

(19)



(10) **LT 2003 003 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **2003 003** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/427**
A61K 31/4353
A61K 31/472
A61K 31/496
A61K 31/513
A61K 31/536
A61K 31/7042
A61K 45/00
A61P 31/00
A61P 43/00
C07D 471/00
- (22) Paraiškos padavimo data: **2003 01 15**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2003 11 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US01/22827**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2001 07 20**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2003 01 15**
- (30) Prioritetas: **60/219,532, 2000 07 20, US**
60/284,856, 2001 04 19, US
- (71) Pareiškėjas:
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY, Lawrenceville-Princeton Road,
Princeton, New Jersey 08543-4000, US
- (72) Išradėjas:
James D. RODGERS, US
Haisheng WANG, US
Mona PATEL, US
Argyrios ARVANITIS, US
Anthony J. COCUZZA, US
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, Gedimino pr. 45-6, LT-01109, Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Tricikliai 2-piridono junginiai, naudingi kaip ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai

- (57) Referatas:

Šis išradimas susijęs su tricikliniais 2-piridonais, kurių formulė (I), arba jų stereoizomerinėmis formomis, jų stereoizimeriniais mišiniais arba farmaciškai priimtiniomis druskomis, kurie tinka naudoti ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, su farmacinėmis kompozicijomis ir diagnostiniais rinkiniais, į kuriuos įeina šie junginiai, su jų panaudojimo būdais virusinėms infekcijoms gydyti arba jų, kaip testavimo standartų arba reagentų, panaudojimui.

TRICIKLINIAI 2-PIRIDONAI, TINKANTYS NAUDOTI ŽIV ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAIS

Išradimo sritis

Šis išradimas pagrindinai yra susijęs su tricikliniais pironais, kurie tinka naudoti ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, su farmacinėmis kompozicijomis ir diagnostiniais rinkiniais, į kuriuos įeina šie junginiai, su jų panaudojimo būdais virusinėms infekcijoms gydyti arba jų, kaip testavimo standartų arba reagentų, panaudojimu, su tarpiniais junginiais ir tokių triciklinių junginių gavimo būdais.

Išradimo kilmė

Du skirtingi retrovirusai – 1-tipo žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV-1) arba 2-tipo žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV-2) – buvo etiologiškai susieti su imunosupresine liga – įgytu imunodeficito sindromu (AIDS). ŽIV seroteigiami individai iš pradžių neturi ligai būdingų simptomų, bet paprastai jiems atsiranda su AIDS susijęs kompleksas (ARC), o po jo ir AIDS. Ligos paveikti individai pasižymi stipriu imunoslopinimu, kuris jiems nulemia išsekimą ir galų gale atveda į fatalines infekcijas.

AIDS liga yra ŽIV-1 arba ŽIV-2 viruso veiklos pasekmė po sudėtingo jo gyvavimo ciklo. Į viruso gyvavimo ciklą įeina viruso prisijungimas prie šeimininko-žmogaus T-limfocitinės imuninės ląstelės per glikoproteino, esančio ant viruso apsauginio apvalkalo, ryšį su CD4 baltymu ant limfocitinės ląstelės. Kai toks prisijungimas įvyksta, virusas numeta savo glikoproteininį apvalkalą, įsiskverbia į šeimininko ląstelės membraną ir išlaisvina jos RNR. Virusų fermentas – atvirkštinė transkriptazė – nukreipia RNR transkripcijos procesą į viengrandinę DNR. Virusinė RNR suskaldoma ir sukuriami antra DNR grandinė. Ši dvigrandinė DNR integruojama į žmogaus ląstelės genomą ir tokie genai yra naudojami viruso reprodukcijai.

RNR polimerazė transkribuoja integruotą virusinę DNR į viruso iDNR. Ši virusinė RNR transliuojama į *gal-pol* sulieto poliproteino pirmtaką. Tada šis poliproteinas skaido ŽIV proteazė ir gaunami subrendę virusiniai baltymai.

Tokiu būdu, ŽIV proteazė yra atsakinga už reguliavimą kaskados skaldymų, privedančių prie virusinės dalelės subrendimo į virusą, kuris jau turi pilną infekavimo gebą.

Tipiškas žmogaus imuninės sistemos atsakas, sunaikinantis įsiskverbusį virusą, yra apsunkintas, kadangi šis virusas infekuoja ir užmuša imuninės sistemos T ląsteles. Be to, virusinė atvirkštinė transkriptazė – fermentas, naudojamas naujoms virusinėms dalelėms sukurti – nėra labai specifiška ir sukelia transkripcijos klaidas, kurios duoda nuolat besikeičiančius glikoproteinus ant viruso apsauginio apvalkalo paviršiaus. Šis specifškumo trūkumas mažina imuninės sistemos efektyvumą, kadangi antikūnai, pasigaminę prieš vieną glikoproteiną, gali būti netinkami prieš kitą, ir taip sumažinamas kiekis antikūnų, galinčių kovoti su virusu. Virusas toliau reprodukuojasi, o imuninio atsako sistema vis silpnėja. Daugeliu atvejų, be terapinio įsikišimo, ŽIV sukelia šeimininko imuninės sistemos išsekimą, ir gali prasidėti patogeninių organizmų sukeltos infekcijos. Be priešvirusinių agentų, imunomoduliatorių arba ir vieno ir kitų galima mirtis.

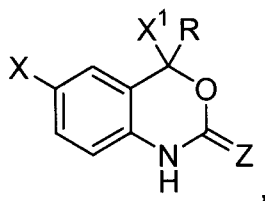
Buvo nustatyta, kad ŽIV gyvavimo cikle yra mažiausia trys svarbiausi punktai, kurie gali būti taikiniai priešvirusiniams vaistams: (1) pradinis viruso prisijungimas prie T-limfocito arba makrofago vietos, (2) virusinės RNR transkripcija į virusinę DNR (atvirkštinė transkriptazė, RT) ir (3) *gal-pol* baltymo brendimas veikiant ŽIV proteazei.

Viruso inhibavimas antrame iš svarbiausių punktų – virusinės RNR transkripcijos į virusinę DNR procese – leido sukurti eilę šiuolaikinių gydymo būdų AIDS gydyti. Kad virusas galėtų reprodukuotis, ši transkripcija turi įvykti, kadangi viruso genus koduoja RNR, o šeimininko ląstelė transkribuoja tik DNR. Įvedus vaistus, kurie blokuoja atvirkštinę transkriptazę nuo virusinės DNR susidarymo, ŽIV-1 replikacija gali būti sustabdyta.

AIDS gydymui buvo sukurta daug vaistų, kurie trukdo viruso replikacijai. Pavyzdžiui, buvo parodyta, kad nukleozidiniai analogai, tokie kaip 3'-azido-3'-dezoksitimidinas (AZT), 2',3'-didezoksicitidinas (ddC), 2',3'-didezoksitimidinas (d4T), 2',3'-didezoksiinozinas (ddI) ir 2',3'-didezoksi-3'-tiacitidinas (3TC) yra palyginus efektyvūs kai kuriais atvejais sustabdyti ŽIV replikaciją atvirkštinės transkriptazės (RT) stadijoje.

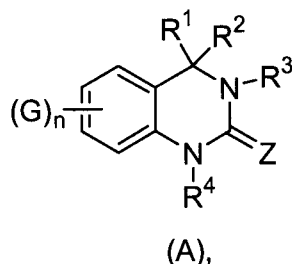
Aktyvi tyrimų sritis yra nenukleozidinių ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNRTI) paieškos. Pavyzdžiui, buvo rasta, kad kai kurie benzoksazinonai ir chinazolinonai yra veiksmingi inhibuojant ŽIV atvirkštinę transkriptazę, apsaugant nuo ŽIV infekcijos arba ją gydant ir gydant AIDS.

U.S. 5,874,430 aprašomi benzoksazinoniniai nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai ŽIV gydymui. U.S. 5,519,021 aprašomi nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, kurie yra benzoksazinonai, turintys formulę:



kurioje X yra halogenas, Z gali būti O.

EP 0530994 ir WO 93/04047 aprašomi atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, kurie yra chinazolinonai, turintys formulę (A):

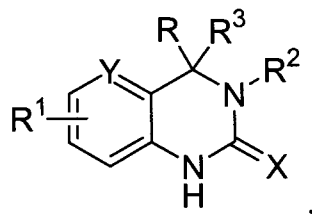


kurioje G yra įvairios grupės, R³ ir R⁴ gali būti H, Z gali būti O, R² gali būti neturintis pakaitų alkilas, neturintis pakaitų alkenilas, neturintis pakaitų alkinilas, neturintis pakaitų cikloalkilas, neturintis pakaitų heterociklas ir galintis turėti pakaitų arilas, o R¹ gali būti įvairios grupės, įskaitant pakaitų turintį alkilą.

WO 95/12583 taip pat aprašomi (A) formulės ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai. Šioje publikacijoje G yra įvairios grupės, R³ ir R⁴ gali būti H, Z gali būti O, R² yra turintis pakaitų alkenilas arba turintis pakaitų alkinilas, o R¹ yra cikloalkilas, alkinilas, alkenilas arba cianogrupė. WO 95/13273 iliustruoja vieno iš WO 95/12583 junginių – (S)-(-)-6-chlor-4-ciklopropil-3,4-dihidro-4((2-piridil)etinil)-2(1H)-chinazolinono – asimetrinę sintezę.

Panašių į aukščiau aprašytus chinazolinonų sintezės metodikos yra detalizuotos tokiuose literatūros šaltiniuose: *Houpiš et al., Tetr. Lett.* 1994, 35(37), 6811-6814; *Tucker et al., J. Med. Chem.* 1994, 37, 2437-2444 ir *Huffman et al., J. Org. Chem.* 1995, 60, 1590-1594.

DE 4320347 iliustruojami chinazolinonai, kurių formulė:



kurioje R yra fenilas, karbociklinis žiedas arba heterociklinis žiedas. Šios rūgšies junginiai nėra laikomi šio išradimo dalimi.

Net ir esant dabartiniams pasiekimams atvirkštinės transkriptazės inhibitorių srityje, buvo rasta, kad ŽIV pacientai gali pasidaryti rezistentiški duotam inhibitoriui. Taigi, yra svarbu rasti papildomus inhibitorius tolimesnei kovai su ŽIV infekcija.

Išradimo santrauka

Taigi, vienas šio išradimo tikslas yra pateikti naujus atvirkštinės transkriptazės inhibitorius.

Kitas šio išradimo tikslas yra pateikti naujus ŽIV infekcijos gydymo būdus, kurie apima bent vieno iš šio išradimo junginių, įskaitant jo farmaciškai priimtinas druskas, terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą tokio gydymo reikalingam šeimininkui.

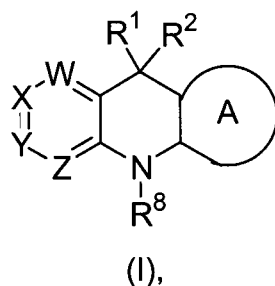
Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti naują ŽIV infekcijos gydymo būdą, kuris apima (a) vieno iš šio išradimo junginių ir (b) vieno arba daugiau junginių, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitorių ir ŽIV proteazės inhibitorių terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą tokio gydymo reikalingam šeimininkui.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti atvirkštinę transkriptazę inhibuojančias farmacines kompozicijas, į kurias įeina farmaciškai priimtinas nešiklis ir terapiškai efektyvus kiekis bent vieno iš šio išradimo junginių arba jo farmaciškai priimtinos druskos.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti naujus triciklinius 2-piridonus, skirtus panaudoti terapijoje.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti naujų triciklinių 2-piridonų panaudojimą vaisto, skirto ŽIV infekcijai gydyti, gamyboje.

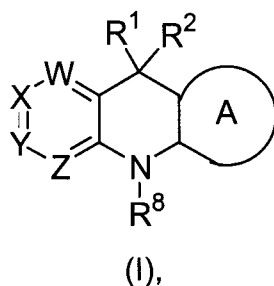
Ši ir kitus tikslus, kurie paaiškės iš toliau duodamo smulkaus aprašymo, išradėjai pasiekė atradę, kad junginiai, kurių formulė (I):



kurioje R^1 , R^2 , R^8 , A, W, X, Y ir Z yra tokie, kaip apibūdinta žemiau, įskaitant bet kokią jų stereoizomerinę formą, stereoizomerinių formų mišinį, kompleksus, provaisto formas arba farmaciškai priimtinas druskas, yra veiksmingi atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai.

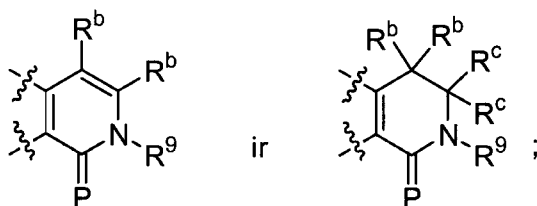
Smulkus tinkamiausių įgyvendinimo variantų aprašymas

[1] Taigi, viename šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiamas naujas junginys, kurio formulė (I):



arba jo stereoizomerinė forma, arba jo stereoizomerinių formų mišinys, arba jo farmaciškai priimtina druska, kuriuose:

A yra žiedas, pasirinktas iš:



- P yra O arba S;
- R^b kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, F, Cl, Br, I, CN, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkenilo, C₁₋₄ alkinilo, C₁₋₄ alkil-O- arba C₁₋₄alkil-NH-, NH₂;
- R^c kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkenilo ir C₁₋₄ alkinilo;
- W yra N arba CR³;
- X yra N arba CR^{3a};
- Y yra N arba CR^{3b};
- Z yra N arba CR^{3c};

su išlyga, kad jeigu du iš W, X, Y ir Z yra N, tada likusieji nariai nėra N;

- R¹ yra pasirinktas iš grupės: C₁₋₄ alkilas, kaip pakaitus turintis 0-9 halogenus, ciklopropilas, hidroksimetilas ir CN;
- R² yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f}, C₁₋₆ alkilas, turintis 0-2 pakaitus R⁴, C₂₋₆ halogenalkilas, C₂₋₅ alkenilas, turintis 0-2 pakaitus R⁴, C₂₋₅ alkinilas, turintis 0-1 pakaitą R⁴, C₃₋₆ cikloalkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d}, fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d}, ir 3-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S, turinti 0-2 pakaitus R^{3d};
- R³ yra pasirinktas iš grupės: H, C₁₋₄ alkilas, -OH, C₁₋₄ alkoksigrupė, OCF₃, CF₃, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_tNR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -(CH₂)_tNHC(O)R⁷, -(CH₂)_tNHC(O)NR⁵R^{5a}, -NH₂SO₂R¹⁰, -S-C₁₋₄alkilas, -S(O)-C₁₋₄alkilas, -S(O)₂-C₁₋₄alkilas, -SO₂NR⁵R^{5a} ir 5-6-nario heteroaromatinis žiedas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S;
- R^{3a} yra pasirinktas iš grupės: H, C₁₋₄ alkilas, -OH, C₁₋₄ alkoksigrupė, OCF₃, CF₃, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_tNR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -(CH₂)_tNHC(O)R⁷, -(CH₂)_tNHC(O)NR⁵R^{5a}, -NH₂SO₂R¹⁰, -S-C₁₋₄alkilas, -S(O)-C₁₋₄alkilas, -S(O)₂-C₁₋₄alkilas, -SO₂NR⁵R^{5a} ir 5-6-naris heteroaromatinis žiedas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S;

kitu atveju, R³ ir R^{3a} kartu sudaro -OCH₂O-;

- R^{3b} yra pasirinktas iš grupės: H, C₁₋₄ alkilas, -OH, C₁₋₄ alkoksigrupė, OCF₃, F, Cl, Br, I, -NR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -NHC(O)R⁷, -NHC(O)NR⁵R^{5a}, -NH₂SO₂R¹⁰ ir -SO₂NR⁵R^{5a};

kitu atveju, R^{3a} ir R^{3b} kartu sudaro -OCH₂O-;

R^{3c} yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;

kitu atveju, R^{3b} ir R^{3c} kartu sudaro $-OCH_2O-$;

R^{3d} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3e} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, $-CN$, -OH, $-OR^{11}$, $-OCF_3$, $-O(CO)-R^{13}$, $-OS(O)_2C_{1-4}$ alkilas, $-NR^{12}R^{12a}$, $-C(O)R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^{12}R^{12a}$;

R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , C_{3-10} karbociklas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , fenilas, turintis 0-5 pakaitus R^{3e} , ir 5-10-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-2 pakaitus R^{3e} ;

R^5 ir R^{5e} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H ir C_{1-4} alkilas;

kitu atveju, R^5 ir R^{5e} kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 5-6-narį žiedą, turintį 0-1 O arba N atomą;

R^6 yra pasirinktas iš grupės: H, OH, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} alkoksigrupė ir NR^5R^{5a} ;

R^7 yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-3} alkilas ir C_{1-3} alkoksigrupė;

R^8 yra pasirinktas iš grupės: H, $(C_{1-6}$ alkil)karbonilas, C_{1-6} alkoksigrupė, $(C_{1-4}$ alkoksi)karbonilas, C_{6-10} ariloksigrupė, $(C_{6-10}$ aril)oksikarbonilas, $(C_{6-10}$ aril)metilkarbonilas, $(C_{1-4}$ alkil)karboniloksi $(C_{1-4}$ alkoksi)karbonilas, $(C_{6-10}$ aril)karboniloksi $(C_{1-4}$ alkoksi)karbonilas, C_{1-6} alkilaminokarbonilas, fenilaminokarbonilas, fenil $(C_{1-4}$ alkoksi)karbonilas ir $NR^5R^{5a}(C_{1-6}$ alkil)karbonilas;

R^9 yra pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkenilo, C_{1-4} alkinilo, $(C_{1-6}$ alkil)karbonilo, C_{1-6} alkoksigrupės, $(C_{1-4}$ alkoksi)karbonilo, C_{6-10} ariloksigrupės, $(C_{6-10}$ aril)oksikarbonilo, $(C_{6-10}$ aril)metilkarbonilo, $(C_{1-4}$ alkil)karboniloksi $(C_{1-4}$ alkoksi)karbonilo, $(C_{6-10}$ aril)karboniloksi $(C_{1-4}$

- alkoksi)karbonilo, C_{1-6} alkilaminokarbonilo, fenilaminokarbonilo, fenil(C_{1-4} alkoksi)karbonilo ir $NR^5R^{5a}(C_{1-6}$ alkil)karbonilo;
- R^{10} yra pasirinktas iš grupės: C_{1-4} alkilas ir fenilas;
- R^{11} yra pasirinktas iš C_{1-6} alkilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{1-6} alkilo, turinčio pakaitą C_{3-6} cikloalkilas, kuris turi 0-2 pakaitus R^{3e} , C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} ;
- R^{12} ir R^{12a} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkilo, turinčio pakaitą C_{3-6} cikloalkilas, kuris turi 0-2 pakaitus R^{3e} , ir C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} ;
- kitu atveju, R^{12} ir R^{12a} kartu gali sudaryti 4-7-nari heterociklinį žiedą;
- R^{13} yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} halogenalkilas, C_{1-6} alkoksigrupė, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, $-O-C_{2-6}$ alkenilas, $-O-C_{2-6}$ alkinilas, $NR^{12}R^{12a}$, C_{3-6} karbociklas ir $-O-C_{3-6}$ karbociklas; ir
- t yra pasirinktas iš 0 ir 1.

[2] Tinkamiausiame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami (I) formulės junginiai, kuriuose:

- R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f} , C_{1-5} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-5} alkenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-5} alkinilas, turintis 0-1 pakaitą R^4 , C_{3-6} cikloalkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d} , ir 3-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S, turinti 0-2 pakaitus R^{3d} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oksazolilo, 2-tiazolilo, 4-izoksazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioksolanilo ir 1,3-dioksanilo;
- R^3 ir R^{3a} , kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, $-OH$, C_{1-4} alkoksigrupė, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , $-NO_2$, $-CN$, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, $NHC(O)NR^5R^{5a}$ ir 5-6-naris heteroaromatinis žiedas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S;
- kitu atveju, R^3 ir R^{3a} kartu sudaro $-OCH_2O-$;
- R^{3b} ir R^{3c} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, $-OH$, C_{1-4} alkoksigrupė, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , NO_2 , $-CN$, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$ ir $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

kitu atveju, R^{3a} ir R^{3b} kartu sudaro $-OCH_2O-$;

R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, C_{1-4} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , C_{3-6} karbociklas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , fenilas, turintis 0-5 pakaitus R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-2 pakaitus R^{3e} ;

R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, CH_3 ir C_2H_5 ;

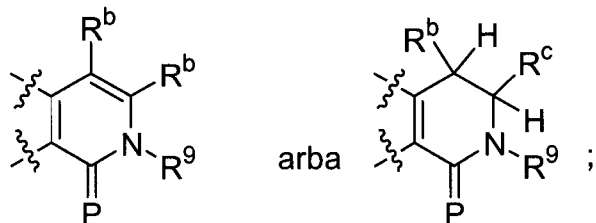
R^6 yra pasirinktas iš grupės: H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 ir NR^5R^{5a} ; ir

R^7 yra pasirinktas iš grupės: CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OC_2H_5 ir $OCH(CH_3)_2$.

[3] Kitame tinkamiausiame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami (I) formulės junginiai, kuriuose:

P yra O;

A žiedas yra:



R^b kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, F, Cl ir Br, C_{1-4} alkilo, CN, C_{1-4} alkil-NH-, NH_2 ;

R^c yra pasirinktas iš H ir metilo;

W yra CR^{3c} ;

X yra CR^{3a} ;

Y yra CR^{3b} ;

Z yra CR^{3c} ;

R^1 yra pasirinktas iš grupės: CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F ir ciklopropilas;

R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f} , C_{1-3} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-3} alkenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-3} alkinilas, turintis 0-1 pakaitą R^4 , ir C_{3-6} cikloalkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d} ;

R^3 , R^{3a} , R^{3b} ir R^{3c} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, C_{1-3} alkilas, OH, C_{1-3} alkoksigrupė, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , $-NO_2$, $-CN$, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$ ir $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

kitu atveju, R^3 ir R^{3a} kartu sudaro $-OCH_2O-$;

R^{3e} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, $-OH$, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, $-NR^5R^{5a}$, $-C(O)R^6$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, $-CN$, $-OH$, $-OR^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ ir $NR^{12}R^{12a}$;

R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , C_{3-5} karbociklas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-1 pakaitą R^{3e} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oksazolilo, 2-tiazolilo, 4-izoksazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioksolanilo ir 1,3-dioksanilo;

R^5 ir R^{5e} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, CH_3 ir C_2H_5 ;

R^6 yra pasirinktas iš grupės: H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 ir NR^5R^{5a} ;

R^7 yra pasirinktas iš grupės: H, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 ir OC_2H_5 ;

R^8 yra H;

R^9 yra H, metilas, etilas, propilas ir i-propilas;

R^{11} yra pasirinktas iš metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo ir C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} , kur C_{3-6} karbociklas yra pasirinktas iš ciklopropilo, ciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo ir fenilo, ir

R^{12} ir R^{12a} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo ir C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} , kur C_{3-6} karbociklas yra pasirinktas iš ciklopropilo, ciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo ir fenilo.

[4] Kitame tinkamiausiame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami (I) formulės junginiai, kuriuose:

R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f} , C_{1-3} alkilas, turintis 1 pakaitą R^4 , C_{2-3} alkenilas, turintis 1 pakaitą R^4 , ir C_{2-3} alkinilas, turintis 1 pakaitą R^4 ;

R^3 , R^{3a} , R^{3b} ir R^{3c} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, C_{1-3} alkilas, OH, C_{1-3} alkoksigrupė, F, Cl, NR^5R^{5a} , NO_2 , CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$ ir $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

kitu atveju, R^3 ir R^{3a} kartu sudaro $-OCH_2O-$;

R^{3e} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: CH_3 , $-OH$, OCH_3 , OCF_3 , F, Cl ir $-NR^5R^{5a}$;

R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, $-OH$, $-CN$, $-OR^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$ ir $NR^{12}R^{12a}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ ir $-OS(O)_2$ metilas;

R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , ciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , 1-metilciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , ciklobutilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-1 pakaitą R^{3e} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš grupės: 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 2-imidazolilas, pirazolilas, triazolilas, 1,3-dioksolanilas ir 1,3-dioksanilas;

R^5 ir R^{5e} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, CH_3 ir C_2H_5 ;

R^6 yra pasirinktas iš grupės: H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 ir NR^5R^{5a} ;

R^7 yra pasirinktas iš grupės: CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 ir OC_2H_5 ; ir

R^9 yra pasirinktas iš H ir metilo.

[5] Kitame tinkamiausiame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami (I) formulės junginiai, kuriuose:

R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3f} , metilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , propilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 2-propenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 2-propinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , ir ciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3d} ;

R^{3e} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: CH_3 , $-OH$, OCH_3 , OCF_3 , F, Cl ir $-NR^5R^{5a}$;

R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , ciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , 1-metilciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , ciklobutilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , ir

5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-1 pakaitą R^{3e} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš grupės: 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 2-imidazolilas, pirazolilas, triazolilas, 1,3-dioksolanilas ir 1,3-dioksanilas;

R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, CH_3 ir C_2H_5 ;

R^6 yra pasirinktas iš grupės: H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 ir NR^5R^{5a} ;

R^7 yra pasirinktas iš grupės: CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 ir OC_2H_5 ; ir

R^8 yra H.

[6] Kitame tinkamiausiame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami (I) formulės junginiai, kuriuose:

R^1 yra pasirinktas iš metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, ciklopropilo, CF_3 , CF_2CH_3 , CN ir hidroksimetilo;

R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3f} , metilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , propilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 2-propenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 ;

R^3 , R^{3b} ir R^{3c} yra H;

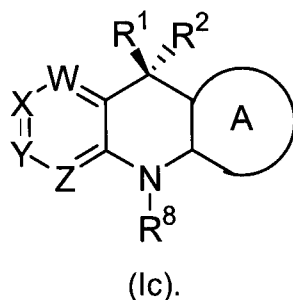
R^{3e} yra CH_3 ;

R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, CN, -OH, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$ ir $-S(O)_2R^{11}$ ir $-NR^{12}R^{12a}$;

R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, ciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-1 pakaitą R^{3e} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš grupės: 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 2-imidazolilas, pirazolilas, triazolilas, 1,3-dioksolanilas ir 1,3-dioksanilas;

R^{12} ir R^{12a} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, metilo, etilo, propilo, i-propilo ir C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} , kur šis C_{3-6} karbociklas yra pasirinktas iš ciklopropilo.

[7] Tinkamiausi šio išradimo junginiai yra tokie junginiai, kurie turi formulę (Ic):



[8] Tinkamiausi šio išradimo junginiai yra (I) formulės junginiai, kurie yra pasirinkti iš 1 lentelėje parodytų junginių.

7-fluor-2-metil-5-[(6-metil-2-piridinil)metil]-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

5-(2-ciklopropiletinil)-7-fluor-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-propil-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

5-butil-7-fluor-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-(4-fluorfenilmetil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-(2-piridilmetil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-(izopropil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-(3-piridilmetil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-(4-piridilmetil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-(3-propinil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-(2-piridiletinil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-(2-(2-piridil)etil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

3-chlor-7-fluor-5-propil-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobendo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-(3-propenil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

5-(2-ciklopropiletil)-7-fluor-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-(etinil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-fluor-5-(2-etoksietil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

5-butil-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-(2-piridilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-(2-ciklopropiletil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-ciklopropiletinil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-(*N*-ciklopropilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-hidroksimetil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-3-metil-5-(2-piridilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-(2-ciklopropiletil)-3-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-(*n*-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-(*i*-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-(2-metoksietil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-(*i*-propilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-(*N*-metil-*N*-*i*-propilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

7-chlor-5-(ciklopropilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

- 7-chlor-5-(n-propilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(ciklobutilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(i-butilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(i-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-ciano-5-(n-butil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-ciano-5-(i-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(ciklopropilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(ciklopropansulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(t-butilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(metilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(etilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(i-propilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-fluor-5-(i-propilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(t-butilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(ciklopropilmetoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(ciklobutoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(ciklobutoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

- 5-(ciklopropilmetoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-3-metil-5-(i-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-3-metil-5-(n-butil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-ciano-3-metil-5-(n-butil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-3-metil-5-(i-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 3,7-dichlor-5-(n-butil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 4,7-dichlor-5-(n-butil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(etoksietil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(n-butil)-5-metil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(i-propoksimetil)-5-metil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(n-butil)-5-ciano-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(n-butil)-5-(hidroksimetil)-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(n-butil)-5-difluormetil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(i-propoksimetil)-5-difluormetil-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(n-butil)-5-(1,1-difluoretil)-4-fluor-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(n-butil)-5-(1,1-difluoretil)-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-ciano-5-(n-butil)-5-(1,1-difluoretil)-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 7-chlor-5-(etoksimetil)-5-(1,1-difluoretil)-5,10-dihidrobzeno[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

- 5-(alil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-metil-1-propenil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(1-propinil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(cianometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(etilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(dimetilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(metilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-etoksietil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(i-propilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(dietilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(ciklopropilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(pentil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(i-butil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(vinil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(imidazoliletel)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(pirazoliletel)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(1,2,4-triazoliletel)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(i-propilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(i-propoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[b]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

- 5-(2-(metiletilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(i-propiletilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(pirolidinil)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(metoksi)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(i-propoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(3-pentanilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(dimetoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(i-butilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(ciklopropilmetilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(alilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-((*R*)-antr.-butilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-((*S*)-antr.-butilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(dietoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 3-chlor-5-(propil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(butil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(i-propoksi)etil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(i-propilaminoetil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;

- 5-(i-propoksimetil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-etoksietil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(antr.-butilaminometil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(ciklopentilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(ciklobutilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(dimetilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(pirolidinilmetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(ciklopropilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(dimetoksi)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(dietoksi)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(1,3-dioksolanil)metil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas;
- 5-(2-(metoksi)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-onas.

Šiame išradime taip pat yra pateikiamos naujos farmacinės kompozicijos, į kurias įeina farmaciškai priimtinas nešiklis ir terapiškai efektyvus kiekis (I) formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos.

Kompozicijos ir panaudojimo būdai, į kuriuos įeina šio išradimo junginiai, apima kompozicijas ir panaudojimo būdus, į kuriuos įeina šio išradimo junginiai ir jų stereoizomerinės formos, jų stereoizomerinių formų mišiniai, jų kompleksai, jų kristalinės formos, jų provaistų formos ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiamas naujas ŽIV infekcijos gydymo būdas, kuris apima (I) formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą tokio gydymo reikalingam šeimininkui.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiamas naujas ŽIV infekcijos gydymo būdas, kuris apima terapiškai efektyvaus kiekio derinio iš:

(a) (I) formulės junginio ir

(b) bent vieno junginio, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitorių ir ŽIV proteazės inhibitorių, skyrimą tokio gydymo reikalingam šeimininkui.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiamas naujas ŽIV infekcijos gydymo būdas, kuris apima terapiškai efektyvaus kiekio derinio iš:

(a) (I) formulės junginio ir

(b) bent vieno junginio, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, ŽIV proteazės inhibitorių, CCR-5 inhibitorių ir suliejimo inhibitorių, skyrimą tokio gydymo reikalingam šeimininkui.

Tinkamiausi atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, tinkantys naudoti aukščiau minėtame ŽIV infekcijos gydymo būde, yra pasirinkti iš grupės: AZT, ddC, ddI, d4T, 3TC, delavirdinas, efavirenzas, navirapinas, Ro 18,893, trovirdinas, MKC-442, HBY 097, HBY1293, GW867, ACT, UC-781, UC-782, RD4-2025, MEN 10979, AG1549 (S1153), TMC-120, TMC-125, kalanolidas A ir PMPA. Tinkamiausi proteazės inhibitoriai, tinkantys naudoti aukščiau minėtame ŽIV infekcijos gydymo būde, yra pasirinkti iš grupės: sakvinaviras, ritonaviras, indinaviras, amprenaviras, nelfinaviras, palinaviras, BMS-232623, GS3333, KNI-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, vX-175, MK-944 ir VX-478; CCR-5 inhibitorius yra pasirinktas iš TAK-779 (Takeda), SC-351125 (SCH-C, Schering) ir SCH-D (Schering), o suliejimo inhibitorius yra pasirinktas iš T-20 ir T1249.

Dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante atvirkštinės transkriptazės inhibitorius yra pasirinktas iš grupės: AZT, efavirenzas ir 3TC, o proteazės inhibitorius yra pasirinktas iš grupės: sakvinaviras, ritonaviras, nelfinaviras ir indinaviras.

Pačiame tinkamiausiame įgyvendinimo variante atvirkštinės transkriptazės inhibitorius yra AZT.

Kitame pačiame tinkamiausiame įgyvendinimo variante proteazės inhibitorius yra indinaviras.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiamas farmacinis rinkinys, tinkantis ŽIV infekcijai gydyti, į kurį įeina terapiškai efektyvus kiekis:

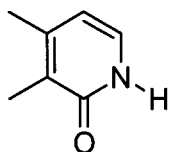
(a) (I) formulės junginio ir

(b) bent vieno junginio, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitorių ir ŽIV proteazės inhibitorių, viename arba keliuose steriliuose konteineriuose.

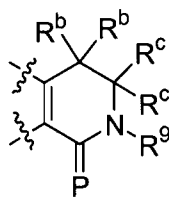
Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami nauji tricikliniai 2-piridonai, skirti panaudoti terapijoje.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiamas naujų triciklinių 2-piridonų panaudojimas vaisto, skirto ŽIV infekcijai gydyti, gamyboje.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose žiedas A yra



Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose žiedas A yra



Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^1 yra CF_3 , CF_2CH_3 ir CHF_2 .

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^1 yra pasirinktas iš grupės: CF_3 , C_2F_5 , CF_2CH_3 , CHF_2 , CH_2F ir ciklopropilas.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^1 yra metilas, etilas, propilas, i-propilas ir butilas.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^1 yra CN ir hidroksimetilas.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f} , C_{1-5} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-5} alkenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-5} alkinilas, turintis 0-1 pakaitą R^4 , C_{3-6} cikloalkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d} , ir 3-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S, turinti 0-2 pakaitus R^{3d} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oksazolilo, 2-tiazolilo, 4-izoksazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioksolanilo ir 1,3-dioksanilo;

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f} , C_{1-3} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-3} alkenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-3} alkinilas, turintis 0-1 pakaitą R^4 , ir C_{3-6} cikloalkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d} .

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f} , C_{1-3} alkilas, turintis 1 pakaitą R^4 , C_{2-3} alkenilas, turintis 1 pakaitą R^4 , ir C_{2-3} alkinilas, turintis 1 pakaitą R^4 .

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3f} , metilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , propilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 2-propenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 2-propinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , ir ciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3d} ;

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3f} , metilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , propilas, turintis 0-1 pakaitą R^4 , etenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 2-propinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 .

Dar kitame įgyvendinimo variante R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3f} , metilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , ir etilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 .

Dar kitame įgyvendinimo variante R^2 yra R^{2c} .

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, -CN, -OH, -OR¹¹, -O(CO)-R¹³, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, S(O)₂R¹¹ ir -NR¹²R^{12a}.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, -OH, -CN, -OR¹¹, -O(CO)-R¹³, ir -NR¹²R^{12a}, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹ ir -OS(O)₂metilas.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, CN, -OH, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹ ir -NR¹²R^{12a}.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , C_{3-6} karbociklas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , fenilas, turintis 0-5 pakaitus R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S, turinti 0-2 pakaitus R^{3e} .

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , C_{3-5} karbociklas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S, turinti 0-1 pakaitą R^{3e} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oksazolilo, 2-tiazolilo, 4-izoksazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioksolanilo ir 1,3-dioksanilo.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, ciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , 1-metilciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , ciklobutilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-1 pakaitą R^{3e} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš

grupės: 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 2-imidazolilas, pirazolilas, triazolilas, 1,3-dioksolanilas ir 1,3-dioksanilas;

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , ciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , 1-metilciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , ciklobutilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-1 pakaitą R^{3e} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš grupės: 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 2-imidazolilas, pirazolilas, triazolilas, 1,3-dioksolanilas ir 1,3-dioksanilas;

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^8 yra H.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante yra pateikiami junginiai, kuriuose R^9 yra H, metilas, etilas, propilas ir i-propilas.

Išradimas gali būti įgyvendintas kitomis specifinėmis formomis, nenukrypstant nuo jo prasmės arba jo esminių savybių. Šis išradimas taip pat apima visus tinkamiausių čia pažymėtų aspektų derinius. Suprantama, kad bet kuris ir visi šio išradimo įgyvendinimo variantai gali būti priimti kartu su bet kuriuo kitu įgyvendinimo variantu, aprašant papildomus dar tinkamesnius įgyvendinimo variantus. Be to, bet kuris įgyvendinimo varianto elementas gali būti sujungiamas su bet kuriuo kitu arba visais kitais elementais iš bet kurio įgyvendinimo varianto, aprašant papildomus įgyvendinimo variantus.

Apibrėžimai

Turėtų būti suprantama, kad šio išradimo junginiai turi asimetriškai pakeistą anglies atomą ir gali būti išskirti optiškai aktyviomis arba raceminėmis formomis. Specialistams žinoma kaip galima pagaminti optiškai aktyvias formas, pavyzdžiui, išskirstant racemines formas, arba sintezės būdu iš optiškai aktyvių pradinių medžiagų. Turimos galvoje visos chiralinės, diastereomerinės, raceminės formos ir šios struktūros visos geometrinės formos, jeigu konkreči stereochemija arba izomerinė forma nėra nurodyta. Visi parodytų arba aprašytų junginių tautomerai taip pat yra laikomi šio išradimo dalimi.

Čia naudojant terminą “tricikliniai 2-piridonai” turima galvoje 5,10-dihidro-2H-benzo[b][1,7]naftiridin-1-onai, kuriuos atstovauja I formulės junginiai.

Laikoma, kad šio išradimo gavimo būduose reakcijos vykdomos bent jau daugelio gramų mastu, kilogramų mastu, daugelio kilogramų mastu arba pramoniniu mastu. Daugelio gramų mastas čia yra suprantamas kaip tinkamiausias mastas, kai bent vienos iš pradinių medžiagų yra mažiausiai 10 gramų arba daugiau, geriau mažiausiai 50 gramų arba daugiau, dar geriau mažiausiai 100 gramų arba daugiau. Daugelio kilogramų mastas čia yra suprantamas kaip mastas, kai yra naudojama bent vienos iš pradinių medžiagų daugiau nei 1 kilogramas. Laikoma, kad pramoninis mastas yra toks, kuris yra kitoks nei laboratorinis mastas, ir kurio pakanka, kad būtų pagaminama pakankamai produkto arba klinikiniams tyrimams, arba pateikti vartotojams.

Laikoma, kad šis išradimas apima visus šio išradimo junginiuose esančius izotopus. Izotopai yra tokie atomai, kurie turi tą patį atominį numerį, bet skirtingas mases. Kaip bendrieji pavyzdžiai be apribojimų, į vandenilio izotopus įeina tritis ir deuteris. Į anglies izotopus įeina C-13 ir C-14.

Terminas “turintis pakaitų” reiškia, kad bet kuris vienas arba daugiau vandenilių prie nurodytų atomų yra pakeisti nurodytos grupės pasirinkta forma, su išlyga, kad yra neviršijamas nurodyto atomo normalus valentingumas, ir kad toks pakeitimas duoda stabilų junginį. Kai pakaitas yra ketogrupė (t.y. =O), tada prie vieno atomo yra pakeisti du vandeniliai. Kai yra sakoma, kad žiedinė sistema (pvz. karbociklinė arba heterociklinė) kaip pakaitą turi karbonilo grupę arba dvigubąjį ryšį, turima galvoje, kad karbonilo grupė arba dvigubasis ryšys yra žiedo dalis (t.y. yra žiede)

Kai bet koks kintamasis (pvz. R^b) atsiranda daugiau nei vieną kartą bet kurioje junginio sudedamojoje dalyje arba formulėje, jo apibrėžimas kiekvienu atveju yra nepriklausomas nuo jo apibrėžimo kiekvienu kitu atveju. Taigi, pavyzdžiui, jeigu parodyta, kad grupė turi 0-2 pakaitus R^4 , tai ši grupė gali turėti iki dviejų R^4 pakaitų, o R^4 kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš nurodytų R^4 reikšmių. Be to, pakaitų ir/arba kintamųjų deriniai yra leistini tikrai tokie, kurie duoda stabilus junginius.

