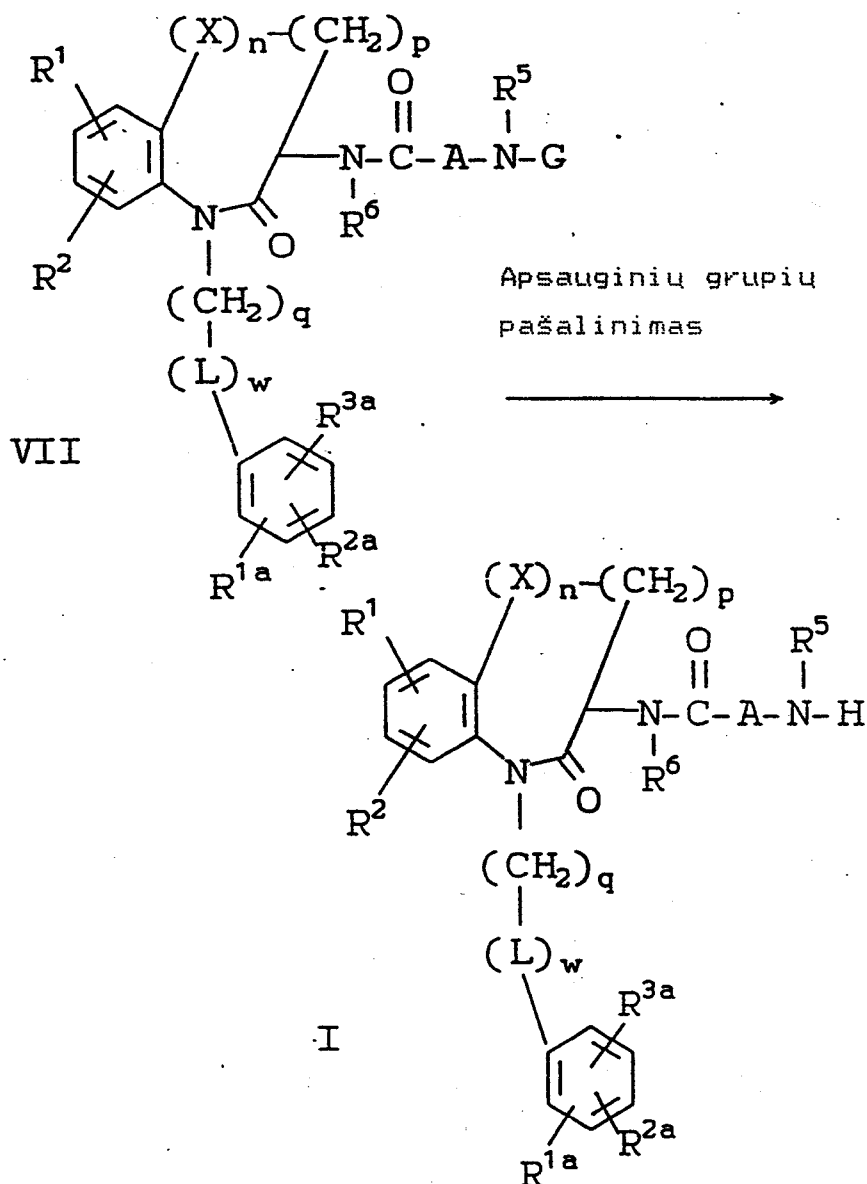
N-bromosukcinimidas
AIBN



Kaip pavaizduota 12 Schemoje, benzonitrilas yra veikiamas natrio azidu ir cinko chloridu, gaunant 5-feniltetrazola 32, kuris yra konvertuojamas į N-tritilo darinį 33, veikiant trifenilmetilo chloridu ir trietilaminu. Cinko reagentas 34 paruošiamas, veikiant n-butilo ličiu, po to cinko chloridu. Jungimas su 4-jodtoluolu, naudojant katalizatorių bis(trifenilfosfino)-nikelio (II) dichloridą, salygoja bifenilo produkto 35 susidarymą, esant gerai išeigai. Reakcija su N-bromosukcinimidu ir AIBN duoda bromidą 36.

Konversija į I Formulės galutinius produktus, kur R^* yra vandenilis, atliekama pašalinant visas tarpininko VII apsaugines grupes vienu metu ar palaipsniui, kaip parodyta 13 Schemoje. Benziloksidkarbonilo grupių pašalinimas gali būti atliekamas visa eile mokslui žinomų metodų, pav., katalitiniu hidrinimu, naudojant vandenilį, esant platinos ar paladžio katalizatoriui protoniniame tirpiklyje, pav., metanolyje. Atvejais, kai katalitinis hidrinimas yra kontraindikuotinas dėl buvimo kito potencialiai reaktyvinio funkcionališkumo, benziloksidkarbonilo grupių pašalinimas taip pat gali būti atliekamas, veikiant bromo vandenilio tirpalu acto rūgštyje. Katalitinis hidrinimas yra taip pat naudojamas, pašalinant N-trifenilmetilo (tritilo) apsaugines grupes. t-butoksidkarbonilo (BOC) apsauginių grupių pašalinimas yra atliekamas, veikiant tirpalą (tirpiklis, pav., metileno chloridas ar metanolis) stipria rūgštimi, tokia, kaip druskos rūgštis ar trifluoroacto rūgštis. Sąlygos, reikalingos kitų apsauginių grupių, kurios gali egzistuoti, pašalinimui, gali būti randamos šaltinyje Protective Groups in Organic Synthesis.

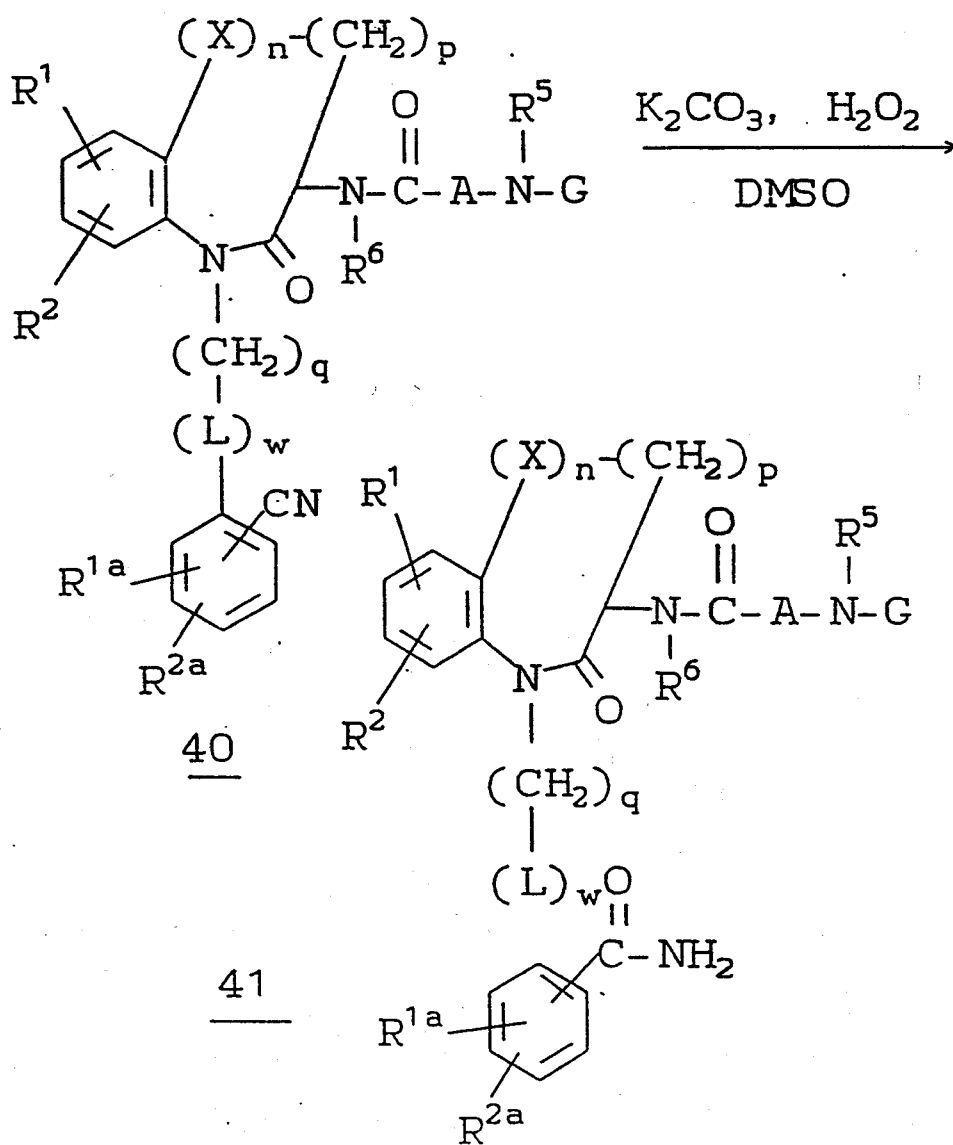
13 Schema



I Formulės junginiai, kur R^4 ir R^5 yra vandenilis, gali būti vėliau paruošti redukciniu alkilimo aldehydu pagalba, naudojant prieš tai minėtas procedūras, arba alkilimo metodais, tokiais kaip reakcija su įvairiais epoksidais. Produktai, gauti hidrochlorido ar trifluoracetato druskų pavidalu, yra tinkamai išvalomi, naudojant aukštos skiriamosios galios skystos chromatografijos (HPLC) reversinę fazę arba rekristalizaciją.

I Formulės junginiai, kur R^{3a} ar R^{3b} yra priimami kaip $R^4R^5NCO(CH_2)_v$ ir V lygus 0, gali būti gaunami įvairiais metodais. Pav., kaip parodyta 14 Schemoje, 41 junginys, kur R^4 ir R^5 abu yra vandeniliai, yra tinkamai paruošiamas, hidrolizuojant nitrilo pirmtaką 40.

14 Schema

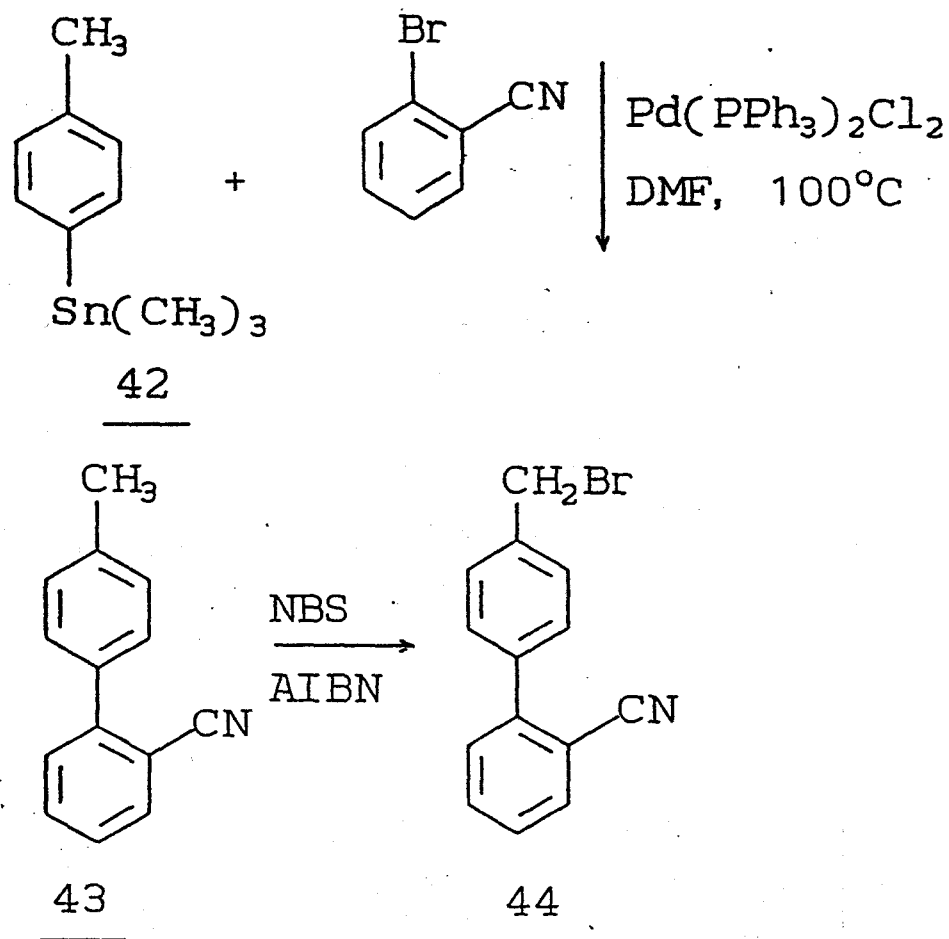


65

Tokiu būdu, nitrilo **40** veikimas vandenilio peroksidu ir stipria baze., pav., kalio karbonatu, poliariniame tirpiklyje, pav., dimetilsulfoksido, prie 25-150°C temperatūros salygoja amido darinio **41** susidarymą. Pirmtakas **40** gali būti paruoštas iš atitinkamo alkilinto agento VI, kur R³ yra cianas, kaip aprašyta 11 Schemoje.

Naudingas metodas paruošti alkilintą agenta **44** yra pavaizduotas 15 Schemoje.

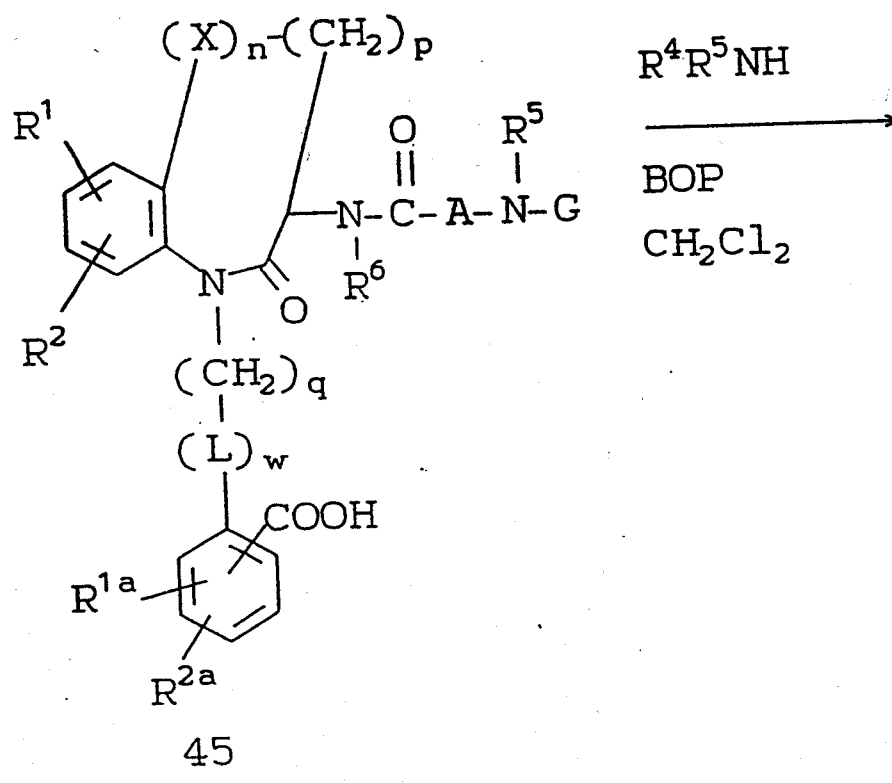
15 Schema



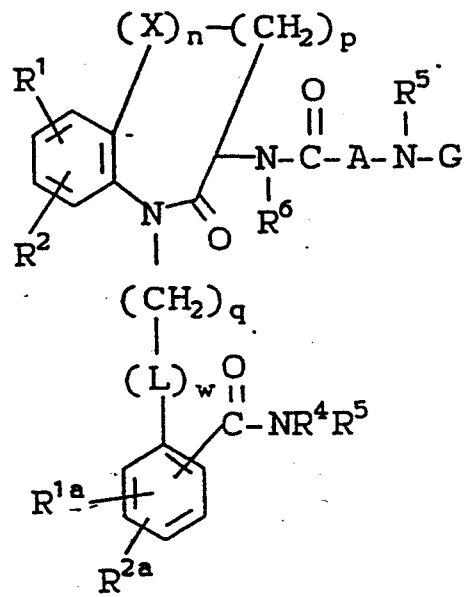
Tokiu būdu, 4-(metilfenil) trimetilstanato 42 reakcija su 2-brombenzonitrilu, ištirpintu dimetilformamide, prie 100°C temperatūros, esant bis-trifenilfosfino paladžio (II) chloridui, salygoja susijungimą į bifenilnitrila 43, esant gerai išeigai. Konversija į bromida 44 yra atliekama, veikiant N-bromsukcinimidu ir esant radikalo iniciatoriui, pav., azobisisobutironitrilui (AIBN) refliuksuojančiame anglies tetrachloride.

I formulės junginiai, kur R^{3a} ar R^{3b} yra priimami kaip $R^4R^5NCO(CH_2)_v$ ir v lygus 0 ir R^4 ir / ar R^5 nėra vandenilis, yra gaunami iš atitinkamų karboksilinės rūgšties darinių 45, kaip parodyta 16 Schemoje.

16 Schema



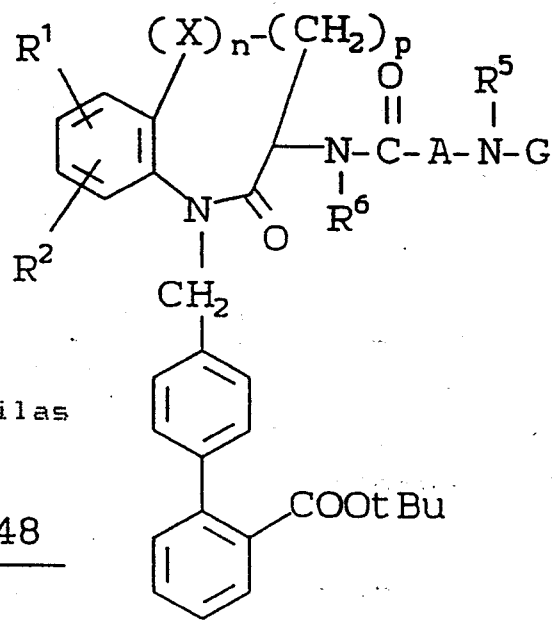
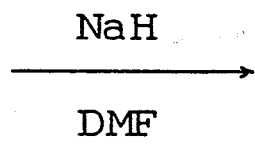
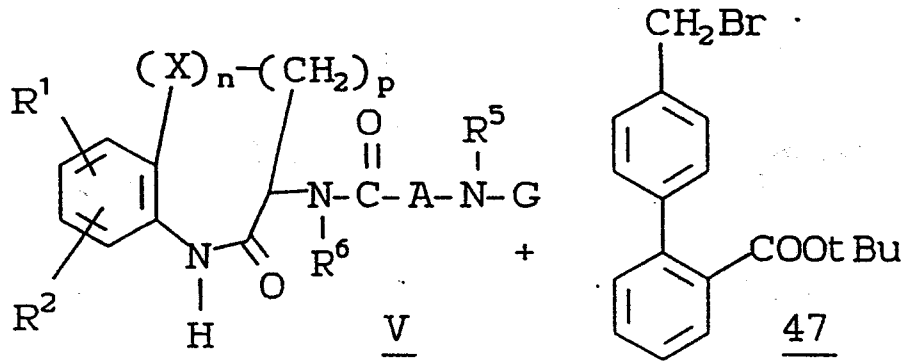
16 Schema (tesinys)



46

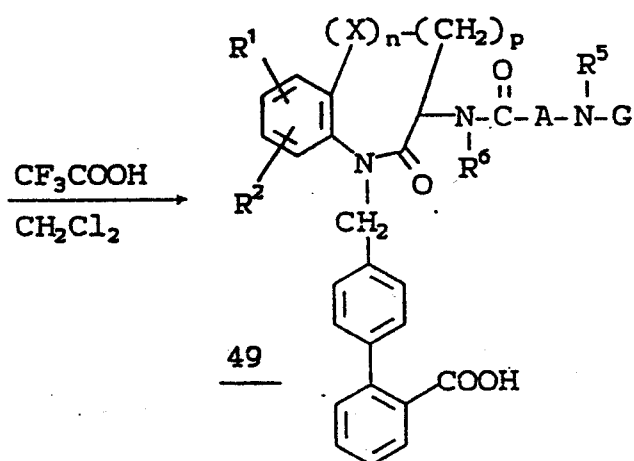
Karboksilinės rūgšties darinio 45 jungimasis su R^4R^5NH yra tinkamai atliekamas, naudojant jungiamąjį reagentą, pav., benzotriazol-1-iloksi-tris (dimetilamino) fosfonio heksafluorofosfata ("BOP") inertiniame tirpiklyje, pav., metileno chloride. Reikalingi karboksilinės rūgšties pirmtakai gali būti paruošiami, kaip parodyta 17 Schemoje, bifenilo junginiui 49.

17. Schema



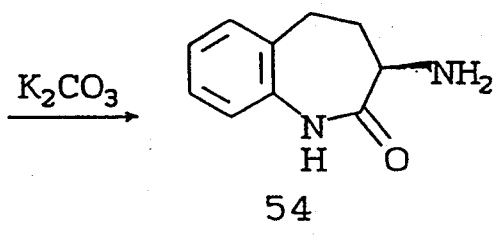
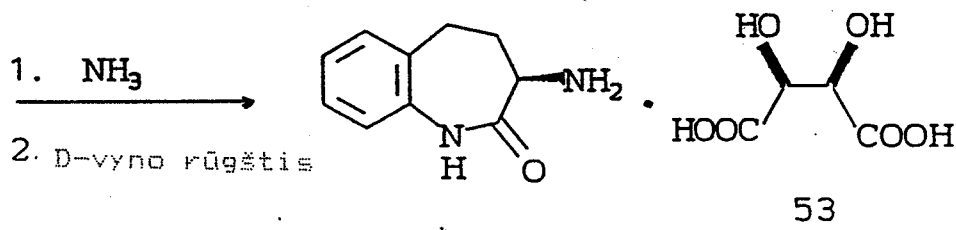
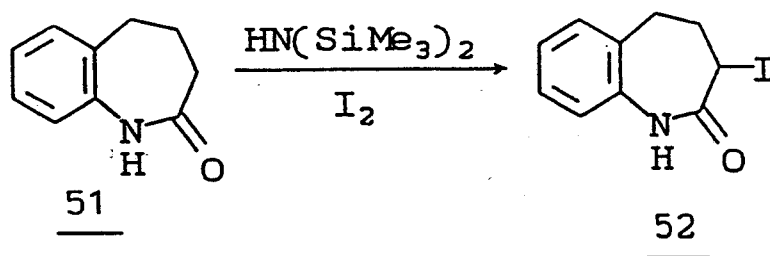
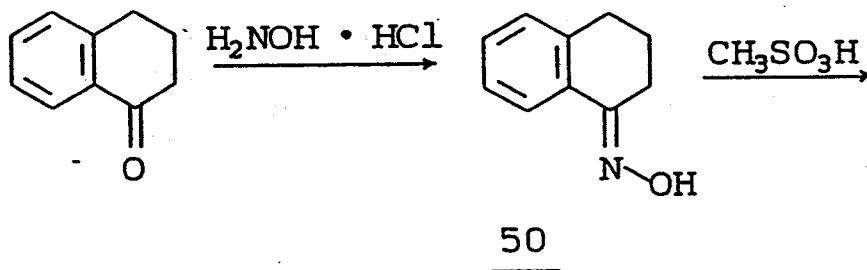
G yra benzilokarbonilas

17 Schema (tesinys)



V alkilinimas t-butil 4'-brommetilbifenil-2-karboksilatu 4Z (paruoštu pagal EPO publikacija 324,377), esant natrio hidridui, kaip prieš tai aprašyta 11 Schemoje, duoda 4R su gera išeiga. t-butilo eterio hidrolizė yra tinkamai atliekama, veikiant stipria rūgštimi, pav., trifluoracto rūgštimi inertiniame tirpiklyje, pav., metileno chloride. Pažymėtina, jog tuo momentu apsauginė grupė G turi būti inertiška stipriai rūgštinėms sąlygoms, pav., G yra benziloksikarbonilas (Cbz). Naudingas chiralinio tarpininko 54 paruošimas pavaizduotas 18 Schemoje.

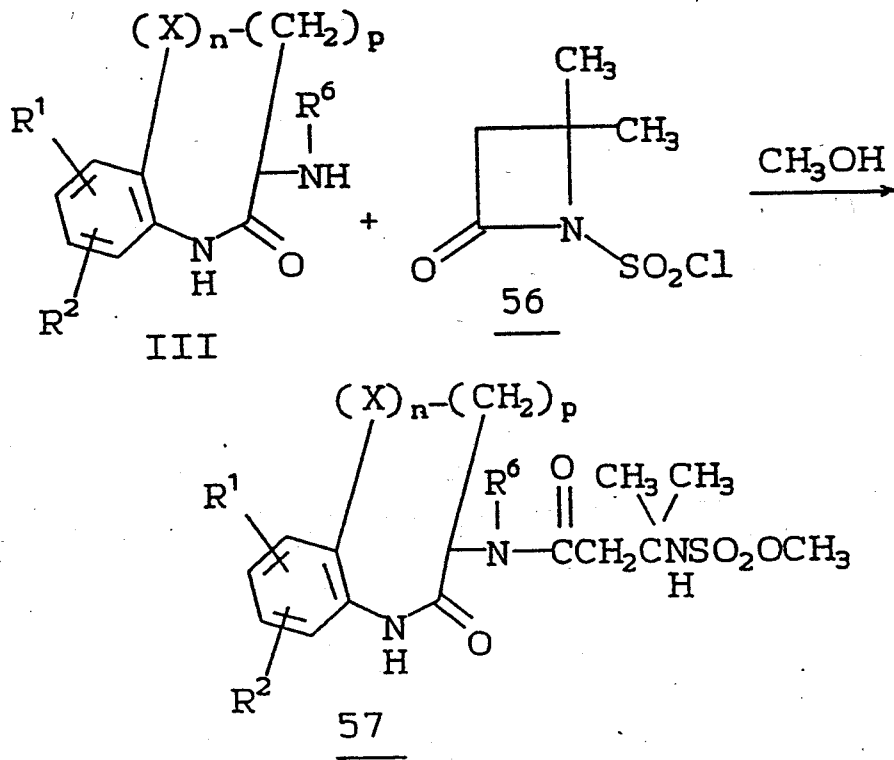
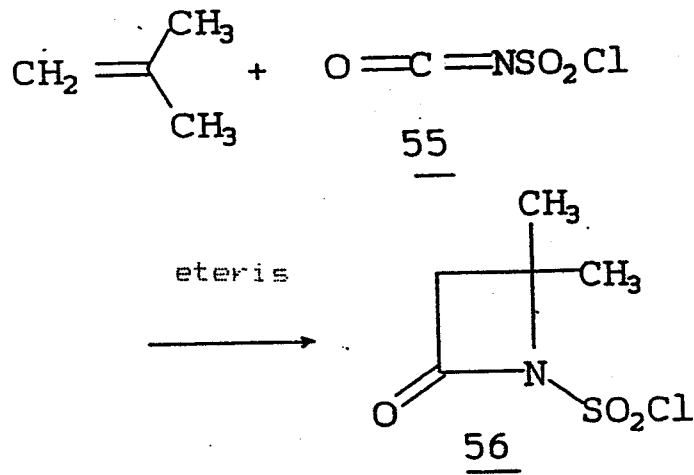
18 Schema



1-tetralono konversija į septynių narių benzolaktamą 51 yra atliekama oksimo tarpininko 50 Beckman persigrupavimo pagalba. 51 veikimas jodu ir heksametildisilazanu duoda 3-jodo darinį 52, kuris nuosekliai veikiamas amoniaku bei D-vyno rūgštimi, norint po rekrystalizacijos gauti diastereomerinę D-tartrato druską 53. Laisvo amino 54 išskyrimas yra atliekamas, neutralizuojant D-tartrato druską kalio karbonatu, po to atliekant ekstrakciją.

Patobulintas būdas gauti junginiam, turintiems 3-amino-3-metilbutanamido šoninę grandį, pavaizduotas 19 schemeje.

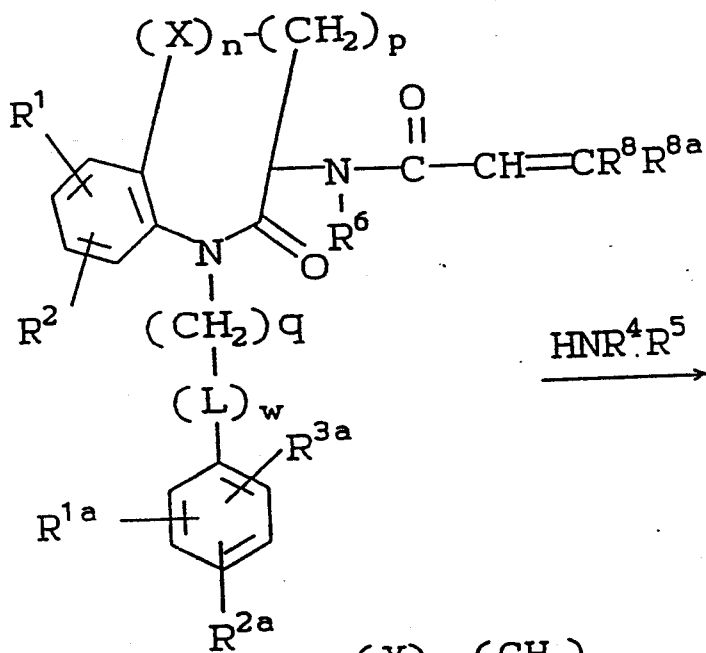
19 Schema



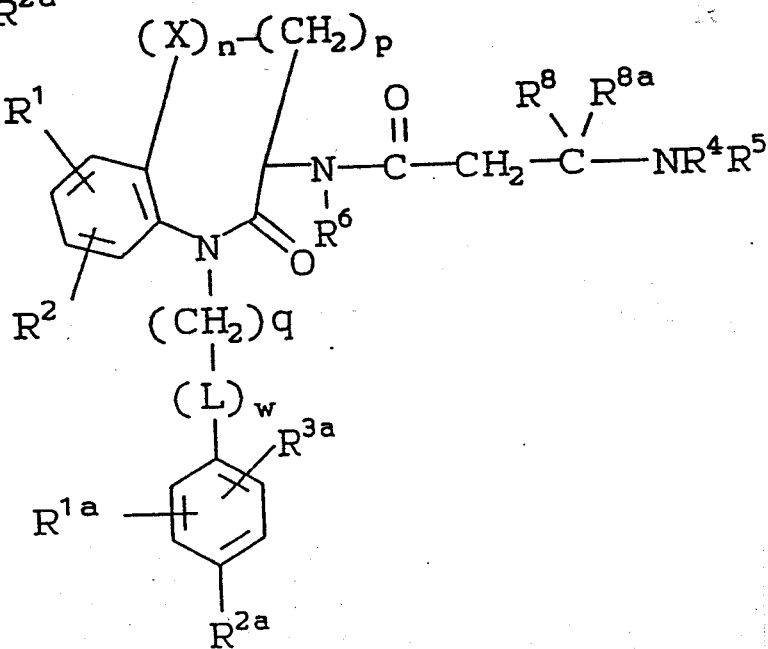
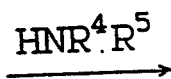
17

Izobutileno reakcijos su N-chlorsulfonilizocianatu 55 eteryje metu gaunamas azetidino darinys 56. III Formulės tarpininkai po to gali reaguoti su 56, sudarant tiesiogiai 3-metil-3-aminobutanamido tarpininkus 57. Pagalbinio metoksisulfonilo pašalinimas yra tinkamai atliekamas, veikiant vandenine rūgštimi, pav., 6N druskos rūgštimi. Metoksisulfonilo grupė taip pat funkcionuoja kaip apsauginė grupė, kuri yra inertiška naudojamos bazinėse sąlygose sekančioje alkilavimo stadijoje, kaip parodyta 11 Schemoje.

Alternatyvus būdas gauti I Formulės sub-klasės junginiam gali būti pavaizduotas IX Formule, kaip parodyta 20 Schemoje.



VIII



IX

Tokiu būdu, VIII Formulės tarpininkų reakcija su grynu HNR^4R^5 arba poliariniame tirpiklyje, tokiame kaip dimetilsulfoksidas, prie 50–200°C temperatūros įgalina su Michael priedu gauti IX Formulės junginius. VIII Formulės junginiai gali būti patys gaunami transformacijų, pavaizduotu 9 ir 11 Schemose, pagalba.

Yra pažymėta, jog pirma vykstančių reakcijų schemų eilė nėra svarbi; specialistų kompetencijos ribose yra reakcijų eilės keitimas, norint palengvinti reakcija arba išvengti nepageidaujiamų reakcijos produktų.

I Formulės augimo hormoną išskiriantys junginiai yra naudingi in vitro kaip unikalios priemonės, išsiaiškinant, kaip yra reguliuojama augimo hormono sekrecija hipofizio lygyje. Tai apima panaudojimą, įvertinant augimo hormono sekrecijos įtaką nuo daugelio faktorių, pav., amžiaus, lyties, maitinimo faktorių, gliukozės, amino rūgščių, riebalinių rūgščių bei pasninkaujant ir nepasninkaujant. Be to, šio išradimo junginiai gali būti naudojami įvertinant, kaip kiti hormonai pakeičia augimo hormoną išskiriantį aktyvumą. Pav., jau buvo nustatyta, jog somatostatinas inhibuoja augimo hormono išsiskyrimą. Kiti hormonai, kurie yra svarbūs ir reikalinga ištirti jų poveikį į augimo hormono išsiskyrimą, apima gonadotropinius hormonus, pav., testosteroną, estradiolą ir progesteroną; adrenalinius hormonus, pav., kortizoną ir kitus kortikoidus, epinefriną ir norepinefriną; 12-ės žarnos ir virškinimo trakto hormonus, pav., insuliną, gliukagoną, gastriną, sekretiną; vazoaaktyvius žarnų peptidus, pav., bombeziną; ir tiroidinius hormonus, pav., tiroksiną ir trijodtiroziną. I Formulės junginiai gali būti taip pat naudojami, tyrinėjant galimus neigiamus ar pozityvius kai kurių hipofizio hormonų grįžtamojo ryšio efektus, pav., augimo hormono bei endorfino peptidų efektus į hipofizį, keičiant augimo hormono išsiskyrimą. Ypatinga mokslinė svarba turi šių junginių panaudojimas aiškinant subląstelinis mechanizmus, tarpininkaujant augimo hormono išsiskyrimui.

I Formulės junginiai gali būti skiriami gyvūnams, apimant žmogų, kad išsiskirtų augimo hormonas in vivo. Pav., junginiai gali būti skiriami komerciškai svarbiems gyvuliams, pav., kiaulėms, stambiesiems raguočiams, avims ir pan., kad pagreitinti

ir padidinti jų augimo greitį ir masta bei padidinti tokiems gyvuliams pieno produkavimą. Be to, šie junginiai gali būti skiriami žmonėms in vivo kaip diagnostinė priemonė, kad tiesiogiai nustatyti, ar hipofizis sugeba išskirti augimo hormona. Pav., I Formulės junginiai gali būti skiriami in vivo vaikams. Serumų pavyzdžiai, imami prieš ir po tokio skyrimo, gali būti ištirti augimo hormono atžvilgiu. Augimo hormono kiekio palyginimas kiekviename iš šių pavyzdžių bus svarbus, tiesiogiai įvertinant pacientų hipofizio sugebėjimą išskirti augimo hormona.

Atitinkamai savo apimtimi šis išradimas apima farmacinės kompozicijas, turinčias kaip aktyvų ingredientą mažiausiai viena I Formulės junginių, asocijuotų su farmaciniu nešėju ar skiedėju. Fakultatyviai farmacinių kompozicijų aktyvus ingredientas gali turėti augimą skatinantį agentą, be to mažiausiai viena I Formulės ar kitos kompozicijos junginių, kuris rodo skirtingą aktyvumą, pav., antibiotiką ar kitą farmacijoje aktyvią medžiagą.

Augimą skatinantys agentai apima, bet neapsiriboja, TRH, dietilstilbesterolį, teofiliną, enkefalinus, E serijos prostaglandinus, junginius, atskleistus JAV Patente No. 4,036,979, pav., sulbenoksa ar peptidus, atskleistus JAV Patente No. 4,411,890.

Tolimesnis panaudojimas atskleisto naujo benzolaktamo, sekretuojančio augimo hormona, iki šiol yra derinamas su kitais augimo hormona sekretuojančiais junginiais, kaip, pav., GHRP-6, GHRP-1, kaip aprašyta JAV Patente No. 4,411,890; publikacijose: WO 89/07110 ir WO 89/07111 bei B-HT920; ar augimo hormona išskiriančiu faktoriumi bei jo analogais, ar somatomedinais, apimant IGF-1 ir IGF-2.

Kaip gerai žinoma specialistams, augimo hormona pažinimas ir galimi panaudojimai yra varijuojantys ir gausūs. Tokiu būdu, šio išradimo junginių skyrimas, turint tikslą stimuliuoti endogeninio augimo hormona išsiskyrimą, gali turėti tokius pačius efektus ar panaudojimus, kaip pats augimo hormonas. Šie varijuojantys augimo hormona panaudojimai gali būti apibendrinti sekančiai: pagyvenusių žmonių augimo hormona išsiskyrimo stimuliavimas, apsaugojimas nuo gliukokortikoidų katabolitinių pašalinių efektų; osteoporozės gydymas, imuninės sistemos stimuliavimas, uždelsimo

gydymas, žaizdų užgijimo pagreitinimas, pagreitinant kaulų lūžio atitaisymą, augimo uždelsono gydymas, inkstų stokos ar nepakankamumo, sąlygojamo augimo uždelsimu, gydymas, fiziologiškai mažo ūgio gydymas, apimantis vaikų augimo hormono trūkumą, mažo ūgio, susijusio su susirgimu, gydymas, nutukimo ir augimo stabdymo, surišto su nutukimu, gydymas, augimo, susijusio su Prader-Willi ir Turner sindromais, stabdymo gydymas; nudegusių pacientų pasveikimo pagreitinimas ir hospitalizacijos laiko sumažinimas; Vidinės gimdos augimo uždelsono gydymas, skeleto displasia, hiperkortizolizmo ir Cushings sindromo gydymas; Pulsuojančio augimo hormono išsiskyrimo indukcija; Augimo hormono atstatymas stresa patyrusiems pacientams; Osteochondrodisplazės, Noonans sindromo, šizofrenijos, depresijos, Alzheimer susirgimo, uždelsto žaizdų gijimo bei fiziologinio netekimo gydymas; plaučių disfunkcijos ir vėdinimo priklausomybės gydymas; Proteinų katabolitinės reakcijos po didesnės operacijos slopinimas; organizmo išsekimo ir proteinų netekimo ryšium su chroniška liga, kaip, pav., vėžys ar AIDS, mažinimas. Hiperinsulinemijos, įskaitant nesidioblastosis, gydymas; Ovuliacijos indukcijai padedantis gydymas; Stimuliuoti thymic vystymąsi ir užkirsti kelią surištam su amžiumi thymic funkcijos susilpnėjimui; Imunosupresuotų pacientų gydymas; Raumenų jėgos, judrumo, odos sluoksnio palaikymo, metabolitinės homeostazės, inkstų hemeostazės pagyvenusiems žmonėms pagerinimas; Osteoblastų, kaulų rekonstrukcijos ir kremzlių augimo stimuliavimas; Gyvulių imuninės sistemos stimuliavimas ir gyvulių senėjimo sutrikimų gydymas; Naminių gyvulių augimo skatinimas; ir avių vilnos augimo stimuliavimas.

Šio išradimo junginiai gali būti skiriami oraliniu, parenteraliniu (pav., į raumenis, į pilvo ertmę, į veną, arba poodinėmis injekcijomis, arba skiepijant) būdu, per nosį, vaginą, tiesiąją žarną, po liežuvio arba vietiniais skyrimo būdais ir gali būti formuluoti dozių formomis, būdingomis kiekvienam skyrimo būdui.

Kietos dozių formos, skirtos oraliniam skyrimui, apima kapsules, tabletes, piliules, miltelius ir granules. Tokiose kietose dozių formose aktyvus junginys yra sumaišytas su mažiausiai bent

vienu farmacijoje priimtinu inertišku nešėju, kaip, pav., sacharozė, laktozė ar krakmolas. Tokios dozių formos taip pat gali turėti, kaip yra normalioje praktikoje, papildomas medžiagas, kitokias, negu inertiniai skiedėjai, pav., sutepančius agentus, tokius, kaip magnio stearatas. Kapsulių, tablečių ir piliulių atveju dozių formos taip pat gali turėti buferinius agentus. Tabletės ir piliulės papildomai gali būti paruoštos su vidiniais sluoksniais.

Oraliniam skyrimui skirtos skystos dozių formos apima farmacijoje priimtinas emulsijas, tirpalus, suspensijas, sirupus, eliksyrus, turinčius inertinius skiedėjus, bendrai naudojamus šioje sferoje, kaip, pav., vanduo. Be šių inertinių skiedėjų kompozicijos taip pat gali turėti pagalbines medžiagas, kaip, pav., drėkinančius, emulguojančius ir suspenduojančius agentus, suteikiančius saldumą, aromatą ir kvapą.

Sutinkamai su šiuo išradimu preparatai parenteraliniam skyrimui apima sterilius vandeninius ir nevandeninius tirpalus, suspensijas ar emulsijas. Nevandeninių tirpiklių ar nešėjų pavyzdžiai yra: propileno glikolis, polietileno glikolis, augaliniai aliejai, kaip, pav., alyvų ir kukurūzų aliejus, želatina ir iniekuojami organiniai esteriai, kaip, pav., etilo oleatas. Tokios dozių formos taip pat gali turėti pagalbines medžiagas, tokias, kaip apsauginiai, drėkinantys, emulguojantys ir disperguojantys agentai. Jos gali būti sterilinamos, pav., filtruojant per bakterijas sulaikantį filtrą, įvedant sterilizuojančius agentus ir kompozicijas, apšvitinant arba kaitinant kompozicijas. Jos taip pat gali būti pagamintos sterilių kietų kompozicijų formoje, kurios gali būti ištirpintos steriliame vandenyje arba bet kurioje kitoje sterilioje terpėje prieš pat naudojimą.

Kompozicijos, skirtos tiesiajai žarnai ar vaginai, yra tinkamiausios supozitorijų formoje, kurios gali turėti, be aktyvios medžiagos, užpildus, kaip, pav., kakao sviestas ar supozitorinis vaškas.

Kompozicijos, skirtos įvedimui per nosį ar po liežuvį, taip pat yra paruošiamos su standartiniais užpildais, žinomais mokslui.

Šio išradimo kompozicijose aktyvaus ingrediento dozavimas gali būti kintamas; tačiau yra būtina, kad aktyvaus ingrediento kiekis būtų toks, kad būtų gaunama atitinkama dozavimo forma. Parinkta dozė priklauso nuo pageidaujamo terapinio efekto, skyrimo būdo ir gydymo trukmės. Paprastai, kad gauti efektyvų augimo hormono išsiskyrimą, pacientams ir gyvūnams, pav., žinduoliams, yra skiriami dozių lygiai nuo 0.0001 iki 100 mg/kg kūno svorio.

Sekantys pavyzdžiai yra numatyti tiksliai tolimesniam iliustravimui ir nėra skirti apriboti atskleistą išradimą.

1 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas;

0 Stadija: 3-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

9.22 g (45.6 mmol) 3-azido-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (paruošto Matthey, et al., J. Med. Chem., 28, 1511-1516 (1985) metodu) tirpalas 30 ml metanolio hidrinamas prie 40 psi, esant 1.0 g 5 % Pt/C, 4.5 val. Pridedama Celite ir mišinys filtruojamas per Celite tarpiklį. Filtratas koncentruojamas ir paliekamas stovėti kambario temperatūroje 16 val., ko pasekoje susidaro kristalai. Medžiaga išskiriama filtruojant ir džiovinama vakuumuojant; gaunama 4.18 g (23.7 mmol, 52 %) produkto. Išeiginiai skysčiai metanolio praskiedžiami iki 100 ml, apdorojami 2 g medžio anglies, filtruojami per Celite ir filtratas koncentruojamas iki 15 ml vakuumuojant. Antra procedūra duoda 2.02 g produkto nuosėdų pavidale (11.5 mmol, 25 %). Kitas išėiginių skysčių reciklinimas duoda trečią partiją - 0.88 g (5.0, 11 %). Tokiu būdu gaunamas bendras 7.08 g (40.2 mmol, 88 %) produkto kiekis. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.6 (br s, 2H), 1.80 (m, 1 H), 2.55 (m, 2H), 2.88

(m, 1 H), 3.42 (dd; 7 Hz, 11 Hz; 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 1 H), 7.2 (m, 3 H), 8.3 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuotas $C_{10}H_{11}N_2O$ 176; rastas 177 (M+H, 100 %).

E. Stadija: 3(R)-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

2.37 g (13.5 mmol) 3-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (A stadija) ir 2.02 g (13.5 mmol) L-vyno rūgšties suspenduojama 40 ml etanolio. Mišinys švelniai kaitinamas, ir pilnas ištirpinimas pasiekiamas, sulašinant 5 ml distiliuoto vandens. Tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros ir laikomas per naktį. Susidariusi kieta medžiaga pašalinama filtruojant, plaunama etanoliu / dietilo eteriu (1:1) ir džiovinama vakuumuojant; gaunama 1.75 g neapdorotos L-tartrato druskos. Išeiginiai skysčiai garinami iki sausumo vakuumuojant, vėl tirpinama 40 ml vandens ir pH nureguliuojamas iki 10-11, pridėdant kieto kalio karbonato. Mišinys ekstrahuojamas chloroformu (6 x 20 ml) ir apjungti ekstraktai plaunami vandeniu (1 x) ir sūriu tirpalu (1 x), džiovinami virš kalio karbonato, filtruojami ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant; gaunama 1.29 g (7.33 mmol) dalinai praturtinto 3(R) amino.

Pradinė 1.75 g L-tartrato druskos partija rekristalinama du kartus iš vandeninio etanolio tirpalo; gaunama 1.03 g (3.17 mmol, 24 %) valytos L-tartrato druskos su $[\alpha]_D = -212^\circ$ (C=1, H_2O). Valyta L-tartrato druska ištirpinama 20 ml vandens ir pH nureguliuojamas iki 10-11, pridėdant kietą kalio karbonatą. Mišinys ekstrahuojamas chloroformu (5 x 10 ml), apjungti ekstraktai plaunami vandeniu ir sūriu tirpalu, po to džiovinami virš kalio karbonato, filtruojami ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant; gaunama 522 mg (2.96 mmol, 22 % išeiga) 3(S) amino, $[\alpha]_D = -446^\circ$ (C = 1, CH_3OH).

Likes 1.29 g (7.33 mmol) dalinai praturtinto 3(R) amino veikiamas 1.10 g (7.33 mmol) D-vyno rūgštimi, kaip aprašyta aukščiau, ir gauta druska rekristalizuojama du kartus iš vandeninio etanolio tirpalo; gaunama 1.20 g valytos D-tartrato druskos, $[\alpha]_D = -214^\circ$ (C = 1, H_2O). Valyta D-tartrato druska

ištirpinama 20 ml vandens ir laisva bazė išskiriama kaip aprašyta aukščiau; gaunama 629 mg (3.57 mmol, 26 % išeiga) 3(R) amino, $[\alpha]_D = +455^\circ$ (C = 1, CH₃OH).

C Stadija: 2,2-Dimetilbutandijodo rūgštis, 4-metilo esteris

2,2-dimetilgintaro rūgštis (20 g, 137 mmol), ištirpinta 200 ml absoliutaus metanolio, prie 0°C temperatūros veikiama 2 ml koncentruotos sieros rūgšties, ją lašinant. Baigus lašinimą, mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir jis maišomas 16 valandų.

Mišinys vakuume pagalba koncentruojamas iki 50 ml ir lėtai veikiamas 200 ml sotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalo. Mišinys plaunamas heksanu (3 x), vandeninis sluoksnis pašalinamas ir šaldomas ledo vonioje. Mišinys parūgštinamas iki pH = 2, lėtai pridėdant 6 N HCl, po to ekstrahuojamas eteriu (8 x). Apjungti ekstraktai plaunami sūriu tirpalu, džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant; gaunama 14.7 g (91.8 mmol, 67 %) klampaus aliejaus, kuris lėtai kietėja iki sustandėjimo. ¹H NMR analizė rodo, jog produktas yra mišinys, susidedantis iš pagrindinio junginio ir 15 % izomerinio 2,2-dimetilbutandijodo rūgšties 1-metilo esterio. NMR (200 MHz, CDCl₃) pagrindinio junginio: 1.29 (s, 6 H), 2.60 (s, 2 H), 3.66 (s, 3 H). NMR (200 MHz, CDCl₃) izomero: 1.28 (s, 6 H), 2.63 (s, 2 H), 3.68 (s, 3H).

D Stadija: 3-[Benziloksidikarbonilamino]-3-metilbutanoinė rūgštis, metilo esteris

I 14.7 g (91.8 mmol) 2,2-dimetilbutandijodo rūgšties-4-metilo esterio (C Stadija), turinčio 15 % izomerinio 1-metilo esterio junginio, esančio 150 ml benzolo, pridėdama 13 ml trietilamino (9.4 g, 93 mmol, 1.01 eq), po to 21.8 ml difenilfosforilazido (27.8 g, 101 mmol, 1.1 eq). Mišinys azoto atmosferoje kaitinamas su pertraukomis 45 min., po to pridėdama 19 ml (19.9 g, 184 mmol, 2 eq) benzilo alkoholio ir kaitinimas su pertraukomis tęsiamas 16 val.

