

(19)



(10) LT 3064 B

(12) PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: 3064

(51) Int.Cl.⁵: C07D 209/00,
C07D 209/04,
A61K 31/395

(21) Paraiškos numeris: IP114

(22) Paraiškos padavimo data: 1992 07 31

(41) Paraiškos paskelbimo data: 1994 06 15

(45) Patent paskelbimo data: 1994 10 25

(31,32,33) Prioritetas: 9109908, 1991 08 02, FR

(72) Išradėjas

Jean Wagnon, FR
Claude Plouzane, FR
Claudine Serradell-Legal, FR
Dino Nisato, FR
Bernard Tonnerre, FR

(73) Patent savininkas:

ELF SANOFI S.A., 32-34 rue Marbeuf, F-75008.Paris, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

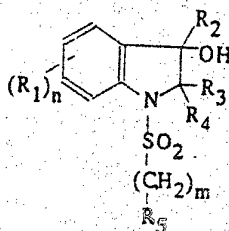
Marija Lenkutienė, 6, Patentinių paslaugų centras,UAB, J.Basanavičiaus g. 11/1, 2600
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Indolino su amidine funkcija dariniai, jų gavimas ir farmaciniai mišiniai su jais

(57) Referatas:

Išradimas priklauso chemijos sričiai, konkrečiai organinių junginių klasei - N-sulfonilindolino dariniams su amidine funkcija, kurie pasižymi farmakologiniu aktyvumu. Išradimo tikslas - susintetinti naujus indolino darinius, pasižyminčius ryškiu farmakologiniu aktyvumu. Tikslas pasiekiamas sintetinant indolino darinius su amidine funkcija, kurių struktūrinė formulė yra:



(1)

LT 3064 B

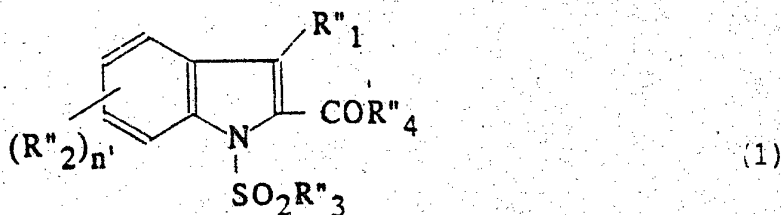
Šie junginiai pasižymi stipriu farmakologiniu aktyvumu ir ateityje numatomi taikyti centrinės nervų sistemos, širdies kraujagyslių, taip pat skrandžio ligų gydymui.

Išradimas priklauso chemijos sričiai, konkrečiai organinių junginių klasei - N-sulfonilindolino dariniams su amidine funkcija, kurie pasižymi farmakologiniu veikimu.

5

Yra žinomi hormoniniai preparatai, tokie kaip vazopresinas ir oksitocinas, kurie pasižymi farmakologiniu veikimu atitinkančiu indolino darinių savybės. Vazopresinas tai hormonas, žinomas savo antidiuretinio veikimu reguliuojant arterinį spaudimą. Jis stimuliuoja įvairių tipų receptorius: V_1 , V_2 , V_{1a} , V_{1b} , taip pat veikia širdies kraujagyslių sistemą, centrinę nervų sistemą, kepenis, turi atidiuretinį, prijungiantį poveikį. Vazopresino antagonistiniai receptoriai gali daryti įtakos centrinės ir periferinės kraujotakos reguliavimui, būtent vainikinei, inkstų ir skrandžio kraujotakai, taip pat vandens metabolizmui ir adrenokortikotropinio hormono (AKTH) išlaisvinimui. Vazopresino receptoriai, taip pat kaip oksitocino receptoriai yra gimdos lygiame audinyje. Oksitocinas yra peptidinės struktūros, panašios į vazopresino struktūrą. Šie receptoriai taip pat yra pieno liaukos mioepitelialinėse ląstelėse ir centrinėje nervų sistemoje (žr. Presse Medicale, 1987, 16(10), 481-485, J.Lab.Clin.Med., 1989, 114(6), 617-632 et Pharmacol. Rev., 1991, 43(1), 73-108).