Kai yra parodyta, kad jungtis su pakaitu kerta jungtį, jungiančią du žiedo atomus, tai toks pakaitas gali būti prijungtas prie bet kurio žiedo atomo. Kai yra duotas pakaitas, nenurodant atomo, per kurį toks pakaitas yra prijungtas prie likusios duotos formulės junginio dalies, tada toks pakaitas gali būti prijungtas per bet kurį tokio pakaito atomą. Pakaitų ir/arba kintamųjų deriniai yra leistini tikrai tokie, kurie duoda stabilus junginius.

Toliau duodami terminai ir išsireiškimai čia turi tokias reikšmes.

Čia naudojamas terminas "alkilas" reiškia ir šakotosios, ir tiesiosios grandinės sočiųjų alifatinių angliavandenilių grupes, turinčias nurodytą anglies atomų skaičių. Iliustracijai, turima omenyje, kad terminas " C_{1-10} alkilas" arba " C_1-C_{10} alkilas" apima C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 ir C_{10} alkilo grupes. Laikoma, kad " C_{1-4} alkilas" apima C_1 , C_2 , C_3 ir C_4 alkilo grupes. Alkilų pavyzdžiais yra, bet jais neapsiribojama, metilas, etilas, n-propilas, i-propilas, n-butilas, antr.-butilas, t-butilas, n-pentilas ir antr.-pentilas. Laikoma, kad "halogenalkilas" apima ir šakotosios, ir tiesiosios grandinės sočiųjų alifatinių angliavandenilių grupes, turinčias nurodytą anglies atomų skaičių, kaip pakaitus turinčius 1 arba daugiau halogenų (pvz $-C_vR_w$, kur v = nuo 1 iki 3, o w = nuo 1 iki $(2v+1)$). Halogenalkilų pavyzdžiais yra, bet jais neapsiribojama, trifluormetilas, trichlormetilas, pentafluoretilas ir pentachloretilas. "Alkoksigrupė" reiškia aukščiau apibūdintą alkilo grupę su nurodytu anglies atomų skaičiumi, prijungtą per deguonies tiltelį. Laikoma, kad C_{1-10} alkoksigrupė apima C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 ir C_{10} alkoksigrupes. Alkoksigrupių pavyzdžiais yra, bet jomis neapsiribojama, metoksi-, etoksi-, n-propoksi-, i-propoksi-, n-butoksi-, antr.-butoksi-, t-butoksi-, n-penoksi- ir antr.-pentoksi-grupės. Laikoma, kad "cikloalkilas" apima sočias žiedines grupes, tokias kaip ciklopropilas, ciklobutilas arba ciklopentilas. Laikoma, kad C_{3-7} cikloalkilas apima C_3 , C_4 , C_5 , C_6 ir C_7 cikloalkilo grupes. Laikoma, kad "alkenilas" apima arba tiesiosios, arba šakotosios konfigūracijos angliavandenilių grandines ir vieną arba daugiau nesočiųjų anglies-anglies ryšių, kurie gali būti bet kurioje stabilioje grandinės padėtyje, tokias kaip etenilas, propenilas ir panašias. Turima omenyje, kad C_{2-10} alkenilas apima C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 ir C_{10} alkenilo grupes. Laikoma, kad "alkinilas" apima arba tiesiosios, arba šakotosios konfigūracijos angliavandenilių grandines ir vieną arba daugiau trigubųjų anglies-anglies ryšių, kurie gali būti

bet kurioje stabilioje grandinės padėtyje, tokias kaip etinilas, propinilas ir panašias. Turima omenyje, kad C_{2-10} alkinilas apima C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 ir C_{10} alkinilo grupes.

Čia naudojami "Hal" arba "halogenas" reiškia fluorą, chlorą, bromą ir jodą. Naudojamas terminas "priešjonis" reiškia mažas, neigiamai įkrautas daleles, tokias kaip chloridas, bromidas, hidroksidas, acetatas, sulfatas ir panašios.

Čia naudojamas terminas "arilas" arba "aromatinė liekana" reiškia aromatinę liekaną, turinčią nurodytą anglies atomų skaičių, tokią kaip fenilas arba naftilas. Čia naudojamas terminas "karbociklas" arba "karbociklinė liekana" reiškia bet kokią stabilų 3, 4, 5, 6 arba 7-narij monociklinį arba biciklinį arba 7, 8, 9, 10, 11, 12 arba 13-narij biciklinį arba triciklinį radikalą, ir bet kuris iš jų gali būti sotus, dalinai nesotus arba aromatinis. Tokių karbociklų pavyzdžiais yra, bet jais neapsiribojama, ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, adamantilas, ciklooktilas, [3.3.0]biciklooktanas, [4.3.0]biciklononanas, [4.4.0]biciklodekanas, [2.2.2]biciklooktanas, fluorenilas, fenilas, naftilas, indanilas, adamantilas arba tetrahidronaftilas.

Čia naudojamas terminas "heterociklas" arba "heterociklinė sistema" reiškia stabilų 5, 6 arba 7-narij monociklinį arba biciklinį arba 7, 8, 9 arba 10-narij biciklinį heterociklinį žiedą, kuris yra sotus, dalinai nesotus arba nesotus (aromatinis) ir kuris susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, įskaitant bet kokią biciklinę grupę, kurioje bet kuris iš aukščiau apibūdintų heterociklinių žiedų yra kondensuotas su benzeno žiedu. Esant reikalui, azoto ir sieros atomai gali būti oksiduoti. Okso-grupė gali būti pakaitas prie azoto heteroatomo, susidarant N-oksidiui. Šis heterociklinis žiedas gali būti prijungtas prie bet kokios grupės per bet kokią heteroatomą arba anglies atomą, kurie duoda stabilią struktūrą. Čia aprašyti heterocikliniai žiedai gali turėti pakaitus prie anglies arba azoto atomo, jeigu gautas junginys yra stabilus. Jeigu yra nurodyta, heterociklo azotas gali būti kvaternizuotas. Pageidautina, kad kai bendras S ir O atomų skaičius heterocikle yra didesnis už 1, tada šie atomai neturi būti greta vienas kito. Pageidautina, kad bendras S ir O atomų skaičius heterocikle būtų nedidesnis už 1. Laikoma, kad čia

naudojamas terminas "aromatinė heterociklinė sistema" reiškia stabilų 5, 6 arba 7-narį monociklinį arba biciklinį arba 7, 8, 9 arba 10-narį biciklinį heterociklinį aromatinį žiedą, kuris susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš N, O ir S. Pageidautina, kad bendras S ir O atomų skaičius aromatiname heterocikle būtų nedidesnis už 1.

Heterociklų pavyzdžiais yra, bet jais neapsiribojama, akridinilas, azocinilas, benzimidazolilas, benzofuranilas, benzotiofenilas, benzoksazolilas, benztiazolilas, benztriazolilas, benztetrazolilas, benzizoksazolilas, benzizotiazolilas, benzimidazolinilas, karbazolilas, 4aH-karbazolilas, karbolinilas, chromanilas, chromenilas, cinolinilas, dekahidrochinolinilas, 1,3-dioksolanilas, 1,3-dioksanilas, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilas, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofuranas, furanilas, furazanilas, imidazolidinilas, imidazolinilas, 1H-indazolilas, indolenilas, indolinilas, indolizinilas, indolilas, 3H-indolilas, izobenzofuranilas, izochromanilas, izoindazolilas, izoindolinilas, izoindolilas, izochinolinilas, izotiazolilas, izoksazolilas, morfolinilas, naftiridinilas, oktahidroizochinolinilas, oksadiazolilas, 1,2,3-oksadiazolilas, 1,2,4-oksadiazolilas, 1,2,5-oksadiazolilas, 1,3,4-oksadiazolilas, oksazolidinilas, oksazolilas, oksazolidinilas, pirimidinilas, fenantridinilas, fenantrolinilas, fenazinilas, fenotiazinilas, fenoksatiinilas, fenoksazinilas, ftalazinilas, piperazinilas, piperidinilas, piperidonilas, 4-piperidonilas, piperonilas, pteridinilas, purinilas, piranilas, pirazinilas, pirazolidinilas, pirazolinilas, pirazolilas, piridazinilas, piridooksazolas, piridoimidazolas, piridotiazolas, piridinilas, piridilas, pirimidinilas, pirolidinilas, pirolinilas, 2H-pirolilas, pirolilas, chinazolinilas, chinolinilas, 4H-chinolizinilas, chinoksalinilas, chinuklidinilas, tetrahydrofuranilas, tetrahydroizochinolinilas, tetrahydrochinolinilas, 6H-1,2,5-tiadiazinilas, 1,2,3-tiadiazolilas, 1,2,4-tiadiazolilas, 1,2,5-tiadiazolilas, 1,3,4-tiadiazolilas, tiantrenilas, tiazolilas, tienilas, tienotiazolilas, tienooksazolilas, tienoimidazolilas, tiofenilas, triazinilas, 1,2,3-triazolilas, 1,2,4-triazolilas, 1,2,5-triazolilas, 1,3,4-triazolilas ir ksantenilas. Taip pat įeina kondensuoti žiedai ir spiro-junginiai, turintys, pavyzdžiui, aukščiau minėtus heterociklus.

Čia naudojamas terminas "ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitorius" reiškia ir nukleozidinius, ir nenukležozidinius ŽIV atvirkštinės transkriptazės (RT) inhibitorius. Nukleozidinių RT inhibitorių pavyzdžiais yra, bet jais

neapsiribojama, AZT, ddC, ddT, d4T, PMPA ir 3TC. Nenukležozidinių RT inhibitorių pavyzdžiais yra, bet jais neapsiribojama, delavirdinas (Pharmacia ir Upjohn U90152S), efavirenzas (DuPont), nevirapinas (Boehringer Ingelheim), Ro 18893 (Roche), trovirdinas (Lilly), MKC-442 (Triangle), HBY 097 (Hoechst), HBY1293 (Hoechst), GW867 (Glaxo Wellcome), ACT (Korean Research Institute), UC-781 (Rega Institute), UC-782 (Rega Institute), TD4-2025 (Tosoh Co. Ltd.), MEN 10979 (Menarini Farmaceutici), AG1549 (S1153; Agouron), TMC-120, TMC-125 ir Calanolide A.

Čia naudojamas terminas "ŽIV proteazės inhibitorius" reiškia junginius, kurie inhibuoja ŽIV proteazę. Pavyzdžiais yra, bet jais neapsiribojama, sakvinaviras (Roche, Ro31-8959), ritonaviras (Abbott, ABT-538), indinaviras (Merck, MK-639), amprenaviras (Vertex/Glaxo Wellcome), nelfinaviras (Agouron, AG-1343), palinaviras (Boehringer Ingelheim), BMS-232623 (Bristol-Myers Squibb), GS3333 (Gilead Sciences), KNI-413 (Japan Energy), KNI-272 (Japan Energy), LG-71350 (LG Chemical), CGP-61755 (Ciba-Geigy), PD 173606 (Parke Davis), PD 177298 (Parke Davis), PD 178390 (Parke Davis), PD 178392 (Parke Davis), U-140690 (Pharmacia ir Upjohn), tipranaviras (Pharmacia ir Upjohn, U-140690), DMP-450 (DuPont), Ag-1776, VX-175, MK-944, VX-487 ir ABT-378. Papildomais pavyzdžiais yra ciklinės proteazės inhibitoriai, aprašyti WO93/07128, WO 94/19329, WO 94/22840 ir PCT paraiška Nr. US96/03426.

Čia naudojamas terminas "farmaciškai priimtinos druskos" reiškia aprašytų junginių darinius, kur pagrindinis junginys yra modifikuotas, pagaminant jo druskas su rūgštimis arba bazėmis. Farmaciškai priimtinių druskų pavyzdžiais yra, bet jomis neapsiribojama, bazinių liekanų, kaip antai aminių, druskos su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis; rūgštinių liekanų, kaip antai karboksirūgščių, druskos su šarmais arba organinės druskos ir panašios. Farmaciškai priimtinos druskos apima susidariusias pagrindinio junginio įprastas netoksiškas druskas arba ketvirtines amonio druskas, pavyzdžiui, su netoksiškomis neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis. Pavyzdžiui, tokios įprastos netoksiškos druskos yra druskos su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip hidrochlorido, hidrobromido, sulfato, sulfamo, fosfato, nitrato ir panašias; ir druskas, pagamintas su organinėmis rūgštimis, tokiais kaip acto, propiono, gintaro, glikolio, stearino, pieno,

obuolių, vyno, citrinų, askorbo, pamo, maleino, hidroksimaleino, fenilacto, glutamo, benzenkarboksirūgšties, salicilo, sulfanilo, 2-acetoksibenzenkarboksirūgšties, fumaro, toluensulfonrūgšties, metansulfonrūgšties, etandisulfonrūgšties, oksalo, izetiono, ir panašiomis.

Šio išradimo farmaciškai priimtinos druskos gali būti sintezuojamos iš pagrindinio junginio, kuris turi bazinę arba rūgštinę liekaną, įprastais cheminiais metodais. Bendrai imant, tokios druskos gali būti pagaminamos veikiant šių junginių laisvos rūgšties arba bazės formas stochiometrinio kiekiu atitinkamos bazės arba rūgšties vandenyje arba organiniame tirpiklyje arba abiejų mišinyje; paprastai geriausia veikti nevandeninėje terpėje, kaip antai eteriye, etilacetate, etanolyje, izopropanolyje arba acetonitrile. Tinkamų druskų sąrašus galima rasti *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, kuris čia duodamas kaip literatūros šaltinis.

Čia naudojamas išsireiškimas "farmaciškai priimtinas" reiškia tokius junginius, medžiagas, kompozicijas ir/arba dozuotas formas, kurios pagal medicinos nurodymus yra tinkamos naudoti sąlytyje su žmogaus ir gyvūnų audiniais ir neturi perdėto toksiškumo, nesukelia suerzinimo, alerginio atsako arba kitų problemų arba komplikacijų, proporcingų primtinam naudos/rizikos santykiui.

Kadangi yra žinoma, kad provaistai sustiprina daugelį pageidaujamų vaistų savybių (pvz. tirpumą, bioprieinamumą, apdirbimą ir t.t.), šio išradimo junginiai gali būti pateikiami provaisto forma. Taigi, laikoma, kad šis išradimas apima čia apibrėžtų junginių provaistus, jų padavimo būdus ir jų turinčias kompozicijas. Laikoma, kad "provaistai" apima bet kokius kovalentiškai prijungtus nešiklius, kurie paleidžia veiklų pagrindinį šio išradimo vaistą *in vivo*, kai toks vaistas yra įvedamas žinduoliui. Šio išradimo provaistai yra pagaminami modifikuojant junginyje esančias funkcines grupes tokiu būdu, kad modifikacijos yra suskaldomos arba rutininių manipuliacijų metu, arba *in vivo* iki pagrindinio junginio. Provaistai apima šio išradimo junginius, kuriuose hidroksilo, amino- arba sulfhidrilo grupės yra prijungtos prie bet kokios grupės, kuri, kai vaistas yra įvedamas žinduoliui, atsiskyla, atitinkamai susidarant laisvai hidroksilo, laisvai amino- arba laisvai sulfhidrilo grupei. Provaistų pavyzdžiais yra, bet jais neapsiribojama, šio išradimo junginių alkoholio ir amino funkcinių

grupių acetatai, formiatai ir benzoatai. Provaistų pavyzdžiais R^8 ir R^9 radikaluose yra C_{1-6} alkilkarbonilas, C_{1-6} alkoksigrupė, C_{1-4} alkoksikarbonilas, C_{6-10} ariloksigrupė, C_{6-10} ariloksikarbonilas, C_{6-10} arilmetilkarbonilas, C_{1-4} alkilkarboniloksi- C_{1-4} alkoksikarbonilas, C_6 -arilkarboniloksi- C_{1-4} alkoksikarbonilas, C_{1-6} alkilaminokarbonilas.

“Stabilus junginys” ir “stabili struktūra” reiškia junginį, kuris yra pakankamai atsparus, kad išlaikytų išskyrimą iš reakcijos mišinio iki reikiamo grynumo laipsnio ir sukomponavimą į veiksmingą terapinį agentą. Šis išradimas apima tik stabilius junginius.

Laikoma, kad terminas “turintis pakaitų” reiškia, kad vienas arba daugiau vandenilių prie nurodyto išsireiškime “turintis pakaitų” atomo yra pakeistas grupe iš nurodyto grupių rinkinio su išlyga, kad neviršijamas nurodyto atomo normalus valentingumas ir kad toks pakeitimas duoda stabilų junginį. Kai pakaitas yra ketogrupė (t.y. $=O$), tada prie atomo yra pakeisti du vandeniliai.

Laikoma, kad “terapiškai efektyvus kiekis” apima tokį kiekį vieno šio išradimo junginio arba apibrėžtų junginių derinio, arba šio išradimo junginio derinyje su kitais veikliaisiais ingredientais, kuris veiksmingai inhibuoja šeimininko ŽIV infekciją arba gydo ŽIV infekcijos simptomus. Geriausias junginių derinys yra sinerginis derinys. Sinergija, kaip aprašė, pavyzdžiui, Chou ir Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 22:27-55 (1984), atsiranda tada, kai junginių, skiriant juos derinyje, poveikis (šiuo atveju ŽIV replikacijos inhibavimas) yra didesnis už junginių, skiriamų kaip atskiri agentai, suminį poveikį. Bendrai imant, sinerginis efektas yra aiškiausiai pademonstruotas imant suboptimalias junginių koncentracijas. Sinergija gali būti mažesnio citotoksiškumo, padidinto priešvirusinio poveikio arba kai kurių naudingų derinio poveikių, lyginant su atskirais komponentais, prasme.

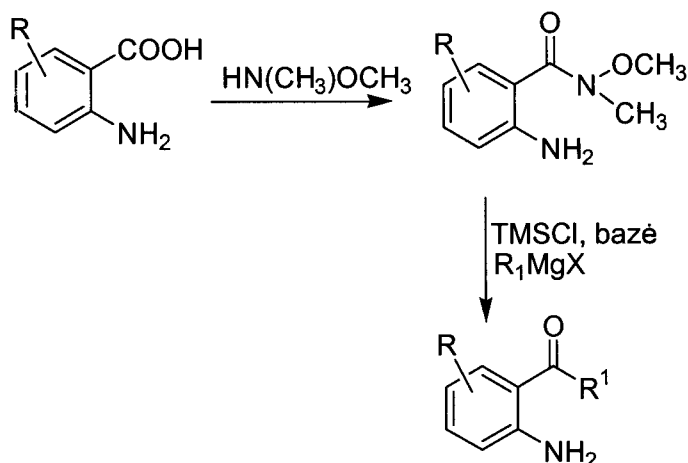
Čia naudojamas terminas “gydant” arba “gydymas” apima žinduolio, ypač žmogaus, ligos būklės gydymą ir apima: (a) ligos būklės atsiradimo žinduoliui prevenciją, ypač tada, kai toks žinduolis yra linkęs į ligą, bet ji dar nėra jam diagnozuota; (b) ligos būklės inhibavimą, t.y. jos vystymosi sustabdymą; ir/arba (c) ligos būklės palengvinimą, t.y. ligos būklės regresijos sukėlimą.

Kitos šio išradimo ypatybės paaiškės iš tolimesnio aprašymo ir įgyvendinimo variantų pavyzdžių, kurie yra duoti šio išradimo iliustracijai ir nelaikomi jį apribojančiais.

Sintezė

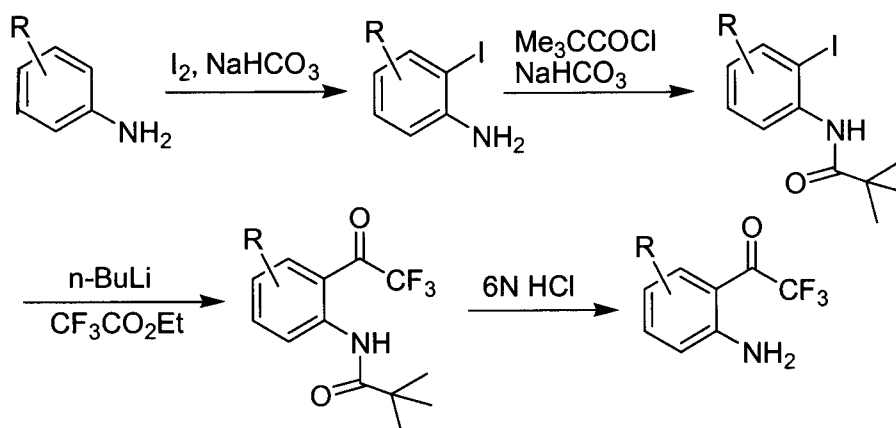
I formulės junginiai gali būti pagaminti naudojant toliau aprašytas reakcijas ir metodikas. Šios reakcijos yra vykdomos pritaikytuose prie naudojamų reagentų ir medžiagų, tinkamų vykdomoms transformacijoms atlikti, tirpikliuose. Organinės sintezės specialistai turėtų suprasti, kad molekulėje esanti funkcinė grupė turi būti tinkama siūlomai transformacijai. Tai kartais reikalauja sintezės stadijų tvarkos pakeitimo arba vienos ar kitos konkrečių procesų schemos pasirinkimo norimam išradimo junginiui gauti. Taip pat reikia pripažinti, kad planuojant sintezės kelią šioje srityje yra labai svarbu apgalvotai pasirinkti apsaugines grupes, naudojamas šiame išradime aprašytų junginių reaktingų funkcinų grupių blokavimui. Autoritetingas šaltinis, kuriame aprašoma daug alternatyvų patyrusiam praktikui, yra Greene and Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991).

1 schema



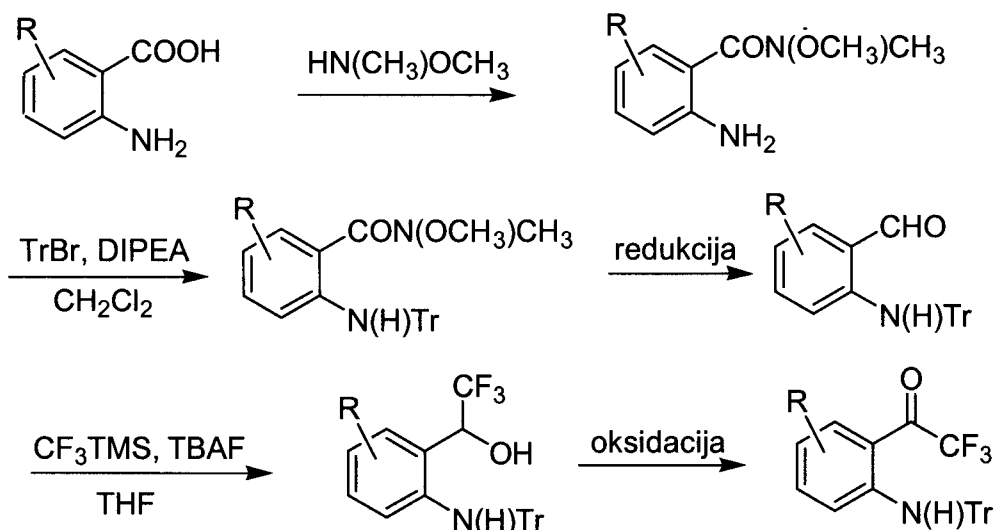
1 schema iliustruoja ketoanilinų gavimo iš atitinkamai pakeistos 2-aminobenzenkarboksirūgšties (kur R reiškia R^3 , R^{3a} , R^{3b} ir R^{3c}) būdą. Ši rūgštis yra paverčiama į jos N-metoksi-N-metilamido darinį, kuris tada gali būti atskeliamas, gaunant R^1 -pakeistą ketoną. Šie ketoanilinai yra tinkami tarpiniai junginiai išradimo junginiams gauti.

2 schema



2 schemeje aprašytas kitas ketoanilinų, šį kartą tam tikrą pakaitą turinčių anilinų, gavimo būdas. Po jodinimo ir aminogrupės blokavimo, gali būti įvesta grupė, tokia kaip trifluormetilas, naudojant stiprią bazę ir etilo trifluoracetatą. Deblokavus, gaunamas ketoanilinas. Specialistams yra žinomi kiti ketoanilinų gavimo būdai, pvz. Houpis et al., *Tetr. Lett.* 1994, 35(37), 6811-6814, kuris yra duodamas kaip literatūros šaltinis.

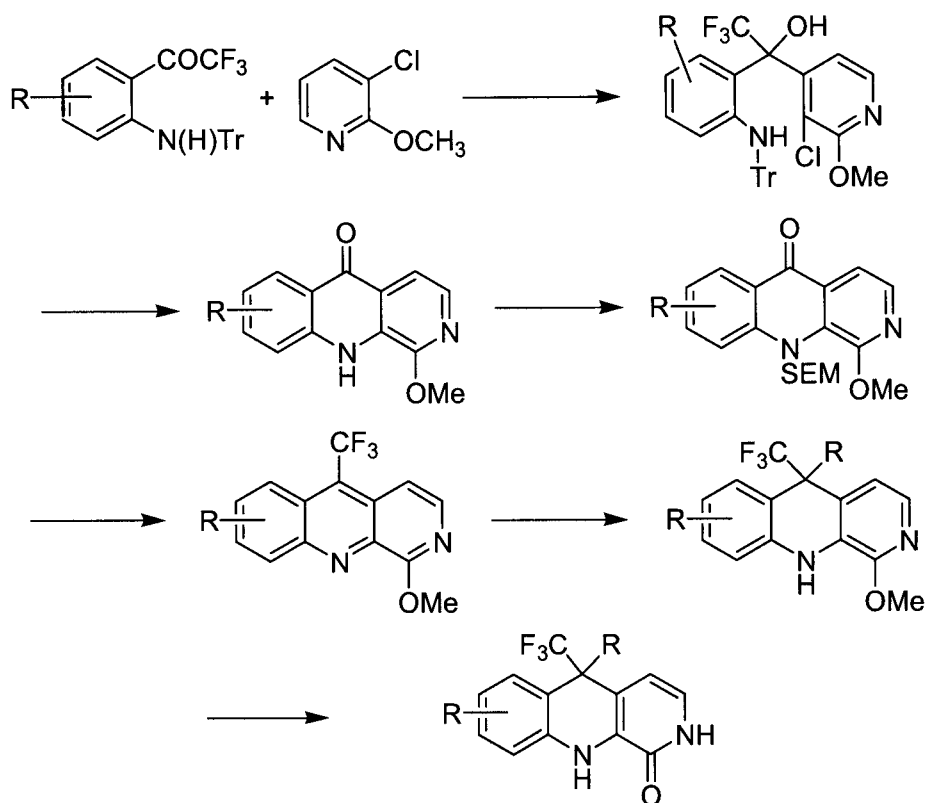
3 schema



Kitas 2-trifluoracetilanilinų gavimo būdas yra parodytas 3 schemeje. Gavus blokuotą aniliną, šis amidas yra redukuojamas ir įvedama trifluormetilo

grupė. Oksidinant oksidatoriumi, tokiu kaip MnO_2 , gaunamas tinkamas tarpinis produktas.

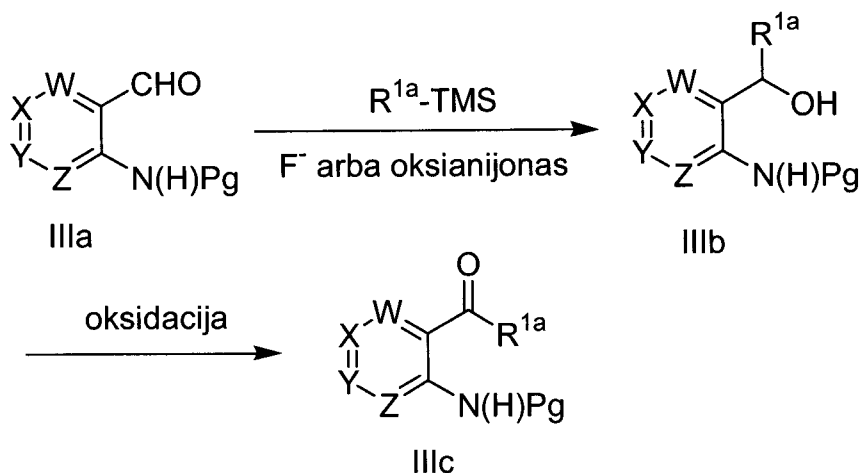
4 schema



4 schemeje aprašytas blokuoto anilino pavertimo tricikline struktūra būdas. Metalinant chlorpiridiną LDA, po to kondensuojant su trifluormetilketonu, gaunamas tretinis alkoholis. Ciklinimas į azoakridoną vykdomas kaitinant DMF su baze K_2CO_3 . Po blokavimo SEM-Cl, akridonas kondensuojamas su CF_3TMS ir Bu_4NF , gaunant pilnai aromatinį triciklą. Prijungus nukleofilus, kaip antai cianidą, ir organometalinius junginius, gaunami ketvirtiniai prijungimo produktai. Metoksipiridino dariniai paverčiami piridonais kaitinant su HCl arba HBr .

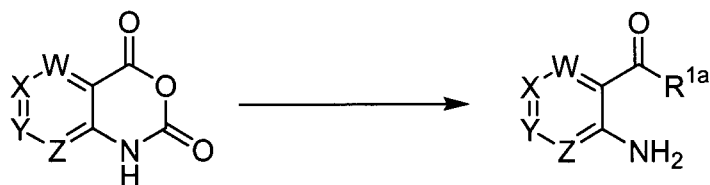
Nors aukščiau duotose schemose aprašyti benzoanalogų (t.y. kuriuose W, X, Y ir Z yra anglies atomai) gavimo būdai, specialistai gali juos modifikuoti taip, kad būtų gaunami įvairūs heterociklai, kuriuose W, X, Y arba Z yra azoto atomai.

5 schema



5 schema iliustruoja aminoketono IIIc gavimo konkrečias stadijas. Tarpinis junginys IIIb (R^{1a} yra pasirinktas iš CF_3 , CF_3CF_2 ir $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2$) yra tinkamas kai kuriems čia apibrėžtiems junginiams pagaminti. Pg yra aukščiau apibūdinta aminogrupę blokuojanti grupė, geriausia tritilas (trifenilmetilas). Blokuotas arba neblokuotas aminobenzaldehidas, geriausia blokuotas, yra veikiamas perfluoralkiltrimetilsilano, po to fluoro anijonu, geriausia tetrabutilamonio fluoridu. Tokiu pačiu būdu $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{TMS}$, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{TMS}$ taip pat gali būti naudojami atitinkamus pakaitus turintiems ketonams gauti. Taip pat gali būti naudojami kiti fluoro anijono šaltiniai, tokie kaip natrio fluoridas, kalio fluoridas, ličio fluoridas, cezio fluoridas, bei oksianijoninės medžiagos, tokios kaip kalio tert.-butoksidas, natrio metoksidas, natrio etoksidas ir natrio trimetilsilanolas. Gali būti naudojami aprotoniniai tirpikliai, tokie kaip DMF ir TMF, geriausia THF. Perfluoralkiltrimetilsilano kiekis gali būti nuo maždaug 1 iki maždaug 3 ekvivalentų ir ekvivalentinis kiekis fluoro anijono arba oksianijoninių medžiagų. Reakcija paprastai vykdoma maždaug $-20 - 50\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūrų intervale, geriau maždaug $-10 - 10\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūrų intervale, dar geriau apie $0\text{ }^\circ\text{C}$.

IIIb paversti į IIIc galima naudojant specialistams gerai žinomą oksidavimo agentą, tokį kaip MnO_2 , PDC, PCC, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, CrO_3 , KMnO_4 , BaMnO_4 , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ir RuO_4 . Tinkamiausias oksidatorius yra MnO_4 . Toks virsmas gali būti vykdomas aprotoniniame tirpiklyje, kaip antai THF, DMF, dichlormetane, dichloretane arba tetrachloretane, geriausia dichlormetane.



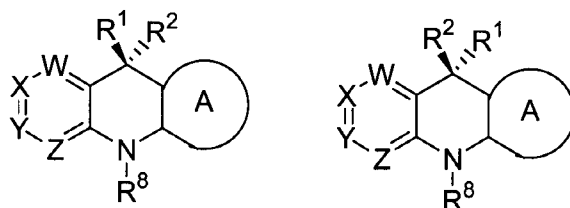
Apart 1 ir 2 schemose aprašytų ketoanilinų gavimo būdų, taip pat gali būti naudojamas izatoinių anhidridų nukleofilinis atidarymas, parodytas 6 schemeje. Ši reakcija gali būti vykdoma naudojant R^{1a} grupės anijoninį nukleofilą. Žr. Mack et al., *J. Heterocyclic Chem.* 1987, 24, 1733-1739; Copola et al., *J. Org. Chem.* 1976, 41(6), 825-831; Takimoto et al., *Fukuoka Univ. Sci. Reports*, 1985, 15(1), 37-38; Kadin et al., *Synthesis*, 1977, 500-501; Staiger et al., *J. Org. Chem.* 1959, 24, 1214-1219.

Pageidautina, kad izatoinio anhidrido stechiometrinis santykis su nukleofilu būtų nuo maždaug 1,0 iki 2,1 molinių ekvivalentų. Virsmui sukelti ir išskyrimo išėigai padidinti geriausia naudoti 1,0 ekv. arba daugiau (pvz. 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 arba 2,0) anijono (arba anijono pirmtako). Geriau naudoti nuo -20 iki $+35$ °C temperatūras; tinkamesnės temperatūros yra žemiau 0 °C, o geriausia -20 °C. Reakcijos yra vykdomos tol, kol pasibaigia, o šis laikas, tarp kitų sąlygų, priklauso nuo nukleofilo, tirpiklio ir temperatūros. Geriausia šį nukleofilinį prijungimą vykdyti THF, bet taip pat yra tinkamas bet koks kitas aprotoninis tirpiklis. Vienintelis kriterijus vykdyti reakcijai be tirpiklio yra aktyvus nukleofilinis anijonas.

Patentinėse publikacijose WO98/14436, WO98/45276 ir WO01/29037 aprašyti kiti atitinkamus pakaitus turinčių anilinų gavimo būdai, ir šios publikacijos yra duodamos kaip literatūros šaltiniai.

Šie ketoanilinai taip pat gali būti paversti į triciklinius junginius naudojant pavyzdžiuose aprašytas metodikas.

Vienas I formulės junginio enantiomeras gali turėti didesnį aktyvumą nei kitas. Taigi, abu toliau parodytos stereochemijos junginiai yra laikomi šio išradimo dalimi.



Jeigu yra reikalinga, raceminė medžiaga gali būti išskirstoma panaudojant HPLC su chiraline kolonėle arba atskyrimui naudojant atskiriantį agentą, tokį kaip kamfonio chloridas, kaip aprašyta Steven D. Young, et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995, 2602-2605.

Kitos šio išradimo ypatybės paaiškės iš tolimesnio aprašymo ir įgyvendinimo variantų pavyzdžių, kurie yra duoti šio išradimo iliustracijai ir nelaikomi jį apribojančiais.

P a v y z d ž i a i

Pavyzdžiuose naudojami sutrumpinimai yra tokie: "°C" – Celsijaus laipsniai, "d" – dubletas, "dd" – dubletų dubletas, "ekv." – ekvivalentas arba ekvivalentai, "g" – gramai arba gramai, "mg" – miligramas arba miligramai, "ml" – mililitras arba mililitrai, "H" – vandenilis arba vandeniliai, "val." – valanda arba valandos, "m" – multipletas, "M" – molinis, "min." – minutė arba minutės, "MHz" – megahercas, "MS" – masių spektrometrija, "BMR" – branduolių magnetinio rezonanso spektroskopija, "t" – tripletas, "TCL" – plonasluoksnė chromatografija, "CAN" – acto rūgšties anhidridas, "CDI" – karbonildiimidazolas, "DIEA" – diizopropiletilaminas, "DIPEA" – diizopropiletilaminas, "DMAP" – dimetilaminopiridinas, "DME" – dimetoksietanas, "EDAC" – 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridas, "LAH" – ličio aliuminio hidridas, "TBAF" – tetrabutilamonio fluoridas, "TBS-Cl" – t-butildimetilsililchloridas ir "TEA" – trietilaminas.

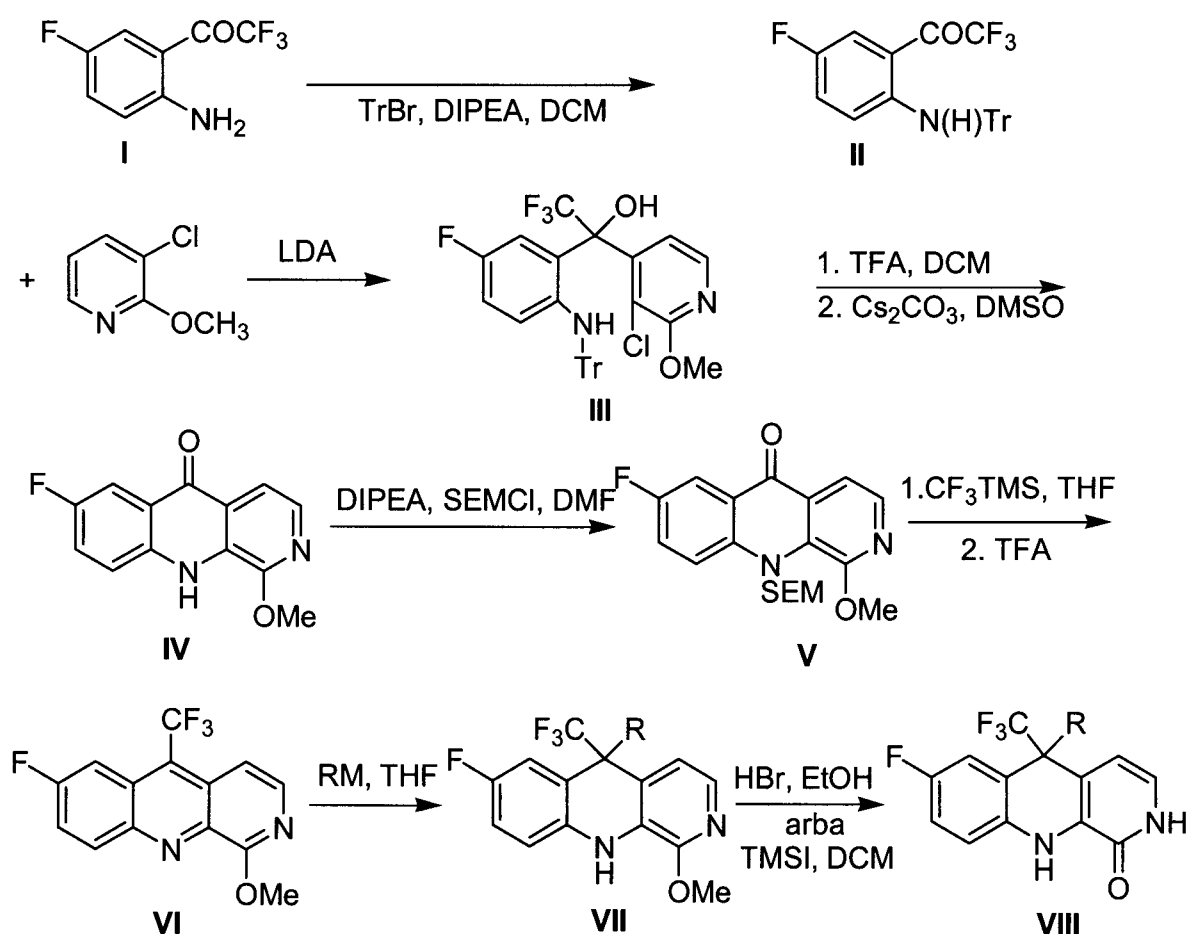
Visos reakcijos buvo vykdomos azoto atmosferoje kambario temperatūroje ir dauguma jų nebuvo optimizuotos. Reakcijų eiga buvo sekama TCL. Per naktį vykdomos reakcijos buvo todėl, kad joms įvykti užtektų laiko. Naudoti reagentai buvo tokie, kokie gauti. Dimetilformamidas, tetrahidrofuranas ir acetonitrilas buvo džiovinami molekuliniiais tinkleliais. Visi kiti tirpikliai buvo reagentinio grynumo markės. Etanolis ir metanolis buvo absoliutūs, o vanduo buvo dejonizuotas. Lydymosi temperatūros buvo nustatytos atviruose kapiliaruose Mel-Temp aparatu ir yra nekoreguotos. Kolonėlių chromatografija buvo vykdoma per silikagelį sparčiai chromatografijai. Išimtys bet kurioms iš aukščiau aprašytų sąlygų yra

pažymėtos tekste. Chiraliniai HPLC išskirstymai buvo vykdomi naudojant chiralines kolonėles, kurios davė >99 % EE grynumo enantiomerus.