62

Mišinys atšaldomas, filtruojamas ir filtratas koncentruojamas iki minimalaus tūrio vakuumuojant. Nuosėdos vėl tirpinamos 250 ml etilo acetato, plaunamos vandeniu (1 x), sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu (2 x) ir sūriu tirpalu (1 x). Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir filtratas koncentruojamas iki minimalaus tūrio vakuumuojant. Neapdorotas produktas valomas vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuuojant heksanu / etilo acetatu (4:1); gaunama 18.27 g (68.9 mmol, 75 %) pagrindinio junginio silpnai geltono skysčio pavidale, be to, nedidelis kiekis gryno 3-[benziloksikarbonilamino]-2,2-dimetilpropanoinės rūgšties metilo esterio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) pagrindinio junginio: 1.40 (s, 6 H), 2.69 (s, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 5.05 (s, 2 H), 5.22 (br s, 1 H), 7.32 (s, 5 H). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 3-[benziloksikarbonilamino]-2,2-dimetilpropanoinės rūgšties metilo esterio (200 MHz, CDCl_3): 1.19 (s, 6 H), 3.30 (d, 7 Hz, 2 H; rezonansas kolapsu singletui CD_3OD), 3.67 (s, 3 H), 5.09 (s, 2 H), 5.22 (br s, 1H; rezonansas nestebimas CDOD), 7.3 (br s, 5 H).

E Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino]-3-metilbutanoinė rūgštis

18.27 g (68.9 mmol) metil-3-benziloksikarbonilamino-3-metilbutanato (D Stadija) tirpalas 20 ml metanolio kambario temperatūroje yra veikiamas, lašinant 51 ml 2 N NaOH (102 mmol, 1.5 eq). Mišinys kambario temperatūroje maišomas 16 val., po to perpilamas į dalijamąjį piltuvą ir plaunamas heksanu (3 x). Vandenis sluoksnis pašalinamas, atšaldomas iki 0°C temperatūros ir lėtai parūgštinamas iki pH 2 (popierius), lašinant 6 N HCl. Šis mišinys ekstrahuojamas eteriu (6 x), epjungti ekstraktai plaunami 1 N HCl ir sūriu tirpalu, po to džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir tirpiklis pašalinamas filtruojant; gaunama 17.26 g (68.7 mmol, 99 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 6 H), 2.77 (s, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 5.2 (br s, 1 H), 7.3 (s, 5 H).

E Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

1,252 mg (1.43 mmol) 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,3]benzazepin-2-ono (B Stadija) tirpala 4 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama 400 mg (1.60 mmol, 1.1 eq) 3-benziloksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (E Stadija), po to 760 mg (1.7 mmol, 1.2 eq) benzotriazol-1-iloksitris (dimetilamino) fosfonio heksafluorfosfato ir 0.50 ml diizopropiletilamino (380 mg, 2.9 mmol, 2 eq). Išlaikius 3 val. kambario temperatūroje, mišinys praskiedžiamas 30 ml etilo acetato ir plaunamas 5 % vandenine citrinos rūgštimi, sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu (2 x) ir sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpiškai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos vidutinio slėgimo skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuojuojant etilo acetatu; gaunama 586 mg (1.43 mmol, 100 %) produkto. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.82 (m, 1 H), 2.52 (s, 2 H), 2.5-3.0 (m, 3H), 4.51 (m, 1 H), 5.07 (br s, 2 H), 5.57 (br s, 1 H), 6.68 (d, 7 Hz, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 8 H), 7.61 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuotas $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ 409; rastas 410 (M+H, 100 %); $[\alpha]_D^{25} = +137^\circ$ (C = 1, CHCl_3).

G Stadijai 5-Feniltetrazolas

Cinko chloridas (3.3 g, 24.3 mmol, 0.5 eq) dedamas į 15 ml N,N-dimetilformamido mažomis porcijomis, palaikant temperatūra žemiau 60°C. Cinko chlorido suspensija atšaldoma iki kambario temperatūros ir veikiama 5.0 g benzonitrilo (48.5 mmol, 1.0 eq), po to 3.2 g natrio azido (48.5 mmol, 1.0 eq). Heterogeninis mišinys kaitinamas maišant 18 val. prie 115°C. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, pridedama 30 ml vandens ir mišinys parūgštinamas, pridėjus 5.1 ml koncentruotos druskos rūgšties. Mišinys atšaldomas iki 0°C temperatūros ir išlaikomas 1 val., po to filtruojamas ir filtro nuosėdos plaunamos 15 ml atšaldytos 0.1 N HCl, po to džiovinamos vakuumuojant prie 60°C; gaunama 6.38 g (43.7 mmol, 90 %) produkto.

57

II Stadija: 5-Fenil-2-tritiltetrazolas

I 5.0 g (34.2 mmol) 5-feniltetrazolo suspensija 55 ml acetono pridedama 5.0 ml trietilamino (3.6 g, 35.6 mmol, 1.04 eq). Praėjus 15 min. pridedama 10.0 g trifenilmetilchlorido (35.9 mmol, 1.05 eq) tirpalo 20 ml tetrahidrofurano ir mišinys 1 val. maišomas kambario temperatūroje. Produktas surenkamas nufiltruojant, plaunamas 75 ml vandens ir džiovinamas vakuumuojant prie 60°C; gaunama 13.3 g (34.2 mmol, 100 %) produkto.

I Stadija: N-Trifenilmetil-5-[2-(4'-metilbifen-4-il)]tetrazolas

Cinko chlorido (6.3 g, 46.2 mmol, 0.6 eq) tirpalas 35 ml tetrahidrofurano džiovinamas virš molekulinio sietu. 5-fenil-2-tritiltetrazolas (30.0 g, 77.3 mmol, 1.0 eq) ištirpinamas 300 ml sauso tetrahidrofurano ir tirpalas švelniai maišomas tol, kol bus degazuotas tris kartus, keičiantis vakuumui ir azoto valymams. Maišomas mišinys atšaldomas iki -15°C ir lėtai veikiamas 50 ml 1.6 M n-butilličiu heksane (80.0 mmol, 1.05 eq) taip, kad temperatūra išsilaikytų žemiau -5°C. Tirpalas išlaikomas 1.5 val. prie temperatūros nuo -5°C iki -15°C, po to veikiamas išdžiovintu cinko chlorido tirpalu ir paliekamas šilti iki kambario temperatūros.

Dalijamajame flakone 60 ml tetrahidrofurano ištirpinama 4-jodtoluolas (20.17 g, 92.5 mmol, 1.2 eq) ir bis-(trifenilfosfin) nikelio (II) dichloridas (1.5 g, 2.3 mmol, 0.03 eq), po to degazuojama ir paliekama azoto atmosferoje. Mišinys atšaldomas iki 5°C ir veikiamas 1.5 ml 3.0 M metilmagnio chlorido tirpalu tetrahidrofurane (4.5 mmol, 0.06 eq) taip, kad temperatūra išsilaikytų žemiau 10°C. Tirpalas pašildomas iki kambario temperatūros ir, esant azoto valymui, papildomas 1 arilcinko tirpala. Reakcijos mišinys stipriai maišomas 8 val. kambario temperatūroje, po to užslopinamas, lėtai dedant ledinės acto rūgšties tirpala (1.6 mmol, 0.02 eq) 60 ml tetrahidrofurano tokiu greičiu, kad temperatūra būtų išlaikoma žemiau 40°C. Mišinys maišomas 30 min. ir pridedama 150 ml 80 % prisotinto vandeninio

natrio chlorido; reakcijos mišinys ekstrahuojamas 30 min. ir sluoksniams leidžiama atsiskirti. Organinis sluoksnis pašalinamas ir plaunamas 150 ml 80 % prisotinto vandeninio natrio chlorido, nubuferinto amonio hidroksido pagalba iki pH > 10. Organinė fazė pašalinama ir koncentruojama vakuumuojant iki apytiksliai 50 ml, po to pridedama 250 ml acetonitrilo. Mišinys vėl koncentruojamas vakuumuojant iki 50 ml ir pridedama acetonitrilo iki galutinio 150 ml tūrio. Gautas skystas molis atšaldomas 1 valandai iki 5°C, po to filtruojamas ir plaunamas 50 ml atšaldyto acetonitrilo, po to 150 ml distiluoto vandens. Filtra nuosėdos džiovinamos ore iki laisvai judančio būvio, toliau džiovinamos vakuumuojant prie 50°C 12 val.; gaunama 30.0 g (62.8 mmol, 81 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3 H), 6.9–7.05 (m, 10 H), 7.2–7.5 (m, 12 H), 7.9 (m, 1 H).

I Stadija: N-Trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)]
tetrazolas

3.15 g (6.6 mmol) N-trifenil-5-[2-(4'-metilbifen-4-il)] tetrazolo (I Stadija) tirpalas 25 ml metileno chlorido veikiamas 1.29 g (7.25 mmol, 1.1 eq) bromsukcinimido, 80 mg (0.5 mmol, 0.07 eq) AIBN, 200 mg natrio acetato ir 200 mg acto rūgšties. Mišinys kaitinamas su pertraukomis 2–16 val., po to atšaldomas ir plaunamas šočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas iki minimalaus tūrio, distiliuojant prie atmosferos slėgimo. Pridedama metil t-butilo eterio ir distiliavimas tęsiama iki tol, kol pašalinamas beveik visas metileno chloridas ir bendras tūris sumažėja iki apytiksliai 12 ml; tada pridedama 12 ml heksano. Mišinys paliekamas 2 val. kambario temperatūroje ir produktas atskiriamas filtruojant, plaunant heksanu, po to džiovinamas vakuumuojant prie 50°C; gaunama 2.81 g (5.04 mmol, 76 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4.38 (s, 2 H), 6.9–8.0 (m, 23 H). NMR rodo buvimą apytiksliai 1 % pradinės medžiagos ir 7 % dibromo darinio.

68

K Stadija: 3-Benzilokseikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]]metil-1H-1-benzazepin-3(R)-il]butanamidas

1.437 mg (1.07 mmol) tarpininko, gauto F stadijoje, tirpalą 2 ml sauso dimetilformamido kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama 55 mg 60 % natrio hidrido aliejaus dispersijos (33 mg NaH, 1.38 mmol, 1.3 eq). Praėjus 15 min., pridedama 715 mg (1.28 mmol, 1.2 eq) N-trifenil-metil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)]tetrazolo (J Stadija) tirpalo 5 ml sauso dimetilformamido ir mišinys maišomas 90 min.

Reakcijos mišinys sudedamas į 100 ml etilo acetato ir plaunamas vandeniu (2 x) bei sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Valymas vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliucija etilo acetatu / heksanu (1:1) duoda 902 mg (1.02 mmol, 95 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 2.2-2.5 (m, 5H), 4.44 (m, 1H), 4.67 (d, 14Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.12 (d, 14Hz, 1H), 5.63 (br 1, 1H), 6.65 (d, 8 Hz, 1 H), 6.9-7.5 (m, 31 H), 7.85 (m, 1H).

L Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[1H-tet5-il][1,1'-bifenil]-4-il]]metil-1H-1-benzazepin-3(R)-il]butanamidas, trifluoracetatas

902 mg (1.02 mmol) tarpininko, gauto H Stadijoje, tirpalas 5 ml metanolio hidrinamas kambario temperatūroje, esant 1 atmosferos slėgiui, virš 20 % Pd(OH)₂/C 14 val. Mišinys filtruojamas per Celite ir koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (linijinis gradientas: 60 % metanolio koncentracija padidėja iki 80 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 568 mg (0.91 mmol, 89 %) pagrindinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.33 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.0-2.6 (m, 6H), 4.35 (dd; 7,11 Hz; 1 H), 4.86 (d, 15 Hz, 1 H), 5.20 (d, 15

Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.15-7.35 (m, 6 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuotas $C_{29}H_{31}N_7O_2$ 509; rastas 510 (M+H, 100 %).

2 Pavyzdys

3-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-propanamidas, mono (hidrochloridas)

6 Stadija: 3-t-butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-propanamidas

I 50 mg (0.28 mmol) 3-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, A Stadija) tirpala 2 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama 56 mg (0.30 mmol, 1.05 eq) 3-t (butoksikarbonil-amino) propanoinės rūgšties, po to 0.1 ml diizopropiletilamino (74 mg, 0.57 mmol, 2 eq) bei 190 mg (0.43 mmol, 1.5 eq) benzotriazol-1-iloksitris (dimetilamino) fosfonio heksafluorfosfato. Išlaikius 1 val. kambario temperatūroje, mišinys sudedamas į 20 ml etilo acetato ir plaunamas 1 M vandenine citrinos rūgštimi, prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu ir sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuojant etilo acetatu / heksanu (2:1); gaunama 76 mg (0.22 mmol, 77 %) balto kieto produkto. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.40 (s, 9 H), 1.95 (m, 1 H), 2.40 (t, 6 Hz, 2 H), 2.6-3.0 (m, 3 H), 3.36 (q, 6 Hz, 2 H), 4.52 (m, 1 H), 5.15 (br t, 1 H), 6.58 (br d, 1 H), 7.0-7.3 (m, 4 H), 7.6 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $C_{18}H_{26}N_5O_4$ 347; rasta 348 (M+H, 35 %).

68

B Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[[2'-(N-trifenil)]-1H-tetrazol-5-il]]-[1,1'-bifenil]-4-il)]metil-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas

I, 68 mg (0.20 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, tirpalą 0.5 ml sauso dimetilformamido, esant azoto atmosferai, pridedama 10 mg 60 % natrio hidrido aliejaus dispersijos (6 mg NaH, 0.25 mmol, 1.3 eq). Po 15 min. 142 mg (0.26 mmol, 1.3 eq) N-trifenilmetil-5-(4'-brommetilbifen-2-il)tetrazolo (I Pavyzdys, J Stadija) tirpalas 0.5 ml dimetilformamido yra pridedamas, ir mišinys 4 val. maišomas kambario temperatūroje. Po to mišinys sudedamas į 30 ml etilo acetato ir 2 kartus plaunamas fosfato buferiu pH 7.0 ir viena kartą sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuuojant etilo acetatu; gaunama 152 mg (0.18 mmol, 94 %) balto putų pavidalo produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.40 (s, 9 H), 1.77 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 5 H), 3.35 (q, 6 Hz, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 4.70 (d, 15 Hz, 1 H), 5.12 (d, 15 Hz, 1 H), 6.53 (d, 7 Hz, 1 H), 6.9-7.5 (m, apytiksliai 25 H), 7.85 (m, 1 H).

C Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[[2'-(1H-tetrazol-5-il)]-[1,1'-bifenil]-4-il)]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-propanamidas

Tarpininkas, gautas B Stadijoje (150 mg, 0.18 mmol), ištirpintas 5 ml metanolio, hidrinamas 2 val. virš 30 mg $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ant anglies, esant 1 atmosferos slėgiui. Mišinys filtruojamas per Celite ir filtratas koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuuojant etilo acetatu / acetonitrilu / metanoliu (9:1:1); gaunama 62 mg (0.11 mmol, 59 %) produkto bespalvio stiklo pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.39 (s, 9 H), 2.0-2.5 (m, 6 H), 3.26 (t, 7 Hz, 2 H), 4.31 (dd; 7, 12 Hz; 1 H), 4.63 (d, 16 Hz, 1 H), 5.20 (d, 16 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.6 (m, 10 H). FAB-MS: išk. $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4$ 581; rasta 582 (M+H, 19 %).

D. Stadijai 3-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]] metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-propanamidas, mono (hidrochloridas)

I 40 mg (0.07 mmol) tarpininko, gauto C stadijoje, tirpalą 2 ml metanolio kambario temperatūroje pridedama 0.5 ml koncentruotos rūgštis ir mišinys 16 val. maišomas. Visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant ir nuosėdos vėliau džiovinamos, naudojant aukštą vakuumą; gaunama 35 mg (0.07 mmol, 100 %) pagrindinio junginio blyškiaus geltono stiklo pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 2.0-2.8 (m, 6 H), 3.22 (t, 6 Hz, 2 H), 4.30 (dd; 7, 10 Hz, 1 H), 4.83 (d, 16 Hz, 1 H), 5.17 (d, 16 Hz, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.6 (m, 10 H). FAB-MS: išk. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 481; rasta 482 (M+H, 100 %).

3 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-(fenilmetil)-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A. Stadijai 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-(fenilmetil)-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

I 40 mg (0.098 mmol) 3-benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (1 Pavyzdys, F Stadija) tirpalą 0.5 ml sauso dimetilformamido kambario temperatūroje, esant azoto atmosferai, pridedama 5 mg 60 % natrio hidrido aliejaus dispersijos (3 mg NaH, 0.13 mmol, 1.3 eq). Praėjus 5 min., pridedama 0.013 ml benzilo bromido (19 ml, 0.11 mmol, 1.1 eq), mišinys 1 val. maišomas kambario temperatūroje, po to sudedamas į 20 ml etilo acetato ir plaunamas vandeniu (2 x) ir sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinant virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuuojant etilo

acetatu / heksanu (1:1); gaunama 44 mg (0.88 mmol, 90 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.37 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.73 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 5 H), 4.48 (m, 1 H), 4.80 (d, 15 Hz, 1 H), 5.07 (br s, 2 H), 5.23 (d, 15 Hz, 1 H), 5.62 (br s, 1 H), 6.67 (br d, 7 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 14 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ 499; rasta 500 (M+H, 100 %).

B. Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-(fenilmetil)-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoroacetatas

Tarpininkas, gautas A Stadijoje (17 mg, 0.034 mmol), ištirpintas 2 ml metanolio, hidrinamas 6 val. kambario temperatūroje virš 5 mg $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ant anglies, esant 1 atmosferos slėgiui. Mišinys filtruojamas per Celite ir filtatas koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalbe, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (linijinis gradientas: 60 % metanolio koncentracija padidėja iki 80 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 13 mg (0.027 mmol, 80 %) pagrindinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.32 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 4.35 (dd; 7,11 Hz, 1 H), 4.82 (d, 15 Hz, 1 H), 5.13 (d, 15 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 9 H). FAB-MS: išskaič. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 365; rasta 366 (M+H, 100 %).

4 Pavyzdys

2(R)-Amino-3-hidroksi-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il] metil]-1H-1-benzazepin-3-(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoroacetatas)

A. Stadija: 3(R)-t-Butoksikarbonilamino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

I 400 mg (2.27 mmol) 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija) tirpalą 5 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama 0.57 ml (540 mg, 2.48 mmol, 1.1 eq) di-t-butilo dikarbonato. Mišinys 3 val. maišomas kambario temperatūroje, po to visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant; gaunama 625 mg (2.26 mmol, 100 %) aliejaus, kuris lėtai kietėja iki tampa standus. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.40 (s, 9 H), 2.00 (m, 1 H), 2.65 (m, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 5.42 (br d, 8 Hz, 1 H), 6.97 (d, 7 Hz, 1 H), 7.2 (m, 3H), 7.50 (br s, 1 H).

B Stadija: 3(R)-t-Butoksikarbonilamino-2,3,4,5-tetrahidro-1-[[2'-(N-(trifenilmetil)-1H-tetrazol-5-il)](1,1'-bifenil)-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-2-onas

I 310 mg (1.12 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, tirpalą 2 ml sauso dimetilformamido kambario temperatūroje, esant azoto atmosferai, pridedama 54 mg 60 % natrio hidrido aliejaus dispersijos (32 mg NaH, 1.3 mmol, 1.2 eq). Praėjus 15 min., pridedama 750 mg (1.34 mmol, 1.2 eq) N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo tirpalas 2 ml sauso dimetilformamido ir mišinys 2 val. maišomas. Reakcijos mišinys sudedamas į 50 ml etilo acetato ir plaunamas fosfatinu buferiu pH 7.0 (2 x) ir sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Valymas, panaudojant vidutinio slėgio skystą chromatografiją ant kvarco, eliuojant heksanu / etilo acetatu (2:1), duoda 815 mg (1.08 mmol, 96 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.40 (s, 9 H), 1.80 (m, 1 H), 2.40 (m, 3 H), 4.24 (m, 1 H), 4.65 (d, 15 Hz, 1 H), 5.08 (d, 15 Hz, 1 H), 5.45 (br d, 7 Hz, 1 H), 6.9-7.5 (m, 26 H), 7.8 (m, 1 H).

C Stadija: 3(R)-Amino-1,3,4,5-tetrahidro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)](1,1'-bifenil)-4-il]metil]-2H-1-benzazepin-2-onas, mono (hidrochloridas).

407 mg (0.54 mmol) tarpininko, gauto B Stadijoje, tirpalas 5 ml metanolio hidrinamas 3 val. kambario temperatūroje virš 40 mg 20 % Pd(OH)₂ ant anglies, esant 1 atmosferos slėgiui. Mišinys filtruojamas per Celite ir koncentruojamas vakuumuojant, gaunant nuosėdas, kurias valomos, naudojant vidutinio slėgio skystą chromatografiją ant kvarco, eliuuojant 2 % metanoliu / etilo acetatu. Tokiu būdu gautas tarpininkas (260 mg) tirpinamas 5 ml metanolio ir veikiamas 1 ml koncentruotos druskos rūgšties. Praėjus 16 val., visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant; gaunama 226 mg (0.15 mmol, 94 %) produkto.

D Stadija: 2(R)-(t-Butoksikarbonil)amino-3-(t-butoksi)-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]propa-
namidas

160 mg (0.13 mmol) tarpininko, gauto C Stadijoje, suspensija 2 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama 65 mg (0.15 mmol, 1.1 eq) BOC-D-serino t-butilo eterio dicikloheksilamino druskos, po to 0.037 ml trietilamino (27 mg, 0.26 mmol, 2 eq) ir 89 mg benzotriazol-1-iloksi-tris (dimetilamino) fosfonio heksafluorofosfato (0.20 mmol, 1.5 eq). Išlaikius 1 val. kambario temperatūroje, visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant. Nuosėdos valomos, naudojant vidutinio slėgio skystą chromatografiją ant kvarco, eliuuojant 2 % metanoliu / etilo acetatu (2:1); gaunama 68 mg (0.10 mmol, 77 %) produkto. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.15 (s, 9 H), 1.32 (s, 9 H), 1.88 (m, 1 H), 2.54 (m, 3 H), 3.36 (dd; 6,9 Hz; 1 H), 3.72 (m, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.89 (d, 15 Hz, 1 H), 5.05 (d, 15 Hz, 1 H), 5.38 (br d, 7 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.6 (m, 9 H), 7.90 (m, 1 H). FAB-MS: išsk. C₃₆H₄₃N₇O₉ 653; rasta 654 (M+H, 8 %).

E Stadija: 2(R)-Amino-3-hidroksi-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoracetatas)

65 mg (0.099 mmol) tarpininko, gauto D Stadijoje, tirpalas 2 ml metileno chlorido kambario temperatūroje veikiamas 0.1 ml anizolio, po to 1 ml bevandenės trifluoracto rūgšties. Praėjus dviem valandoms, visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant ir nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (linijinis gradientas: 55 % metanolio koncentracija padidėja iki 75 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 54 mg (0.088 mmol, 89 %) pagrindinio junginio. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 2.10 (m, 1 H), 2.2-2.7 (m, 3 H), 3.93 (m, 2 H), 4.38 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.85 (d, 14 Hz, 1 H), 5.29 (d, 14 Hz, 1 H), 7.01 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.4 (m, 6 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. C₂₇H₂₇N₇O₅ 497; rasta 498 (M+H, 100 %).

5 Pavyzdys

2(R)-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-pentanamidas, mono (trifluoracetatas)

A Stadija: N-(t-butoksikarbonil)-D-norvalinas

D-Norvalinas (2.0 g, 17.0 mmol), suspenduotas 5 ml metileno chlorido, veikiamas 4.3 ml di-t-butyl-dikarbonato (4.1 g, 18.7 mmol, 1.1 eq), po to 4.8 ml trietilamino (3.5 g, 34 mmol, 2 eq). Mišinys maišomas 20 val. kambario temperatūroje, po to sudedamas į 100 ml etilo acetato ir plaunamas 5 % citrinos rūgštimi (2 x) bei šūriu tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas

vakuumuojant; gaunama 3.55 g produkto skaidrios klampios dervos pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.00 (t, 7 Hz; 3 H), 1.51 (s, 9 H), 1.5-2.0 (m, 4 H), 4.35 (m, 1 H), 5.8 (m, 1 H).

R Stadija: 2(R)-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-pentanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš N-(t-butoksikarbonil)-D-norvalino ir 3(R)-amino-1,3,4,5-tetrahidro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2H-1-benzazepin-2-ono hidroklorido (4 Pavyzdys, C Stadija), panaudojant procedūras, aprašytas 4 Pavyzdžio D ir E Stadijose. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 0.96 (t, 7 Hz, 3 H), 1.45 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 2.0-2.6 (m, 4 H), 3.81 (t, 7 Hz, 1 H), 4.36 (dd; 7, 11 Hz; 1H), 4.8 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 6.96 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 6 H), 7.4-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ 509; rasta 510 (M+H, 100 %).

6 Pavyzdys

2(R)-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš N-(t-butoksikarbonil)-D-valino ir 3(R)-amino-1,3,4,5-tetrahidro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2H-1-benzazepin-2-ono hidroklorido (4 Pavyzdys, C Stadija), panaudojant procedūras, aprašytas 4 Pavyzdžio D ir E Stadijose. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.05 (d, 7 Hz, 3 H), 1.09 (d, 7 Hz, 3 H), 2.0-2.6 (m, 5 H), 3.68 (d, 5 Hz, 1 H), 4.40 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.8 (d, 15 Hz, 1 H), 5.23 (d, 15 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 6 H), 7.4-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ 509; rasta 510 (M+H, 100 %).

7 Pavyzdys

2(R)-Amino-3-fenil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoracetatas)

A Stadija: 2(R)-t-Butoksikarbonilamino-3-fenil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas

I 30 mg (0.17 mmol) 3 (R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija) tirpala 2 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama 50 mg (0.19 mmol, 1.1 eq) N-(t-butoksikarbonil)-D-fenilalanino, po to 0.047 ml trietilamino (34 mg, 0.34 mmol, 2 eq) ir 113 mg benzotriazol-1-iloksitris (dimetilamino) fosfonio heksafluorfosfato (0.26 mmol, 1.5 eq). Išlaikius 2 val. kambario temperatūroje, mišinys sudedamas į 30 ml etilo acetato ir plaunamas 5 % citrinos rūgštimi (2 x), prisotinu vandeniniu natrio bikarbonatu ir sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuuojant etilo acetatu; gaunama 71 mg (0.17 mmol, 100 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 9 H), 1.9 (m, 1 H), 2.6-3.1 (m, 5 H), 4.44 (m, 2 H), 5.10 (br d, 7 Hz, 1 H), 6.95 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1-7.3 (m, 8 H), 8.33 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ 423; rasta 424 (M+H, 65 %).

B Stadija: 2(R)-t-Butoksikarbonilamino-3-fenil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-[N-(trifenil)-1H-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas

I 70 mg (0.17 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, tirpala 0.5 ml sauso dimetilformamido kambario temperatūroje, esant azoto atmosferai, pridedama 8 mg 60 % natrio hidrido aliejaus dispersijos (5 mg NaH, 0.2 mmol, 1.2 eq). Po 10 min. pridedama 120 mg (0.21 mmol, 1.3 eq) N-trifenilmetil-5-(4'-brommetilbifen-2-il)

tetrazolo 0.5 ml dimetilformamido ir mišinys 1 val. maišomas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys sudedamas į 30 ml etilo acetato / heksano (1:1) mišinį ir plaunamas fosfatinium buferiu pH 7.0 ir viena kartą sūriu vandeniu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas, tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos, naudojant vidutinio slėgio skystą chromatografiją ant kvarco, eliuuojant etilo acetatu / heksanu (2:1); gaunama 139 mg (0.15 mmol, 93 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.40 (s, 9 H), 1.67 (m, 1 H), 2.3–2.7 (m, 3 H), 3.02 (d, 6 Hz, 2 H), 4.37 (m, 2 H), 4.72 (d, 15 Hz, 1 H), 4.90 (br d, 1 H), 5.05 (d, 15 Hz, 1 H), 6.9–7.5 (m, apytiksliai 30 H), 7.86 (m, 1 H).

C Stadija: 2(R)-Amino-3-fenil-N-[[2, 3, 4, 5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoroacetatas)

139 mg (0.15 mmol) tarpininko, gauto B Stadijoje, tirpalas 5 ml metanolio hidrinamas virš 30 mg 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ant anglies, esant 1 atmosferos slėgiui, 3 val. Mišinys filtruojamas per Celite ir filtratas koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos ištirpinamos 2 ml metileno chlorido ir tirpalas veikiamas 0.1 ml anizolio, po to 1 ml trifluoroacto rūgšties. Išlaikius 2 val. kambario temperatūroje, visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant ir nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (linijinis gradientas: 60 % metanolio koncentracija padidėja iki 80 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 82 mg (0.12 mmol, 79 %) titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 2.1 (m, 1 H), 2.3–2.6 (m, 3 H), 3.00 (dd; 9, 14 Hz; 1 H), 3.33 (dd; 5, 14 Hz; 1 H), 4.13 (dd; 5, 9 Hz, 1 H), 4.38 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.89 (d, 15 Hz, 1 H), 5.18 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1–7.4 (m, 11 H), 7.45–7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ 557; rasta 558 (M+H, 100 %).

8 Pavyzdys

2(R)-Amino-4-fenil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija) ir N-(t-butoksikarbonil)-D-homofenilalanino, panaudojant procedūras, aprašytas 7 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 2.1 (m, 3 H), 2.2-2.6 (m, 3 H), 2.75 (m, 2 H), 3.94 (t, 7 Hz, 1 H), 4.30 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.84 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.7 (m, 15 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$ 571; rasta 572 (M+H, 100 %).

9 Pavyzdys

2(R)-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija) ir N-(t-butoksikarbonil)-D-alanino, panaudojant procedūras, aprašytas 7 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.51 (d, 7 Hz, 3 H), 2.0-2.6 (m, 4 H), 3.90 (q, 7 Hz, 1 H), 4.36 (dd; 7, 12 Hz; 1 H), 4.82 (d, 15 Hz, 1 H), 5.23 (d, 15 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 2 H), 7.10-7.35 (m, 6 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 481; rasta 482 (M+H, 100 %).

10 Pavyzdys

2(S)-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija) ir N-(t-butoksikarbonil)-L-alanino, panaudojant procedūras, aprašytas 7 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.42 (d, 7 Hz, 3 H), 2.0-2.6 (m, 4 H), 3.92 (q, 7 Hz, 1 H), 4.31 (dd; 7, 12 Hz; 1 H), 4.88 (d, 15 Hz, 1 H), 5.19 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.10-7.35 (m, 6 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 481; rasta 482 (M+H, 100 %).

11 Pavyzdys

2(R)-Metilamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija) ir N-metil-N-(t-butoksikarbonil)-D-alanino, panaudojant procedūras, aprašytas 7 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.52 (d, 7 Hz, 3 H), 2.0-2.6 (m, 4 H), 2.60 (s, 3 H), 3.81 (q, 7 Hz, 1 H), 4.36 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 2 H), 7.10-7.35 (m, 6 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 495; rasta 496 (M+H, 100 %).

12 Pavyzdys

2(R)-Amino-N-[(2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)]-1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidai, mono (trifluoracetatas)

A Stadija: 2(R)-(t-Butoksikarbonilamino) butanoinė rūgštis

(R)-2-Aminobutanoinė rūgštis (1.03 g, 10.0 mmol), suspenduota 5 ml metileno chlorido, veikiama 2.3 ml di-t-butildikarbonato (2.18 g, 10.0 mmol, 1 eq) ir 4 ml diizopropiletilamino (2.83 gm, 23 mmol, 2.3 eq). Mišinys kambario temperatūroje maišomas 16 val., po to ekstrahuojamas 30 ml prisotinto vandeninio natrio bikarbonato. Vandeningis sluoksnis plaunamas 20 ml metileno chlorido, po to pašalinamas ir parūgštinamas iki pH 2, lašinant prisotintą vandeninį kalio vandenilio sulfatą. Mišinys ekstrahuojamas etilo acetatu (2 x 20 ml); sujungti ekstraktai džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant; gaunama 451 mg (2.2 mmol, 22 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0.93 (t, 8 Hz, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.6-2.0 (m, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 5.10 (br d, 7 Hz, 1 H), 6.45 (br s, 1 H).

B Stadija: Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija), panaudojant procedūras, aprašytas 7 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.05 (t, 7 Hz, 3 H), 1.8-2.6 (m, 6 H), 3.78 (t, 6 Hz, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.82 (d, 15 Hz, 1 H), 5.23 (d, 15 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 2 H), 7.10-7.35 (m, 6 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 495; rasta 496 (M+H, 77 %).

13 Pavyzdys

2(R)-Amino-3[indol-3-il]-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoracetatas)

A Stadija: 2(R)-t-Butoksikarbonilamino-3-[N-formil-(indol-3-il)]-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-[N-trifenilmetil]-1H-tetrazol-5-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas

Šis tarpininkas gaunamas iš N_a-t-butoksikarbonil-N'-formil-D-triptofano ir 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija), panaudojant procedūras, aprašytas 7 Pavyzdyje, A ir B Stadijose. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.43 (s, 9 H), 2.3-2.5 (m, 4 H), 3.09 (dd; 8, 13 Hz; 1 H), 3.28 (m, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 4.73(d, 15 Hz, 1 H), 4.94 (d, 15 Hz, 1 H), 5.2 (br s, 1 H), 6.65 (d, 7 Hz, 1 H), 6.9-7.5 (m, apytiksliai 30 H), 7.56 (d, 8 Hz, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 8.18 (br s, 1 H).

B Stadija: 2(R)-Amino-3[indol-3-il]-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoracetatas)

125 mg (0.13 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, tirpalas 2 ml metanolio hidrinamas 3 val. kambario temperatūroje virš 30 mg 20 % Pd(OH)₂ ant anglies prie 1 atmosferos slėgio. Mišinys filtruojamas per Celite ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos vėl ištirpinamos 2 ml metileno chlorido ir veikiamos 0.1 ml anizolio, po to 1 ml trifluoracto rūgšties. Išlaikius 1 val. kambario temperatūroje, visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant, nuosėdos vėl ištirpinamos 2 ml metanolio ir veikiamos 0.5 ml koncentruotos druskos rūgšties. Mišinys kaitinamas 2 val. prie 60°C temperatūros, po to visos medžiagos pašalinamos vakuumuojant. Nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliuuojant metanolio / 0.1 % vandenine tri-

fluoranto rūgštimi (linijinis gradientas: 55 % metanolio koncentracija padidėja iki 75 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 68 mg (0,096 mmol, 74 %) titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 2.0 (m, 1 H), 2.2-2.6 (m, 3 H), 3.20 (dd; 8, 13 Hz, 1 H), 3.44 (dd; 6, 13 Hz, 1 H), 4.14 (dd; 6, 8 Hz, 1 H), 4.29 (dd; 6, 11 Hz, 1 H), 4.76 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 6.9-7.7 (m, 17 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ 596; rasta 597 (M+H, 100 %).

14 Pavyzdys

2(R)-Amino-3[imidazol-4-il]-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoracetatas)

A Stadija: 2(R)-t-Butoksikarbonilamino-3-[N-tosil-(imidazol-4-il)]-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas

Gaunamas iš N_a -t-butoksikarbonil- N_{1m} -tosil-D-histidino ir 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 7 Pavyzdyje A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 9 H), 1.70 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.5-2.9 (m, 5 H), 4.42 (m, 2 H), 5.77 (br s, 1 H), 6.95 (d, 7 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.1-7.3 (m, 3 H), 7.33 (d, 8 Hz, 2 H), 7.58 (br d, 7 Hz, 1 H), 7.79 (d, 8 Hz, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 8.40 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_6$ 567; rasta 568 (M+H, 100 %).

B Stadija: 2(R)-t-Butoksikarbonilamino-3-[N-tosil-(imidazol-4-il)]-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-1H-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas

Gaunamas iš produkto, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brometilbifen-4-il)]tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašyta 7 Pavyzdyje B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200

MHz, CDCl₃): 1.43 (s, 9 H), 2.2–2.4 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 2.83 (dd; 5, 14 Hz; 1 H), 3.05 (dd; 6, 14 Hz; 1 H), 4.35 (m, 2 H), 4.63 (d, 14 Hz, 1 H), 5.12 (d, 14 Hz, 1 H), 5.88 (br s, 1 H), 6.9–7.5 (m, apytiksliai 28 H), 7.75–7.95 (m, 4 H).

C Stadijai 2(R)-Amino-3-[imidazol-4-il]-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas mono (trifluoracetatas)

104 mg (0.10 mmol) tarpininko, gauto B Stadijoje, tirpalas 2 ml chloroformo kambario temperatūroje veikiamas 27 mg (0.20 mmol, 2 eq) 1-hidroksibenzotriazolo hidrato. Praėjus 14 val., tirpiklis pašalinamas vakuumuojant, nuosėdos vėl ištirpinamos 2 ml metileno chlorido ir veikiamos 0.1 ml anizolio, po to 1 ml trifluoracto rūgštis. Išlaikius 2 val. kambario temperatūroje, visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant, o nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandene trifluoracto rūgštimi (linijinis gradientas: 45 % metanolio koncentracija padidėja iki 65 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 56 mg (0.085 mmol, 85 %) titulinio junginio. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 2.15–2.50 (m, 4 H), 3.38 (dd; 6, 12 Hz, 1 H), 3.51 (dd; 4, 12 Hz, 1 H), 4.24 (dd; 4, 6, Hz, 1 H), 4.38 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.03 (d, 8 Hz, 2 H), 7.2–7.4 (m, 6 H), 7.4–7.7 (m, 5 H), 8.61 (s, 1 H). FAB-MS: išsk. C₃₀H₂₇N₇O₂ 547; rasta 548 (M+H, 77 %).

15 Pavyzdys

2(S)-Amino-3-[imidazol-4-il]-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš N_α-t-butoksikarbonil-N_{1,m}-tosil-L-histidino dicikloheksilamino druskos ir 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija),

57

panaudojant procedūras, aprašytas 14 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.9–2.6 (m, 4 H), 3.25 (m, 2 H), 4.16 (t, 7 Hz, 1 H), 4.31 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.88 (d, 15 Hz, 1 H), 5.17 (d, 15 Hz, 1 H), 6.99 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1–7.6 (m, 11 H), 8.82 (s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 547; rasta 548 (M+H, 81 %).

16 Pavyzdys

2-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-metil-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoracetatas)

A Stadija: 2-(t-Butoksikarbonilamino)-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

50 mg (0.080 mmol) 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) tirpalas 2 ml metileno chlorido kambario temperatūroje veikiamas 0.17 ml trietilamino (12 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq), po to 0.021 ml di-t-butyl-dikarbonato (20 mg, 0.091 mmol, 1.1 eq). Mišinys 14 val. maišomas, po to visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant. Nuosėdos valomos, panaudojant vidutinio slėgio skysta chromatografija ant kvarco, eliuojant etilo acetatu / acetonitrilu / metanolu (9:1:5); gaunama 42 mg produkto (0.069 mmol, 86 %). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.25 (s, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 2.0 (m, 1 H), 2.2–2.6 (m, 5 H), 4.32 (m, 1 H), 4.78 (d, 14 Hz, 1 H), 5.26 (d, 14 Hz, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 2 H), 7.10–7.35 (m, 6 H), 7.40–7.60 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4$ 609; rasta 610 (M+H, 22 %).

R Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-metiltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

42 mg (0.07 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, tirpalas 2 ml metileno chlorido kambario temperatūroje veikiamas diazometano dietileteriniu tirpalu tol, kol pasirodžiusi geltona spalva pasilieka. Pridedama ledinės acto rūgštis (0.2 ml) ir visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant. Nuosėdos vėl ištirpinamos 2 ml metileno chlorido ir veikiamos 0.1 ml anizolio, po to 0.5 ml trifluoracto rūgštis. Išlaikius 2 val. kambario temperatūroje, visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant, o nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (linijinis gradientas: 75 % metanolio koncentracija padidėja iki 85 % koncentracijos per 10 min.); išskiriami 2 komponentai: titulinis junginys eliuojamas pirma ir jo gaunama 26 mg (0.041 mmol, 59 %). Po jo seka N₂ izomeras (8 mg, 0.013 mmol, 18 %), aprašytas 17 pavyzdyje. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.33 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 3.13 (s, 3 H), 4.34 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.77 (d, 14 Hz, 1 H), 5.37 (d, 14 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.4 (m, 6 H), 7.5-7.8 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. C₃₀H₃₃N₇O₂ 523; rasta 524 (M+H, 100 %).

17 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-2-(metiltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[1H-1-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys), panaudojant procedūras, aprašytas 16 Pavyzdyje. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.32 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 4.21

(s, 3 H), 4.37 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.87 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.6 (m, 9 H), 7.69 (d, 8 Hz, 1 H). FAB-MS: išsk. $C_{30}H_{33}N_7O_2$ 523; rasta 524 (M+H, 100 %).

18 Pavyzdys

3-(2-Benziloksietil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

I maišomą 50 mg (0.080 mmol) 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-1-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) tirpalą 3 ml absoliutaus metanolio pridedama 0.022 ml (16 mg, 0.16 mmol, 2 eq) trietilamino, po to 120 mg 3A molekulinę sietų miltelių. Į šį maišomą mišinį pridedama 0.012 ml (12 mg, 0.08 mmol, 1eq) benziloksiacetaldehido (gauto iš 2,3-O-izopropilidenglicerino Shiao, et al, Synth. Comm. 18, 359 (1988) metodu) tirpalo 2 ml sauso metanolio. Reakcijos mišinio pH nureguliuojamas iki 7.5 (popieriumi), pridedant trietilamino ir trifluoracto rūgšties, ir mišinys maišomas 2 val. Po to į jį pridedama 0.48 ml 1 M natrio cianborhidrido tetrahidrofurane (0.48 mmol, 6 eq) tirpalo. Reakcijos mišinys maišomas 24 val. kambario temperatūroje, po to filtruojamas ir filtratas veikiamas 2 ml ledinės acto rūgšties. Sukoncentravus vakuumuojant, nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (linijinis gradientas: 60 % metanolio koncentracija padidėja iki 80 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 35 mg (0.046 mmol, 58 %) titulinio junginio. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.34 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 3.20 (t, 5 Hz, 2 H), 3.70 (t, 5 Hz, 2 H), 4.38 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.93 (d, 15 Hz, 1 H), 5.11 (d, 15 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 11 H), 7.4-7.6 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $C_{38}H_{41}N_7O_3$ 643; rasta 644 (M+H, 100 %).

19 Pavyzdys

3-(2-hidroksietil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

12 mg (0.016 mmol) 3-(2-benziloksietil)amino-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-1-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) tirpalas 12 ml absoliutaus metanolio hidrinamas kambario temperatūroje, esant 40 psi, virš 30 % Pd/C 24 val. Mišinys filtruojamas per Celite ir filtratas koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliuojant metanolium / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (linijinis gradientas: 60 % metanolio koncentracija padidėja iki 80 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 6.3 mg (0.0094 mmol, 59 %) titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 3.09 (t, 5 Hz, 2 H), 3.73 (t, 5 Hz, 2 H), 4.33 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.90 (d, 15 Hz, 1 H), 5.13 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.4 (m, 6 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_3$ 553; rasta 554 (M+H, 100 %).

20 Pavyzdys

3-(2-Hidroksietil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1-(2-hidroksietil)-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

A Stadija: 3-(2-Benziloksietil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1-(2-hidroksietil)-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas) ir

3-(2-Benziloksietil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetra-
hidro-2-okso-1-[[2'-(2-(2-hidroksietil)-tetrazol-5-
il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-
il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

I 40 mg (0.053 mmol) 3-(2-benziloksietil)amino-3-metil-N-[2,
3, 4, 5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-1-tetrazol-5-il)[1,1'-bife-
nil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido mono (tri-
fluoracetato) (18 Pavyzdys) tirpala 3 ml metanolio pridedama
katalitinis piridino p-toluolsulfonato kiekis. 5 min. per tirpala
leidžiamas etileno oksidas; flakonas sandariai uždaromas ir tir-
palas maišomas 24 val. kambario temperatūroje. Visos lakios
medžiagos pašalinamos vakuumuojant, o nuosėdos valomos reversinės
fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliujuojant metanoliu / 0.1 % van-
denine trifluoracto rūgštimi (linijinis gradientas: 60 %
metanolio koncentracija padidėja iki 85 % koncentracijos per 10
min.); gaunama 18 mg (0.022 mmol, 42 %) N₁ produkto, lydimo 6 mg
(0.0075 mmol) N₂ produkto. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.35 (s, 3
H), 1.38 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 3.22 (t, 5 Hz, 2 H), 3.54
(m, 4 H), 3.71 (t, 5 Hz, 2 H), 4.37 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.55 (s,
2 H), 4.86 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 6.95 (d, 8 Hz,
2 H), 7.1-7.4 (m, 11 H), 7.5-7.8 (m, 4 H). FAB-MS: išsk.
C₄₀H₄₉N₇O₄ 687; rasta 688 (M+H, 100 %).

B Stadija: 3-(2-Hidroksietil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahid-
ro-2-okso-1-[[2'-(1-(2-hidroksietil)-tetrazol-5-il)
[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-
butanamidas, mono (trifluoracetatas)

18 mg (0.022 mmol) tarpininko N₁, gauto A Stadijoje, tir-
palas metanolyje hidrinamas kambario temperatūroje, esant 40 psi,
virš 30 % Pd/C 24 val. Mišinys filtruojamas ir koncentruojamas
vakuumuojant. Nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18
pagalba, eliujuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto
rūgštimi (linijinis gradientas: 55 % metanolio koncentracija
padidėja iki 85 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 12 mg
(0.017 mmol, 75 %) titulinio junginio. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD):

1.35 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 3.09 (t, 5 Hz, 2 H), 3.56 (br s, 4 H), 3.73 (t, 5 Hz, 2 H), 4.32 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.81 (d, 15 Hz, 1 H), 5.28 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 6 H), 7.0-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $C_{33}H_{39}N_7O_4$, 597; rasta 598 (M+H, 100 %).

21 Pavyzdys

3-(2-Hidroksietil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-[2-(2-hidroksietil)-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

A Stadijai 3-(2-Benziloksietil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-[2-(2-hidroksietil)-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

Gaunamas iš 3-(2-benziloksietil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-[1H-1-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido, mono (trifluoracetato) (19 Pavyzdys), panaudojant procedūras, aprašytas 20 Pavyzdyje, A Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_2OD): 1.32 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.0-2.7 (m, 6 H), 3.19 (t, 5 Hz, 2 H), 3.66 (t, 5 Hz, 2 H), 3.88 (t, 5 Hz, 2 H), 4.40 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.56 (t, 5 Hz, 2 H), 5.02 (br s, 2 H), 6.99 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.6 (m, 15 H). FAB-MS: išsk. $C_{40}H_{48}N_7O_4$, 687; rasta 688 (M+H, 100 %).

B Stadijai 3-(2-Hidroksietil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-[2-(2-hidroksietil)-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 20 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.34 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 2.0-2.7 (m, 6 H), 3.08 (t, 5 Hz, 2 H), 3.72 (t, 5 Hz, 2 H), 3.90 (t, 5 Hz, 2 H), 4.35 (dd; B, 12 Hz, 1 H), 4.59 (t, 5 Hz, 2 H), 4.96 (d, 15 Hz, 1 H), 5.10 (d, 15 Hz, 1 H), 7.02 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.7 (m, 10 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4$ 597; rasta 598 (M+H, 67 %).

22 Pavyzdys

3-(2-Hidroksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]butanamidas, mono (trifluoracetatas)

A Stadija: 3-(2-Benziloksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]butanamidas, mono (trifluoracetatas)

Šis tarpininkas gaunamas kaip diastereomerų mišinys (prie karbonilo anglies) iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-1-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) ir (+/-) 2-benziloksipropionaldehido [paruošto iš 3-buten-2-olio Shiao, et al, Synth. Comm., **18**, 359 (1988) metodu], panaudojant procedūrą, aprašytą 18 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.24 (m, 3 H), 1.34 (m, 6 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 2.93 (dd; 9, 12 Hz, 1 H), 3.16 (dd; 3, 12 Hz, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 4.40 (m, 2 H), 4.62 (m, 2 H), 4.8-5.2 (m, 2 H), 6.9-7.6 (m, 17 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_3$ 657; rasta 658 (M+H, 100 %).

6

B Stadija: 3-(2-Hidroksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetra-
hidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-
4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono
(trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A
Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 19 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$
(200 MHz, CD_3OD): 1.20 (d, 7 Hz, 3 H), 1.35 (m, 6 H), 2.0-2.7 (m,
6 H), 2.75 (m, 1 H), 3.07 (dd; 3, 12 Hz; 1 H), 3.91 (m, 1 H),
4.33 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 5.2 (m, 1 H), 7.02 (d,
8Hz, 2 H), 6.9-7.6 (m, 12 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_3$ 567; rasta
568 (M+H, 100 %).

23 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-(2-hidroksietil)-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

A Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-(2-hidroksietil)-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

Į 54 mg (0.099 mmol) 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido mono (trifluoracetato) tirpalą 2 ml metileno chlorido pridėjama katalitinis piridino p-toluolsulfonato kiekis. 5 min. per tirpalą leidžiamas etileno oksidas; flakonas sandariai uždaromas ir tirpalas maišomas 24 val. Visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant, o nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (linijinis gradientas: 60 % metanolio koncentracija padidėja iki 80 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 37 mg (0.055 mmol, 56 %) titulinio junginio, lydimo 15 mg (0.022 mmol, 22 %) N_2 produkto.

1 H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.32 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 3.55 (m, 4 H), 4.33 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.79 (d, 14 Hz, 1 H), 5.31 (d, 14 Hz, 1 H), 6.99 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 6 H), 7.5-7.8 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. C₃₁H₃₉N₇O₃ 553; rasta 554 (M+H, 100 %).