Artimiausi pagal struktūrą ir savybes yra N-sulfonilindolino dariniai, turintys struktūrinę formulę (1):



35

kurioje R''_1 -vandenilis, alkilas arba fenilas, pagal reikalą pakeistas;

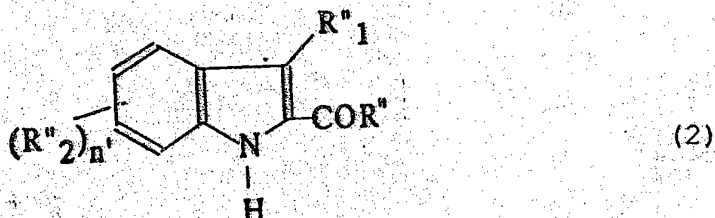
R''_2 -halogenas, alkilas, alkoksilas, nitro arba trifluormetilas;

R''_3 -alkilas, fenilas arba alkilfenilas;

R''_4 -alkilas, fenilas, pagal reikalą pakeistas, alkoksilo arba fenoksi grupė;

n' - 0,1 arba 2.

Šie junginiai (1) yra tarpiniai sintezuojantys produktai, reikalingi indolino darinių, aktyviai veikiančių centrinę nervų sistemą, gamybai. Šių darinių bendra formulė (2):



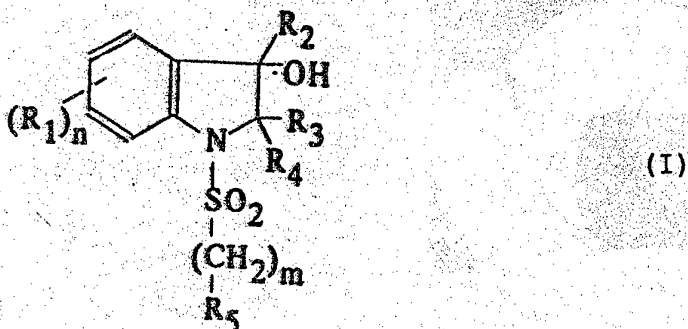
kurioje R'' alkilas, fenilas, pagal reikalą pakeistas arba hidroksilas (žr. JAV patentą Nr. 3838167).

Šio išradimo tikslas yra susintezuoti naujus indolino darinius, pasižyminčius stipriu farmakologiniu aktyvumu.

Minėtas tikslas pasiekiamas naujų indolino darinių su amidine funkcija sintezės būdu, pagal kurią reakcija vykdoma tarp amino-2-fenono darinio ir atitinkamo

sulfonilo darinio, veikiant gautą junginį halogenintais organiniais dariniais.

Šio išradimo objektas yra dariniai pagal struktūrinę formulę (1):



kurioje R_1 - halogeno atomas, alkilas C_1-C_4 , hidroksilas, alkoksilas C_1-C_4 benziloksigrupė, ciano grupė, trifluormetilo grupė, nitro grupė, amino grupė;

R_2 - alkilas C_1-C_6 , cikloalkilas C_3-C_7 , cikloalkenas C_5-C_7 , fenilas, nepakeistas arba pakeistas viena karta ar daug kartų alkilu C_1-C_4 , alkoksilu C_1-C_4 , halogenu, trifluormetilo grupe, amino grupe, arba R_2 - nepakeistas nitrofenilas arba viena karta pakeistas trifluormetilo grupe arba viena karta ar daug kartų pakeistas alkilu C_1-C_4 arba halogenu;

R_3 - vandenilio atomas;

R_4 - karbamoilo grupė pagal formulę $CONR_6R_7$;

R_5 - alkilas C_1-C_4 , 1-naftilas, 2-naftilas, 5-dimetilamino-1-naftilas, nepakeistas fenilas arba pakeistas vienu ar keliais pakaitalais, parinktais iš halogeno, alkilo C_1-C_4 , trifluormetilo grupės, amino grupės, laisvos ar pakeistos vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 , hidroksilo, alkoksilo C_1-C_4 , alkenoksilo C_2-C_4 , alkiltio C_1-C_4 , trifluormetoksi

5 grupės, benziloksi grupės, ciano grupės, karboksilo grupės, alkoksi-karbonilo grupės C_1-C_4 , karbamoilo grupės, laisvos arba pakeistos vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 , arba alkilamidinės grupės
 arba R_5 - tai nepakeistas nitrofenilas arba viena karta pakeistas, trifluormetilo grupė arba alkenoksilu C_2-C_4 , arba viena karta ar daug kartu halogenu, alkilu C_1-C_4 , alkoksilu C_1-C_4 , alkiltio C_1-C_4 , trifluormetoksilo grupė arba benziloksilo grupė;
 10 grupė;

R_6 - tai alkilas C_1-C_6 arba R_6 - panašus į R_7 ;