Sintezės schemose, kurios eina po būdų, yra iliustruoti toliau duodami būdai. Nors schemas yra duotos konkretiems junginiams aprašyti, tie patys būdai buvo naudojami kitiems junginiams, kurie yra išvardinti pavyzdžių lentelėje, sintezuoti.

1 pavyzdys

VIII junginys, kuriame R = (6-metilpirid-2-il)metilas



A stadija: II junginio gavimas

I aminoketono I (19,4 g, 281 mmol) tirpalą dichlormetane (400 ml) kambario temperatūroje pridedama DIPEA (49 ml, 843 mmol), o po to tritilo bromido (30,3 g, 281 mmol), ir gautas mišinys maišomas kambario

temperatūroje 15 minučių. Šis reakcijos mišinys supilamas į 3N HCl ir ekstrahuojamas dichlormetanu (4x200 ml). Sumaišyti dichlormetano ekstraktai džiovinami bevandeniu Na_2SO_4 ir sukonzentravus vakuume gaunama 25 g II junginio (teorinis kiekis 126 g, 67 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,29 (pl.s, 1H), 7,43 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,3 (m, 15H), 6,78 (m, 1H), 6,25 (m, 1H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -69,34 (s, 3F), -128,28 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{NOF}_4$) C, H, N.

B stadija: III junginio gavimas

Į 2-metoksi-3-chlorpiridino (11,9 g, 83,1 mmol) tirpalą THF (600 ml) -78°C temperatūroje supilamas 2M LDA tirpalas THF (45,6 ml, 91,4 mmol), po to pridedama II junginio (37,35 g, 83,1 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas šilant iki kambario temperatūros 30 min. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų amonio chloridą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x200 ml). Sumaišyti ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 10 % EtOAc-heksanai) gaunama 25,9 g III junginio (teorinis kiekis - 74,1 g, 35 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,4-6,9 (m, 17H), 6,51 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).. ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,81 (pl.s, 3F), -128,36 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}_4$) C, H, N.

C stadija: IV junginio gavimas

Į III junginio (25,89 g, 43,65 mmol) tirpalą dichlormetane (225 ml) kambario temperatūroje pridedama TFA (225 ml), ir gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje vieną valandą. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų natrio rūgščiojo karbonato tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x200 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu Na_2SO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % EtOAc-heksanai) gaunama 14,28 g deblokuoto junginio (teorinis kiekis - 15,31 g, 93 %). ^1H BMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,10 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,27 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,99 (s, 3H).

^{19}F BMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -74,95 (pl.s, 3F), -122,01 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}_4$) C, H, N.

Į šio deblokuoto junginio (2,0 g, 5,70 mmol) tirpalą DMSO (40 ml) kambario temperatūroje pridedama cezio karbonato (9,29 g, 28,5 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas 120 °C temperatūroje 8 valandas. Šis reakcijos mišinys supilamas į 1N HCl ir kietos medžiagos nufiltruojamos. Liekana plaunama iš eilės vandeniu, etanoliu ir eteriu, ir išdžiovinus vakuume gaunama 1,12 g **IV** junginio (teorinis kiekis – 1,39 g, 81 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11,88 (pl.s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 1H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -119,46 (s, 3F), -145,79 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{OF}$) C, H, N.

D stadija: V junginio gavimas

Į **IV** junginio (2,31 g, 9,45 mmol) tirpalą DMF (40 ml) kambario temperatūroje pridedama DIPEA (8,24 ml, 47,3 mmol), po to SEMCl (3,35 ml, 18,9 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Šis reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x50 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu Na_2SO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % acetonas-heksanai) gaunama 5,04 g **V** junginio (teorinis kiekis – 5,21 g, 96 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,1-8,0 (m, 2H), 7,9-7,8 (m, 2H), 7,5-7,4 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 1,0 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -119,46 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{SiF}_4$) C, H, N.

E stadija: VI junginio gavimas

Į **V** junginio (5,04 g, 13,46 mmol) tirpalą THF (60 ml) kambario temperatūroje pridedama CF_3TMS (6,0 ml, 40,4 mmol), po to TBAF (4,04 ml, 4,04 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. Šis reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x100 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ,

ir sukonzentruojavus vakuume gaunama ruda alyva, kuri naudojama tolimesnėje stadijoje negryninta.

Šios rudos alyvos (negrynintas produktas, 13,46 mmol) tirpalas TFA (70 ml) maišomas kambario temperatūroje 30 minučių. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama THF (70 ml), metanolyje (70 ml) ir sočiame natrio rūgščiajame karbonate (70 ml), ir gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 5 minutes. Šis reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x100 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami MgSO_4 , ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas 20-30 % EtOAc-heksanai) gaunama 3,52 g **VI** junginio (teorinis kiekis – 3,99 g, 93 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,6-8,5 (m, 1H), 8,1-8,0 (m, 2H), 7,8-7,6 (m, 1H), 4,32 (s, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -52,42 (s, 3F), -104,57 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

F stadija: VII formulės junginio gavimas ($R = (6\text{-metilpirid-2-il})\text{metilas}$)

Į lutidino (275 μl , 2,36 mmol) tirpalą THF (3 ml) -78°C temperatūroje supilamas 2M LDA tirpalas THF (1,18 ml, 2,36 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 15 minučių. Po to pridedama **VI** junginio (175 mg, 0,59 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 30 minučių. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NH_4Cl ir po to paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 , ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 30 mg **VIIa** junginio (teorinis kiekis – 238 mg, 13 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,3 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,8-6,6 (m, 2H), 6,4 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,02 (s, 3F), -122,84 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

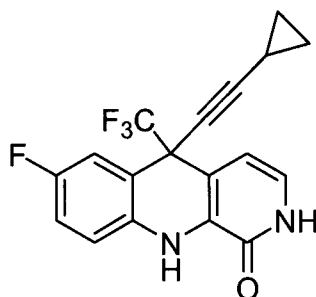
G stadija: VIII formulės junginio gavimas ($R = (6\text{-metilpirid-2-il})\text{metilas}$)

Į **VII** junginio ($R = (6\text{-metilpirid-2-il})\text{metilas}$) (30 mg, 0,074 mmol) tirpalą etanolyje (1 ml) įpilama 48 % vandeninio HBr tirpalo (1 ml) ir gautas reakcijos

mišinys virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 1,5 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaHCO_3 tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas EtOAc) gaunama 23 mg **VIII** junginio ($R = (6\text{-metilpirid-2-il})\text{metilas}$) (teorinis kiekis – 29 mg, 79 %). ^1H BMR (300 MHz, acetonas- d_6) δ 8,15 (pl.s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,0-6,85 (m, 2H), 6,8-6,75 (m, 1H), 6,5-6,6 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 2,23 (s, 3H). ^{19}F BMR (282 MHz, acetonas- d_6) δ -76,08 (s, 3F), -124,98 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

2 pavyzdys

VIII junginys, kuriame $R = \text{ciklopropilacetenilas}$



F stadija: VII formulės junginio gavimas ($R = \text{ciklopropilacetenilas}$)

Į ciklopropilacetileno (167 μl , 1,52 mmol) tirpalą THF (2 ml) 0 °C temperatūroje pridedama 1,6 M $n\text{BuLi}$ tirpalo THF (0,85 ml, 1,36 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 20 minučių. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki –78 °C, pridedama **VI** junginio (100 mg, 0,34 mmol), gautas reakcijos mišinys sušildomas iki 0 °C ir maišomas kambario temperatūroje keletą valandų. Šis reakcijos mišinys skaldomas sočiu NH_4Cl , supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 30 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 238 mg, 13 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,8 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,5 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 9,85- 6,8 (m, 1H), 6,75 (pl.s, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,4 (m, 2H),

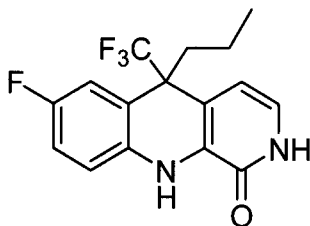
0,9 (m, 2H), 0,8 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -77,30 (s, 3F), -122,50 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OF}_4$ (M+H) $^+$: 363,1121, rasta 363,1128.

G stadija: VIII formulės junginio gavimas (R = ciklopropilacetilenilas)

[VII junginio (R = ciklopropilacetilenilas) (18 mg, 0,05 mmol) tirpalą dichlormetane (1 ml) kambario temperatūroje pridedama TMSI (100 μl 1M tirpalo dichlormetane, 0,01 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Šis reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 , ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % EtOAc-heksanai) gaunama 3 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 17 mg, 18 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (m, 1H), 7,35 (pl.s, 1H), 7,05-7,0 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,85-6,8 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,4 (m, 1H), 0,9 (m, 2H), 0,8 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -77,26 (s, 3F), -121,64 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}_4$ (M+H) $^+$: 349,0964, rasta 349,0939.

3 pavyzdys

VIII junginys, kuriame R = n-propilas



F stadija: VII formulės junginio gavimas (R = n-propilas)

[VI junginio (175 mg, 0,59 mmol) tirpalą THF (2 ml) -78 °C temperatūroje pridedama 2 M n-propilmagnio chlorido tirpalo eteriėje (1,48 ml, 2,95 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 15 minučių. Šis reakcijos mišinys skaldomas NH_4Cl , supilamas į vandenį ir

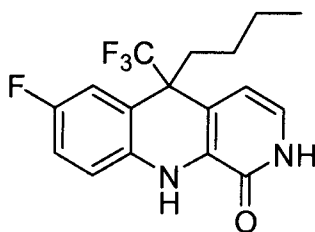
ekstrahuojamas etilacetatu (2x50 ml). Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % EtOAc-heksanai) gaunama 144 mg **VIIc** junginio (teorinis kiekis – 201 mg, 72 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,8 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,5 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,85- 6,8 (m, 1H), 6,75 (pl.s, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,4 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 0,8 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 76,15 (s, 3F), -122,88 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OF}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 341,1277, rasta 341,1282.

G stadija: VIII formulės junginio gavimas ($R = n\text{-propilas}$)

Į **VII** junginio ($R = n\text{-propilas}$) (144 mg, 0,42 mmol) tirpalą etanolyje (2 ml) kambario temperatūroje įpilama 48 % vandeninio HBr tirpalo (2 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1,5 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaHCO_3 tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 , ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 843 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 137 mg, 61 %). ^1H BMR (300 MHz, acetonas- d_6) δ 11,56 (pl.s, 1H), 8,74 (pl.s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,5-6,6 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,05 (m, 3H). ^{19}F BMR (282 MHz, acetonas- d_6) δ -76,48 (s, 3F), -124,44 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

4 pavyzdys

VIII junginys, kuriame $R = n\text{-butilas}$



F stadija: VII formulės junginio gavimas ($R = n\text{-butilas}$)

Į **VI** junginio (500 mg, 1,69 mmol) tirpalą THF (8 ml) -78 °C temperatūroje pridedamas 2 M $n\text{-butilmagnio chlorido}$ tirpalo eteryje (4,22 ml,

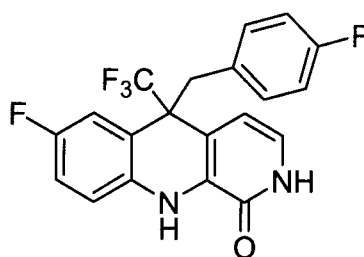
8,44 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 15 minučių. Šis reakcijos mišinys skaldomas NH_4Cl , supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x50 ml). Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 10 % EtOAc-heksanai) gaunama 377 mg **VII** junginio ($R = n\text{-butilas}$) (teorinis kiekis – 599 mg, 56 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,1 (m, 1H), 7,0-6,95 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,7 (pl.s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,8 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 0,8 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,12 (s, 3F), -122,86 (s, 1F). Analizė: ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

G stadija: VIII formulės junginio gavimas ($R = n\text{-butilas}$)

Į **VII** junginio ($R = n\text{-butilas}$) (64 mg, 0,18 mmol) tirpalą etanolyje (2 ml) kambario temperatūroje įpilama 48 % vandeninio HBr tirpalo (2 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 1,5 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaHCO_3 tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 , ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 36 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 61 mg, 59 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12,5 (pl.s, 1H), 7,55 (pl.s, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,0-6,8 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 0,8 (t, 3H, $J = 7$ Hz). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75,84 (s, 3F), -124,14 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

5 pavyzdys

VIII junginys, kuriame $R = 4\text{-fluorfenilmetilas}$



F stadija: VII formulės junginio gavimas ($R = 4\text{-fluorfenilmetilas}$)

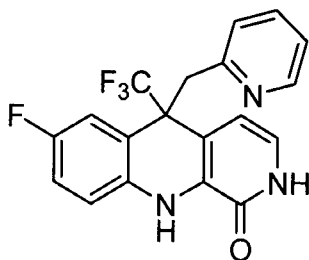
Į **VI** junginio (196 mg, 0,66 mmol) tirpalą THF (2 ml) -78 °C temperatūroje pridedama 0,25 M p-fluorfenilmagnio chlorido tirpalo eteriye (13,2 ml, 3,3 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 45 minutes. Šis reakcijos mišinys skaldomas NH_4Cl , supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x50 ml). Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % EtOAc-heksanai) gaunama 153 mg **VII** junginio (R = 4-fluorfenilmetilas) (teorinis kiekis – 268 mg, 57 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8-6,6 (m, 5H), 6,55 (pl.s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,7 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -74,25 (s, 3F), -116,27 (s, 1F), -122,53 (s, 1F). Analizė: ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OF}_5$) C, H, N.

G stadija: **VIII** formulės junginio gavimas (R = 4-fluorfenilmetilas)

Į **VII** junginio (R = 4-fluorfenilmetilas) (153 mg, 0,38 mmol) tirpalą etanolyje (4 ml) kambario temperatūroje įpilama 48 % vandeninio HBr tirpalo (2 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1,5 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaHCO_3 tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 , ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 89 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 149 mg, 60 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12,0 (pl.s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,85-6,7 (m, 5H), 6,55 (m, 1H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -73,89 (s, 3F), -116,01 (s, 1F), -121,68 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}_5$) C, H, N.

6 pavyzdys

VIII junginys, kuriame R = 2-piridilmetilas



F stadija: VII formulės junginio gavimas (R = (2-piridilmetilas))

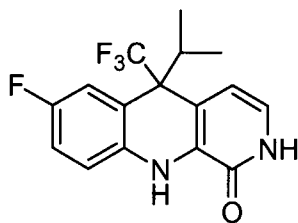
Į 2-pikolino (134 μ l, 1,36 mmol) tirpalą THF (2 ml) -78°C temperatūroje pridedama 2M LDA tirpalo THF (0,76 ml, 1,52 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 15 minučių. Po to pridedama VI junginio (100 mg, 0,34 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 30 minučių. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NH_4Cl ir po to paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 30 mg VII junginio (R = 2-piridilmetilas) (teorinis kiekis – 132 mg, 84 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,3 (d, 1H, J = 5 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,3 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8-6,6 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 4,02 (s, 3H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75,99 (s, 3F), -122,57 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

G stadija: VIII formulės junginio gavimas (R = (2-piridilmetilas))

Į VII junginio (R = (2-piridilmetilas)) (111 mg, 0,28 mmol) tirpalą etanolyje (2 ml) įpilama 48 % vandeninio HBr tirpalo (2 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1,5 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaHCO_3 tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - EtOAc) gaunama 77 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 105 mg, 73 %). ^1H BMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,7 (pl.s, 1H), 9,0 (pl.s, 1H), 8,3 (d, 1H, H = 4 Hz), 7,5 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,8 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,0 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74,98 (s, 3F), -123,69 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

7 pavyzdys

VIII junginys, kuriame R = i-propilas



F stadija: VII formulės junginio gavimas ($R = i\text{-propilas}$)

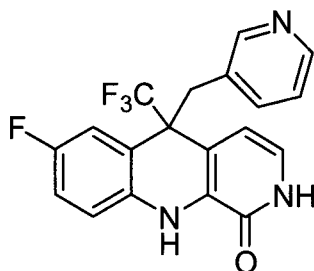
Į **VI** junginio (175 mg, 0,59 mmol) tirpalą THF (2 ml) $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje pridedama 2 M izopropilmagnio chlorido tirpalo eteryje (1,48 ml, 2,95 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 15 minučių. Šis reakcijos mišinys skaldomas NH_4Cl , supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x50 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % EtOAc-heksanai) gaunama 144 mg **VII** junginio ($R = i\text{-propilas}$) (teorinis kiekis – 201 mg, 72 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,6 (d, 1H, $J = 6\text{ Hz}$), 7,3 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 1,05 (m, 6H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -64,80 (s, 3F), -122,85 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OF}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 341,1277, rasta 341,1276.

G stadija: VIII formulės junginio gavimas ($R = i\text{-propilas}$)

Į **VII** junginio ($R = i\text{-propilas}$) (144 mg, 0,42 mmol) tirpalą etanolyje (2 ml) kambario temperatūroje įpilama 48 % vandeninio HBr tirpalo (2 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1,5 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaHCO_3 tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 63 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 137 mg, 46 %). ^1H BMR (300 MHz, acetonas- d_6) δ 11,0 (pl.s, 1H), 8,3 (pl.s, 1H), 7,4-7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 6,41 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 1,0 (m, 6H). ^{19}F BMR (282 MHz, acetonas- d_6) δ -65,46 (s, 3F), -124,43 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

8 pavyzdys

VIII junginys, kuriame R = 3-piridilmetilas



F stadija: VII formulės junginio gavimas (R = (3-piridilmetilas))

Į 3-pikolino (230 μ l, 2,36 mmol) tirpalą THF (3 ml) -78°C temperatūroje pridedama 2M LDA tirpalo THF (1,33 ml, 2,66 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 15 minučių. Po to pridedama VI junginio (175 mg, 0,59 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 30 minučių. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NH_4Cl ir po to paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 8 mg VII junginio (R = 3-piridilmetilas) (teorinis kiekis – 230 mg, 3 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, 1H, J = 5 Hz), 8,1 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,3 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,7 (m, 1H), 6,55 (pl.s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,75 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -74,42 (s, 3F), -122,7 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OF}_4$ (M+H) $^+$: 390,1230, rasta 390,1248.

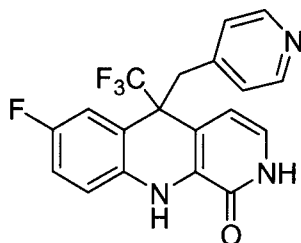
G stadija: VIII formulės junginio gavimas (R = (3-piridilmetilas))

Į VII junginio (R = (3-piridilmetilas) (8 mg, 0,02 mmol) tirpalą etanolyje (1 ml) įpilama 48 % vandeninio HBr tirpalo (1 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 1,5 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaHCO_3 tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir

sukoncentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 5 % MeOH-dichlormetanas gaunama 4 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 7,5 mg, 53 %). ^1H BMR (300 MHz, acetonas- d_6) δ 11,0 (pl.s, 1H), 8,4 (pl.s, 1H), 8,2 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4-7,2 (m, 2H), 7,15-7,0 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 3,95 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, acetonas- d_6) δ -74,81 (s, 3F), -124,05 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OF}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 376,1073, rasta 376,1060.

9 pavyzdys

VIII junginys, kuriame R = 4-piridilmetilas



F stadija: VII formulės junginio gavimas (R = (4-piridilmetilas))

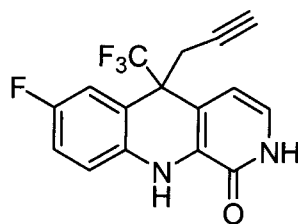
Į 4-pikolino (230 μl , 2,36 mmol) tirpalą THF (3 ml) $-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje pridedama 2M LDA tirpalo THF (1,33 ml, 2,66 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas $-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 15 minučių. Po to pridedama VI junginio (175 mg, 0,59 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas $-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 30 minučių. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NH_4Cl ir po to paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukoncentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 116 mg VII junginio (R = 4-piridilmetilas) (teorinis kiekis – 230 mg, 50 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, $J = 6\text{ Hz}$), 7,25 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,8-6,65 (m, 3H), 4,0 (s, 3H), 3,75 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -74,83 (s, 3F), -122,13 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

G stadija: VIII formulės junginio gavimas (R = (4-piridilmetilas))

[**VII** junginio ($R = (3\text{-piridilmetilas})$) (116 mg, 0,30 mmol) tirpalą etanolyje (2 ml) įpilama 48 % vandeninio HBr tirpalo (2 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1,5 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaHCO_3 tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - EtOAc) gaunama 93 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 113 mg, 82 %). ^1H BMR (300 MHz, acetonas- d_6) δ 10,65 (pl.s, 1H), 8,2 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1-6,9 (m, 4H), 6,6 (m, 1H), 3,95 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, acetonas- d_6) δ -75,45 (s, 3F), -124,13 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

10 pavyzdys

VIII junginys, kuriame $R = 3\text{-propinilas}$



F stadija: VII formulės junginio gavimas ($R = (3\text{-propinilas})$)

[1-TMS-1-propino (300 μl , 2,02 mmol) tirpalą THF (3 ml) -78°C temperatūroje pridedama 2M LDA tirpalo THF (1,14 ml, 2,28 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 20 minučių. Po to pridedama **VI** junginio (150 mg, 0,51 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 30 minučių. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NH_4Cl ir po to paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % EtOAc-heksanai) gaunama 102 mg **VII** junginio ($R = 3\text{-propinilas}$) (teorinis kiekis – 207 mg, 49 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (pl.s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,35 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75,68 (s, 3F), -123,05 (s, 1F). Didelės skiriamosios

gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $C_{20}H_{21}N_2OSiF_4$ (M+H)⁺: 409,1359, rasta 409,11365.

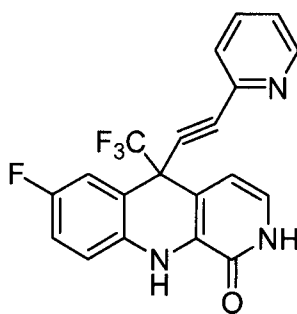
G stadija: VIII formulės junginio gavimas (R = (3-propinilas))

Į VII junginio (R = (3-propinilas)) (102 mg, 0,25 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) kambario temperatūroje pridedama TSMI (2 ml 1M tirpalo dichlormetane, 2 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas dichlormetanu (1x25 ml). Sumaišyti dichlormetaniniai ekstraktai džiovinami bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % EtOAc-heksanai) gaunama 66 mg trimetilsililo grupė blokuoto junginio (teorinis kiekis – 99 mg, 67 %). 1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,4 (pl.s, 1H), 7,5 (pl.s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,0-6,85 (m, 2H), 6,4 (d, 1H J = 7 Hz), 3,3 (m, 2H), 0,05 (s, 9H). ^{19}F BMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -75,37 (s, 3F), -122,19 (s, 1F). Analizė ($C_{19}H_{18}N_2OSiF_4$) C, H, N.

Į aukščiau minėto trimetilsililo grupė blokuoto junginio (66 mg, 0,17 mmol) tirpalą metanolyje (1 ml) kambario temperatūroje pridedama kalio karbonato (117 mg, 0,85 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas vieną valandą. Šis reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x50 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 34 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 55 mg, 82 %). 1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,4 (pl.s, 1H), 7,6 (pl.s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,0-6,9 (m, 2H), 6,4 (d, 1H J = 7 Hz), 3,3 (m, 2H), 1,8 (m, 1H). ^{19}F BMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -76,19 (s, 3F), -121,68 (s, 1F). Analizė ($C_{16}H_{10}N_2OF_4$) C, H, N.

11 pavyzdys

VIII junginys, kuriame R = 2-piridiletinilas



F stadija: VII formulės junginio gavimas (R = (2-piridiletinilas))

Į 2-etinilpiridino (157 μ l, 1,52 mmol) tirpalą THF (1,5 ml) -78°C temperatūroje pridedama 1,6 M nBuLi tirpalo THF (0,85 ml, 2,66 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 15 minučių. Po to pridedama VI junginio (175 mg, 0,59 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas šylant iki kambario temperatūros 30 minučių. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NH_4Cl ir po to paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 39 mg VII junginio (R = 2-piridiletinilas) (teorinis kiekis – 136 mg, 29 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (m, 1H), 7,8-7,7 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,4-7,25 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,85 (pl.s, 1H), 4,08 (s, 3H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,62 (s, 3F), -121,98 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

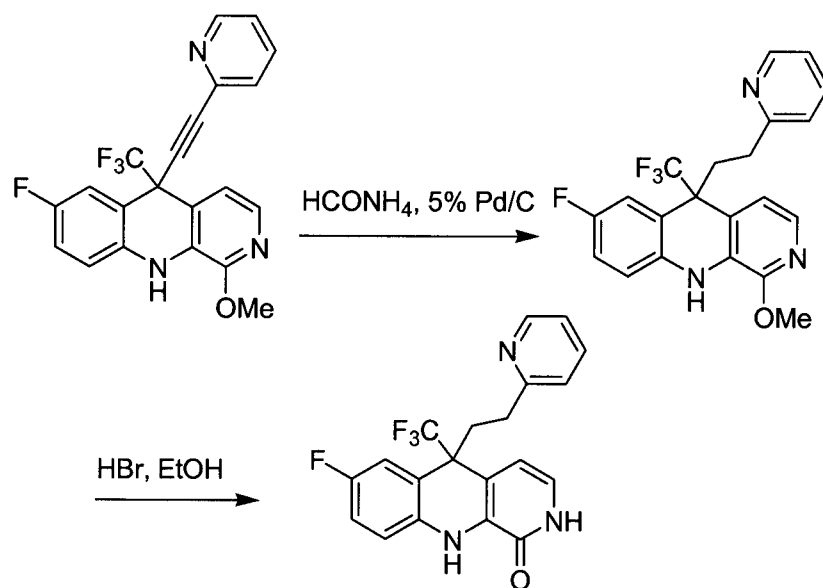
G stadija: VIII formulės junginio gavimas (R = (2-piridiletinilas))

Į VII junginio (R = (2-piridiletinilas)) (26 mg, 0,065 mmol) tirpalą dichlormetane (2,5 ml) kambario temperatūroje pridedama TMSI (1 ml 1M tirpalo dichlormetane, 0,01 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Šis reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - EtOAc) gaunama 9 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 25 mg, 36 %). ^1H BMR (300 MHz, acetonas- d_6) δ 11,45 (pl.s,

1H), 8,6 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,6-7,4 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 7 Hz). ^{19}F BMR (282 MHz, acetone- d_6) δ -75,54 (s, 3F), -123,67 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

12 pavyzdys

VIII junginys, kuriame R = 2-(2-piridil)etilas

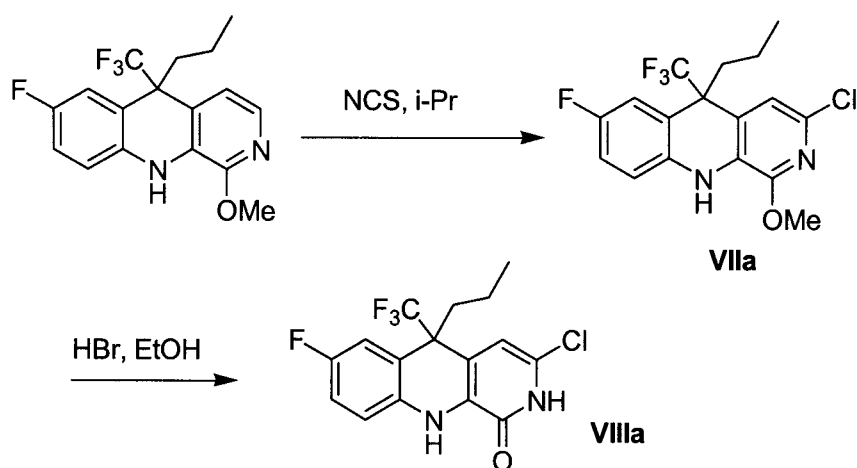


A stadija: VII formulės junginio gavimas (R = (2-piridiletinilas))

I VII junginio (R = (2-piridiletinilas)) (20 mg, 0,05 mmol) tirpalą etanolyje (1 ml) kambario temperatūroje pridedama amonio formiato (20 mg) ir Pd/C (20 mg) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 1,5 val. Šis reakcijos mišinys nufiltruojamas per cetitą ir filtratas sukonzentruojamas vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 40 % EtOAc-heksanai) gaunama 15 mg VII junginio (R = 2-piridiletilas) (teorinis kiekis – 20 mg, 75 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,5 (m, 1H), 7,7 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,5 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,8 (m, 1H), 6,75(pl.s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75,96 (s, 3F), -122,34 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OF}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 404,1386, rasta 404,1385.

B stadija: VIII formulės junginio gavimas (R = 2-(4-piridil)etilas)

Į VII junginio (R = (2-piridiletilas) (15 mg, 0,037 mmol) tirpalą etanolyje (1 ml) įpilama 48 % vandeninio HBr tirpalo (1 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 5 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaHCO₃ tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO₄ ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO₂, eliuentas - EtOAc) gaunama 5 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 15 mg, 36 %). ¹H BMR (300 MHz, acetonas-d₆) δ 10,9 (pl.s, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,3 (pl.s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,2-7,05 (m, 3H), 7,0 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,4 (d, 1H, J = 7 Hz), 2,95 (m, 2H), 2,6 (m, 2H). ¹⁹F BMR (282 MHz, acetonas-d₆) δ -76,49 (s, 3F), -124,17 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal C₂₀H₁₆N₃OF₄ (M+H)⁺: 390,1221, rasta 390,1221.

13 pavyzdys**VIIIa junginys**A stadija: VIIa junginio gavimas

Į VII junginio (R = n-propilas) (75 mg, 0,22 mmol) tirpalą i-Pr (2 ml) kambario temperatūroje pridedama NCS (30 mg, 0,22 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 2 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x50 ml).

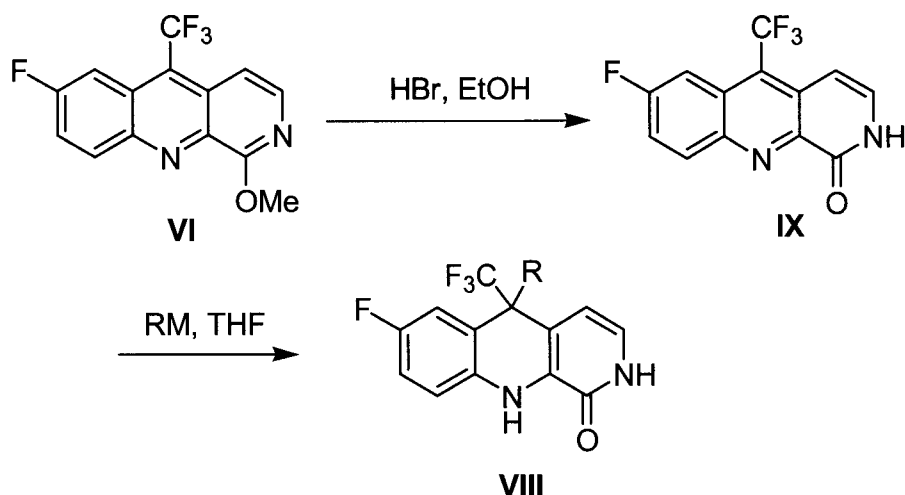
Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu Na_2SO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 10 % EtOAc-heksanai) gaunama 48 mg **VIIa** junginio (teorinis kiekis – 82 mg, 59 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,6 (pl.s, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,95 (m, 3H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,05 (s, 3F), -122,31 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OF}_4$ (M+H) $^+$: 375,0887, rasta 375,0883.

B stadija: VIIIa formulės junginio gavimas

Į **VIIa** junginio (48 mg, 0,13 mmol) tirpalą etanolyje (1 ml) įpilama 48 % vandeninio HBr tirpalo (1 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 1,5 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaHCO_3 tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % acetonas-heksanai) gaunama 14 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 47 mg, 30 %). ^1H BMR (300 MHz, acetonas- d_6) δ 8,4 (pl.s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,6 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,1 (m, 1H), 0,95 (m, 1H). ^{19}F BMR (282 MHz, acetonas- d_6) δ -76,58 (s, 3F), -124,11 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OCIF}_4$) C, H, N.

14 pavyzdys

VIII junginys, kuriame R = 3-propenilas



A stadija: IX junginio gavimas

Į VI junginio (100 mg, 0,34 mmol) tirpalą etanolyje (1 ml) kambario temperatūroje įpilama 48 % vandeninio HBr tirpalo (1 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1,5 val. Šis reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu, nufiltruojamas, kietos medžiagos perplaunamos vandeniu ir išdžiovinus vakuume gaunama geltona kieta medžiaga. Į šią kietą medžiagą pridedama tolueno ir išdžiovinus vakuume iki acetropinių vandens pėdsakų, gaunama 89 mg IX junginio (teorinis kiekis – 96 mg, 93 %). ^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (pl.s, 1H), 8,4 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 6,8 (m, 1H). ^{19}F BMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -52,44 (s, 3F), -105,16 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_2\text{OF}_4$ (M+H) $^+$: 283,0495, rasta 283,0492.

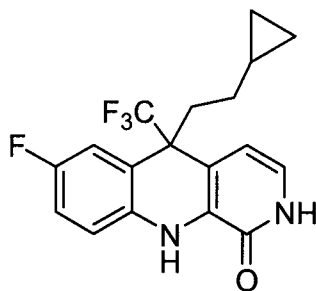
B stadija: VIII formulės junginio gavimas (R = 3-propenilas)

Į IX junginio (170 mg, 0,60 mmol) tirpalą THF (3 ml) -78°C temperatūroje pridedama 1M alkimagnio bromido tirpalo eteriėje (3,6 ml, 3,6 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 15 minučių. Šis reakcijos mišinys skaldomas sočiu NH_4Cl tirpalu, supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x50 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % EtOAc-heksanai) gaunama 37 mg

norimo junginio (teorinis kiekis – 195 mg, 19 %). ^1H BMR (300 MHz, acetonas- d_6) δ 12,4 (pl.s, 1H), 7,6 (pl.s, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,0-6,8 (m, 3H), 6,4 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 3,1 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, acetonas- d_6) δ -75,83 (s, 3F), -121,86 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

15 pavyzdys

VIII junginys, kuriame $R = 2\text{-ciklopropil-1-etilas}$

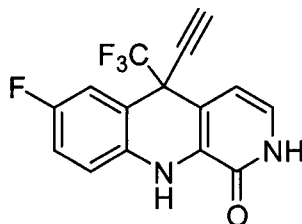


B stadija: VIII formulės junginio gavimas ($R = 2\text{-ciklopropil-1-etilas}$)

Į 2-ciklopropiletiljodido (614 mg, 3,15 mmol) tirpalą heksanuose (8 ml) -78°C temperatūroje pridedama 1,7 M $t\text{-BuLi}$ tirpalo THF (3,7 ml, 6,3 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 10 minučių. Įpilama eterio (8 ml) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Šis reakcijos mišinys vėl atšaldomas iki -78°C temperatūros, pridedama THF (8 ml), o po to IX junginio (178 mg, 0,63 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 30 minučių. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NH_4Cl ir po to paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuumu. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 45 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 222 mg, 20 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12,55 (pl.s, 1H), 7,6 (pl.s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1-6,9 (m, 3H), 6,45 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 2,5 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,7 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,05 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75,80 (s, 3F), -122,05 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

16 pavyzdys

VIII junginys, kuriame R = etinilas

**B stadija: VIII formulės junginio gavimas (R = etinilas)**

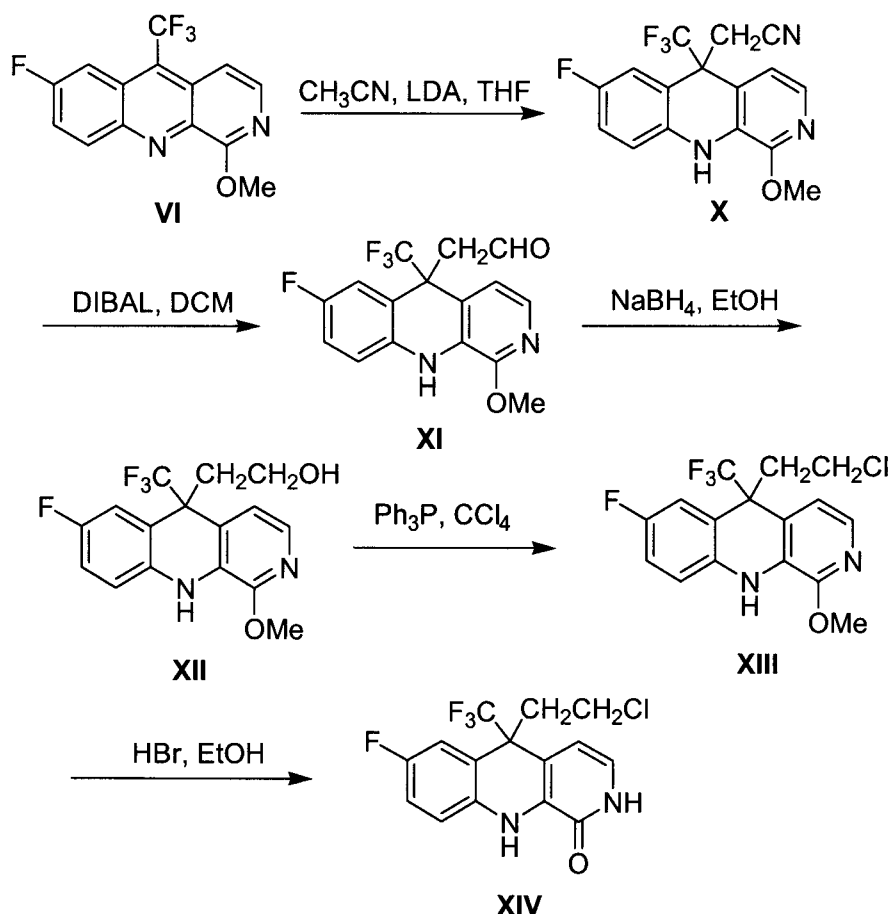
Į trimetilsililacetileno (432 μ l, 3,06 mmol) tirpalą THF (8 ml) 0 °C temperatūroje pridedama 1,6 M n-BuLi tirpalo THF (1,7 ml, 2,72 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 minučių. Po to pridedama IX junginio (192 mg, 0,68 mmol) suspensijos THF (2 ml), ir gautas reakcijos mišinys, šylant iki kambario temperatūros, maišomas per naktį. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NH₄Cl ir po to paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO₄ ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO₂, eliuentas - EtOAc) gaunama 74 mg trimetilsililo grupe blokuoto junginio (teorinis kiekis – 258 mg, 29 %). ¹H BMR (300 MHz, acetonas-d₆) δ 11,2 (pl.s, 1H), 8,8 (pl.s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 0,05 (s, 9H). ¹⁹F BMR (282 MHz, acetonas-d₆) δ -77,59 (s, 3F), -123,84 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal C₁₈H₁₇N₂OSiF₄ (M+H)⁺:381,1046, rasta 381,1055.

Į trimetilsililo grupe blokuoto junginio (74 mg, 0,19 mmol) tirpalą metanolyje (1 ml) pridedama kalio karbonato (131 mg, 0,95 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Šis reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO₄ ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO₂, eliuentas - 50 % EtOAc-heksanai) gaunama 9 mg norimo junginio (teorinis kiekis – 58 mg, 16 %). ¹H BMR (300 MHz, acetonas-d₆) δ 11,0 (pl.s, 1H), 8,6 (pl.s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,6 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,6 (s, 1H). ¹⁹F

BMR (282 MHz, acetonas- d_6) δ -77,98 (s, 3F), -123,95 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $C_{15}H_9N_2OF_4$ (M+H) $^+$:309,065101, rasta 309,063882.

17 pavyzdys

XIV junginys, kuriame R = 2-chloretilas



A stadija: X junginio gavimas

Į acetonitrilo (71 μ l, 1,36 mmol) tirpalą THF (2 ml) $-78^\circ C$ temperatūroje pridedama 2 M LDA tirpalo THF (0,76 ml, 1,52 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas $-78^\circ C$ temperatūroje 20 minučių. Po to pridedama **VI** junginio (100 mg, 0,34 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas $-78^\circ C$ temperatūroje 30 minučių. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NH_4Cl ir po to paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojami vakuume. Po

chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % EtOAc-heksanai) gaunama 100 mg **X** junginio (teorinis kiekis – 115 mg, 87 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,8 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,1 (m, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,5 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,48 (s, 3F), -121,2 (s, 1F). Analizė ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

B stadija: XI junginio gavimas

Į **X** junginio (100 mg, 0,3 mmol) tirpalą dichlormetane (1,5 ml) -78°C temperatūroje pridedama 1 M DIBAL tirpalo dichlormetane (0,45 ml, 0,45 mmol), ir gautas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 2 valandas. Šis reakcijos mišinys supilamas į 20 % KHSO_4 ir po to paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % EtOAc-heksanai) gaunama 43 mg **XI** junginio (teorinis kiekis – 102 mg, 42 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,5 (s, 1H), 7,7 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,1 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,5 (s, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,66 (s, 3F), -121,57 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 341,0913, rasta 341,0888.