24 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(2-(2-hidroksietil)-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-1-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido mono (trifluoracetato) (1 Pavyzdys), panaudojant procedūrą, aprašytą 23 Pavyzdyje. 1 H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.33 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 3.90 (t, 5 Hz, 2 H), 4.37 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.60 (d, 5 Hz, 1 H), 4.91 (d, 15 Hz, 1 H), 5.17 (d, 15 Hz, 1 H), 7.01 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.6 (m, 9 H), 7.75 (d, 7 Hz, 1 H). FAB-MS: išsk. C₃₁H₃₉N₇O₃ 553; rasta 554 (M+H, 100 %).

25 Pavyzdys

2-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-acetamidas, hidrochloridas

A Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-acetamidas

I 169 mg (0.965 mmol) N-(t-butoksikarbonil)glicino tirpala 2 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama 222 mg (1.158 mmol, 1.2 eq) 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimido hidrochlorido, 11 mg (0.09 mmol, 0.1 eq) 4-dimetilaminopiridino

ir 170 mg (0.97 mmol, 1 eq) 3-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, A Stadija). Reakcijos mišinys maišomas 3 val. kambario temperatūroje. Po to reakcija užslopinama, pridėjus 5 ml 1 M vandeninės druskos rūgštis ir vandeninė fazė ekstrahuojama metileno chloridu (2 x 5 ml). Sujungtos organinės fazės džiovinamos virš magnio sulfato, filtruojamos ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuuojant etilo acetatu; gaunama 218 mg (0.65 mmol, 68 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.43 (s, 9 H), 1.96 (m, 1 H), 2.83 (m, 3 H), 3.81 (dq; 2, 18 Hz; 2 H), 4.54 (m, 1 H), 5.21 (t, 3 Hz, 1 H), 7.15 (m, 4 H), 7.84 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 333; rasta 334 (M+H, 43 %).

B Stadija: 2-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(N-(trifenilmetil)-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-acetamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.26 (s, 9 H), 1.81 (m, 1 H), 2.48 (m, 3 H), 3.80 (dq; 3, 9 Hz; 2 H), 4.50 (m, 1 H), 4.72 (d, 7 Hz, 1 H), 5.10 (d, 7 Hz, 1 H), 6.9-7.6 (m, 26 H), 7.96 (m, 1 H).

C Stadija: 2-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-acetamidas

323 mg (0.43 mmol) tarpininko, gauto B Stadijoje, ištirpinama 1 ml ledinės acto rūgštis ir maišant sulašinama 1 ml vandens. Reakcijos mišinys 16 val. maišomas kambario temperatūroje, po to tirpikliai pašalinami vakuumuojant ir nuosėdos valomos momentinės chromatografijos ant silikagelio kolonėlės pagalba, eliuuojant etilo acetatu; gaunama 109 mg (0.196 mmol, 46 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 9

H), 1.97 (m, 1 H), 2.55 (m, 3 H), 3.65 (m, 2 H), 4.50 (m, 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.05 (d, 16 Hz, 1 H), 5.51 (br s, 1 H), 6.95-7.95 (m, 11 H), 7.83 (d, 3 Hz, 1 H).

D Stadija: 2-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-acetamidas, hydrochloridas

Tarpininkas, gautas C Stadijoje (109 mg, 0.196 mmol), ištirpinamas 2 ml metanolio ir veikiamas 0.1 ml koncentruotos druskos rūgšties. Reakcijos mišinys maišomas 16 val. kambario temperatūroje, po to, tirpikliai pašalinami vakuumuojant ir nuosėdos vėl ištirpinamos vandenyje ir plaunamos etilo acetatu. Vandeningas sluoksnis atskiriamas ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant; gaunama 87 mg (0.17 mmol, 88 %) titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 2.10 (m, 1 H), 2.48 (m, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 4.37 (m, 1 H), 4.84 (d, 14 Hz, 1 H), 5.22 (d, 14 Hz, 1 H), 6.9-7.7 (m, 12 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$ 467; rasta 468 (M+H, 100 %).

26 Pavyzdys

4-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, hydrochloridas

A Stadija: 4-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, A Stadija) ir 4-(t-butoksikarbonilamino) butirinės rūgšties, panaudojant procedūrą, aprašytą 25 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 9 H), 1.7-2.1 (m, 3 H), 2.24 (t, 5 Hz, 2 H), 2.58-3.29 (m, 5 H), 4.57 (m, 1 H), 4.86 (br s, 1 H), 7.0-7.3 (m, 4 H), 8.32 (s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ 361; rasta 362 (M+H, 60 %).

57

B Stadija: 4-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 9 H), 1.78 (m, 3 H), 2.20 (t, 5 Hz, 2 H), 2.2-2.7 (m, 2 H), 3.13 (m, 2 H), 4.46 (m, 1 H), 4.70 (d, 14 Hz, 1 H), 5.10 (d, 14 Hz, 1 H), 6.64 (d, 7 Hz, 1 H), 6.8-7.5 (m, 26 H), 7.85 (m, 1 H).

C Stadija: 4-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Tarpininkas, gautas B Stadijoje (349 mg, 0.40 mmol) ištirpinamas 5 ml metanolio ir hidrinamas kambario temperatūroje, esant 1 atmosferos slėgiui, virš 70 mg 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 16 val. Mišinys filtruojamas per Celite ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Neapdorotas produktas valomas momentinės chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuojant 10 % metanolio / etilo acetatu; gaunama 168 mg (0.28 mmol, 71 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.41 (s, 9 H), 1.72 (m, 2 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 3.24 (t, 7 Hz, 2 H), 4.32 (m, 1 H), 4.85 (d, 14 Hz, 1 H), 5.20 (d, 14 Hz, 1 H), 6.9-7.7 (m, 12 H).

D Stadija: 4-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, hidrokloridas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 25 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.8-2.6 (m, H), 2.96 (t, 6 Hz, 2 H), 4.30 (m, 1 H), 4.88 (d, 15 Hz, 1 H), 5.25 (d, 15 Hz, 1 H), 6.9-7.4 (m, 8 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 495; rasta 496 (M+H, 100 %).

27 Pavyzdys

2-Amino-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-propanamidas, hidrochloridas

A Stadija: 2-(t-Butoksikarbonilamino)-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-propanamidas

Gaunamas iš 2-(t-butoksikarbonilamino)-2-metilpropanoinės rūgšties ir 3-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 25 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 12 H), 1.44 (s, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 2.5-3.0 (m, 3 H), 4.45 (m, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 7.20 (m, 3 H), 8.45 (s, 1 H).

B Stadija: 2-(t-Butoksikarbonilamino)-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'[[N-(trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-propanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)]tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 9 H), 1.43 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.75 (m, 1 H), 2.2-2.7 (m, 3 H), 4.45 (m, 1 H), 4.71 (d, 14 Hz, 1 H), 5.10 (d, 14 Hz, 1 H), 6.9-7.5 (m, 26 H), 7.87 (m, 1 H).

C Stadija: 2-(t-butoksikarbonilamino)-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-propanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 26 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.34 (s, 6 H), 1.40 (s, 9 H), 1.95 (m, 1 H), 2.44 (m, 3

H), 4.30 (m, 1 H), 4.77 (d, 14 Hz, 1 H), 5.26 (d, 14 Hz, 1 H), 6.9-7.7 (m, 12 H). FAB-MS: išsk. $C_{33}H_{37}N_7O_4$ 595; rasta 596 (M+H, 40 %).

D Stadija: 2-Amino-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-propanamidas, hidrochloridas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 25 Pavyzdyje, D Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.50 (s, 3 H), 16.2 (s, 3 H), 2.2-2.7 (m, 4 H), 4.32 (m, 1 H), 4.85 (d, 14 Hz, 1 H), 5.17 (d, 14 Hz, 1 H), 6.9-7.7 (m, 12 H). FAB-MS: išsk. $C_{28}H_{27}N_7O_2$ 495; rasta 496 (M+H, 100 %).

2B Pavyzdys

6-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-heksanamidas, hidrochloridas

A Stadija: 6-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-heksanamidas

Gaunamas iš 6-(t-butoksikarbonilamino)-heksanoinės rūgšties ir 3-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 25 Pavyzdyje, A Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.2-1.7 (m, 14 H), 1.92 (m, 2 H), 2.16 (t, 5 Hz, 2 H), 2.5-3.1 (m, 6 H), 4.53 (m, 2 H), 6.54 (d, 7 Hz, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 7.18 (m, 3 H), 8.00 (s, 1 H). FAB-MS: išsk. $C_{21}H_{27}N_5O_4$ 389; rasta 390 (M+H, 18 %).

B Stadija: 2-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-[N-(trifenilmetil)-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-heksanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.1-1.9 (m, 16 H), 2.15 (t, 5 Hz, 2 H), 2.2-2.7 (m, 3 H), 3.07 (q, 6 Hz, 2 H), 4.49 (m, 2 H), 4.70 (d, 14 Hz, 1 H), 5.11 (d, 14 Hz, 1 H), 6.49 (d, 8 Hz, 1 H), 6.8-7.5 (m, 26 H), 7.86 (m, 1 H).

C Stadija: 2-t-Butoksikarbonilamino)-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-heksanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 26 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.1-1.7 (m, 16 H), 2.0-2.6 (m, 5 H), 2.98 (t, 2 H), 4.32 (m, 1 H), 4.81 (d, 16 Hz, 1 H), 5.22 (d, 16 Hz, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 7.23 (m, 6 H), 7.52 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_4$ 623; rasta 646 (M+Na, 45 %).

D Stadija: 2-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-heksanamidas, hidrochloridas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 25 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.88 (m, 2 H), 1.63 (m, 4 H), 2.0-2.7 (m, 6 H), 2.90 (br s, 2 H), 4.31 (m, 1 H), 4.86 (d, 14 Hz, 1 H), 5.17 (d, 14 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 2 H), 7.22 (m, 6 H), 7.56 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$ 523; rasta 524 (M+H, 100 %).

29 Pavyzdys

1-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-cikloheksanokarboksamidas, hidrochloridas

A Stadija: 1-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-cikloheksanokarboksamidas

Gaunamas iš 1-(t-butoksikarbonilamino)-cikloheksanokarboksilinės rūgšties ir 3-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 25 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.1-2.2 (m, 19 H), 2.00 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 4.55 (m, 1 H), 6.9-7.2 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 401; rasta 402 (M+H, 40 %).

B Stadija: 1-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-cikloheksanokarboksamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brometil-bifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.1-2.1 (m, 19 H), 2.20 (m, 4 H), 4.45 (m, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.72 (d, 13 Hz, 1 H), 5.06 (d, 13 Hz, 1 H), 6.8-7.5 (m, 26 H), 7.86 (m, 1 H).

C Stadija: 1-t-Butoksikarbonilamino-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-cikloheksanokarboksamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 26 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.2-1.9 (m, 19 H), 2.00 (br s, 2 H), 2.53 (m, 3 H), 4.40 (m, 1 H), 4.86 (d, 14 Hz, 1 H), 5.34 (d, 14 Hz, 1 H), 6.81 (br s, 1 H), 7.0-7.5 (m, 8 H), 7.60 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_4$ 635; rasta 636 (M+H, 20 %).

D Stadija: 1-Amino-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-cikloheksanokarboksamidas, hidrokloridas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 25 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.6–2.4 (m, 8 H), 2.28 (m, 4 H), 2.62 (m, 2 H), 4.42 (m, 1 H), 4.96 (d, 15 Hz, 1 H), 5.26 (d, 15 Hz, 1 H), 7.0–7.5 (m, 8 H), 7.64 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$ 535; rasta 536 (M+H, 100 %).

30 Pavyzdys

2(S),6-Diamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-heksanamidas, dihidrochloridas

A Stadija: 2(S),6-Di-(t-butoksikarbonilamino)-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-heksanamidas

Gaunamas iš N_α , N_ω -di(t-butoksikarbonil)-L-lizino ir 3-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 25 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.2–2.1 (m, 24 H), 2.6–3.3 (m, 6 H), 4.20 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 5.26 (m, 1 H), 7.0–7.4 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6$ 504; rasta 505 (M+H, 20 %).

B Stadija: 2(S),6-Di-(t-butoksikarbonilamino)-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2' [N-(trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-heksanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 18 H), 1.60 (m, 2 H), 1.79 (m, 2 H), 2.42 (m, 4 H), 3.10 (m, 4 H), 4.09 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.60 (d, 13 Hz, 1 H), 5.17 (d, 13 Hz, 1 H), 6.8–7.5 (m, 26 H), 7.85 (m, 1 H).

101

C Stadija: 2(S),6-Di-(t-butoksikarbonilamino)-N-[2,3,4,5-tetra-
hidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-heksanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 26 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.0-1.8 (m, 20 H), 2.00 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 3.95 (m, 1 H), 4.32 (m, 1 H), 4.76 (d, 13 Hz, 1 H), 5.26 (d, 13 Hz, 1 H), 6.9-7.4 (m, 8 H), 7.4-7.6 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_6$ 738; rasta 739 (M+H, 10 %).

D Stadija: 2(S),6-diamino-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-heksanamidas, dihidrochloridas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 25 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.3-2.0 (m, 6 H), 2.0-2.7 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 3.95 (m, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 4.89 (d, 15 Hz, 1 H), 5.19 (dd; 4, 15 Hz; 1 H), 6.9-7.4 (m, 8 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$ 538; rasta 539 (M+H, 100 %).

31 Pavyzdys

2-amino-3-metil-N-[7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

1.1 g (16.92 mmol) natrio azido pridedama į mišinį, kurį sudaro 6.0 ml chloroformo ir 1.1 ml vandens, prie 0°C temperatūros. Sulašinama koncentruota sieros rūgštis (0.44 ml) ir mišinys 2 val. maišomas prie 0°C temperatūros, po to filtruojamas. Chloroformo sluoksnis, turintis hidrazoinę rūgštį, dedamas į 1.3 g (7.92 mmol) 6-fluoro-1-tetralono (gauto Allinger

118

ir Jones, J.Org.Chem., 27, 70-76 (1962) metodu) tirpala 4.8 ml chloroformo. Sulašinama papildoma sieros rūgštis (2.16 ml) maišant, palaikant temperatūrą žemiau 40°C. Mišinys 2 val. maišomas prie 40 °C temperatūros, po to 16 val. kambario temperatūroje. Mišinys perkeliamas į dalijamąjį piltuvą ir sluoksniai atskiriami. Vandeninis sluoksnis dedamas į ledus; susidare nuosėdos ekstrahuojamos metileno chloridu (5 x). Sujungti ekstraktai plaunami sūriu tirpalu, džiovinami virš magnio sulfato ir filtruojami per kvarco kamštį. Tirpikliai pašalinami vakuumuojant; gaunama 162 mg (0.92 mmol, 11 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.21 (m, 2 H), 2.32 (t, 7 Hz, 2 H), 2.77 (t, 7 Hz, 2 H), 6.93 (m, 3 H), 7.8 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}$ 179; rasta 180 (M+H, 100 %).

B Stadija: 3-jodo-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas (411 mg, 2.3 mmol) (A Stadija), ištirpintas 7.9 ml sauso metileno chlorido ir 1.0 ml sauso tetrahydrofurano mišinyje, veikiamas 1.62 ml (1.18 mg, 11.6 mmol, 5 eq) trietilamino ir gautas tirpalas atšaldomas iki -15°C. Dedamas jodtrimetilsilanas (0.66 ml, 932 mg, 4.7 mmol, 2 eq), po to mažomis porcijomis per 5 min. sudedama 1.183 g jodo (4.7 mmol, 2 eq). Mišinys sušyla iki kambario temperatūros per 5 min., per kurias sudedama 15 ml metileno chlorido, po to 20 ml 10 % vandeninio natrio sulfito. Sluoksniai atskiriami ir organinis sluoksnis plaunamas 10 % natrio sulfitu (3 x 20 ml). Vandeninis sluoksnis vėliau ekstrahuojamas 20 ml metileno chlorido. Sujungti ekstraktai plaunami sūriu tirpalu, džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir koncentruojami iki sausumo vakuumuojant. Neapdorotas produktas chromatografuojamas ant silikagelio, eliuuojant metileno chloridu / metanoliu (99:1); gaunama 511 mg (1.68 mmol, 73 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.70 (m, 3 H), 2.93 (m, 1 H), 4.62 (t, 9 Hz, 1 H), 6.95 (m, 3 H), 7.86 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FJNO}$ 305; rasta 306 (M+H, 100 %).

C Stadija: 3-Azido-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

101 mg (0.33 mmol) 3-jodo-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (B Stadija), ištirpinama 8.3 ml metileno chlorido ir pridedama 105 mg (0.66 mmol, 2 eq) tetrametil-guanidino azido. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val., po to pridedama vandens ir sluoksniai paliekami, kad atsiskirtų. Organinis sluoksnis pašalinamas, plaunamas vandeniu ir sūriu tirpalu, po to džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant; gaunama 66 mg (0.30 mmol, 90 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.28 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 3.86 (dd; B, 11 Hz; 1 H), 7.0 (m, 3 H), 8.15 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}$ 220; rasta 221 (M+H, 100 %).

D Stadija: 3-Amino-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

3-Azido-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas (3.36 g, 15.3 mmol) (C Stadija), ištirpintas sausame tetrahidrofurane, veikiamas 4.00 g ((15.3 mmol, 1 eq) trifenilfosfino ir gautas tirpalas kambario temperatūroje, azoto atmosferoje, maišomas 2 val. Pridedama vandens (0.48 ml, 2 eq) ir mišinys kambario temperatūroje maišomas 16 val. Tirpikliai pašalinami vakuumuojant ir nuosėdos valomos, naudojant preparatyvine HPLC ant kvarco, eliujuojant metileno chloridu / metanolio (9:1); gaunama 2.39 g (12.3 mmol, 81 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.87 (m, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.6-2.9 (m, 2 H), 3.30 (dd; B, 12 Hz; 1 H), 7.0 (m, 3 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ 194; rasta 195 (M+H, 100 %).

E Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinė rūgštis

4.65 g (17.5 mmol) metil 3-benziloksikarbonilamino-3-metilbutanato (1 Pavyzdys, D Stadija) tirpalas 100 ml absoliutaus metanolio kambario temperatūroje veikiamas 3 ml koncentruotos

druskos rūgštis ir hidrinamas, esant 1 atmosferos slėgiui, virš 0.92 g 20 % Pd(OH)₂/C. Po 16 val. pridedama papildomai 0.4 g katalizatoriaus ir hidrinimas tęsiamas 8 val. Katalizatorius pašalinamas, filtruojant per Celite, ir filtratas koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos vėl ištirpinamos 50 ml metileno chlorido ir veikiamos 6.0 ml (5.7 g, 26 mmol, 1.5 eq) di-t-butildikarbonato, po to 7.3 ml trietilamino (5.3 g, 52 mmol, 3 eq). Mišinys kambario temperatūroje maišomas 14 val., po to praskiedžiamas 300 ml heksanu / etilo acetatu (1:1) ir plaunamas vandeniu (2 x), prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu ir sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Valant preparatyvine HPLC ant kvarco, eliuuojant heksanu / etilo acetatu (6:1), gaunama 3.40 g (14.7 mmol, 84 %) BOC - metilo esterio tarpininko bespalvio skysčio pavidalu. Šis tarpininkas (3.40 g, 14.7 mmol), esantis 5 ml metanolio, kambario temperatūroje veikiamas 11 ml 2.0 N NaOH (22 mmol, 1.5 eq) ir gautas mišinys kambario temperatūroje maišomas 24 val. Mišinys praskiedžiamas 15 ml vandens ir plaunamas heksanu. Vandeninis sluoksnis pašalinamas, atšaldomas iki 0°C ir parūgėtinamas iki pH 2-3, lašinant prisotintą vandeninį kalio vandenilio sulfatą. Mišinys ekstrahuojamas eteriu (6 x 25 ml); sujungti ekstraktai plaunami sūriu tirpalu, džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos kietėja iki tampa standžios; gaunama 3.11 g (14.3 mmol, 97 %) produkto. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.39 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 2.72 (s, 2 H). FAB-MS: išsk. C₁₀H₁₇NO₄ 217; rasta 218 (M+H, 54 %).

E Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgštis (E Stadija) ir amino, gauto D Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.33 (s, 6 H), 1.40 (s, 9 H), 1.90 (m, 1 H), 2.45 (d, 15 Hz, 1 H), 2.56 (d, 15 Hz, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H),

2.91 (m, 1H), 4.50 (m, 1 H), 5.16 (br s, 1 H), 6.66 (d, 7 Hz, 1H), 6.94 (m, 3 H), 7.51 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $C_{20}H_{28}FN_3O_4$ 393; rasta 394 (M+H, 42 %).

G Stadijai: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto F Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brometilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.34 (s, 6 H), 1.40 (s, 9 H), 1.74 (m, 1 H), 2.2-2.6 (m, 3 H), 2.43 (d, 15 Hz, 1 H), 2.53 (d, 15 Hz, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.61 (d, 14 Hz, 1 H), 5.12 (d, 14 Hz, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 6.6-6.9 (m, 3 H), 6.9-7.5 (m, 22 H), 7.84 (m, 1 H).

H Stadijai: 3-Amino-3-metil-N-[7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Tarpininkas, gautas G Stadijoje (360 mg, 0.41 mmol), ištirpinamas 1 ml metanolio ir veikiamas 1 ml 9 N HCl, ja lašinant. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val., po to visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant ir nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (linijinis gradientas: 60 % metanolio koncentracija padidėja iki 80 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 222 mg (0.35 mmol, 84 %) titulinio junginio. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.39 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 2.3-2.7 (m, 5 H), 4.40 (dd; 7, 12 Hz; 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.30 (d, 15 Hz, 1 H), 7.0-7.3 (m, 6 H), 7.40 (m, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.70 (m, 2 H). FAB-MS: išsk. $C_{29}H_{30}FN_7O_2$ 527; rasta 528 (M+H, 100 %).

32 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[8-jodo-2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadijai 7-jodo-1-tetralonas

4-(p-jodfenil) butirinė rūgėtis (5.00 g, 17.2 mmol) dedama į 48 g polifosforinės rūgėties ir mišinys kaitinamas 1 val. prie 95°-105°C temperatūros, po to 16 val. maišomas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys sudedamas į 500 ml ledu / vandens mišinį ir ekstrahuojamas eteriu (3 x 200 ml). Sujungti ekstraktai džiovinami virš magnio sulfato ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuuojant chloroformu; gaunama 3.63 g (13.4 mmol, 77 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.11 (m, 2 H), 2.62 (t, 5 Hz, 2 H), 2.90 (t, 5 Hz, 2 H), 6.99 (d, 8 Hz, 1 H), 7.74 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 8.30 (d, 2 Hz, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{JO}$ 272; rasta 273 (M+H, 100 %).

B Stadijai 8-jodo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 7-jodo-1-tetralono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.32 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 2.85 (t, 6 Hz, 2 H), 7.05 (d, 8 Hz, 1 H), 7.44 (d, 2 Hz, 1 H), 7.56 (dd; 2, 8 Hz; 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{JNO}$ 287; rasta 288 (M+H, 100 %).

C Stadijai 3,8-dijodo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 8-jodo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.56 (m, 4 H), 4.48 (t, 6 Hz, 1 H), 6.80 (d, 8 Hz, 1 H), 7.22 (d, 2 Hz, 1 H), 7.32 (dd; 2, 8 Hz; 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{J}_2\text{NO}$ 413; rasta 414 (M+H, 58 %).

D Stadija: 3-Azido-8-jodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 3,8-dijodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.3-3.2 (m, 4 H), 3.99 (m, 1 H), 7.10 (d, 8 Hz, 1 H), 7.58 (m, 2 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}$ 328; rasta 329 (M+H, 100 %).

E Stadija: 3-Amino-8-jodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 3-azido-8-jodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.92 (m, 1 H), 2.56 (m, 2 H), 2.82 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 1 H), 7.32 (d, 2 Hz, 1 H), 7.45 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 7.60 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ 302; rasta 303 (M+H, 62 %).

F Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[8-jodo-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-butanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija) ir amino, gauto E Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.33 (s, 6 H), 1.42 (s, 9 H), 1.80 (m, 1 H), 2.24 (m, 2 H), 2.50 (m, 3 H), 4.45 (m, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 1 H), 7.35 (d, 2 Hz, 1 H), 7.43 (dd; 2, 8 Hz; 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 501; rasta 502 (M+H, 20 %).

G Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[8-jodo-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto F Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 6 H), 1.42 (s, 9 H), 1.70 (m, 1 H), 2.22 (m, 2 H), 2.48 (m, 3 H), 4.40 (m, 1 H), 4.39 (d, 14 Hz, 1 H), 5.28 (d, 14 Hz, 1 H), 6.74 (m, 2 H), 6.8-7.6 (m, 23 H), 7.88 (m, 1 H).

H Stadijai 3-Amino-3-metil-N-[8-jodo-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto G Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.32 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 2.04 (m, 1 H), 2.1-2.6 (m, 3 H), 2.50 (d, 4 Hz, 2 H), 4.30 (m, 1 H), 4.76 (d, 14 Hz, 1 H), 5.24 (d, 14 Hz, 1 H), 6.96 (m, 3 H), 7.15 (m, 2 H), 7.60 (m, 6 H). $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ 635; rasta 636 (M+H, 100 %).

33 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[8-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadijai 8-Metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 7-metoksi-1-tetralono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.19 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.70 (t, 6 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 6.57 (d, 2 Hz, 1 H), 6.66 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 7.09 (d, 8 Hz, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 191; rasta 192 (M+H, 100 %).

109

B Stadija: 3-jodo-8-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 8-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.6-3.1 (m, 4 H), 3.88 (s, 3 H), 4.76 (t, 6 Hz, 1 H), 6.68 (d, 2 Hz, 1 H), 6.81 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 7.20 (d, 2 Hz, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{JNO}_2$ 317; rasta 318 (M+H, 44 %).

C Stadija: 3-Azido-8-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 3-jodo-8-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.3-3.2 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 4.01 (m, 1 H), 6.74 (d, 2 Hz, 1 H), 6.82 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 7.22 (d, 8 Hz, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ 232; rasta 233 (M+H, 100 %).

D Stadija: 3-Amino-8-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 3-azido-8-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.02 (m, 1 H), 2.68 (m, 2 H), 2.90 (m, 1 H), 3.59 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 6.74 (d, 2 Hz, 1 H), 6.82 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 7.22 (d, 8 Hz, 1 H), 8.25 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 206; rasta 207 (M+H, 40 %).

E Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[8-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija) ir amino, gauto D Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.44 (s, 6 H), 1.50 (s, 9 H), 1.80 (m, 1 H),

2.80 (m, 5 H), 3.86 (s, 3 H), 4.62 (m, 1 H), 6.62 (d, 2 Hz, 1 H), 6.76 (dd; 2, 8 Hz, 1 H), 7.20 (d, 8 Hz, 1 H). FAB-MS: išsk. $C_{21}H_{21}N_3O_5$ 405; rasta 406 (M+H, 42 %).

E Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[8-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto E Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.47 (s, 6 H), 1.55 (s, 9 H), 1.80 (m, 1 H), 2.42 (m, 2 H), 2.60 (m, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.62 (m, 1 H), 4.78 (d, 14 Hz, 1 H), 5.30 (d, 14 Hz, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 7.08 (m, 12 H), 7.42 (m, 11 H), 7.98 (m, 1 H).

G Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[8-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto F Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 2 Pavyzdyje, C Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.42 (s, 6 H), 1.50 (s, 9 H), 2.10 (m, 1 H), 2.56 (m, 5 H), 3.82 (s, 3 H), 4.43 (m, 1 H), 4.92 (d, 15 Hz, 1 H), 5.31 (d, 15 Hz, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 7.0-7.3 (m, 4 H), 7.64 (m, 3 H), 8.05 (m, 1 H). FAB-MS: išsk. $C_{25}H_{41}N_7O_5$ 639; rasta 640 (M+H, 20 %).

H Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[8-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinys junginys gaunamas iš tarpininko, gauto G Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.43 (s, 3 H), 1.49 (s, 3

H), 2.15 (m, 1 H), 2.2-2.7 (m, 5 H), 3.85 (s, 3 H), 4.48 (m, 1 H), 5.04 (d, 14 Hz, 1 H), 5.28 (d, 14 Hz, 1 H), 6.92 (m, 2 H), 7.1-7.4 (m, 4 H), 7.65 (m, 5 H). $C_{30}H_{33}N_7O_3$ 539; rasta 540 (M+H, 100 %).

34 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, hidrochloridas

A Stadija: 3-(Trifluormetil)-fenetil tosilatas

10.0 g (52.6 mmol) 3-(trifluormetil)fenetil alkoholio tirpalas 75 ml eterio azoto atmosferoje veikiamas 10.35 g (55.2 mmol, 1.05 eq) p-toluolsulfonilo chlorido. Tirpalas atšaldomas iki 0°C temperatūros ir veikiamas 7.67 ml (5.57 g, 55.0 mmol, 1.05 eq) trietilamino. Mišinys maišomas prie 0°C temperatūros 30 min., po to pašildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 16 val. Precipitatas pašalinamas filtruojant ir plaunamas eteriu. Apjungti filtratas ir plovimo eteris išgarinami vakuumuojant. Nuosėdos vėl ištirpinamos etilo acetate ir plaunamos 0.5 N HCl ir sūriu tirpalu; organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant. Valymas momentinės chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuojant 30 % etilo acetatu / heksanu, duoda 15.14 g (44.0 mmol, 84 %) produkto. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 2.44 (s, 3 H), 3.03 (t, 7 Hz, 2 H), 4.26 (t, 7 Hz, 2 H), 7.2-7.5 (m, 6 H), 7.66 (d, 8 Hz, 2 H). FAB-MS: išsk. $C_{16}H_{19}F_3SO_2$ 344; rasta 345 (M+H, 8 %).

B Stadija: 2-[2-(3-Trifluormetilfenil)-etil]-propan-1,3-dijodo rūgštis, dimetilo esteris

112

1.4 g 60 % natrio hidrido aliejaus suspensijos (0.84 g, 35 mmol, 1.1 eq) 30 ml tetrahydrofurano kambario temperatūroje azoto atmosferoje 15 min. veikiama 0.4 ml dimetil malonato (4.62 g, 35 mmol, 1.1 eq) tirpalu 30 ml tetrahydrofurano, jį lašinant. Esibaigus vandenilio persigrupavimui, 15 min. laikotarpyje pridinama 11.03 g (32.0 mmol, 1.0 eq) 3-(trifluormetil) fenetil tosilato (A Stadija) tirpalo 30 ml tetrahydrofurano. Mišinys kaitinamas su pertraukomis iš viso 21 val. Mišinys filtruojamas; filtratas džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant; gaunama 10.89 g produkto, kuris turi apytiksliai 5 % nesureagavusio tosilato ir yra naudojamas be valymo. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.24 (m, 2 H), 2.70 (t, 8 Hz, 2 H), 3.37 (t, 8 Hz, 1 H), 3.74 (s, 6 H), 7.3–7.5 (m, 4 H).

C Stadija: 4-(3-Trifluormetilfenil)-butanoinė rūgštis

Tarpininkas, gautas B Stadijoje (2.15 g, 7.07 mmol), veikiamas 3.5 ml 4.53 M kalio hidroksido metanoliniu tirpalu (15.9 mmol, 2.2 eq) ir susidares mišinys maišomas kambario temperatūroje 72 val. Mišinys koncentruojamas vakuumuojant ir kietos nuosėdos vėl ištirpinamos 4 ml koncentruotos druskos rūgšties ir kaitinamos su pertraukomis 3 val. Mišinys atšaldomas, po to ekstrahuojamas metileno chloridu (3 x 6 ml); sujungti ekstraktai plaunami sūriu tirpalu, džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuumuojant. Nuosėdos suspenduojamos 20 ml vandens ir veikiamos 700 mg (8.3 mmol) natrio bikarbonato. Tirpalas plaunamas eteriu (2 x 20 ml); vandeninė fazė pašalinama ir parūgštinama (pH 1–2) 2 N HCl. Mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu ir sujungti ekstraktai džiovinami virš natrio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuumuojant. Nuosėdos veikiamos 30 ml koncentruotos druskos rūgšties ir mišinys su pertraukomis kaitinamas 20 val. Visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant; gaunama 1.12 g (4.82 mmol, 68 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.98 (m, 8 H), 2.40 (t, 8 Hz, 2 H), 2.74 (t, 8 Hz, 2 H), 7.3–7.5 (m, 4 H).

D Stadijai: 7-Trifluormetil-1-tetralonas

Gaunamas iš 4-(3-trifluormetilfenil)-butanoinės rūgšties, panaudojant procedūrą, aprašytą 32 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.16 (m, 2 H), 2.69 (t, 6 Hz, 2 H), 3.01 (t, 6 Hz, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 8.12 (d, 8 Hz, 1H). EI-MS: išsk. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$ 214; rasta 214 (M+, 40 %).

E Stadijai: 7-Trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 7-trifluormetil-1-tetralono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.3 (m, 4 H), 2.86 (t, 7 Hz, 2 H), 7.08 (d, 8 Hz, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 8.3 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ 229; rasta 230 (M+H, 100 %).

F Stadijai: 3-jodo-7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.8 (m, 4 H), 4.68 (t, 8 Hz, 1 H), 7.11 (d, 8 Hz, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.95 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{JNO}$ 355; rasta 356 (M+H, 100 %).

G Stadijai: 3-Azido-7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 3-jodo-7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.32 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 3.88 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 7.14 (d, 7 Hz, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 8.34 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 270; rasta 271 (M+H, 100 %).

114

H Stadija: 3-Amino-7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 3-azido-7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.95 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.80 (m, 2 H), 3.35 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 7.15 (d, 8 Hz, 1 H), 7.63 (m, 2 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 244; rasta 245 (M+H, 100 %).

I Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija) ir amino, gauto H Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.34 (s, 6 H), 1.42 (s, 9 H), 1.98 (m, 1 H), 2.50 (d, 14 Hz, 1 H), 2.63 (d, 14 Hz, 1 H), 2.7-3.0 (m, 3 H), 4.50 (m, 1 H), 6.75 (d, 7 Hz, 1 H), 7.10 (d, 8 Hz, 1 H), 7.51 (br s, 2 H), 7.94 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 443; rasta 444 (M+H, 74 %).

I Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto I Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)]tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.36 (s, 6 H), 1.42 (s, 9 H), 1.71 (m, 1 H), 2.4-2.6 (m, 5 H), 4.44 (m, 1 H), 4.75 (d, 15 Hz, 1 H), 5.11 (d, 15 Hz, 1 H), 5.19 (br s, 1 H), 6.64 (d, 7 Hz, 1 H), 6.9-7.1 (m, 10 H), 7.2-7.5 (m, 15 H), 7.88 (m, 1 H).

15

K Stadijai: 3-Amino-3-metil-N-[7-trifluormetil-2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, hidrochloridas

Tarpininkas, gautas J Stadijoje (436 mg, 0.47 mmol), ištirpinamas 4 ml metanolio ir veikiamas 4 ml 9 N CH₁, ja lažinant. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val., po to išgarinamas iki sausumo vakuumuojant. Sausa kieta medžiaga sutrinama 1 miltelius su benzolu (5 x 5 ml), po to su karštu benzolu (2 x 5 ml), po to išdžiovinama iki pastovaus svorio. Tokiu būdu gaunama 304 mg (0.47 mmol, 100 %) titulinio junginio. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.33 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.1-2.8 (m, 6 H), 4.30 (dd; B, 12 Hz; 1 H), 4.96 (d, 15 Hz, 1 H), 5.33 (d, 15 Hz, 1 H), 7.06 (m, 8 Hz, 2 H), 7.2-7.5 (m, 3 H), 7.5-7.7 (m, 6 H). C₃₀H₃₀F₃N₇O₂ 577; rasta 578 (M+H, 100 %).

35 Pavyzdys

3-amino-3-metil-N-[8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadijai: 7-Amino-1-tetralonas

7-Nitrotetralonas (2.5 g, 13 mmol) suspenduojamas 50 ml metanolio, o pilnas ištirpinimas pasiekiamas, pridėjus 10 ml tetrahidrofurano. Tirpalas hidrinamas kambario temperatūroje, prie 20-30 psi virš 100 mg 10 % Pd/C 2 val. Mišinys filtruojamas per Celite, plaunamas metanoliu ir išgarinamas iki sausumo vakuumuojant; gaunama 2.1 g (13 mmol, 100 %) produkto. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.09 (m, 2 H), 2.60 (t, 6 Hz, 2 H), 2.84 (t, 6 Hz, 2 H), 6.83 (m, 1 H), 7.06 (d, 8 Hz, 1 H), 7.32 (d, 2 Hz, 1 H). FAB-MS: išsk. C₁₀H₁₁NO 161; rasta 162 (M+H, 100 %).

B Stadijai: 7-chloro-1-tetralonas

7-Amino-1-tetralonas (500 mg, 3.1 mmol) suspenduojamas 3 ml vandens ir veikiamas 3 ml koncentruotos druskos rūgšties, vykstant maišymui. Mišinys atšaldomas ledo vonioje ir, stipriai maišant, veikiamas 241 mg natrio nitrito tirpalu 1.5 ml vandens (3.5 mmol, 1.1 eq), ir lašinant. Mišinys maišomas 15 min., esant 0-5°C temperatūrai, po to sulašinamas ir šalta 366 mg CuCl (3.7 mmol, 1.2 eq) tirpala 6 ml koncentruotos druskos rūgšties. Mišinys maišomas 5 min. prie 0°C ir 1 val. kambario temperatūroje. Mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu (3 x 15 ml); sujungti ekstraktai plaunami sūriu tirpalu, džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir išgarinami iki sausumo, vakuumuojant kambario temperatūroje; gaunama 550 mg (3.05 mmol, 98 %) produkto. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.16 (m, 2 H), 2.67 (t, 6 Hz, 2 H), 2.95 (t, 6 Hz, 2 H), 7.22 (d, 8 Hz, 1 H), 7.44 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 8.01 (d, 2 Hz, 1 H). FAB-MS: išsk. C₁₀H₇ClO 180; rasta 181 (M+H, 10 %).

C Stadijai: 8-Chloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 7-chloro-1-tetralono, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, A Stadijoje. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.23 (m, 2 H), 2.37 (t, 6 Hz, 2 H), 2.80 (t, 6 Hz, 2 H), 7.1 (m, 3 H), 9.08 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. C₁₀H₁₀ClNO 195; rasta 195 (M+H, 30 %).

D Stadijai: 3-Jodo-8-chloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, B Stadijoje. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.72 (m, 3 H), 2.90 (m, 1 H), 4.67 (t, 8 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 7.71 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. C₁₀H₇ClINO 320; rasta 321 (M+H, 100 %).

E Stadija: 3-Azido-8-chloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš tarpininko, gauto D Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMF- d_7): 2.10 (m, 1 H), 2.40 (m, 1 H), 2.76 (m, 2 H), 4.01 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 7.10 (d, 2 Hz, 1 H), 7.16 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 7.30 (d, 8 Hz, 1 H), 7.95 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}$ 236; rasta 237 (M+H, 100 %).

E Stadija: 3-Amino-8-chloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš tarpininko, gauto E Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.94 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 7.02 (d, 2 Hz, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.70 (br s, 2 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ 210; rasta 211 (M+H, 84 %).

G Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[8-chloro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija) ir amino, gauto F Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.35 (s, 6 H), 1.42 (s, 9 H), 1.95 (m, 1 H), 2.4-2.8 (m, 5 H), 4.51 (m, 1 H), 5.22 (br s, 1 H), 6.73 (d, 7 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.14 (br s, 2 H), 8.21 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 409; rasta 410 (M+H, 55 %).

H Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[8-chloro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto G Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, K Stadijoje.

I Stadijai: 3-Amino-3-metil-N-[8-chloro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoacetatas

Gaunamas iš tarpininko, gauto H Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.40 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 2.3-2.7 (m, 5 H), 4.30 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.87 (d, 15 Hz, 1 H), 5.34 (d, 15 Hz, 1 H), 7.08 (d, 8 Hz, 2 H), 7.23 (d, 8 Hz, 2 H), 7.28 (s, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.59 (t, 8 Hz, 2 H), 7.70 (m, 2 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_2$ 543; rasta 544 (M+H, 43 %).

36 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoacetatas

A Stadijai: 7-Fluoro-1-tetralonas

Specialiai skirtame Kel-F reaktoriuje (cilindro formos 1.25" od x 3" h, aprūpintas užsukamu dangteliu ir N_2 įleidimu-išleidimu), patalpinamas vandenilio fluorida-piridino 6:4 tirpalas (10 ml, gautas praskiedžiant komerciškai prieinama vandenilio fluorida-piridino 7:3 tirpalą sausu piridinu). Pridedama 7-amino-tetralono (644 mg, 4.0 mmol) (35 Pavyzdys, A stadija) azoto atmosferoje ir tirpalas atšaldomas iki 0°C temperatūros. Dalimis sudedamas natrio nitritas (304 mg, 4.4 mmol, 1.1 eq) ir mišinys maišomas 30 min. Po to mišinys kaitinamas 1 val. prie 90°C temperatūros maišant. Reakcijos mišinys užšlopinamas su apytiksliai 60 ml ledo / vandens mišiniu ir išsiskyrusi kieta medžiaga ekstrahuojama metileno chloridu (3 x 30 ml). Sujungti

ekstraktai plaunami vandeniu ir sūriu tirpalu, džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir išgarinami iki sausumo, vakuuojant kambario temperatūroje. Valymas momentinės chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuojant etilo acetatu / heksanu (5:95) duoda švarų 7-fluoro-1-tetraloną (367 mg, 2,2 mmol, 56 %). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.13 (m, 2 H), 2.65 (t, 7 Hz, 2 H), 2.94 (t, 7 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 2 H), 7.69 (dd; 2, 8 Hz; 1 H). EI-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FO}$ 164; rasta 164 (M^+ , 71 %).

B Stadijai 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 7-fluoro-1-tetralono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.22 (m, 2 H), 2.38 (t, 6 Hz, 2 H), 2.78 (t, 6 Hz, 2 H), 6.75 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 6.84 (dt; 2, 8 Hz; 1 H), 7.16 (t, 8 Hz, 1 H), 8.35 (br s, 1 H).

C Stadijai 3-Jodo-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.73 (m, 3 H), 2.92 (m, 1 H), 4.68 (t, 8 Hz, 1 H), 6.79 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 6.90 (dt, 2, 8 Hz; 1 H), 7.18 (t, 8 Hz, 1 H), 8.14 (br s, 1 H).

D Stadijai 3-Azido-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.30 (m, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.74 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 3.88 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 6.80 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 6.89 (dt; 2, 8 Hz; 1 H), 7.21 (t, 8 Hz, 1 H), 8.10 (br s, 1 H).

E Stadija: 3-Amino-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš tarpininko, gauto D Stadijoje, panaudojant procedūras, aprašytas 31 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.92 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 6.78 (dd; 2, 8 Hz, 1 H), 6.87 (dt; 2, 8 Hz; 1 H), 7.20 (t, 8 Hz, 1 H), 8.56 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2$ 194; rasta 195 (M+H, 100 %).

F Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija) ir amino, gauto E Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.35 (s, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 1.93 (m, 1 H), 2.4-2.9 (m, 5 H), 4.54 (m, 1 H), 5.19 (br s, 1 H), 6.73 (m, 2 H), 6.88 (dt; 2, 8 Hz, 1 H), 7.19 (dd; 6, 8 Hz, 1 H), 8.07 (m, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4$ 393; rasta 394 (M+H, 56 %).

G Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto F Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.36 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 1.75 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 5 H), 4.5 (m, 2 H), 5.25 (m, 2 H), 6.64 (d; 7 Hz, 1 H), 6.8-7.1 (m, 11 H), 7.2-7.5 (m, 13 H), 7.85 (m, 1 H).

H Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoacetatas

Gaunamas iš tarpininko, gauto G Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.40 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 2.3–2.7 (m, 5 H), 4.41 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.88 (d, 15 Hz, 1 H), 5.34 (d, 15 Hz, 1 H), 7.0–7.2 (m, 3 H), 7.2–7.4 (m, 5 H), 7.5–7.8 (m, 3 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_2$ 527; rasta 528 (M+H, 100 %).

37 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 4-(2-Fluorfenil) butirinė rūgštis

Gaunama iš 4-(2-aminofenil) butirinės rūgšties, panaudojant procedūrą, aprašytą 36 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.95 (m, 2 H), 2.39 (t, 7 Hz, 2 H), 2.70 (t, 7 Hz, 2 H), 6.9–7.3 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FO}_2$ 182; rasta 182 (M+, 75 %).

B Stadija: 5-Fluoro-1-tetralonas

Gaunamas iš 4-(2-fluorfenil) butirinės rūgšties, panaudojant procedūrą, aprašytą 32 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.10 (m, 2 H), 2.60 (t, 7 Hz, 2 H), 2.88 (t, 7 Hz, 2 H), 7.1–7.3 (m, 2 H), 7.78 (d, 8 Hz, 1 H). EI-MS: išskaičiuota $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FO}$ 164; rasta 164 (M+, 44 %).

C Stadija: 6-Fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 5-fluoro-1-tetralono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.26 (m, 2 H), 2.40 (t, 6 Hz, 2 H), 2.88 (t, 6 Hz, 2 H), 6.83 (d, 8 Hz, 1 H), 6.94 (t, 8 Hz; 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.75 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}$ 179; rasta 180 (M+H, 100 %).

D Stadija: 3-Jodo-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.7-2.9 (m, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 4.68 (t, 8 Hz, 1 H), 6.81 (d, 8 Hz; 1 H), 6.94 (t, 8 Hz; 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.83 (br s, 1 H).

E Stadija: 3-Azido-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš tarpininko, gauto D Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.2-2.8 (m, 4 H), 3.88 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 6.85 (d, 8 Hz, 1 H), 6.95 (t, 8 Hz, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.27 (br s, 1 H).

F Stadija: 3-Amino-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš tarpininko, gauto E Stadijoje, panaudojant procedūras, aprašytas 31 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 2.22 (m, 1 H), 2.60 (m, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 3.85 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 6.91 (d, 8 Hz; 1 H), 7.02 (t, 8 Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ 194; rasta 195 (M+H, 100 %).

G Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija) ir amino, gauto F Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.36 (s, 6 H), 1.43 (s, 9 H), 1.91 (m, 1 H), 2.4-2.8 (m, 3 H), 3.18 (m, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 5.18 (br s, 1 H),

6.66 (d, 7 Hz, 1 H), 6.81 (d, 8 Hz, 1 H), 6.94 (t, 8 Hz, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.71 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. $C_{20}H_{28}FN_5O_4$ 393; rasta 394 (M+H, 26 %).

H Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto G Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.38 (s, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 1.81 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 2.4-2.7 (m, 3 H), 2.89 (dd; 7, 14 Hz, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 4.77 (d, 15 Hz, 1 H), 5.09 (d, 15 Hz, 1 H), 5.29 (br s, 1 H), 6.67 (d, 7 Hz, 1 H), 6.9-7.2 (m, 12 H), 7.2-7.5 (m, 13 H), 7.85 (m, 1 H).

I Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoacetatas

Gaunamas iš tarpininko, gauto H Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 1.32 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.0-2.3 (m, 3 H), 2.40 (br s, 2 H), 3.00 (m, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.87 (d, 15 Hz, 1 H), 5.20 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (m, 3 H), 7.1-7.4 (m, 4 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{29}H_{30}FN_7O_2$ 527; rasta 528 (M+H, 100 %).

38 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[1,2,3,4,5,6-heksahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazocin-3-il]-butanamidas, trifluoroacetatas

A Stadija: 3-benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[1,2,3,4,5,6-heksahidro-2-okso-1H-1-benzazocin-3-il]-butanamidas

3-Azido-3,4,5,6-tetrahidro-1-benzazocin-2(1H)-onas, gautas Watthey, et al., J. Med. Chem., 28, 1511-1516 (1985) metodu, redukuojamas į 3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-1-benzazocin-2(1H)-oną, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, A Stadijoje, po to jungiamas su 3-benziloksikarbonilamino-3-metil-butanoine rūgštimi (1 Pavyzdys, E Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.36 (s, 6 H), 1.75 (s, 3 H), 2.08 (m, 1 H), 2.47 (m, 3 H), 2.80 (m, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 6.86 (d, 7 Hz, 1 H), 7.0-7.4 (m, 8 H), 7.90 (s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 423; rasta 424 (M+H, 100 %).

B Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[1,2,3,4,5,6-heksahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazocin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 6 H), 1.72 (m, 4 H), 2.42 (m, 4 H), 4.16 (m, 1 H), 4.49 (d, 13 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.30 (d, 13 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 6.80 (d, 6 Hz, 2 H), 6.9-7.6 (m, 32 H), 7.86 (m, 1 H).

C Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[1,2,3,4,5,6-heksahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazocin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, L Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.28 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.44 (m, 1 H), 1.75 (m, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 2.48 (m, 3 H),

4.00 (m, 1 H), 4.64 (d, 13 Hz, 1 H), 5.19 (d, 13 Hz, 1 H), 6.9-7.4 (m, 8 H), 7.4-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{30}H_{33}N_7O_2$ 523; rasta 524 (M+H, 100 %).

39 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[1,2,3,4,-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-kinolin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[1,2,3,4-tetrahydro-2-okso-1H-1-kinolin-3-il]-butanamidas

Gaunamas kaip 1 Pavyzdyje, F Stadijoje iš 3-amino-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-ono, (gauto Davis, et al., Arch. Biochem. Biophys., 102, 48 (1963) metodu) ir 3-benziloksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (1 Pavyzdys, E Stadija). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.42 (s, 6 H), 2.68 (s, 2 H), 2.86 (t, 13 Hz, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 4.67 (m, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 6.9-7.3 (m, 9 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{22}H_{25}N_3O_4$ 395; rasta 396 (M+1, 100 %).

B Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[1,2,3,4-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-kinolin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[1,2,3,4-tetrahydro-2-okso-1H-1-kinolin-3-il]-butanamido ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.41 (s, 6 H), 2.66 (s, 2 H), 2.85 (t, 11 Hz, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.97 (d, 15 Hz, 1 H), 5.30 (d, 15 Hz, 1 H), 6.7-7.6 (m, 26 H), 7.80 (m, 1 H).

C Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[1,2,3,4-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-kinolin-3-il]-butanamidas, trifluoacetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, L Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.50 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 2.66 (m, 2 H), 3.16 (m, 2 H), 4.84 (m, 1 H), 5.17 (d, 11 Hz, 1 H), 5.39 (d, 11 Hz, 1 H), 7.0–7.4 (m, 8 H), 7.57 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 495; rasta 496 (M+H, 100 %).

40 Pavyzdys

3-Benzilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) ir benzaldehido, panaudojant procedūrą, aprašyta 18 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.42 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 2.0–2.6 (m, 4 H), 2.69 (br s, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 4.37 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.90 (d, 15 Hz, 1 H), 5.18 (d, 15 Hz, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1–7.7 (m, 15 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_2$ 599; rasta 600 (M+H, 100 %).

41 Pavyzdys

3-Izobutilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) ir izobutiraldehido, panaudojant procedūrą, aprašyta 18 Pavyzdyje. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 0.99 (d, 8 Hz, 3 H), 1.00 (d, 8 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.8-2.6 (m, 7 H), 2.81 (d, 7 Hz, 2 H), 4.32 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.92 (d, 15 Hz, 1 H), 5.14 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.4 (m, 6 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota C₃₃H₃₇N₇O₂ 565; rasta 566 (M+H, 100 %).

42 Pavyzdys

3-Propilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) ir propionaldehido, panaudojant procedūrą, aprašyta 18 Pavyzdyje. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 0.97 (t, 8 Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.65 (m, 2 H), 2.0-2.6 (m, 8 H), 2.93 (t, 7 Hz, 2 H), 4.33 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.89 (d, 15 Hz, 1 H), 5.18 (d, 15 Hz, 1 H), 6.99 (d, 8 Hz, 2 H), 7.10-7.35 (m, 6 H), 7.45-7.65 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota C₃₂H₃₇N₇O₂ 551; rasta 552 (M+H, 73 %).

43 Pavyzdys

3-(Ciklopropilmetil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) ir ciklopropankarboksialdehido, panaudojant procedūrą, aprašytą 18 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 0.37 (m, 2 H), 0.65 (m, 2 H), 1.00 (m, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 2.88 (d, 7 Hz, 2 H), 4.33 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.89 (d, 15 Hz, 1 H), 5.18 (d, 15 Hz, 1 H), 7.01 (d, 8 Hz, 2 H), 7.15-7.35 (m, 6 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_2$ 563; rasta 564 (M+H, 100 %).

44 Pavyzdys

3-(Cikloheksilmetil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) ir cikloheksankarboksialdehido, panaudojant procedūrą, aprašytą 18 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 0.8-1.4 (m, 6 H), 1.33 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.5-1.9 (m, 5 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 2.80 (d, 7 Hz, 2 H), 4.32 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.92 (d, 15 Hz, 1 H), 5.14 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.10-7.35 (m, 6 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_2$ 605; rasta 606 (M+H, 100 %).

45 Pavyzdys

3-(4-hidroksibenzil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-(4-benziloksibenzil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) ir 4-benziloksibenzaldehydo, panaudojant procedūrą, aprašytą 18 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.32 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 2.0-2.7 (m, 6 H), 4.10 (s, 2 H), 4.36 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.91 (d, 15 Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 5.09 (d, 15 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 6 H), 7.1-7.6 (m, 15 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_3$ 705; rasta 706 (M+H, 100 %).

B Stadija: 3-(4-Hidroksibenzil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Tarpininkas, gautas A Stadijoje (14.6 mg, 0.018 mmol), ištirpintas 1.5 ml metanolio, hidrinamas kambario temperatūroje, esant 1 atmosferos slėgiui, virš 10 mg 10 % Pd/C 2 val. Reakcijos mišinys filtruojamas per Celite ir filtratas koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos reversinės fazės HPLC ant C-18 pagalba, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (linijinis gradientas: 60 % metanolio koncentracija padidėja iki 75 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 8.1 mg (0.011 mmol, 62 %) titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.40 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 2.0-2.7 (m, 6 H), 4.08 (s, 2 H), 4.36 (m, 1 H), 4.87 (d, 15 Hz, 1 H), 5.20 (d, 15 Hz, 1 H), 6.78 (d, 8 Hz, 2 H), 6.96 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.7 (m, 12 H). FAB-MS: išsk. $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_3$ 615; rasta 616 (M+H, 46 %).

46 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-4-okso-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-4-okso-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3(S)-amino-3,4-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ono, (gauto iš D-cisteino (S-cisteino) Glade, et al., J. Med. Chem., **28**, 1517-1521 (1985) metodu) ir 3-t-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 2.32 (d, 10 Hz, 1 H), 2.50 (d, 14 Hz, 1 H), 2.70 (d, 14 Hz, 1 H), 2.92 (t, 11 Hz, 1 H), 3.93 (dd; 11 Hz; 1 H), 4.76 (m, 1 H), 7.02 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1-7.3 (m, 2 H), 7.40 (t, 8 Hz, 1 H), 7.66 (d, 7 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 393; rasta 394 (M+1, 36 %).

B Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-4-okso-5-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brometilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.32 (s, 6 H), 1.39 (s, 9 H), 2.26 (d, 7 Hz, 1 H), 2.47 (d, 14 Hz, 1 H), 2.63 (d, 14 Hz, 1 H), 3.01 (t, 11 Hz, 1 H), 3.60 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.76 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 5.05 (br s, 2 H), 6.9-7.6 (m, 26 H), 7.80 (m, 1 H). FAB-MS (Li⁺ smaigalys): išskaičiuota $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ 870; rasta 876 (M+Li, 100 %).

C Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-4-okso-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, trifluoacetatas

13/

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.38 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.55 (br s, 2 H), 3.09 (t, 11 Hz, 1 H), 3.64 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.65 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 5.07 (d, 15 Hz, 1 H), 5.24 (d, 15 Hz, 1 H), 7.06 (d, 8 Hz, 2 H), 7.3–7.7 (m, 10 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 527; rasta 528 (M+H, 100 %).

47 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,1,4-triokso-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,1,4-triokso-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas

1.88 mg (0.22 mmol) 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-4-okso-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamido (46 Pavyzdys, A Stadija) tirpalą 2 ml sauso metileno chlorido azoto atmosferoje pridedama 38 mg kieto natrio bikarbonato (0.44 mmol, 2 eq), po to 106 mg 60 % m-chlorperbenzoinės rūgšties (85 mg mCPBA, 0.49 mmol, 2.2 eq). Mišinys kambaryo temperatūroje maišomas 3 val., po to koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos chromatografuojamos ant kvarco, eliuojant etilo acetatu / heksanu (7:3). Gauta po chromatografijos medžiaga vėl ištirpinama 50 ml etilo acetato, plaunama 1:1 prisotintu vandeniniu natrio chloridu / prisotintu vandeniniu kalio karbonatu, po to sūriu tirpalu, džiovinama virš magnio sulfato, filtruojama ir išgarinama vakuumuojant; gaunama 86 mg (0.20 mmol, 91 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.36 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 2.51 (d, 13 Hz, 1 H), 2.83 (d, 13 Hz, 1 H), 3.58 (dd; 12, 14 Hz; 1 H), 4.33 (dd; 8, 14 Hz; 1 H), 4.90 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.76 (t, 8 Hz, 1 H), 7.70 (t, 8 Hz, 1 H), 8.07 (d, 8 Hz, 1 H), 8.70 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 425; rasta 426 (M+H, 32 %).

32

B Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,1,4-triokso-5-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.35 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 2.45 (d, 13 Hz, 1 H), 2.81 (d, 13 Hz, 1 H), 3.40 (dd; 11, 14 Hz; 1 H), 4.18 (m, 3 H), 4.80 (m, 2 H), 5.65 (d, 15 Hz, 1 H), 6.9-7.6 (m, 25 H), 7.95 (m, 2 H). FAB-MS (Li⁺ smaigalys): išskaičiuota $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$ 902; rasta 909 (M+Li, 100 %).

C Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,1,4-triokso-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, trifluoacetatas

Gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.32 (br s, 6 H), 2.51 (br s, 2 H), 3.64 (dd; 12, 14 Hz; 1 H), 3.98 (dd; 8, 14 Hz; 1 H), 4.54 (d, 16 Hz, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 5.43 (d, 16 Hz, 1 H), 7.08 (d, 8 Hz, 2 H), 7.30 (m, 3 H), 7.5-7.8 (m, 6 H), 8.00 (d, 8 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ 559; rasta 560 (M+H, 100 %).

48 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,4-diokso-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, trifluoacetatas [diastereomerai A]

A Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,4-diokso-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, diastereomerai A ir B

179 mg (0.46 mmol) 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-4-okso-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamido (46 Pavyzdys, A Stadija) tirpalas 4.5 ml metanolio / vandens (5:1) veikiamas 102 mg (0.48 mmol, 1.05 eq) natrio perjodato kambario temperatūroje 48 val. maišant. Reakcijos mišinys filtruojamas ir filtratas koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos vėl ištirpinamos chloroforme, džiovinamos virš kalio karbonato, filtruojamos ir koncentruojamos vakuumuojant. Valymas momentinės chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuuojant etilo acetatu, duoda 47 mg (0.12 mmol, 25 %) mažiau poliarinio, minorinio diastereohero A, be to 105 mg (0.26 mmol, 56 %) labiau poliarinio, svarbesnio diastereohero B. $^1\text{H NMR}$ (diastereomeras A; 200 MHz, CDCl_3): 1.37 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 2.51 (d, 13 Hz, 1 H), 2.79 (d, 13 Hz, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 7.93 (m, 1 H), 8.18 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 409; rasta 410 (M+H, 29 %).

B Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,4-dioke-5-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, diastereomeras A

Gaunamas iš diastereohero A, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.35 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 2.45 (d, 13 Hz, 1 H), 2.72 (d, 13 Hz, 1 H), 3.61 (m, 2 H), 4.63 (m, 1 H), 4.86 (m, 2 H), 6.9-7.6 (m, 25 H), 7.81 (m, 1 H), 7.90 (m, 1 H). FAB-MS (Li⁺ smaigalys): išskaičiuota $\text{C}_{62}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 886; rasta 893 (M+Li, 95 %).

C Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,4-dioke-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, trifluoroacetatas, diastereomeras A

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.32 (br s, 6 H), 2.51 (br s, 2 H), 3.32 (dd; 8, 11 Hz, 1 H), 3.95 (t, 11 Hz, 1 H), 4.55 (dd; 8, 11 Hz, 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 7.01 (d, 8 Hz, 2 H), 7.11 (d, 8 Hz, 2 H), 7.4–7.8 (m, 8 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 543; rasta 544 (M+H, 100 %).

49 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,4-dioksa-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)](1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, trifluoracetatas [diastereomeras B]

A Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,4-dioksa-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, diastereomeras B

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4,-dihidro-4-okso-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamido (46 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 48 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (diastereomeras B; 200 MHz, CDCl_3): 1.37 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 2.48 (d, 14 Hz, 1 H), 2.68 (d, 14 Hz, 1 H), 3.30 (dd; 11, 15 Hz; 1 H), 4.14 (dd; 8, 15 Hz; 1 H), 4.86 (m, 1 H), 7.1 (d, 8 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.55 (m, 1H), 8.81 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 409; rasta 410 (M+H, 38 %).

B Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,4-dioksa-5-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il)](1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, diastereomeras B

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200

135

MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 2.50 (d, 14 Hz, 1 H), 2.72 (d, 14 Hz, 1 H), 3.10 (dd; 10, 15 Hz; 1 H), 4.05 (m, 2 H), 4.85 (m, 1 H), 5.08 (br s, 1 H), 5.68 (d, 15 Hz, 1 H), 6.9-7.5 (m, 26 H), 7.92 (m, 1 H). FAB-MS (Li^+ smaigalyse): išskaičiuota $\text{C}_{52}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 886; rasta 893 (M+Li, 64 %).

C Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-1,4-dioksa-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,5-benzotiazepin-3(S)-il]-butanamidas, trifluoracetatas, [diastereomeras B]

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.33 (br s, 6 H), 2.53 (br s, 2 H), 3.29 (dd; 11, 14 Hz; 1 H), 3.89 (dd; 7, 14 Hz; 1 H), 4.48 (d, 16 Hz, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 5.33 (d, 16 Hz, 1 H), 7.0-7.7 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 543; rasta 544 (M+H, 100 %).

50 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-3-okso-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2H-1,4-benzotiazin-2-il]-butanamidai, mono (trifluoracetatas)

A Stadija: 2-Amino-3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzotiazinas

Bevandenio amoniako dujos 1 val. leidžiamos per 500 mg (2.5 mmol) 2-chloro-3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzotiazino (gauto Worley, et al, J. Org. Chem., 40, 1731-1734 (1975) metodu) suspensiją 5 ml metileno chlorido. Mišinys filtruojamas per Celite ir filtratas išgarinamas vakuumuojant. Nuosėdos sutrinamos su 20 ml chloroformo, filtratas išgarinamas vakuumuojant. Valymas momentinės chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuojant etilo acetatu, duoda 185 mg (1.0 mmol, 41 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200

MHz, $CDCl_3$): 2.00 (br s, 2 H), 4.68 (br s, 1 H), 6.9-7.4 (m, 4 H), 9.05 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_9H_9N_2O_5$ 180; rasta 181 (M+H, 54 %).

B Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzotiazin-2-il]-butanamidas

Gaunamas iš 2-amino-3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzotiazino (A Stadija) ir 3-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.26 (s, 6 H), 1.36 (s, 9 H), 2.47 (d, 13 Hz, 1 H), 2.57 (d, 13 Hz, 1 H), 5.52 (br s, 1 H), 6.31 (br s, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 7.22 (m, 2 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{16}H_{26}N_3O_4S$ 379; rasta 380 (M+H, 26 %).

C Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[3,4-dihidro-3-okso-4-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2H-1,4-benzotiazin-2-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.40 (s, 6 H), 1.42 (s, 9 H), 2.53 (d, 14 Hz, 1 H), 2.92 (d, 14 Hz, 1 H), 4.86 (d, 16 Hz, 1 H), 4.92 (d, 8 Hz, 1 H), 5.29 (d, 16 Hz, 1 H), 5.49 (d, 8 Hz, 1 H), 6.85-7.50 (m, 26 H), 7.92 (m, 1 H).

D Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[3,4-dihidro-3-okso-4-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2H-1,4-benzotiazin-2-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.40 (s, 6 H), 2.62 (s, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 5.73 (s, 1 H), 7.0-7.7 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{27}H_{27}N_7O_2S$ 513; rasta 514 (M+H, 100 %).

51 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2-feniletil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1]benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, A Stadija) ir 3-benziloksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (1 Pavyzdys, E Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.82 (m, 1 H), 2.52 (s, 2 H), 2.5-3.0 (m, 3 H), 4.51 (m, 1 H), 5.07 (br s, 2 H), 5.58 (br s, 1 H), 6.68 (d, 7 Hz, 1 H), 6.96 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 8 H), 7.62 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ 409; rasta 410 (M+H, 100 %).

B Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2-feniletil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir 2-fenetil bromido, panaudojant procedūrą, aprašytą 3 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.37 (s, 6 H), 1.68 (m, 2 H), 2.50 (m, 4 H), 2.7-3.0 (m, 2 H), 3.70 (m, 1 H), 4.48 (m, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 5.66 (s, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 7.0-7.4 (m, 14 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ 513; rasta 514 (M+H, 100 %).

C Stadija: 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2-feniletil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 3 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.34 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.0-2.4 (m, 1 H), 2.58 (m, 3 H), 2.85 (m, 2 H), 3.90 (m, 1

128

H), 4.58 (m, 1 H), 4.90 (d, 15 Hz, 1 H), 5.0 (m, 1 H), 5.15 (d, 15 Hz, 1 H), 7.0-7.5 (m, 9 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{23}H_{27}N_3O_2$ 379; rasta 380 (M+H, 100 %).

52 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[3-fenilpropil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[3-fenilpropil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamido (51 Pavyzdys, A Stadija) ir 3-fenilpropil bromido, panaudojant procedūrą, aprašytą 3 Pavyzdyje, A Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.38 (s, 6 H), 1.82 (m, 4 H), 2.4-2.9 (m, 7 H), 3.45 (m, 1 H), 4.36 (m, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 5.64 (s, 1 H), 6.69 (d, 8 Hz, 1 H), 6.9-7.4 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{32}H_{37}N_3O_4$ 527; rasta 528 (M+H, 100 %).

B Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[3-fenilpropil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 3 Pavyzdyje, B Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.21 (s, 6 H), 1.7-2.1 (m, 2 H), 2.1-2.4 (m, 2 H), 2.5-2.9 (m, 6 H), 3.46 (m, 1 H), 4.37 (m, 2 H), 6.9-7.3 (m, 9 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{24}H_{31}N_3O_2$ 393; rasta 394 (M+H, 100 %).

53 Pavyzdys

4-Amino-4-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-pentanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-2H-1-benzazepin-2-onas, hidrochloridas

Gaunamas iš 3-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 4 Pavyzdyje, A, B ir C Stadijose. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 2.17 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 3 H), 3.80 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.78 (d, 15 Hz, 1 H), 5.38 (d, 15 Hz, 1 H), 6.95 (d, 8 Hz, 2 H), 7.17 (d, 8 Hz, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ 410; rasta 411 (M+H, 100 %).

B Stadija: 4-Benziloksikarbonilamino-4-metilpentanoinė rūgštis

Gaunama iš 2,2-dimetilglutaro rūgšties, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, C, D ir E Stadijose. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.29 (s, 6 H), 2.02 (t, 6 Hz, 2 H), 2.34 (t, 6 Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 7.34 (s, 5 H), 10.5 (br s, 1 H).

C Stadija: 4-Benziloksikarbonilamino-4-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-benzazepin-3-il]-pentanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A ir B Stadijose, panaudojant procedūrą, aprašyta 4 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.30 (s, 6 H), 1.9-2.6 (m, 8 H), 4.38 (m, 1 H), 4.86 (d, 13 Hz, 1H), 4.98 (s, 2 H), 5.16 (d, 13 Hz, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 11 H), 7.4-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4$ 657; rasta 658 (M+H, 20 %).

D Stadija: 4-Amino-4-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-pentanamidas, trifluoracetatas

D Stadija: 4-Amino-4-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-pentanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.29 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.8-2.6 (m, 8 H), 4.29 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.94 (d, 13 Hz, 1 H), 5.16 (d, 13 Hz, 1 H), 6.99 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 6 H), 7.4-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$ 523; rasta 524 (M+H, 100 %).

54 Pavyzdys

Piperidin-N'-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-4-karboksamid, trifluoracetatas

A Stadija: N-(t-Butoksikarbonil)piperidin-4-karboksilinė rūgštis

I 1.0 g (7.74 mmol) piperidin-4-karboksilinės rūgšties suspensija 20 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama 1.13 ml trietilamino (0.82 g, 8.1 mmol, 1.05 eq), po to 1.87 ml di-t-butyl-dikarbonato (1.77 g, 8.1 mmol, 1.05 eq). Mišinys maišomas 48 val. kambario temperatūroje, po to koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos vėl ištirpinamos etilo acetate ir tirpalas plaunamas 5 % citrinos rūgštimi ir sūriu tirpalu, po to džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir išgarinamas vakuumuojant; gaunama 1.75 g (7.63 mmol, 98 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.42 (s, 9 H), 1.50 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 2.46 (m, 1 H), 2.86 (t, 9 Hz, 2 H), 3.91 (t, 3 Hz, 1 H), 3.98 (t, 3 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 229; rasta 230 (M+H, 17 %).

B Stadija: N-t-(butoksidkarbonil)piperidin-N'-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-piperidin-4-karboksimidas

Gaunamas iš N-t-(butoksidkarbonil)piperidin-4-karboksilinės rūgšties ir 3-amino-1,3,4,5-tetrahidro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2H-1-benzazepin-2-ono hidroklorido (53 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 4 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.42 (s, 9 H), 1.4-2.9 (m, 11 H), 4.05 (m, 3 H), 4.30 (m, 1 H), 4.81 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 6 H), 7.4-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4$ 621; rasta 622 (M+H, 7 %).

C Stadija: Piperidin-N'-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-4-karboksimidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.7-2.7 (m, 8 H), 3.00 (m, 3 H), 3.38 (m, 2 H), 4.31 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.86 (d, 15 Hz, 1 H), 5.20 (d, 15 Hz, 1 H), 6.99 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.4 (m, 6 H), 7.4-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ 521; rasta 522 (M+H, 100 %).

55 Pavyzdys

Piperidin-N'-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-3-karboksimidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš piperidin-3-karboksilinės rūgšties ir 3-amino-1,3,4,5-tetrahidro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2H-1-benzazepin-2-ono hidroklorido (53 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 54

Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.6-2.2 (m, 5 H), 2.28 (m, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.79 (m, 1 H), 3.19 (m, 4 H), 4.30 (m, 1 H), 4.86 (d, 14 Hz, 1 H), 5.17 (d, 14 Hz, 1 H), 6.99 (m, 4 H), 7.20 (m, 4 H), 7.55 (m, 3 H), 8.38 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ 521; rasta 522 (M+H, 100 %).

56 Pavyzdys

Kinuklidin- N' -[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-3-karboksamid, trifluoracetatas

Titulinis junginys, kaip keturių diastereomerų mišinys, gaunamas iš raceminės kinuklidin-3-karboksilinės rūgšties ir 3-amino-1,3,4,5-tetrahidro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2H-1-benzazepin-2-ono hidrochlorido (53 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūras, aprašytas 4 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.7-2.7 (m, 8 H), 3.0-3.7 (m, 8 H), 4.32 (m, 1 H), 4.8-5.2 (m, 2 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.4 (m, 6 H), 7.4-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$ 547; rasta 531 (22 %).

57 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija) ir 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$

142
(200 MHz, CDCl₃): 1.37 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 1.95 (m, 1 H), 2.46 (d, 15 Hz, 1 H), 2.59 (d, 15 Hz, 1 H), 2.6-3.0 (m, 3 H), 4.53 (m, 1 H), 5.30 (br s, 1 H), 6.72 (d, 7 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1-7.3 (m, 3 H), 7.82 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota C₂₀H₂₇N₃O₄ 375; rasta 376 (M+H, 70 %).

B Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir 4-chlormetilbifenilo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. FAB-MS: išskaičiuota C₃₃H₃₇N₃O₄ 541; rasta 542 (M+H, 31 %).

C Stadija: 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.33 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 4.38 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.89 (d, 15 Hz; 1 H), 5.24 (d, 15 Hz, 1 H), 7.1-7.6 (m, 13 H). FAB-MS: išskaičiuota C₂₈H₃₁N₃O₂ 441; rasta 442 (M+H, 100 %).

5B Pavyzdys

3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-karboksi][1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

A Stadija: 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija) ir 3-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.34 (s, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 1.90 (m, 1 H), 2.45 (d, 15 Hz, 1 H), 2.56 (d, 15 Hz, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.76 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 5.20 (br s, 1 H), 6.62 (d, 7 Hz, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 1 H), 7.10-7.25 (m, 3 H), 7.35 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ 375; rasta 376 (M+H, 45 %).

B Stadija: 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-t-butoksikarbonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir t-butil-4'-brommetilbifenil-2-karboksilato (gauto D.J.Carini, et al., EPO publikacija 324,377 metodu), panaudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.17 (s, 9 H), 1.34 (s, 6 H), 1.40 (s, 9 H), 1.86 (m, 1 H), 2.40-2.65 (m, 5 H), 4.51 (m, 1 H), 4.81 (d, 14 Hz, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 5.35 (d, 14 Hz, 1 H), 6.68 (d, 7 Hz, 1 H), 7.1-7.5 (m, 11 H), 7.71 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_6$ 641; rasta 642 (M+H, 15 %).

C Stadija: 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-karboksi][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Tarpininkas, gautas B Stadijoje (500 mg), 0.78 mmol), ištirpintas 2 ml ledinės acto rūgšties, veikiamas 2 ml 6 N HCl ir mišinys kaitinamas prie 50°C 3 val. Mišinys koncentruojamas iki minimalaus tūrio vakuumuojant ir vėl ištirpinamas 3 ml distiliuoto vandens ir liofilinamas. Apsidengusi plutele kieta medžiaga vėl ištirpinama 2 ml metanolio ir veikama 5 ml propileno oksido, ir sulašinant maišant. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 5 val., po to filtruojamas; filtro nuosėdos plaunamos eteriu, džiovinamos ore, po to džiovinamos vakuumuojant; gaunama 278 mg (0.57 mmol, 73 %) titulinio jun-

giniu. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O): 1.43 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 2.0–2.5 (m, 4 H), 2.66 (m, 2 H), 4.28 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.70 (d, 15 Hz, 1 H), 5.29 (d, 15 Hz, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 7.0–7.4 (m, 10 H), 7.70 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$, 485; rasta 486 (M+H, 100 %).

59 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 7-Metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 6-metoksi-1-tetralono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.1–2.4 (m, 4 H), 2.72 (t, 7 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 6.71 (d, 8 Hz, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 6.89 (d, 8 Hz; 1 H), 7.80 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 191; rasta 191 (M+, 60 %).

B Stadija: 3-Jodo-7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.5–3.0 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 4.64 (t, 8 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.77 (d, 8 Hz; 1 H), 6.94 (d, 8 Hz; 1 H), 7.7 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{JNO}_2$, 317; rasta 317 (M+, 100 %).

C Stadija: 3-Azido-7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

3-Jodo-7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas (4.074 g, 12.85 mmol) ir natrio azidas (4.178 g, 64.3 mmol, 5 eq) ištirpinami 50 ml dimetilformamido ir kaitinami 2 val. prie

145

60°C temperatūros maišant. Tirpiklis išgarinamas vakuumuojant kambario temperatūroje ir nuosėdos vėl ištirpinamos 150 ml etilo acetato bei plaunamos vandeniu (3 x 50 ml) ir sūriu tirpalu (1 x 50 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas virš MgSO₄, filtruojamas ir išgarinamas iki sausumo vakuumuojant; gaunama 2.538 g (10.94 mmol, 85 %) produkto. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.2–2.7 (m, 3 H), 2.90 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.80 (m, 1 H), 6.75 (m, 2 H), 6.95 (d, 8 Hz, 2 H), 8.22 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota C₁₁H₁₂N₄O₂ 232; rasta 233 (M+H, 30 %).

D Stadija: 3-Amino-7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 3-azido-7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūras, aprašytas 31 Pavyzdyje, D Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.86 (m, 1 H), 2.4–2.6 (m, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 6.72 (d, 8 Hz; 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.88 (d, 8 Hz, 1 H), 7.62 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. C₁₁H₁₄N₂O₂ 206; rasta 208 (140 %).

E Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija) ir amino, gauto D Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.32 (s, 6 H), 1.38 (s, 9 H), 1.86 (m, 1 H), 2.4–3.0 (m, 5 H), 3.77 (s, 3 H), 4.49 (m, 1 H), 5.25 (br s, 1 H), 6.68 (d, 8 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.89 (d, 8 Hz, 1 H), 7.55 (br s, 1 H). FAB-MS: išsk. C₂₁H₃₁N₃O₅ 405; rasta 428 (M+Na, 100 %), 406 (M+H, 23 %).

F Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto E Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, 6 Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.31 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.70 (m, 1 H), 2.2-2.6 (m, 5 H), 3.72 (s, 3 H), 4.43 (m, 1 H), 4.61 (d, 15 Hz, 1 H), 5.06 (d, 15 Hz, 1 H), 5.35 (br s, 1 H), 6.62 (m, 3 H), 6.9 (m, 10 H), 7.25 (m, 12 H), 7.83 (m, 1 H).

G Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, mono (trifluoracetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto F Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 5 H), 3.81 (s, 3 H), 4.37 (dd; 7.11 Hz, 1 H), 4.76 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 6.80 (d, 3 Hz, 1 H), 6.88 (dd; 3, 8 Hz, 1 H), 7.01 (d, 8 Hz, 2 H), 7.17 (d, 8 Hz, 2 H), 7.22 (d, 8 Hz, 1 H), 7.5-7.7 (m, 8 H). FAB-MS: išskaičiuota C₃₀H₃₃N₇O₃ 539; rasta 540 (M+H, 100 %).

60 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[7-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

240 mg (0.27 mmol) 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[7-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-1-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamido (59 Pavyzdys, F Stadija) ištirpinama 4 ml metileno chlorido ir tirpalas veikiamas 1.35 ml 1.0 M boro tribromido, esančio metileno chloride (1.35 mmol, 5 eq), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val., po to atšaldomas, pridėjus 15 ml ledinio vandens. Mišinys ekstrahuojamas etilo acetatu (2 x 20 ml) ir

sujungtos organinės fazės plaunamos sūriu tirpalu, džiovinamos virš magnio sulfato, filtruojamos ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (55:45). Šiuo būdu gaunama 56 mg (0.087 mmol, 32 %) titulinio junginio bespalvio stiklo pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.39 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 2.07 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 5 H), 4.42 (dd; 5, 87 Hz; 1 H), 4.79 (d, 11 Hz, 1 H), 5.24 (d, 11 Hz, 1 H), 6.68 (d, 2 Hz, 1 H), 6.78 (dd; 2, 7 Hz; 1 H), 7.06 (d, 7 Hz, 2 H), 7.18 (d, 7 Hz, 1 H), 7.21 (d, 7 Hz, 2 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$ 525; rasta 526 (M+H, 87 %).

61 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-benzil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3(R)-(Benzilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

528 mg (3.0 mmol) 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija) tirpalas 45 ml absoliutaus metanolio kambario temperatūroje veikiamas 4.5 g 3A molekulinio sieto milteliais, po to lašinant sudedamas 954 mg (9.0 mmol, 3 eq) benzaldehido tirpalas 15 ml metanolio. Mišinio pH nustatomas lygus 7, pridedant trifluoracto rūgštį, po to maišoma 2 val. kambario temperatūroje. Pridedama natrio cianborhidrido (18 ml 1.0 M THF tirpalo; 18 mmol, 6 eq) ir mišinys kambario temperatūroje maišomas 18 val. Mišinys nufiltruojamas ir maišant filtratas veikiamas 3 ml trifluoracto rūgšties 3 val; po to visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant ir nuosėdos ištirpinamos 50 ml etilo acetato. Etilo acetato tirpalas plaunamas vandeniu (3 x 15 ml), prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu (2 x 15 ml) ir 15 ml sūraus tirpalo, po to

194

džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuuojant etilo acetatu / heksanu (70:30); gaunama 410 mg (1.54 mmol, 51 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.05 (m, 1 H), 2.5-3.0 (m, 3 H), 3.37 (dd; 7.11 Hz; 1 H), 3.57 (d, 12 Hz, 1 H), 3.90 (d, 12 Hz, 1 H), 7.05 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 8 H), 7.75 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 266; rasta 267 (M+H, 75 %).

B Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-benzil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

90 mg (0.34 mmol) 3(R)-(benzilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono tirpalas 1.5 ml tetrahidrofurano azoto atmosferoje kambario temperatūroje veikiamas 73 mg (0.34 mmol, 1 eq) 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-butanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija), po to 94 mg (0.38 mmol, 1.1 eq) 2-etoksi-1-etoksikarbonil-1,2-dihidrokinoliu (EEDQ). Didžioji tirpiklio dalis išgarinama po azoto srautu, o gautas reakcijos mišinys (tirštas sirupas - apytiksliai 0.3 ml) maišomas 3 dienas. Mišinys išgarinamas iki sausumo vakuumuojant ir nuosėdos valomos vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuuojant etilo acetatu / heksanu (1:1); gaunama 45 mg (mmol, 33 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.28 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H), 2.16 (m, 2 H), 2.35 (d, 14 Hz; 1 H), 2.58 (d, 14 Hz, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 4.70 (d, 18 Hz, 1 H), 4.99 (d, 18 Hz, 1 H), 5.37 (t, 10 Hz, 1 H), 5.83 (br s, 1 H), 6.98 (d, 7 Hz, 1 H), 7.05-7.45 (m, 5 H), 7.50-7.85 (m, 3 H), 8.13 (t, 8 Hz, 1 H), 8.90 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ 465; rasta 466 (M+H, 48 %).

C Stadija: 3-Amino-3-metil-N-benzil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoroacetatas

110

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, ir N-trifenil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)]tetrazolo, panaudojant metodus, aprašytus 1 Pavyzdyje, K Stadijoje ir 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): 1.35 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.19 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.47 (d, 17 Hz, 1 H), 2.7-2.9 (m, 2 H), 2.90 (d, 17 Hz, 1 H), 4.75 (d, 16 Hz, 1 H), 4.93 (d, 19 Hz, 1 H), 5.03 (d, 19 Hz, 1 H), 5.22 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 5.48 (d, 16 Hz, 1 H), 7.2-7.5 (m, 10 H), 7.6-7.8 (m, 6 H), 7.85 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_2$ 599; rasta 600 (M+H, 30 %).

62 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3(R)-N-Metil-N-benzilamino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-onas

150 mg (0.56 mmol) 3(R)-(benzilamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-ono (61 Pavyzdys, A Stadija) tirpalas 0.6 ml skruzdžių rūgšties veikiamas 0.047 ml (0.56 mmol, 1 eq) 36 % vandeniniu formaldehidu ir mišinys maišant kaitinamas prie 80°C temperatūros 24 val. Mišinys veikiamas 0.8 ml 6 N HCl ir visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant. Nuosėdos padalinamos tarp 10 ml vandens ir 10 ml metileno chlorido; tada pridedama 1 ml 10 % vandeninio natrio karbonato ir mišinys sukratomas. Organinis sluoksnis atskiriamas, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas su papildomais 20 ml metileno chlorido. Sujungti ekstraktai džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuojant 2.5 % metanoliu etilo acetate; gaunama 98 mg (0.35 mmol, 63 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.35 (s, 3 H), 2.35 (m, 2 H), 2.69 (m, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 3.37 (dd; 8, 11 Hz; 1 H), 3.80

(d, 14 Hz, 1 H), 3.90 (d, 14 Hz, 1 H), 6.90 (d, 8 Hz, 1 H), 7.05–7.35 (m, 8 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{18}H_{20}N_2O$ 280; rasta 281 (M+H, 100 %).

B Stadija: 3(R)-(Metilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

98 mg (0.35 mmol) 3(R)-(N-metil-N-benzil)amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (A Stadija) tirpalas 10 ml metanolio veikiamas 1 lašu koncentruotos sieros rūgšties ir susidarius tirpalas hidrinamas kambario temperatūroje 20 val. virš 20 mg 10 % Pd / C, esant 30–40 psi. Mišinys nufiltruojamas ir filtratas išgarinamas vakuumuojant. Nuosėdos veikiamos 15 ml etilo acetato, 4 ml vandens ir 2 ml 10 % vandeninio natrio karbonato, po to supurtoma. Organinis sluoksnis atskiriamas, o vandeninė fazė reekstrahuojama papildomais 10 ml etilo acetato. Sujungti ekstraktai plaunami sūriu tirpalu, džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir filtratas išgarinamas vakuumuojant; gaunama 68 mg (0.35 mmol, 100 %) produkto. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.85 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.35–2.65 (m, 2 H), 2.73 (m, 1 H), 3.10 (dd; 12 Hz; 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1–7.3 (m, 3 H), 7.5 (br s, 1 H).

C Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija) ir amino, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.30 (br s, 15 H), 2.19 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.5–2.8 (m, 3 H), 2.91 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 5.32 (dd; 6, 8 Hz, 1 H), 5.52 (br s, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1–7.3 (m, 3 H), 7.35 (br s, 1 H)

152

D Stadija: 3-Amino-3-metil-N-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoacetatas

Gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)]tetrazolo, panaudojant procedūras, aprašytas 1 Pavyzdyje, K Stadijoje ir 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.34 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 2.10 (m, 1 H), 2.3-2.8 (m, 5 H), 3.16 (s, 3 H), 4.90 (d, 15 Hz, 1 H), 5.01 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 5.13 (d, 15 Hz, 1 H), 7.02 (d, 8 Hz, 2 H), 7.19 (d, 8 Hz, 2 H), 7.2-7.4 (m, 4 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$ 523; rasta 524 (M+H, 22 %).

63 Pavyzdys

2-Amino-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamid, trifluoroacetatas

A Stadija: 2-(t-Butoksikarbonilamino)-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamid

Gaunamas iš 2-(t-butoksikarbonilamino)-2-metilpropanoinės rūgšties ir 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 12 H), 1.46 (s, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 2.5-3.0 (m, 3 H), 4.48 (m, 1 H), 5.01 (br s, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1-7.3 (m, 3 H), 7.9 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ 361; rasta 362 (M+H, 30 %).

B. Stadija: 2-(t-Butoksikarbonilamino)-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-(trifenilmetil)-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-propanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)]tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 9 H), 1.43 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.77 (m, 1 H), 2.2-2.7 (m, 3 H), 4.43 (m, 1 H), 4.72 (d, 15 Hz, 1 H), 4.93 (br s, 1 H), 5.09 (d, 15 Hz, 1 H), 6.9-7.5 (m, 26 H), 7.86 (m, 1 H).

C. Stadija: 2-Amino-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, mono (trifluoacetatas)

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, H Stadijoje, atliekant galutinį valymą reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuuojant metanolium / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (55:45). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.52 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 2.1-2.6 (m, 4 H), 4.33 (dd; 8, 11 Hz, 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.18 (d, 15 Hz, 1 H), 6.99 (d, 8 Hz, 2 H), 7.15 (d, 8 Hz, 2 H), 7.2-7.4 (m, 4 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 495; rasta 496 (M+H, 32 %).

64 Pavyzdys

Kinuklidin-N'-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H)-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-3-karboksamidas, trifluoroacetatas

154

Titulinis junginys, kaip dviejų diastereomerų mišinys, gaunamas iš raceminės kinuklidin-3-karboksilinės rūgšties ir 3(R)-amino-1,3,4,5-tetrahydro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2H-1-benzazepin-2-ono hidrochlorido (4 Pavyzdys, C Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 4 Pavyzdyje, D Stadijoje, galutinai išvalant reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuuojant acetonitrilu / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (35:65). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.7-2.6 (m, 8 H), 3.00 (m, 1 H), 3.1-3.3 (m, 6 H), 3.65 (m, 1 H), 4.32 (m, 1 H), 4.8-5.2 (m, 2 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 6 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$ 547; rasta 548 (M+H, 100 %).

65 Pavyzdys

3-Amino-2,2-dimetil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, trifluoroacetatas

A Stadija: 3-(Benziloksikarbonilamino)-2,2-dimetilpropioninė rūgštis

Gaunama iš 3-[benziloksikarbonilamino]-2,2-dimetilpropioninės rūgšties metilo esterio (1 Pavyzdys, D Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, E Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.25 (s, 6 H), 3.30 (d, 7 Hz, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 7.34 (s, 5 H).

B Stadija: 3-(Benziloksikarbonilamino)-2,2-dimetil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas

Gaunamas iš 3-(benziloksikarbonilamino)-2,2-dimetilpropioninės rūgšties ir 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz,

15

CDC1₃): 1.19 (s, 6 H), 1.90 (m, 1 H), 2.6-3.0 (m, 3 H), 3.26 (d, 6 Hz, 2 H), 4.46 (m, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 5.7 (br t, 1 H), 6.62 (d, 7 Hz, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1-7.3 (m, 3 H), 7.3 (s, 5 H), 8.14 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota C₂₃H₂₇N₃O₄ 409; rasta 410 (M+H, 100 %).

C. Stadijai: 3-(t-Butoksikarbonilamino)-2,2-dimetil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas

170 mg (0.42 mmol) tarpininko, gauto B Stadijoje, tirpalas 5 ml absoliutaus metanolio ir viename laše trifluoroacto rūgšties hidrinamas kambario temperatūroje, esant 1 atmosferos slėgiui, virš 35 mg 20 % paladžio hidroksido ant anglies 4 val. Mišinys filtruojamas per Celite ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant; gaunama 165 mg (0.42 mmol, 100 %) amino trifluoroacetato druskos blyškiai geltonos kietos medžiagos pavidalu.

Aukščiau minėtas tarpininkas ištirpinamas 2 ml metileno chlorido ir veikiamas 108 mg (0.49 mmol, 1.2 eq) di-t-butildikarbonato, po to 0.12 ml trietilamino (87 mg, 0.86 mmol, 2 eq). Išlaikius 2 val. kambario temperatūroje, mišinys sudedamas į 20 ml etilo acetato ir plaunamas 5 % vandenine citrinos rūgštimi, prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu ir sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuuojant etilo acetatu / heksanu (3:2); gaunama 156 mg (0.41 mmol, 98 %) balto kieto produkto. ¹H NMR (200 MHz, CDC1₃): 1.18 (s, 6 H), 1.39 (s, 9 H), 1.92 (m, 1 H), 2.6-3.0 (m, 3 H), 3.17 (d, 6 Hz, 2 H), 4.46 (m, 1 H), 5.25 (br s, 1 H), 6.69 (d, 7 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1-7.3 (m, 3 H), 8.22 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota C₂₀H₂₇N₃O₄ 375; rasta 376 (M+H, 100 %).

16

D. Stadijai: 3-(t-Butoksikarbonilamino)-2,2-dimetil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-(trifenilmetil)-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)]tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.16 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.74 (m, 1 H), 2.3-2.5 (m, 3 H), 3.16 (d, 7 Hz, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 4.62 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 6.68 (d, 7 Hz, 1 H), 6.9-7.5 (m, 26 H), 7.85 (m, 1 H).

E. Stadijai: 3-Amino-2,2-dimetil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto D Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, H Stadijoje, atliekant galutinį valymą reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (55:45). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.24 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 2.1-2.6 (m, 4 H), 2.99 (br s, 2 H), 4.30 (dd; 8, 11 Hz, 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.21 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.4 (m, 6 H), 7.4-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ 509; rasta 510 (M+H, 100 %).

66 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(S)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(S)-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3(S)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija) ir 3-benziloksikarbonilamino-3-metilbutanoinės rūgšties (1 Pavyzdys, E Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. FAB-MS: išskaičiuota C₂₃H₂₇N₃O₄ 409; rasta 410 (M+H, 100 %). [α]_D = -160°C (C = 1, CHCl₃).

B Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-(trifenilmetil)-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(S)-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenil-5-(4'-brommetilbifen-2-il]tetrazolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.38 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.67 (m, 1 H), 2.2-2.5 (m, 5 H), 4.44 (m, 1 H), 4.67 (d, 14 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 5.12 (d, 14 Hz, 1 H), 5.63 (br s, 1 H), 6.64 (d, 7 Hz, 1 H), 6.9-7.5 (m, 31 H), 7.85 (m, 1 H).

C Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(S)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, L Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.34 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 4.34 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.86 (d, 15 Hz, 1 H), 5.20 (d, 15 Hz, 1 H), 6.99 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 6 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota C₂₉H₃₁N₇O₂ 509; rasta 510 (M+H, 100 %). [α]_D = -98°C (C = .5, CH₃OH).

67 Pavyzdys

3-(2-Fluorpropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]butanamidas, trifluoracetatas

I atšaldyta (-78°C) 3-(2-hidroksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il] butanamido (22 Pavyzdys, 20 mg, 0.029 mmol) tirpalą 1.5 ml vandenilio fluorida-piridino, esant azoto atmosferai, lėtai pridedama 0.2 ml DAST (dietilamino sieros trifluoridas). Reakcijos mišinys privedamas iki kambario temperatūros ir maišomas 48 val. 24-ą val. pridedamas papildomas DAST kiekis (0.2 ml) intervalais tol, kol nedetektuojama tolimesnė reakcija HPLC pagalba. Reakcijos mišinys pakartotinai valomas reversinės fazės HPLC pagalba; gaunama 4 mg produkto. FAB-MS: išskaičiuota $C_{32}H_{36}N_7O_2F$ 569; rasta 570 (M+H, 100 %). Produktas konvertuojamas į jo hidroklorido druską, pakartotinai išgarinant vandeninį 6 N HCl / metanolio tirpalą. ^{19}F NMR (CD_3OD): -75.4.

68 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il] butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-Nitro-4-feniltoluolas

I šalta (0°C) 4-metil-2-nitroanilino (3.8 g) tirpalą 11 ml BF_3 lašais pridedama vandeninio natrio nitrito tirpalo (1.7 g 3.4 ml-itra). Reakcijos mišinys maišomas 10 min. Precipitatas surenkamas ir plaunamas šaltu vandeniniu BF_3 (3 ml), etanoliu ir eteriu, gaunant 1.72 g diazo druskos. Diazo druska suspenduojama benzole (76 ml) ir acetonitrile (7.6 ml). Pridedama kalio acetato (1.53 g) ir susidarys mišinys tamsoje, esant azoto atmos-

158

ferai, kambario temperatūroje maišomas 15 val. Kieta medžiaga pašalinama filtruojant ir filtratas plaunamas vandeniu (2 X) ir sūriu tirpalu. Tirpalas džiovinamas su bevandeniu natrio sulfatu ir po to koncentruojamas; gaunama 1.49 g neapdoroto produkto, kuris gali būti chromatografuojamas ant silikagelio (2:1 heksanas: CH₂Cl₂).

B Stadijai 3-Amino-4-feniltoluolas

2.4 g nitro-4-feniltoluolo tirpalas 25 ml metanolio hidrinamas kambario temperatūroje prie 40 psi virš 0.30 g 5 % Pd / C katalizatoriaus. Tirpalas filtruojamas ir filtratas koncentruojamas, gaunant 1.98 g produkto. EI-MS: išskaičiuota C₁₃H₁₃N: 183; rasta 183.

C Stadijai 3-Ciano-4-feniltoluolas

I atšaldyta (0°C) 3-amino-4-feniltoluolo (1.97 g) suspensija 2.65 ml vandens ir 2.65 ml 12 N HCl lėtai pridedama natrio nitrito (738 mg) tirpalas 2 ml vandens. I šį gelsvą skystą molį maišant pridedama 10 ml fluorboro rūgšties. Atšaldytas mišinys filtruojamas ir kieta medžiaga (2.02 g) plaunama atšaldyta fluorboro rūgštimi, etanolio ir eterio. Šios diazo druskos (2.02 g) tirpalas 5 ml DMSO šaldant lašais sudedamas į CuCN ir NaCN mišinį DMSO (13.3 ml). Tada reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu (20 ml) ir pakartotinai ekstrahuojamas benzolu. Sujungti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (2 x) ir sūriu tirpalu, ir po to džiovinami virš bevandenio MgSO₄. Koncentravimas vakuumuojant duoda rausvą aliejų, kuris chromatografuojamas ant silikagelio, gaunant 0.788 g produkto.

D Stadijai N-Trifenilmetil-5-[2'-(4'-metilfibenil-4-il)] tetrazolas

3-ciano-4-feniltoluolo (390 mg) ir trimetilalavo azido (525 mg) tirpalas 2.5 ml toluolo su pertraukomis kaitinamas 24 val., esant azoto atmosferai. Reakcijos mišinys koncentruojamas ir

160

nuosėdos suspenduojamos 3.5 ml toluolo. Dedamas tetrahydrofuranas (0.25 ml), lydinas HCl dujų, tol, kol tirpalas tampa homogeniniu. Mišinys koncentruojamas, nuosėdos (307 mg) ištirpinamos 5 ml CH₂Cl₂ ir veikiamos 504 mg trifenilmetilo chlorido ir 233 mg trietilamino, esant azoto atmosferai. Mišinys maišomas visą naktį ir tada praskiedžiamas CH₂Cl₂ ir vandeniu. Sluoksniai atskiriami ir vandeninis sluoksnis toliau ekstrahuojamas CH₂Cl₂. Sujungti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu ir sūriu tirpalu, po to džiovinami virš bevandenio magnio sulfato. Koncentravimas vakuumuojant duoda 935 mg, kurie chromatografuojami ant silikagelio, eliuojant heksanu: etilo acetatu (9:1); gaunama 615 mg produkto.

E. Stadija: N-Trifenilmetil-5-[2'-(4'-brommetilbifenil-4-il)]
tetrazolas

N-trifenilmetil-5-[2'-(metilbifenil-4-il)] tetrazolo (95.7 mg), N-bromsukcinimido (35.5 mg) ir AIBN (2 mg) tirpalas 4 ml CCl₄ su pertraukomis kaitinamas 4 val. Reakcijos mišinys filtruojamas ir filtratas koncentruojamas, gaunant 129 mg produkto.

E. Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-benzazepin-3(R)-il] butanamidas

I 33.7 mg 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il] butanamido (57 Pavyzdys, A Stadija) tirpalą 0.5 ml sauso dimetilformamido kambario temperatūroje pridedama 3.6 mg 60 % natrio hidrido aliejaus dispersijos, esant azoto atmosferai. Praėjus 30 min., pridedama N-trifenilmetil-5-[2'-(4'-brommetilbifenil-4-il)] tetrazolo (129 mg), ištirpinto 0.2 ml sauso dimetilformamido, ir susidarys tirpalas kambario temperatūroje maišomas 8 val. Mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir plaunamas vandeniu (2 x) ir sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato,

161

filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant. Neapdorotas produktas chromatografuojamas ant silikagelio, eliuuojant etilo acetatu: heksanu (2:1); gaunama 16 mg švaraus produkto. FAB-MS: išskaičiuota $C_{23}H_{23}N_7O_2$ 851; rasta 858 (M+Li).

G. Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-benzazepin-3(R)-il] butanamido (14 mg) tirpalas 0.3 ml metanolio ir 0.3 ml 9 N HCl maišomas visą naktį kambario temperatūroje, esant azoto atmosferai. Reakcijos mišinys praskiedžiamas benzolu ir liofilinamas, gaunant 12 mg neapdoroto produkto, kuris valomas RP-HPLC ant Dynamax C18 kolonėlės pagalba, eliuuojant metanolium / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (linijinis gradientas: 60 % metanolio koncentracija sumažėja iki 20 % koncentracijos per 10 min.); gaunama 9.0 mg titulinio junginio. FAB-MS: išskaičiuota $C_{29}H_{31}N_7O_2$ 510; rasta 511 (M+1). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 2.1-2.85 (m, 6 H), 4.39 (dd; 8, 13 Hz, 1 H), 4.95 (d, 16 Hz, 1 H), 5.39 (d, 16 Hz, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.2-7.32 (m, 7 H), 7.55-7.70 (m, 3 H).

69 Pavyzdys

4'-[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-karbokeamidais, trifluoroacetatas

A. Stadija: 4-Metilfeniltrimetilstanatas

41.4 l 1.0 M p-tolilmagnio bromido dietilo eteriye (41.4 mol), palaikant temperatūrą žemiau $-5^\circ C$, per 4 val. sulašinama 1546 g (2.79 mol) trimetilalavo chlorido tirpalą tetrahidrofurane

(4 l), esant azoto atmosferai, prie -10°C temperatūros. Suspenzija paliekama lėtai šilti iki kambario temperatūros 12 val., tada pridedama prisotinto amonio chlorido tirpalo (1 l), po to pakankamas vandens kiekis (apytiksliai 1 l) ištirpinti precipitatui. Tirpalas ekstrahuojamas eteriu - heksanu (1:1) (1 x 4 l, 3 x 2 l). Sujungtos organinės fazės plaunamos sūriu tirpalu, džiovinamos virš magnio sulfato ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Valymas momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuuojant heksanu / etilo acetatu (95:5), duoda blyškiai geltoną aliejų, turintį 4,4'-dimetilbifenilo baltus kristalus, kurie gali būti pašalinami filtruojant; gaunama 711.3 g (100%) produkto. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.30 (s, 9 H), 2.34 (s, 3 H), 7.19 (d, 7, 7 Hz, 2 H), 7.40 (d, 7, 7 Hz, 2 H).

B Stadija: 4'-Metil-1,1'-bifenil-2-nitrilas

2.0 g (10.98 mmol) 2-brombenzonitrilo, 2.93 g (11.54 mmol) 4-metilfeniltrimetilstanato (A Stadija) ir 0.385 g (0.55 mmol) bis-trifenilfosfino paladžio (II) chlorido tirpalas 50 ml sauso dimetilformamido, esant azoto atmosferai, kaitinamas 100°C temperatūroje 5.5 val. Reakcija atšaldoma iki kambario temperatūros ir mišinys supilamas į 150 ml vandens; ekstrahuojama eteriu (3 x 150 ml). Sujungti eterio ekstraktai plaunami vandeniu (4 x 100 ml) ir sūriu tirpalu (100 ml), džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Valymas momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuuojant heksanu / eteriu (85:15), duoda (1.69 g (80 %) produkto, užteršto apytiksliai 10 % 2-metilbenzonitrilo. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.40 (s, 3 H), 7.27 (d, 7 Hz, 2 H), 7.30-7.65 (m, 5 H), 7.72 (d, 6 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota C₁₄H₁₁N 193; rasta 193 (M+, 100 %).

C Stadija: 4'-Brommetil-1,1'-bifenil-2-nitrilas

1.699 mg (3.62 mmol) tarpininko, gauto B Stadijoje, tirpala 15 ml anglies tetrachlorido, esant azoto atmosferai, pridedama 708.3 mg (3.98 mmol, 1.1 eq) N-bromsukcinimido ir 59 mg (0.36

mmol, 0.1 eq) azobisisobutyronitrilo (AIBN). Susidares mišinys tamsumoje kaitinamas 4 val. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir filtruojamas. Filtratas koncentruojamas vakuumuojant; gaunama 948 mg (96 %) geltono kieto produkto. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 4.51 (s, 2 H), 7.25–7.80 (m, 8 H). FAB-MS: išskaičiuota C₁₄H₁₀BrN 272; rasta 272, 274 (M+). ¹H NMR rodo pradines medžiagos ir dibromo darinio minorinių kiekių buvimą.

D. Stadija: 3-[[1-[[2'-Ciano-[1,1'-bifenil]-4-il]metil-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-benzazepin-3(R)-il]lamino-1,1-dimetil-3-oksopropilkarbamino rūgštis, 1,1-dimietiletilo esteris

I 0.83 g (2.21 mmol) 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (57 Pavyzdys, A Stadija) tirpalą 6 ml sauso dimetilformamido kambario temperatūroje, esant azoto atmosferai, pridedama 97 mg 60 % natrio hidrido suspensijos aliejuje (58 mg NaH, 2.43 mmol, 1.1 eq). Po 1 val. maišymo per kanulą sudedama 780 mg (2.88 mmol, 1.3 eq) 4'-brometil-1,1'-bifenil-2-nitrilo (C Stadija) tirpalas 2.0 ml dimetilformamido. Kolba, kuri pradžioje turėjo bromidą, plaunama 1 ml sauso dimetilformamido, kuris po to per kanulą sudedamas į reakcijos mišinį. Po 3 val. maišymo kambario temperatūroje reakcija praskiedžiama 200 ml etilo acetato, plaunama 50 ml vandens ir 50 ml sūraus tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuuojant etilo acetatu / heksanu (6:4); gaunama 1.13 g (90 %) produkto baltų putų pavidalu. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.32 (s, 3 H), 1.40 (s, 12 H), 1.85 (m, 1 H), 2.35–2.70 (m, 5 H), 4.52 (m, 1 H), 4.90 (d, 12 Hz, 1 H), 5.21 (d, 12 Hz, 1 H), 6.70 (d, 5 Hz, 1 H), 7.10–7.65 (m, 12 H), 7.72 (d, 6 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota C₃₄H₃₈N₄O₄ 566; rasta 567 (M+H).

167

E Stadijai: 4'-[[[3(R)-[(3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-1-okso-butil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas

I 600 mg (1.06 mmol) tarpininko (iš D Stadijos) tirpalą 3.0 ml dimetilsulfoksido pridedama 15 mg (0.106 mmol) bevandenio kalio karbonato, po to 0.88 ml 30 % vandeninio vandenilio peroksido. Susidares mišinys kambario temperatūroje maišomas 24 val. Reakcija praskiedžiama 100 ml chloroformo ir plaunama vandeniu (30 ml), prisotintu natrio bisulfitu (30 ml) ir sūriu tirpalu (30 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuuojant etilo acetatu; gaunama 551.4 mg (90 %) kieto balto produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.30 (s, 3 H), 1.37 (s, 12 H), 1.85 (m, 1 H), 2.45-2.70 (m, 5 H), 4.50 (m, 1 H), 4.85 (d, 12 Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 5.25 (d, 12 Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 6.78 (d, 5 Hz, 1 H), 7.2-7.5 (m, 12 H), 7.70 (dd; 5, 1 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$ 584; rasta 586.

E Stadijai: 4'-[[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

I 551 mg (0.942 mmol) tarpininko (iš E Stadijos) skysta molis 2 ml sauso metileno chlorido pridedama 5 lašai anizolio, po to 2 ml trifluoracto rūgšties. Po 2 val maišymo kambario temperatūroje visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant. Susidariusi medžiaga valoma reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuuojant metanolio / 0.1 % vandenine acto rūgštimi (55:45); gaunama 535 mg (95 %) titulinio junginio kietos baltos medžiagos pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.42 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 2.00-2.65 (m, 6 H), 4.42 (dd; 7, 10 Hz, 1 H), 4.95 (d, 14 Hz, 1 H), 5.25 (d, 14 Hz, 1 H), 7.2-7.6 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ 484; rasta 485 (M+H, 100 %).

70 Pavyzdys

4'-[[[2,3,4,5-Tetrahidro-3(R)-[[[3-[(2-(R)-hidroksipropil)amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]]], 1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

I 0.75 g (1.25 mmol) 4'-[[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]]], 1'-bifenil]-2-karboksamido trifluoracetato (69 Pavyzdys) tirpala 15 ml sauso metanolio pridedama 0.35 ml (2.50 mmol) trietilamino, 4.0 g sausu 4 A molekulinio sieto milteliu, po to 1.3 g (7.5 mmol) 2(R)-benziloksiopropanolio (paruošto pagal Hanessian and Kloss, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 1261-1264 metodika), tirpalas 5 ml sauso metanolio. Mišinio pH ledinės acto rūgšties pagalba kruopščiai nureguliuojamas iki 6.5. Reakcija maišoma 5 val., per kurias švirkšto pagalba pridedama 7.5 ml (7.5 mmol) 1.0 M natrio cianborhidrido tirpalo tetrahidrofurane. Reakcija maišoma 3 dienas, po to filtruojama per Celite tarpiklą. I filtrata pridedama 5.0 ml trifluoracto rūgšties (atsargiai! susidaro ciano vandenilis) ir susidares mišinys maišomas 3 val. Tirpiklis pašalinamas vakuumuojant; gaunama 5.0 g skaidraus aliejaus.

Neapdorotas tarpininkas ištirpinamas 30 ml metanolio ir patalpinamas kratomame butelyje. I tirpala pridedama 1 ml trifluoracto rūgšties, po to 1.2 g 30 % paladžio ant anglies. Mišinys kambario temperatūroje hidrinamas 36 val. prie 40 psi. Mišinys filtruojamas per Celite ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Susidariusi medžiaga valoma reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (60:40); gaunama 640 mg (78 %) titulinio junginio baltos kietos medžiagos pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.22 (d, 8 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.62 (m, 4 H), 2.80 (dd; 8, 11 Hz, 1 H), 3.08 (dd; 3, 11 Hz, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 4.39 (dd; 7, 12 Hz; 1 H), 5.02 (d, 14 Hz, 1 H), 5.18 (d, 14 Hz, 1 H), 7.20-7.55 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ 542; rasta 544 (M+H, 100 %).

71 Pavyzdys

4'-[[[3(R)-[[[3-[2(S),3-Dihidroksipropil)amino]-3-metil-1-oksobut-
il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]-
[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

I 0.585 g (0.98 mmol) 4'-[[[3(R)-[[[3-amino-3-metil-1-oksobu-
til)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-
[1,1'-bifenil]-2-karboksamido trifluoracetato (69 Pavyzdys) tir-
pala 15 ml sauso metanolio pridedama 0.27 ml (1.95 mmol)
trietilamino, 2.5 g sausu 4 A molekulinio sieto milteliu, po to
1.3 g (10 mmol) D-glicerinaldehido acetonido tirpalo (naudojamas
neapdorotas, paruoštas pagal Hertel, L. W.; Grossman, C. S.;
Kroin, J. S. Synth. Comm. 1991, 21, 151-154 metodika) 5 ml sauso
metanolio. Tirpalo pH ledinės acto rūgšties pagalba kruopščiai
nustatomas lygus 6.5 (7 lašai). Reakcija maišoma 3 val., per
kurias švirkšto pagalba pridedama 4.9 ml (4.9 mmol) 1.0 M natrio
cianborhidrido tirpalo tetrahidrofurane. Reakcija maišoma 20
val., po to filtruojama per Celite tarpiklą. Į filtratą pridedama
5.0 ml trifluoracto rūgšties (Atsargiai! Susidaro ciano
vandenilis), 5.0 ml vandens ir 5 lašai koncentruotos druskos
rūgšties. Susidarus mišinys maišomas 24 val. Tirpiklis
pašalinamas vakuumuojant, kad gauti skaidrų aliejų, kuris valomas
reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant
C-8 pagalba, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto
rūgštimi (60:40); gaunama 590 mg (90 %) titulinio junginio baltos
kietos medžiagos pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_2OD): 1.35 (s, 3
H), 1.39 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.60 (m, 4 H),
2.98 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 3.19 (dd; 3, 12 Hz; 1 H), 3.55 (dd; 3,
6 Hz; 2 H), 3.83 (m, 1 H), 4.40 (dd; 8, 11 Hz; 1 H), 5.02 (d, 15
Hz; 1 H), 5.15 (d, 15 Hz; 1 H), 7.20-7.55 (m, 12 H). FAB-MS:
išskaičiuota $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$ 558; rasta 560 (M+H, 100 %).

72 Pavyzdys

N-Etil-4'-[[3(R)-[[3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 4'-[[2,3,4,5-Tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-[[(benziloksi)karbonil]amino]butil]amino]-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgšties 1,1 dimetilo esteris

Į 1.22 g (3.0 mmol) 3-benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il] butanamido (1 Pavyzdys, F Stadija) tirpalą 10 ml sauso dimetilformamido, esant azoto atmosferai, pridedama 131.6 mg (3.29 mmol) 60 % natrio hidrido aliejuje. Pamaišius 20 min., per kanulę pridedama 1.14 g (3.29 mmol) t-butyl-4'-brommetil-1,1'-bifenil-2-karboksilato (gauto pagal D.J. Carini, et. al. EPO publication 324,377 metodu) tirpalas 2.5 ml dimetilformamido. Kolba, kuri pradžioje turėjo bromidą, skalaunama 2.5 ml dimetilformamido, kuris dedamas į reakcijos mišinį. Pamaišius 2 val. kambario temperatūroje, reakcija praskiedžiama 400 ml etilo acetato, plaunama 100 ml vandens ir 100 ml šūrus tirpalo. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuojant etilo acetatu / heksanu (55:45); gaunama 1.74 g (96 %) produkto baltų putų pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.15 (s, 9 H), 1.45 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.76 (m, 1 H), 2.35-2.62 (m, 5 H), 4.48 (m, 1 H), 4.79 (d, 14 Hz, 1 H), 5.04 (t, 12 Hz, 2 H), 5.35 (d, 14 Hz, 1 H), 6.70 (d, 6 Hz, 1 H), 7.10-7.45 (m, 17 H), 7.72 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6$ 675; rasta 683 (M+Li).

B. Stadijai: 4'-[[2,3,4,5-Tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-[[(benziloksi)karbonil]amino]butil]amino]-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksilinė rūgštis

I 150 mg (0.22 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, tirpala 1 ml sauso metileno chlorido pridedama 2 lašai anizolio, po to 1 ml trifluoroacto rūgšties. Tirpalas 4 val. maišomas kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas vakuumuojant ir susidares aliejus azeotropuojamas anglies tetrachloridu (3 x 20 ml); gaunama 140 mg (100 %) produkto baltų putų pavidalu. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.38 (s, 6 H), 1.65 (m, 1 H), 2.10-2.40 (m, 3 H), 2.61 (s, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 4.62 (d, 14 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 5.27 (d, 14 Hz, 1 H), 7.00-7.36 (m, 15 H), 7.42 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.68 (d, 7 Hz, 1 H), 7.95 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 8.18 (br s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota C₃₇H₃₇N₃O₆ 619; rasta 642 (M+Na).

C. Stadijai: N-Etil-4'-[[3(R)-[[3-(benziloksikarbonil)amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas

I 14 mg (0.169 mmol) etilamino hidrochlorido skystą molį 1 ml sauso metileno chlorido, esant azoto atmosferai, prie 0°C temperatūros pridedama 0.047 ml (0.339 mmol) trietilamino, po to 70 mg (0.113 mmol) tarpininko, gauto B Stadijoje, tirpalas 1 ml metileno chlorido. Į šį mišinį pridedama 75 mg (0.169 mmol) benzotriazol-1-iloksi-tris(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfato. Reakcijos mišinys lėtai šildomas iki kambario temperatūros. Praėjus 2 val., reakcija praskiedžiama 75 ml etilo acetato, plaunama 25 ml 5 % vandenine citrinos rūgštimi, 25 ml prisotinto vandeninio natrio bikarbonato ir 25 ml sūraus tirpalo. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuuojant etilo acetatu / heksanu (9:1); gaunama 74 mg (100 %) produkto baltų putų pavidalu. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 0.75 (t, 6 Hz, 3 H),

1.35 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.76 (m, 2 H), 2.35-2.62 (m, 5 H), 3.10 (m, 2 H), 4.48 (m, 1 H), 4.82 (d, 14 Hz, 1 H), 5.04 (m, 3 H), 5.30 (d, 14 Hz, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 6.65 (d, 6 Hz, 1 H), 7.10-7.45 (m, 15 H), 7.62 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{37}H_{42}N_4O_5$ 646; rasta 669 (M+Na).

D. Stadijai N-Etil-4'-[[3(R)-[3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

1.74 mg (0.114 mmol) tarpininko, gauto C Stadijoje, tirpala 5 ml sauso metanolio pridedama 3 lašai trifluoracto rūgšties ir 15 mg 20 % paladžio hidroksido ant anglies. Mišinys 3 val. hidrinamas kambario temperatūroje prie 40 psi. Katalizatorius pašalinamas filtruojant per Celite, o tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Susidariusi medžiaga valoma reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (60:40); gaunama 64 mg (90 %) titulinio junginio baltos kietos medžiagos pavidalu. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 0.85 (t, 7 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.1 (m, 1 H), 2.3 (m, 1 H), 2.50-2.65 (m, 4 H), 3.09 (q, 7 Hz, 2 H), 4.40 (dd; 6, 13 Hz; 1 H), 4.92 (dd, 15 Hz, 1 H), 5.30 (d, 15 Hz, 1 H), 7.20-7.52 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{31}H_{36}N_4O_3$ 512; rasta 514 (100 %).

73 Pavyzdys

N-Etil-4'-[[3(R)-[[3-[2(S),3-dihidroksipropil)amino]-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš N-etil-4'-[[3(R)-[3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamido trifluoracetato (72 Pavyzdys) ir D-glicerinaldehido acetonido (naudojamas neapdorotas, gautas pagal Hertel, L. W.; Grossman, C. S.; Kroin, J. S., Synth.

Comm. 1991, 21, 151-154 metoda), panaudojant procedūrą, aprašyta 71 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 0.87 (t, 7 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.10 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.50-2.65 (m, 4 H), 2.85-3.25 (m, 4 H), 3.55 (m, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 4.40 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 5.00 (d, 15 Hz, 1 H), 5.25 (d, 15 Hz, 1 H), 7.20-7.52 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5$ 586; rasta 586 (100 %).

74 Pavyzdys

N-(2-Hidroksietil)-4'-[[3(R)-[3-amino-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

A Stadija N-(2-Hidroksietil)-4'-[[3(R)-[3 (benziloksikarbonil) amino]-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas

I 70 mg (0.11 mmol) 4'-[[2,3,4,5-tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-[(benziloksikarbonil) amino]-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]][1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgšties (72 Pavyzdys, B Stadija) tirpalą 2 ml sauso metileno chlorido, esant azoto atmosferai, prie 0°C pridedama 0.023 ml (0.17 mmol) trietilamino, po to 55 mg (0.12 mmol) benzotriazol-1-iloksi-tris (dimetilamino) fosfonio heksafluorfosfato. Po 5 min. reakcija švirkštu pridedama 0.010 ml (0.12 mmol) etanolamino. Reakcijos mišinys lėtai šildomas iki kambario temperatūros. Po 2 val. reakcija praskiedžiama 75 ml etilo acetato, plaunama 25 ml 5 % vandenine citrinos rūgštimi, 25 ml prisotinto natrio bikarbonato ir 25 ml sūraus tirpalo. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuuojant etilo acetatu / metanolu (97:3); gaunama 58 mg (78 %) produkto baltų putų pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.30 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 2.20-2.75 (m, 7 H),

3.10–3.40 (m, 4 H), 4.51 (m, 1 H), 4.92 (d, 14 Hz, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 5.10 (d, 14 Hz, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 6.53 (d, 6 Hz, 1 H), 7.12–7.48 (m, 16 H), 7.65 (d; 1, 6 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{39}H_{42}N_4O_6$ 662; rasta 686 (M+Na).

B Stadija: N-(2-Hidroksietil)-4'-[[[3(R)-[[3-amino-3-metil-1-okso-butyl)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 72 Pavyzdyje, D Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.00–2.40 (m, 2 H), 2.41–2.68 (m, 4 H), 3.21 (t, 5 Hz, 2 H), 3.41 (t, 5 Hz, 2 H), 4.40 (dd; 6, 10 Hz, 1 H), 4.95 (d, 15 Hz, 1 H), 5.26 (d, 15 Hz, 1 H), 7.20–7.52 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{31}H_{36}N_4O_4$ 528; rasta 530 (100 %).

75 Pavyzdys

N-(Fenilmetil)-4'-[[[3(R)-[[3-amino-3-metil-1-oksobutyl)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

A Stadija: N-(Fenilmetil)-4'-[[[3(R)-[[3-(benziloksikarbonil)amino]-3-metil-1-oksobutyl)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas

Titulinis junginys gaunamas iš 4'-[[[2,3,4,5-tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-[[benziloksikarbonil)amino]butyl)amino]-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgšties (72 Pavyzdys, B Stadija) ir benzilamino pagal procedūrą, aprašytą 74 Pavyzdyje, A Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.31 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.75 (m, 1 H), 2.30–2.65 (m, 5 H), 4.23 (d, 5 Hz, 2 H), 4.47 (m, 1 H), 4.83 (d, 14 Hz, 1 H), 5.02 (s,

2 H), 5.45 (m, 1 H), 5.60 (s, 1 H); 6.68 (d, 6 Hz, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.10-7.50 (m, 20 H), 7.65 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{44}H_{44}N_4O_5$ 708; rasta 709 (M+H), 731 (M+N, 100 %).

B Stadija: N-(Fenilmetil)-4'-[[3(R)-[3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 72 Pavyzdyje, D Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.00-2.45 (m, 2 H), 2.48-2.68 (m, 4 H), 4.28 (m, 2 H), 4.40 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.95 (d, 15 Hz, 1 H), 5.26 (d, 15 Hz, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 7.15-7.55 (m, 15 H), 8.47 (t, 6 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{36}H_{39}N_4O_5$ 574; rasta 576 (100 %).

76 Pavyzdys

N-[4-Metoksifenil)metil]-4'-[[3(R)-[3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

A Stadija: N-[4-Metoksifenil)metil]-4'-[[3(R)-[[3-(benziloksi)karbonil)amino]-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas

Titulinis junginys gaunamas iš 4'-[[2,3,4,5-tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-[[benziloksi)karbonil)amino]butil)amino-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgšties (72 Pavyzdys, B Stadija) ir 4-metoksibenzilamino, panaudojant procedūrą, aprašyta 74 Pavyzdyje, A Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.40 (s, 6 H), 2.00 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.50-2.75 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 4.27 (s, 2 H), 4.43 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.95 (d, 15 Hz, 1 H), 5.05 (d, 12 Hz, 1 H), 5.15

(d, 12 Hz, 1 H), 5.37 (d, 15 Hz, 1 H), 6.87 (m, 3 H), 7.03 (d, 8 Hz, 2 H), 7.20-7.57 (m, 19 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{45}H_{42}N_4O_6$ 738; rasta 740.

B Stadija: N-[(4-Metoksifenil)metil]-4'-[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 72 Pavyzdyje, D Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.32 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 2.00-2.45 (m, 2 H), 2.48-2.68 (m, 4 H), 3.75 (s, 3 H), 4.20 (s, 2 H), 4.40 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.95 (d, 14 Hz, 1 H), 5.25 (d, 14 Hz, 1 H), 6.80 (d, 8 Hz, 2 H), 6.97 (d, 8 Hz, 2 H), 7.19-7.52 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{37}H_{40}N_4O_4$ 604; rasta 606 (100 %).

77 Pavyzdys

N-[(4-Hidroksifenil)metil]-4'-[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

I 60.5 mg (0.084 mmol) N-[(4-metoksifenil)metil]-4'-[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamido trifluoracetato (76 Pavyzdys) tirpalą 3 ml sauso metileno chlorido, esant azoto atmosferai, pridedama 0.42 ml (0.42 mmol) 1.0 M boro tribromido tirpalo metileno chloride. Reakcijos mišinys maišomas 2 val., tada pridedama 2 ml vandens bei pakankamas metanolio kiekis, kad ištirpinti pasilikusi precipitata. Tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Susidariusi medžiaga valoma reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandensine trifluoracto rūgštimi (60:40); gaunama 53 mg (89 %)

kieto balto titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.70 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 2.10–2.50 (m, 2 H), 2.52–2.72 (m, 4 H), 4.23 (s, 2 H), 4.48 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 5.02 (d, 14 Hz, 1 H), 5.30 (d, 14 Hz, 1 H), 6.72 (d, 8 Hz, 2 H), 6.94 (d, 8 Hz, 2 H), 7.20–7.57 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_4$ 590; rasta 592 (100 %).

78 Pavyzdys

N,N-Dietil-4'-[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

A Stadija: N,N-Dietil-4'-[[3(R)-[[3-(benziloksikarbonil)amino]-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas

Gaunamas iš 4'-[[2,3,4,5-tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-[[(benziloksi)karbonil]amino]butil]amino]-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgšties (72 Pavyzdys, B Stadija) ir dietilamino, panaudojant procedūrą, aprašyta 74 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0.65 (t, 6 Hz, 3 H), 0.72–1.00 (m, 3 H), 1.35 (s, 6 H), 1.96 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.40–2.68 (m, 6 H), 2.80–3.12 (m, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 4.35 (dd; 6, 10 Hz, 1 H), 4.82 (dd; 6, 15 Hz, 1 H), 5.04 (dd; 9, 16 Hz, 2 H), 5.40 (dd; 8, 14 Hz, 1 H), 7.15–7.55 (m, 17 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5$ 674; rasta 676, 698 (M+Na).

B Stadija: N,N-Dietil-4'-[(3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 72 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 0.67 (t, 7 Hz, 3 H), 0.75–1.00 (m, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.00–2.80 (m, 7 H), 2.80–3.15 (m, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 4.40 (dd; 7, 12 Hz; 1 H), 4.87 (d, 15 Hz, 1 H), 5.36 (d, 15 Hz, 1 H), 7.20–7.55 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$ 540; rasta 542 (100 %).

79 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-[[2'-karboksi[1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-benzazepin-3(R)-il] butananamidas, trifluoracetatas

Į 54 mg (0.086 mmol) 4'-[[2,3,4,5-tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-[(benziloksikarbonil)amino]butil]amino]-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgšties (72 Pavyzdys, B Stadija) skysta mola, 2 ml sauso metileno chlorido, esant azoto atmosferai, pridedama 0.5 ml (0.5 mmol) 1.0 M boro tribromido tirpalo metileno chloride. Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 30 min., po to užslopinamas, pridėjus 2 ml vandens. Likę kietos dalelės ištirpinamos, pridėjus 2 ml metanolio, o tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Susidariusi medžiaga valoma reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuojant metanolium / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (60:40); gaunama 38 mg (74 %) labai šviesaus kieto titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.34 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.00–2.46 (m, 2 H), 2.50–2.70 (m, 4 H), 4.42 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.99 (d, 14 Hz, 1 H), 5.23 (d, 14 Hz, 1 H), 7.2–7.6 (m, 11 H), 7.76 (dd; 1, 7 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 485; rasta 486 (M+H, 100 %).

80 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-hidroksimetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-benzazepin-3(R)-il] butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-[(benziloksikarbonil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-hidroksimetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-benzazepin-3(R)-il] butanamidas

I 124 mg (0.20 mmol) 4'-[[2,3,4,5-tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-[(benziloksikarbonil)amino]butil]amino-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgšties (72 Pavyzdys, B Stadija) tirpalą 1.5 ml sauso 1,2-dimetoksietano 0°C temperatūroje pridedama 0.046 ml (0.421 mmol) N-metilmorfolino, po to 0.055 ml (0.42 mmol) izobutilo chlorformiato. Reakcijos mišinys maišomas 0°C temperatūroje 1 val., po to filtruojamas. Kietos dalelės plaunamos 1,2-dimetoksietanu (2 x 1 ml) ir filtratai sujungiami. I filtratą švirkštu 0°C temperatūroje pridedama 30.3 mg (0.801 mmol) natrio borhidrido tirpalo 0.3 ml vandens. Reakcijos mišinys 0°C temperatūroje maišomas 15 min., po to praskiedžiamas etilo acetatu (75 ml). Organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chloridu (25 ml) ir sūriu tirpalu (25 ml), po to džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuuojant etilo acetatu / heksanu (75:25); gaunama 86 mg (71 %) kieta balto produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.35 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 2.80 (m, 2 H), 2.50 (m, 4 H), 4.50 (m, 3 H), 4.90 (d, 15 Hz, 1 H), 5.03 (dd; 10, 12 Hz, 2 H), 5.18 (d, 15 Hz, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.70 (d, 8 Hz, 1 H), 7.10-7.40 (m, 16 H), 7.53 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$ 605; rasta 607 (30 %).

B Stadija: 3-Amino-3-metil-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-hidroksimetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

1. 40 mg (0.066 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, tirpala 2 ml metanolio pridedama 5 mg 20 % paladžio hidroksido ant anglies (katalizatorius). Susidares mišinys hidrinamas kambario temperatūroje prie 1 atmosferos slėgio 30 min. Katalizatorius pašalinamas filtruojant per Celite ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (60:40); gaunama 36 mg (95 %) kieta balto titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.34 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 2.0-2.7 (m, 6 H), 4.44 (m, 3 H), 4.95 (d, 15 Hz, 1 H), 5.25 (d, 15 Hz, 1 H), 7.1-7.5 (m, 11 H), 7.55 (d, 6 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ 471; rasta 472 (M+H, 100 %).

81 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-benzazepin-3(R)-il]] butanamidas, trifluoracetatas

1. 30 mg (0.066 mmol) 3-[D]benziloksaikarbonil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-hidroksimetil[1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-benzazepin-3(R)-il]] butanamido (80 Pavyzdys, A Stadija) tirpala 2 ml metanolio pridedama 5 mg 20 % paladžio hidroksido ant anglies (katalizatorius) ir 1 lašas trifluoracto rūgšties. Susidares mišinys hidrinamas kambario temperatūroje prie 1 atmosferos slėgio 4 val. Katalizatorius pašalinamas, filtruojant per Celite, o tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (65:35); gaunama 30 mg (100 %) kieta balto titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.0-2.7 (m, 6 H), 2.10 (s, 3 H), 4.42 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.95 (d, 14 Hz, 1 H), 5.27 (d, 14 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ 455; rasta 456 (M+H, 100 %).

4'-[[[3(R)-[[3-[(2(S),3(S),4-Trihidrobutilamino]-3-metil-1-oksobut-
til]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]]-
[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 1-t-Butildimetilsilil-2,3-izopropiliden-D-treitolis

I 1.0 g (6.2 mmol) 2,3-izopropiliden-D-treitolio tirpala 6.0 ml sauso dimetilformamido 0°C temperatūroje pridedama 0.44 g (6.5 mmol) imidazolo, po to lašais 0.93 g (6.2 mmol) t-butildimetilsililchlorido tirpalo 6.0 ml dimetilformamido. Reakcijos mišinys maišomas 0°C temperatūroje 30 min., po to kambario temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys supilamas į 75 ml vandens ir ekstrahuojamas eteriu (3 x 75 ml). Sujungti eterio ekstraktai plaunami prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu ir sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Susidarius aliejus valomas momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuuojant heksanu / etilo acetatu (75:25); gaunama 0.70 g (41 %) produkto skaidraus aliejaus pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0.07 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.39 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 3.60–4.00 (m, 7 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$ 276; rasta 261 (M-15, 10 %).

B Stadija: 5(S)-t-Butildimetilsililoksimetil-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4(R)-karboksaldehidas

I 0.67 (2.44 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, tirpala 35 ml sauso metileno chlorido pridedama 3 ml sauso dimetilsulfoksido, po to 2.8 ml (20.2 mmol) trietilamino. Į šį tirpala per 5 min. trimis dalimis sudedama 1.61 g (10.1 mmol) piridino sieros triksido kompleksas. Reakcijos mišinys maišomas 2 val. kambario temperatūroje; šiuo metu jis praskiedžiamas 250 ml etilo acetato. Mišinys perkeliamas į dalijamąjį piltuvą ir plaunamas 1 N HCl (2 x 50 ml), prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu (50 ml) ir sūriu tirpalu (50 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas virš mag-

145
nio sulfato, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant; gaunama 672 mg (100 %) produkto, kuris naudojamas sekančioje reakcijoje be tolimesnio valymo. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0.09 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 1.40 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 3.78 (d, 4 Hz, 2 H), 4.10 (m, 1 H), 4.30 (dd; 2, 6 Hz; 1 H), 9.85 (d, 2 Hz, 1 H).

C Stadija: 4'-[[3(R)-[[3-[(2(S),3(S),4-Trihidrobutilamino]-3-metil-1-oksobutilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]](1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 4'-[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]](1,1'-bifenil]-2-karboksamido trifluoracetato (69 Pavyzdys) ir tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 71 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.37 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 2.12-2.40 (m, 2 H), 2.55-2.71 (m, 4 H), 3.05-3.25 (m, 2 H), 3.59 (m, 3 H), 3.92 (m, 1 H), 4.40 (dd; 7, 12 Hz, 1 H), 5.02 (d, 15 Hz, 1 H), 5.15 (d, 15 Hz, 1 H), 7.20-7.58 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6$ 588; rasta 589 (M+H, 70 %).

83 Pavyzdys

4'-[[3(R)-[(2(R)-Amino-3-hidroksi-1-oksopropil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]](1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 2(R)-t-Butoksikarbonilamino-3-(t-butoksi)-N-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]] propanamidas

I 200 mg (1.13 mmol) 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono (1 Pavyzdys, B Stadija) tirpala 8 ml sauso metileno chlorido pridėjama 0.206 ml (1.48 mmol) trietilamino, 553 mg (1.25 mmol) BOC-D-serin-t-butilo eterio, po to 602 mg

(1.36 mmol) benzotriazol-1-iloksitris (dimetilamino) fosfonio heksafluorofosfato. Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 2 val., po to praskiedžiamas 100 ml etilo acetato, plaunamas 25 ml 5 % vandenine citrinos rūgštimi, 25 ml prisotinto natrio bikarbonato ir 25 ml sūraus tirpalo. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuojant etilo acetatu / heksanu (55:45); gaunama 480 mg (100 %) produkto baltu putų pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.20 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H), 1.92 (m, 1 H), 2.55–3.02 (m 3 H), 3.38 (t, 6 Hz, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.52 (m, 1H), 5.45 (s, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 7.10–7.35 (m, 3 H), 7.68 (d, 4 Hz; 1 H), 8.05 (s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ 419; rasta 420 (M+H, 20 %), 426 (M+Li, 40 %).

R Stadija: 2(R)-t-Butoksikarbonilamino-3-(t-butoksi)-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-cianof[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il] propanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir 4'-brometil-1,1'-bifenil-2-nitrilo (69 Pavyzdys, C Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.20 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H), 1.88 (m, 1 H), 2.45–2.75 (m 3 H), 3.38 (dd; 6, 8 Hz; 1 H), 3.78 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.52 (m, 1H), 4.97 (d, 14 Hz, 1 H), 5.21 (d, 14 Hz, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 7.1–7.5 (m, 11 H), 7.6–7.8 (m, 2 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5$ 610; rasta 618 (M+Li, 30 %).

C Stadija: 4'-[[3(R)-[[2(R)-(t-Butoksikarbonil)amino-3-hidroksi-1-oksopropil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 49 Pavyzdyje, E Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.18 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H), 1.85 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.62 (m, 2 H), 3.38 (dd; 6, 8 Hz, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 4.12

137

(m, 1 H), 4.47 (m, 1H), 4.92 (d, 14 Hz, 1 H), 5.13 ((s, 1 H), 5.20 (d, 14 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.17 (m, 3 H), 7.2-7.4 (m, 6 H), 7.40 (m, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.72 (d, 8 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{36}H_{44}N_4O_5$ 626; rasta 636 (M+Li, 40 %).

D Stadija: 4'-[[[3(R)-[(2(R)-Amino-3-hidroksi-1-oksopropil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdyje, F Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 2.10 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.62 (m, 2 H), 3.8-4.1 (m, 3 H), 4.42 (dd; 6, 11 Hz, 1 H), 4.95 (d, 14 Hz, 1 H), 5.27 (d, 14 Hz, 1 H), 7.2-7.6 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{27}H_{28}N_4O_4$ 472; rasta 473 (M+H, 100 %).

84 Pavyzdys

4'-[[[3(R)-[(2-Amino-2-metil-1-oksopropil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il)metil]]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 2-t-Butoksikarbonilamino-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[[2'-ciano[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas

Gaunamas iš 2-t-butoksikarbonilamino-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il] propanamido (63 Pavyzdys, A Stadija) ir 4'-brommetil-1,1'-bifenil-2-nitrilo (69 Pavyzdys, C Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdyje, D Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.39 (s, 9 H), 1.41 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 2.4-2.8 (m, 3 H), 4.48 (m, 1 H), 4.90 (d, 16 Hz, 1 H), 4.93 ((s, 1 H), 5.22 (d, 16 Hz, 1 H), 7.1-7.5 (m, 10 H), 7.60 (m, 1 H), 7.72 (d, 6 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{33}H_{36}N_4O_4$ 552; rasta 554 (20 %).

B Stadijai: 4'-[[3(R)-[[2-(t-Butoksikarbonil)amino-2-metil-1-okso-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, E Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.40 (s, 12 H), 1.43 (s, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 2.4-2.8 (m, 3 H), 4.48 (m, 1 H), 4.85 (d, 14 Hz, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 5.22 (d, 14 Hz, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 7.1-7.5 (m, 11 H), 7.70 (dd; 1, 6 Hz; 1 H).

C Stadijai: 4'-[[3(R)-[(2-Amino-2-metil-1-oksopropil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.52 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 2.25 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 5.00 (d, 7 Hz, 1 H), 5.20 (d, 7 Hz, 1 H), 7.2-7.6 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ 470; rasta 471 (M+H, 100 %).

85 Pavyzdys

3-(2-Aminoetil)amino-3-metil-N-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-karboksi[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-benzazepin-3(R)-il]butanamidas, dihidrochloridas

A Stadijai: 4'-[[2,3,4,5-Tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-amino]butil]amino]-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksilinė rūgštis, 1,1-dimetiletilo esteris, acetatas

I 400 mg (0.592 mmol) 4'-[[2,3,4,5-tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-[(benziloksikarbonil)amino]butil]amino]-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgšties

1,1-dimetiletilo esterio (72 Pavyzdys, A Stadija) tirpala 10 ml metanolio pridedama 0.034 ml (0.59 mmol) acto rūgšties ir 80 mg 20 % paladžio hidroksido ant anglies (katalizatorius). Gautas mišinys hidrinamas kambario temperatūroje prie 1 atmosferos 4 val. Katalizatorius pašalinamas, filtruojant per Celite, ir filtratas koncentruojamas vakuumuojant; gaunama 345 mg (97 %) kieto balto produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.17 (s, 9 H), 1.35 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.50 (d, 15 Hz, 1 H), 2.5–2.78 (m, 3 H), 4.42 (dd; 8, 11 Hz; 1 H), 5.02 (d, 15 Hz, 1 H), 5.37 (d, 15 Hz, 1 H), 7.1–7.6 (m, 11 H), 7.67 (d, 8 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ 541; rasta 542 (M+H, 100 %).

B Stadija: 2-(t-Butoksikarbonilamino)acetaldehidas

I 700 mg (4.34 mmol) 2-(t-butoksikarbonilamino)etanolio tirpala 35 ml sauso metileno chlorido pridedama 4.0 ml dimetilsulfoksido, 4.8 ml (35 mmol) trietilamino, po to per 5 min. trimis dalimis 2.8 g (17 mmol) piridino sieros trioksido komplekso. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val., po to praskiedžiamas 500 ml eterio. Mišinys perkeliamas į dalijamąjį piltuvą ir plaunamas 1 N HCl (2 x 50 ml), prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu (100 ml) ir sūriu tirpalu (100 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant; gaunama 550 mg (80 %) produkto, kuris naudojamas be tolimesnio valymo. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.40 (s, 9 H), 4.05 (d, 7 Hz, 2 H), 5.17 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H).

C Stadija: 3-(2-Aminoetil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[[2'-karboksi-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-benzazepin-3(R)-il] butanamidas, dihidrochloridas

I 345 mg (0.573 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, tirpala 10 ml sauso metanolio pridedama 0.088 ml (0.63 mmol) trietilamino, 3.4 g sauso 4A molekulinio sieto miltelių, po to 540 mg (3.4 mmol) 2-(t-butoksikarbonilamino)acetaldehido (B Stadija) tirpalas 5 ml sauso metanolio. Mišinio pH kruopščiai

nustatomas lygus 6.5, pridedant ledinės acto rūgštis (7 lašai). Reakcija maišoma 3 val., per kurias švirkštu pridedama 3.4 ml (3.4 mmol) 1.0 M natrio cianborhidrido tirpalo tetrahydrofurane. Reakcija maišoma 20 val., po to filtruojama per Celite tarpiklį. Į filtratą pridedama 2.0 ml acto rūgštis (Atsargiai! susidaro ciano vandenilis). Susidares mišinys maišomas 3 val. Tirpiklis pašalinamas vakuumuojant, kad gauti skaidrų aliejų, kuris ištirpinamas 5 ml metileno chlorido. Į šį tirpalą pridedama 5 lašai anizolio, po to 5 ml trifluoracto rūgštis. Mišinys 4 val. maišomas kambario temperatūroje, po to visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant, kad gauti aliejų, kuris valomas reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (55:45). Tokiu būdu gautas produktas konvertuojamas į jo dihydrochlorido druską, ištirpinant jį 10 ml 6 N HCl, po to išgarinama vakuumuojant. Ciklas kartojamas tris kartus; gaunama 273 mg (79 %) labai šviesaus kieto titulinio junginio. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.45 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 2.1-2.5 (m, 2 H), 2.5-2.7 (m, 4 H), 3.2-3.5 (m, 4 H), 4.42 (dd; 8, 11 Hz; 1 H), 5.00 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 7.2-7.6 (m, 11 H), 7.78 (d, 6 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota C₃₁H₃₆N₄O₄ 528; rasta 529 (M+H, 100 %).

86 Pavyzdys

3-[(2(S)-Hidroksipropil) amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-[(2(S)-Benziloksipropil) amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-benzazepin-3(R)-il] butanamidas, trifluoracetatas

17

I 0.20 g (0.34 mmol) 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) tirpala 8 ml sauso metanolio pridedama 0.096 ml (2.50 mmol) trietilamino, 1.0 g sausu 4A molekulinio sieto miltelių, po to 0.29 g (1.80 mmol) (S)-2-benziloksiopropanolio (gauto iš etil-L-laktato pagal Hanessian and Kloss, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 1261-1264 metodu) tirpalas 2 ml sauso metanolio. Mišinio pH ledine acto rūgštimi kruopščiai nustatomas lygus 6.5. Reakcija maišoma 2 val., per kurias švirkštu pridedama 2.06 ml (2.06 mmol) 1.0 M natrio cianborhidrido tirpalo tetrahidrofurane. Reakcija maišoma 24 val., po to filtruojama per Celite tarpiklį. I filtrata pridedama 5.0 ml trifluoracto rūgšties (atsargiai! susidaro ciano vandenilis) ir gautas mišinys maišomas 3 val. Tarpiklis pašalinamas vakuumuojant; gaunama 1.6 g skaidraus aliejaus, kuris valomas reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuojant metanolio / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (65:35); gaunama 254 mg (100 %) kieta balto produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.28 (d, 6 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.10 (m, 1 H), 2.2-2.7 (m, 5 H), 2.95 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.50 (d, 11 Hz, 1 H), 4.63 (d, 11 Hz, 1 H), 5.20 (d, 15 Hz, 1 H), 6.95 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.7 (m, 15 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_3$ 657; rasta 658 (M+H, 100 %).

B. Stadijai: 3-[(2(S)-hidroksipropil)aminol]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

250 mg (0.324 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, tirpalas 5 ml metanolio patalpinamas kratomame butelyje. I tirpala pridedama 3 lašai trifluoracto rūgšties ir 0.1 g 30 % paladžio ant anglies. Mišinys 3 dienas hidrinamas kambario temperatūroje prie 40 psi. Katalizatorius pašalinamas filtruojant per Celite ir filtratas išgarinamas vakuumuojant. Susidariusi medžiaga valoma reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant

C-8 pagalba, eliuojant metanolio / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (60:40); gaunama 149 mg (64 %, A+B Stadijos) kieto balto titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.20 (d, 6 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.10 (m, 1 H), 2.2–2.6 (m, 5 H), 2.78 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 4.35 (dd; 7, 10 Hz, 1 H), 4.95 (d, 14 Hz, 1 H), 5.18 (d, 14 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1–7.4 (m, 6 H), 7.5–7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_5$ 567; rasta 568 (M+H, 100 %).

87 Pavyzdys

3-[[2-(t-Butoksikarbonilamino)etilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoroacetatas

I 485 mg (0.833 mmol) 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoroacetato (1 Pavyzdys) tirpalą 8 ml sauso metanolio pridedama 0.232 ml (1.67 mmol) trietilamino, 2.5 g sauso 4A molekulinio sieto miltelių, po to 200 mg (1.25 mmol) 2-(t-butoksikarbonilamino)acetaldehido (35 Pavyzdys, B Stadija) tirpalas 1 ml sauso metanolio. Mišinio pH ledine acto rūgštimi kruopščiai nustatomas lygus 6.5. Reakcija maišoma 2 val., per kurias švirkštu pridedama 5.0 ml (5.0 mmol) 1.0 M natrio cianborhidrido tirpalas tetrahydrofurane. Reakcija maišoma 20 val., po to filtruojama per Celite tarpiklą. I filtratą pridedama 1.0 ml acto rūgšties (Atsargiai! susidaro ciano vandenilis). Susidares mišinys maišomas 30 min. Tirpiklis pašalinamas vakuumuojant, kad gauti skaidrų aliejų, kuris valomas reversinės fazės aukšto slėgio skystos chromatografijos ant C-18 pagalba, eliuojant metanolio / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (65:35); gaunama 347 mg (54 %) balto kieto titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.30 (s, 9 H), 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.10 (m, 1 H), 2.2–2.6 (m, 5 H), 3.10 (m, 2 H),

187

3.35 (m, 2 H), 4.39 (dd; 8, 11 Hz; 1 H), 4.95 (d, 15 Hz, 1 H), 5.21 (d, 15 Hz, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 7.2-7.5 (m, 7 H), 7.5-7.7 (m, 3 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{36}H_{44}N_6O_4$ 652; rasta 654 (100 %).

88 Pavyzdys

3-[(2-Aminoetil) amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, di(trifluoracetata)

Titulinis junginys gaunamas iš 3-[[2-(t-butoksikarbonilamino) etil] amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido monotrifluoracetato (87 Pavyzdys), panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, F Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.38 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 2.2-2.7 (m, 5 H), 3.33 (m, 4 H), 4.35 (dd; 6, 11 Hz, 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.21 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.4 (m, 7 H), 7.5-7.7 (m, 3 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{31}H_{36}N_6O_2$ 552; rasta 553 (M+H, 100 %).

89 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-(karboksimetil)tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

6 Stadija: 3-(t-Butoksikarbonilamino)-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-(karboksimetil)tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, t-butilo esteris

ir

12

3-(t-Butoksikarbonilamino)-3-metil-N-[2,3,4,5-tetra-
hidro-2-okso-1-[[2'-(2-(karboksimetil)tetrazol-5-il)]
[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-
butanamidas, t-butilo esteris

I 101 mg (0.166 mmol) 3-(t-butoksikarbonilamino)-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (16 Pavyzdys, A Stadija) tirpala 1 ml acetono pridedama 0.028 ml (0.20 mmol) trietilamino, po to lašais pridedama 0.029 ml (0.18 mmol) t-butilo bromacetato. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val., po to tirpiklis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos tirpinamos 50 ml metileno chlorido, plaunamos prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu, džiovinamos virš magnio sulfato ir filtruojamos. Filtratas išgarinamas vakuumuojant; gaunama 137 mg (100 %) produkto N-1 ir N-2 tetrazolo izomerų mišinio pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.30 (s, 6 H), 1.40 (s, 6 H), 1.50 (m, 36 H), 1.90 (m, 2 H), 2.4-2.7 (m, 8 H), 3.80 (s, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 4.52 (m, 2 H), 4.80 (m, 2 H), 5.37 (m, 2 H), 6.72 (m, 2 H), 7.0-7.4 (m, 16 H), 7.4-7.8 (m, 6 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_6$ 723; rasta 724 (M+H, 200 %).

B Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-(karboksimetil)tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoroacetatas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, F Stadijoje. Izomerų atskyrimas reversinės fazės aukšto slėgio skystos chromatografijos ant C-18 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi, duoda titulinį junginį su N-2 izomero priemaiša. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.39 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.0-2.7 (m, 6 H), 4.40 (dd; 8, 11 Hz; 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.35 (d, 15 Hz, 1 H), 7.05 (d, 8 Hz, 2 H), 7.2-7.4 (m, 7 H), 7.5-7.9 (m, 3 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_4$ 567; rasta 568 (M+H, 100 %).

90 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(2-(karboksimetil)tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-(t-Butoksikarbonilamino)-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(2-(karboksimetil)tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido t-butilo esterio (89 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 89 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 4.39 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.90 (d, 14 Hz, 1 H), 5.20 (d, 14 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 7.04 (d, 6 Hz, 2 H), 7.15 (d, 6 Hz, 2 H), 7.2-7.6 (m, 7 H), 7.75 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_4$ 567; rasta 568 (M+H, 100 %).

91 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2,5-diokso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

I 120 mg (0.531 mmol) 3-t-butoksikarbonilamino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2,5-diono (gauto F. Stewart, Australian J. Chem. 1980, 33, 633-640 metodu) tirpala 2 ml metanolio pridedama 2 ml 9 N druskos rūgšties. Mišinys kambario temperatūroje maišomas 24 val. ir tirpiklis pašalinamas vakuumuojant.