15 R_7 - piperidin-4-ilo grupė, acetidin-3-ilo grupė, tos grupės pakeistos arba nepakeistos prie azoto alkilu C_1-C_4 , benziloksikarbonilu arba alkoksikarbonilo grupė C_1-C_4 ; grupė $(CH_2)_r$ pakeista 2-, 3- arba 4-piridilo grupė, karboksilo grupė, amino grupė laisva arba pakeista vienu ar dviem
 20 alkilais C_1-C_4 , karboksilo grupė, alkoksikarbonilo C_1-C_4 grupė, benziloksikarbonilo grupė, karbamoilo grupė laisva ar pakeista vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 ;

25 arba R_6 ir R_7 kartu su azoto atomu, su kuriuo jie sujungti heterocikle iš:

-morfolino,
 -tiomorfolino,
 30 -tiazolidino arba 2,2-dimetiltiazolidino, nepakeistų arba pakeistų R_8 ,
 -piperazino - nepakeisto arba pakeisto padėtyje 4 grupėmis R''_8 ,
 -neprisotinto monoazotinio ciklo su 5
 35 grandimis pakeisto R_8 arba prisotinto monoazotinio su 3, 4, 5, 6 arba 7 grandimis pakeisto R_8 ir R_9 ,

- R_8 tai R'_8 arba grupė $(CH_2)_r$ pakeista hidroksilu arba aminu, laisvu arba pakeistu vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 ;
- 5 R'_8 tai $(CH_2)_q$ grupė pakeista karboksilo grupe, alkoksikarbonilo grupe C_1-C_4 , benziloksikarbonilo grupe, karbamoilo grupe laisva arba pakeista hidroksilo arba vienu arba dviem alkilais C_1-C_4 , arba aminokarbotioilo grupe laisva ar pakeista
- 10 vienu arba dviem alkilais C_1-C_4 ,
- R''_8 tai R'_8 arba grupė $(CH_2)_2 NH_2$ laisva ar pakeista vienu arba dviem alkilais C_1-C_4 ,
- 15 R_9 tai vandenilis, halogenas, grupė $(CH_2)_r OR_1O$, grupė $(CH_2)_r NR_{11}R_{12}$, grupė $(CH_2)_r CONR_{11}R'_{11}$, azido grupė,
- 20 R_{10} vandenilis, alkilas C_1-C_4 , metilas arba tosilas,
- R_{11} , R'_{11} ir R_{12} tai po vandenilį arba alkilą C_1-C_4 arba R_{11} tai vandenilis, o R_{12} tai benziloksikarbonilas arba alkoksikarbonilas C_1-C_4 ,
- 25 n tai 0,1 arba 2,
 m tai 0,1 arba 2,
 p tai 4,5 arba 6,
 q tai 0, 1, 2 arba 3',
- 30 r tai 0 arba 1, 2, 3, kartu nesumažinant r , kai R_8 arba R_9 yra alfa padėtyje intracikliniame azoto amide,
 s tai 0 arba 1,
- 35 o taip pat galimas jų druskas.

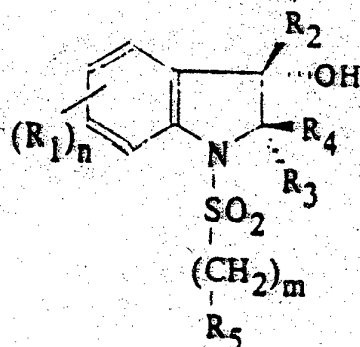
Formulės (1) junginių druskos pagal šį išradimą apima druskas su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis, kurios leidžia tinkamai atskirti arba iškristalinti formulės (1) junginius, kaip pvz.: pikrino, oksalo arba optiškai aktyvias rūgštis, tokias kaip migdolų arba kamparosulfoninė rūgštis, arba su rūgštimis, kurių farmaciškai aktyvios druskų formos, tokios kaip chlorhidratas, hidrogensulfatas, dihidrogenfosfatas, metansulfonatas, maleatas, fumaratas, 2-naftalen-sulfonatas.

Junginių pagal formulę (1) druskos taip pat apima druskas su mineralinėmis arba organinėmis bazėmis, pavyzdžiui, šarminių arba žemės šarminių metalų druskas, tokias kaip natrio, kalio ir kalcio druskos, pagrindinai natrio ir kalio druskos, arba su aminu, tokiu kaip trometamolas arba arginino, lizino arba bet kokio amino, priimtinių farmacijoje, druskos.