C stadija: XII junginio gavimas

Į **XI** junginio (300 mg, 0,88 mmol) tirpalą etanolyje (5 ml) kambario temperatūroje pridedama natrio borhidrido (100 mg, 2,64 mmol) ir gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 minučių. Šis reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 20 % EtOAc-heksanai) gaunama 257 mg **XII** junginio (teorinis kiekis – 301 mg, 85 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,7 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,25 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 6,7 (pl.s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 2,7 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,51 (s, 3F), -122,31 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 343,1070, rasta 343,1072.

D stadija: XIII junginio gavimas

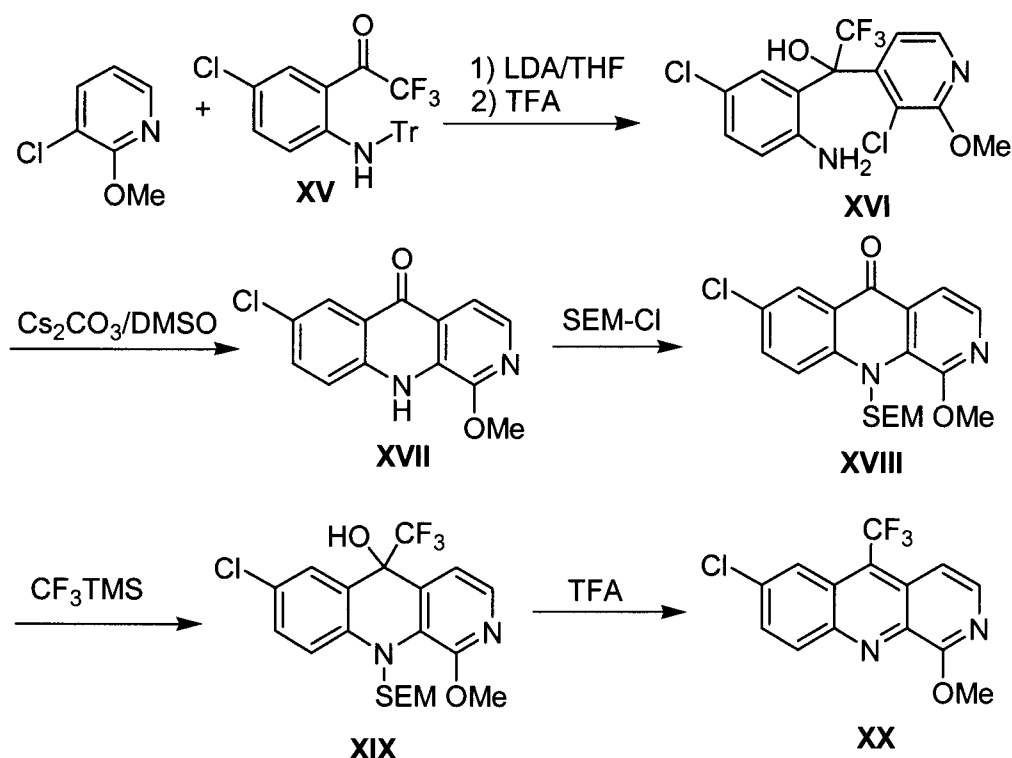
I **XII** junginio (250 mg, 0,73 mmol) tirpalą acetonitrile (3 ml) kambario temperatūroje pridedama trifenilfosfino (289 mg, 1,10 mmol), o po to anglies tetrachlorido (4 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Šis reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentravus vakuume gaunama 210 mg **XIII** junginio (teorinis kiekis – 263 mg, 80 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (pl.s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,9 (m, 2H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,45 (s, 3F), -121,76 (s, 1F). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OF}_4\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 361,0731, rasta 361,0748.

E stadija: XIV junginio gavimas

I **XIII** junginio (52 mg, 0,144 mmol) tirpalą etanolyje (1 ml) kambario temperatūroje pridedama 48 % HBr vandeninio tirpalo (1 ml), ir gautas reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 1,5 valandos. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaHCO_3 tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 25 ml). Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos (SiO_2 , eliuentas - 50 % acetonas-heksanai) gaunama 45 mg **XIV** junginio (teorinis kiekis – 50 mg, 90 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11,1 (pl.s, 1H), 8,6 (pl.s, 1H), 7,5-7,3 (m, 2H), 7,1-7,0 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 2,95 (m, 1H). ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,75 (s, 3F), -123,74 (s, 1F).

18-26 pavyzdžių junginiai gali būti pagaminami pagal toliau duodamas metodikas.

18 pavyzdys

A stadija:

[$-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūros diizopropilamino (3,3 ml, 23,6 mmol) tirpalą THF (100 ml) supilamas 1,6 M BuLi (16,1 ml, 23,6 mmol) tirpalas heksane. Pamašius reakcijos mišinį 0,5 val., supilamas 3-chlor-2-metoksipiridino (3,4 g, 23,6 mmol) tirpalas THF (2 ml). Pamašius 20 min., pridedama ketono (**XV**). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki $-50\text{ }^\circ\text{C}$, skaldoma sočiu NH_4Cl , praskiedžiama EtOAc ir plaunama 0,5 N HCl (3x), sočiu NaHCO_3 ir sočiu NaCl. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama, gaunant oranžinę alyvą (17,5 g). Ši alyva trinama su CH_2Cl_2 (30 ml) ir gaunama gelsva kieta medžiaga (12,7 g, 97 % išeiga), kuri veikiama TFA ir gaunamas detritilintas produktas **XVI** (5,9 g, 77 % išeiga).

B stadija:

Į 120 °C temperatūros Cs_2CO_3 (15 g) suspensiją DMSO (50 ml) per 1,5 val. sulašinamas **XVI** (5 g, 14,6 mmol) tirpalas DMSO (100 ml), po to kaitinama šioje temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir pridedama EtOAc (300 ml), vandens (150 ml) ir 1 N HCl (200 ml). Nusėda geltona kieta medžiaga, kuri nufiltruojama ir perplaunama vandeniu, o po to EtOAc. Išdžiovinus šį junginį 100 °C temperatūroje giliame vakuume per naktį, gaunamas **XVII** (2,83 g, 75 % išeiga).

C stadija:

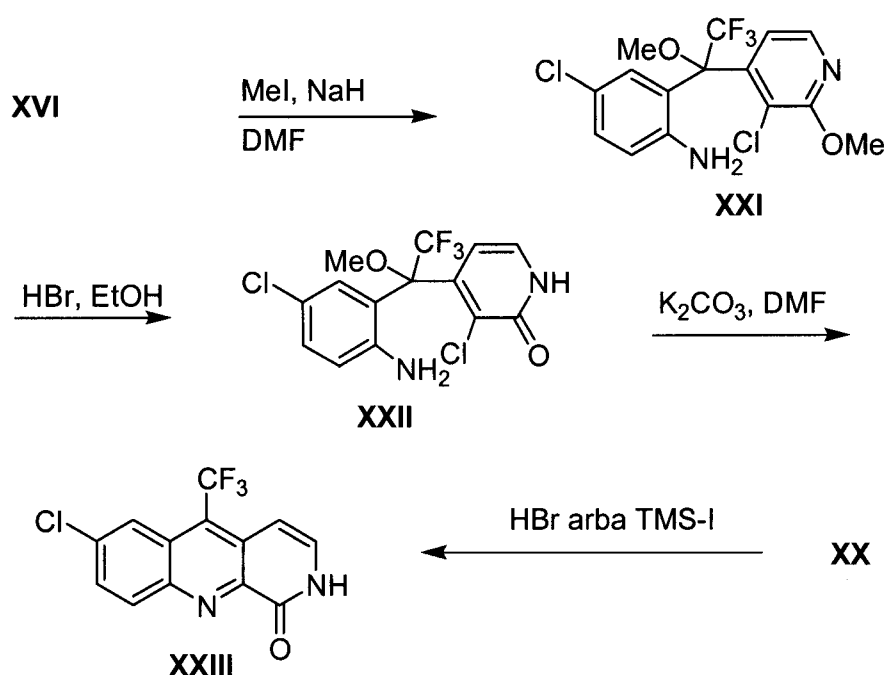
Į 0 °C temperatūros **XVII** (2,83 g, 10,9 mmol) ir SEM-Cl (6 ml, 33,9 mmol) suspensiją DMF (100 ml) pridedama 60 % NaH (1,33 g, 33,2 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 4 dienas. Šis mišinys praskiedžiamas EtOAc, plaunamas vandeniu (3x) ir sočiu NaCl tirpalu, ir nugarinus gaunama oranžinė alyva (6,85 g). Po chromatografijos ir perkristalinimo, gaunamas **XVIII**, kuris yra geltoni kristalai (3,72 g, 87 % išeiga).

D stadija:

Į 0 °C temperatūros **XVIII** (700 mg, 1,79 mmol) ir CF_3TMS (0,35 ml, 2,37 mmol) tirpalą THF (7 ml) supilamas 1 M TBAF tirpalas THF (0,2 ml, 0,2 mmol). po 10 minučių dar pridedama TBAF (0,3 ml, 0,3 mmol) sililo eterio desililinizui. Po apdorojimo vandeniu negryna alyva trinama su heksanais ir gaunamas **XIX**, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (518 mg, 63 % išeiga).

E stadija:

XIX (420 mg) tirpalas TFA maišomas 1,5 val. ir sukonzentruojamas gaunant alyvą. Ši alyva paskirstoma tarp EtOAc ir 1N NaOH, plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, ir nugarinus gaunamas **XX**, kuris yra geltona kieta medžiaga (264 mg, 93 % išeiga).



Kitas būdas

A-2 stadija:

Į $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros **XVI** (12 g, 32,7 mmol) ir MeI (3,3 ml, 53,6 mmol) tirpalą DMF (120 ml) pridedama 60 % NaH (1,44 g, 36 mmol) ir maišoma per naktį. Po apdorojimo vandeniu, chromatografijos ir trynimo gaunamas **XXI** (6,22 g, 50 % išeiga).

B-2 stadija:

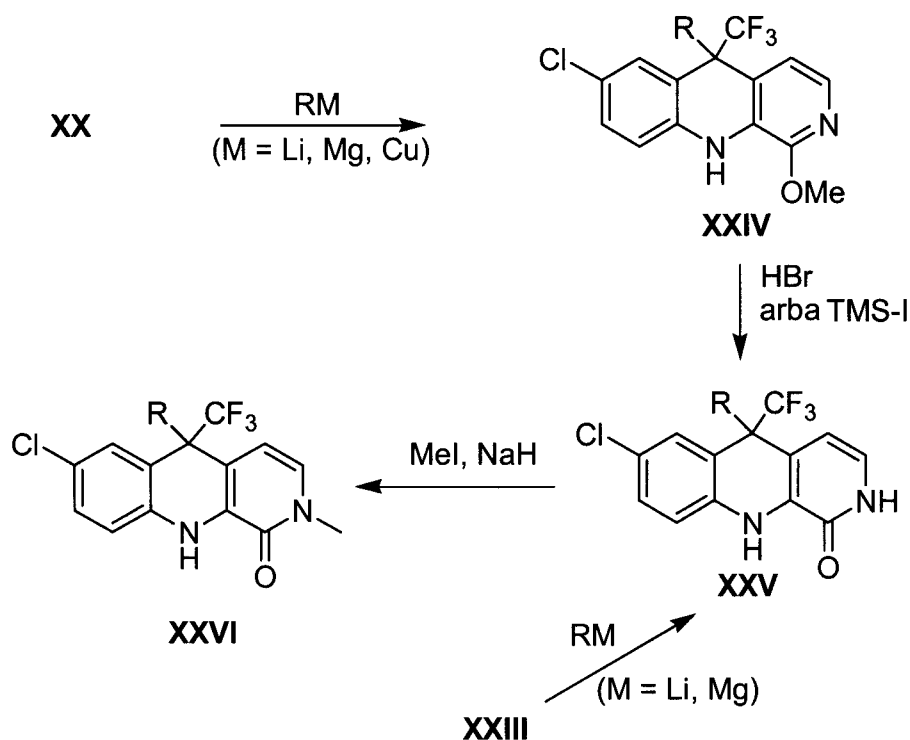
XXI (6,4 g, 16,8 mmol) tirpalas etanolyje (20 ml) ir 48 % HBr tirpalas (20 ml) virinami su grįžtamuju šaldytuvu 1,5 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir neutralizuojamas, plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas iki oranžinės tirštos alyvos (8 g). Trinant su eteriu ir CH_2Cl_2 gaunamas **XXII**, kuris yra balta kieta medžiaga (5,86 g, 95 % išeiga).

C-2 stadija:

XXII (4,7 g) suspensija DMF (95 ml) virinama su grįžtamuoju šaldytuvu 1,5 val. Pridedama EtOAc ir vandens, reakcijos mišinys nufiltruojamas ir plaunamas vandeniu (2x) ir EtOAc (2x). Drėgnas produktas džiovinamas 80 °C temperatūroje giliame vakuume per naktį ir gaunamas **XXIII**, kuris yra geltona kieta medžiaga (2,85 g, 76 % išeiga).

D-2 stadija:

XX (1,5 g) ir 48 % HBr (10 ml) bei EtOH (10 ml) mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 2 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir neutralizuojamas NaOH. Gauta kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama sočiu NaHCO₃ ir vandeniu (2x) ir išdžiovinus 100 °C temperatūroje giliame vakuume per naktį gaunamas **XXIII**, kuris yra geltona kieta medžiaga (1,33 g, 93 % išeiga).



F stadija:

Į -78 °C temperatūros diizopropilamino (1,08 ml, 7,68 mmol) tirpalą THF (10 ml) pridedama 1,6 M BuLi tirpalo (4,921 ml, 7,78 mmol) heksane.

Pamaisius reakcijos mišinį 15 min., pridedama 2-pikolino (7,59 ml, 7,68 mmol). Pamaisius 20 min., pridedama **XX** (600 mg, 1,92 mmol). Reakcijos mišinys skaldomas sočiu NH_4Cl , tada praskiedžiamas EtOAc, perplaunamas 0,1 N HCl (4x), vandeniu ir sočiu NaCl. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama iki tamsiai oranžinės stiklo pavidalo liekanos (670 mg). Po sparčiosios chromatografijos (50 % EtOAc/heksanai) gaunamas **XXIV** (R = 2-pikolilas (2-piridilmetilas)), kuris yra tiršta šviesiai rožinė alyva (R = 2-pikolilas, 600 mg, 70 % išeiga).

G stadija:

XXIV ((R = 2-pikolilas (2-piridilmetilas), 1,53 g) tirpalas 48 % HBr (7 ml) ir EtOH (7 ml) virinami su grįžtamuju šaldytuvu 1,5 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir THF ir neutralizuojamas 1N NaOH, plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir nugarinus gaunama pilka kieta medžiaga (1,32 g). Ši kieta medžiaga trinama su verdančiu dichloretanu (10 ml) ir gaunamas **XXV** (1,25 g).

21 pavyzdys

XXIV ((R = ciklopropilacetilenas, 56 mg), DIEA (15 μl) ir 1M TMS-I (1 ml) tirpalas metileno chloride (5 ml) maišomas per naktį. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir plaunamas 1N NaOH ir sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir nugarinus gaunamas oranžinė stiklo pavidalo liekana (64 mg). Ši liekana trinama su eteriu (2 ml) ir gaunamas **XXV** (R = ciklopropilacetilenas), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (7,5 mg).

24 pavyzdys

(XXV, vienas aktyvus enantiomeras)

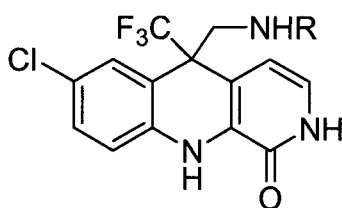
[0 °C temperatūros **XXIV** ((R = 2-pikolilas (2-piridilmetilas), 100 mg, 0,26 mmol) tirpalą DMF (2 ml) pridedama 60 % NaH (11,2 mg, 0,28 ml). Pamaisius 20 min., reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir plaunamas

vandeniui (2x) ir sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir nugarinus gaunama ruda kieta medžiaga (127 mg). Ši medžiaga trinama su eteriu (2 ml) ir gaunamas **XXVI**, kuris yra oranžinė kieta medžiaga (81 mg, 84 % išeiga).

20 pavyzdys

Į $-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūros 85 % ciklopropiletilo jodido (9,66 g, 41,5 mmol) tirpalą heksanuose (75 ml) pridedama 1,7 M t-BuLi tirpalo pentane (49,3 ml, 83,8 mmol). Po 5 min. pridedama eterio (75 ml) ir reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros palaikant joje 1 val t-BuLi pertekliui suardyti. Reakcijos mišinys vėl atšaldomas iki $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ir pridedama THF (20 ml). Šis $-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūros reakcijos mišinys supilamas į $-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūros **XXIII** (2,5 g, 8,38 mmol) suspensiją THF (100 ml) ir TMEDA (10 ml). Reakcija stabdoma sočiu NH_4Cl , po to praskiedžiama EtOAc, plaunama 1N HCl, vandeniu ir sočiu NaCl. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama iki oranžinės alyvos. Po sparčiosios chromatografijos (25-50 % EtOAc/heksanai) ir trynimo (dichlorešanas ir heksanai) gaunamas **XXV**, kuris yra ruda kieta medžiaga (R = ciklopropiletilas, 1,76 g, 58 % išeiga).

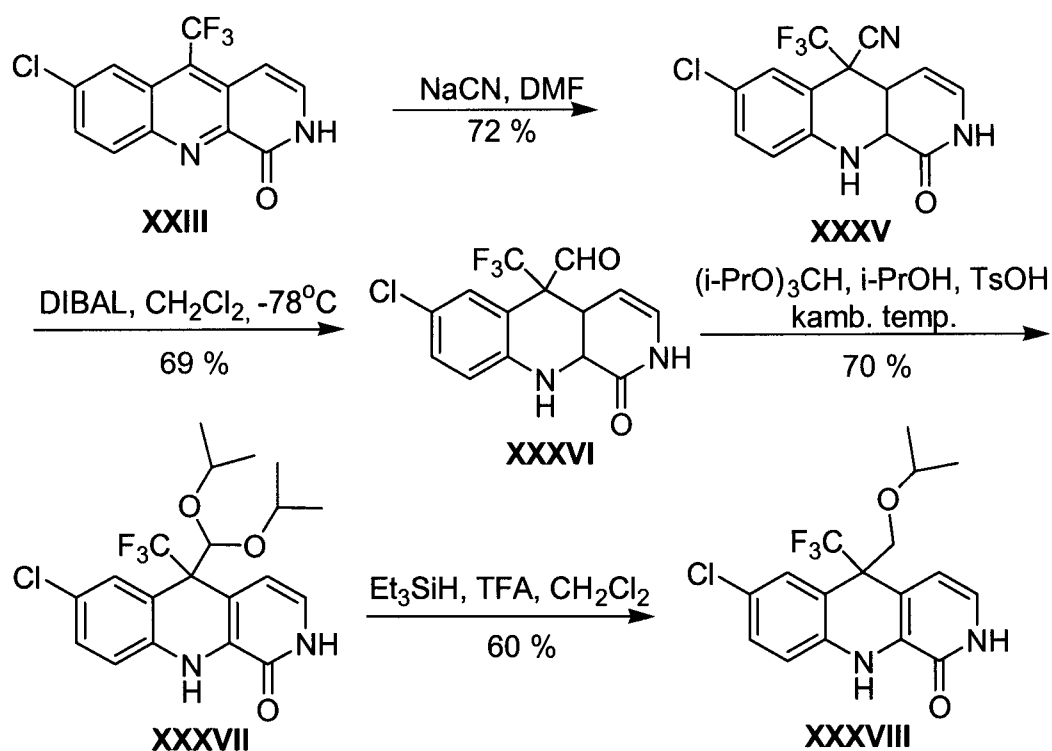
22 pavyzdys



XXVIII

XXVIII junginys (R = ciklopropilaminometilas) buvo pagamintas pagal toliau duotame 30 pavyzdyje aprašytą būdą.

28 pavyzdys

A stadija:

XXIII (17,5 g) ir NaCN (5,86 g) suspensija DMF (450 ml) maišomas 3 dienas. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir plaunamas sočiu NaHCO_3 , vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama iki pilkos kietos medžiagos, kuri trinama su metileno chloridu (20 ml) ir gaunama geltona kieta medžiaga **XXXV** (14,2 g, 72 % išeiga). **XXXV** junginys veikiamas DIBAL metileno chloride -78°C temperatūroje ir po apdorojimo 3N HCl/EtOAc gaunama ruda kieta medžiaga (14,2 g). Ši negryna kieta medžiaga trinama su metileno chloridu (20 ml) ir gaunamas geltonas kietas **XXXVI** (9,7 g, 69 % išeiga).

B stadija:

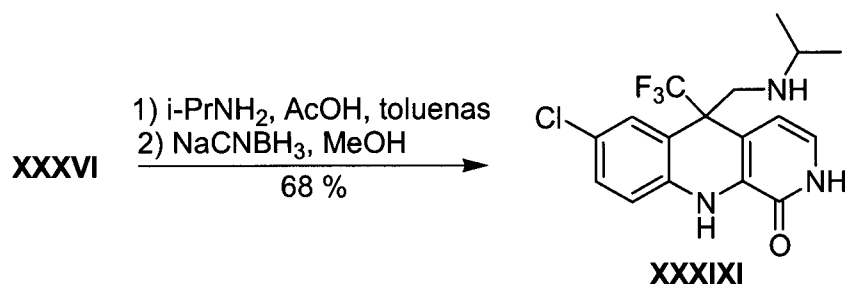
XXXVI (5 g) ir TsOH (4,6 g, 2 ekv.) suspensija $i\text{-PrOH}$ (100 ml) ir $(i\text{-PrO})_3\text{CH}$ (40 ml) maišomi 45 minutes. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir plaunamas 1N NaOH , vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama. Po sparčiosios chromatografijos (75

% EtOAc/heksanai) ir Ištrynimo (eteris ir heksanai) gaunama gelsva kieta medžiaga **XXXVII** (3,7 g, 70 % išeiga).

C stadija:

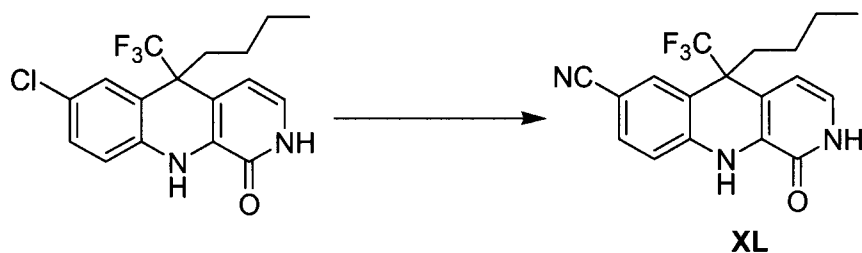
XXXVII (3,5 g) tirpalas Et_3SiH (70 ml), CH_2Cl_2 (35 ml) ir TFA (70 ml) maišomas per naktį ir nugarinami tirpikliai. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir plaunamas 1N NaOH, vandeniu ir sočiu NaCl. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama. Po sparčiosios chromatografijos ir ištrynimo (eteris ir heksanai) gaunama gelsva kieta medžiaga **XXXVIII** (1,9 g, 60 % išeiga).

30 pavyzdys



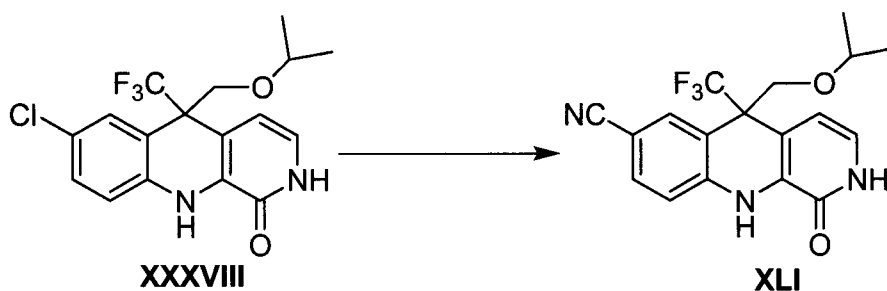
XXXVI (2,89 g), izopropilamino (4,5 ml) ir acto rūgšties (9 ml) suspensija toluene (440 ml) maišoma 4 dienas. Tada į reakcijos mišinį pridedama NaCNBH_3 (0,6 g) ir MeOH (44 ml). Pamašius 2,5 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir plaunamas sočiu NaHCO_3 , vandeniu ir sočiu NaCl. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama iki geltono kieto **XXXIX** (2,3 g, 68 % išeiga).

37 pavyzdys



18 pavyzdžio junginys (2,13 g) ištirpinamas 150 ml N,N-dimetilacetamido ir pridedama 1,1'-bis(difenilfosfino)feroceno (1,33 g, 0,4 ekv.), cinko cianido (1,40 g, 2,0 ekv.) ir cinko miltelių (0,47 g, 1,2 ekv.). Mišinys degazuojamas giliame vakuume, po to pridedama 1,09 g (0,2 ekv.) tris(dibenzilidenacetono)dipaladžio(0). Mišinys dar kartą degazuojamas ir virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 18 valandų. Šis juodas mišinys atšaldomas ir paskirstomas tarp etilacetato ir 2N amonio hidroksido. Abi fazės nufiltruojamos per celitą ir atskiriamos. Organinė fazė plaunama du kartus vandeniu ir išdžiovinama magnio sulfatu. Po sparčiosios chromatografijos (silikagelis, 50 % EtOAc/heksanai) gaunama 1,44 g (69 % išeiga) **XL** junginio, kuris yra ruda kieta medžiaga. M.S. 346,2 (M-H)⁻.

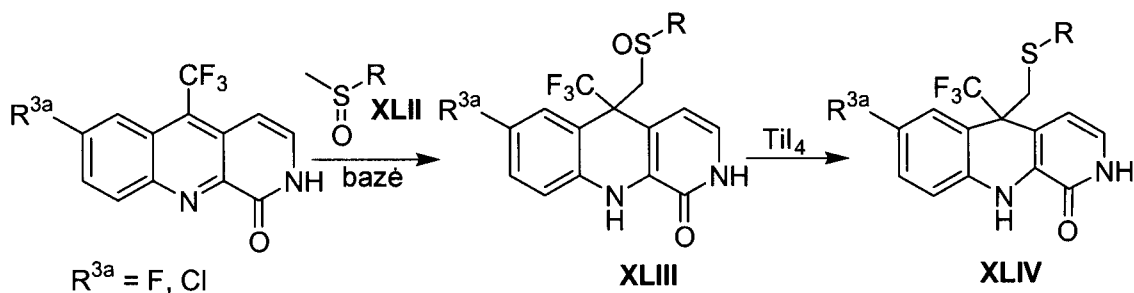
38 pavyzdys



XXXVIII piridonas (2,92 g) ištirpinamas 75 ml N-metilpirolidinono. Pridedama 1,92 g (2,0 ekv.) cinko cianido ir 1,18 g (2,2 ekv.) cinko miltelių. Mišinys degazuojamas giliame vakuume, po to pridedama 7,34 g (1,1 ekv.) dichlor[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladžio(II) dichlormetaninio adukto. Mišinys degazuojamas dar kartą ir kaitinamas 170 °C temperatūroje 18 valandų. Šis mišinys atvėsinaamas ir paskirstomas tarp etilacetato ir 2N amonio hidroksido. Abi fazės nufiltruojamos per celitą ir atskiriamos. Organinė fazė plaunama du kartus vandeniu ir džiovinama magnio sulfatu. Po sparčiosios chromatografijos (silikagelis, 50 % EtOAc/heksanas) gaunama 1,76 g (59 % išeiga) **XLI** junginio, kuris yra ruda alyva. M.S. 362,2 (M-H)⁻.

4-Alkiltiometilo dariniai buvo sintezuoti naudojant žemiau parodytą sintezės schemą. Sulfoksidas **XLII** buvo deprotonuotas stipria baze, tokia kaip ličio, natrio arba kalio diizopropilamidas, arba panašiu aminoanijonu inertiniame tirpiklyje, tokia kaip THF, gaunant atitinkamas deprotonuotas

daleles. Jos buvo prijungtos prie piridono karkaso **XXIII**, gaunant **XLIII** diastereomerų mišinį, temperatūrų intervale nuo -78 iki $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nuo šių diastereomerų mišinio arba kiekvieno atskiuro diastereomero buvo atskeliamas deguonis, panaudojant atitinkamą reagentą, tokį kaip TiI_4 , inertiniame tirpiklyje, tokiam kaip acetonitrilas, pagal Shimizu et al. *Synlett*. 2000, 1437 aprašytą būdą, gaunant atitinkamą sulfidą.



39 pavyzdys

(XLIV junginys, kuriame R^{3a} yra Cl, R yra ciklopropilas)

A stadija:

Ciklopropilmetilsulfoksidas: Į magnio drožlių (2,43 g, 0,1 mol) suspensiją eteryje (90 ml) sulašinamas ciklopropilbromidas (8 ml, 0,1 mol) eteryje (10 ml). Pabaigus lašinti, reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 3 valandas ir virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 3 valandas. Tada jis atšaldomas iki 0 °C, sulašinamas (CH₃S)₂ (9 ml, 0,1 mol) ir mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val., 25 °C temperatūroje 20 valandų ir virinama su grįžtamuoju šaldytuvu 3 valandas. Atvėsinus mišinys skaldomas vandeniu (5 ml) ir 5 % HCl (3 ml). Iškritusios į nuosėdas kietos medžiagos nufiltruojamos ir filtratas plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir nudistiliuojamas atmosferos slėgyje. 100-110 °C besidistiliuojanti frakcija susidėjo iš ciklopropilmetilsulfido ir metildisulfido 1:1 mišinio (4,4 g).

B stadija:

Vandens-ledo vonioje atšaldoma iki $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros 2 g (~22,2 mmol) aukščiau minėto mišinio CH_2Cl_2 (50 ml) ir dalimis pridedama 4 g 70-75

% chlorperbenzenkarboksirūgštis. Reakcijos mišinys maišomas -5°C temperatūroje druskos/ledo vonioje 2 valandas ir 25°C temperatūroje 20 valandų. Tada jis skaldomas sočiu NaHCO_3 , sočiu $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, praskiedžiamas CH_2Cl_2 (50 ml) ir plaunamas sočiu NaHCO_3 (2x30 ml), sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir nugarinamas vakuume. Negrynintos liekanos BMR analizė parodė, kad jis susideda iš produkto, ciklopropilmetilsulfoksido ir ~10 % atitinkamo sulfono. ^1H BMR (CDCl_3) 2,66 (s, 3H), 2,14-2,19 (m, 1H), 0,8-1,22 (m, 4H).

C stadija:

Į diizopropilamino (0,22 ml, 1,64 mmol) tirpalą THF (3 ml) -78°C temperatūroje (sausio ledo/acetono vonia) pridedama 1,6 M n-BuLi tirpalo heksanuose (0,84 ml, 1,36 mmol), mišinys sušildomas iki 0°C , pamaišomas 10 min. ir vėl atšaldomas iki -78°C temperatūros. Į susidariusį LDA tirpalą pridedama ciklopropilmetilsulfoksido (1,42 mg, 1,36 mmol) THF (3 ml) ir reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 30 min. Tada temperatūra pakeliama iki -40°C (acetonitrilo/sausio ledo vonia) ir pridedama kieto piridono **XXIII** (100 mg, 0,34 mmol). Reakcijos mišinys maišomas -40°C temperatūroje 3 valandas, skaldomas 10 % NH_4Cl ir paskirstomas tarp EtOAc (100 ml) ir NaCl tirpalo (20 ml). EtOAc ekstraktas džiovinamas ir nugarinamas vakuume. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant EtOAc, 1 % metanolį/EtOAc ir 5 % metanolį/EtOAc, ir gaunamas produktas. Šis produktas plaunamas eteriu ir gaunamas sulfoksido aduktas **XLIII**, kuris yra diastereomerų mišinys (47 mg).

39a pavyzdys

D stadija:

Į TiI_4 (93 mg, 0,17 mmol) mišinį acetonitrile (2 ml) 0°C temperatūroje pridedama sulfoksidų diastereomerinio mišinio iš ankstesnės reakcijos (43 mg, 0,11 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0°C temperatūroje 45 min. ir

skaldomas sočiu NaHCO_3 (10 ml) ir sočiu $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (5 ml). Tada jis paskirstomas tarp EtOAc (100 ml) ir vandens (20 ml). EtOAc plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas vakuume. Negrynas produktas gryninamas kolonėlių chromatografijos metodu, naudojant EtOAc ir 2 % metanolį/EtOAc, ir gaunamas **XLIV** (26 mg). ^1H BMR (CDCl_3): 10,7-10,8 (pl.s, 1H), 7,40 (pl.s, 1H), 7,25 (dd, 1H, $J = 2,2, 8,8$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,32 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,64 (d, 1H, $J = 13,9$ Hz), 3,55 (d, 1H, $J = 13,9$ Hz), 1,48-1,58 (m, 1H), 0,76-0,80 (m, 2H), 0,42-0,47 (m, 2H).

40-46 pavyzdžių junginiai buvo pagaminti naudojant 39 pavyzdyje aprašytas metodikas.

40 pavyzdys

XLIII junginys (R^{3a} yra chloras, o R yra i-propilas)

Šis junginys buvo pagamintas aukščiau aprašytu būdu. Junginys buvo chromatografuojamas per silikagelį. Eliuentu buvo naudotas nuo 90 % etilacetato/heksane iki etilacetato gradientas ir gautas vienas diastereomeras, ruda kieta medžiaga, 59 mg, lyd. temp. 238°C (skyla). Išėiga 27 %. APCI-MS: apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (404,057); $(\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN})^+ = 446,0$, 100 %. ^1H BMR (DMSO): 11,8-11,9 (d, 1H), 9,3 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,92 (t, 1H), 6,33 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,84 (d, 2H, $J = 4,1$ Hz), 2,95 (m, 1H), 1,20 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,13 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

Chromatografuojant tomis pačiomis sąlygomis gaunamas kitas diastereomeras, geltona kieta medžiaga, 63 mg, 223°C (skyla). Išėiga 28 %. APCI-MS: apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (404,057); $(\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN})^+ = 446,0$, 100 %. ^1H BMR (DMSO): 11,7 (d, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 6,8 (t, 1H), 6,3-6,4 (d, 1H), 3,6-4,0 (dubletų dubletas, 2H); 2,8 (m, 1H), 1,18 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,13 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz).

40 pavyzdys

XLIII junginys (R^{3a} yra chloras, o R yra t-propilas)

Junginys buvo chromatografuojamas per silikagelį. Eliuentu buvo naudotas nuo 90 % etilacetato/heksane iki 5 % metanolio/etilacetate gradientas ir gautas diastereomeras, kurį perplovus etilacetatu/heksanais gauta gelsva kieta medžiaga, 15 mg, lyd. temp. 193 °C (skyla). Išeiga 13 %.

APCI-MS: apskaičiuota pagal $C_{18}H_{18}ClF_3N_2O_2S$ (418,073); $(M+H+CH_3CN)^+ = 460,1$, 100 %.

Junginys buvo chromatografuojamas per silikagelį. Eliuentu buvo naudotas nuo 90 % etilacetato/heksane iki 5 % metanolio/etilacetate gradientas ir gautas kitas diastereomeras, kurį perkristalinus iš etilacetato/metanolio/heksanų gauta šviesiai ruda kieta medžiaga, 9 mg. Išeiga 8 %.

APCI-MS: apskaičiuota pagal $C_{18}H_{18}ClF_3N_2O_2S$ (418,073); $(M+H+CH_3CN)^+ = 460,1$, 100 %.

42 pavyzdys

XLIV junginys (R^{3a} yra chloras, o R yra metilas)

Sintezuotas panašiu būdu kaip aprašyta anksčiau. Negrynas reakcijos produktas buvo plaunamas eteriu ir pagal HPLC analizę turėjo 95 % grynumą (82 % išeiga). 1H BMR (DMSO) 11,82 (pl.s, 1H), 9,25 (pl.s, 1H), 7,55 (pl.s, 1H), 7,34 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,27 (dd, 1H, $J = 2,2, 8,7$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 6,4 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 3,82 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 3,59 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 2,00 (s, 3H).

43 pavyzdys

XLIV junginys (R^{3a} yra chloras, o R yra etilas)

Išgrynintas chromatografuojant per silikagelį (eliuentas EtOAc, 75 % išeiga). 1H BMR ($CDCl_3$): 7,4 (pl.s, 1H), 7,35 (pl.s, 1H), 7,24 (dd, 1H, $J = 2,2$,

8,2 Hz), 6,92 (d, 1H), 6,83 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,35 (d, 1H), 3,4-3,6 (d, 2H), 2,48 (kv, 2H).

44 pavyzdys

XLIV junginys (R^{3a} yra chloras, o R yra i-propilas)

Gelsva kieta medžiaga, 30 mg, lyd. temp. = 220-221 °C. Išėiga 76 %.

APCI-MS: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{16}ClF_3N_2O_2S$ (388,062); $(M+H+CH_3CN)^+ = 430,1$, 88 %.

45 pavyzdys

XLIV junginys (R^{3a} yra fluoras, o R yra i-propilas)

Oranžinė kieta medžiaga, 14 mg, lyd. temp. = 215-216 °C. Išėiga 40 %.

APCI-MS: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{16}F_4N_2O_2S$ (372,092); $(M+H+CH_3CN)^+ = 414,1$, 100 %.

46 pavyzdys

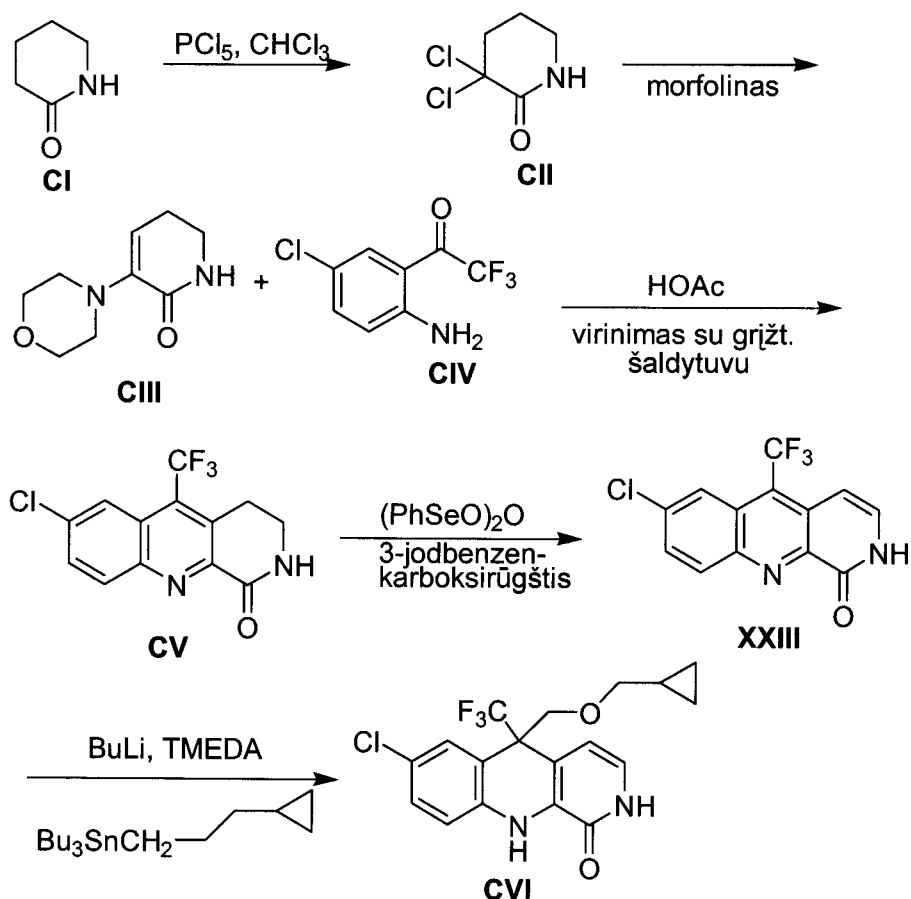
XLIV junginys (R^{3a} yra chloras, o R yra t-butilas)

Balta kieta medžiaga, 9 mg, lyd. temp. = 247-249 °C. Išėiga 36 %.