I susidariusią kieta medžiagą, esančią 3 ml sauso metileno chlorido, pridedama 0.22 ml (1.6 mmol) trietilamino, 115 mg (0.531 mmol) 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil butanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija), po to 235 mg (0.531 mmol) benzotriazol-1-iloksi-tris (dimetilamino) fosfonio heksafluorofosfato. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Reakcija praskiedžiama 75 ml etilo acetato, plaunama 25 ml 5 %

vandenine citrinos rūgštimi, 25 ml prisotinto vandeninio natrio bikarbonato ir 25 ml sūraus tirpalo. Organinis sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpiškis pašalinamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos momentinės chromatografijos ant silikagelio pagalba, eliuuojant etilo acetatu / heksanu (65:35); gaunama 109 mg (51 %) produkto baltu putų pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.33 (s, 3 H), 1.39 (s, 12 H), 2.49 (d, 12 Hz, 1 H), 2.75 (d, 12 Hz, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.27 (dd; 2, 16 Hz; 1 H), 5.05 (m, 2 H), 7.05 (t, 6 Hz, 1 H), 7.24 (t, 6 Hz, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.82 (dd; 2, 8 Hz; 1 H), 8.25 (s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ 389; rasta 390 (M+H, 60 %).

B Stadija: 3-(t-Butoksikarbonilamino)-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2,5-dioksa-1-[[2'-(N-trifenilmetil)tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, ir N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo (1 Pavyzdys, J Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.35 (s, 3 H), 1.40 (s, 12 H), 2.49 (d, 14 Hz, 1 H), 2.6-2.9 (m, 2 H), 3.27 (m, 1 H), 4.82 (d, 15 Hz, 1 H), 4.92 (d, 15 Hz, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 5.15 (m, 1 H), 6.8-7.6 (m, 26 H), 7.90 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_5$ 865; rasta 873 (M+Li).

C Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2,5-dioksa-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

1 68 mg (0.078 mmol) tarpininko, gauto B Stadijoje, tirpala 3 ml metanolio pridedama 14 mg paladžio hidroksido (katalizatorius). Mišinys kambario temperatūroje hidrinamas prie 1 atmosferos 20 val., per kurias kietos dalelės atskiriamos ir tirpiškis pašalinamas vakuumuojant.

Gauta kieta medžiaga ištirpinama 3 ml metileno chlorido. Į šį tirpalą pridedama 3 lašai anizolio, po to 2 ml trifluoracto rūgšties. Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 2 val., po to visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant. Susidariusi medžiaga valoma reversinės fazės aukšto slėgio skystos chromatografijos ant C-18 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (linijinis gradientas: 50 % metanolio koncentracija padidėja iki 55 % koncentracijos per 12 min.); gaunama 16.5 mg (33 %) kieta balto titulinio junginio. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.37 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.59 (dd; 14, 16 Hz; 2 H), 2.9-3.2 (m, 2 H), 4.97 (d, 15 Hz, 1 H), 5.17 (dd; 4, 12 Hz, 1 H), 5.25 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.12 (d, 8 Hz, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.4-7.7 (m, 6 H). FAB-MS: išskaičiuota C₂₉H₂₇N₇O₃ 523; rasta 524 (M+H, 100 %).

92 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[5-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Į 23 mg (0.036 mmol) 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2,5-dioksa-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamido trifluoracetato (91 Pavyzdys) tirpala į ml metanolio / vandens (4:1) pridedama 14 mg (0.36 mmol) natrio borhidrido. Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to užšlopinamas, pridedus 5 lašus trifluoracto rūgšties. Tirpiklis pašalinamas vakuumuojant ir susidariusi medžiaga valoma reversinės fazės aukšto slėgio skystos chromatografijos ant C-18 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (55:45); gaunama 18 mg (78 %) kieta balto titulinio junginio. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.37 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.17 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 3 H), 4.30 (dd; 8, 10 Hz, 1 H), 4.67 (dd; 6, 10 Hz, 1 H), 4.95 (d, 15 Hz, 1 H), 5.23 (d, 15 Hz, 1 H),

7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.20 (d, 8 Hz, 2 H), 7.35 (m, 3 H), 7.5-7.7 (m, 5 H). FAB-MS: išskaičiuota C₂₇H₃₁N₇O₅ 525; rasta 526 (M+H, 100 %).

93 Pavyzdys

4'-[[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-tioamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 4'-[[[3(R)-[(3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-tioamidas

380 mg (0.67 mmol) 3-[[[1-[[2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-benzazepin-3(R)-il]amino]-1,1-dimetil-3-oksopropilkarbamino rūgšties 1,1-dimetiletilo esterio (69 Pavyzdys, D Stadija) tirpalas 5 ml piridino patalpintas į bombą ir veikiamas 5 ml trietilamino; po spaudimu įvedamas vandenilio sulfido perteklius. Bomba užantspauduojama ir kaitinama 12 val. prie 90°C temperatūros. Bomba išleidžiama į 5 M natrio hidroksidą ir jos turinys supilamas į 40 ml vandens, po to ekstrahuojamas eteriu (3 x). Sujungti ekstraktai plaunami vandenių (3 x), džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir išgarinami vakuumuojant; gaunama 330 mg (0.53 mmol, 82 %) produkto. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.38 (s, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 1.90 (m, 1 H), 2.4-2.7 (m, 4 H), 2.92 (m, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.94 (d, 15 Hz, 1 H), 5.22 (d, 15 Hz, 1 H), 5.31 (br s, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 6.70 (m, 1 H), 7.1-7.5 (m, 12 H), 7.82 (m, 1 H). FAB-MS (Li + smaigalys): išskaičiuota C₃₄H₄₀N₄O₄S 600; rasta 607 (M+Li, 65 %).

B Stadija: 4'-[[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-tioamidas, trifluoracetatas

80 mg (0.13 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, suspensija 10 ml metileno chlorido kambario temperatūroje veikiama 5 ml trifluoracto rūgštis. Praėjus 45 min., visas lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant ir nuosėdos patalpinamos po aukštu vakuumu. Valymas preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos ant 1 mm kvarco plokštelės pagalba, eliuuojant metileno chloridu / metanolio / acto rūgštimi (9:1:0.1), duoda 43 mg laisvo amino, kuris konvertuojamas į trifluoracetato druską, ištirpinant 3 ml metanolio ir pridėdant 0.5 ml trifluoracto rūgštis, toliau pašalinant visas lakias medžiagas vakuumuojant. Tokiu būdu yra gaunama 30 mg (0.05 mmol, 37 %) titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.45–2.65 (m, 4 H), 4.40 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.94 (d, 15 Hz, 1 H), 5.24 (d, 15 Hz, 1 H), 7.20–7.55 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ 500; rasta 501 (M+H, 100 %).

94 Pavyzdys

N-Hidroksi-4'-[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

A Stadija: N-Hidroksi-4'-[[2,3,4,5-Tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-[[(benziloksi)karbonil]amino]butil]amino]-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksamidas

Gaunamas iš 4'-[[2,3,4,5-Tetrahidro-3(R)-[[3-metil-1-okso-3-[[(benziloksi)karbonil]amino]butil]amino]-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgštis (72 Pavyzdys, B Stadija) ir (O-trimetilsilil) hidroksilamino, panaudojant procedūrą, aprašyta 72 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.33 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.77 (m, 1 H), 2.3–2.5 (m, 4 H), 4.46 (m, 1 H), 4.68 (d, 15 Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H),

5.14 (d, 15 Hz, 1 H), 5.73 (br s, 1 H), 6.82 (d, 7 Hz, 1 H), 7.1-7.5 (m, 16 H), 7.60 (d, 8 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{37}H_{59}N_4O_6$ 634; rasta 635 (M+H, 1 %).

B Stadija N-Hidroksi-4'-[[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]]-1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 79 Pavyzdyje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.36 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.0-2.7 (m, 6 H), 4.41 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 5.03 (d, 15 Hz, 1 H), 5.18 (d, 15 Hz, 1 H), 7.2-7.6 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{29}H_{32}N_4O_4$ 500; rasta 502 (100 %).

95 Pavyzdys

4'-[[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil) amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]]-2-nitro-1,1'-bifenil, trifluoracetatas

A Stadija 4'-Metil-2-nitro-1,1'-bifenilas

Gaunamas iš 4-metilfeniltrimetilstanato (69 Pavyzdys, A Stadija) ir 2-bromnitrobenzolo, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, B Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 2.39 (s, 3 H), 7.23 (m, 3 H), 7.45 (m, 3 H), 7.58 (t, 7 Hz, 1 H), 7.80 (d, 7 Hz, 1 H).

B Stadija 4'-Brommetil-2-nitro-1,1'-bifenilas

Gaunamas iš 4'-metil-2-nitro-1,1'-bifenilo, panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdyje, C Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 4.53 (s, 2H), 7.2-7.77 (m, 7 H), 7.85 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota C₁₄H₁₀BrN 272; rasta 272, 274 (M+). ¹H NMR rodo pradinės medžiagos dibromo darinio minorinių kiekių buvimą.

C Stadija: 3-[[1-[[2'-Nitro-[[1,1'-bifenil-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]amino]-1,1-dimetil-3-oksopropil] karbamino rūgštis, 1,1-dimetil-etilo esteris

Gaunamas iš 4'-brommetil-2-nitro-1,1'-bifenilo ir 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (57 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdyje, D Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.34 (s, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 1.83 (m, 1 H), 2.35-2.70 (m, 5 H), 4.50 (m, 1 H), 4.94 (d, 15 Hz, 1 H), 5.23 (d, 15 Hz, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 6.64 (d, 7 Hz, 1 H), 7.1-7.6 (m, 11 H), 7.80 (d, 8 Hz, 1 H).

D Stadija: 4'-[[3(R)-[[3-Amino-3-metil-1-oksobutil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-2-nitro-1,1'-bifenilas, trifluoracetatas

Gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdyje, F Stadijoje. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.34 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.4-2.7 (m, 4 H), 4.40 (dd; 8, 11 Hz, 1 H), 4.99 (d, 15 Hz, 1 H), 5.21 (d, 15 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 8 H), 7.45 (d, 8 Hz, 1 H), 7.54 (t, 8 Hz, 1 H), 7.67 (t, 8 Hz, 1 H), 7.85 (d, 8 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota C₂₈H₃₀N₄O₄ 486; rasta 487 (M+H, 100 %).

96 Pavyzdys

2-Amino-4'-[[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-1,1'-bifenilas, trifluoracetatas

200 mg, (0.34 mmol) tarpininko, gauto 95 Pavyzdyje (C Stadijoje), tirpalas 3 ml metanolio hidrinamas kambario temperatūroje prie 40 psi virš 50 mg 5 % paladžio ant anglies 90 min. Katalizatorius pašalinamas, filtruojant per Celite, ir filtratas išgarinamas iki sausumo vakuumuojant; gaunama 180 mg (0.34 mmol, 100 %) produkto.

Aukščiau minėtas tarpininkas (90 mg, 0.16 mmol) ištirpinamas 5 ml metileno chlorido ir veikiamas 0.25 ml trifluoroacto rūgšties. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 14 val., po to visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant; gaunama 46 mg (0.10 mmol, 62 %) titulinio junginio. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 1.38 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.45-2.70 (m, 4 H), 4.40 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 5.00 (d, 15 Hz, 1 H), 5.29 (d, 15 Hz, 1 H), 7.05-7.45 (m, 12 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ 456; rasta 457 (M+H, 100 %).

97 Pavyzdys

4'-[[[3(R)-[(3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgšties-N(2)-formilhidrazidas, trifluoracetatas

A Stadijai: 4'-[[[3(R)-[(3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgšties-N(2)-formilhidrazidas

100 mg (0.17 mmol) 4'-[[3(R)-[(3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-tioamido (93 Pavyzdys, A Stadija) tirpalas 6 ml tetrahidrofurano veikiamas 0.08 ml metilo jodido ir susidares tirpalas maišomas 14 val. kambario temperatūroje. Mišinys išgarinamas vakuumuojant, gaunant produkta, kuris naudojamas sekančioje stadijoje be valymo.

40 mg (0.68 mmol) formhidrazido tirpalas 2 ml sauso dimetilformamido dedamas į anksčiau gautą tarpininką ir susidares tirpalas maišomas kambario temperatūroje 14 val. Sudedamas papildomas 80 mg (1.4 mmol) formhidrazido kiekis ir maišymas tęsiamas 5 val. Reakcijos mišinys sudedamas į etilo acetatą ir plaunamas vandeniu (4 x). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant. Valymas preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuuojant metileno chloridu / metanolium (9:1), duoda 32 mg (0.05 mmol, 30 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.30 (s, 6 H), 1.37 (s, 9 H), 1.84 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 5 H), 4.50 (m, 1 H), 4.76 (d, 15 Hz, 1 H), 4.98 (br s, 2 H), 5.24 (d, 15 Hz, 1 H), 5.53 (br s, 1 H), 7.1-7.6 (m, 12 H), 8.34 (br s, 1 H).

B Stadijai: 4'-[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksilinės rūgšties-N(2)-formilo hidrazidas, trifluoracetatas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 2.35-2.70 (m, 4 H), 4.39 (m, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 5.3 (m, 1 H), 7.2-7.8 (m, 12 H), 8.20 (s, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ 527; rasta 534 (M+Li, 10 %).

4'-[[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-2-(hidroksiacetil)-1,1'-bifenilas, trifluoracetatas

A Stadija: 4'-Metil-2-acetil-1,1'-bifenilas

Gaunamas iš 4'-metilfeniltrimetilstanato (69 Pavyzdys, A Stadija) ir 2'-bromacetofenono, panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.98 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 7.20 (s, 4 H), 7.3-7.5 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$ 210; rasta 211 (M+H, 100 %).

B Stadija: 4'-Metil-2-(bromacetil)-1,1'-bifenilas

4'-metil-2-acetil-1,1'-bifenilo (2.06 g, 9.79 mmol) tirpalas 10 ml ledinės acto rūgšties veikiamas bromo (1.722 g, 1.07 mmol) ištirpinto 3.0 ml ledinės acto rūgšties, tirpalu, jį lašinant. Po reakcijos sužadinimo pirmais keliais bromo / acto rūgšties reagento lašais, kaitinant reakcijos mišinį prie 30°C, likęs bromo tirpalas lašais sudedamas prie 25-30°C temperatūros. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje iki bromo naudojimas baigiamas (apytiksliai 2 val.). Reakcijos mišinys praskiedžiamas 150 ml heksano, po to plaunamas vandeniu (3 x 50 ml). Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinant virš magnio sulfato, filtruojamas ir išgarinamas vakuumuojant; gaunama 2.92 g aliejaus, kuris naudojamas sekančioje stadijoje be valymo. ^1H (neapdorotas produktas) (200 MHz, CDCl_3): 2.38 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H), 7.21 (s, 4 H), 7.3-7.6 (m, 4 H).

C Stadija: 4'-Metil-2-(acetoksiacetil)-1,1'-bifenilas

1.44 g (4.98 mmol) 4'-metil-2-(bromacetil)-1,1'-bifenilo tirpalas 3.0 ml polietilenglikolio-400 sudedamas į 500 mg kalio acetato tirpalą 3.0 ml polietilenglikolio-400. Suspensija 30 min. kaitinama prie 100°C, po to atšaldoma ir praskiedžiama 100 ml

vandens. Susidarus mišinys ekstrahuojamas eteriu; sujungti eterio ekstraktai praskiedžiami ekvivalentiniu heksano tūriu ir plaunami vandeniui. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir solventas pašalinamas vakuumuodami; gaunamas aliejus, kuris valomas kvarco chromatografijos pagalba, eliuojiant heksanu / etilo acetatu (8:1) - susidaro 444 mg (1.66 mmol, 33 %) aliejaus pavidalo produkto. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.06 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 7.23 (s, 4 H), 7.3-7.6 (m, 4 H).

D. Stadija: 4'-Brommetil-2-(acetoksiacetil)-1,1'-bifenilas

Gaunamas iš 4'-metil-2-(acetoksiacetil)-1,1'-bifenilo, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, C Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.01 (s, 3 H), 4.49 (s, 4 H), 7.15-7.55 (m, 8 H).

E. Stadija: 3-[[1-[[2'-(acetoksiacetil)-[1,1'-bifenil]-4-il]metil-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]amino]-1,1'-dimetil-3-okso-propilkarbamino rūgštis, 1,1-dimetiletilo esteris

Gaunamas iš 4'-brommetil-2-(acetoksiacetil)-1,1'-bifenilo ir 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (57 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, D Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.33 (s, 6 H), 1.39 (s, 9 H), 1.87 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 2.35-2.70 (m, 5 H), 4.36 (s, 2 H), 4.51 (m, 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.28 (d, 15 Hz, 1 H), 6.66 (m, 1 H), 7.1-7.6 (m, 12 H).

E. Stadija: 4'-[[[3(R)-[3-Amino-3-metil-1-oksobutil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-2-(hidroksiacetil)-1,1'-bifenilas, trifluoroacetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto E Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.30 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 2.08 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 2.4–2.6 (m, 4 H), 4.01 (s, 2 H), 4.36 (dd; 8, 11; 1 H), 4.95 (d, 15 Hz, 1 H), 5.17 (d, 15 Hz, 1 H), 7.1–7.5 (m, 12 H). FAB-MS (Li +smaigalys): išskaičiuota $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ 499; rasta 500 (M+H, 18 %), 506 (M+Li, 100 %).

99 Pavyzdys

4'-[[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-2-hidroksi-1,1'-bifenilas, trifluoracetatas

A Stadija: 4'-Metil-2-hidroksi-1,1'-bifenilas

4.2 g (20.0 mmol) 4'-metil-2-acetil-1,1'-bifenilo (98 Pavyzdys, A Stadija) tirpalas metileno chloride, esant azoto atmosferai, veikiamas 8.98 g 85 % m-chlorperbenzoinės rūgšties. Gauta suspensija atšaldoma iki 0°C temperatūros ir veikiama 1.54 ml trifluoracto rūgšties 10 min., ją lašinant. Reakcijos mišinys maišomas 16 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 50 ml metileno chlorido ir tirpalas paeiliui plaunamas 50 ml 10 % natrio sulfito, 50 ml prisotinto vandeninio kalio karbonato ir vandeniu (3 x 50 ml). Organinis sluoksnis pašalinamas ir džiovinamas virš magnio sulfato, po to išgarinamas vakuumuojant; susidaro 4.1 g aliejaus. Aliejus ištirpinamas 20 ml metanolio ir veikiamas 2.0 ml 5 N vandeninio natrio hidroksido. Reakcijos mišinys 1 val. maišomas kambario temperatūroje. Tirpalo pH acto rūgštimi nustatomas lygus 5-6. Po metanolio pašalinimo vakuumuojant, nuosėdos suspenduojamos eteryje, plaunamos vandeniu, džiovinamos virš magnio sulfato, filtruojamos ir nugarinamos vakuumuojant; gaunama 3.0 g neapdoroto produkto, kuris valomas preparatyvinės aukšto slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuojant heksanu / etilo acetatu (10:1). Tokiu būdu gaunama 1.85 g (10.0 mmol, 50 %)

901
produkto aliejaus pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.40 (s, 3 H), 5.22 (br s, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 7.2-7.4 (m, 6 H). EI-MS: išskaičiuota $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ 184; rasta 184 (M^+ , 100 %).

B Stadija: 4'-Metil-2-acetoksi-1,1'-bifenilas

1.0 g (5.4 mmol) 4'-metil-2-hidroksi-1,1'-bifenilo tirpalas 2.0 ml piridino veikiamas 2 ml acto anhidrido. Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 5 val. Tirpiklis pašalinamas vakuumuojant; susidaro 1.11 g (4.9 mmol, 90 %) produkto aliejaus pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.07 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 7.07 (dd; 3, 8 Hz; 1 H), 7.15 (d, 8 Hz, 2 H), 7.2-7.4 (m, 5 H).

C Stadija: 4'-Brommetil-2-acetoksi-1,1'-bifenilas

Gaunamas iš 4'-metil-2-acetoksi-1,1'-bifenilo, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.05 (s, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 7.20-7.45 (m, 7 H).

D Stadija: 3-[[[1-[[2'-acetoksi-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]amino]-1,1'-dimetil-3-oksopropilkarbamino rūgštis, 1,1-dimetil-etilo esteris

Gaunama iš 4'-brommetil-2-acetoksi-1,1'-bifenilo ir 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (57 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 1.85 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 2.35-2.65 (m, 5 H), 4.52 (m, 1 H), 4.84 (d, 15 Hz, 1 H), 5.30 (d, 15 Hz, 1 H), 6.71 (d, 7 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 12 H).

207

E Stadijai: 4'-[[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-2-hidroksi-1,1'-bifenilas, trifluoracetatas

468 mg (0.78 mmol) tarpininko, gauto D Stadijoje, tirpalas 25 ml metanolio veikiamas 4.0 ml 5 N vandeninio natrio hidroksido ir gautas tirpalas kambario temperatūroje maišomas 1 val. Tirpiklis pašalinamas vakuumuojant; susidaro neapdorotas tarpininkas, kuris naudojamas be valymo.

Aukščiau gautas tarpininkas veikiamas taip, kaip aprašyta 69 Pavyzdyje, F Stadijoje, kad gauti titulinį junginį. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.34 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.45–2.70 (m, 4 H), 4.41 (dd; 8, 11 Hz; 1 H), 4.95 (d, 15 Hz, 1 H), 5.23 (d, 15 Hz, 1 H), 6.86 (d, 8 Hz, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 7.15–7.25 (m, 5 H), 7.35 (m, 2 H), 7.45 (d, 8 Hz, 2 H).

100 Pavyzdys

4'-[[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-2-(4-aminofenoksi)-1,1'-bifenilas, di(trifluoracetatas)

A Stadijai: 4'-Metil-2-(4-nitrofenoksi)-1,1-bifenilas

450 mg (2.44 mmol) 4'-metil-2-hidroksi-1,1'-bifenilo (99 Pavyzdys, A stadija) tirpalas 7.0 ml dimetilformamido veikiamas 135 mg 60 % natrio hidrido (3.3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min., po to veikiamas 428 mg (3.03 mmol) 1-fluoro-2-nitrobenzolo. Reakcijos mišinys kaitinamas 100°C temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, supilamas į 100 ml vandens ir susidares mišinys ekstrahuojamas etilo eteriu (3 x 60 ml). Sujungti ekstraktai plaunami vandeniu (4 x 50 ml), džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir išgarinami vakuumuojant. Nuosėdos chromatografuojamos ant kvarco, eliuojant heksanu / etilo acetatu (10:1); gaunama 737 mg (99 %)

produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3 H), 6.83 (dd, 8 Hz; 2 H), 7.08 (d, 8 Hz, 2 H), 7.3-7.5 (m, 6 H), 8.05 (d, 8 Hz, 2 H).

B Stadija: 4'-Brommetil-2-(4-nitrofenoksi)-1,1'-bifenilas

Gaunamas iš 4'-metil-2-(4-nitrofenoksi)-1,1'-bifenilo, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4.43 (s, 2 H), 6.83 (d, 8 Hz, 2 H), 7.09 (d, 8 Hz, 1 H), 7.3-7.5 (m, 7 H), 8.04 (d, 8 Hz, 2 H).

C Stadija: 3-[[1-[[2'-(4-nitrofenoksi)-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-benzazepin-3(R)-il]amino]-1,1'-dimetil-3-okso-propilkarbamino rūgštis, 1,1'-dimetiletilo esteris

Gaunamas iš 4'-brommetil-2-(4-nitrofenoksi)-1,1'-bifenilo ir 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (57 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.32 (s, 6 H), 1.38 (s, 9 H), 1.78 (m, 1 H), 2.3-2.7 (m, 5 H), 4.47 (m, 1 H), 4.75 (d, 15 Hz, 1 H), 5.13 (d, 15 Hz, 1 H), 6.63 (d, 7 Hz, 1 H), 6.75 (d, 8 Hz, 2 H), 7.05-7.50 (m, 11 H), 7.97 (s, 1 H), 7.98 (d, 8 Hz, 2 H).

D Stadija: 4'-[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-2-(4-aminofenoksi)-1,1'-bifenilas, di(trifluoracetatas)

Tarpininkas, gautas C Stadijoje (140 mg, 0.21 mmol), ištirpinamas 16 ml metanolio ir hidrinamas kambario temperatūroje 2 val. prie 40 psi virš 20 mg 10 % paladžio ant anglies. Katalizatorius pašalinamas, filtruojant per Celite, ir filtratas išgarinamas vakuumuojant; susidaro 140 mg neapdoroto produkto, kuris naudojamas sekančioje stadijoje be valymo.

Aukščiau gautas neapdorotas tarpininkas konvertuojamas į titulinį junginį, veikiant trifluoroacto rūgštimi, sutinkamai su procedūra, aprašyta 69 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.38 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.45–2.65 (m, 4 H), 4.41 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.88 (d, 15 Hz, 1 H), 5.25 (d, 15 Hz, 1 H), 6.90 (d, 8 Hz, 2 H), 7.09 (d, 8 Hz, 1 H), 7.15–7.50 (m, 13 H).

101 Pavyzdys

3-[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]fenilacetamidas, trifluoroacetatas

A Stadija: 3-(Brommetil)fenilacetonitrilas

Gaunamas iš 3-(metil)fenilacetonitrilo, panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.73 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 7.33 (m, 3 H).

B Stadija: 3-[[1-[[1-(Cianmetil)fenil-3-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-benzazepin-3(R)-il]amino]-1,1'-dimetil-3-oksopropilkarbamino rūgštis, 1,1-dimetiletilo esteris

Gaunamas iš 3-(brommetil)-fenilacetonitrilo ir 3-t-buktosikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (57 Pavyzdys, A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdyje, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.33 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.83 (m, 1 H), 2.4–2.6 (m, 5 H), 3.65 (s, 2 H), 4.48 (m, 1 H), 4.86 (d, 15 Hz, 1 H), 5.12 (d, 15 Hz, 1 H), 5.23 (br s, 1 H), 6.60 (d, 7 Hz, 2 H), 7.1–7.3 (m, 8 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ 504; rasta 505 (M+H, 10 %).

C Stadija: 3-[[3-(R)-[(3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]fenilacetamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, E Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.32 (s, 6 H), 1.39 (s, 9 H), 1.90 (m, 1 H), 2.4-2.6 (m, 5 H), 3.46 (d, 15 Hz, 1 H), 3.50 (d, 15 Hz, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.93 (d, 15 Hz, 1 H), 5.07 (d, 15 Hz, 1 H), 5.49 (br s, 1 H), 5.93 (br s, 1 H), 6.65 (d, 7 Hz, 1 H), 7.05-7.25 (m, 8 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ 506; rasta 507 (M+H, 15 %).

D Stadija: 3-[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]fenilacetamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.30 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 2.07 (m, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 2.4-2.6 (m, 4 H), 3.39 (s, 2 H), 4.33 (dd; 8, 11 Hz; 1 H), 4.90 (d, 15 Hz, 1 H), 5.11 (d, 15 Hz, 1 H), 7.08 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1-7.2 (m, 5 H), 7.25 (d, 2 Hz, 2 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ 422; rasta 423 (M+H, 100 %).

102 Pavyzdys

3-[(2(R)-Hidroksipropil)amino]-3-metil-N-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-[(2-(R)-Benziloksipropil)amino]-3-metil-N-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) ir (R)-2-benziloksipropanalio (gauto iš etil-D-laktato pagal Hanessian and Kloss, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 1261-1264 metodu), panaudojant procedūrą, aprašytą 86 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.250 (d, 6 Hz, 3 H), 1.35 (s, 6 H), 2.11 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.5-2.7 (m, 4 H), 2.95 (m, 1 H), 3.17 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 4.44 (d, 11 Hz, 1 H), 4.64 (d, 11 Hz, 1 H), 4.90 (d, 15 Hz, 1 H), 5.02 (d, 15 Hz, 1 H), 6.99 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.7 (m, 15 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_3$ 657; rasta 658 (M+H, 100 %).

B Stadija: 3-[(2(R)-Hidroksipropil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 86 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 1.22 (d, 6 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.39 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.45-2.70 (m, 4 H), 2.81 (dd; 10, 12 Hz; 1 H), 3.08 (dd; 4, 12 Hz, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 4.36 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.93 (d, 15 Hz, 1 H), 5.17 (d, 15 Hz, 1 H), 7.04 (d, 8 Hz, 2 H), 7.19 (d, 8 Hz, 2 H), 7.20-7.35 (m, 4 H), 7.54 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_3$ 567; rasta 568 (M+H, 45 %).

103 Pavyzdys

2-[(2(R)-Hidroksipropil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 2-amino-2-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-propanamido trifluoracetato (63 Pavyzdys) ir (R)-2-benziloksiopropanolio (gauto iš etil-D-laktato pagal Hanessian and Kloss, Tetrahedron Lett. 1985, 24, 1261-1264 metoda), panaudojant procedūras, aprašytas 86 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.16 (d, 6 Hz, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 2.22 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.74 (dd; 9, 12 Hz, 1 H), 2.92 (dd; 4, 12 Hz, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 4.88 (d, 15 Hz, 1 H), 5.17 (d, 15 Hz, 1 H), 6.98 (d, 8 Hz, 2 H), 7.16 (d, 8 Hz, 2 H), 7.2-7.4 (m, 4 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_3$ 553; rasta 554 (M+H, 45 %).

104 Pavyzdys

3-[(2(R)-Acetoksipropil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

I maišoma 20 mg (0.028 mmol) 3-[(2(R)-hidroksipropil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (102 Pavyzdys) tirpalą 2 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama 8.8 mg acto anhidrido (3 ekvivalentai), po to 13 mg (4 ekvivalentai) 4-dimetilaminopiridino. Mišinys maišomas 1 val., po to koncentruojamas vakuumuojant ir nuosėdos valomos reversinės fazės aukšto slėgio skystos chromatografijos ant C-18 pagalba, eliuuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (70:30); gaunama titulinis junginys. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 1.30 (d, 6 Hz, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.10 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.4-2.7 (m, 4 H), 3.15 (dd; 9, 13 Hz, 1 H), 3.25 (dd; 4, 13 Hz, 1 H), 4.36 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.9 (d, 15 Hz, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 5.19 (d, 15 Hz, 1 H), 7.04 (d, 8

Hz, 2 H), 7.19 (d, 8 Hz, 2 H), 7.20-7.35 (m, 4 H), 7.54 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{34}H_{39}N_7O_4$ 609; rasta 610 (M+H, 75 %).

105 Pavyzdys

3-[(2(R)-Hidroksipropil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-metiltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-[(2(R)-Benziloksipropil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-metiltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-metiltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (16 Pavyzdys), panaudojant procedūrą, aprašytą 86 Pavyzdyje, A Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.29 (d, 7 Hz, 3 H), 1.35 (s, 6 H), 2.12 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.5-2.7 (m, 4 H), 3.00 (dd; 9, 13 Hz; 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.20 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 4.48 (d, 11 Hz, 1 H), 4.67 (d, 11 Hz, 1 H), 4.90 (d, 15 Hz, 1 H), 5.25 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.5 (m, 12 H), 7.6 (m, 2 H), 7.75 (m, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{40}H_{45}N_7O_3$ 671; rasta 672 (M+H, 100 %).

B Stadija: 3-[(2(R)-Hidroksipropil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1-metil-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 86 Pavyzdyje, B Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.21 (d, 6 Hz, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.10 (m, 1 H), 2.20-2.70 (m, 5 H), 2.78

407

(dd; 10, 12 Hz; 1 H), 3.09 (dd; 4, 12 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.92 (m, 1 H), 4.35 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.32 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.15-7.35 (m, 6 H), 7.55-7.75 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{33}H_{37}N_7O_3$ 581; rasta 582 (M+H, 100 %).

106 Pavyzdys

3-[(2(R)-Metoksipropil) amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 2-(R)-Metoksipropionaldehidas

I 1.00 g (9.6 mmol) (R)-(+)-metilo laktato tirpala 2 ml metilo jodido pridėdama 4.45 g (19.2 mmol) sidabro (I) oksido ir gautas mišinys su pertraukomis kaitinamas 2 val. Mišinys atšaldomas, filtruojamas ir metilo jodido perteklius pašalinamas vakuumuojant prie 0°C temperatūros; gaunama 0.5 g neapdoroto metil[2(R)-metoksil]propionato, kuris naudojamas sekančioje stadijoje be valymo.

I maišoma 0.5 g (4.2 mmol) aukščiau gauto tarpininko tirpala 5 ml eterio 0°C temperatūroje per 5 min. pridėdama 5.0 ml 1.0 M ličio aliuminio hidrido tirpalo eteryje. Susidares mišinys veikiamas 1 ml 1 N natrio hidroksido, filtruojamas, džiovinamas virš magnio sulfato ir koncentruojamas vakuumuojant 0°C temperatūroje; gaunama 0.36 g neapdoroto 2(R)-metoksipropanolio, kuris tiesiogiai naudojamas sekančioje stadijoje.

I maišoma 2.7 g (12.6 mmol) piridino chlorido chlorchromato ant Celite (1 g) suspensija 8 ml metileno chlorido pridėdama 0.36 g neapdoroto 2(R)-metoksipropanolio ir susidares mišinys kambario temperatūroje maišomas 3 val. Reakcijos mišinys filtruojamas, džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant 0°C temperatūroje; gaunama apytiksliai 0.3 g neapdoroto produkto, kuris naudojamas sekančioje stadijoje be valymo.

B Stadija: 3-[(2(R)-Metoksipropil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) ir 2(R)-metoksipropionaldehido (A Stadija), panaudojant procedūrą, aprašyta 86 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.17 (d, 6 Hz, 3 H), 1.36 (br s, 6 H), 2.11 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.45-2.65 (m, 4 H), 2.87 (m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.59 (m, 1 H), 4.37 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.95 (d, 15 Hz, 1 H), 5.15 (d, 15 Hz, 1 H), 7.03 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.4 (m, 6 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_3$ 581; rasta 582 (M+H, 100 %).

107 Pavyzdys

3-[(2-Hidroksi-2-metilpropil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 2-Benziloksi-2-metil-3-butenas

I maišoma 18.6 g 60 % natrio hidrido aliejaus dispersijos (0.46 mmol) suspensija 50 ml sauso tetrahidrofurano 0°C temperatūroje pridedama 40 g (0.46 mol) 2-metil-3-buten-2-olio 30 min. laikotarpyje. Susidares mišinys pašildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 3 val., po to papildomai su pertraukomis kaitinamas 30 min. Mišinys atšaldomas iki 0°C temperatūros, veikiamas 80 g (0.46 mol) benzilo bromido, po to su pertraukomis kaitinamas 5 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos distiliuojant, esant sumažintam slėgiui; gaunama 42 g (0.24 mol, 52 %) produkto,

virimo taškas 88-89°C (2 mm). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 6 H), 4.39 (s, 2 H), 5.20 (m, 2 H), 5.95 (m, 1 H), 7.2-7.4 (m, 5 H).

B Stadija: 2-Benziloksi-2-metilpropionaldehidas

100 ml vandens, 300 ml dioksano, 20 g (0.11 mol) 2-benziloksi-2-metil-3-buteno ir 1 g osmio tetroksido mišinys kambario temperatūroje maišomas 30 min., po to 30 min. laikotarpyje dalimis pridedama 51 g (0.22 mol) gerai sutrinto natrio perhidrato. Maišymas tęsiamas 2 val., po to mišinys filtruojamas ir filtratas ekstrahuojamas keletu eterio dalių. Sujungti ekstraktai džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir filtratai koncentruojami vakuumuojant. Distiliacija duoda 7.3 g (0.041 mol, 37 %) produkto, virimo taškas 85-88°C (2 mm).

C Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

I 150 mg (0.40 mmol) 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (57 Pavyzdys, A Stadija) tirpalą 2 ml metileno chlorido 0°C temperatūroje pridedama 2 ml trifluoroacto rūgšties ir mišinys maišomas 1 val. kambario temperatūroje. Visos lakios medžiagos pašalinamos vakuumuojant; gaunama 130 mg (0.33 mmol, 1.84 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.33 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 3 H), 2.6-3.0 (m, 2 H), 4.37 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 7.02 (d, 8 Hz, 1 H), 7.1-7.3 (m, 3 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 275; rasta 276 (M+H, 100 %).

D Stadija: 3-(2-Benziloksi-2-metilpropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, ir 2-benziloksi-2-metilpropionaldehido, panaudojant procedūrą, aprašytą 86 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.32 (s, 3 H), 1.38

(s, 9 H), 2.10 (m, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.65 (s, 2 H), 2.7-2.9 (m, 2 H), 3.09 (s, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 7.0-7.2 (m, 4 H), 7.2-7.4 (m, 5 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{26}H_{30}N_3O_3$ 437; rasta 438 (M+H, 100 %).

E. Stadija: 3-[(2-Benziloksi-2-metilpropil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]butanamidas, trifluoracetatas

I maišoma 145 mg (0.332 mmol) tarpininko, gauto D Stadijoje, tirpala 2 ml sauso dimetilformamido kambario temperatūroje, esant azoto atmosferai, pridedama 67 mg 60 % natrio hidrido aliejaus dispersijos (1.67 mmol, 5 eq). Po 30 min. sudedamas 277 mg (0.41 mmol, 1.2 eq) N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tetrazolo tirpalas 2 ml sauso dimetilformamido ir mišinys 1 val. maišomas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys sudedamas į 100 ml etilo acetato ir plaunamas vandeniu (2 x) ir sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant.

Nuosėdos ištirpinamos 5 ml metanolio ir veikiamos 5 ml 9N HCl. Mišinys kambario temperatūroje maišomas 2 val., po to plaunamas heksanu (5 x), kad pašalinti trifenilmetanolį. Vandeningis sluoksnis pašalinamas, filtruojamas ir išgarinamas vakuumuojant; nuosėdos valomos reversinės fazės vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuojant metanolium / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (65:35); gaunama 245 mg (0.31 mmol, 94 %) produkto. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 1.32 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 2.10 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.4-2.7 (m, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 4.39 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.94 (d, 15 Hz, 1 H), 5.16 (d, 15 Hz, 1 H), 6.99 (d, 8 Hz, 2 H), 7.05-7.25 (m, 5 H), 7.25-7.45 (m, 6 H), 7.55-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{40}H_{48}N_7O_3$ 671; rasta 672 (M+H, 100 %).

213

E Stadija: 3-[(2-Hidroksi-2-metilpropil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto E Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 86 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.29 (s, 6 H), 1.36 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.1-2.5 (m, 4 H), 2.68 (s, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 4.37 (dd; 7, 11 Hz; 1 H), 4.94 (d, 15 Hz, 1 H), 5.17 (d, 15 Hz, 1 H), 7.04 (d, 8 Hz, 2 H), 7.20 (d, 8 Hz, 2 H), 7.20-7.35 (m, 4 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$ 581; rasta 582 (M+H, 70 %).

108 Pavyzdys

3-[(2(S)-Hidroksi-3-metilbutil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-[(2(S)-Benziloksi-2-metilbutil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Gaunamas iš 2(S)-benziloksi-3-metilbutanalio (gauto iš L-valino Li, et al; J. Amer. Chem. Soc., 112, 7659 (1990) metodu) ir 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys), panaudojant procedūrą, aprašyta 86 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 0.92 (d, 7 Hz, 3 H), 0.98 (d, 7 Hz, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 5 H), 2.62 (s, 2 H), 2.95 (dd; 9, 12 Hz; 1 H), 3.15 (dd; 3, 12 Hz; 1 H), 3.55 (m, 1 H), 4.40 (dd; 7, 11 Hz, 1

H), 4.52 (d, 12 Hz, 1 H), 4.61 (d, 12 Hz, 1 H), 4.89 (d, 15 Hz, 1 H), 5.18 (d, 15 Hz, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.7 (m, 15 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{41}H_{47}N_7O_3$ 685; rasta 687 (100 %).

B Stadija: 3-[(2(S)-Hidroksi-3-metilbutil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)](1,1'-bifenil)]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 86 Pavyzdyje, B Stadijoje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 0.86 (d, 7 Hz, 3 H), 0.92 (d, 7 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.67 (m, 1 H), 2.0-2.6 (m, 4 H), 2.64 (s, 2 H), 2.82 (dd; 10, 12 Hz; 1 H), 3.12 (dd; 3, 12 Hz, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 4.37 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.9 (d, 15 Hz, 1 H), 5.19 (d, 15 Hz, 1 H), 7.04 (d, 8 Hz, 2 H), 7.15-7.35 (m, 6 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{34}H_{41}N_7O_3$ 595; rasta 597 (100 %).

109 Pavyzdys

3-[(2(R)-Hidroksi-3-metilbutil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)](1,1'-bifenil)]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš D-valino ir 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)](1,1'-bifenil)]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys), panaudojant procedūras, aprašytas 108 Pavyzdyje. 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): 0.86 (d, 7 Hz, 3 H), 0.88 (d, 7 Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 2.00-2.66 (m, 6 H), 2.78 (dd; 10, 12 Hz, 1 H), 3.10 (dd; 2, 12 Hz; 1 H), 3.45 (m, 1 H), 4.34 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.90 (d, 15 Hz, 1 H), 5.1 (d, 15 Hz, 1 H), 7.02 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 6 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{34}H_{41}N_7O_3$ 595; rasta 597 (100 %).

4'-[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetra-
hidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-2-fenil-1,1'-bifenilas,
trifluoracetatas

A Stadija: 2-Brombifenilas

8.8 ml izoamilnitrito tirpalas 120 ml benzolo 45°C temperatūroje 30 min. veikiamas 7.5 g 2-bromanilino tirpalu 30 ml benzolo, jį lašinant. Sulašinus mišinys kaitinamas su pertraukomis 90 min., po to atšaldomas ir koncentruojamas vakuumuojant. Produktas valomas preparatyvinės aukšto slėgio skysčių chromatografijos ant kvarco pagalba, eliuojant heksanu. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.23 (m, 2 H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (s, 5 H), 7.70 (d, 8 Hz, 1 H).

B Stadija: 4'-Metil-2-fenil-1,1'-bifenilas

Gaunamas iš 2-bromfenilo ir 4-metilfeniltrimetilstanato, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, B Stadijoje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.30 (s, 3 H), 7.06 (s, 4 H), 7.23 (m, 5 H), 7.44 (s, 4 H).

C Stadija: 4'-Brommetil-2-fenil-1,1'-bifenilas

Gaunamas iš 4'-metil-2-fenil-1,1'-bifenilo, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, C Stadijoje.

D Stadija: 4'-[[3(R)-[(3-Amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]-2-fenil-1,1'-bifenilas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (57 Pavyzys, A Stadija) ir 4'-brommetil-2-fenil-1,1'-bifenilo, panaudojant procedūras, aprašytas 69 Pavyzdyje, D ir F

Stadijose. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.32 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 4.37 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.78 (d, 15 Hz; 1 H), 5.28 (d, 15 Hz; 1 H), 6.95-7.45 (m, 17 H).

111 Pavyzdys

3-[[2-Hidroksi-3-(4-hidroksifenil)-propil]amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: Etil 2-hidroksi-3-(4-hidroksifenil)-propionatas

I maišoma 0.5 g (2.74 mmol) D, L 3-(4-hidroksifenil) pieno rūgšties hidrato tirpala 10 ml etanolio pridedama koncentruotos druskos rūgšties katalitinis kiekis. Mišinys su pertraukomis kaitinamas 2 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos ištirpinamos 50 ml eterio ir plaunamos prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu (1 x 50 ml) ir sūriu tirpalu (1 x 50 ml). Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir išgarinamas vakuumuojant; gaunama 0.54 g (2.57 mmol, 94 %) etilo esterio. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.26 (t, 7 Hz, 3 H), 2.86 (dd; 7, 14 Hz; 1 H), 3.03 (dd; 4, 14 Hz, 1 H), 4.19 (q, 7 Hz, 2 H), 4.38 (dd; 4, 7 Hz; 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 6.66 (d, 8 Hz, 2 H), 7.03 (d, 8 Hz, 2 H).

B Stadija: Etil-2-(t-butildimetilsiloksi)-3-[4-(t-butildimetilsiloksifenil)] propionatas

I maišoma 0.57 g (7.4 mmol) etil 2-hidroksi-3-(4-hidroksifenil)propionato tirpala 10 ml metileno chlorido -78°C temperatūroje pridedama 2 ml 2,6-lutidino (4 eq), po to 2.52 ml t-butildimetilsililo trifluormetansulfonato (4 eq). Reakcijos mišinys pašildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 50 ml metileno chlorido ir plaunamas 10 % druskos rūgštimi (2 x 100 ml), prisotintu van-

712

deniniu natrio bikarbonatu ir sūriu tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant; gaunama 1.12 g neapdoroto produkto. 250 mg pavyzdžio valoma preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos ant silicio pagalba, eliuojant heksanu / etilo acetatu (90:10); gaunama 210 mg švaraus produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0.13 (s, 6 H), 0.76 (s, 9 H), 0.94 (s, 9 H), 2.76 (dd; 10, 14 Hz; 1 H), 2.97 (dd; 4, 14 Hz; 1 H), 4.24 (dd; 4, 10 Hz; 1 H), 6.73 (d, 8 Hz, 2 H), 7.05 (d, 8 Hz, 2 H).

C Stadija: 2-(t-Butildimetilsiloksi)-3-[4-(t-butildimetilsiloksifenil)]propanolis

I maišoma 210 mg (0.48 mmol) etil 2-(t-butildimetilsiloksi)-3-[4-(t-butildimetilsiloksifenil)] propionato tirpala 10 ml eterio -78°C temperatūroje per 5 min. lašais pridama 1 ml 1.0 M diizobutilaliuminio hidrido tirpalo heksane (2 eq). Stipriai maišant, reakcijos mišinys supilamas į 50 ml 10 % druskos rūgėtis. Pamašius 5 min., mišinys ekstrahuojamas eteriu (2 x 30 ml) ir sujungti ekstraktai džiovinami virš magnio sulfato, filtruojami ir koncentruojami vakuumuojant; gaunama apytiksliai 200 mg produkto, kuris naudojamas toliau pat ir be valymo. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0.14 (s, 6 H), 0.80 (s, 9 H), 0.95 (s, 9 H), 2.76 (dd; 10, 14 Hz; 1 H), 2.90 (dd; 4, 14 Hz, 1 H), 4.24 (dd; 2, 4, 10 Hz; 1 H), 6.73 (d, 8 Hz, 2 H), 7.02 (d, 8 Hz, 2 H), 9.61 (d, 2 Hz, 1 H).

D Stadija: 3-[(2-Hidroksi-3-(4-hidroksifenil)-propil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas dviejų diastereomerų pavidale iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys) ir 2-(t-butildimetilsiloksi)-3-[4-(t-butildimetilsiloksifenil)] propanolio (C Stadija),

panaudojant procedūrą, aprašyta 86 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.35 (m, 6 H), 2.10 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.40–2.75 (m, 6 H), 2.85 (m, 1 H), 3.07 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 4.33 (dd; B, 12 Hz; 1 H), 4.9 (m, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 6.67 (d, 8 Hz, 2 H), 7.02 (m, 4 H), 7.15–7.35 (m, 6 H), 7.5–7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_4$ 659; rasta 659 (40 %).

112 Pavyzdys

3-[[2(R)-Hidroksi-2-fenilpropil]amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 2(R)-Benziloksi-2-fenilacetaldehidas

Gaunamas iš (R)-(-)-mandelinės rūgšties, panaudojant procedūrą, aprašyta 11 Pavyzdyje, A ir C Stadijose bei 107 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4.51 (d, 12 Hz, 1 H), 4.65 (d, 12 Hz, 1 H), 4.77 (d, 2 Hz, 1 H), 7.35 (m, 10 H), 9.61 (d, 2 Hz, 1 H).

B Stadija: 3-[(2(R)-Benziloksi-2-feniletil)amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Gaunamas iš 2(R)-benziloksi-2-fenilo acetaldehido ir 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (1 Pavyzdys), panaudojant procedūrą, aprašyta 86 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.35 (m, 6 H), 2.12 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.5–2.7 (m, 4 H), 3.22 (m, 2 H), 4.32 (d, 12 Hz, 1 H), 4.43 (d, 12 Hz, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.67 (t, 7 Hz, 1 H), 4.99 (d, 14 Hz, 1 H), 5.13 (d, 14 Hz, 1 H), 7.02 (d, 8 Hz, 2 H), 7.10–7.45 (m, 16 H), 7.5–7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_3$ 719; rasta 720 (M+H, 35 %).

C Stadija: 3-[[2(R)-hidroksi-2-fenilpropil]amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 86 Pavyzdyje, B Stadijoje. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.38 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.10 (m, 1 H), 2.3 (m, 1 H), 2.4-2.7 (m, 4 H), 3.05 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 4.95 (d, 15 Hz, 1 H), 5.18 (d, 15 Hz, 1 H), 7.08 (d, 8 Hz, 2 H), 7.20-7.45 (m, 11 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota C₃₇H₃₇N₇O₃ 629; rasta 630 (M+H, 85 %).

113 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, hidrochloridas, dihidratas

A Stadija: 1-Tetralono oksimas

I 4.6 l vandens (kambario temperatūroje), esančio keturkaklėje 50 l talpos kolboje, patalpintoje garo vonios aparate, aprūpintame išviršiniu maišymu, temperatūros zonu ir grįžtamuoju kondensatoriumi, pridedama 3.72 kg (27.36 mol) natrio acetato (maišant), po to 1.9 kg hidroksilamino hidrochlorido (27.36 mol). Į šį skystą molį kambario temperatūroje pridedama 12 l etanolio, po to 1.994 kg (13.68 mol) 1-tetralono. Papildomas etanolio kiekis (1.7 l) naudojamas piltuvėlio perplovimui ir pridedamas į reakcijos mišinį. Gautas šviesiai oranžinis skystas molis 40 min. kaitinamas iki 75°C temperatūros ir 75°-85°C temperatūroje paliekamas dar 75 min. Reakcijos mišinys atšaldomas, apdėjus kolbą leduis. Kada vidinė temperatūra pasiekia 32°C, reakcijos mišinys per 15 min. perpumpuojamas į 200 l talpos indą, turintį 60 l ledu. Reakcijos indas plaunamas papildomais 2 l vandens, kurie supilami į 200 l talpos indą. Kada

ledas ištirpsta, mišinys filtruojamas per filtro tarpiklį ir šlapios nuosėdos plaunamos 4 l vandens. Šlapios nuosėdos 1 val. džiovinamos nusiurbiant, po to perkeliamos į du padėklus ir džiovinamos 2 dienas, vakuumuojant 40°C temperatūroje; gaunama 2.09 kg (13.01 mol, 95 %) produkto. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.90 (m, 2 H), 2.80 (t, 6 Hz, 2 H), 2.88 (t, 6 Hz, 2 H), 7.15-7.35 (m, 3 H), 7.90 (d, 8 Hz, 1 H), 8.9 (br s, 1 H).