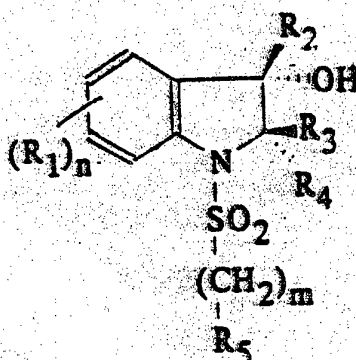
Junginiai pagal formulę (1), apie indolino 2,3 jungtis išsidėsto cis-trans izomeriškai. Išradimo sudėtine dalimi yra įvairūs izomerai.

Izomeras cis reiškia junginius (1), kuriuose R_2 ir R_4 yra vienoje ciklo pusėje.

Izomeras trans reiškia junginius (1), kuriuose R_2 ir R_4 kiekviena yra vienoje ciklo pusėje.



Izomeras cis



Izomeras trans

10

Be to, junginiai pagal išradimą turi du arba daugiau asimetriškus anglies atomus, kai R_4 apima vieną arba du asimetrinius anglies atomus.

15

Šiame išradime halogenu vadinamas fluoro, chloro, bromo arba jodo atomas, alkilo grupė reiškia linijinius arba išsišakojusius angliavandenilius.

20

Junginiai pagal išradimą turi atitikti bent vieną iš šių sąlygų:

R_1 tai chloro, bromo atomas arba metoksi- grupė, o $n = 1$,

25

R_2 tai chlorfenilas, metoksifenilas arba cikloheksilas,

R_4 tai grupė CONR_6R_7 , kur R_6 , R_7 arba NR_6R_7 turi vieną iš pateikiamų apibūdinimų:

30

NR_6R_7 tai piroolidino grupė, pozicijoje 2 pakeista grupe $(\text{CH}_2)_q$, taip pat pakeista karboksilo arba karbamilo grupe su $q = 0, 1, 2$ arba 3,

35

NR_6R_7 tai piperidino grupė, pakeista pozicijoje 4 amino grupe, alkilaminu $\text{C}_1\text{-C}_4$ arba dialkilaminu $\text{C}_1\text{-C}_4$,

NR_6R_7 tai tiazolidino grupė pakeista $(CH_2)_q$ grupe, taip pat pakeista karboksilo arba karbamoilo grupe su $q = 0, 1, 2$ arba 3 ,

5 NR_6R_7 tai pirolidino grupė, pakeista pozicijoje 2 grupe $(CH_2)_q$, taip pat pakeista karboksilo arba karbamoilo grupe su $q = 0, 1, 2$ arba 3 , ir pakeista pozicijoje 4 amino grupe, alkilaminu C_1-C_4 arba dialkilaminu C_1-C_4 ,

10

R_6 tai alkilas C_1-C_4 , o R_7 tai grupė $(CH_2)_r$ pakeista karboksilo arba karbamoilo grupe su $r = 1, 2$ arba 3 ,

15

R_5 tai fenilas, pakeistas pozicijose 3 ir 4 arba pozicijose 2 ir 4 metoksi grupe, arba R_5 fenilas, pakeistas pozicijoje 4 metilu,

$m = 0$.

20 Pirmenybė ypač teiktina junginių (1) cis-izomero formoms.

Aprašyme ir pavyzdžiuose naudojamos sekančios santrumpos:

25

DCM - dichlormetanas

Izoeteris - izopropilo eteris

AcOEt - etilacetatas

MeOH - metanolis

30

EtOH - etanolis

Ether - etilo eteris

DMF - dimetilformamidas

THF - tetrahidrofuranas

TEA - trietilaminas

35

DMSO - dimetilsulfoksidas

DIPEA - diizopropiletilaminas

DCC - N,N'-dicikloheksilkarbodiimidas

- DBU - 1-8-diazabiciklo/5.4.0/undec-7-enas
 TBD - triaza-1,5,7 biciklo/4.4.0/dec-5-enas
 DBN - diaza-1,5'biciklo/4.3.0/non-5-enas
 DMAP - dimetilamino-4-piridinas
 5 DMPU - dimetil-1,3 okso-2 heksahidropirimidinonas
 TMEDA - tetrametiletilendiaminas
 LDA - ličio diizopropilamidas
 HMPA - heksametilfosforamidas
 HOBT - hidroksi-1 benzotriazolo hidratas
 10 BOP - benzotriazoliloksi fosforo tridimetilamino
 heksafluorofosfatas
 TFA - trifluoracto rūgštis
 Lawesson reaktyvas - bis(metoksi-4 fenil)-2,4
 ditia-1,3 disfosfetan-2,4 disulfidas-2,4
 15 Druskos tirpalas - vanduo, prisotintas natrio
 chlorido
 Kieta angliarūgštė - kietas anglies dioksidas
 CCM - plonasluoksni chromatografija
 HPLC - didelio efektyvumo skystinė chromatografija
 20 BMR(RMN) - branduolinis magnetinis rezonansas
 s - singletas
 m - multipletas
 s.e. - išplėstas singletas
 d - dupletas
 25 m.d. (milijoninės dalys)
 t.v. - tūrio vienetas
 Chlorhidratinis vanduo - druskos rūgšties tirpalas
 apie 1 N
 NaH 80% - natrio hidrido dispersija mineralinėje
 30 alyvoje (Janssen Chemica)
 Me - metilas
 Et - etilas
 iPr - izopropilas, Pr - propilas
 iPentil - izopentilas
 35 iBu - izobutilas
 tBu - tretinis, butilas, Bu - butilas
 Bz - benzilas

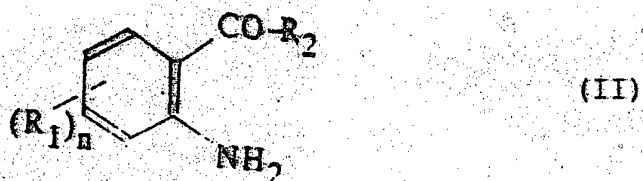
Ph - fenilas

Šio išradimo objektas taip pat yra junginių (I) gavimo būdas, kuris pasižymi tuo, kad:

5

a) reakcija vykdoma su išvestiniu 2-aminofenonu pagal formulę (II):

10



15

kurioje R_1 , R_2 ir n turi reikšmes, nurodytas formulėje (I), yra pateiktas sulfonilo darinys pagal formulę (III):

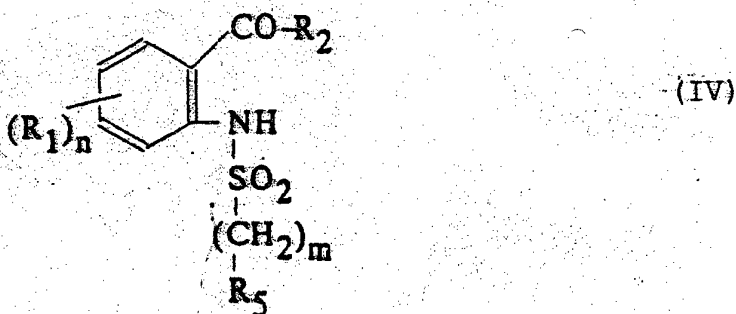


20

kur Hal tai halogenas, geriau chloras arba bromas, m ir R_5 turi reikšmes nurodytas formulėje (I),

• b) produktas, gautas tuo būdu, turi formulę (IV):

25



30

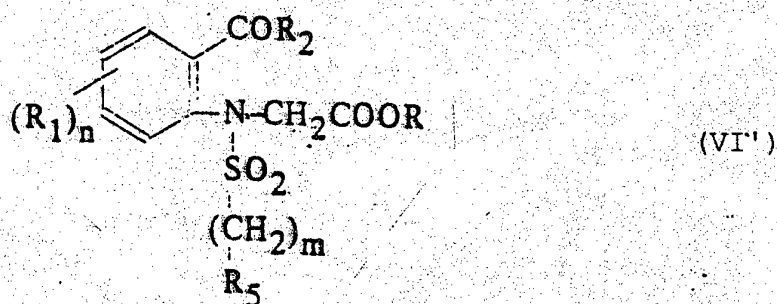
apdorojamas halogenintais dariniais, kurių formulė (V):

35



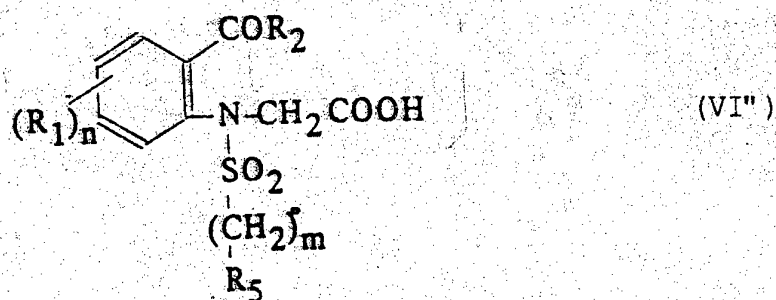
kur Hal' tai halogenas, geriau bromas, ir A tai viena iš NR_6R_7 arba grupė OR, kurioje R tai tretinis butilas arba benzilas,