APCI-MS: apskaičiuota pagal $C_{18}H_{18}ClF_3OS$ (402,078); $(M+H+CH_3CN)^+ = 444,1$, 100 %.

47 pavyzdys

(CVI junginys)



A stadija: CII junginio gavimas

Į 50 °C temperatūros 20,8 g fosforo pentachlorido tirpalą 150 ml chloroformo per 15 minučių sulašinama 2,97 g piperidono (CI). Reakcijos mišinys sušildomas iki 75 °C ir maišomas šioje temperatūroje 4,5 val. Atšaldytas reakcijos mišinys lėtai supilamas į 150 ml ledinio vandens intensyviai maišant, laikant 25-30 °C temperatūrą. Pamaišius dar 15 min., mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu ir ekstraktai plaunami pirmiausia vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, po to sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinus gaunama 4,5 g CII, kuris yra gryna kieta medžiaga.

B stadija: CV junginio gavimas

4,39 g 3,3-dichlorpiperidono (CII) ir 13 ml morfolino mišinys kaitinamas 128 °C temperatūroje 2 val., po to sausai nugarinamas. Tokiu būdu gautas negrynas morfolinenaminas (CIII) sumaišomas su 6,43 g CIV ir 60 ml acto

rūgštis ir maišomas 6 val. virinant su grįžtamuju šaldytuvu ir per naktį kambario temperatūroje. Nugarinus tirpiklį, po to ištrynus su vandeniu, gaunamas kietas produktas, kuris po perkristalinimo iš etilacetato ir heksano duoda 6,27 g **CV**.

C stadija: **XXIII** junginio gavimas

500 mg **CV**, 700 mg 3-jodbenzenkarboksirūgštis (pagamintos pagal Barton, 1982, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1947-1952 aprašytą metodiką), 30 mg benzenseleno rūgštis (70 %, iš Aldrich Chemical Co.) ir 35 ml sauso tolueno mišinys virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 19 valandų. Mišinys nugarinamas iki sausos liekanos, pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato ir mišinys intensyviai maišomas 30 min. Geltona kietą medžiagą nufiltruojama, perplaunama vandeniu ir metanoliu ir gaunama 390 mg **XXIII**, kuris yra ryškiai geltoni kristalai.

D stadija: Tributil(ciklopropilmetoksimetil)alavo gavimas

Į 1,15 g ciklopropilkarbinolio tirpalą 30 ml sauso THF pridedama 312 mg 98 % natrio hidrido. Pamašius 1 val., pridedama 2,8 g jodmetiltributilalavo (pagaminto pagal Seitz et al, 1983, *Synthetic Commun.* 13, 129 aprašytą metodiką) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., po to supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas heksanais. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ir nugarinami iki negryno produkto, kurį išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (eliuentas - heksanai, po to 30 % etilacetatas heksanuose) gaunama 1,03 g tributil(ciklopropilmetoksimetil)alavo, kuris yra bespalvė alyva.

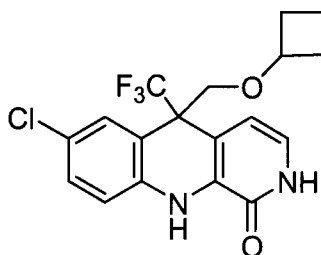
E stadija: **CVI** junginio gavimas

Į -78°C temperatūros 565 mg tributil(ciklopropilmetoksimetil)alavo ir 0,5 ml TMEDA tirpalą 5 ml bevandenio THF pridedama 0,53 ml 2,5 M butillio heksane. Po 5 min. pridedama iš karto 100 mg **XXIII** ir suspensija maišoma -50°C temperatūroje 45 minutes. Šaltas reakcijos mišinys skaldomas įpilant

vandeninio amonio chlorido, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinami iki alyvingos kietos medžiagos, kuri trinama su heksanu tetraalkilalavo šalutiniam produktui pašalinti. Negryna kieta medžiaga gryninama preparatinės TLC metodu (eliuentas - 75 % EtOAc/heksanai) ir po perkristalinimo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{heksanai}$) gaunama 23 mg **CVI** (lyd. temp. 250 °C).

48 pavyzdys

(**CVII** junginys)



A stadija: Tributil(ciklobutiloksimetil)alavo gavimas

Į 2,3 g ciklobutanolio tirpalą 60 ml sauso THF pridedama 624 mg 98 % natrio hidrido. Pamašius 2 val., pridedama 5,6 g jodmetitributilalavo (pagaminto pagal Seitz et al, 1983, *Synthetic Commun.* 13, 129 aprašytą metodiką) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 48 val., po to supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas heksanais. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ir nugarinami iki negryno produkto, kurį išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (eliuentai - heksanai, po to 67 % etilacetatas heksanuose) gaunama 1,64 g tributil(ciklobutiloksimetil)alavo, kuris yra bespalvė alyva.

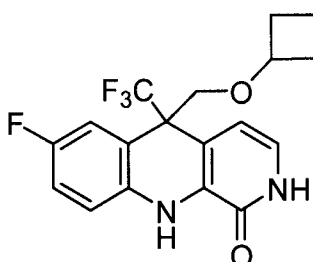
B stadija: **CVII** junginio gavimas

Į -78 °C temperatūros 565 mg tributil(ciklobutiloksimetil)alavo ir 0,5 ml TMEDA tirpalą 5 ml bevandenio THF pridedama 0,625 ml 1,6 M butiličio heksane. Po 5 min. pridedama iš karto 75 mg **XXIII** ir suspensija maišoma

–50 °C temperatūroje 45 minutes. Šaltas reakcijos mišinys skaldomas įpilant vandeninio amonio chlorido, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinami iki alyvingos kietos medžiagos, kuri trinama su heksanu tetraalkilalavo šalutiniam produktui pašalinti. Negryna kieta medžiaga gryninama preparatinės TLC metodu (eliuentas - 75 % EtOAc/heksanai) ir gaunama 11,3 mg **CVII** (lyd. temp. 245 °C).

49 pavyzdys

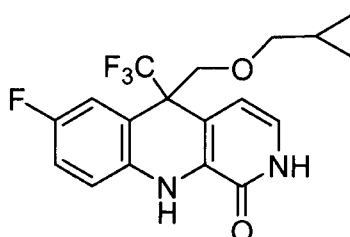
(**CVIII** junginys)



Į –78 °C temperatūros 565 mg tributil(ciklobutiloksimetil)alavo ir 0,5 ml TMEDA tirpalą 5 ml bevandenio THF pridedama 0,625 ml 1,6 M butiličio heksane. Po 5 min. pridedama iš karto 100 mg **IX** ir suspensija maišoma –50 °C temperatūroje 40 minučių. Šaltas reakcijos mišinys skaldomas įpilant vandeninio amonio chlorido, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinami iki alyvingos kietos medžiagos, kuri trinama su heksanu tetraalkilalavo šalutiniam produktui pašalinti. Negryna kieta medžiaga gryninama preparatinės TLC metodu (eliuentas - 75 % EtOAc/heksanai) ir gaunama 12 mg **CVIII** (lyd. temp. 224 °C).

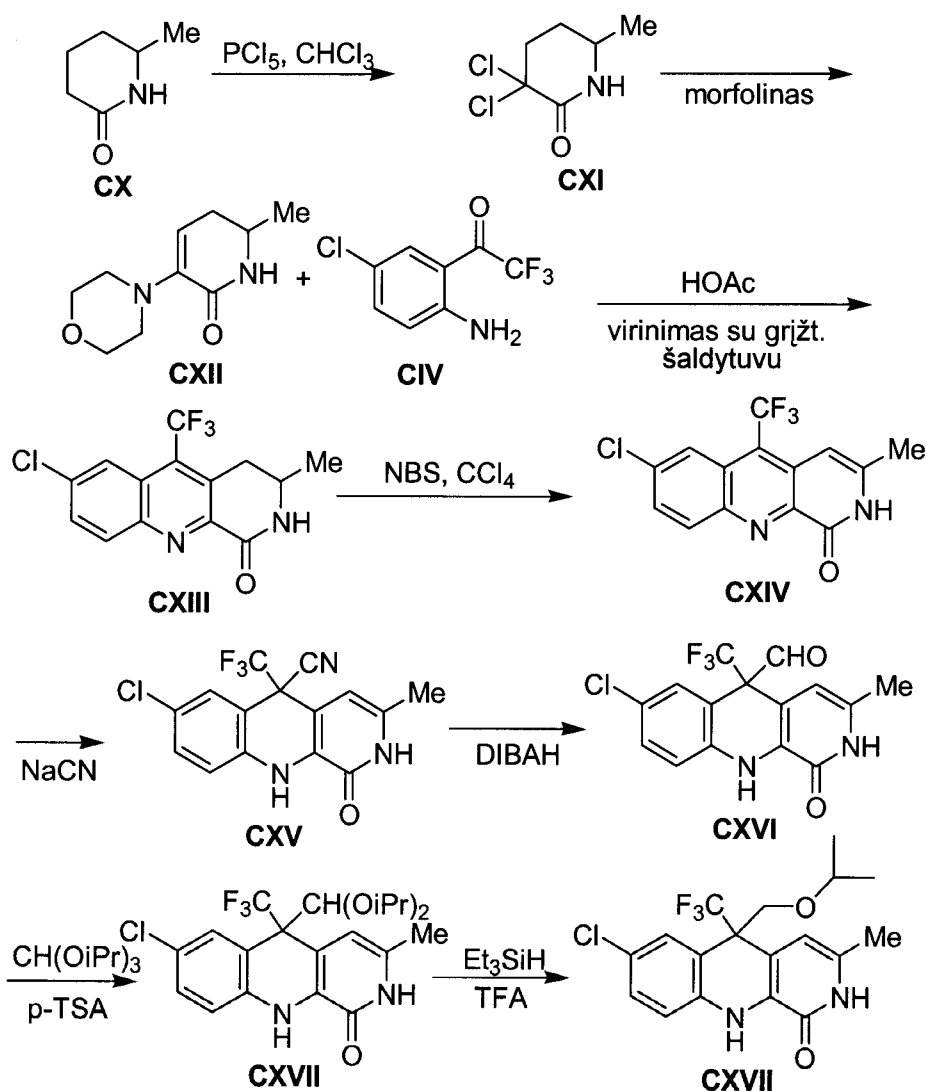
50 pavyzdys

(**CIX** junginys)



[-78°C temperatūros 800 mg tributil(ciklopropilmetoksimetil)alavo ir 0,7 ml TMEDA tirpalą 7 ml bevandenio THF pridedama 0,90 ml 1,6 M butiličio heksane. Po 5 min. pridedama iš karto 100 mg **IX** ir suspensija maišoma -50°C temperatūroje 40 minučių. Šaltas reakcijos mišinys skaldomas įpilant vandeninio amonio chlorido, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinami iki alyvingos kietos medžiagos, kuri trinama su heksanu tetraalkilalavo šalutiniam produktui pašalinti. Negryna kieta medžiaga gryninama preparatinės TLC metodu (eliuentas - 75 % EtOAc/heksanai) ir gaunama 20 mg **CIX**, kuris yra kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. $203-204^{\circ}\text{C}$).

51 pavyzdys
(**CXVIII** junginys)



A stadija: **CXI** junginio gavimas

Į 50 °C temperatūros 31,9 g fosforo pentachlorido tirpalą 225 ml chloroformo per 15 minučių dalimis pridedama 5,2 g 6-metil-2-piperidono (**CX**). Reakcijos mišinys pašildomas iki 75 °C ir maišomas šioje temperatūroje 4,5 val., po to kambario temperatūroje per naktį. Atšaldytas reakcijos mišinys lėtai supilamas į 225 ml ledinio vandens, intensyviai maišant ir palaikant žemesnę nei 25-30 °C temperatūrą. Pamašius dar 10 minučių, pridedamas natrio rūgščiojo karbonato perteklius ir po 10 minučių mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu, ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinmai natrio sulfatu ir nugarinus gaunama 6,7 g **CXI**, kuris yra gryna kieta medžiaga.

B stadija: **CXIII** junginio gavimas

1,56 g 6-metil-3,3-dichlorpiperidono (**CXI**) ir 4,5 ml morfolino mišinys kaitinamas 128 °C temperatūroje 2 val., po to sausai nugarinamas. Tokiu būdu gautas negrynas morfolinenaminas (**CXII**) sumaišomas su 2,14 g **CIV** ir 20 ml acto rūgšties ir maišomas 3 val. virinant su grįžtamuoju šaldytuvu ir per naktį kambario temperatūroje. Nugarinus tirpiklį, po to ištrynus su vandeniu, gaunamas kietas produktas, kuris po perkristalinimo iš etilacetato ir heksano duoda 1,86 g **CXIII**.

C stadija: **CXIV** junginio gavimas

1,5 g **CXIII**, 850 mg N-bromsukcinimido ir 150 mg Vazo52 mišinys 250 ml anglies tetrachlorido virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1 val., ir rotoriniu garintuvu nugarinamas tirpiklis. Perkristalinus negryną produktą, gaunama 680 mg **CXIV**, kuris yra geltoni kristalai.

D stadija: **CXV** junginio gavimas

1,28 g **CXIV**, 250 mg natrio cianido ir 25 ml DMF mišinys maišomas kambario temperatūroje 22 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu,

plaunamas tris kartus vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas. Perkristalinius iš eterio/heksano, gaunama 1,07 g **CXV**.

E stadija: **CXVI** junginio gavimas

Į 500 mg **CXV** suspensiją 50 ml bevandenio metileno chlorido -78°C temperatūroje įlašinama 6,6 ml 1M diizobutilaliuminio hidrido tirpalo toluene. Palaikius 2 val. -78°C temperatūroje, šaltas reakcijos mišinys supilamas į 250 ml 3N HCl ir 250 ml etilacetato mišinį, kuris pamaišomas 10 min. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas gaunant 508 mg **CXVI**.

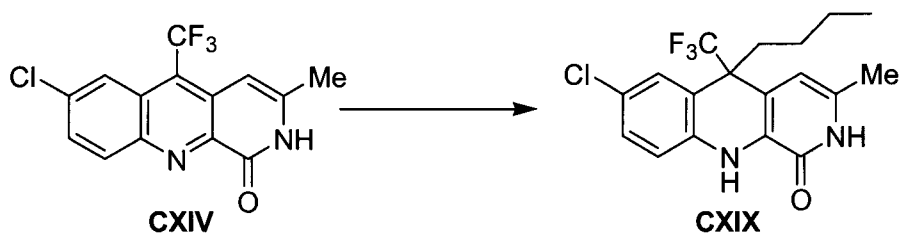
F stadija: **CXVII** junginio gavimas

900 mg **CXVI**, 180 mg p-toluensulfonrūgšties, 10 ml triizopropilortoformiato ir 10 ml izopropanolio mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas 3x 0,1 N NaOH, vandeniu, po to sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas iki negrynos alyvos, kurią išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (67 % EtOAc/heksanai), gaunama 600 mg **CXVII**.

G stadija: **CXVIII** junginio gavimas

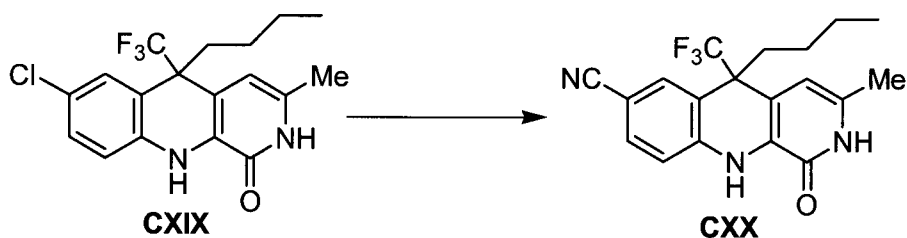
583 mg **CXVII**, 6 ml trietilsilano, 12 ml trifluoracto rūgšties ir 12 ml sauso metileno chlorido mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje, po to sausai nugarinamas. Negrynas produktas ištirpinamas etilacetate, plaunamas du kartus vandeniniu rūgščiojo natrio karbonato tirpalu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas gaunant 570 mg kietos medžiagos. Ši medžiaga ištirpinama karštame etilacetato ir metileno chlorido mišinyje, ir iš atšaldyto tirpalo nusėda 140 mg kristalinio šalutinio produkto. Pokristalizacinis skystis chromatografuojamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (eliuujama 33 %, 50 % ir 67 % etilacetato/heksane), gaunant 235 mg **CXVIII**, kuris yra bespalviai kristalai (lyd. temp. $234-235^{\circ}\text{C}$).

52 pavyzdys
(**CXIX** junginys)



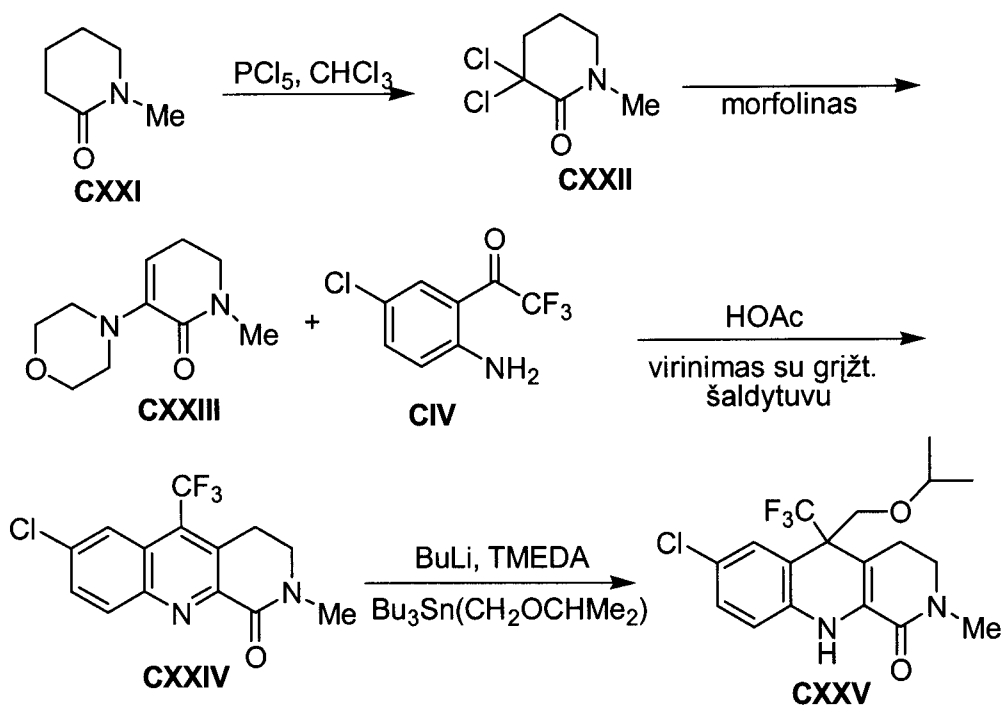
Į $-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūros 107 mg **CXIV** tirpalo 10 ml sauso THF ir 1 ml TMEDA mišinį sulašinama 1,0 ml 1,6 M butillio ir mišinys maišomas 10 min. $-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje. Šaltas reakcijos mišinys skaldomas pridedant vandeninės citrinų rūgšties, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinama iki alyvos, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuentas - 33 % EtOAc/heksanai) ir po perkristalinimo iš eterio/heksanų gaunama 60 mg **CXIX**, kuris yra kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. $206\text{--}208\text{ }^\circ\text{C}$).

53 pavyzdys
(**CXX** junginys)



Degazuotas 41 mg **CXIX**, 26 mg cinko cianido, 90 mg Pd(dppf)Cl_2 , CH_2Cl_2 , 16 mg cinko miltelių ir 1,5 ml N-metilpirolidono mišinys maišomas azoto atmosferoje 25 val. $150\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje. Atšaldytas mišinys praskiedžiamas etilacetatu ir nufiltruojamas per sluoksnį, susidedantį iš smėlio, silikagelio ir celito sluoksnelių. Filtratas plaunamas 2N NaOH ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas. Po sparčiosios chromatografijos (eliuentas – 50 % EtOAc/heksanai) ir perkristalinimo iš etilacetato/heksanų gaunama 16 mg **CXX**, kuris yra kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. $254\text{--}255\text{ }^\circ\text{C}$).

54 pavyzdys
(**CXXV** junginys)



A stadija: CXXII junginio gavimas

Į 50 °C temperatūros 20,8 g fosforo pentachlorido tirpalą 150 ml chloroformo per 15 minučių sulašinama 3,39 ml 1-metil-2-piperidono (**CXXI**). Reakcijos mišinys pašildomas iki 75 °C ir maišomas šioje temperatūroje 4,5 val. Atšaldytas reakcijos mišinys lėtai supilamas į 150 ml ledinio vandens intensyviai maišant ir palaikant žemesnę nei 25-30 °C temperatūrą. Pamašius dar 15 minučių, mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu, ekstraktai plaunami pirmiausia vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu, po to sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinus gaunama 5,0 g **CXXII**, kuris yra gryna alyva.

B stadija: CXXIV junginio gavimas

1,0 g **CXXII** ir 5 ml morfolino mišinys kaitinamas 128 °C temperatūroje 1,25 val., po to sausai nugarinamas. Liekana ištirpinama metileno chloride,

plaunama vandeniu ir vandenine citrinų rūgštimi, džiovinama ir nugarinama iki 0,5 g **CXXIII**, kuris yra alyva.

Šis tokiu būdu gautas negrynas morfolinenaminas (**CXXIII**) sumaišomas su 500 mg **CIV** ir 9 ml acto rūgšties ir maišomas 4,5 val. virinant su grįžtamuju šaldytuvu. Nugarinus tirpiklį, negrynas produktas paskirstomas tarp metileno chlorido ir vandens, organinis sluoksnis plaunamas vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu, džiovinamas, nugarinamas ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (10 MeOH/metileno chloridas), gaunama 453 mg **CXXIV**, kuris yra kieta medžiaga.

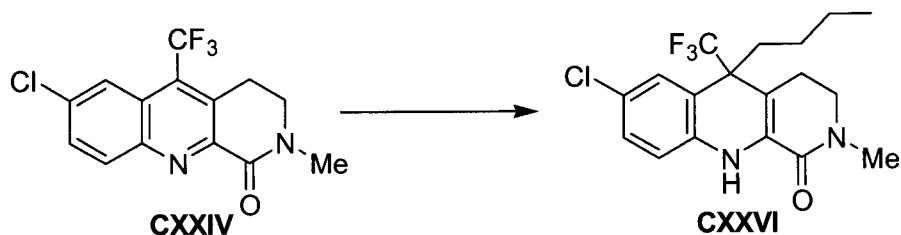
C stadija: Tributil(izopropoksimetil)alavo gavimas

Į 4,6 ml diizopropilamino tirpalą 40 ml sauso THF $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje sulašinama pirmiausia 12,0 ml 2,5 M butiličio, po to 8,1 ml tributilalavo hidrido. Po 10 minučių šis tirpalas atšaldomas iki $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir sulašinama 3,25 g chlormetilizopropileterio (Molina et al., 1982, *Synthesis*, 944). Po 10 min. šaldymo vonia nuimama, ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,5 val. Mišinys supilamas į vandenį, ekstrahuojamas heksanais, ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir nugarinami. Negrynas produktas distiliuojamas (0,2 mm, $110-130\text{ }^{\circ}\text{C}$) ir gaunama 7,8 g tributil(izopropoksimetil)alavo, kuris yra bespalvis skystis.

D stadija: **CXXV** junginio gavimas

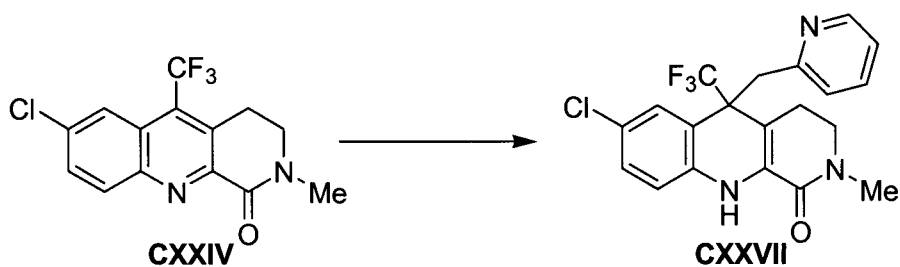
Į $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros 719 mg tributil(izopropoksimetil)alavo ir 0,4 ml TMEDA tirpalą 4 ml bevandenio THF pridedama 0,53 ml 2,5 M butiličio heksane. Po 5 min. iš karto sudedama 100 mg **XXIV**, ir suspensija maišoma $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 45 min. Šaltas reakcijos mišinys skaldomas pridedant vandeninio amonio chlorido, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinama iki alyvingos kietos medžiagos. Ši negryna kieta medžiaga gryninama sparčiosios chromatografijos (eliuentas – 50 % EtOAc/heksanai), po to preparatinės TLC (eliuentas – 50 % EtOAc/heksanai) metodais ir gaunama 2 mg **CXXV** [MS, $(\text{M}+\text{H})^{+} = 389,0$].

55 pavyzdys
(CXXVI junginys)



Į $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros 225 mg **CXXIV** tirpalo 20 ml sauso THF ir 2 ml TMEDA mišinį įlašinama 1,22 ml 2,5 M butiličio ir mišinys maišomas 30 min. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Šaltas reakcijos mišinys skaldomas pridedant vandeninio amonio chlorido, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami 1N HCl, vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinama iki alyvos, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos (eliuentas – 10-20 % EtOAc/heksanai) ir preparatinės TLC (eliuentas – 50 % EtOAc/heksanai) metodais ir gaunama 7 mg **CXVII**, kuris yra kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. $221\text{--}223\text{ }^{\circ}\text{C}$).

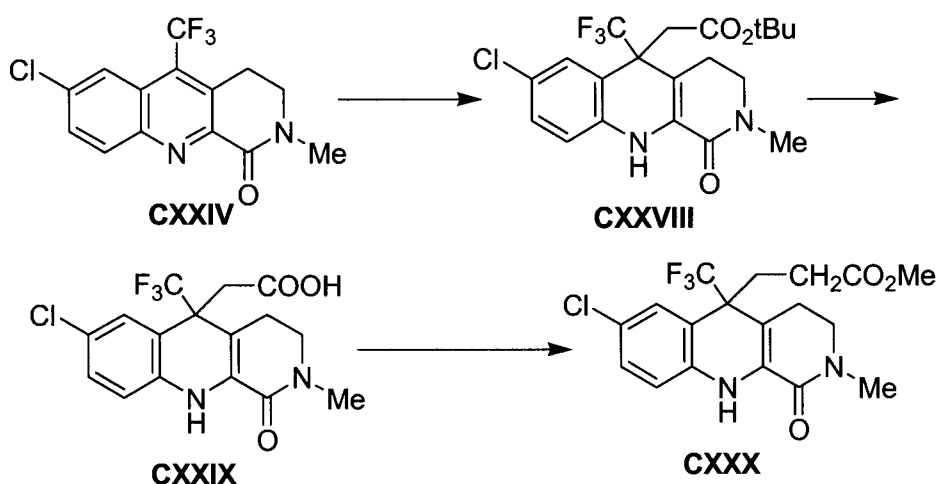
56 pavyzdys
(CXXVII junginys)



Į $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros 1,07 ml diizopropilamino tirpalą 10 ml sauso THF sulašinama 3,1 ml 2,5 M butiličio. Po 15 min. pridedama 0,755 ml 2-metilpiridino ir mišinys maišomas 20 min. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Pridedama 600 mg **CXXIV** ir po 30 min. šaltas reakcijos mišinys skaldomas pridedant vandeninio amonio chlorido, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami 0,1N HCl, vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinama iki alyvos, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos (eliuentas – 50 % EtOAc/heksanai, po to 5 % MeOH/ CH_2Cl_2) ir preparatinės TLC

(eliuentas – 5 % MeOH/CH₂Cl₂) metodais ir po perkristalinimo iš metileno chlorido/heksanų gaunama 60 mg **CXXVII**, kuris yra kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 192-193 °C).

57 pavyzdys
(**CXXX** junginys)



A stadija: CXXVIII junginio gavimas

Į –78 °C temperatūros 0,45 ml diizopropilamino tirpalą 10 ml sauso THF sulašinama 0,90 ml 1,6 M butiličio. Po 15 min. sulašinama 0,45 ml tret-butylacetato ir mišinys maišomas 30 min. –78 °C temperatūroje, po to sušildomas iki 0 °C. Šis reakcijos mišinys vėl atšaldomas iki –78 °C, sulašinama 315 mg **CXXIV** ištirpinto 8 ml THF ir maišoma –78 °C temperatūroje 30 min. ir 30 min 0 °C temperatūroje. Šaltas reakcijos mišinys skaldomas pridėdant vandeninio amonio chlorido, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinus gaunama 400 mg **CXXVIII**, kuris yra gryna kieta medžiaga.

B stadija: CXXIX junginio gavimas

183 mg **CXXVIII**, 12 ml metileno chlorido ir 4,0 ml trifluoracto rūgšties mišinys maišomas 1 val. 50 °C temperatūroje. Atšaldytas reakcijos mišinys

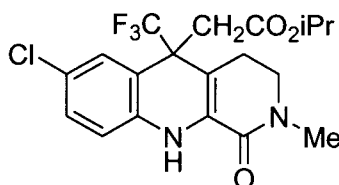
supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Išdžiovinus natrio sulfatu, ekstraktai nugarinami ir gaunama 183 mg **CXXIX**, kuris yra gryna kieta medžiaga.

C stadija: **CXXX** junginio gavimas

30 mg **CXXIX**, 0,100 ml tionilo chlorido ir 2,0 ml metanolio tirpalas maišomas per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas gaunant negryną produktą. Šis produktas gryninamas preparatinės TLC metodu (eliuentas – 50 % EtOAc/heksanai) ir po perkristalinimo iš eterio/heksanų gaunama 15 mg **CXXX**, kuris yra kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 200-201 °C).

58 pavyzdys

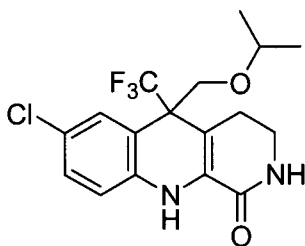
(**CXXXI** junginys)



50 mg **CXXIX**, 5 ml izopropanolio ir 20 lašų sulfato rūgšties mišinys virinamas su grįžtamuju šaldytuvu per naktį. Reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu, džiovinami ir nugarinami iki alyvos. Ši alyva gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuentas – 25 % EtOAc/heksanai) ir gaunama kieta medžiaga, kurią perkristalinus iš eterio/heksanų gaunama 24 mg **CXXXI**, kuris yra kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 153-154 °C).

59 pavyzdys

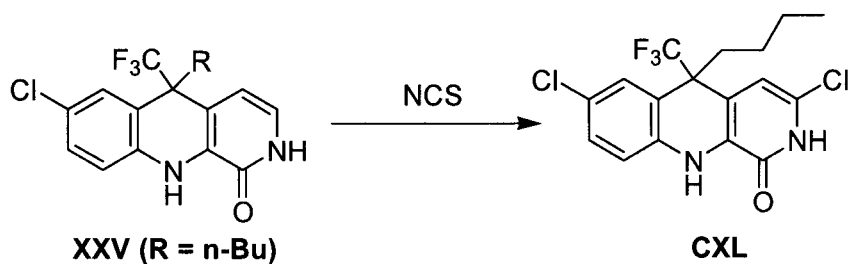
(**CXXXIX** junginys)



Į -78°C temperatūros 719 mg tributil(izopropoksimetil)alavo ir 0,4 ml TMEDA tirpalą 4 ml bevandenio THF pridedama 0,53 ml 2,5 M butiličio heksane. Po 5 min. iš karto sudedama 100 mg **CV** ir suspensija maišoma leidžiant sušilti iki -20°C temperatūros per 35 min. Šaltas reakcijos mišinys skaldomas pridedant vandeninio amonio chlorido, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinami iki alyvingos kietos medžiagos, kuri trinama su heksanais tetraalkilalavo šalutiniam produktui pašalinti. Negryna kieta medžiaga gryninama sparčiosios chromatografijos (eliuentas – 50 % EtOAc/heksanai), po to preparatinės TLC (eliuentas – 67 % EtOAc/heksanai) metodais ir po perkristalinimo (eteris/heksanai) gaunama 13 mg **CXXCIX** (lyd. temp. $163-164^{\circ}\text{C}$).

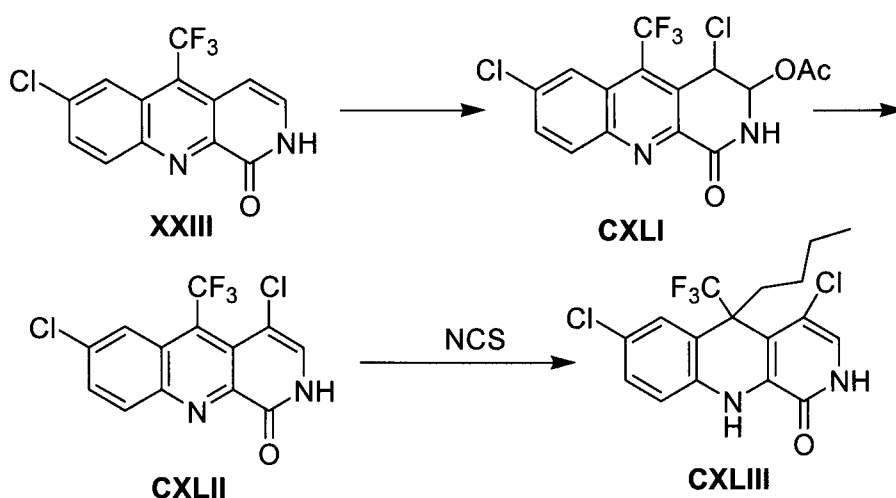
60 pavyzdys

(**CXL** junginys)



Į 0°C temperatūros **XXV** ($\text{R} = \text{n-butilas}$) tirpalą 4 ml sauso acetonitrilo pridedama 60 mg N-chlorsukcinimido. Po 30 min. šaldymo vonia nuimama ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,5 val. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas du kartus vandeniu ir vieną kartą sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinus ir perkristalinus iš eterio/heksanų gaunama 48 mg **CXL**, kuris yra grynai kristalai (lyd. temp. $234-236^{\circ}\text{C}$).

61 pavyzdys
(**CXLIII** junginys)



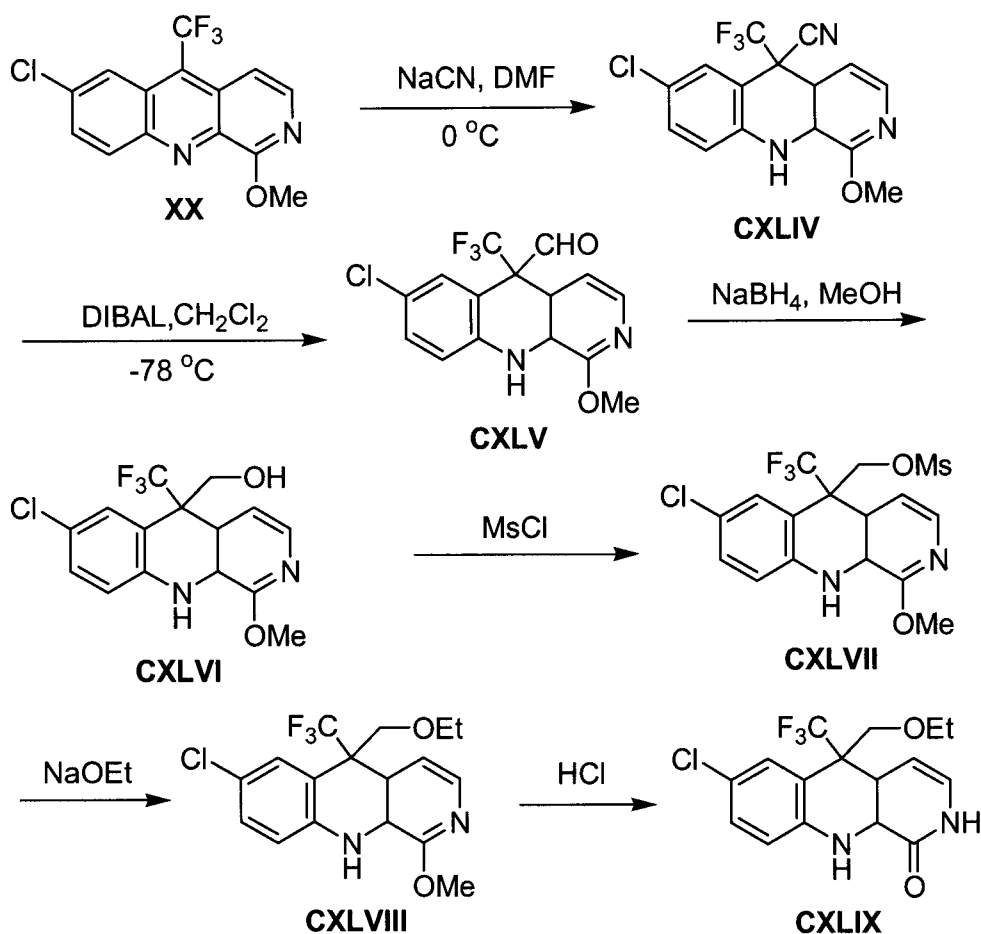
A stadija: CXLII junginio gavimas

200 mg **XXIII** ir 100 mg N-chlorsukcinimido mišinys 20 ml acto rūgšties virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 1 val. Tirpiklis nugarinamas, negrynas reakcijos produktas ištirpinamas etilacetate ir šis tirpalas plaunamas du kartus vandeniu ir vieną kartą sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinus gaunamas tarpinis kietas prijungimo produktas **CXLI**. Ši medžiaga kaitinama be tirpiklio 130-140 °C temperatūroje 3 val. ir gaunama 125 mg **CXLII**, kuris yra ryškiai geltoni kristalai.

B stadija: CXLIII junginio gavimas

Į –78 °C temperatūros 100 mg **CXLII** tirpalo 10 ml sauso THF ir 1 ml TMEDA mišinį sulašinama 1,5 ml 1,6 M butilichio, ir mišinys maišomas 30 min. –78 °C temperatūroje. Šaltas reakcijos mišinys skaldomas pridodant vandeninės citrinų rūgšties, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir nugarinama iki negryno produkto, kuris gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu (eliuentas – 25-50 % EtOAc/heksanai) ir perkristalinus iš eterio gaunama 11 mg **CXLIII**, kuris yra kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 252-255 °C).

62 pavyzdys
(**CXLIX** junginys)



A stadija: **CXLIV** junginio gavimas

Į 0°C temperatūros **XX** (700 mg, 1,7 mmol) suspensiją DMF (70 ml) pridedama NaCN (167 mg, 3,4 mmol). Pamaišius per naktį, reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir plaunamas sočiu NaHCO_3 , vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Sukoncentravus gaunama ruda kieta medžiaga (**CXLIV**, 800 mg).

B stadija: **CXLV** junginio gavimas

Į -78°C temperatūros **CXLIV** (800 mg) tirpalą dichlormetane (35 ml) pridedama 1M DIBAL tirpalo dichlormetane (3,8 ml). Reakcijos mišinys skaldomas 3N HCl , praskiedžiamas EtOAc , plaunamas 3N HCl (3x), sočiu

NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na₂SO₄ ir sukonzentruojama iki šviesiai oranžinės kietos medžiagos (**CXLV**, 750 mg).

C stadija: **CXLVI** junginio gavimas

CXLV (750 mg) ir NaBH₄ (140 mg) suspensija MeOH (7 ml) maišoma 15 min. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc, plaunamas vandeniu (2x) ir sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na₂SO₄ ir sukonzentruojama iki šviesiai oranžinės kietos medžiagos, kuri trinama su eteriu ir gaunamas **CXLVI** (570 mg).

D stadija: **CXLVII** junginio gavimas

Į 0 °C temperatūros **CXLVI** (330 mg) ir DIEA (0,95 ml) tirpalą DMF (4 ml) pridedama MsCl (0,21 ml). Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc, plaunamas praskiesta HCl (2x), sočiu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na₂SO₄ ir sukonzentruojama iki oranžinės klampios alyvos (**CXLVII**, 480 mg).