B. Stadijai 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Į 22 l talpos trikaklę kolbą, aprūpintą išviršiniu maišymu, temperatūros zondą, azoto įleidimu ir grįžtamuoju kondensatoriumi, kuriame patalpinta 10 l metansulfoninės rūgšties, pridedama 2.6 kg (18.61 mol) fosforo pentoksido. Papildomas 1.6 l metansulfoninės rūgšties kiekis naudojamas viso fosforo pentoksido nuplovimui į indą. Mišinys 2.5 val. kaitinamas 90°C temperatūroje, po to atšaldomas iki 50°C (naudojant ledo vonią) ir 15 min. veikiamas 2.00 kg (12.41 mol) 1-tetralono oksimo, į dedant keliomis partijomis. Mišinys 10 min. kaitinamas 63°C temperatūroje, po to lėtai pakaitinamas iki 80°C ir šioje temperatūroje laikomas 3 val. Reakcijos mišinys perpumpuojamas į 70 l ledą, tada lėtai 90 min. veikiamas 11.25 l 50 % vandeniniu natrio hidroksidu tokiu greičiu, kad temperatūra išliktų žemiau 28°C. Mišinys filtruojamas ir 4 l filtrato panaudojami indo perplovimui. Šlapios nuosėdos (rožinės spalvos) plaunamos 8 l vandens, po to 45 min. džiovinamos siurbiant, vėliau perkeliamos į du padėklus ir 2 dienas džiovinamos, vakuumuojant 40°C temperatūroje; gaunama 1.9 kg (11.79 mol, 95 %) produkto. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 2.24 (m, 2 H), 2.38 (t, 6 Hz, 2 H), 2.82 (t, 6 Hz, 2 H), 7.03 (d, 8 Hz, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 8.63 (br s, 1 H).

C. Stadijai 3-Jodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

1.8 kg (11.17 mol) 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono suspensija 22.33 l metileno chlorido ir 11.78 l (55.83 mol) heksametildisilazano mišinyje kaitinama 10 min. su pertraukomos, po

to atšaldoma iki 30°C ir veikiama 8.503 kg (33.5 mol) jodo, ji sudedant iš karto. Mišinys su pertraukomis kaitinamas 2.5 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Vandeningis natrio sulfitas, turintis 4.926 kg natrio sulfito 44 l vandens, atšaldomas iki 0°C temperatūros ir į jį supilamas keliomis porcijomis reakcijos mišinys, stipriai maišant ir palaikant temperatūrą žemesnę 10°C. Reakcijos indas perplaunamas 3 l metileno chlorido ir perplovimo skystis perkeliama į atšaldytą mišinį. Į atšaldytą mišinį sudedamas metileno chloridas (17 l), stipriai sumaišoma ir sluoksniai paliekami atsiskyrimui. Vandeningis sluoksnis pašalinamas ir reekstahuojamas 12 l metileno chlorido. Sujungti organiniai sluoksniai plaunami 1 l vandens ir koncentruojami vakuumuojant iki apytiksliai 5 l galutinio tūrio. Nuosėdos veikiamos 55 l toluolo ir koncentruojamos vakuumuojant iki galutinio 10 l tūrio. Susidarius skystas molis pašalinamas filtruojant ir filtro nuosėdos plaunamos papildomais 5 l toluolo ir džiovinamos, vakuumuojant 24 val. aplinkos temperatūroje; gaunama 1.842 kg (6.42 mol, 57 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.6–2.8 (m, 3 H), 2.93 (m, 1 H), 4.64 (t, 8 Hz, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 1 H), 7.10–7.35 (m, 3 H), 7.55 (br s, 1 H).

D. Stadijai 3(R)-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas,
D-tartratas

3-Jodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas (1.79 kg, 6.24 mol) paskleidžiamas 6.2 l metanolio ir skystas molis pakraunamas į autoklavą. Sudedamas kondensuotas amoniakas (1.55 l) ir autoklavas uždaromas; maišant 1 val. kaitinama iki 100°C. Kaitinimas 100°C temperatūroje tęsiamas 2 val., po to autoklavas paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros 1 val., kurios metu vidinis slėgis yra 150–155 psi. Reakcijos mišinys perkeliama į polietileno indą ir autoklavas perplaunamas 2 x 8 l metanolio. Perplovimo vandenys koncentruojami, vakuumuojant 30°C temperatūroje, po to sujungiami su reakcijos mišiniu ir koncentruojami beveik iki sausumo, vakuumuojant 30°C temperatūroje. Gautos nuosėdos ištirpinamos 4 l etilo acetato, po to koncentruojamos iki sausumo, vakuumuojant 30°C temperatūroje.

Ištirpinama natrio chloridas (712 g) 2 l vandens ir natrio karbonatas (1.0 kg) 6 l vandens. I koncentruotas nuosėdas pridedama du litrai natrio karbonato tirpalo ir susidares skystas molis perkeliamas į ekstrakcijos kolbą. Kita 2 l natrio karbonato tirpalo dalis sudedama į nuosėdų kolbą ir tirpalas perkeliamas į ekstrakcijos kolbą. Likęs natrio karbonato tirpalas panaudojamas tokiu pačiu būdu. Natrio chlorido tirpalas sudedamas į natrio karbonato / aminolaktamo emulsiją ir susidares mišinys maišomas 10 min., po to ekstrahuojamas keturiomis 6 l metileno chlorido partijomis. Sujungti metileno chlorido sluoksniai koncentruojami iki sausumo; nuosėdos veikiamos 2 l 200 stiprumo laipsnio etanolio ir susidares skystas molis koncentruojamas iki sausumo vakuuojant; gaunama 1.171 kg neapdoroto produkto.

Neapdorotas produktas paskleidžiamas 8 l etanolio ir veikiamas 900 g D-vyno rūgšties (viena partija). Sudedamas vanduo (7 l) ir mišinys pakaitinamas iki 77°C, po to pridedama papildomas etanolio kiekis (45 l) ir kaitinimas tęsiamas. Tirpalas atšaldomas iki 43°C temperatūros ir veikiamas pradiniu skystu molio (Pradinis skystas molis gaunamas būdu, aprašytu anksčiau, imant 10.50 g neapdoroto produkto ir 9.1 g D-vyno rūgšties). Tirpalas veikiamas kambario temperatūroje 48 val. Susidares skystas molis pašalinamas filtruojant ir šlapios nuosėdos plaunamos 1.8 l etanolio. Gautos filtro nuosėdos džiovinamos 20 val. siurbiant, tekant azotui, po to perkeliamas į džiovinimo padėklą ir džiovinamos vakuuojant 24 val.; gaunama 354 g (1.085 mol, 17.4 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.13 (m, 1 H), 2.51 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 3.68 (t, 6 Hz, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 7.05 (d, 9 Hz, 1 H), 7.16 (t, 8 Hz, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.6 (br s, 5 H), 10.26 (br s, 1 H).

E Stadijai: 3(R)-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

229.23 g (0.700 mol) 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono D-tartrato tirpalas 4.1 l vandens veikiamas 194 g (1.40 mol) kalio karbonato. Sekančios 100 g ir 135 g kalio karbonato partijos dedamos, kol pH yra 10.5. Mišinys ekstrahuojamas keturiomis 4 l metileno chlorido partijomis, kurios po to sujun-

giamos ir džiovinamos virš magnio sulfato. Vandeninis sluoksnis veikiamas 1.4 kg natrio chlorido ir reekstrahuojamas keturiomis 4 l metileno chlorido partijomis, kurios po to sujungiamos ir džiovinamos virš magnio sulfato. Dvi 16 l ekstraktų partijos sujungiamos, filtruojamos ir koncentruojamos iki sausumo vakuumuojant; gaunama 115.5 g produkto, turinčio 1.6 % priemaišų, identifikuotą kaip 7-jodo-3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas.

107.02 g (0.607 mol) tarpininko, gauto anksčiau, tirpalas 1.712 l etanolio hidrinamas kambario temperatūroje 4 val. prie 40 psi virš 4.00 g 10 % paladžio ant anglies. Katalizatorius pašalinamas filtruojant per solkaflok ir filtratas koncentruojamas iki sausumo vakuumuojant; gaunama 101.08 g (0.574 mol, 94.4 %) produkto.

E Stadija: N-Chlorosulfonil-4,4-dimetilazetid-2-onas

I 3-kakle 12 l kolba, aprūpinta išviršiniu maišymu, 250 ml papildomu piltuvečiu, uždengtu azoto įvadu, ir gumos pertvara, įgalinančia temperatūros zondo ir izobutileno adatos buvimą, pridedama 450 ml izobutileno. Kolba atšaldoma sauso ledo-acetono vonioje. Pridedama 450 ml etilo eterio ir gautas tirpalas -60°C temperatūroje veikiamas 210 ml (2.41 mol) chlorsulfonilo izocianato 5 min. tokiu greičiu, kad vidinė temperatūra išliktų žemiau -50°C. Mišinys maišomas 30 min. -50°C (-62°C) temperatūroje ir veikiamas 2250 ml eterio. Gautas tirpalas lėtai veikiamas 750 ml 10 % vandeniniu natrio karbonatu, jį sudedant trimis partijomis. Mišinys perkeliamas į 4 l dalijamąjį piltuvą ir vandeninis sluoksnis pašalinamas. Organinis sluoksnis plaunamas 500 ml vandens, po to pašalinamas ir veikiamas 750 ml heksano. Kai prasideda kristalizacija, pridedamas papildomas heksano kiekis (250 ml) ir mišinys koncentruojamas nepilname vakuume iki galutinio 3100 ml tūrio. Susidariusi kietą medžiagą pašalinama filtruojant, panaudojant 200 ml heksano perplovimui. Po džiovinimo ore šlapios nuosėdos džiovinamos, vakuumuojant 40°C temperatūroje visą naktį; gaunama 253 g (1.28 mol, 53 %) produkto blyškiai geltonos kristalinės kietos medžiagos pavidalu. Recik-

linant pradinius skysčius gaunama papildomai 100 g (19 %) produkto baltos kietos kristalinės medžiagos pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1.89 (s, 6 H), 3.05 (s, 2 H).

6 Stadija: 3-Metoksisulfonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-oks-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

98.31 g (0.530 mol) 3(R)-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono suspensija 1600 ml metanolio veikiama kambario temperatūroje 155 ml (1.112 mol) trietilamino. Susidariusi suspensija atšaldoma iki 0°C ir veikiama 110.01 g (0.557 mol) N-chlorsulfonil-4,4-dimetilazetidino tirpalu 960 ml metanolio 20 min., išlaikant vidinę temperatūrą žemiau 10°C. Kolbos perplovimui naudojamas papildomas metanolio kiekis (100 ml) ir perplovimo skystis perkeliamas į reakcijos indą. Reakcijos mišinys pašildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 90 min.

Reakcijos mišinys koncentruojamas vakuumuojant iki susidaro skystas molis (600 ml), kuris praskiedžiamas 3120 ml etilo acetato ir veikiamas 1 l prisotinto vandeninio amonio chlorido ir 1 l vandens. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 2 l prisotintu vandeniniu amonio chloridu / vandeniu (1:1), po to 2 l sūraus tirpalo. Organinis sluoksnis pašalinamas ir koncentruojamas iki galutinio 1.6 l tūrio. Susidares skystas molis veikiamas 1.6 l heksano ir po to kambario temperatūroje laikomas 2.5 val. Kieta medžiaga pašalinama filtruojant ir nuosėdos plaunamos 1 l heksano. Medžiaga džiovinama ore 48 val. 40°C temperatūroje; gaunama 163.81 g (0.44 mol, 83.7 %) produkto baltos kietos medžiagos pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1.39 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.04 (m, 1 H), 2.37 (d, 15 Hz, 1 H), 2.58 (d, 15 Hz, 1 H), 2.69 (m, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.45 (m, 1 H), 6.83 (m, 2 H), 7.01 (d, 8 Hz, 1 H), 7.25 (m, 3 H), 8.20 (br s, 1 H).

H Stadija: 3-Metoksisulfonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

I 155.0 g (0.4197 mol) tarpininko, gauto G Stadijoje, suspensija 800 ml tetrahidrofurano pridedama 140 ml dimetilformamido; susidares tirpalas atšaldomas iki 0-(-5)°C ir veikiamas 19.1 g 95 % natrio hidridu (0.796 mol). Papildomas tetrahidrofurano kiekis (40 ml) naudojamas perplauti papildomam piltuvėliui. Mišinys 0°C temperatūroje maišomas 30 min., po to veikiamas 20 min. 269.0 g (0.4825 mol) N-trifenilmetil-5-[2-(4'-brommetilbifen-4-il)] tirpalu 800 ml tetrahidrofurano. Kai sudėjimas baigtas, reakcijos mišinys pašildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 5 val. Pridedama papildomas 1.0 g 95 % natrio hidrido ir maišymas dar tęsiasi 3.5 val.

Reakcijos mišinys supilamas į 3 l etilo acetato ir 2.5 l vandens mišinį. Perplovimui naudojama papildomas vandens (300 ml) ir etilo acetato (500 ml) kiekis. Vandeninis sluoksnis pašalinamas ir organinis sluoksnis plaunamas 2 l sūraus tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant iki gaunamas klampus aliejus. Aliejus toliau koncentruojamas vakuumuojant, kad susidarytų blyškiai geltona kieta medžiaga, kuri valoma chromatografijos ant kvarco pagalba, eliujuojant etilo acetatu / heksanais (1:1 iki 3:1); gaunama 330.6 g (0.3908 mol, 89.3 %) balto kieto produkto.

I Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (hidrochloridas), di (hidratas)

I 900 ml karšto etanolio (70°C), stiriai maišant, pridedama 190.0 g (0.2246 mol) tarpininko, gauto H Stadijoje (per piltuvėlį). Piltuvėlio perplovimui naudojamas papildomas etanolio kiekis (50 ml). I skaidrų tirpalą 70°C temperatūroje per 10 min.

pridedama 380 ml 6 N druskos rūgštis. Mišinys 70°C temperatūroje maišomas 4.5 val., po to paliekamas atšalti iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys supilamas į 1900 ml vandens ir 3 l etilo acetato / heksano (2:1) mišinį. Vandeninis sluoksnis pašalinamas ir plaunamas 3 l etilo acetato / heksano (2:1), po to 2.5 l heksano. Vandeninis sluoksnis atskiriamas ir filtruojamas, po to koncentruojamas vakuumuojant 40°C temperatūroje iki galutinio 3500 ml tūrio ir paliekamas nakčiai aplinkos temperatūroje. Balta suspensija pašalinama filtruojant ir šlapios nuosėdos plaunamos 250 ml tirpalo (15 ml koncentruotos druskos rūgštis 500 ml vandens). Produktas per naktį džiovinamas vakuumuojant 35-40°C temperatūroje, po to paliekamas išsibalansuoti aplinkos drėgmėje; gaunama 110.25 g (0.1894 mol, 90.7 %) titulinio junginio baltos birios medžiagos pavidalu. ¹H NMR (250 MHz, CD₃OD): 1.36 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 4.36 (dd; 8, 12; 1 H), 4.87 (d, 15 Hz, 1 H), 5.21 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 7.31 (m, 2 H), 7.51 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.61 (m, 2 H).

114 Pavyzdys

3-[(2,2-Dimetil-1,3-dioksolan-4(S)-il)metil]amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, mono (trifluoroacetatas)

Į maišomą 116 mg (0.20 mmol) 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido hidroklorido dihidrato (113 Pavyzdys) tirpalą 5 ml sauso metanolio pridedama 0.5 g sauso 3A molekulinio sieto miltelių, po to 131 mg (1.0 mmol) D-glicerinaldehidro acetonido (naudojamas neapdorotas, paruoštas pagal Hertel, L.W.; Grossman, C. S.; Kroin, J. S. Synth. Comm. 1991, 21, 151-154 metodu) tirpalas 1 ml sauso metanolio. Tirpalo pH kruopščiai nustatomas lygus 6.5, panaudojant ledinę acto

rūgštį ir trietilamina. Reakcija kambario temperatūroje maišoma 3 val., kuriu metu švirkštu lašais pridedama 1.0 ml (1.0 mmol) 1.0 M natrio cianborhidrido tirpalo tetrahydrofurane. Reakcijos mišinys maišomas visa naktį, po to filtruojamas per Celite tarpiklį. Filtratas praskiedžiamas 50 % vandenine trifluoroacto rūgštimi ir maišomas 3 val. kambario temperatūroje. Tirpalas koncentruojamas vakuumuojant ir nuosėdos valomos preparatyvinės fazės aukšto slėgio skystos chromatografijos ant C-18 pagalba, eliuuojant metanolio / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (linijinis gradientas: 60 % metanolio koncentracija padidėjo iki 85 % koncentracijos per 10 min.) Tokiu būdu gaunamas titulinis junginys, be to dažnai eliuojamas pagrindinis produktas 3-(2(S),3-dihidroksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.35-1.40 (m, 12 H), 2.05-2.75 (m, 6 H), 3.01 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 3.26 (dd; 3, 12 Hz; 1 H), 3.78 (dd; 5, 10 Hz; 1 H), 4.15 (dd; 6, 8 Hz; 1 H), 4.36 (m, 2 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.15 (d, 15 Hz, 1 H), 7.03 (d, 8 Hz, 2 H), 7.2-7.4 (m, 6 H), 7.5-7.7 (m, 4 H).

115 Pavyzdys

3-(2(S),3-Dihidroksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoroacetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido hidroklorido dihidrato (113 Pavyzdys) ir D-glicerinaldehido acetonido, panaudojant procedūrą, aprašyta 114 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.37 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.05-2.75 (m, 6 H), 2.95 (dd; 8, 11 Hz, 1 H), 3.19 (dd; 3, 11 Hz; 1 H), 3.56 (m, 2 H), 3.84 (m, 1 H), 4.35 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.93 (d, 15 Hz, 1 H), 5.16 (d, 15 Hz, 1 H), 7.04 (d, 8 Hz, 2 H), 7.15-7.35 (m, 6 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4$ 583; rasta 585 (100 %).

116 Pavyzdys

3-(2(S),3(S),4-Trihidroksibutil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido hidroklorido dihidrato (113 Pavyzdys) ir 5(S)-t--butildimetilsiloksimetil-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4(R) karboksaldehido (82 Pavyzdys), panaudojant procedūrą, aprašytą 71 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 1.36 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.09 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.57 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 2.64 (s, 2 H), 3.13 (m, 2 H), 3.59 (br s, 3 H), 3.92 (m, 1 H), 4.35 (dd; 7, 12 Hz; 1 H), 4.9 (d, 15 Hz, 1 H), 5.18 (d, 15 Hz, 1 H), 7.02 (d, 8 Hz, 2 H), 7.18 (d, 8 Hz, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.53 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_5$ 613; rasta 614 (100 %).

117 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-[[2'-(1H-benziltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

I maišomą 174 mg (0.20 mmol) 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido hidroklorido dihidrato (113 Pavyzdys) tirpalą 3 ml tetrahidrofurano ir 1 ml dimetilformamido pridedama 0.22 ml (5 eq) trietilamino, po to 0.043 ml (1.2 eq) benzilo bromido. Mišinys 2 val. maišomas kambario temperatūroje, po to koncentruojamas vakuumuojant. Pradinis valymas reversinės fazės aukšto slėgio skystos chromatografijos ant C-18 pagalba, eliuojant metanolio / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (75:25) duoda pagrindinį produktą (1-benzilo

izomeras), lydimą minorinio produkto (2-benzilo izomeras). Pakartotinis kiekvieno produkto valymas reversinės fazės aukšto slėgio skystos chromatografijos ant C-18 pagalba, eliuojant metanoliu / 0.1 % vandenine trifluoracto rūgštimi (70:30), duoda 9 mg titulinio junginio, be to 8 mg 2-benzilo izomero. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.05–2.26 (m, 6 H), 4.38 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.82 (d, 13 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 5.35 (d, 15 Hz, 1 H), 6.77 (dd; 2, 8 Hz; 2 H), 6.94 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1–7.8 (m, 13 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_2$ 599; rasta 601 (100 %).

118 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(2-benziltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido hidroklorido dihidrato (113 Pavyzdys) ir benzilo bromido, panaudojant procedūrą, aprašytą 117 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.00–2.65 (m, 6 H), 4.40 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.88 (d, 15 Hz, 1 H), 5.26 (d, 15 Hz, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 6.96 (d, 8 Hz, 2 H), 7.10 (d, 8 Hz, 2 H), 7.25 (m, 3 H), 7.30–7.65 (m, 9 H), 7.73 (dd; 2, 7 Hz; 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_2$ 599; rasta 601 (100 %).

119 Pavyzdys

3-(3(R)-Hidroksibutil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahydro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido hidrochlorido dihidrato (113 Pavyzdys) ir 3(R)-hidroksibutanol-0-tetrahidropiraniolo eterio (gauto iš metil-3(R)-hidroksibutirato Sato: Heterocycles, 24, 2173 (1986) metodu), panaudojant metoda, aprašyta 71 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.12 (d, 6 Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.70 (m, 3 H), 2.00-2.60 (m, 5 H), 3.09 (m, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 4.34 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.18 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.1-7.3 (m, 6 H), 7.5-7.7 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_3$ 581; rasta 583 (100 %).

120 Pavyzdys

3-(3(S)-Hidroksibutil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidai, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido hidrochlorido dihidrato (113 Pavyzdys) ir 3(S)-hidroksibutanal-0-tetrahidropiraniolo eterio (gauto iš metilo 3(S)-hidroksibutirato Sato: Heterocycles, 24, 2173 (1986) metodu), panaudojant procedūrą, aprašyta 71 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.15 (d, 6 Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.70 (m, 3 H), 1.9-2.6 (m, 5 H), 3.10 (m, 2 H), 3.84 (m, 1 H), 4.33 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.19 (d, 15 Hz, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.10-7.35 (m, 6 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_3$ 581; rasta 583 (100 %).

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadijas 2-Bromo-4-jodtoluolas

Gerai maišomas 18.6 g (0.10 mol) 3-bromo-p-toluidino tirpalas 80 ml 6 N HCl 0°C temperatūroje veikiamas 7.35 g (0.11 mol) natrio nitrito tirpalu 15 ml vandens tokiu greičiu, kad temperatūra laikytusi < 10°C. Mišinys maišomas 45 min., po to atsargiai veikiamas 33.2 g (0.20 mol) kalio jodido 0°C temperatūroje. Mišinys veikiamas 300 ml eterio ir plaunamas (3 x) prisotintu vandeniniu natrio bisulfatu. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos vėl tirpinamos 50 ml heksano, filtruojamos per 30 g kvarco ir koncentruojamos vakuumuojant; gaunama 15.6 g (0.053 mol, 53 %) produkto, kurio švarumas 65 %, nustatant $^1\text{H NMR}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.33 (s, 3 H), 6.97 (d, 8 Hz, 1 H), 7.51 (dd; 2, 8 Hz, 1 H), 7.86 (d, 2 Hz, 1 H).

B Stadijas 2'-[(N-Trifenilmetil)tetrazol-5-il]-2-bromo-1-metil-1,1'-bifenilas

6.0 g (15 mmol) 5-fenil-2-tritiltetrazolo (1 Pavyzdys, H Stadija) tirpalas 60 ml tetrahidrofurano -15°C (-10°C) temperatūroje veikiamas 6.5 ml 2.5 M n-butilličio heksane (16.3 mmol, 1.05 eq) ir susidares mišinys maišomas 1.5 val. -5°C (-10°C) temperatūroje, po to veikiamas 9.2 ml 1.0 M cinko chlorido tirpalu eteryje (9.2 mmol, 0.6 eq). Mišinys pašildomas iki kambario temperatūros ir veikiamas: 0.3 g bis(trifenilfosfin)nikelio dichlorido, 0.3 ml 3 M metilmagnio chlorido tirpalu tetrahidrofurane ir pabaigoje 8.5 g (29 mmol) 2-bromo-4-jodtoluolo tirpalu 12 ml tetrahidrofurano. Mišinys visą naktį msišomas kambario temperatūroje, po to veikiamas papildomais 1.5

g 2-bromo-4-jodtoluolo ir trumpai kaitinamas iki 40°C. Mišinys atšaldomas ir perskiriamas tarp eterio ir citrinės rūgšties. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas sūriu tirpalu (2 x), džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos ištirpinamos metileno chloride, praleidžiamos per birų kvarco kamštį ir koncentruojamas vakuumuojant. Lipnios nuosėdos ištirpinamos eteryje ir veikiamos ekvivalentiniu heksano tūriu, kad nusodinti produktą. Šiuo metodu gaunam 4,3 g (7,7 mmol, 51 %) produkto baltu miltelių pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3 H), 6.83 (t, 8 Hz, 2 H), 6.89 (d, 8 Hz, 6 H), 7.2-7.4 (m, 11 H), 7.45 (m, 2 H), 7.92 (dd; 2, 8 Hz, 1 H).

C Stadija: 2'-[(N-Trifenilmetil)tetrazol-5-il]-2-bromo-1-brommetil-1,1'-bifenilas

Gaunamas iš tarpininko, gauto B Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, C Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4.48 (s, 2 H), 6.85-7.05 (m, 8 H), 7.20-7.55 (m, 13 H), 8.03 (m, 1 H). $^1\text{H NMR}$ rodo, jog tokiu būdu gautas produktas turi apytiksliai 20 % pradinės medžiagos.

D Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-[[3-bromo-2'-(N-trifenilmetil)tetrazol-5-il]-[1,1'-bifenil]-4-ilmetil-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (57 Pavyzdys, A Stadija) ir 2'-[(trifenilmetil)tetrazol-5-il]-2-bromo-1-brommetil-1,1'-bifenilo, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.34 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.90 (m, 1 H), 2.43 (d, 14 Hz, 1 H), 2.55 (d, 14 Hz, 1 H), 2.5-2.8 (m, 3 H), 4.57 (m, 1 H), 4.97 (d, 15 Hz, 1 H), 5.14 (d, 15 Hz, 1 H), 5.31 (br s, 1 H), 6.66 (d, 7 Hz, 1 H), 6.95-7.15 (m, 13 H), 7.20-7.40 (m, 10 H), 7.46 (m, 2 H), 7.93 (m, 1 H).

E Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto D Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 31 Pavyzdyje, H Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.32 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 2.0-2.9 (m, 6 H), 4.40 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 4.90 (d, 15 Hz, 1 H), 5.26 (d, 15 Hz, 1 H), 6.96 (dd; 2, 8 Hz, 1 H), 7.10-7.45 (m, 6 H), 7.45-7.70 (m, 4 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ 587, 589; rasta 589 (98%); 591 (100 %).

122 Pavyzdys

3-[2(R)-Hidroksipropil]amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, hydrochloridas

A Stadija: 3-[2(R)-Benziloksipropil]amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido trifluoracetato (107 Pavyzdys, C Stadija) ir (R)-2-benziloksipropanolio (gauto iš etil-D-laktato pagal Hanessian and Kloss, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 1261-1264 metodu), panaudojant procedūrą, aprašyta 86 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.31 (d, 6 Hz, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 2.17 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.6-3.1 (m, 5 H), 3.22 (dd; 3, 12 Hz; 1 H), 3.86 (m, 1 H), 4.48 (dd; 7, 12 Hz, 1 H), 4.50 (d, 12 Hz, 1 H), 4.70 (d, 12 Hz, 1 H), 7.11 (d, 8 Hz, 1 H), 7.15-7.45 (m, 8 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 432; rasta 424 (M+H, 100 %).

B Stadijai 3-[2(R)-Benziloksipropil]amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

750 mg (1.40 mmol) tarpininko, gauto A Stadijoje, tirpalas metanolyje, turinti 2 lašus trifluoracto rūgšties, hidrinamas kambario temperatūroje prie 40 psi 3 dienas, esant 300 mg 30 % paladžio ant anglies. Katalizatorius pašalinamas, filtruojant per Celite, ir filtratas koncentruojamas vakuumuojant; gaunama 600 mg (1.34 mmol, 96 %) produkto. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.22 (d, 7 H, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.14 (m, 1 H), 2.3-3.0 (m, 6 H), 3.09 (dd; 2, 11 Hz; 1 H), 3.93 (m, 1 H), 4.38 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 7.05 (d, 8 Hz, 1 H), 7.10-7.35 (m, 3 H).

C Stadijai 3-[2(R)-Trietilsiloksipropil]amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas

I maišoma 660 mg (1.48 mmol) tarpininko, gauto B Stadijoje tirpalą 3 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama 1.1 ml N,N-diizopropiletilamino (0.81 g, 4.2 eq). Gautas mišinys maišomas 2 val. kambario temperatūroje, po to paskirstomas tarp etilo acetato ir prisotinto vandeninio natrio chlorido (užbuferinto iki pH 9 dviem lašais amonio hidroksido). Organinis sluoksnius atskiriamas, plaunamas užbuferintu sūriu tirpalu, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpiškai išgarinami vakuumuojant. Nuosėdos valomos preparatyvinės aukšto slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalba eliuojant etilo acetatu / 0.1 % amonio hidroksidu metanolyje (85:15); gaunama 480 mg (1.07 mmol, 72 %) produkto. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 0.63 (q, 8 Hz, 6 H), 0.97 (t, 8 Hz, 9 H), 1.14 (s, 6 H), 1.18 (d, 6 Hz, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 2.28 (d, 2 Hz, 2 H), 2.35-3.00 (m, 5 H), 4.01 (m, 1 H), 4.44 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 7.05 (d, 8 Hz, 1 H), 7.10-7.35 (m, 3 H). FAB-MS: išskaičiuota C₂₄H₄₁N₃O₃Si 447; rasta 448 (M+H, 100 %).

D Stadija: 3-[2(R)-Hidroksipropil]amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetra-
hidro-2-okso-1-[[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-
bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butana-
midas, hidrochloridas

I maišoma 94 mg (0.21 mmol) tarpininko, gauto C Stadijoje, tirpalą 0.5 ml dimetilformamido pridedama 6 mg 60 % natrio hidrido aliejaus dispersijos (3.6 mg NaH, 1.2 eq). Gautas tirpalas maišomas 15 min., po to veikiamas 201 mg (0.31 mmol, 1.5 eq) 2'-[(N-Trifenilmetil)tetrazol-5-il]-2-bromo-1-brommetil-1,1'-bifenilo (121 Pavyzdys, C Stadija) tirpalu 0.5 ml dimetilformamido. Gautas tirpalas 2 val. maišomas kambario temperatūroje, po to sudedamas į 50 ml etilo acetato ir plaunamas sūriu tirpalu (2 x). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuumuojant.

Nuosėdos ištirpinamos 2 ml metanolio ir veikiamos 10 ml 9 N HCl ir 10 ml heksano. Šis mišinys stipriai maišomas 2 val., po to sluoksniai paliekami atsiskyrimui. Vandeninis sluoksnis pašalinamas pipetės pagalba, plaunamas heksanu viena karta, filtruojamas ir išgarinamas vakuumuojant. Nuosėdos sutrinamos su metanolio, gaunant baltą kietą medžiagą, kuri pašalinama filtruojant. Tokiu būdu gaunama 101 mg (0.15 mmol, 71 %) titulinio junginio baltos kietos medžiagos pavidalu. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.23 (d, 6 Hz, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 2.24 (m, 1 H), 2.40 (m, 1 H), 2.61 (d, 15 Hz, 1 H), 2.69 (d, 15 Hz, 1 H), 2.7-3.0 (m, 5 H), 3.13 (dd; 3, 11 Hz; 1 H), 3.96 (m, 1 H), 4.47 (dd; 7, 12 Hz, 1 H), 4.9 (d, 15 Hz, 1 H), 5.38 (d, 15 Hz, 1 H), 7.17 (d, 8 Hz, 1 H), 7.25-7.40 (m, 3 H), 7.45 (d, 8 Hz, 1 H), 7.48 (d, 2 Hz, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 7.74 (m, 2 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{BrN}_7\text{O}_3$ 645, 647; rasta 646 (50 %), 648 (55 %).

3'-Bromo-4'-[[[3(R)-[(3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil]o]-1,1'-bifenil-2-karboksamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3'-Bromo-4'-metil-1,1'-bifenil-2-nitrilas

5.2 g (27 mmol) 4'-metil-1,1'-bifenil-2-nitrilo (69 Pavyzdys, B Stadija) tirpalas 60 ml metileno chlorido 0°C temperatūroje veikiamas 6.7 g sidabro trifluoracetato (30 mmol). Kada visas sidabro trifluoracetatas ištirpsta, lašais pridedama 1.6 ml bromo, stipriai maišant. Po 2 val. reakcijos mišinys filtruojamas ir kieta medžiaga plaunama metileno chloridu. Sujungti organiniai sluoksniai plaunami viena kartą praskiestu (< 1 N) vandeniniu natrio hidroksidu ir viena kartą šoriu tirpalu. Organinis sluoksnis pašalinamas, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant. Nuosėdos valomos preparatyvineis aukšto slėgio skystos chromatografijos ant kvarco pagalbe, eliuuojant 10 % eteriu / heksanu; gaunama 3 g (41 %) produkto. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.46 (s, 3 H), 7.2–7.9 (m, 7 H).

B Stadija: 3'-Bromo-4'-brommetil-1,1'-bifenil-2-nitrilas

Gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, naudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdyje, C Stadijoje). NMR analizė rodo, jog produktas turi nedidelius pradines medžiagas ir dibrommetilo junginio kiekius. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4.64 (s, 2 H), 7.4–7.9 (m, 7 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}$ 351; rasta 352 (100 %), 271 (100 %).

C Stadija: 3-[[[1-[[[3-Bromo-2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2',3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-amino]-1,1-dimetil-3-okso-propilkarbamino rūgštis, 1,1'-dimetiletilo esteris

Gaunamas iš 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamido (57 Pavyzdys, A Stadija) ir 3'-bromo-4'-brommetil-1,1'-bifenil-2-nitrilo, panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdys, D Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.33 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.91 (m, 1 H), 2.43 (d, 14 Hz, 1 H), 2.55 (d, 14 Hz, 1 H), 2.55-2.90 (m, 3 H), 4.62 (m, 1 H), 4.95 (d, 16 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 5.34 (d, 16 Hz, 1 H), 6.63 (d, 7 Hz, 1 H), 7.10-7.25 (m, 4 H), 7.45 (m, 4 H), 7.64 (m, 1 H), 7.75 (m, 2 H). FAB-MS (liet. smaigalyje): išskaičiuota $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{BrN}_4\text{O}_4$ 644, 646; rasta 651 (13 %), 653 (15 %).

D Stadija: 3'-Bromo-4'-[[3(R)-[3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto C Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdys, E Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.34 (br s, 6 H), 1.40 (s, 9 H), 1.93 (m, 1 H), 2.43 (d, 13 Hz, 1 H), 2.56 (d, 13 Hz, 1 H), 2.55-2.90 (m, 3 H), 4.62 (m, 1 H), 4.96 (d, 16 Hz, 1 H), 5.30 (d, 16 Hz, 1 H), 5.34 (br s, 1 H), 5.65 (br s, 1 H), 6.69 (d, 7 Hz, 1 H), 7.05-7.55 (m, 9 H), 7.63 (s, 1 H), 7.71 (dd; 2, 8 Hz; 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{BrN}_4\text{O}_5$ 662, 664; rasta 663 (2 %), 665 (3 %).

E Stadija: 3'-Bromo-4'-[[3(R)-[3-amino-3-metil-1-okso-butil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoroacetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto D Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašyta 69 Pavyzdys, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.35 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 2.10-3.00 (m, 6 H), 4.48 (dd; 6, 12 Hz, 1 H), 4.93 (d, 16 Hz, 1 H), 5.33 (d, 16 Hz, 1 H), 7.15-7.60 (m, 10 H), 7.67 (d, 2 Hz; 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_5$ 562, 564; rasta 563 (38 %), 565 (37 %).

124 Pavyzdys

3'-Bromo-4'-[[3(R)-[[3-[2(S),3-dihidroksiopropil)amino]-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš 3'-bromo-4'-[[3(R)-[[3-amino-3-metil-1-oksobutil)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-karboksamido trifluoracetato (123 Pavyzdys) ir D-glicerinaldehido acetonido, panaudojant procedūrą, aprašytą 71 Pavyzdyje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_2OD): 1.34 (s, 6 H), 2.1-3.0 (m, 6 H), 3.17 (dd; 4, 12 Hz, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 4.46 (dd; 2, 12 Hz, 1 H), 4.82 (d, 14 Hz, 1 H), 5.40 (d, 14 Hz, 1 H), 7.10-7.60 (m, 10 H), 7.70 (s, 1 H); FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{BrN}_4\text{O}_5$ 636, 638; rasta 637 (35 %), 639 (35 %).

125 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-karbometoksi-[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-karbometoksi-[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamido (51 Pavyzdys, A Stadija) ir metil-4'-brommetil-1,1'-bifenil-2-karboksilato (gauto D. J. Carini, et al, EPD publication 324, 377 metodu), panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.37 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.75 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 5 H), 3.52 (s, 3 H), 4.50 (m, 1 H), 4.80 (d, 14 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 5.34 (d, 14 Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 6.72 (d,

7 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 15 H), 7.48 (dt; 2, 8 Hz, 1 H), 7.78 (dd; 2, 8 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{28}H_{29}N_3O_4$, 633; rasta 634 (M+H, 60 %).

B Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-karbometoksi-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, naudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, L Stadijoje. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 1.40 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 2.17 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.5-2.7 (m, 4 H), 3.56 (s, 3 H), 4.46 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 4.98 (d, 15 Hz, 1 H), 5.37 (d, 15 Hz, 1 H), 7.22 (d, 8 Hz, 2 H), 7.25-7.50 (m, 8 H), 7.59 (dt; 2, 8 Hz, 1 H), 7.78 (dd; 2, 8 Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{30}H_{33}N_3O_4$, 497; rasta 500 (M+H, 100 %).

126 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadija: 3-Benziloksidikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-benziloksidikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamido (51 Pavyzdys, A Stadija) ir 4'-brommetil-1,1'-bifenil-2-nitrilo (69 Pavyzdys, C Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, B Stadijoje. FAB-MS: išskaičiuota $C_{37}H_{38}N_4O_4$, 600; rasta 601 (M+H, 100 %).

B Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoroacetatas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto A Stadijoje, naudojant procedūrą, aprašyta 1 Pavyzdyje, L Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.40 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 2.18 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.5-2.7 (m, 4 H), 4.47 (dd; 8, 12 Hz; 1 H), 5.11 (d, 15 Hz, 1 H), 5.28 (d, 15 Hz, 1 H), 7.30 (m; 2 H), 7.35-7.65 (m, 8 H), 7.76 (dt; 2, 8 Hz; 1 H), 7.86 (dd; 2, 8 Hz; 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ON}_4\text{O}_2$ 466; rasta 467 (M+H, 100 %).

127 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-trifluormetil-[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoroacetatas

A Stadija: 2-Trifluormetil-4'-metil-1,1'-bifenilas

388 mg (1.52 mmol, 1.4 eq) 4-metilfeniltrimetilstanato (67 Pavyzdys, A Stadija) tirpalas 5 ml toluolo, esant azoto atmosferai, veikiamas 238 mg 2-brombenzotrifluorido (1.06 mmol) ir 64 mg tetrakis (trifenilfosfino) paladžio (0) ir gautas tirpalas su pertraukomis kaitinamas 14 val. Mišinys atšaldomas, filtruojamas ir koncentruojamas vakuumuojant; gaunamas gintaro spalvos aliejus, kuris chromatografuojamas ant kvarco, eliuojant heksanu - gaunamas produktas. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.41 (s, 3 H), 7.2-7.6 (m, 8 H). EI-MS: išskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3$ 236; rasta 236 (M+, 100 %).

B Stadija: 4'-Brommetil-2-trifluormetil-1,1'-bifenilas

Gaunamas iš 2-trifluormetil-4'-metil-1,1'-bifenilo, panaudojant procedūrą, aprašytą 69 Pavyzdyje, C Stadijoje. EI-MS: išskaičiuota $C_{14}H_{10}BrF_3$ 314, 316; rasta 314 (5 %), 316 (5 %).

D Stadija: 3-Benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetra-
hidro-2-okso-1-[[2'-trifluormetil-[1,1'-bifenil-4-il]-
metil]]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš 3-benziloksikarbonilamino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetra-
hidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamido (51 Pavyzdys, A
Stadija) ir 4'-brommetil-2-trifluormetil-1,1'-bifenilo, panaudo-
jant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. 1H NMR (300
MHz, $CDCl_3$): 1.37 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.73 (m, 1 H), 2.2-2.6
(m, 5 H), 4.50 (m, 1 H), 4.82 (d, 15 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H),
5.29 (d, 15 Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 6.70 (d, 7 Hz, 1 H), 7.1-7.4
(m, 14 H), 7.44 (t, 8 Hz, 1 H), 7.52 (t, 8 Hz, 1 H), 7.71 (d, 8
Hz, 1 H). FAB-MS: išskaičiuota $C_{27}H_{26}N_2O_2$ 643; rasta 644 (M+H, 55
%).

D Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-
trifluormetil-[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]]-1H-1-ben-
zazepin-3-il]-butanamidas, trifluoacetatas

Tarpininkas, gautas C Stadijoje (92 mg, 0.14 mmol),
veikiamas 1.62 ml 30 % vandenilio bromidu acto rūgštyje kambario
temperatūroje 2 val. Mišinys koncentruojamas vakuumuojant,
gaunant tamsiai geltonas nuosėdas. Valymas preparatyvinės
reversinės fazės aukšto slėgio skystos chromatografijos ant C-18
pagalba, eliuojant metanolio / 0.1 % vandenine trifluoacto
rūgštimi (linijinis gradientas: 75 % metanolio koncentracija
padidėja iki 85 % koncentracijos per 10 min.), duoda 71 mg (0.11
mmol, 81 %) titulinio junginio bespalvio stiklo pavidalu. 1H NMR
(300 MHz, CD_3OD): 1.39 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 2.16 (m, 1 H),
2.38 (m, 1 H), 2.5-2.7 (m, 4 H), 4.47 (dd; 8, 12 Hz, 1 H), 5.04
(d, 15 Hz, 1 H), 5.34 (d, 15 Hz, 1 H), 7.20-7.45 (m, 9 H), 7.56
(t, 8 Hz, 1 H), 7.66 (t, 8 Hz, 1 H), 7.79 (d, 8 Hz, 1 H). FAB-MS:
išskaičiuota $C_{27}H_{21}F_3N_2O_2$ 509; rasta 510 (M+H, 100 %).

128 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[7-metiltio-2,3,4,5-tetrahidro-2-oks-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-
-il-1-butanamidas, trifluoracetatas

A Stadijas 6-Metiltio-1-tetralono oksimas

Gaunamas iš 6-metiltio-1-tetralono (gauto metodu, aprašytu EPD 0325,963 A1), panaudojant procedūrą, aprašytą 113 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.69 (m, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.78 (m, 4 H), 7.02 (d, 2 Hz, 1 H), 7.06 (dd; 2, 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, 8 Hz, 1 H).

B Stadijas 7-Metiltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 6-metiltio-1-tetralono oksimo, panaudojant procedūrą, aprašytą 113 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): 2.23 (m, 2 H), 2.36 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.78 (t, 8 Hz, 2 H), 6.94 (d, 8 Hz, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.75 (br s, 1 H).

C Stadijas 3-Jodo-7-metiltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

Gaunamas iš 7-metiltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono, panaudojant procedūrą, aprašytą 31 Pavyzdyje, B Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.51 (m, 3 H), 2.6-2.9 (m, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 4.68 (t, 9 Hz, 1 H), 6.95 (d, 8 Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.5 (br s, 1 H).

D Stadijas 3-Amino-7-metiltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas

0.5 g 3-jodo-7-metiltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ono ir 15 g amoniako mišinys 20 ml chloroformo purtonas bomboje 100°C temperatūroje 3 val. Bomba atšaldoma, atidaroma ir jos turinys perkeliamas į dalijamąjį piltuvą. Mišinys plaunamas vėsiu

deniu, džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas ir tirpikliai pašalinami vakuuojant; gaunamas produktas. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.90 (m, 1 H), 2.3–2.7 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 3.39 (dd; 8, 11 Hz, 1 H), 6.89 (d, 8 Hz, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 8.3 (br s, 1 H).

E Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[7-metiltio-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, trifluoracetatas

Gaunamas iš tarpininko, gauto D Stadijoje, ir 3-t-butoksikarbonilamino-3-metil-butanoinės rūgšties (31 Pavyzdys, E Stadija), panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, F Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.33 (s, 6 H), 1.40 (s, 9 H), 1.91 (m, 1 H), 2.4–3.0 (m, 5 H), 2.48 (s, 3 H), 4.50 (m, 1 H), 5.22 (br s, 1 H), 6.68 (d, 7 Hz, 1 H), 6.90 (d, 8 Hz, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.66 (br s, 1 H).

E Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[7-metiltio-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas iš tarpininko, gauto E Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 1 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.37 (s, 6 H), 1.43 (s, 9 H), 1.78 (m, 1 H), 2.2–2.7 (m, 5 H), 2.44 (s, 3 H), 4.49 (m, 1 H), 4.69 (d, 15 Hz, 1 H), 5.12 (d, 15 Hz, 1 H), 5.34 (br s, 1 H), 6.69 (d, 7 Hz, 1 H), 6.9–7.1 (m, 12 H), 7.2–7.5 (m, 13 H), 7.87 (m, 1 H).

G Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[7-metiltio-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, hidrokloridas

Titulinis junginys gaunamas iš tarpininko, gauto F Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 34 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.24 (s, 3 H), 1.25 (s, 3

H), 2.0-2.6 (m, 6 H), 2.47 (s, 3 H), 4.25 (m, 1 H), 4.78 (d, 15 Hz, 1 H), 5.15 (d, 15 Hz, 1 H), 6.97 (d, 8 Hz, 2 H), 7.05-7.30 (m, 5 H), 7.45-7.70 (m, 4 H), 7.92 (br s, 2 H), 8.68 (d, 7 Hz, 1 H).

129 Pavyzdys

3-Amino-3-metil-N-[7-metilsulfinil-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, hidrochloridas

A Stadija: 3-t-Butoksikarbonilamino-3-metil-N-[7-metilsulfinil-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(N-trifenilmetil)-tetrazol-5-il]][1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas

Gaunamas kaip dviejų raceminių diastereomerų mišinys iš tarpininko, gauto 128 Pavyzdyje, F Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 48 Pavyzdyje, A Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.37 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 1.90 (m, 1 H), 2.4-2.9 (m, 5 H), 2.78 (s, 3 H), 4.54 (m, 1 H), 4.76 (du dubletai, 15 Hz, bendras 1 H), 5.18 (du dubletai, 15 Hz, bendras 1 H), 5.32 (br s, 1 H), 6.9-7.1 (m, 9 H), 7.2-7.6 (m, 15 H), 7.90 (m, 1 H), 7.98 (d, 8 Hz, 1 H), 8.08 (br s, 1 H).

B Stadija: 3-Amino-3-metil-N-[7-metilsulfinil-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3-il]-butanamidas, hidrochloridas

Titulinis junginys gaunamas kaip dviejų raceminių diastereomerų mišinys iš tarpininko, gauto A Stadijoje, panaudojant procedūrą, aprašytą 34 Pavyzdyje, K Stadijoje. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): 1.24 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 2.0-2.8 (m, 6 H), 2.78

765

(s, 3 H), 4.25 (m, 1 H), 4.94 (d, 15 Hz, 1 H), 5.19 (d, 15 Hz, 1 H), 7.01 (d, 8 Hz, 2 H), 7.16 (d, 8 Hz, 2 H), 7.5-7.7 (m, 7 H), 7.95 (br s, 2 H), 8.75 (d, 7 Hz, 1 H).

130 Pavyzdys

3-[2(R)-hidroksipropil]amino]-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-butanamidas, trifluoracetatas

A. Stadija: 3-Metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il]-but-2-enamidas

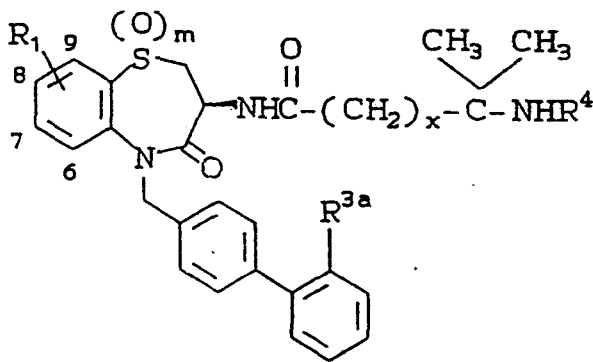
I 1.18 g (2.64 mmol) 3(R)-amino-1,3,4,5-tetrahidro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2H-1-benzazepin-2-ono hidroklorido (4 Pavyzdys, C Stadija) suspensija 30 ml metileno chlorido, esant azoto atmosferai, -15°C temperatūroje pridama 0.923 ml (2.64 mmol) trietilamino, po to 0.294 ml (2.64 mmol) 3,3-dimetilakriloilo chlorido. Reakcijos mišinys maišomas 2 val. -15°C temperatūroje, po to užšlopinamas, pridėjus 1 N druskos rūgštis. Mišinys praskiedžiamas 50 ml metileno chlorido ir plaunamas 50 ml 1 N druskos rūgštimi ir sūriu vandeniu. Organinis sluoksnis pašalinamas ir koncentruojamas iki sausumo vakuumuojant. Nuosėdos vėl ištirpinamos 30 ml metanolio ir veikiamos 1.5 ml 9 N druskos rūgštimi. Pamašius 30 min., mišinys koncentruojamas iki sausumo vakuumuojant; gaunama 1.3 g (2.63 mmol, 99 %) balto kieto produkto. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.85 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.08 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 4.40 (dd; 7, 11 Hz, 1 H), 4.85 (d, 15 Hz, 1 H), 5.26 (d, 15 Hz, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 7.00 (d, 8 Hz, 2 H), 7.18 (d, 8 Hz, 2 H), 7.2-7.4 (m, 4 H), 7.54 (m, 2 H), 7.64 (m, 2 H).