- 5 c) esant reikalui, kai A yra OR grupė, nuo esterio, gauto pagal formulę (VI'):

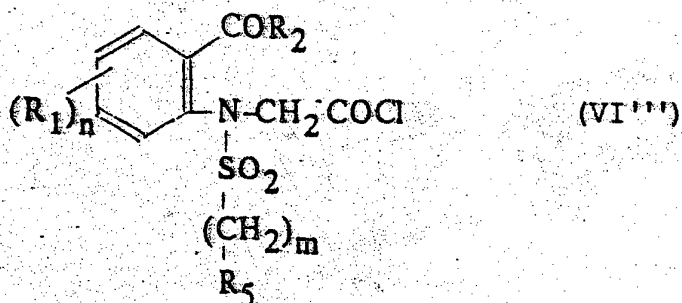


nuimama apsauga iprastomis sąlygomis;

- 20 d) esant reikalui, rūgštis, gauta šiuo būdu (c) etape, turinti formulę (VI'')

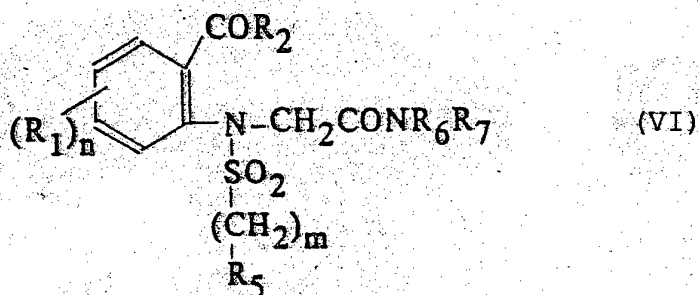


arba chloranhidrido formulė (VI'''):



veikiama junginiu HNR_6R_7 , naudojantis įprasta peptidinio jungimosi metodika;

e) junginys, gautas šiuo būdu (b) arba (d)-etape, turintis formulę (VI):



sudaro ciklą šarminėje aplinkoje, skirtoje gauti junginį (I) pagal išradimą;

f) esant reikalui yra atskiriami junginio (I) cis- ir trans- izomerai, o taip pat enantiomerai.

2-Aminofenono (II) dariniai žinomi arba gaunami naudojant žinomus metodus, aprašytus, pavyzdžiui, A.K. Singh e.a. Synth. Commun. 1986, 16(4), 485 ir G.N.

Walker, J. Org. Chem., 1962, 27, 1929. Amino-2-trifluormetil-2-benzofenonai ir kiti trifluormetilo dariniai paruošti pagal JAV patentą Nr. 3341592.

- 5 Chloriddimetoksi-2, 4-benzensulfonilas gaunamas pagal metodiką, aprašytą J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2000.

- Sulfonilo dariniai pagal formulę (III) yra žinomi ir gaunami žinomais būdais (žr. C. N. Sukenik ir kt., J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 851-858). p-Benziloksi benzensulfonilo chloridas gaunamas pagal metodiką, aprašytą Europos patente Nr. 229566.
- 10

- Alkoksibenzensulfonilo chloridas gaunamas pradedant nuo natrio alkoksibenzensulfonato, veikiant natrio hidroksibenzensulfonata alkilo halogenidu.
- 15

- Halogeninti dariniai pagal formulę (V) yra žinomi ir gaunami žinomais būdais, aprašytais, pvz., A.I. Vogel: a Text Book of Practical Organic Chemistry, Longman, 3rd ed. 1956, p. 383, arba G. Kirchner ir kt., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 24, 7072.
- 20

- Būdo etapas (a) atliekamas piridine, pašildant iki kambario temperatūros ir tirpalo virimo temperatūros nuo kelių valandų iki kelių parų. Esant reikalui galima dirbti su katalitiniu arba stechiometrinio dimetilamino piridino kiekiu.
- 25

- Būdo etapas (b) atliekamas tarp sulfonamido pagal formulę (IV) ir formulės (V) halogenintų darinių su pertekliumi, pvz., dimetilformamido arba dimetilsulfoksido, inertiškoje aplinkoje prie temperatūros nuo 0°C iki kambario nuo kelių iki 24 val., esant natrio hidrido.
- 30
- 35