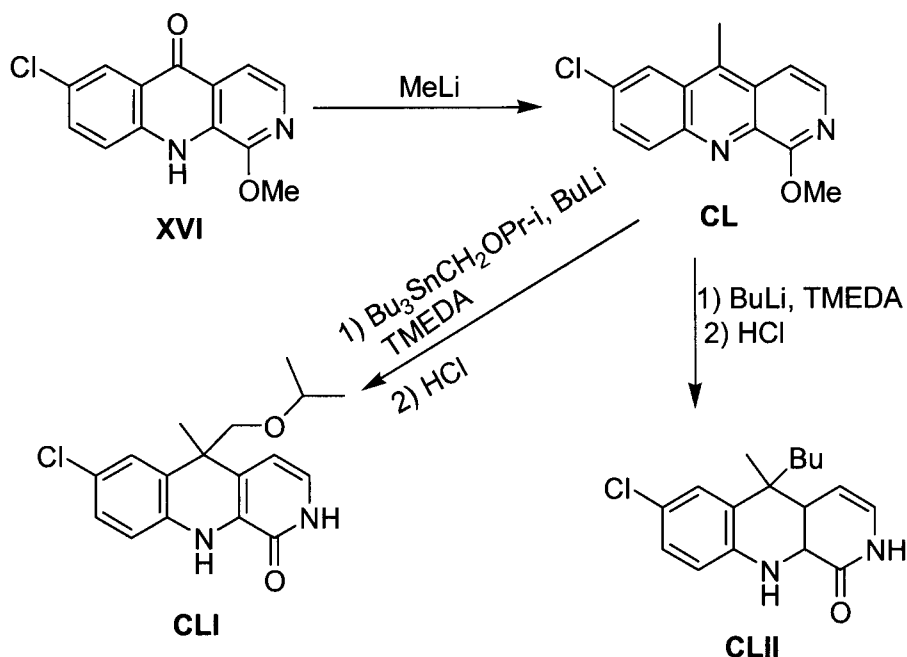
E stadija: **CXLVIII** junginio gavimas

CXLVII (415 mg) tirpalas EtOH (100 ml) ir 21 % NaOEt etanolyje (150 ml) maišomi 3 dienas. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc, plaunamas vandeniu (2x) ir sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė sukonzentruojama ir po chromatografijos gaunama oranžinė alyva (**CXLVIII**, 73 mg).

F stadija: **CXLIX** junginio gavimas

CXLVIII (70 mg) tirpalas EtOH (8 ml) ir konc. HCl (4 ml) virinami su grįžtamuju šaldytuvu 1 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc, neutralizuojamas KOH ir plaunamas sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na₂SO₄ ir ištrynus su eteriu gaunama ruda kieta medžiaga (**CXLIX**, 46 mg), lyd. temp. 240-245 °C.

61a pavyzdys

A stadija:

Į 0 °C temperatūros **XVI** (1,1 g, 4,2 mmol) suspensiją THF (10 ml) supilamas 1,4 MeLi tirpalas eteryje (6,6 ml, 9,3 mmol). Pamašius 10 min., reakcijos mišinys skaldomas sočiu NH_4Cl . Paskirstoma tarp EtOAc ir sotaus NH_4Cl ir plaunama sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentravus gaunama 0,97 g geltonos kietos medžiagos (**CL**, 88 % išeiga).

B stadija:

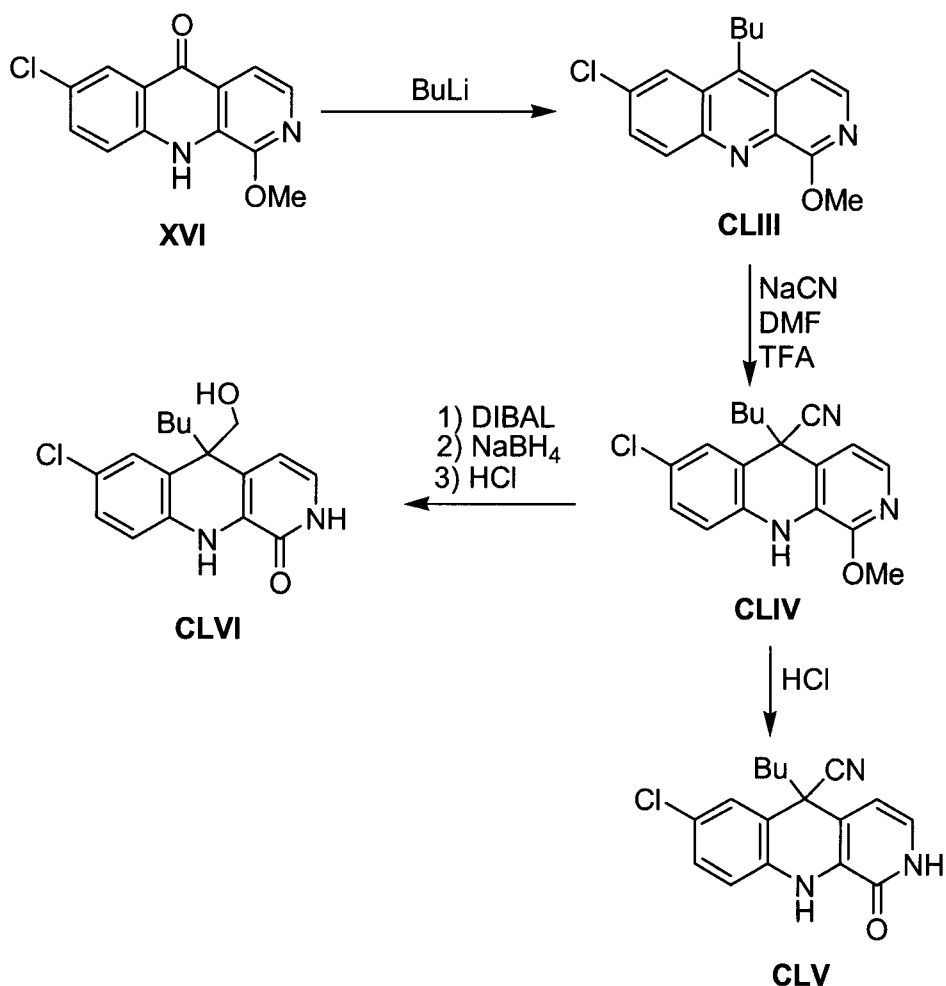
Į –78 °C temperatūros **CL** (100 mg, 0,39 mmol) tirpalą THF (1 ml) ir TMEDA (0,1 ml) įpilama 1,6 M BuLi tirpalo heksanuose (0,73 ml, 1,16 mmol). Reakcijos mišinys paliekamas sušilti iki 0 °C, tada skaldomas sočiu NH_4Cl . Paskirstoma tarp EtOAc ir sotaus NH_4Cl ir plaunama sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama. Po sparčiosios chromatografijos (15 % EtOAc/heksanai) gaunama 41 mg oranžinės alyvos.

Demetilinimas: Ši alyva (41 mg) virinama su grįžtamuju šaldytuvu konc. HCl (1 ml) ir EtOH (3 ml) 1 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc, plaunamas 10 % NaOH, po to vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama. Perkristalinus iš eterio/heksanų gaunama 24 mg rudos kietos medžiagos (CLII).

62a pavyzdys

CLI junginys pagamintas kaip aprašyta iš CLII.

63 pavyzdys



A stadija:

CLIII pagamintas taip, kaip buvo aprašyta CL junginiui gauti.

B stadija:

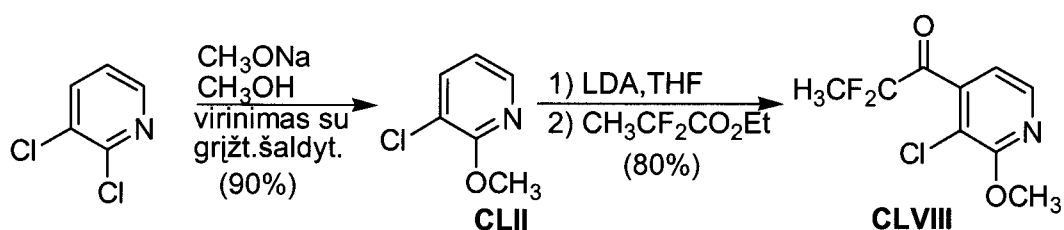
CLIII (408 mg, 1,36 mmol) ir NaCN (124 mg, 2,04 mmol) suspensija DMF (4,5 ml) ir TFA (0,11 ml, 1,36 mmol) maišoma per naktį. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc, plaunamas sočiu NaHCO₃, po to vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinė fazė džiovinama Na₂SO₄ ir sukonzentruojama. Po sparčiosios chromatografijos (25 % EtOAc/heksanai) gaunama 350 mg kietos medžiagos (**CLIV**, 88 % išeiga).

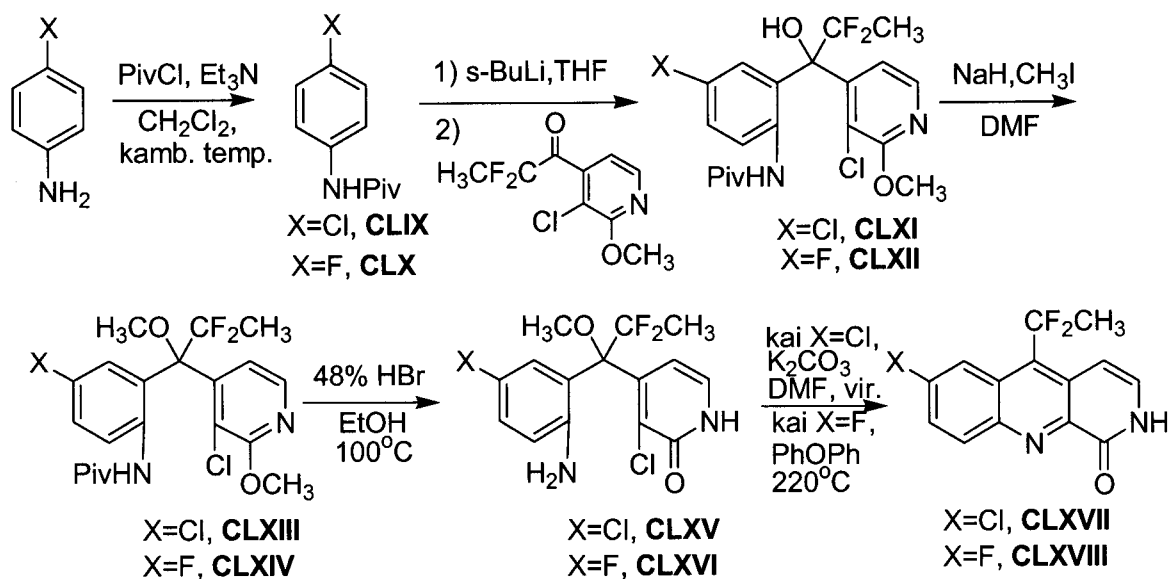
C stadija:

CLIV veikiamas HCl ir gaunamas **CLV**, kaip aprašyta **CLII** junginio sintezės atveju.

64 pavyzdys

CLIV junginys (200 mg) veikiamas DIBAL metileno chloride –78 °C temperatūroje ir po apdorojimo 3N HCl/EtOAc gaunama oranžinė alyva (187 mg, 93 %). Aldehidas redukuojamas į alkoholį NaBH₄ MeOH beveik kiekybine išeiga. Atlikus demetilinimą, kaip aprašyta **CLII** junginio atveju, gaunamas **CLVI**.

65 pavyzdys



A stadija:

2,3-Dichlorpiridinas (9,717 g, 65,00 mmol) veikiamas 25 % (pagal masę) natrio metoksidu metanolyje (74,4 ml, 325,0 mmol). Gauta pieno pavidalo suspensija virinama su grįžtamuoju šaldytuvu 15 val. 30 min. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, skaldomas H_2O (150 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (2x). Sumaišytos organinės fazės plaunamos sočiu NaCl tirpalu, džiovinamos MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentruojama vakuume. Liekana distiliuojama vakuume (65 °C/8 mm Hg) ir gaunamas **CLVII** (8,354 g, 90 % išeiga), kuris yra bespalvė alyva.

B stadija:

[maišomą **CLVII** (2,152 g, 15,0 mmol) tirpalą bevandeniame THF (20 ml) –78 °C temperatūroje lėtai pridedama LDA (2M tirpalas THF, 7,50 ml, 15,0 mmol). Po 1 val. –78 °C temperatūroje sulašinamas $\text{CH}_3\text{CF}_2\text{COOEt}$ (1,30 ml, 10,0 mmol). Reakcijos mišinys maišomas –78 °C temperatūroje 2 val., po to 0 °C temperatūroje dar vieną valandą. Reakcijos mišinys skaldomas sočiu vandeniniu NH_4Cl tirpalu ir ekstrahuojamas EtOAc (3x). Sumaišytos organinės fazės plaunamos sočiu NaCl tirpalu, džiovinamos MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentruojama vakuume. Liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu (heksanas: Et_2O = 9:1) ir gaunamas **CLVIII** (1,864 g, 79 % išeiga).

C stadija:

Į maišomą 4-chloranilino (13,47 g, 104,5 mmol) tirpalą bevandeniame CH_2Cl_2 (300 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trietilamino (21,85 ml, 156,8 mmol) ir pivaloilo chlorido (15,60 ml, 125,4 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,5 val. Reakcijos mišinys skaldomas 1N HCl (150 ml) ir ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (2x). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu NaHCO_3 , sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentruojama vakuume. Nebalta kieta medžiaga suspenduojama heksanuose (100 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 10 min. Produktas nufiltruojamas, išdžiovinamas vakuume ir gaunamas **CLIX** (21,687 g, 98 % išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga, lyd. temp. 149-150 °C.

D stadija:

Į maišomą 4-fluoranilino (10,0 ml, 0,104 mmol) tirpalą bevandeniame CH_2Cl_2 (300 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trietilamino (21,9 ml, 0,157 mmol) ir pivaloilo chlorido (15,6 ml, 0,125 mmol). Po 3 val. kambario temperatūroje reakcijos mišinys skaldomas 1N HCl (250 ml) ir ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3x200 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu NaHCO_3 , sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentravus vakuume gaunami balti adatų pavidalo kristalai. Šie kristalai suspenduojami heksane ir išdžiovinus vakuume gaunamas **CLX** (19,4 g, 96 % išeiga), kuris yra balta kristalinė medžiaga.

E stadija:

Į maišomą 4-chlor-N-pivaloilanilino **CLIX** (3,36 g, 15,9 mmol) tirpalą bevandeniame THF (60 ml) –78 °C temperatūroje sulašinamas antr.-BuLi (1,3 M heksane, 25 ml, 31,8 mmol). Palaikius 2 val. 0 °C temperatūroje, reakcijos mišinys vėl atšaldomas iki –78 °C ir sulašinamas **CLVIII** junginio (3,12 g, 13,24 mmol) tirpalas THF (20 ml). Reakcijos mišinys sušildomas iki -20 - -30

°C temperatūros ir maišomas 2,5 val. Reakcija stabdoma sočiu vandeniniu NH_4Cl tirpalu ir ekstrahuojama etilacetatu. Organinė fazė plaunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentruojama vakuume. Išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu gaunamas **CLXI** (4,14 g, 70 % išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga.

F stadija:

Į maišomą 4-fluor-N-pivaloilanilino **CLX** (730 mg, 3,74 mmol) tirpalą bevandeniame THF (15 ml) -78°C temperatūroje pridedama antr.-BuLi (1,3 M heksane, 5,75 ml, 7,48 mmol). Palaikius 1,5 val. 0°C temperatūroje reakcijos mišinys vėl atšaldomas iki -78°C ir sulašinamas **CLVIII** junginio (734 mg, 3,10 mmol) tirpalas THF (3 ml). Reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 1 val., po to maišomas -20 - -30°C temperatūroje dar 1 val. Reakcija stabdoma sočiu vandeniniu NH_4Cl tirpalu ir ekstrahuojama etilacetatu (3 x 60 ml). Sumaišytos organinės fazės plaunamos sočiu NaCl tirpalu, džiovinamos MgSO_4 , nufiltruojamos ir sukonzentruojamos vakuume. Išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, gaunamas **CLXII** (1,864 g, 67 % išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga.

G stadija:

Į maišomą **CLXI** (4,134 g, 9,24 mmol) tirpalą bevandeniame DMF (100 ml) 0°C temperatūroje pridedama padalinto į 3 dalis NaH (60 % mineralinėje alyvoje, 450 mg, 11,25 mmol). Gauta suspensija pamaišoma 10 min. ir pridedama MeI (750 μl , 11,8 mmol). Palaikius 2 val. kambario temperatūroje, pridedama kita NaH (25 mg, 0,625 mmol) porcija ir MeI (0,55 mmol). Pamaišius 45 min. kambario temperatūroje, reakcijos mišinys sklandomas vandeniniu NH_4Cl tirpalu ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x). Sumaišytos organinės fazės plaunamos sočiu NaCl tirpalu, džiovinamos MgSO_4 , nufiltruojamos ir sukonzentruojamos gaunama balta kieta medžiaga. Ši medžiaga trinama su heksanu, nufiltruojama ir gaunamas **CLXIII** (4,156 g, 98 % išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga.

H stadija:

Į maišomą **CLXII** (1,846 g, 4,3 mmol) tirpalą bevandeniame DMF (25 ml) 0 °C temperatūroje pridedama NaH (60 % mineralinėje alyvoje, 225 mg, 5,57 mmol). Gauta suspensija pamaišoma 10 min. ir pridedama MeI (410 µl, 6,45 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2 val., po to kambario temperatūroje dar 1,5 val. Reakcijos mišinys skaldomas vandeniu (50 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x100 ml). Sumaišytos organinės fazės plaunamos sočiu NaCl tirpalu, džiovinamos MgSO₄, nufiltruojamos ir sukonzentruojamos. Liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu (heksanas:EtOAc = 6:1) ir gaunamas **CLXIV** (1,72 g, 99 % išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga.

J stadija:

Į maišomą **CLXIII** (4,156 g, 9 mmol) tirpalą etanolyje (20 ml) pridedama HBr (48 % vandeninis tirpalas, 40 ml, 360 mmol). Reakcijos mišinys kaitinamas 100 °C temperatūroje 48 valandas. Mišinys atšaldomas iki 0 °C temperatūros, atsargiai neutralizuojamas konc. NaOH (50 masės %) ir sočiu vandeniniu Na₂CO₃ iki pH 8-9 ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė plaunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama MgSO₄ ir sukonzentravus gaunama gelsva kieta medžiaga. Ši kieta medžiaga trinama su eteriu ir nufiltravus gaunamas **CLXV** (3,2 g, 98 % išeiga).

K stadija:

Į maišomą **CLXIV** (445 mg, 1,0 mmol) tirpalą etanolyje (6 ml) pridedama HBr (48 % vandeninis tirpalas, 3,4 ml, 30 mmol). Reakcijos mišinys kaitinamas 100 °C temperatūroje 48 valandas. Mišinys atšaldomas iki 0 °C temperatūros, atsargiai neutralizuojamas konc. NaOH (50 masės %) ir sočiu vandeniniu Na₂CO₃ iki pH 8-9 ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x). Sumaišytos organinės fazės plaunamos sočiu NaCl tirpalu, džiovinamos

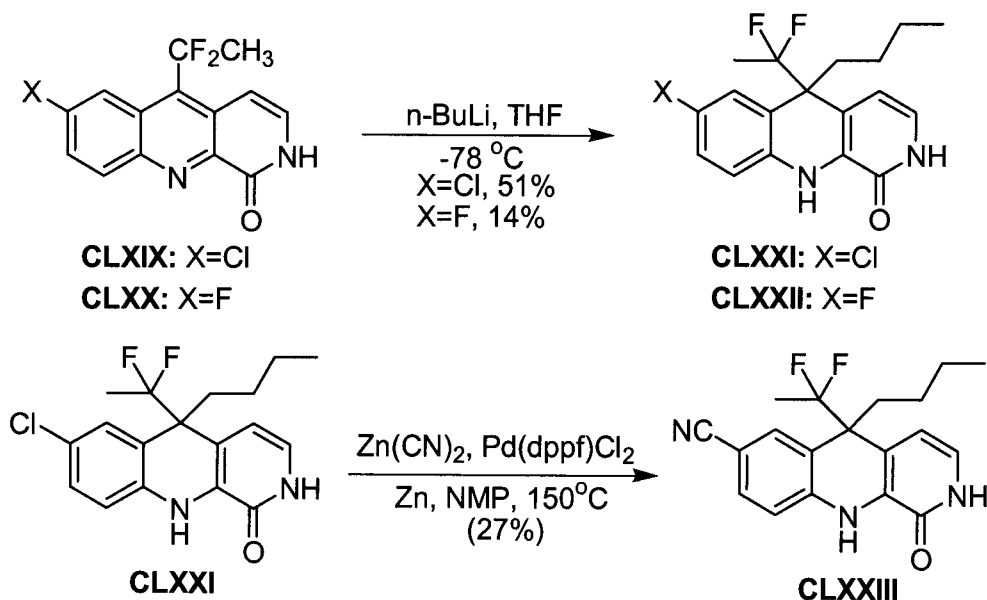
MgSO₄ ir sukcentravus gaunama balta kieta medžiaga. Ši kieta medžiaga perplaunama eteriu ir nufiltravus gaunamas **CLXVI** (307 mg, 88 % išeiga).

L stadija:

Į maišomą **CLXV** (187 mg, 0,515 mmol) tirpalą sausame DMF (25 ml) pridedama K₂CO₃ (142 mg, 1,03 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 3 val. Šis reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir skaldomas H₂O (20 ml). Kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama vandeniu ir heksanu, išdžiovinama vakuume ir gaunamas **CLXVII** (150 mg, 99 % išeiga), kuris yra ruda kieta medžiaga.

M stadija:

CLXVI (690 mg, 2 mmol) suspensija difenilo eteryje (5 ml) kaitinama 225 °C temperatūroje 1,5 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas eteriu. Nusėda juoda kieta medžiaga, kurią nufiltravus gaunamas negrynas **CLXVIII** (527 mg, 95 %).



N stadija:

Į maišomą **CLXIX** junginio (87 mg, 0,295 mmol) suspensiją bevandeniame THF (5 ml) –78 °C temperatūroje lėtai pridedama n-BuLi (2,5 M heksane, 1,18 ml, 2,95 mmol). Gautas rudas tirpalas maišomas –78 °C temperatūroje 3 val. 30 min. Reakcijos mišinys skaldomas vandeniu (20 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO₄, nufiltruojami ir sukonzentruojami. Liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu (EtOAc:heksanas = 3:2) ir gaunamas **CLXXI** (53 mg, 51 % išeiga), kuris yra gelsva kieta medžiaga; lyd. temp. 120-122 °C, MS (ES): (M+H)⁺ = 353,3, (M-H)⁻ = 351,2.

66 pavyzdys

O stadija:

Į maišomą **CLXX** junginio (95 mg, negrynintas) suspensiją bevandeniame THF (6 ml) –78 °C temperatūroje lėtai pridedama n-BuLi (1,6 M heksane, 1,5 ml, 2,4 mmol). Reakcijos mišinys maišomas –78 °C temperatūroje 30 min. Šis reakcijos mišinys skaldomas sočiu vandeniniu NH₄Cl ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Sumaišyti etilacetatiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO₄, nufiltruojami ir sukonzentruojami. Liekana gryninama sparciosios kolonėlių chromatografijos metodu (CH₂Cl₂:MeOH = 100:4) ir gaunamas **CLXXII** (16 mg, 14 % išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp. 267-270 °C, MS (ES): (M+H)⁺ = 337,3, (M-H)⁻ = 335,3.

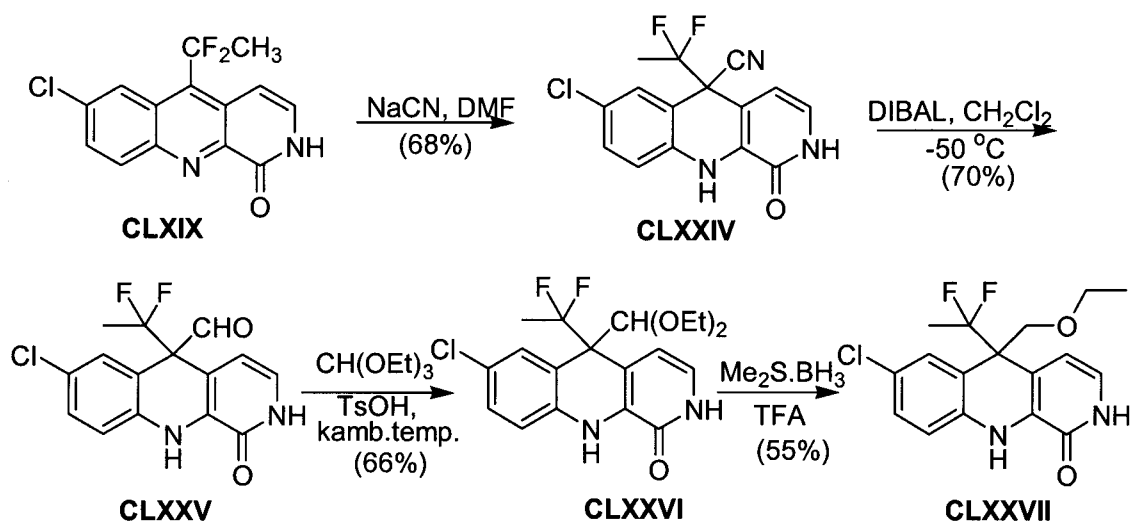
67 pavyzdys

P stadija:

Degazuotas **CLXXI** (105 mg, 0,298 mmol), Zn(CN)₂ (72 mg, 0,595 mmol), dichlor[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladžio(II) dichlormetaninio adukto (98 mg, 0,12 mmol) ir Zn miltelių (24 mg, 0,36 mmol) mišinys 1-metil-2-pirolidinone (3 ml) kaitinamas 150 °C temperatūroje 48 val. Reakcijos mišinys atvėsintas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas etilacetatu,

nufiltruojamas per celito sluoksnį ir plaunamas etilacetatu. Filtratas plaunamas 2N NH_4OH , sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (EtOAc :heksanas: AcCN = 7:20:3) ir gaunamas **CLXXIII** (28 mg, 27 % išeiga), kuris yra gelsva kieta medžiaga, lyd. temp. 132,2-134,7 °C, MS (ES): $(\text{M}+\text{H})^+ = 344,3$, $(\text{M}-\text{H})^- = 342,3$.

68 pavyzdys



A stadija:

Į **CLXIX** junginio (694 mg, 2,355 mmol) tirpalą bevandeniame DMF (15 ml) pridedama NaCN (258 mg, 5,0 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Šis reakcijos mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį ir plaunamas CH_2Cl_2 . Į filtratą įpilama 100 ml H_2O ir mišinys ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu NaHCO_3 , sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO_4 , nufiltruojami ir sukonzentruojami. Liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu (CH_2Cl_2 : MeOH = 100:4) ir gaunamas **CLXXVI** (520 mg, 68 % išeiga)

B stadija:

Į maišomą **CLXXIV** (518 mg, 1,61 mmol) tirpalą bevandeniame CH_2Cl_2 (20 ml) $-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje lėtai pridedama DIBAL (1 M CH_2Cl_2 , 2,0 ml, 2,0 mmol). Palaikius 3 val $-50\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje, pridedama kita 1M tirpalo dalis (2,6 ml, 2,6 mmol). Reakcijos mišinys maišomas $-50\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 2 val. Šis reakcijos mišinys skaldomas 1N HCl (20 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu NaHCO_3 , sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO_4 , nufiltruojami ir sukonzentruojami. Perkristalinus liekaną iš mažo eterio tūrio, gaunamas **CLXXV** (364 mg, 70 % išeiga), kuris yra balti kristalai (70 %).

C stadija:

CLXXV (165 mg, 0,5 mmol), $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (5 ml, 29,5 mmol) ir p-toluensulfonrūgšties monohidratas (245 mg, 1,29 mmol) maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys neutralizuojamas 1N NaOH ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu (EtOAc :heksanas = 2:1) ir gaunamas **CLXXVI** (131 mg, 66 % išeiga).

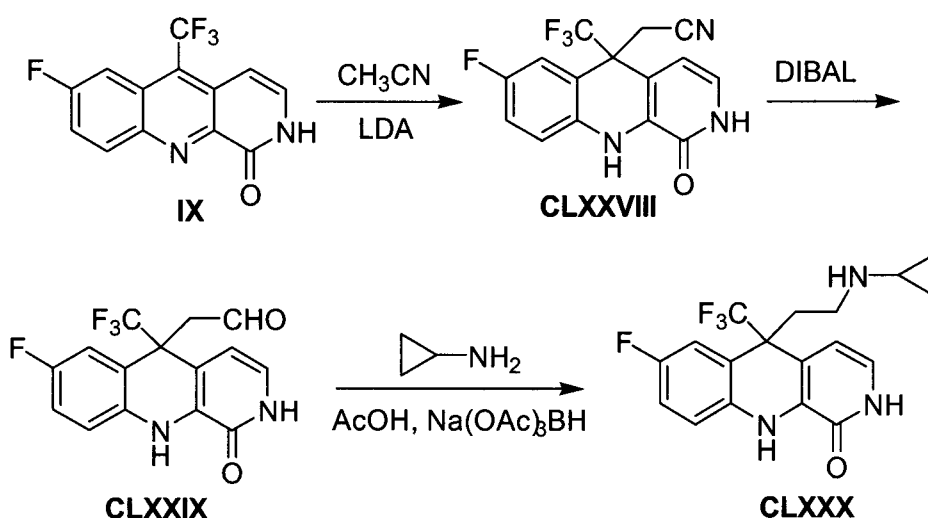
D stadija:

Į maišomą **CLXXVI** junginio (130 mg, 0,326 mmol) tirpalą TFA (2,5 ml/TFAA (0,08 ml) $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje įlašinama $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (10,0-10,2 M, 150 μl , 1,515 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 2 val., įlašinama kita $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ porcija (10,0-10,2 M, 152 μl , 1,21 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje dar 2 val., tirpiklis (TFA) nugarinamas vakuume. Liekana neutralizuojama 1N NaOH ir ekstrahuojama etilacetatu (3 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu NaHCO_3 , sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO_4 ir sukonzentruojami. Liekana ištirpinama 3 ml 4N HCl dioksane ir 3 ml MeOH. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. susidariusiam $\text{B}(\text{OOC}\text{CF}_3)_3$ hidrolizuoti. Po to šis mišinys sukonzentruojamas ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai

plaunami 1N NaOH, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO₄, nufiltruojami ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną kolonėlių chromatografijos metodu, (CH₂Cl₂:MeOH = 100:4), gaunamas **CLXXVII** (64 mg, 55 % išeiga), lyd. temp. 265-267 °C, MS(ES): (M+H)⁺ = 355,3, (M-H)⁻ = 353,3.

101, 111, 112 ir 113 pavyzdžių junginiai buvo pagaminti pagal 4 pavyzdyje aprašytą metodiką.

110 pavyzdys



A stadija:

0,37 ml bevandenio acetonitrilo ištirpinama 10 ml bevandenio THF ir atšaldoma iki -78 °C. Pridedama 4,0 ml 2M ličio diizopropilamido heptane/THF/etilbenzene. Mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 20 min. Aromatinis tarpinis junginys **IX** (500 mg) sudedamas visas iš karto. Šis mišinys maišomas dar vieną valandą -78 °C temperatūroje ir skaldomas sočiu vandeniniu amonio chloridu. Paskirsčius tarp EtOAc/vandens, išdžiovinus magnio sulfatu ir sukonzentravus, gaunama ruda alyva. Išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (60 % EtOAc/heksanas, silikagelis), gaunama 400 mg **CLXXVIII**, kuris yra geltona kieta medžiaga (70 % išeiga).

B stadija:

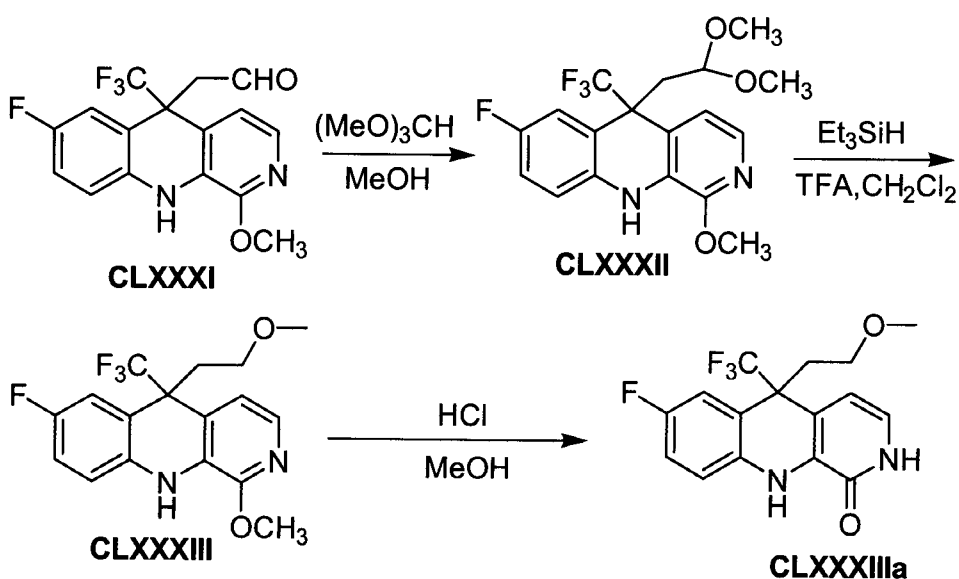
820 mg nitrilo **CLXXVIII** ištirpinama 6 ml dichlormetano ir atšaldoma iki -78°C . pridedama 7,3 ml (3 ekv.) 1M diizobutilaliuminio hidrido dichlormetane. Mišinys per 2 valandas sušildomas iki -30°C . Šis mišinys skaldomas 3N HCl ir ekstrahuojamas EtOAc. Išdžiovinus natrio sulfatu ir sukonzentravus, gaunama geltona alyva, kuri po sparčiosios chromatografijos (60 % EtOAc/heksanas, silikagelis) duoda aldehydą **CLXXIX** (605 mg, 73 % išeiga).

C stadija:

Kolboje sumaišoma 240 mg aldehydo **CLXXIX**, 0,061 ml ciklopropilamino (1,2 ekv.), 314 mg natrio triacetoksiborhidrido (2,0 ekv.) ir 0,042 ml (1,0 ekv.) acto rūgšties ir maišoma 1 val. 25°C temperatūroje. Mišinys paskirstomas tarp EtOAc ir sotaus vandeninio natrio rūgščiojo karbonato, džiovinamas magnio sulfatu ir sukonzentruojamas. Po sparčiosios chromatografijos (10 % metanolis/dichlormetanas, silikagelis) gaunama 145 mg **CLXXX**, kuris yra geltona kieta medžiaga (53 % išeiga).

104-106, 108-109 ir 119-120 pavyzdžių junginiai buvo pagaminti naudojant 110 pavyzdyje aprašytą metodiką.

122 pavyzdys



A stadija:

Aldehydas **CLXXXI** (83 mg), trimetilortoformiatas (1 ml) ir p-toluensulfonrūgšties hidratas (91 mg, 2 ekv.) ištirpinami 2 ml metanolio ir virinami su grįžtamuoju šaldytuvu 2 val. Tirpalas atšaldomas ir sukonzentruojamas gaunant geltoną alyvą. Išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (20 EtOAc/heksanai, silikagelis) gaunamas acetalis **CLXXXII**, kuris yra skaidri alyva, 87 mg (93 % išeiga).

B stadija:

CLXXXII junginys ištirpinamas 1 ml dichlormetano. Pridedama 1 ml trifluoracto rūgšties ir 0,393 ml trietilsilano (10 ekv.). Tirpalas maišomas 1 val. 25 °C temperatūroje, po to sukonzentruojamas iki geltonos alyvos. Išgryninus preparatinės TCL metodu (20 % EtOAc/heksanas, silikagelis), gaunamas **CLXXXIII** junginys, kuris yra skaidri alyva; 29 mg (33 % išeiga).

C stadija:

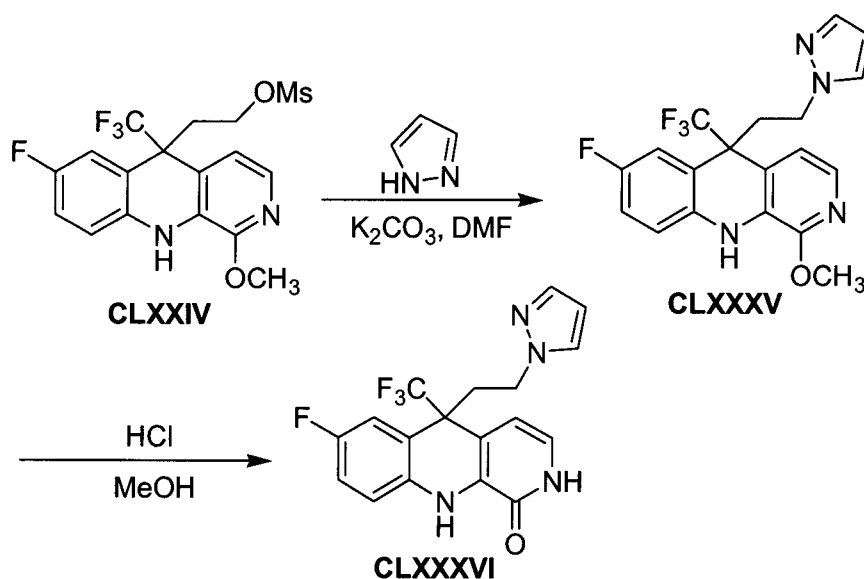
CLXXXIII junginys (29 mg) ištirpinamas 2 ml metanolio. Pridedama 0,5 ml konc. HCl. Tirpalas virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1 val., po to atšaldomas. Jis paskirstomas tarp EtOAc ir sotaus vandeninio natrio rūgščiojo karbonato, plaunamas vieną kartą vandeniu, džiovinamas magnio sulfatu ir sukonzentruojamas iki rudos alyvos. Išgryninus preparatinės TCL metodu (10 % metanolis/dichlormetane, silikagelis), gaunama 12 mg **CLXXXIIIa** junginio, kuris yra ruda kieta medžiaga (43 % išeiga).

107 ir 118 pavyzdžių junginiai buvo pagaminti naudojant 122 pavyzdyje aprašytą metodiką.

124, 126, 127-130 ir 135 pavyzdžių junginiai buvo pagaminti naudojant 30 pavyzdyje aprašytą metodiką.

123 pavyzdžio junginys buvo pagamintas naudojant 28 pavyzdyje aprašytą metodiką.

115 pavyzdys

A stadija:

CLXXXIV junginys (75 mg), kalio karbonatas (249 mg, 10 ekv.) ir pirazolas (122 mg, 10 ekv.) ištirpinamai 1 ml bevandenio DMF ir kaitinami 100 °C temperatūroje 18 valandų. Mišinys atšaldomas, paskirstomas tarp EtOAc/vandens, plaunamas vieną kartą vandeniu ir džiovinamas magnio sulfatu. Išgryninus preparatinės TCL metodu (30 % EtOAc/heksanas, silikagelis), gaunamas **CLXXXV** junginys, kuris yra geltona alyva (36 mg, 51 % išeiga).

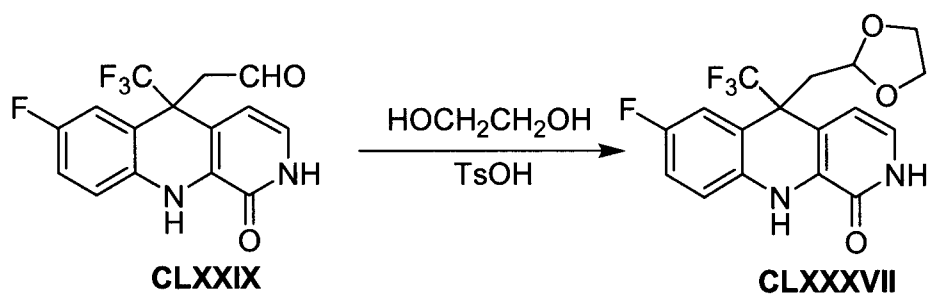
B stadija:

CLXXXV junginys (36 mg) ištirpinamas 2 ml metanolio, pridedama 1 ml konc. HCl ir tirpalas virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 1 val., po to atvėsinaamas. Jis paskirstomas tarp EtOAc ir sotaus vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo, plaunamas vieną kartą vandeniu, džiovinamas magnio sulfatu ir sukonzentruojamas iki geltonos alyvos. Išgryninus preparatinės TCL metodu (5 % metanolis/dichlormetane, silikagelis), gaunama 23 mg **CLXXXVI** junginio, kuris yra balta kieta medžiaga (66 % išeiga).

114 ir 116 pavyzdžių junginiai buvo pagaminti naudojant 115 pavyzdyje aprašytą metodiką.