R. Stadija: 3-[(2(R)-Hidroksipropil)amino-3-metil-N-[2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1-[1,2'-(1H-tetrazol-5-il)]1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1-benzazepin-3(R)-il 1-butanoamidas, trifluoracetatas

Tarpininkas, gautas A Stadijoje (18 mg, 0.037 mmol), ištirpinamas 2 ml (R)-(-)-1-amino-2-propanolio ir gautas tirpalas, esant aceto atmosferai, keitinamas 120°C temperatūroje 5 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, koncentruojamas vakuumuociant 50°C temperatūroje ir nuosėdos valomos vidutinio slėgio skystos chromatografijos ant C-8 pagalba, eliuojiant metanolio / 0.1 % vandenine trifluoroacto rūgštimi (50:50); gaunama 14 mg (0.071 mmol, 57 %) titulinio junginio bespalvis stiklo pavidalu. Tokiu būdu medžiaga yra identiška 102 Pavyzdyje gautai medžiagai, nustatant 400 MHz NMR (CD₃CD), FAB-MS ir naudojant analitinės aukšto slėgio skysčių chromatografijos reversinę fazę.

A Pavyzdys

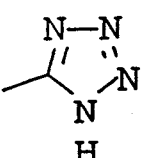
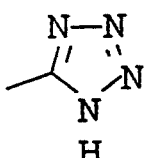
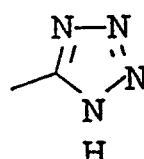
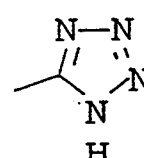
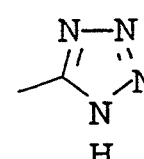
Panaudojant bendras procedūras, aprašytas 1-130 Pavyzdžiuose, iš atitinkamai pakeistų pradinių medžiagų ir reagentų gali būti gaunami sekantys I Formulės junginiai.



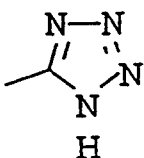
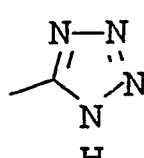
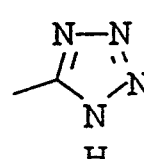
R ₁	R ^{3a}	R ⁴	x	m
H			1	0
H			1	0
H			1	0
H		H	0	0
H			1	1

745

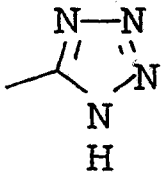
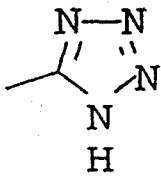
A Pavyzdys (Irsidy)

R_1	R^{3a}	R^4	x	m
H		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	1	1
H		$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	1	1
H		$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	1	0
8-F		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	1	0
8-CF ₃		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	1	0

A Pavyzdys (Iesinys)

R ₁	R ^{3a}	R ⁴	x	m
9-F		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	1	0
8-OCH ₃		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	1	0
8-SCH ₃		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	1	0
H	-CO ₂ NH ₂	H	1	0
H	-CO ₂ NH ₂	H	1	1
H	-CO ₂ NH ₂	$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	1	0

A Pavvzdys (Tesinys)

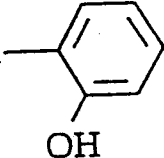
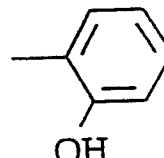
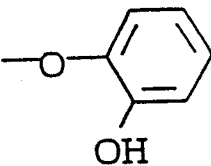
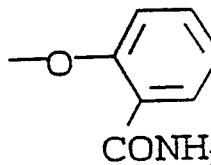
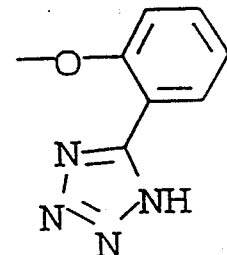
R_1	R^{3a}	R^4	x	m
H	$-\text{CH}_2\text{NHCOPh}$	H	1	0
H	$-\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\equiv}{\text{C}}}\text{CHCH}_3$	1	0
H	$-\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\equiv}{\text{C}}}\text{CHCH}_2\text{OH}$	1	0
H		$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_3)_2$	1	0
H		$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_3)_2$	1	1
H	$-\text{CONHOH}$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\equiv}{\text{C}}}\text{CHCH}_3$	1	0

Ā. Pavyzdys (Iesinys)

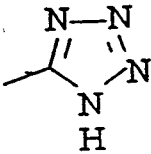
R_1	R^{3a}	R^4	x	m
H	$-\text{CO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\equiv}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{OH}$	1	0
H	$-\text{CO}_2\text{NHet}$	H	1	0
H	$-\text{CO}_2\text{NHet}$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\equiv}{\text{C}}}\text{CH}_3$	1	0
H	$-\text{CO}_2\text{NHet}$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\equiv}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{OH}$	1	0
H	$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\equiv}{\text{C}}}\text{CH}_3$	1	0
H	$-\text{CH}_2\text{CONHet}$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\equiv}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{OH}$	1	0

712

A Pavyzdys (Tesinys)

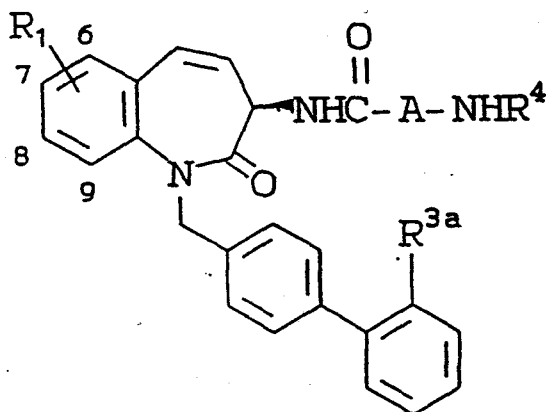
R_1	R^{3a}	R^4	x	m
H		H	1	0
H		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	1	0
H		H	1	0
H		H	1	0
H		H	1	0

A Pavyzdys (Tesinys)

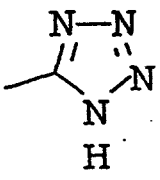
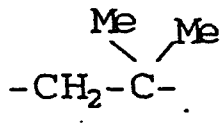
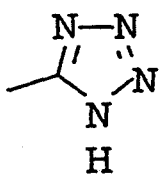
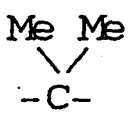
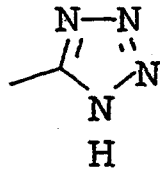
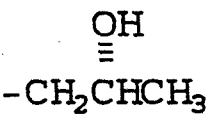
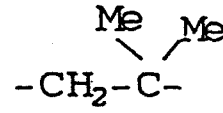
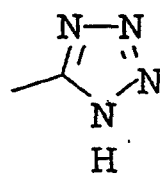
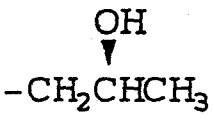
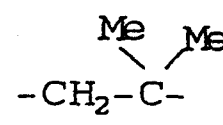
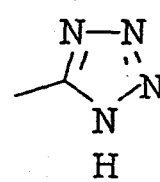
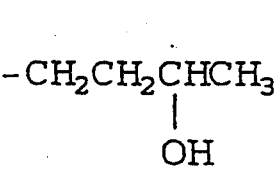
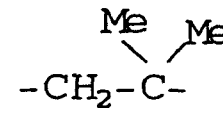
R_1	R^{3a}	R^4	x	m
H		$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{OH}$	1	0
H	$-\text{CONH}_2$	H	0	0
H	$-\text{CONHEt}$	H	0	0
H	$-\text{CH}_2\text{OH}$	H	1	0
H	$-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}\text{CH}_3$	1	0
H	$-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}\text{CH}_3$	1	1
H	$-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{OH}$	1	0
H	$-\text{CH}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}\text{CH}_3$	1	0
H	$-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$	H	1	0

R Pavyzdys

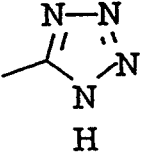
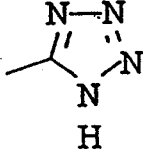
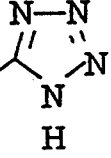
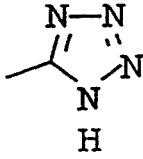
Panaudojant bendras procedūras, aprašytas 1-130 Pavyzdžiuose, iš atitinkamai pakeistų pradinių medžiagų ir reagentų gali būti gaunami sekantys I Formulės junginiai.



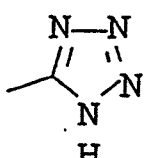
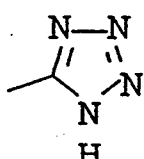
R Pavyzdys (Tsinys)

R_1	R^{3a}	R^4	A
H		H	
H		H	
H			
H			
H			

B Pavvzdys (Tesinys)

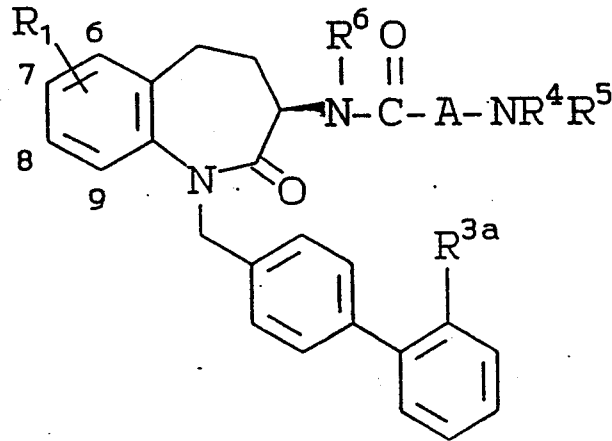
R_1	R^{3a}	R^4	A
7-F		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{matrix}$
7-SCH ₃		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{matrix}$
7-S(O)CH ₃		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{matrix}$
7-OCH ₃		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{matrix}$
H	-CONH ₂	H	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{matrix}$
H	-CONH ₂	$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{matrix}$
H	-CONHMe	$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{matrix}$

R Pavvzdys (Iesinys)

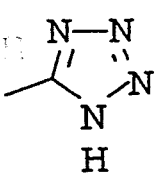
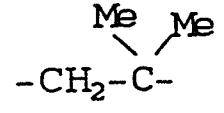
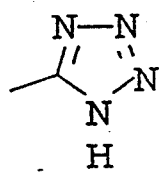
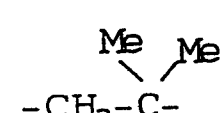
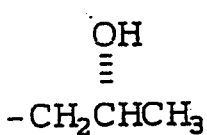
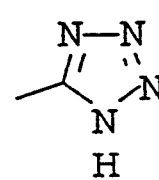
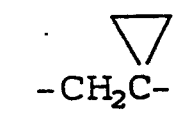
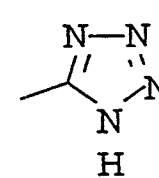

R ₁	R ^{3a}	R ⁴	A
H	-CONH ₂ t	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{array}$
H	-CONH ₂ t	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{array}$
H	-CONH ₂ t	H	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{array}$
H	-CONH ₂ t	H	$\begin{array}{c} \triangle \\ -\text{C}- \end{array}$
H		H	$\begin{array}{c} \triangle \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{array}$
H		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{array}$

C Pavyzdys

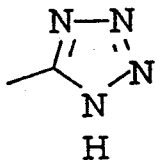

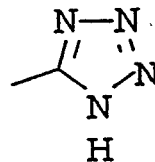
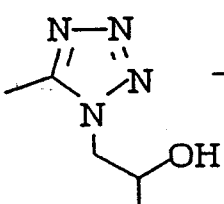
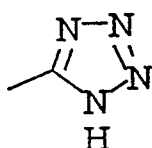
Panaudojant bendras procedūras, aprašytas 1-130 Pavyzdžiuose, iš atitinkamai pakeistu pradinių medžiagų ir reagentų gali būti gaunami sekantys I Formulės junginiai.



C. Pavvzdys (Tesinva)

R_1	R^{3a}	A	R^4	R^5	R^6
7-F			H	H	CH ₃
H				H	CH ₃
H			H	H	H
H			H	H	H

C. Pavyzdys (Tasinys)

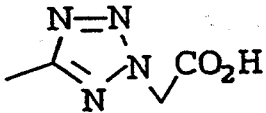
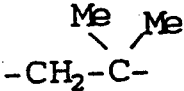
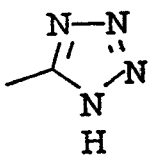
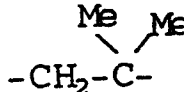
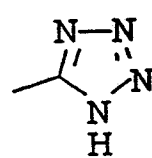
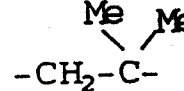
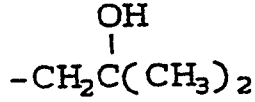
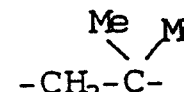
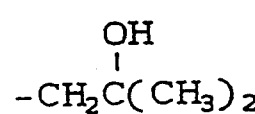
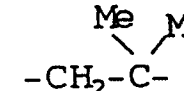
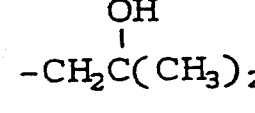
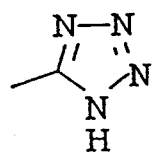
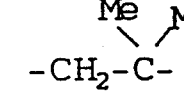
R_1	R^{3a}	A	R^4	R^5	R^6
H			H	H	H
H		$(CH_2)_4NH_2$ ↓ -CH-	H	H	H
H		$\begin{matrix} Me & Me \\ \diagdown & / \\ -CH_2-C- \end{matrix}$	$\begin{matrix} OH \\ \\ -CH_2CHCH_3 \end{matrix}$	H	H
H	-C≡N	$\begin{matrix} Me & Me \\ \diagdown & / \\ -CH_2-C- \end{matrix}$	$\begin{matrix} OH \\ \\ -CH_2CHCH_3 \end{matrix}$	H	H
H	-CF ₃	$\begin{matrix} Me & Me \\ \diagdown & / \\ -CH_2-C- \end{matrix}$	H	H	H
H		$\begin{matrix} Me & CH_2OH \\ \diagdown & / \\ -CH_2-C- \end{matrix}$	H	H	H

C Pavvzdys (Iesinys)

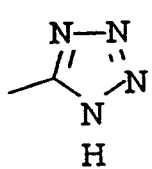
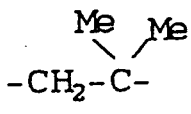
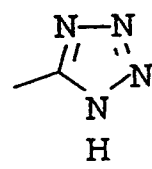
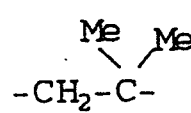
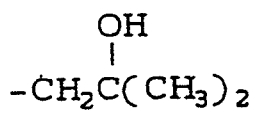
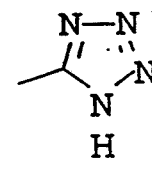
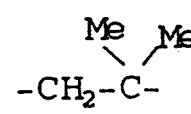
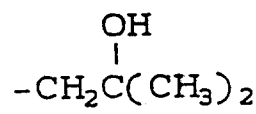
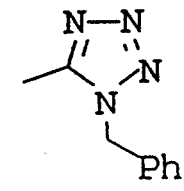
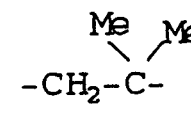
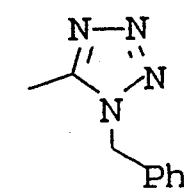
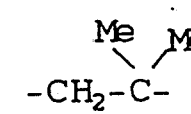
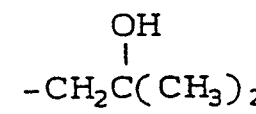
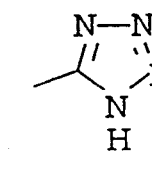
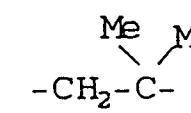
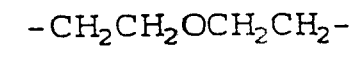
R ₁	R ^{3a}	A	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H				H	H
7-F			H	H	H
7-F			H	H	H
H				H	H
H				H	H
H			H	H	H

062

C. Pavyzdys (Tiesinys)

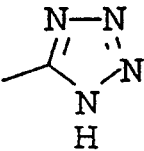
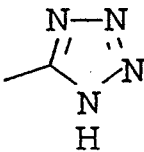
R ₁	R ^{3a}	A	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H			H	H	H
H			H	CH ₃	H
H				H	H
H	-CONH ₂			H	H
H	-CONH ₂			H	H
7-OCH ₃			H	H	H

C Pavvyzdys (Tesinys)

R ₁	R ^{3a}	A	R ⁴	R ⁵	R ⁶
7-OH			H	H	H
7-OCH ₃				H	H
7-OH				H	H
H			H	H	H
H				H	H
H					H

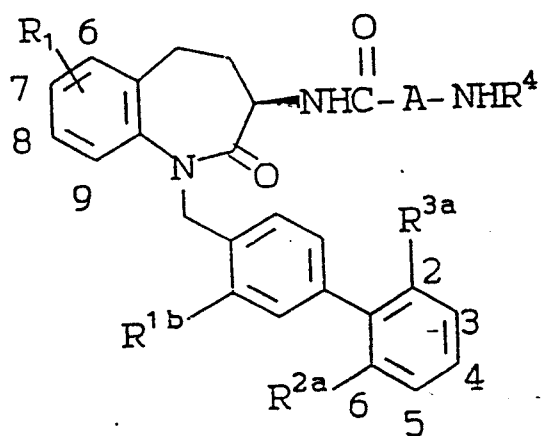
100

C. Павлов (Тезисы)

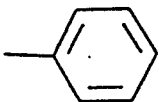
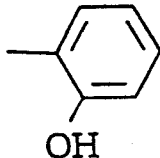
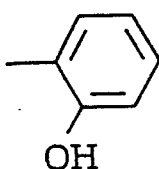
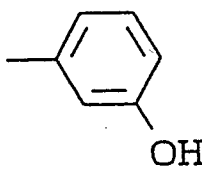
R ₁	R ^{3a}	A	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	-CONHCH ₃	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	H	H
H	-CONH ₂	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	H	H
H	-CONHOH	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	H	H
H	-CONHOH	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	H	H
H		$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	H	H
H		$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	H	H
H	-CONHOH	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	H	H
7-F	-CONHOH	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	H	H

D. Pavyzdys

Panaudojant bendras procedūras, aprašytas 1-130 Pavyzdžiuose, iš atitinkamai pakeistu pradinių medžiagų ir reagentų gali būti gaunami sekantys I Formulės junginiai.

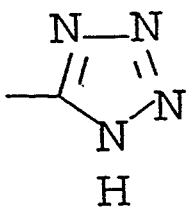
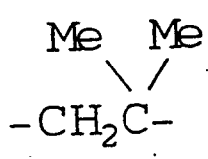
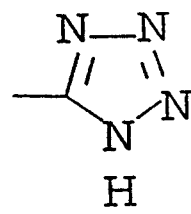
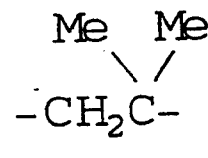
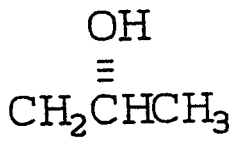
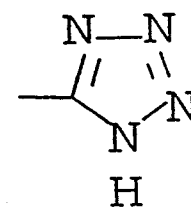
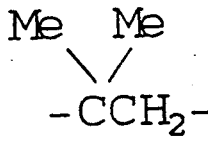
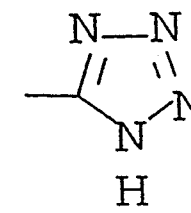
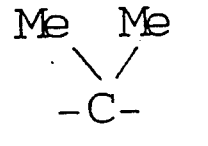
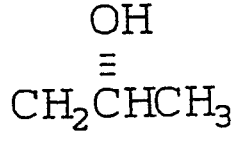
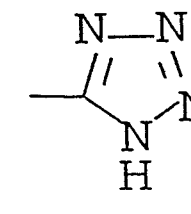
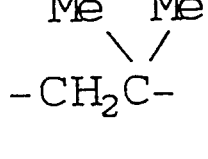
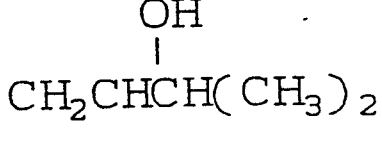


D. Bayzdyts (Tsalnyal)

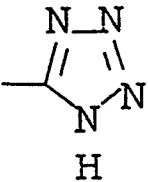
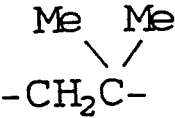
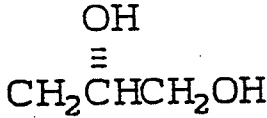
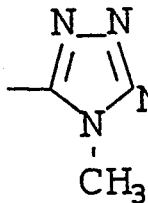
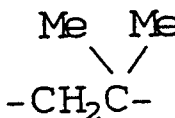
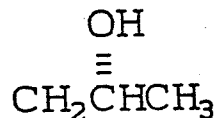
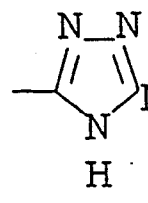
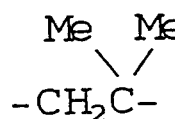
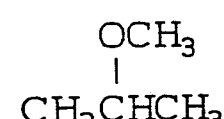
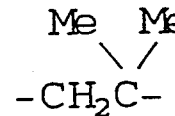
R_1	R^{1b}	R^{2a}	R^{3a}	A	R^4
H	H		H	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ & \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2 & \text{C}- \end{matrix}$	H
H	H		H	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ & \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2 & \text{C}- \end{matrix}$	H
H	H		H	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ & \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2 & \text{C}- \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$
H	H		H	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ & \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2 & \text{C}- \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$

D. Pavlyzdys (Tessinys)

5

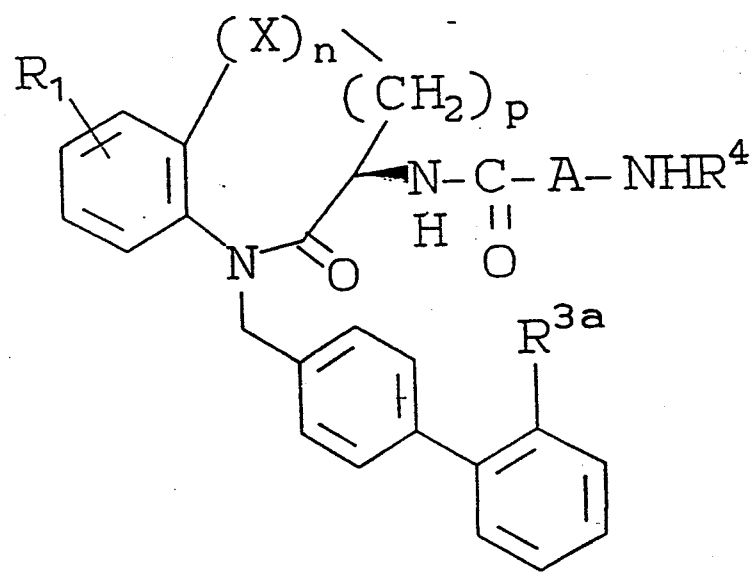
	R ₁	R ^{1b}	R ^{2a}	R ^{3a}	A	R ⁴
10	H	Br	H			H
15	H	Br	H			
20	H	H	H			H
25	H	H	H			
30	H	H	H			

D. Favvzdys (Tezinye)

R_1	R^{1b}	R^{2a}	R^{3a}	A	R^4
H	H	H			
H	H	H			
H	H	H			
H	Br	H	$-\text{CONH}_2$		H

E Pavyzdys

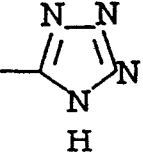
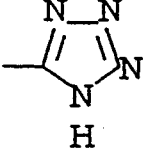
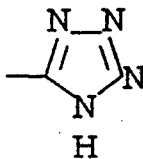
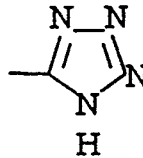
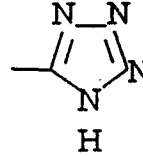
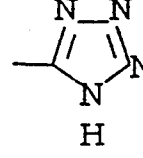
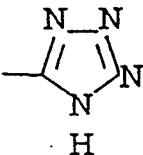
Panaudojant bendras procedūras, aprašytas 1-130 Pavyzdžiuose, iš atitinkamai pakeistu pradinių medžiagų ir reagentų gali būti gaunami sekantys I Formulės junginiai.



E. Pavyzdys (Tiesinys)

X	n	p	R ^{3a}	R ⁴	A
-	0	3		H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{matrix}$
-	0	3		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{matrix}$
-	0	1		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{matrix}$
-	0	0		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{matrix}$
S	1	0		H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{matrix}$
S	1	0		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{matrix}$

E Pavyzdys (Tesinys)

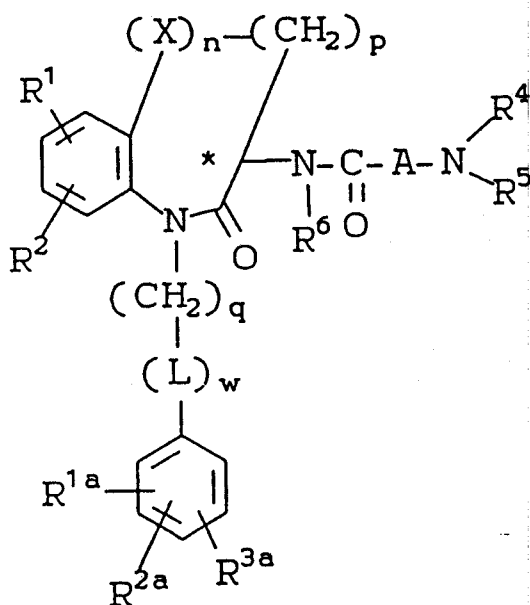
X	n	p	R ^{3a}	R ⁴	A
SO	1	0		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{matrix}$
S	1	0		H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{C}- \end{matrix}$
SO	1	0		H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{C}- \end{matrix}$
O	1	1		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{matrix}$
O	1	1		H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{matrix}$
C=O	1	1		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{matrix}$
CHOH	1	1		$\begin{matrix} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{matrix}$

E. Pavvyzdys (Iesinys)

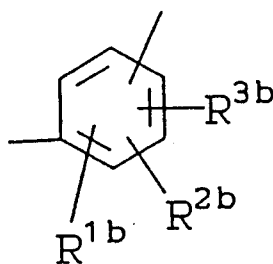
X	n	p	R ^{3a}	R ⁴	A
S	1	0	-CONH ₂	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$
S	1	0	-CONH ₂	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$
S	1	0	-CONH ₂	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$
SO	1	0	-CONH ₂	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$
S	1	0	-CONH ₂	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$
O	1	1	-CONH ₂	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \equiv \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ -\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, turintis formulę:



kur L yra



n lygus 0 arba 1;

p lygus 0-3

q lygus 0-4;

w lygus 0 arba 1;

X lygus C=O, O, S(O)_m, $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{R}^{10} \\ | \\ -\text{N}- \end{matrix}$, -CH=CH-;

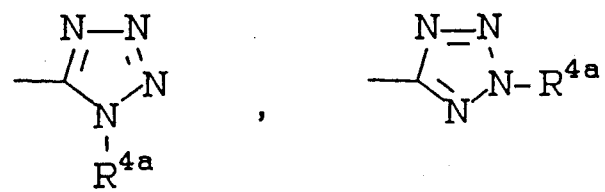
m lygus 0-2;

R¹, R², R^{1a}, R^{2a}, R^{1b} ir R^{2b} yra nepriklausomai vandenilis, halogenas, C₁-C₇ alkilas, C₁-C₃ perfluoralkilas, C₁-C₃ perfluoralkoksi, -S(O)_mR^{7a}, ciano, nitro, R^{7b}O(CH₂)_v-, R^{7b}COO(CH₂)_v-, R^{7b}OCO(CH₂)_v-, fenilas ar pakeistas fenilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 halogenas, C₁-C₆ alkilas, C₁-C₆ alkoksi ar hidroksi;

R^{7a} ir R^{7b} yra nepriklausomai vandenilis, C₁-C₃ perfluoralkilas, C₁-C₆ alkilas, pakeistas C₁-C₆ alkilas, kur pakaitalai yra fenilas ar pakeistas fenilas; fenilas ar pakeistas fenilas, kur fenilo pakaitalai yra nuo 1 iki 3 halogenas, C₁-C₆ alkilas, C₁-C₆ alkoksi ar hidroksi ir v lygus 0-3;

R^{3a} ir R^{3b} yra nepriklausomai vandenilis, R⁹, C₁-C₆ alkilas, pakeistas R⁹, fenilas, pakeistas R⁹ ar fenoksi, pakeistas R⁹;

R⁹ yra



R^{7b}O(CH₂)_v-, R^{7b}COO(CH₂)_v-, R^{7b}OCO(CH₂)_v-,
 R^{7b}CO(CH₂)_v-, R^{7b}O(CH₂)_vCO-, R⁴R⁵N(CH₂)_v-,
 R^{7b}CON(R⁴)(CH₂)_v-, R⁴R⁵NCO(CH₂)_v-, R⁴R⁵NCS(CH₂)_v-,
 R⁴R⁵NN(R⁵)CO(CH₂)_v-, R⁴R⁵NN(R⁵)CS(CH₂)_v-,
 R^{7b}CON(R⁴)N(R⁵)CO(CH₂)_v-, R^{7b}CON(R⁴)N(R⁵)CS(CH₂)_v-,
 R⁴N(OR^{7b})CO(CH₂)_v- or R^{7a}CON(OR^{7b})CO(CH₂)_v-;

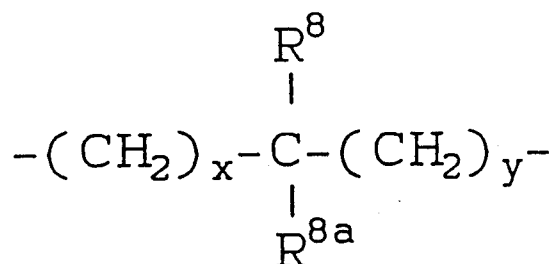
ir v lygus, kaip pažymėta aukščiau;

R⁴, R^{4a}, R⁵ yra nepriklausomai vandenilis, fenilas ar pakeistas fenilas, C₁-C₁₀ alkilas, pakeistas C₁-C₁₀ alkilas, C₃-C₁₀ alkenilas, pakeistas C₃-C₁₀ alkenilas, C₃-C₁₀ alkinilas ar pakeistas C₃-C₁₀ alkinilas, kur pakaitalai fenile, alkile, alkenile ar alkinile yra nuo 1 iki 5 hidroksi, C₁-C₆ alkoksi,

C_3-C_7 cikloalkilas, fenil C_1-C_3 alkoksi, fluoras, R^1 pakeistas ar R^1 , R^2 nepriklausomai dukart pakeistas fenil C_1-C_3 alkoksi, fenilas, R^1 pakeistas ar R^1 , R^2 nepriklausomai dukart pakeistas fenilas, kur fenilo pakaitalai yra tokie, kaip pažymėta aukščiau, C_1-C_5 alkanoiloksi, C_1-C_5 alkoksikarbonilas, karboksi, formilas ar $NR^{10}R^{11}$, kur R^{10} ir R^{11} yra nepriklausomai vandenilis, C_1-C_6 alkilas, fenilas, fenil C_1-C_6 alkilas, C_1-C_5 -alkoksikarbonilas ar C_1-C_5 -alkanoil- C_1-C_6 -alkilas; arba R^4 ir R^5 gali kartu sudaryti $-(CH_2)_r B(CH_2)_s-$ formą, kur B yra CH_2 , O arba $S(O)_m$, arba $N-R^{10}$, r ir s yra nepriklausomai lygūs 1-3, ir R^{10} yra lygus kaip pažymėta aukščiau;

R^6 yra vandenilis, C_1-C_{10} alkilas, fenilas ar fenil C_1-C_{10} alkilas;

A yra



kur X ir y yra nepriklausomai lygūs 0-3;

R^8 ir R^{8a} yra nepriklausomai vandenilis, C_1-C_{10} alkilas, trifluormetilas, fenilas, pakeistas C_1-C_{10} alkilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 imidazolilas, indolilas, hidroksi, fluoras, $S(O)_m R^{7a}$, C_1-C_6 alkoksi, C_3-C_7 cikloalkilas, fenil C_1-C_3 alkoksi, R^1 pakeistas ar R^1 , R^2 nepriklausomai dukart pakeisti fenil C_1-C_3 alkoksi, fenilas, R^1 pakeistas ar R^1 , R^2 nepriklausomai dukart pakeistas fenilas, C_1-C_5 -alkanoiloksi, C_1-C_5 alkoksikarbonilas, karboksi, formilas ar $-NR^{10}R^{11}$, kur R^{10} ir R^{11} yra lygūs kaip pažymėta aukščiau; arba

R^8 ir R^{8a} gali kartu sudaryti $-(CH_2)_t-$ formą, kur t lygus 2-6; ir R^8 ir R^{8a} nepriklausomai gali būti sujungti su vienu arba abiem R^4 ir R^5 , kad sudarytų alkilo formos tiltelius tarp terminalinio azoto ir A grupės alkilo dalies, kur tiltelis turi nuo 1 iki 5 anglies atomų;

ir farmacijoje priimtinos jo druskos.

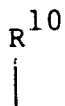
2. Junginys pagal 1 punktą, kur:

n lygus 0 arba 1;

p lygus 0-3;

q lygus 0-2;

w lygus 0 arba 1;



X lygus 0, S(O)_m, -N-, -CH=CH-;

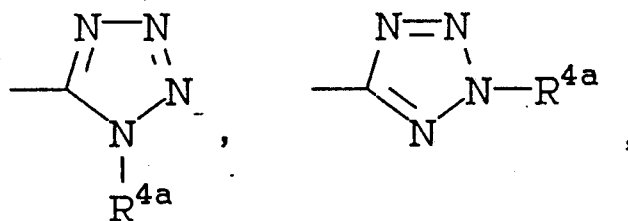
m lygus 0-2;

R¹, R², R^{1a}, R^{2a}, R^{1b} ir R^{2b} nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C₁-C₇ alkilas, C₁-C₃ perfluoralkilas, -S(O)_mR^{7a}, R^{7b}O(CH₂)_v-, R^{7b}COO(CH₂)_v-, R^{7b}OCO(CH₂)_v-, fenilas ar pakeistas fenilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 halogenas, C₁-C₆ alkilas, C₁-C₆ alkoksi ar hidroksi;

R^{7a} ir R^{7b} yra nepriklausomai vandenilis, C₁-C₃ perfluoralkilas, C₁-C₆ alkilas, pakeistas C₁-C₆ alkilas, kur pakaitalai yra fenilas; fenilas ir v yra lygūs 0-2;

R^{3a} ir R^{3b} yra nepriklausomai vandenilis, R⁹, C₁-C₆ alkilas, pakeistas R⁹; fenilas, pakeistas R⁹ ar fenoksi, pakeistas R⁹;

R⁹ yra



R^{7b}O(CH₂)_v-, R^{7b}COO(CH₂)_v-, R^{7b}OCO(CH₂)_v-, R^{7b}CO(CH₂)_v-, R⁴R⁵N(CH₂)_v-, R^{7b}CON(R⁴)(CH₂)_v-, R⁴R⁵NCO(CH₂)_v-, R⁴R⁵NCS(CH₂)_v-, R⁴R⁵NN(R⁵)CO(CH₂)_v-, R^{7b}CON(R⁴)N(R⁵)CO(CH₂)_v-, R⁴N(OR^{7b})CO(CH₂)_v- arba R^{7a}CON(OR^{7b})CO(CH₂)_v-;

kur v yra kaip aukščiau pažymėta;

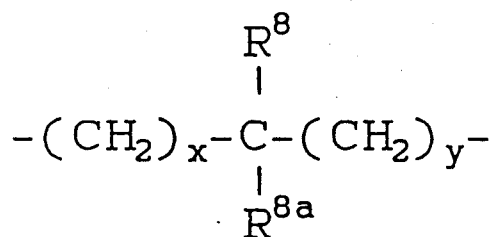
R⁴, R^{4a}, R⁵ yra nepriklausomai vandenilis, C₁-C₁₀ alkilas, pakeistas C₁-C₁₀ alkilas, kur alkilo pakaitai yra nuo 1 iki 5 hidroksi, C₁-C₆ alkoksi, C₃-C₇cikloalkilas, fenil C₁-C₃ alkoksi,

fluoras, R¹ pakeistas ar R¹, R² nepriklausomai dukart pakeisti fenil C₁-C₃ alkoksi, fenilas, R¹ pakeistas arba R¹, R² nepriklausomai dukart pakeistas fenilas, kur fenilo pakaitai yra, kaip pažymėta aukščiau, C₁-C₅-alkanoiloksi, C₁-C₅ alkoksikarbonilas, karboksi arba formilas;

R⁴ ir R⁵ gali kartu sudaryti -(CH₂)_rB(CH₂)_s- formą, kur B yra CH₂, O arba S(O)_m, arba N-R¹⁰, r ir s yra nepriklausomai lygūs 1-3 ir R¹⁰ yra kaip pažymėta aukščiau;

R⁶ yra vandenilis, C₁-C₁₀ alkilas arba fenil C₁-C₁₀ alkilas;

A yra



kur x ir y yra nepriklausomai lygūs 0-2;

R⁸ ir R^{8a} nepriklausomai yra vandenilis, C₁-C₁₀ alkilas, pakeistas C₁-C₁₀ alkilas, kur pakaitai yra nuo 1 iki 3 imidazolilas, indolilas, hidroksi, fluoras, S(O)_mR^{7a}, C₁-C₆ alkoksi, fenilas, R¹ pakeistas ar R¹, R² nepriklausomai du kart pakeistas fenilas; C₁-C₅-alkanoiloksi, C₁-C₅-alkoksikarbonilas, karboksi, formilas, -NR¹⁰R¹¹, kur R¹⁰ ir R¹¹ nepriklausomai yra vandenilis, C₁-C₆ alkilas arba C₁-C₅-alkanoil-C₁-C₆ alkilas; arba R⁸ ir R^{8a} gali kartu sudaryti -(CH₂)_t-formą, kur t lygus 2-4; ir R⁸ bei R^{8a} nepriklausomai gali būti sujungti su vienu arba abiem R⁴ ir R⁵, kad sudaryti alkilo tiltelius tarp terminalinio azoto ir A grupės alkilo dalies, kur tiltelis turi nuo 1 iki 5 anglies atomų; ir farmacijoje priimtinos jo druskos.

3. Junginys pagal 2 punktą, kur:

n lygus 0 arba 1;

p lygus 0-2;

q lygus 0-2;

w lygus 0 arba 1;

x lygus $S(O)_m$, $-CH=CH-$;

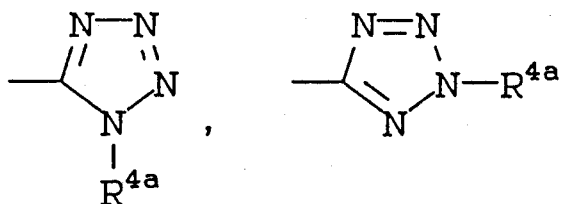
m lygus 0 arba 1;

R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2a} , R^{1b} ir R^{2b} nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_1-C_7 alkilas, C_1-C_3 perfluoralkilas, $-S(O)_m R^{7a}$, $R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$, $R^{7b}OCO(CH_2)_v$, fenilas ar pakeistas fenilas, kur pakaitalai yra nuo 1 iki 3 halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksi arba hidroksi;

R^{7a} ir R^{7b} yra nepriklausomai vandenilis, C_1-C_6 alkilas, pakeistasis C_1-C_6 alkilas, kur pakaitai - tai fenilas, ir v lygūs 0-2;

R^{3a} ir R^{3b} yra nepriklausomai vandenilis, R^9 , C_1-C_6 alkilas, pakeistas R^9 , fenilas, pakeistas R^9 , arba fenoksi, pakeistas R^9 ;

R^9 yra



$R^{7b}O(CH_2)_v-$, $R^{7b}COO(CH_2)_v-$, $R^{7b}OCO(CH_2)_v-$, $R^{7b}CO(CH_2)_v-$, $R^4R^5N(CH_2)_v-$, $R^{7b}CON(R^4)(CH_2)_v-$, $R^4R^5NCO(CH_2)_v-$, $R^4R^5NCS(CH_2)_v-$, $R^4N(OR^{7b})CO(CH_2)_v-$ arba $R^{7a}CON(OR^{7b})CO(CH_2)_v-$;

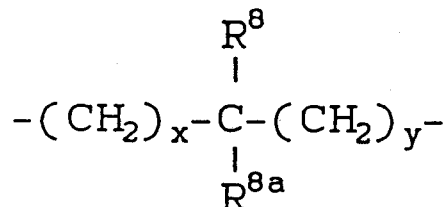
kur v yra kaip aukščiau nurodyta;

R^4 , R^{4a} , R^5 yra nepriklausomai vandenilis, C_1-C_{10} alkilas, pakeistasis C_1-C_{10} alkilas, kur pakaitai alkile yra nuo 1 iki 5 hidroksi, C_1-C_6 alkoksi, fluoras, fenilas, R^1 pakeistasis arba R^1 , R^2 nepriklausomai dukart pakeistas fenilas, kur pakaitai fenile yra tokie, kaip aukščiau nurodyta, C_1-C_5 -alkanoiloksi, C_1-C_5 alkoksikarbonilas, karboksi;

115

R^6 yra vandenilis, C_1-C_{10} alkilas;

A yra

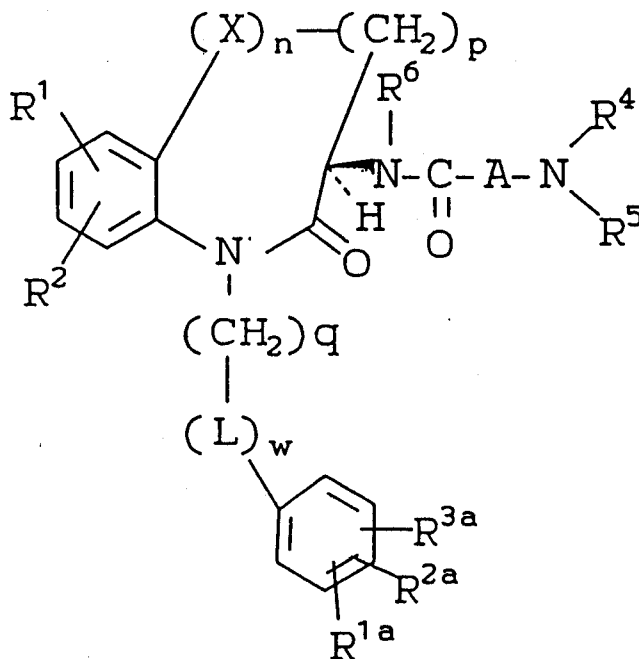


kur x ir y yra nepriklausomai lygūs 0-2;

R^8 ir R^{8a} nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_{10} alkilas, pakeistas C_1-C_{10} alkilas, kur pakaitai yra nuo 1 iki 3 imidazolilas, indolilas, hidroksi, fluoras, $S(O)_m R^{7a}$, C_1-C_6 alkoksi, fenilas, R^1 pakeistas arba R^1 , R^2 nepriklausomai dukart pakeistas fenilas, C_1-C_5 alkanoiloksi, C_1-C_5 alkoksikarbonilas, karboksi; arba R^8 ir R^{8a} gali kartu sudaryti $-(CH_2)_t-$ formą, kur t lygus 2; ir R^8 bei R^{8a} nepriklausomai gali būti sujungti su vienu arba abiem R^4 ir R^5 , kad sudarytų alkilo tiltelius tarp terminalinio azoto ir A grupės alkilo dalies, kur tiltelis turi nuo 1 iki 5 anglies atomų;

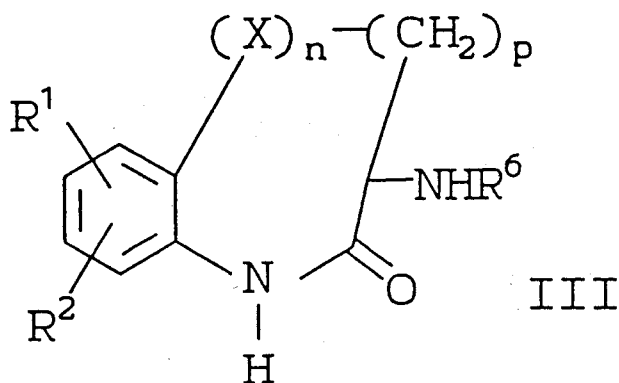
ir farmacijoje priimtinos jo druskos.

4. Stereospecifinis junginys pagal 1 punktą, turintis sekančią struktūrinę formulę:

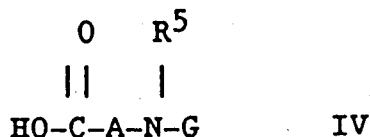


kur R^1 , R^2 , X , n , p , q , L , w , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , A ir R^6 yra lygūs, kaip pažymėta 1 punkte.

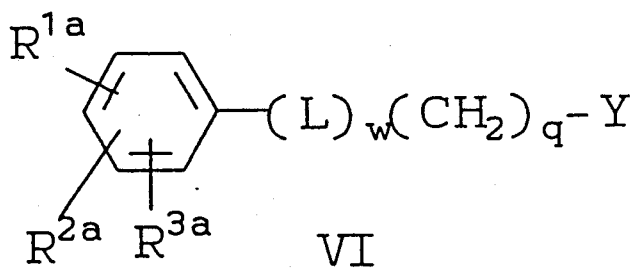
5. Būdas junginiui pagal 1 punktą gauti, pasižymintis tuo, kad reaguoja junginys, turintis formulę:



kur R^1 , R^2 , R^6 , X , n ir p yra lygūs, kaip pažymėta 1 punkte, su junginiu, turinčiu formulę:

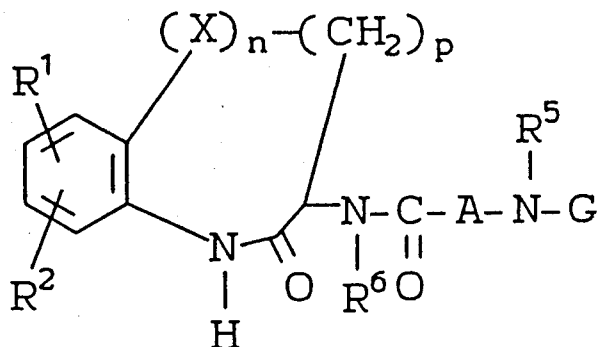


kur R^5 ir A yra lygūs, kaip pažymėta 1 punkte, ir G yra apsauginė grupė; ši stadija seka po arba eina prieš paveikiant junginiu

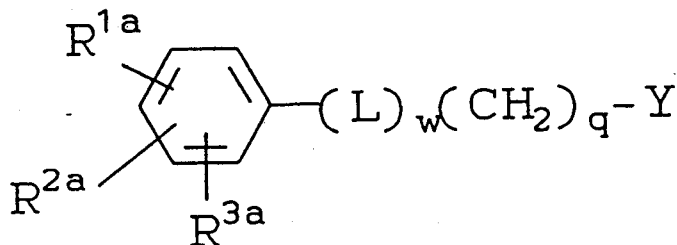


kur R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , L, w ir q yra lygūs, kaip pažymėta 1 punkte, ir Y yra išeinanti grupė, o po to seka apsauginės grupės pakeitimas į R^4 .

6. Būdas gauti junginiui pagal 1 punktą, pasižymintis tuo, kad reaguoja junginys, turintis formulę:



kur R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , X, n ir p yra lygūs, kaip pažymėta 1 punkte, ir G yra apsauginė grupė, su junginiu, turinčiu formulę:



VI

kur R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , L, w ir q yra lygūs, kaip pažymėta 1 punkte, ir Y yra išeinanti grupė, o po to seka apsauginės grupės pakeitimas į R^4 .

7. Būdas pagal 6 punktą, kur apsauginė grupė G yra t-butoksikarbonilas ar benziloksikarbonilas, o L yra chloras, bromas, jodas, O-metansulfonilas ar O-(p-toluol-sulfonilas).

8. Būdas žmogaus ar gyvūno endogeninio augimo hormono lygiams padidinti, pasižymintis tuo, kad žmogui arba gyvūnui yra įvedamas junginio pagal 1 punktą efektyvus kiekis.

118

9. Kompozicija, skirta padidinti augimo hormono endogeninį produkavimą arba išskyrimą pas žmogų ar gyvūną, pasižyminti tuo, kad joje yra inertinis nešėjas ir junginio pagal p.1 efektyvus kiekis.

10. Kompozicija, skirta padidinti augimo hormono endogeninį produkavimą arba išskyrimą pas žmogų ar gyvūną, pasižyminti tuo, kad joje yra inertinis nešėjas ir junginio pagal p.1 efektyvus kiekis kartu su kita augimo hormono sekreciją skatinančia priemone, tokia kaip GHRP-6 ar GHRP-1, augimo hormoną išlaisvinantis faktorius (GRF) arba vienas iš jų analogų, IGF-1 ar IGF-2, ar B-HT920.