Kai grupė NR_6R_7 turi kitą amino funkciją, t.y. kai R_6 ir arba R_7 pakeičiamos amino grupe galima naudojimui pasirinkti formulės (V) halogenintą darinį $\text{Hal}'\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{R}$, kuriame R tai tretinis butilas arba benzilas, gauti tarpiniams produktams pagal formules (VI') ir (VI''). Tokiu atveju rūgšties gavimo stadija (c) pagal formulę (VI'') atliekama veikiant vandeniliui su pridedamu katalizatoriumi, pavyzdžiui paladžiu ant anglies, kai R benzilas, arba rūgščioje terpėje, kai R tretinis butilas, pridėjus pavyzdžiui TFA arba; pridėjus bromhidrido rūgšties acto rūgštyje arba; DCM, pridėjus ZnBr_2 .

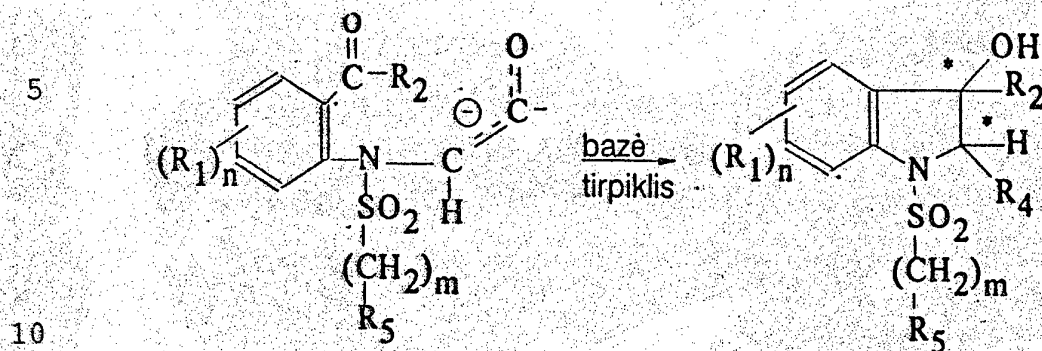
Etapas (d) vykdomas klasikinėmis peptidinio jungimosi sąlygomis, pavyzdžiui, pridedant BOP arba HOBt ir DCC.

Junginiai HNR_6R_7 yra žinomi ir gaunami žinomais būdais. Pavyzdžiui, acto (R) ir (S) pirolidin-2-ilo rūgštys gaunamos pagal H. Rueger ir kt., Heterocycles, 1982, 19(9), 1677, pradedant nuo atitinkamos konfigūracijos miltelių darinio. N-Boc dihidro-3,4 () metilo prolinatas gaunamas pagal J.R. Rozmoy. Synthesis, 1982, 753. Optiškai švarių pipekolinės rūgšties darinių gavimas aprašytas Tetrahedron, 1992, 48(3) 431-442 ir Tetrahedron, 1991, 47 (24) 4039-4062.

Karboksiletilenimininės rūgšties dariniai gaunami pagal K. Nakajima ir kt.. Bull. Chem. Soc. Jap., 1978, 51(5), 1577

Būdo etapas (e) susijęs su aldoline reakcija: metileno amido padėtyje yra deprotonuojama, fenono karbonilinė grupė veikia kaip vidinis elektrofilas, o tai veda prie ciklizacijos atsirandant dviem asimetrinėms anglims (C^*).

Reakciją galima užrašyti sekančiai:



Aldolinės prijungimo reakcijos principai buvo nagrinėti C.H. Heathcock Asymmetric Synthesis, vol: 3: 15 Stereodifferentiating additions reactions, part B, 111-112; Academic Press, 1984, J.D. Morrison ir kt.

Yra žinoma, kad achiralinių amidų anijonų aldolinė reakcija veda prie dviejų raceminių diastereoizomerų - 20 hidroksiamidų susidarymo tokiu santykiu, kuris priklauso nuo eksperimentui parenkamų sąlygų. Prie tokių sąlygų galima priskirti: mineralinės arba organinės bazės prigimtis, katijonų arba kontrjonų prigimtis, esant reikalui, priedų buvimas reakcijos 25 terpėje, taip pat junginio, kuri veikia ta reakcija struktūra.

Kada grupės R_6 ir R_7 nėra hidrolizuojančios funkcijos šarminėje terpėje, galima naudoti natrio hidroksidą, 30 pridedant papildomo tirpiklio, pridedant arba nepridedant fazės perkėlimo katalizatoriaus; taip pat galima naudoti ketvirtinį amoniaką, pavyzdžiui, benztrimetilamonio hidroksidą metanole.