125,, 131, 144 ir 145 pavyzdžių junginiai buvo pagaminti naudojant 28 pavyzdyje aprašytą metodiką.

146 pavyzdys

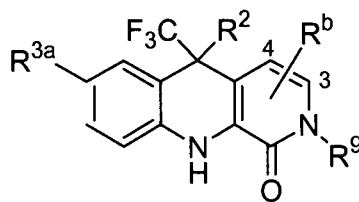


86 mg **CLXXIX** aldehido, 0,145 ml etilenglikolio (10 ekv.) ir 25 mg p-toluensulfonrūgšties hidrato (0,5 ekv.) ištirpinama 1,5 ml benzeno. Tirpalas virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 30 min., po to atvėsinaamas. Jis paskirstomas tarp EtOAc ir sotoaus vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo ir plaunamas vieną kartą vandeniu. Organinės fazės tūris sumažinamas rotoriniu garintuvu. Gautos baltos nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos vandeniu ir toluenu ir gaunamas grynas **CLXXXVI** junginys (70 mg, 73 % išeiga).

Chiralinis HPLC atskyrimas buvo vykdomas naudojant chiralines kolonėles, kurios davė >99 EE (R) ir (S) enantiomerus.

Naudojant aukščiau aprašytas metodikas buvo pagaminti toliau duoti junginiai.

1 lentelė*



(I)

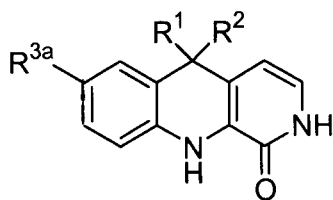
Pvz	R ^b	R ²	R ^{3a}	R ⁹	Masių spektras	Lyd. temp. (°C)
1	H	(6-metilpirid-2-il)metilas	F	H		
2	H	ciklopropilacetilenilas	F	H		
3	H	n-propilas	F	H		
4	H	n-butilas	F	H		
5	H	4-fluorfenilmetilas	F	H		
6	H	2-piridilmetilas	F	H		
7	H	i-propilas	F	H		
8	H	3-piridilmetilas	F	H		
9	H	4-piridilmetilas	F	H		
10	H	3-propinilas	F	H		
11	H	2-piridiletinilas	F	H		
12	H	2-(2-piridil)etilas	F	H		
13	3-Cl	n-propilas	F	H		
14	H	3-propenilas	F	H		
15	H	2-ciklopropiletilas	F	H		
16	H	etinilas	F	H		
17	H	2-etoksietilas	F	H		
17a	H	2-chloretilas	F	H		
18	H	n-butilas	Cl	H		245-248
19	H	2-piridilmetilas	Cl	H		270-275
20	H	2-ciklopropiletilas	Cl	H		220-222
21	H	ciklopropilacetilenilas	Cl	H		247-250
22	H	N-ciklopropilaminometilas	Cl	H		230-235
23	H	hidroksimetilas	Cl	H		270-275
24	H	2-piridilmetilas	Cl	CH ₃		166-168

25	H	2-ciklopropiletilas	Cl	CH ₃		150-152
27	H	n-propoksimetilas	Cl	H		162-165
28	H	i-propoksimetilas	Cl	H		185-190
29	H	metoksietilas	Cl	H		268-271
29a	H	diizopropoksimetilas	Cl	H		
30	H	i-propilaminometilas	Cl	H		235-240
31	H	N-metil-l-propilaminometilas	Cl	H		105-110
32	H	ciklopropilaminometilas	Cl	H		242-245
33	H	n-propilaminometilas	Cl	H		243-245
34	H	ciklobutilaminometilas	Cl	H		250-254
35	H	i-butilaminometilas	Cl	H		210-215
36	H	i-propoksimetilas	Cl	H		195-197
37	H	n-butilas	CN	H		
38	H	i-propoksimetilas	CN	H		
39	H	ciklopropiltiometilas	Cl	H		
39a	H	ciklopropilsulfoksimetilas	Cl	H		
40	H	i-propilsulfoksimetilas	Cl	H		
41	H	t-butilsulfoksimetilas	Cl	H		
42	H	metiltiometilas	Cl	H		
43	H	etiltiometilas	Cl	H		
44	H	i-propiltiometilas	Cl	H		
45	H	i-propiltiometilas	F	H		
46	H	t-butiltiometilas	Cl	H		
47	H	ciklopropilmetoksimetilas	Cl	H		
48	H	ciklobutoksimetilas	Cl	H		
49	H	ciklobutoksimetilas	F	H		
50	H	ciklopropilmetoksimetilas	F	H		
51	H	i-propoksimetilas	Cl	H		
52	3-CH ₃	n-butilas	Cl	H		
53	3-CH ₃	n-butilas	CN	H		
60	3-Cl	n-butilas	Cl	H		

61	4-Cl	n-butilas	Cl	H		
62	H	etoksietilas	Cl	H		240-245
100	H	alilas	F	H		
101	H	2-metil-1-propenilas	F	H	337,1	
102	H	1-propinilas	F	H		
103	H	cianometilas	F	H		
104	H	2-(etilamino)etilas	F	H	356,4	
105	H	2-(dimetilamino)etilas	F	H	356,4	
106	H	2-(metilamino)etilas	F	H	340,3	
107	H	2-etoksietilas	F	H	355,3	
108	H	2-(l-propilamino)etilas	F	H	370,4	
109	H	2-(dietilamino)etilas	F	H	384,4	
110	H	2-(cilopropilamino)etilas	F	H	366,3	
111	H	pentilas	F	H	353,4	
112	H	i-butilas	F	H	339,4	
113	H	vinilas	F	H	309,3	
114	H	imidazoliletilas	F	H	379,4	
115	H	pirazoliletilas	F	H	379,3	
116	H	1,2,4-triazoliletilas	F	H	378,3	
117	H	i-propilaminometilas	F	H	356,4	
118	H	2-(i-propoksi)etilas	F	H	369,3	
119	H	2-(metiletilamino)etilas	F	H	370,4	
120	H	2-(i-propilmetilamino)etilas	F	H	384,4	
121	H	2-(pirolidinil)etilas	F	H	382,4	
122	H	2-(metoksi)etilas	F	H	341,3	
123	H	i-propoksimetilas	F	H	357,1	
124	H	3-pentanilaminometilas	F	H	384,4	
125	H	dimetoksimetilas	F	H	357,3	
126	H	i-butilaminometilas	F	H	370,4	
127	H	ciklopropilmetilamino- metilas	F	H	368,3	
128	H	alilaminometilas	F	H	354,3	
129	H	(R)-antr.-butilaminometilas	F	H	370,4	

130	H	(S)-antr.-butilaminometilas	F	H	370,3	
131	H	dietoksimetilas	F	H	387,3	
132	3-Cl	propilas	F	H		
133	H	butilas	F	Me	353,3	
134	H	2-(i-propoksi)etilas	F	Me	383,3	
135	H	i-propilaminometilas	F	Me	370,4	
136	H	i-propoksimetilas	F	Me	371,1	
137	H	2-etoksietilas	F	Me	371,1	
138	H	antr.-butilaminometilas	F	Me	384,4	
139	H	ciklopentilaminometilas	F	H	382,1	
140	H	ciklobutilaminometilas	F	H	368,3	
141	H	dimetilaminometilas	F	H	342,3	
142	H	pirolidinilmetilas	F	H	368,3	
143	H	ciklopropilaminometilas	F	H	354,3	
144	H	2-(dimetoksi)etilas	F	H	371,2	
145	H	2-(dietoksi)etilas	F	H	399,3	
146	H	2-(1,3-dioksolanil)metilas	F	H	369,2	
147	H	2-(metoksi)etilas	F	CH ₃	357,1	

*Jeigu nenurodyta kitaip, stereochemija yra (+/-).

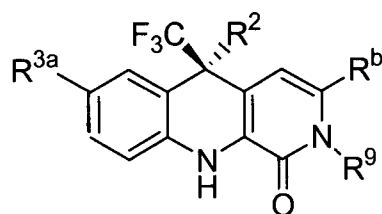
1A lentelė*

Pvz.	R ^{3a}	R ¹	R ²	Lyd. temp. (°C)
61a	Cl	CH ₃	butilas	177-179
62a	Cl	CH ₃	i-propoksimetilas	
63a	Cl	CN	butilas	182-185
64	Cl	CH ₂ OH	butilas	260-265
64a	Cl	CHF ₂	butilas	198-200
64b	Cl	CHF ₂	i-propoksimetilas	138-142
65	Cl	CF ₂ CH ₃	n-butilas	
66	F	CF ₂ CH ₃	n-butilas	
67	CN	CF ₂ CH ₃	n-butilas	
68	Cl	CF ₂ CH ₃	etoksimetilas	

*Jeigu nenurodyta kitaip, stereochemija yra (+/-).

Toliau duodami junginiai buvo pagaminti iš raceminių mišinių, naudojant aukščiau aprašytas metodikas.

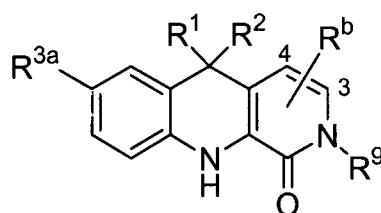
1B lentelė



Pvz.	R ^{3a}	R ⁹	R ²	R ^b	Lyd. temp. (°C)
200	F	H	2-piridilmetilas	H	
201	F	H	butilas	H	
202	Cl	H	2-piridilmetilas	H	
203	Cl	H	2-ciklopropiletilas	H	
204	F	H	2-(6-metil)piridilmetilas	H	
205	F	Me	butilas	H	
206	Cl	H	i-propoksimetilas	H	
207	Cl	H	i-propilaminometilas	H	
208	Cl	H	ciklopropilaminometilas	H	
209	Cl	Me	i-propoksimetilas	H	
210	F	H	i-propoksimetilas	H	
211	Cl	H	i-propilmetilaminometilas	H	
212	Cl	H	2-metoksietilas	H	
213	Cl	H	ciklobutoksimetilas	H	
214	Cl	H	etoksimetilas	H	
215	CN	H	i-propoksimetilas	H	
216	Cl	H	i-propoksimetilas	Me	

Toliau duotoje lentelėje yra parodyti būdingi šio išradimo junginių atstovai. Laikoma, kad kiekvienas įrašas kiekvienoje lentelėje yra sujungtas poromis su lentelės pradžioje esančia formule. Pavyzdžiui, 2-je lentelėje junginys yra laikomas suporuotu su vienu iš 1a-11a, vienu iš 1b-4b, vienu iš 1c-4c vienu iš 1d-5d ir vienu iš 1-60e.

2 lentelė



#

R¹

1a	CF ₃
2a	CHF ₂
3a	CH ₃
4a	ciklopropilas
5a	CF ₂ CF ₃
6a	metilas
7a	etilas
8a	propilas
9a	butilas
10a	CN
11a	hidroksimetilas

#

R^{3a}

1b	H
2b	chloras
3b	fluoras
4b	CH ₃

#	R ^b
1c	3-chloras
2c	4-metilas
3c	4-chloras
4c	H

#	R ^g
1d	H
2d	metilas
3d	etilas
4d	propilas
5d	butilas

#	R ²
1e	6-metilpirid-2-il)metilas
2e	ciklopropilacetilenilas
3e	n-propilas
4e	n-butilas
5e	4-fluorfenilmetilas
6e	2-piridilmetilas
7e	i-propilas
8e	3-piridilmetilas
9e	4-piridilmetilas
10e	3-propinilas
11e	2-piridiletinilas
12e	2-(2-piridil)etilas
13e	n-propilas
14e	3-propenilas
15e	2-ciklopropiletilas
16e	etinilas
17e	2-etoksietilas
18e	2-chloretilas

19e	N-ciklopropilaminometilas
20e	hidroksimetilas
21e	n-propoksimetilas
22e	i-propoksimetilas
23e	metoksietilas
24e	diizopropoksimetilas
25e	propilaminometilas
26e	N-metil-l-propilaminometilas
27e	n-propilaminometilas
28e	ciklobutilaminometilas
29e	i-butilaminometilas
30e	ciklopropiltiometilas
31e	i-propilsulfoksimetilas
32e	t-butilsulfoksimetilas
33e	metiltiometilas
34e	etiltiometilas
35e	i-propiltiometilas
36e	ciklopropilmetoksimetilas
37e	ciklobutoksimetilas
38e	cianometilas
39e	2-(etilamino)etilas
40e	2-(dimetilamino)etilas
41e	2-(metilamino)etilas
42e	2-(i-propilamino)etilas
43e	2-(ciklopropilamino)etilas
44e	pentilas
45e	vinilas
46e	imidazoliletilas
47e	pirazoliletilas
48e	1,2,4-triazoliletilas
49e	2-(metiletilamino)etilas
50e	2-(i-propiletilamino)etilas

51e	2-(pirolidinil)etilas
52e	3-pentanilaminometilas
53e	dimetoksimetilas
54e	i-butilaminometilas
55e	ciklopropilmetilaminometilas
56e	alilaminometilas
57e	(R)-antr.-butilaminometilas
58e	(S)-antr.-butilaminometilas
59e	1,3-dioksalanilmetilas
60e	1,3-dioksanilmetilas

Panaudojimo galimybės

Šio išradimo junginiai pasižymi atvirkštinės transkriptazės inhibavimo aktyvumu ir ŽIV inhibavimo veiksmingumu. (I) formulės junginiai pasižymi atvirkštinės transkriptazės inhibavimo aktyvumu ir todėl yra tinkami kaip priešvirusiniai agentai ŽIV infekcijai ir kitoms su ja susijusioms ligoms gydyti. (I) formulės junginiai pasižymi atvirkštinės transkriptazės inhibavimo aktyvumu ir yra veiksmingi kaip ŽIV augimo inhibitoriai. Šio išradimo junginių sugebėjimas inhibuoti viruso augimą arba infektyvumą yra pademonstruotas standartiniame viruso augimo arba infektyvumo teste, pavyzdžiui, naudojant žemiau aprašytą testą.

Šio išradimo (I) formulės junginiai taip pat tinka ŽIV inhibavimui *ex vivo* mėginyje, turinčiame ŽIV, arba tokiam, kuris gali susiliesti su ŽIV. Taigi šio išradimo junginiai gali būti naudojami ŽIV, esančiam kūno skysčio mėginyje (pavyzdžiui, serumo arba sėklos mėginyje), kuriame yra, kuris įtariamas turinčiu arba gali susiliesti su ŽIV, inhibuoti.

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami kaip standartiniai arba etaloniniai junginiai, skirti panaudoti testuose arba tyrimuose, nustatant agento sugebėjimą inhibuoti viruso replikaciją ir/arba ŽIV atvirkštinę transkriptazę, pavyzdžiui, vaistų tyrimo programoje. Taigi, šio išradimo junginiai gali būti naudojami kaip kontrolinis arba etaloninis junginys tokiuose testuose ir kaip kokybės kontrolės standartas. Naudojimui tokiu standartu

arba etaloniniu junginiu šio išradimo junginiai gali būti pateikiami prekybiniame rinkinyje arba konteineryje.

Kadangi šio išradimo junginiai pasižymi specifiskumu ŽIV atvirkštinei transkriptazei, jie taip pat gali būti tinkami kaip diagnostiniai reagentai diagnostiniuose testuose ŽIV atvirkštinei transkriptazei detektuoti. Taigi, atvirkštinės transkriptazės aktyvumo inhibavimas teste tokiam, kaip čia aprašyti testai) panaudojant šio išradimo junginį, gali parodyti, kad yra ŽIV atvirkštinės transkriptazės ir ŽIV viruso.

Čia naudojamas pažymėjimas "μg" reiškia mikrogramą, "mg" reiškia miligramą, "g" reiškia gramą, "μl" reiškia mikrolitrą, "ml" reiškia mililitrą, "l" reiškia litrą, "nM" reiškia nanomoliarinį, "μM" reiškia mikromoliarinį, "M" reiškia moliarinį, o "nm" reiškia nanometrą. "Sigma" žymi Sigma-Aldich Corp. of St. Louis, MO.

Junginiai, ištirti žemiau aprašytame teste, yra laikomi aktyviais, jeigu jų $K_i \leq 10 \mu\text{M}$. Geresni yra tokie šio išradimo junginiai, kurių $K_i \leq 1 \mu\text{M}$. Dar geresni yra tokie šio išradimo junginiai, kurių $K_i \leq 0,1 \mu\text{M}$. Ir dar geresni yra tokie šio išradimo junginiai, kurių $K_i \leq 0,01 \mu\text{M}$. Dar labiau tinkami yra tokie šio išradimo junginiai, kurių $K_i \leq 0,001 \mu\text{M}$.

Naudojant žemiau aprašytą metodologiją buvo rasta keltas šio išradimo junginių, kurių $K_i \leq 10 \mu\text{M}$, kas patvirtina, kad šio išradimo junginiai gali būti panaudojami kaip veiksmingi ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai.

ŽIV DNR testas

DNR plazmidės ir in vitro RNR transkriptai:

pDAB 72 plazmidė, turinti BH10 (bp 113-1816) ir gag, ir pol sekas, įklonuota į PTZ19R, buvo pagaminta pagal Erickson-Viitanen et al. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1989, 5, 577. Prieš *in vitro* RNR transkriptų generaciją, plazmidė buvo linearizuota Bam HI naudojant Riboprobe Gemini sistemos II rinkinį (Promega) su T7 RNR polimeraze. Sintetinta RNR buvo gryninama veikiant RNazės neturinčia DNaze (Promega), ekstrahuojant fenoliu-chloroformu ir nusodinant etanolis. RNR

transkriptai buvo ištirpinti vandenyje ir laikomi -70°C temperatūroje. RNR koncentracija buvo nustatyta pagal A_{260} .

Mėginiai:

Po sintezės Applied Biosystems (Foster City, CA) DNR sintezatoriumi, prijungiant biotiną prie oligonukleotido 5' baigmės galo, naudojant Cocuzza, *Tet. Lett.* 1989, 30, 6287 reagentą biotin-fosforamiditą, biotinilinti pagavos mėginiai buvo gryninti HPLC. Biotinilintas gag pagavos mėginys (5-biotinas-CTAGCTCCCTGCTTGCCCTATCTA 3') buvo komplementarus HXB2 889-912 nukleotidams, o pol biotinilintas pagavos mėginys (5-biotinas-CCCTATCATTTTTGGTTTCCAF 3') buvo komplementarus 2374-2395 nukleotidams. Su šarmine fosfataze sujungtus oligonukleotidus, naudojamus kaip reporteriniai mėginiai, pagamino Singene (San Diego, CA). Reporterinis pol mėginys (5' CTGTCTTACTTTGATAAACCTC 3') buvo komplementarus HXB2 2403-2425 nukleotidams. Reporterinis gag mėginys (5' CCAAGTATTTGTCTACAGCCTTCT 3') buvo komplementarus HXB2 950-975 nukleotidams. Visų nukleotidų padėtys yra tokios kaip GenBank Genetic Sequence Data Bank, nustatytos panaudojant Genetics Computer Group Sequence Analysis Software Package (Devereau *Nucleic Acid Research* 1984, 12, 387). Reporteriniai mėginiai buvo paruošti kaip $0,5\ \mu\text{M}$ pagrindiniai tirpalai $2 \times \text{SSC}$ ($0,3\ \text{M NaCl}$, $0,03\ \text{M}$ natrio citrato), $0,05\ \text{Tris pH } 8,8$, $1\ \text{mg/ml BSA}$. Biotinilinti pagavos mėginiai buvo pagaminti kaip $100\ \mu\text{M}$ pagrindiniai tirpalai vandenyje.

Streptavidinu padengtos plokštelės:

Streptavidinu padengtos plokštelės buvo gautos iš DuPont Biotechnology Systems (Boston, MA).

Lašelių ir virusų pagrindiniai ruošiniai:

MT-2 ir MT-4 ląstelės buvo laikomos RPMI 1640, į kurią pridėta 5 % fetalinio veršiuko serumo (FCS) MT-2 ląstelėms arba 10 % FCS – MT-4 ląstelėms, 2 mM L-glutamino ir 50 µg/ml gentamicino (visi iš Gibco). ŽIV-1 RF buvo dauginama ląstelėse toje pačioje terpėje. Virusų pagrindiniai ruošiniai buvo pagaminti praėjus maždaug 10 dienų po ūmios MT-4 ląstelių infekcijos ir laikomi kaip alikvotos –70 °C temperatūroje. ŽIV-1 (RF) pagrindinių ruošinių infekavimo titrai buvo $1-3 \times 10^7$ PFU (plokštelės sudarančių vienetų)/ml, matuojant plokštelių testu ir imant MT-2 ląsteles (žr. žemiau). Kiekviena infekcijai naudota viruso ruošinio alikvota buvo atšildyta tik vieną kartą.

Priešvirusinio efektyvumo įvertinimui infekuojamos ląstelės buvo paaugintos vieną dieną prieš infekavimą. Infekavimo dieną ląstelės buvo resuspenduotos, imant 5×10^5 ląstelių/ml, RPMI 1640, 5 % FCS turinėms infekcijoms arba imant 2×10^6 /ml Dulbecco modifikuotoje Eagles terpėje su 5 % FCS, mikrotitro plokštelėms infekuoti. Buvo pridėta viruso ir auginama 3 dienas 37 °C temperatūroje.

ŽIV RNR testas:

Ląstelių lizatai arba išgryninta RNR 3M arba M GED buvo sumaišyti su 5M GED ir pagavos mėginiu, gaunant 3M guanidinio izotiocianato galutinę koncentraciją ir 30 nM biotin-oligonukleotido galutinę koncentraciją. Hibridizacija buvo vykdoma uždaroje U raidės pavidalo dugną turinčiose 96 duobučių audinių auginimo plokštelėse (Nunc arba Costar) 16-20 valandų 37 °C temperatūroje. RNR hibridizacijos reakcijos buvo praskiestos tris kartus dejonizuotu vandeniu iki 1M guanidinio izotiocianato galutinės koncentracijos ir jų alikvotos (150 µl) buvo supilamos į streptavidinu padengtų mikrotitro plokštelių duobutes. Pagavos mėginiui ir pagavos mėginio-RNR hibridui jungtis prie imobilizuoto streptavidino buvo leidžiama 2 val. kambario temperatūroje. Po to plokštelės buvo plaunamos 6 kartus DuPont ELISA plokštelių plovimo buferiu (fosfatinis buferis su NaCl (PBS), 0,05 % Tween 20). Antroji reporterinio mėginio hibridizacija su imobilizuotu pagavos mėginio ir hibridizuotos tikslinės RNR kompleksu buvo vykdoma perplautose streptavidinu padengtose duobutėse, pridedant po 120 µl hibridizacijos

kokteilio, turinčio 4 x SSC, 0,66 % Tritono X 100, 6,66 % dejonizuoto formamido, 1 mg/ml BSA ir 5 nM reporterinio mėginio. Hibridizavus 1 valandą 37 °C temperatūroje, plokštelės vėl plaunamos 6 kartus. Imobilizuotos šarminės fosfatazės aktyvumas buvo detektuojamas pridedant 100 µl 0,2 mM 4-metilumbeliferilfosfato (MUBP, JBL Scientific) buferyje (2,5 M dietanolaminas, pH 8,9 (JBL Scientific), 10 mM MgCl₂, 5 mM cinko acetato dihidratas ir 5 mM N-hidroksietil-etilendiamintriacto rūgštis). Plokštelės buvo inkubuojamos 37 °C temperatūroje. Naudojant mikroplokštelių fluorimetra (Dynateck) buvo matuojama fluorescencija esant 450 nm bangos ilgiui, sužadinant ją 365 nm banga.

Mikroplokštelių testu paremtas junginio įvertinimas bandyme su ŽIV-1 infekuotomis MT-2 ląstelėmis:

Tiriamieji junginiai buvo ištirpinti DMSO ir praskiesti auginimo terpe iki du kartus didesnės už didžiausią tiriamąją koncentracijos ir 2 % maksimalios DMSO koncentracijos. Kiti junginių trijų kartų serijiniai praskiedimai auginimo terpe buvo vykdomi tiesiog U raidės pavidalo mikrotitro plokštelėse (Nunc). Praskiedus junginius, sudedamos MT-2 ląstelės (50 µl), kad galutinė jų koncentracija būtų 5×10^5 mililitre (1×10^5 duobutėje). Ląstelės inkubuojamos su junginiais 30 min. 37 °C temperatūroje CO₂ inkubatoriuje. Priešvirusinės gebos įvertinimui į auginimo duobutes, kuriose yra ląstelių ir atitinkamai praskiestų tiriamųjų junginių, pridedama atitinkamai praskiesti ŽIV-1 (RP) viruso ruošiniai (50 µl). Galutinis tūris kiekvienoje duobutėje buvo 200 µl. Aštuonios kiekvienos plokštelės duobutės buvo paliktos neinfekuotos, pridedant 50 µl terpės vietoj viruso, o aštuonios duobutės buvo infekuotos, nepridėjus priešvirusinio junginio. Junginio toksiškumui įvertinti lygiagrečios plokštelės buvo auginamos neinfekavus virusu.

Po 3 dienų auginimo 37 °C temperatūroje drėgnoje kameroje, esančioje CO₂ inkubatoriaus viduje, iš ŽIV infekuotų duobučių išimama terpė paliekant 25 µl/duobutėje. Į susiformavusias ląsteles ir likusią terpę kiekvienoje duobutėje pridedama 37 µl 5M GED, turinčios biotinilinto pagavos mėginio, iki 3M galutinės GED ir 30 nM pagavos mėginio koncentracijos.

Pagavos mėginio hibridizacija su ŽIV RNR ląstelių lizate buvo vykdoma toje pačioje mikroplokštelės duobutėje, naudojamoje viruso auginimui, užhermetinant plokštelę plokštelių hermetikliu (Costar) ir inkubuojant 16-20 val 37 °C temperatūros inkubatoriuje. Po to į kiekvieną duobutę pridedama distiliuoto vandens hibridizacijos reakcijai praskiesti tris kartus ir 150 µl šio praskiesto mišinio pernešama į streptavidinu padengtą mikrotitro plokštelę. ŽIV RNR kiekis nustatomas aukščiau aprašytu būdu. Kiekvienai mikrotitro plokštei buvo išmatuota ir nubraižyta standartinė kreivė, gauta pridedant į duobutes, kuriose yra lizuotų neinfekuotų ląstelių, žinomus kiekius pDAB 72 *in vitro* RNR transkripto, kad būtų galima nustatyti infekcijos metu susidariusios virusinės RNR kiekį.

Norint standartizuoti virusinį užkratą, naudojamą junginių priešvirusiniam aktyvumui įvertinti, buvo parinkti viruso praskiedimai, kurie duoda IC₉₀ reikšmę (junginio koncentracija, reikalinga ŽIV RNR kiekiui sumažinti 90 %) dideocitidinui (ddC) lygią 0,2 µg/ml. Kitų priešvirusinių junginių - tiek aktyvesnių, tiek ir mažiau aktyvių nei ddC - IC₉₀ reikšmės buvo atsikartojančios, naudojant keletą ŽIV-1 (RF) pagrindinių ruošinių, jeigu buvo laikomasi šios metodikos. Ši viruso koncentracija atitiko ~3x10⁵ PFU (matuojant plokštelių testu su MT-2 ląstelėmis) bandymui testo duobutei ir paprastai davė maždaug 75 % maksimalaus virusinės RNR kiekio, gaunamo esant bet kokiam viruso užkratui. ŽIV RNR teste IC₉₀ reikšmės buvo nustatytos iš gryno signalo (infekuotų ląstelių mėginių duodamas signalas minus neinfekuotų ląstelių mėginių duodamas signalas) RNR teste, lyginant jį su grynu infekuotų nepaveiktų vaistu ląstelių iš tos pačios auginimo plokštelės signalu (aštuonių duobučių vidurkiu). Apie atskirų infekcijų ir RNR tyrimo testų atlikimo teisingumą buvo sprendžiama pagal tris kriterijus. Buvo reikalaujama, kad virusinė infekcija turi duoti RNR tyrimo teste signalą, kuris yra lygus arba didesnis nei signalas, kurį duoda 2 ng pDAB72 *in vitro* RNR transkripto. IC₉₀ vertė ddC, nustatyta kiekviename atskirame bandyme, turi būti tarp 0,1 ir 0,3 µg/ml. Pagaliau virusinės RNR plato lygis, gaunamas su efektyviu atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi, turi būti mažesnis nei 10 % lygio, pasiekto neinhibuojant infekcijos. Junginys buvo laikomas aktyviu, jei jo nustatyta IC₉₀ yra mažesnė už 20 µM.

Priešvirusinės gebos testuose visos manipuliacijos mikrotitro plokštelėse po pradinio 2x koncentruoto junginio pridėjimo į vieną duobučių eilutę buvo atliekamos naudojant Perkin Elmer/Cetus ProPette.

Baltymo surišimas ir mutantų rezistentiškumas

Norint apibūdinti NNTRI junginių klinikinio veiksmingumo potencialą buvo tirtas plazmos baltymų poveikis į priešvirusinę gebą ir atlikti priešvirusinės gebos matavimai su laukinio tipo ir ŽIV mutantais, kurie turi aminorūgščių pakeitimus žinomoje NNRTI surišimo vietoje. Šios tyrimo strategijos pagrindimas yra dvigubas:

1. Dauguma vaistų yra linę susijungti su plazmos baltymais. Nors daugeliui vaistų surišimo su pagrindiniais žmogaus plazmos komponentais, būtent žmogaus serumo albuminu (HAS) arba alfa-1-rūgšties glikoproteinu (AAG), afiniškumas yra mažas, tačiau šių pagrindinių komponentų kiekis kraujyje yra didelis. Tik laisvas arba nesurištas vaistas gali pereiti infekuotos ląstelės membraną, kad jis galėtų sąveikauti su tiksline vieta (t.y. ŽIV-1 atvirkštine transkriptaze, ŽIV-1 RT). Taigi, pridėto HAS+AAG poveikis į priešvirusinę gebą audinio kultūroje gali geriau atspindėti duoto junginio veiksmingumą klinikinėmis sąlygomis. Junginio koncentracija, kurios reikia 90 %-niam viruso replikacijos inhibavimui, yra pažymėta IC₉₀. Tada buvo skaičiuojamas tiriamųjų junginių išmatuotos IC₉₀ padidėjimas (kartais), esant arba pridėjus tokius HAS ir AAG kiekius, kurie atspindi *in vivo* koncentracijas 45 mg/ml HAS, 1 mg/ml AAG). Kuo mažesnis padidėjimas (kartais), tuo labiau junginys galės sąveikauti su tiksline vieta.

2. Didelio viruso replikacijos greičio infekuotame individe derinys su blogu virusinės RT rezultatų tikslumu gaminantis kvazi-rūšis arba ŽIV rūšių mišiniams infekuotame individe. Į tokias rūšis įeis daugybė laukinio tipo rūšių, o taip pat ir ŽIV mutantų variantai, ir duoto mutanto dalis atspindės jo santykinį tinkamumą ir replikacijos greitį. Kadangi infekuotose individuose, matyt, iš anksto egzistuoja mutantiniai variantai, turintys mutantus su aminorūgščių pakeitimais virusinės RT sekoje, bendras veiksmingumas, stebimas klinikinėmis sąlygomis, atspindės vaisto sugebėjimą inhibuoti ne tik laukinio tipo ŽIV-1, bet taip pat ir jo mutantų variantus. Todėl mes

sukonstravome žinomą genetiniu pagrindu ŽIV-1 mutantų variantus, kurie turi aminorūgščių pakeitimus padėtyse, kurios, kaip manoma, dalyvauja NNRTI surišime, ir išmatavome tiriamųjų junginių sugebėjimą inhibuoti šių mutantinių virusų replikaciją. Junginio koncentracija, reikalinga inhibuoti viruso replikaciją 90 %, matuojant jautriu virusinė RNR paremtu detekcijos metodu, yra pažymėta IC₉₀. Pageidautina turėti junginį, kuris turi didelį aktyvumą prieš įvairius mutantus.

Dozės ir vaisto formos

Šio išradimo priešvirusiniai junginiai gali būti skiriami virusinėms infekcijoms gydyti bet kokiomis priemonėmis, kurios sukuria veikliojo agento kontaktą su agento veikimo vieta, t.y. viruso atvirkštine transkriptaze, žmogaus organizme. Jie gali būti skiriami vartoti bet kokiais įprastais vartojimui prieinamais būdais kartu su vaistais arba kaip atskiri terapiniai agentai, arba terapinių agentų derinyje. Jie gali būti vartojami vieni, bet geriausia juos vartoti su farmaciniu nešikliu, pasirinktu remiantis pasirinktu vartojimo būdu ir įprasta farmacine praktika.

Dozės, žinoma, turi priklausyti nuo žinomų faktorių, tokių kaip konkretaus agento farmakodinaminės charakteristikos ir jo vartojimo būdas, recipientų amžius, sveikatos stovis ir masė, simptomų prigimtis ir dydis, konkurentinio gydymo rūšis, gydymo dažnumas ir norimas pasiekti efektas. Galima laukti, kad veikliojo ingrediento dienos dozė bus nuo maždaug 0,001 iki maždaug 1000 mg kilogramui kūno masės; tinkamesnė dozė yra nuo maždaug 0,1 iki maždaug 30 mg/kg.

Kompozicijų dozuotose formose yra nuo maždaug 1 mg iki 100 mg veikliojo ingrediento viename vienete. Tokiose farmacinėse kompozicijose veikliojo ingrediento paprastai bus maždaug 0,5 - 95 % pagal masę, skaičiuojant pagal bendrą kompozicijos masę. Veiklusis ingredientas gali būti vartojamas peroraliniu būdu kietų dozuotų formų, tokių kaip kapsulės, tabletės ir milteliai, pavidalu arba skystų dozuotų formų, tokių kaip eleksyrai, sirupai ir suspensijos, pavidalu. Jis taip pat gali būti vartojamas parenteriniu būdu sterilių skystų dozuotų formų pavidalu.

Želatinos kapsulėse yra veikliojo ingrediento ir miltelių pavidalo nešiklių, tokių kaip laktozė, krakmolai, celiuliozės dariniai, magnio stearatas, stearino rūgštis ir panašūs. Panašūs skiedikliai gali būti naudojami presuotoms tabletėms pagaminti. Ir tabletės, ir kapsulės gali būti pagamintos kaip prolanguoto išsiskyrimo produktai, duodantys nepertraukiamą veikliosios medžiagos išsiskyrimą tam tikrą laiką. Presuotos tabletės gali būti padengtos cukrumi arba plėvele nemaloniam skoniui paslėpti ir tabletei apsaugoti nuo atmosferos poveikio arba gali būti padengtos enterine danga, kad selektyviai suirtų virškinimo trakte. Skystose peroralinio vartojimo formose gali būti spalvą ir skonį suteikiančių medžiagų, kad pacientui būtų maloniau jas priiminėti.

Paprastai tinkamais nešikliais parenteriniams tirpalams yra vanduo, tinkama alyva, fiziologinis druskos tirpalas, vandeninė dekstrozė (gliukozė) ir giminingų cukrų tirpalai bei glikoliai, tokie kaip propilenglikolis arba polietilenglikolis. Geriau, kai parenterinio vartojimo tirpaluose yra veikliojo ingrediento vandenyje tirpios druskos, tinkamų stabilizuojančių agentų ir, jeigu reikia, buferių medžiagų. Tinkamais stabilizuojančiais agentais yra antioksidantai, tokie kaip natrio bisulfitas, natrio sulfitas arba askorbo rūgštis, kaip atskiri, taip ir jų mišiniai. Taip pat yra naudojama citrinų rūgštis ir jos druskos bei natrio EDTA. Be to, parenteriniuose tirpaluose gali būti apsaugančių medžiagų, tokių kaip benzalkonio chloridas, metil- arba propilparabenas ir chlorbutanolis. Tinkami farmaciniai nešikliai yra aprašyti *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*, kuris yra standartinis šios srities literatūros šaltinis.

Tinkamos šio išradimo junginiams vartoti dozuotos vaisto formos yra, pavyzdžiui, tokios:

Kapsulės

Šio išradimo kapsulės tipo vaisto forma gali būti pagaminta įpilant į standartinės dvipusės kietos želatinos kapsules po 100 mg miltelių pavidalo veikliojo ingrediento, 150 mg laktozės, 50 mg celiuliozės ir 6 mg magnio stearato.

Minkštos želatinos kapsulės

Šio išradimo minkštų kapsulių tipo vaisto forma gali būti pagaminama taip. Gali būti pagaminamas veikliojo ingrediento mišinys su valgomuoju aliejumi, tokiu kaip sojos pupelių aliejus, medvilnės sėklų aliejus arba alyvų aliejus, ir teigiamo poslinkio siurbliu suleiziamas į želatiną, suformuojant minkštas želatinos kapsules, turinčias po 100 mg veikliojo ingrediento. Po to kapsules reikia perplauti ir išdžiovinti.

Tabletės

Šio išradimo tablečių tipo vaisto forma gali būti pagaminama pagal įprastas metodikas taip, kad dozuotame vienete būtų 100 mg veikliojo ingrediento, 0,2 mg koloidinio silicio dioksido, 5 mg magnio stearato, 275 mg mikrokristalinės celiuliozės, 11 mg krakmolo ir 98,8 mg laktozės. Skoniui pagerinti arba uždelstai absorbcijai gauti tabletės gali būti padengiamos atitinkama danga.

Suspensijos

Vandeninių suspensijų tipo vaisto formos gali būti pagaminamos peroraliniam vartojimui taip, kad kiekvienuose 5 ml būtų 25 mg labai susmulkinto veikliojo ingrediento, 200 mg natrio karboksietilceliuliozės, 5 mg natrio benzoato, 1,0 g sorbitolio tirpalo (U.S.P.) ir 0,25 mg vanilino.

Preparatai injekcijoms

Parenterinės injekcijoms tinkamos vaisto formos gali būti pagaminamos maišant 1,5 % pagal masę veikliojo ingrediento 10 % pagal tūrį propilenglikolyje ir vandenyje. Tirpalas sterilizuojamas paprastai naudojamais būdais.

Terapinių agentų derinių vartojimas

Šiame išradime yra pateikiamas ŽIV infekcijos gydymo būdas, kuris apima terapiškai efektyvaus kiekio derinio, susidedančio iš:

(a) (I) formulės junginio ir

(b) bent vieno kito junginio, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitorių ir ŽIV proteazės inhibitorių, esančių viename konteineryje, skyrimą tokio gydymo reikalingam šeimininkui.

Šio kombinuoto metodo kiekvienas terapinis komponentas (t.y. aukščiau pažymėti (a) ir (b) komponentai) gali būti nepriklausomai vartojamas bet kokia atskira dozuota forma, tokia kaip aprašytos aukščiau, ir gali būti vartojamas įvairiais aukščiau aprašytais būdais. Tolimesniame aprašyme (b) komponentas turi būti suprantamas kaip atstovaujantis vieną arba daugiau anksčiau aprašytų agentų. Kiekvienas atskiras terapinis agentas, turintis savyje (b) komponento, taip pat gali būti nepriklausomai vartojamas bet kokia atskira dozuota forma, tokia kaip aprašytos aukščiau, ir gali būti vartojamas aukščiau aprašytais būdais.

Šio išradimo kombinuoto metodo (a) komponentas ir bet kuris vienas arba daugiau agentų, turinčių (b) komponentą, gali būti sukomponuoti kartu viename dozuotame vienete (t.y. sudėti kartu vienoje kapsulėje, tabletėje, miltelyje arba skystyje ir t.t.) kaip produktas-derinys. Kai (a) ir (b) komponentai nėra sukomponuoti kartu viename dozuotame vienete, (a) komponentas gali būti vartojamas tuo pačiu metu kaip ir (b) komponentas arba bet kokia tvarka, pavyzdžiui, pirmiausia šio išradimo (a) komponentas, o po to (b) komponentas arba jie gali būti vartojami atvirkščia tvarka. Jeigu (b) komponentas turi daugiau nei vieną agentą, pvz. vieną RT inhibitorių ir vieną proteazės inhibitorių, šie agentai gali būti įvedami kartu arba bet kokia tvarka. Jeigu komponentai įvedami ne vienu laiku, geriau, kai tarp (a) ir (b) komponentų įvedimo yra mažiau nei vienos valandos laikotarpis. Geriau, kai (a) ir (b) komponentų vartojimo būdas yra peroralinis. Čia naudojami terminai "peroralinis agentas", "peroralinis inhibitorius", "peroralinis junginys" ir panašūs reiškia junginius, kurie gali būti vartojami peroraliniu būdu. Nors pageidautina, kad (a) komponentas ir (b) komponentas būtų vartojami tuo pačiu būdu (t.y. pavyzdžiui, abu peroraliniu būdu) arba dozuota forma, jeigu

pageidaujama, jie gali būti įvedami skirtingais būdais (t.y., pavyzdžiui, vienas kombinuoto gydymo būdo komponentas gali būti vartojamas peroraliniu būdu, o kitas komponentas gali būti vartojamas intraveniniu būdu).

Gydytojas-praktikas supras, kad šio išradimo kombinuotos terapijos dozės gali kisti priklausomai nuo įvairių faktorių, tokių kaip konkretaus agento farmakodinaminės charakteristikos ir jo vartojimo būdas, recipiento amžius, sveikatos stovis ir masė, simptomų prigimtis ir laipsnis, konkurentinio gydymo rūšis, gydymo dažnumas ir norimas pasiekti efektas, kaip aprašyta aukščiau.

Tinkamą šio išradimo kombinuoto gydymo būdo (a) ir (b) komponentų dozę nesunkiai nustatys patyręs gydytojas-praktikas remiantis šiuo išradimu. Pagal bendrąją praktiką paprastai kiekvieno komponento dienos dozė gali būti nuo maždaug 100 miligramų iki maždaug 1,5 gramo. Jeigu (b) komponentas yra daugiau nei vienas junginys, tada paprastai dienos dozė gali būti nuo maždaug 100 miligramų iki maždaug 1,5 gramo kiekvieno (b) komponento agento. Pagal bendrąją praktiką, kai (a) komponento junginiai ir (b) komponentas yra vartojami derinyje, kiekvieno komponento dozė gali būti sumažinta maždaug 70-80 %, lyginant su įprasta komponento doze, kai jis yra vartojamas kaip vienas agentas ŽIV infekcijai gydyti dėl derinio sinerginio efekto.

Šio išradimo produktai-deriniai gali būti sukomponuoti taip, kad nors veiklieji ingredientai yra sudėti į vieną dozuotą vienetą, fizinis sąlytis tarp veikliųjų ingredientų yra minimizuotas. Norint minimizuoti kontaktą, pavyzdžiui, kai produktas yra vartojamas peroraliniu būdu, vienas veiklusis ingredientas gali būti padengtas enterine danga. Padengiant vieną veiklųjį ingredientą enterine danga galima ne tik minimizuoti sąlytį tarp sudėtų veikliųjų ingredientų, bet taip pat galima kontroliuoti vieno iš šių komponentų išsiskyrimą virškinimo trakte taip, kad vienas iš šių komponentų nėra išskiriamas skrandyje, bet yra išskiriamas žarnyne. Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, kur yra pageidautinas peroralinis vartojimas, yra pateikiamas produktas-derinys, kuriame vienas iš veikliųjų ingredientų yra padengtas prolanguoto išsiskyrimo medžiaga, kuri užtikrina prolanguotą išsiskyrimą per visą virškinimo traktą ir tokiu būdu minimizuoja fizinį sąlytį tarp derinio veikliųjų ingredientų. Be to, prolanguoto išsiskyrimo komponentas gali būti padengtas dar ir enterine danga taip, kad šis komponentas išsiskiria tik

žarnyne. Dar kita strategija apima produkto-derinio vaisto formą, kurioje vienas komponentas yra padengtas prolanguoto išskyrimo arba enterinio išskyrimo polimeru, o kitas komponentas taip pat yra padengtas polimeru, tokiu kaip mažo klampumo laipsnio hidroksitropilmetilceliuliozė arba kitos šioje srityje žinomos medžiagos, kad būtų dar geriau atskirti šie veiklieji komponentai. Padengimas polimeru tarnauja papildomo barjero sąveikai su kitu komponentu sudarymui. Kiekvienoje vaisto formoje, kurioje apsaugoma nuo sąlyčio tarp (a) ir (b) komponentų panaudojant padengimą arba kokią nors kitą medžiagą, taip pat galima apsaugoti nuo sąlyčio tarp atskirų (b) komponento agentų.

Šio išradimo produktų-derinių dozuotos formos, kuriose vienas veiklusis ingredientas yra padengtas enterine danga, gali būti tablečių pavidalo, tokių kuriose enteriniu apvalkalu padengtas komponentas yra sumaišytas su kitu veikliuoju ingredientu ir tada jie yra supresuoti į tabletę, arba tokių, kuriose vienas enteriniu apvalkalu padengtas komponentas yra supresuotas į vieną tabletės sluoksnį, o kitas veiklusis ingredientas yra supresuotas į papildomą sluoksnį. Esant reikalui, norint dar labiau atskirti šiuos du sluoksnius, gali būti pridamas vienas arba daugiau placebo sluoksnių, kur šie placebo sluoksniai yra tarp veikliųjų ingredientų sluoksnių. Be to, šio išradimo dozuotos formos gali būti kapsulių pavidalo, kuriose vienas veiklusis ingredientas yra supresuotas į tabletę arba daugelio mikrotablečių, dalelių, granulių formos, kurios yra padengtos enteriniu apvalkalu. Tokios enteriniu apvalkalu padengtos mikrotabletės, dalelės, granulės tada yra sudedamos į kapsulę arba įpresuojamos į kapsulę kartu su kitos veikliosios medžiagos granuliatais.

Šis bei kiti sąlyčio tarp šio išradimo produktų-derinių komponentų minimizavimo būdai, kai jie vartojami vienoje dozuotoje formoje arba vartojami atskirose formose bet tuo pačiu metu arba drauge tuo pačiu būdu, bus nesunkiai suprantami specialistams remiantis šiuo aprašymu.

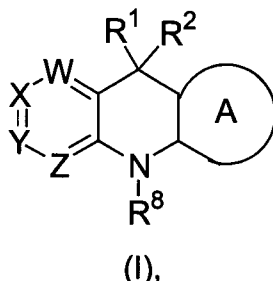
Šis išradimas taip pat apima ŽIV infekcijai gydyti tinkančius farmacinius rinkinius, į kuriuos įeina terapiškai efektyvus kiekis farmacinės kompozicijos, turinčios savyje (a) komponento junginio ir vieno arba daugiau (b) komponento junginių, viename arba daugiau sterilių konteinerių. Konteineris gali būti sterilizuojamas naudojant įprastą specialistams žinomą sterilizavimo

metodiką. Komponentas (a) ir komponentas (b) gali būti tame pačiame steriliame konteineryje arba atskiruose steriliuose kontaineriuose. Sterilūs medžiagų konteineriai gali būti atskiri konteineriai arba, jeigu norima, vienos arba daugelio dalių konteineriai. Komponentas (a) ir komponentas (b) gali būti atskiri arba fiziškai sudėti į vieną dozuotą formą arba vienetą, kaip aprašyta aukščiau. Jeigu pageidaujama, į tokius rinkinius gali įeiti dar ir vienas arba daugiau įprastų farmacinių rinkinių komponentų, tokių kaip, pavyzdžiui, vienas arba daugiau farmaciškai priimtinių nešiklių, papildomų buteliukų komponentams sumaišyti ir t.t., ką nesunkiai supras šios srities specialistai. Į rinkinį taip pat gali įeiti instrukcijos (kaip įdėtiniai lapeliai arba etiketės), nurodančios reikiamų įvesti komponentų kiekius, vartojimo nurodymus ir/arba nurodymus kaip sumaišyti komponentus.

Specialistai supras, kad aukščiau duotų nurodymų šviesoje yra galimos įvairios šio išradimo modifikacijos ir pakeitimai. Todėl turėtų būti suprantama, kad toliau duodamos apibrėžties ribose šis išradimas gali būti įgyvendintas ir kitaip, nei čia konkrečiai aprašyta.

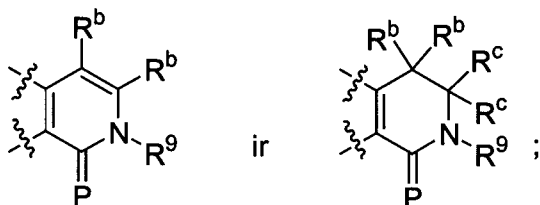
Išradimo apibrėžtis

1. Junginys, kurio formulė (I):



arba jo stereoizomerinė forma, arba jo stereoizomerinių formų mišinys, arba jo farmaciškai priimtina druska, kuriuose:

A yra žiedas, pasirinktas iš:



P yra O arba S;

R^b kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, F, Cl, Br, I, CN, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkenilo, C₁₋₄ alkinilo, C₁₋₄alkil-O- arba C₁₋₄alkil-NH-, NH₂;

R^c kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkenilo ir C₁₋₄ alkinilo;

W yra N arba CR³;

X yra N arba CR^{3a};

Y yra N arba CR^{3b};

Z yra N arba CR^{3c};

su išlyga, kad jeigu du iš W, X, Y ir Z yra N, tada likusieji nariai nėra N;

R¹ yra pasirinktas iš grupės: C₁₋₄ alkilas, kaip pakaitus turintis 0-9 halogenus, ciklopropilas, hidroksimetilas ir CN;

R² yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f}, C₁₋₆ alkilas, turintis 0-2 pakaitus R⁴, C₂₋₆ halogenalkilas, C₂₋₅ alkenilas, turintis 0-2 pakaitus R⁴, C₂₋₅ alkinilas, turintis 0-1 pakaitą R⁴, C₃₋₆ cikloalkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d}, fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d}, ir 3-6-narė

heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S, turinti 0-2 pakaitus R^{3d} ;

R^3 yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , CF_3 , F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_tNR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-(CH_2)_tNHC(O)R^7$, $-(CH_2)_tNHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NH SO_2R^{10}$, -S- C_{1-4} alkilas, -S(O) C_{1-4} alkilas, $-S(O)_2C_{1-4}$ alkilas, $-SO_2NR^5R^{5a}$ ir 5-6-naris heteroaromatinis žiedas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S;

R^{3a} yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , CF_3 , F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_tNR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-(CH_2)_tNHC(O)R^7$, $-(CH_2)_tNHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NH SO_2R^{10}$, -S- C_{1-4} alkilas, -S(O) C_{1-4} alkilas, $-S(O)_2C_{1-4}$ alkilas, $-SO_2NR^5R^{5a}$ ir 5-6-naris heteroaromatinis žiedas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S;

kitu atveju, R^3 ir R^{3a} kartu sudaro $-OCH_2O-$;

R^{3b} yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;

kitu atveju, R^{3a} ir R^{3b} kartu sudaro $-OCH_2O-$;

R^{3c} yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;

kitu atveju, R^{3b} ir R^{3c} kartu sudaro $-OCH_2O-$;

R^{3d} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3e} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, -CN, -OH, $-OR^{11}$, $-OCF_3$, $-O(CO)-R^{13}$, $-OS(O)_2C_{1-4}$ alkilas, $-NR^{12}R^{12a}$, $-C(O)R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^{12}R^{12a}$;

R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , C_{3-10} karbociklas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , fenilas, turintis

- 0-5 pakaitus R^{3e} , ir 5-10-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-2 pakaitus R^{3e} ;
- R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H ir C_{1-4} alkilas;
- kitu atveju, R^5 ir R^{5e} kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 5-6-narį žiedą, turintį 0-1 O arba N atomą;
- R^6 yra pasirinktas iš grupės: H, OH, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} alkoksigrupė ir NR^5R^{5a} ;
- R^7 yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-3} alkilas ir C_{1-3} alkoksigrupė;
- R^8 yra pasirinktas iš grupės: H, $(C_{1-6}alkil)karbonilas$, C_{1-6} alkoksigrupė, $(C_{1-4}alkoksi)karbonilas$, C_{6-10} ariloksigrupė, $(C_{6-10}aril)oksikarbonilas$, $(C_{6-10}aril)metilkarbonilas$, $(C_{1-4}alkil)karboniloksi(C_{1-4}alkoksi)karbonilas$, $C_{6-10}arilkarboniloksi(C_{1-4}alkoksi)karbonilas$, C_{1-6} alkilaminokarbonilas, fenilaminokarbonilas, fenil $(C_{1-4}alkoksi)karbonilas$ ir $NR^5R^{5a}(C_{1-6}alkil)karbonilas$;
- R^9 yra pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkenilo, C_{1-4} alkinilo, $(C_{1-6}alkil)karbonilo$, C_{1-6} alkoksigrupės, $(C_{1-4}alkoksi)karbonilo$, C_{6-10} ariloksigrupės, $(C_{6-10}aril)oksikarbonilo$, $(C_{6-10}aril)metilkarbonilo$, $(C_{1-4}alkil)karboniloksi(C_{1-4}alkoksi)karbonilo$, $C_{6-10}arilkarboniloksi(C_{1-4}alkoksi)karbonilo$, C_{1-6} alkilaminokarbonilo, fenilaminokarbonilo, fenil $(C_{1-4}alkoksi)karbonilo$ ir $NR^5R^{5a}(C_{1-6}alkil)karbonilo$;
- R^{10} yra pasirinktas iš grupės: C_{1-4} alkilas ir fenilas;
- R^{11} yra pasirinktas iš C_{1-6} alkilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{1-6} alkilo, turinčio pakaitą C_{3-6} cikloalkilą, kuris turi 0-2 pakaitus R^{3e} , C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} ;
- R^{12} ir R^{12a} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkilo, turinčio pakaitą C_{3-6} cikloalkilą, kuris turi 0-2 pakaitus R^{3e} , ir C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} ;
- kitu atveju, R^{12} ir R^{12a} kartu gali sudaryti 4-7-narį heterociklinį žiedą;
- R^{13} yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} halogenalkilas, C_{1-6} alkoksigrupė, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, $-O-C_{2-6}$ alkenilas, $-O-C_{2-6}$ alkinilas, $NR^{12}R^{12a}$, C_{3-6} karbociklas ir $-O-C_{3-6}$ karbociklas; ir
- t yra pasirinktas iš 0 ir 1.

2. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciškai priimtina druska, kuriuose:

R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f} , C_{1-5} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-5} alkenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-5} alkinilas, turintis 0-1 pakaitą R^4 , C_{3-6} cikloalkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d} , ir 3-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S, turinti 0-2 pakaitus R^{3d} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oksazolilo, 2-tiazolilo, 4-izoksazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioksolanilo ir 1,3-dioksanilo;

R^3 ir R^{3a} , kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, OH, C_{1-4} alkoksigrupė, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , NO_2 , $-CN$, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, $NHC(O)NR^5R^{5a}$ ir 5-6-naris heteroaromatinis žiedas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S;

kitu atveju, R^3 ir R^{3a} kartu sudaro $-OCH_2O-$;

R^{3b} ir R^{3c} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, OH, C_{1-4} alkoksigrupė, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , NO_2 , CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$ ir $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

kitu atveju, R^{3a} ir R^{3b} kartu sudaro $-OCH_2O-$;

R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, Cl, F, C_{1-4} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , C_{3-6} karbociklas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , fenilas, turintis 0-5 pakaitus R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-2 pakaitus R^{3e} ;

R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, CH_3 ir C_2H_5 ;

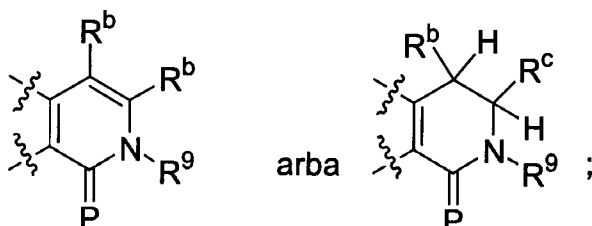
R^6 yra pasirinktas iš grupės: H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 ir NR^5R^{5a} ; ir

R^7 yra pasirinktas iš grupės: CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OC_2H_5 ir $OCH(CH_3)_2$.

3. Junginys pagal 1-2 punktus, kuriame:

P yra O;

A žiedas yra:



- R^b kiekvienu atveju yra pasirinktas iš H, F, Cl ir Br, C_{1-4} alkilo, CN, C_{1-4} alkil-NH-, NH_2 ;
- R^c yra pasirinktas iš H ir metilo;
- W yra CR^3 ;
- X yra CR^{3a} ;
- Y yra CR^{3b} ;
- Z yra CR^{3c} ;
- R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f} , C_{1-3} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-3} alkenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-3} alkinilas, turintis 0-1 pakaitą R^4 , ir C_{3-6} cikloalkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d} ;
- R^3 , R^{3a} , R^{3b} ir R^{3c} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, C_{1-3} alkilas, OH, C_{1-3} alkoksigrupė, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , NO_2 , -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$ ir $NHC(O)NR^5R^{5a}$;
- kitu atveju, R^3 ir R^{3a} kartu sudaro $-OCH_2O-$;
- R^{3e} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, $-NR^5R^{5a}$, $-C(O)R^6$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;
- R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, CN, -OH, $-OR^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ ir $NR^{12}R^{12a}$;
- R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, Cl, F, C_{1-4} alkilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , C_{3-5} karbociklas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-1 pakaitą R^{3e} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oksazolilo, 2-tiazolilo, 4-izoksazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioksolanilo ir 1,3-dioksanilo;
- R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, CH_3 ir C_2H_5 ;
- R^6 yra pasirinktas iš grupės: H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 ir NR^5R^{5a} ;
- R^7 yra pasirinktas iš grupės: CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 ir OC_2H_5 ;
- R^8 yra H;
- R^9 yra H, metilas, etilas, propilas ir i-propilas;

R^{11} yra pasirinktas iš metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo ir C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} , kur C_{3-6} karbociklas yra pasirinktas iš ciklopropilo, ciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo ir fenilo, ir

R^{12} ir R^{12a} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo ir C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} , kur C_{3-6} karbociklas yra pasirinktas iš ciklopropilo, ciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo ir fenilo.

4. Junginys pagal 1-3 punktą arba jo farmaciškai priimtina druska, kuriuose:

R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f} , C_{1-3} alkilas, turintis 1 pakaitą R^4 , C_{2-3} alkenilas, turintis 1 pakaitą R^4 , ir C_{2-3} alkinilas, turintis 1 pakaitą R^4 ;

R^3 , R^{3a} , R^{3b} ir R^{3c} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, C_{1-3} alkilas, OH, C_{1-3} alkoksigrupė, F, Cl, NR^5R^{5a} , NO_2 , -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$ ir $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

kitu atveju, R^3 ir R^{3a} kartu sudaro $-OCH_2O-$;

R^{3e} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: CH_3 , -OH, OCH_3 , OCF_3 , F, Cl ir $-NR^5R^{5a}$;

R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, -OH, CN, $-OR^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$ ir $NR^{12}R^{12a}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ ir $-OS(O)_2$ metilas;

R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , ciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , 1-metilciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , ciklobutilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-1 pakaitą R^{3e} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš grupės: 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 2-imidazolilas, pirazolilas, triazolilas, 1,3-dioksolanilas ir 1,3-dioksanilas;

R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, CH_3 ir C_2H_5 ;

R^6 yra pasirinktas iš grupės: H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 ir NR^5R^{5a} ;

R^7 yra pasirinktas iš grupės: CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 ir OC_2H_5 ; ir

R^9 yra pasirinktas iš H ir metilo.

5. Junginys pagal 1-4 punktą arba jo farmaciškai priimtina druska, kuriuose:

- R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3f} , metilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , propilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 2-propenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 2-propinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 ir ciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3d} ;
- R^{3e} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: CH_3 , $-OH$, OCH_3 , OCF_3 , F , Cl ir $-NR^5R^{5a}$;
- R^4 yra pasirinktas iš grupės: H , Cl , F , CH_3 , CH_2CH_3 , ciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , 1-metilciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , ciklobutilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O , N or S , turinti 0-1 pakaitą R^{3e} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš grupės: 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 2-imidazolilas, pirazolilas, triazolilas, 1,3-dioksolanilas ir 1,3-dioksanilas;
- R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H , CH_3 ir C_2H_5 ;
- R^6 yra pasirinktas iš grupės: H , OH , CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 ir NR^5R^{5a} ;
- R^7 yra pasirinktas iš grupės: CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 ir OC_2H_5 ; ir
- R^8 yra H .

6. Junginys pagal 1-5 punktą arba jo farmaciškai priimtina druska, kuriuose:

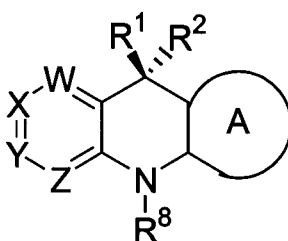
- R^1 yra pasirinktas iš metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, ciklopropilo, CF_3 , CF_2CH_3 , CN ir hidroksimetilo;
- R^2 yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3f} , metilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , propilas, turintis 0-1 pakaitą R^4 , etenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 2-propenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , etinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , 1-propinilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 ;
- R^3 , R^{3b} ir R^{3c} yra H ;
- R^{3e} yra CH_3 ;
- R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H , F , Cl , Br , I , C_{1-4} alkilas, CN , $-OH$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$ ir $-S(O)_2R^{11}$ ir

$-NR^{12}R^{12a}$;

R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, ciklopropilas, turintis 0-1 pakaitą R^{3e} , ir 5-6-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-1 pakaitą R^{3e} , kur ši heterociklinė sistema yra pasirinkta iš grupės: 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 2-imidazolilas, pirazolilas, triazolilas, 1,3-dioksolanilas ir 1,3-dioksanilas;

R^{12} ir R^{12a} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, metilo, etilo, propilo, i-propilo ir C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} , kur šis C_{3-6} karbociklas yra pasirinktas iš ciklopropilo.

7. Junginys pagal 1-6 punktą arba jo farmaciškai priimtina druska, kur šis junginys turi formulę (Ic):



(Ic).

8. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciškai priimtina druska, kur (I) formulės junginys yra pasirinktas iš:

7-fluor-2-metil-5-[(6-metil-2-piridinil)metil]-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobzeno[b]-1,7-naftiridin-1(2H)-ono;

5-(2-ciklopropiletinil)-7-fluor-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobzeno[b]-1,7-naftiridin-1(2H)-ono;

7-fluor-5-propil-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobzeno[b]-1,7-naftiridin-1(2H)-ono;

5-butil-7-fluor-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobzeno[b]-1,7-naftiridin-1(2H)-ono;

7-fluor-5-(4-fluorfenilmetil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobzeno[b]-1,7-naftiridin-1(2H)-ono;

7-fluor-5-(2-piridilmetil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobzeno[b]-1,7-naftiridin-1(2H)-ono;

7-fluor-5-(izopropil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobzeno[b]-1,7-naftiridin-1(2H)-ono;

7-fluor-5-(3-piridilmetil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobzeno[b]-1,7-naftiridin-1(2H)-ono;

- 7-fluor-5-(4-piridilmetil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-fluor-5-(3-propinil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-fluor-5-(2-piridiletinil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-fluor-5-(2-(2-piridil)etil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 3-chlor-7-fluor-5-propil-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-fluor-5-(3-propenil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-ciklopropiletil)-7-fluor-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-fluor-5-(etinil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-fluor-5-(2-etoksietil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-butil-7-fluor-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(2-piridilmetil)-5-(trifluormetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(2-ciklopropiletil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-ciklopropiletinil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(*N*-ciklopropilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-hidroksimetil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-3-metil-5-(2-piridilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(2-ciklopropiletil)-3-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(*n*-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;

- 7-chlor-5-(i-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(2-metoksietil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(i-propilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(N-metil-N-i-propilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(ciklopropilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(n-propilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(ciklobutilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(i-butilaminometil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(i-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-ciano-5-(n-butil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-ciano-5-(i-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(ciklopropilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(ciklopropansulfinilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(t-butilsulfinilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(metilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(etilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(i-propilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;

- 7-fluor-5-(i-propilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(t-butilsulfanilmetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(ciklopropilmetoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(ciklobutoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(ciklobutoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(ciklopropilmetoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-3-metil-5-(i-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-3-metil-5-(n-butil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-ciano-3-metil-5-(n-butil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-3-metil-5-(i-propoksimetil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 3,7-dichlor-5-(n-butil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 4,7-dichlor-5-(n-butil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(etoksietil)-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(n-butil)-5-metil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(i-propoksimetil)-5-metil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(n-butil)-5-ciano-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(n-butil)-5-(hidroksimetil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(n-butil)-5-difluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;

- 7-chlor-5-(i-propoksimetil)-5-difluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(n-butil)-5-(1,1-difluoretil)-7-fluor-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(n-butil)-5-(1,1-difluoretil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-ciano-5-(n-butil)-5-(1,1-difluoretil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 7-chlor-5-(etoksimetil)-5-(1,1-difluoretil)-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(alil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-metil-1-propenil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(1-propinil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(cianometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(etilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(dimetilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(metilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-etoksietil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(i-propilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(dietilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(ciklopropilamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(pentil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(i-butil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(vinil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;

- 5-(imidazoliletıl)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(pirazoliletıl)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(1,2,4-triazoliletıl)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(i-propilaminometıl)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(i-propoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(metiletılamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(i-propiletılamino)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(pirolidinil)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(metoksi)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(i-propoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(3-pentanilaminometıl)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(dimetoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(i-butilaminometıl)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(ciklopropilmetilaminometıl)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(alilaminometıl)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-((*R*)-antr.-butilaminometıl)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-((*S*)-antr.-butilaminometıl)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;

- 5-(dietoksimetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 3-chlor-5-(propil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(butil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(i-propoksi)etil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(i-propilaminoetil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(i-propoksimetil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-etoksietil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(antr.-butilaminometil)-7-fluor-2-metil-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(ciklopentilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(ciklobutilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(dimetilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(pirolidinilmetil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(ciklopropilaminometil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(dimetoksi)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(dietoksi)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono;
- 5-(2-(1,3-dioksolanil)metil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono; ir
- 5-(2-(metoksi)etil)-7-fluor-5-trifluormetil-5,10-dihidrobenzo[*b*]-1,7-naftiridin-1(2*H*)-ono.

9. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina farmaciškai priimtinas nešiklis ir terapiškai efektyvus kiekis junginio pagal vieną iš 1-8 punktų arba jo farmaciškai priimtinos druskos.

10. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 8 punktų arba jo farmakologiškai priimtina druskos forma, skirta panaudoti ŽIV infekcijos gydymui, skiriant jo terapiškai efektyvų kiekį tokio gydymo reikalingam šeiminkui.

11. Derinys, susidedantis iš terapiškai efektyvaus kiekio:

(a) junginio pagal vieną iš 1 – 8 punktų; ir

(b) mažiausiai vieno junginio, parinkto iš grupės, susidedančios iš ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, ŽIV proteazės inhibitorių, suliejimo inhibitorių ir CCR-5 inhibitorių,

skirto panaudoti ŽIV infekcijos gydymui, skiriant jį tokio gydymo reikalingam šeiminkui.

12. Derinys pagal 11 punktą, besiskiriantis tuo, kad atvirkštinės transkriptazės inhibitorius yra pasirinktas iš AZT, ddC, ddI, d4T, 3TC, delavirdino, efavirenzo, nevirapino, Ro 18,893, trovirdino, MKC-442, HBY 097, HBY1293, GW867, ACT, UC-781, UC-782, RD4-2025, MEN 10979, AG1549 (S1153), TMC-120, TMC-125, kalanolido A ir PMPA grupės, o proteazės inhibitorius yra pasirinktas iš sakvinaviro, ritonaviro, indinaviro, amprenaviro, nelfinaviro, palinaviro, BMS-232623, GS3333, KNI-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, VX-175, MK-944 ir VX-478 grupės, CCR-5 inhibitorius yra pasirinktas iš TAK-779 (Takeda), SC-351125 (SCH-C, Schering) ir SCH-D (Shering), o suliejimo inhibitorius yra pasirinktas iš T-20 ir T1249.

13. Derinys pagal 12 punktą, besiskiriantis tuo, kad atvirkštinės transkriptazės inhibitorius yra parinktas iš AZT, efavirenzo ir 3TC grupės, o proteazės inhibitorius yra pasirinktas iš sakvinaviro, ritonaviro, nelfinaviro ir indinaviro grupės.

14. Derinys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad atvirkštinės transkriptazės inhibitorius yra AZT.

15. Derinys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad proteazės inhibitorius yra indinaviras.

16. Farmacinis rinkinys, tinkantis ŽIV infekcijai gydyti, b e s i s k i r i a -
n t i s tuo, kad į jį įeina terapiškai efektyvus kiekis:

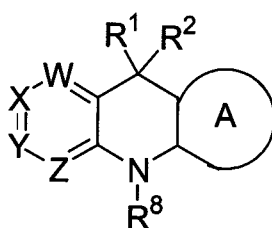
(a) junginio pagal vieną iš 1-8 punktų ir

(b) bent vieno junginio, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš ŽIV
atvirkštinės transkriptazės inhibitorių ir ŽIV proteazės inhibitorių
viename arba keliuose steriliuose konteineriuose.

17. Junginys pagal vieną iš 1-8 punktų, skirtas panaudoti terapijoje.

18. Junginio pagal vieną iš 1-8 punktų panaudojimas vaisto, skirto ŽIV
infekcijai gydyti, gamyboje.

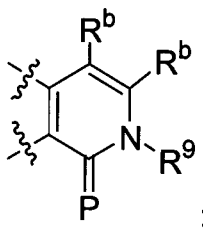
19. Junginys, kurio formulė (I):



(I),

arba jo stereoizomerinė forma, arba jo stereoizomerinių formų mišinys, arba jo
farmaciškai priimtina druska, kuriuose:

A yra žiedas, pasirinktas iš:



P yra O arba S;

R^b yra H, F, Cl, Br, I, C₁₋₄ alkilas, C₁₋₄ alkenilas, C₁₋₄ alkinilas, C₁₋₄alkil-O-
arba C₁₋₄alkil-NH-;

W yra N arba CR³;

X yra N arba CR^{3a};

Y yra N arba CR^{3b};

Z yra N arba CR^{3c};

su išlyga, kad jeigu du iš W, X, Y ir Z yra N, tada likusieji nariai nėra N;

R¹ yra pasirinktas iš grupės: C₁₋₃ alkilas, kaip pakaitus turintis 0-7
halogenus, ir ciklopropilas;

R² yra pasirinktas iš grupės: -R^{2c}, -OR^{2c}, -OCHR^{2a}R^{2b}, -OCH₂CHR^{2a}R^{2b},

-O(CH₂)₂CHR^{2a}R^{2b}, -OCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂, -OCHR^{2a}C≡C-R^{2b}, -SR^{2c},
 -SCHR^{2a}R^{2b}, -SCH₂CHR^{2a}R^{2b}, -S(CH₂)₂CHR^{2a}R^{2b},
 -SCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂, -SCHR^{2a}C≡C-R^{2b}, -NR^{2a}R^{2c}, -NHCHR^{2a}R^{2b},
 -NHCH₂CHR^{2a}R^{2b}, -NH(CH₂)₂CHR^{2a}R^{2b}, -NHCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂,
 ir -NHCHR^{2a}C≡C-R^{2b};

R^{2a} yra pasirinktas iš grupės: H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ ir CH₂CH₂CH₃;

R^{2b} yra H arba R^{2c};

R^{2c} yra pasirinktas iš grupės: metilas, turintis 0-3 pakaitus R^{3f}, C₁₋₆ alkilas, turintis 0-2 pakaitus R⁴, C₂₋₅ alkenilas, turintis 0-2 pakaitus R⁴, C₂₋₅ alkinilas, turintis 0-1 pakaitą R⁴, C₃₋₆ cikloalkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d}, fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d}, ir 3-6 narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S, turinti 0-2 pakaitus R^{3d};

kitu atveju -NR^{2a}R^{2c} grupė reiškia 4-7-narį ciklinį aminą, kuriame 0-1 anglies atomas yra pakeistas O arba NR⁵;

R³ yra pasirinktas iš grupės: H, C₁₋₄ alkilas, -OH, C₁₋₄ alkoksigrupė, OCF₃, F, Cl, Br, I, -NR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -NHC(O)R⁷, -NHC(O)NR⁵R^{5a}, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R^{5a} ir 5-6-naris heteroaromatinis žiedas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S;

R^{3a} yra pasirinktas iš grupės: H, C₁₋₄ alkilas, -OH, C₁₋₄ alkoksigrupė, OCF₃, F, Cl, Br, I, -NR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -NHC(O)R⁷, -NHC(O)NR⁵R^{5a}, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R^{5a} ir 5-6-naris heteroaromatinis žiedas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S;

kitu atveju, R³ ir R^{3a} kartu sudaro -OCH₂O-;

R^{3b} yra pasirinktas iš grupės: H, C₁₋₄ alkilas, -OH, C₁₋₄ alkoksigrupė, OCF₃, F, Cl, Br, I, -NR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -NHC(O)R⁷, -NHC(O)NR⁵R^{5a}, -NHSO₂R¹⁰ ir -SO₂NR⁵R^{5a};

kitu atveju, R^{3a} ir R^{3b} kartu sudaro -OCH₂O-;

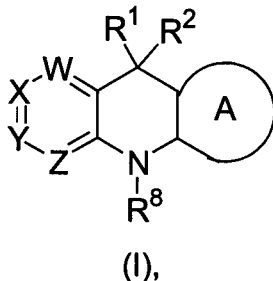
R^{3c} yra pasirinktas iš grupės: H, C₁₋₄ alkilas, -OH, C₁₋₄ alkoksigrupė, OCF₃, F, Cl, Br, I, -NR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -NHC(O)R⁷, -NHC(O)NR⁵R^{5a}, -NHSO₂R¹⁰ ir -SO₂NR⁵R^{5a};

kitu atveju, R^{3b} ir R^{3c} kartu sudaro -OCH₂O-;

- R^{3d} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;
- R^{3e} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;
- R^{3f} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, -CN, -OH, $-OR^{11}$, $-OC_{3-10}$ karbociklas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , $-OCF_3$, $-O(CO)-R^{13}$, $-OS(O)_2C_{1-4}$ alkilas, $-NR^{12}R^{12a}$, $-C(O)R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NH SO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^{12}R^{12a}$;
- R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , C_{3-10} karbociklas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , fenilas, turintis 0-5 pakaitus R^{3e} , ir 5-10-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-2 pakaitus R^{3e} ;
- R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H ir C_{1-4} alkilas;
- kitu atveju, R^5 ir R^{5a} kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 5-6-narį žiedą, turintį 0-1 O arba N atomą;
- R^6 yra pasirinktas iš grupės: H, OH, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} alkoksigrupė ir NR^5R^{5a} ;
- R^7 yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-3} alkilas ir C_{1-3} alkoksigrupė;
- R^8 yra pasirinktas iš grupės: H, $(C_{1-6}alkil)karbonilas$, C_{1-6} alkoksigrupė, $(C_{1-4}alkoksi)karbonilas$, C_{6-10} ariloksigrupė, $(C_{6-10}aril)oksikarbonilas$, $(C_{6-10}aril)metilkarbonilas$, $(C_{1-4}alkil)karboniloksi(C_{1-4}alkoksi)karbonilas$, $C_{6-10}arilkarboniloksi(C_{1-4}alkoksi)karbonilas$, C_{1-6} alkilaminokarbonilas, fenilaminokarbonilas, fenil($C_{1-4}alkoksi$)karbonilas ir $NR^5R^{5a}(C_{1-6}alkil)karbonilas$;
- R^9 yra pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkenilo ir C_{1-4} alkinilo;
- R^{10} yra pasirinktas iš grupės: C_{1-4} alkilas ir fenilas;
- R^{11} yra pasirinktas iš C_{1-6} alkilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{1-6} alkilo, turinčio pakaitą C_{3-6} cikloalkilą, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} ;
- R^{12} ir R^{12a} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_{1-6} alkilo ir C_{3-6} karbociklo, turinčio 0-2 pakaitus R^{3e} ;
- kitu atveju, R^{12} ir R^{12a} kartu gali sudaryti 4-7-narį heterociklinį žiedą; ir

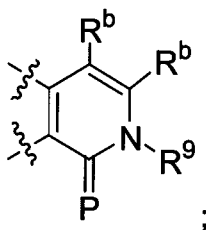
R^{13} yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} halogenalkilas, C_{1-6} alkoksigrupė, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, $-O-C_{2-6}$ alkenilas, $-O-C_{2-6}$ alkinilas, $NR^{12}R^{12a}$, C_{3-6} karbociklas ir $-O-C_{3-6}$ karbociklas.

20. Junginys, kurio formulė (I):



arba jo stereoizomerinė forma, arba jo stereoizomerinių formų mišinys, arba jo farmaciškai priimtina druska, kuriuose:

A yra žiedas, pasirinktas iš:



P yra O arba S;

R^b yra H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} alkenilas, C_{1-4} alkinilas, C_{1-4} alkil-O- arba C_{1-4} alkil-NH-;

W yra N arba CR^3 ;

X yra N arba CR^{3a} ;

Y yra N arba CR^{3b} ;

Z yra N arba CR^{3c} ;

su išlyga, kad jeigu du iš W, X, Y ir Z yra N, tada likusieji nariai nėra N;

R^1 yra pasirinktas iš grupės: C_{1-3} alkilas, kaip pakaitus turintis 0-7 halogenus, ir ciklopropilas;

R^2 yra pasirinktas iš grupės: $-R^{2c}$, $-OR^{2c}$, $-OCHR^{2a}R^{2b}$, $-OCH_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-O(CH_2)_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-OCHR^{2a}C\equiv C-R^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-SCHR^{2a}R^{2b}$, $-SCH_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-S(CH_2)_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-SCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})_2$, $-SCHR^{2a}C\equiv C-R^{2b}$, $-NR^{2a}R^{2c}$, $-NHCHR^{2a}R^{2b}$, $-NHCH_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-NH(CH_2)_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-NHCHR^{2a}(R^{2a})=C(R^{2b})_2$ ir $-NHCHR^{2a}C\equiv C-R^{2b}$;

R^{2a} yra pasirinktas iš grupės: H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ ir $CH_2CH_2CH_3$;

- R^{2b} yra H arba R^c ;
- R^{2c} yra pasirinktas iš grupės: C_{1-6} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-5} alkenilas, turintis 0-2 pakaitus R^4 , C_{2-5} alkinilas, turintis 0-1 pakaitą R^4 , C_{3-6} cikloalkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d} , fenilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3d} , ir 3-6 narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S, turinti 0-2 pakaitus R^{3d} ;
- kitu atveju $-NR^{2a}R^{2c}$ grupė reiškia 4-7-narį ciklinį aminą, kuriame 0-1 anglies atomas yra pakeistas O arba NR^5 ;
- R^3 yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^{5a}$ ir 5-6-naris heteroaromatinis žiedas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S;
- R^{3a} yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^{5a}$ ir 5-6-naris heteroaromatinis žiedas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N ir S;
- kitu atveju, R^3 ir R^{3a} kartu sudaro $-OCH_2O-$;
- R^{3b} yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;
- kitu atveju, R^{3a} ir R^{3b} kartu sudaro $-OCH_2O-$;
- R^{3c} yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;
- kitu atveju, R^{3b} ir R^{3c} kartu sudaro $-OCH_2O-$;
- R^{3d} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;
- R^{3e} kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės: H, C_{1-4} alkilas, -OH, C_{1-4} alkoksigrupė, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ ir $-SO_2NR^5R^{5a}$;
- R^4 yra pasirinktas iš grupės: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} alkilas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , C_{3-10} karbociklas, turintis 0-2 pakaitus R^{3e} , fenilas, turintis

- 0-5 pakaitus R^{3e} , ir 5-10-narė heterociklinė sistema, turinti 1-3 heteroatomus, pasirinktus iš grupės O, N or S, turinti 0-2 pakaitus R^{3e} ;
- R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H ir C_{1-4} alkilas;
- kitu atveju, R^5 ir R^{5a} kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 5-6-nariį žiedą, turintį 0-1 O arba N atomą;
- R^6 yra pasirinktas iš grupės: H, OH, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} alkoksigrupė ir NR^5R^{5a} ;
- R^7 yra pasirinktas iš grupės: H, C_{1-3} alkilas ir C_{1-3} alkoksigrupė;
- R^8 yra pasirinktas iš grupės: H, (C_{1-6} alkil)karbonilas, C_{1-6} alkoksigrupė, (C_{1-4} alkoksi)karbonilas, C_{6-10} ariloksigrupė, (C_{6-10} aril)oksikarbonilas, (C_{6-10} aril)metilkarbonilas, (C_{1-4} alkil)karboniloksi(C_{1-4} alkoksi)karbonilas, C_{6-10} arilkarboniloksi(C_{1-4} alkoksi)karbonilas, C_{1-6} alkilaminokarbonilas, fenilaminokarbonilas, fenil(C_{1-4} alkoksi)karbonilas ir $NR^5R^{5a}(C_{1-6}$ alkil)karbonilas;
- R^9 yra pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkenilo ir C_{1-4} alkinilo; ir
- R^{10} yra pasirinktas iš grupės: C_{1-4} alkilas ir fenilas.