35 Aldolinės reakcijos atlikimui galima naudoti organines bases, pavyzdžiui:

guanidinus, taip pat triaza-1, 5, 7 biciklo /4.4.0/ dec-5-ena;

- 5 amidus, kaip diaza-1,8 biciklo /5.4.0/ undec-5-ena arba diaza-1,5 biciklo /4.3.0/ non-5-ena.

- 10 Tirpiklyje arba tirpiklių mišinyje, parinktame, pavyzdžiui, iš benzolo, THF, dichloretano, metanolo, dimetilformamido, reakcija vykdoma inertiškoje atmosferoje tarp -10°C ir 110°C , naudojamos bazės kiekis stochiometrinis, taip pat galima vykdyti reakciją be tirpiklio prie aukštesnės temperatūros.

- 15 Paprastai būde pagal išradimą etapas (e) vykdomas naudojant diaza-1,8 biciklo /5.4.0/ undec-5-ena (DBU) tirpiklyje, dichlormetane arba metanolyje, esant tirpiklio mišinio temperatūrai tarp -10°C su grįžtamu šaldytuvu.

- 20 Taip pat galima naudoti pirminio, antrinio arba tretinio alkoholio alkoholiatą su ličiu, natriu, kaliumi, kalciu arba magniu.

- 25 Alkoholiatas naudojamas katalitiniu arba stochiometrinio kiekiu bevandeniame tirpiklyje, pavyzdžiui, alkoholyje (esant reikalui, pridėdant papildomą kiekį tirpiklio, tokio kaip THF) arba stochiometrinio kiekiu THF, DMF arba DMSO, esant reikalui su eterio žiedais, pavyzdžiui, 18-dicikloheksil-6-žiedas, reakcija vykdoma tarp -15°C ir 80°C .

- 35 Metalų amidų, tokių kaip $\text{RR}'\text{NLi}$ arba $\text{RR}'\text{NMgBr}$, kur R ir R' vienvalenčiai radikalai, naudojimas kaip deprotonacijos agentų yra amidinių enoliatų, tarpinių produktų aldolinės kondensacijos reakcijoje, formavimo būdas. Tą būdą neseniai nagrinėjo R.E. Ireland ir kt., J. Org.

Chem., 1991, 56, 650. Reakcijos tirpikliais gali būti benzolas, heksanas arba THF, naudojami bevandenėje būsenoje inertiškoje atmosferoje. Taip pat galima pridėti priedų, tokių kaip LiF, LiCl, LiBr, LiBu, 5 TMEDA, DMPU, HMPA arba eterio žiedą (M. Murakate ir kt., J. Chem. Soc. Commun., 1990, 1657). Kaip pavyzdį galima nurodyti ličio diizopropilamido naudojimą su LiBu, temperatūros nuo -78°C iki -30°C bevandeniame THF, inertiškoje atmosferoje arba THF terpėje su tokiais 10 priedais, kaip tetrametilendiaminas, DMPU arba HMPA. Kiti žinomi ir naudojami metalų amidai, pavyzdžiui, ličio cikloheksilamidas, ličio tetrametil-2, 2, 6, 6-cikloheksilamidas. Taip pat galima paruošti kitų metalų amidų junginius veikiant reikiama butillio kiekį 15 heksane antriniaisiais linijiniais arba cikliniais aminais, dėka ko reakcija įvykdoma viename iš aukščiau nurodytų tirpiklių.

Yra daug publikacijų, aprašančių antrinių optiškai 20 aktyvių aminių metalų amidus: L. Duhamel ir kt., Bull. Soc. Chim. France, 1984, II, 421; J.K. Whistlesell ir kt., J. Org. Chem., 1980, 45, 755; M. Murakata ir kt., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1990, 1957; M. Yamaguchi, Tetrahedron Lett., 1986, 27 (8), 959; P.J. Cox ir N.S. 25 Simpkins, Tetrahedron, Asymetry, 1991, 2(1), 1.

Ličio, natrio arba kalio sililamidai sudaro kitą grupę naudojamų bazių, tarp kurių galima paminėti $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$, $(\text{Me}_2\text{PhSi})_2\text{NLi}$, $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{NLi}$, $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NK}$, $(\text{Me-Si})_2\text{NNa}$. 30

Galima taip pat naudoti mišrius metalų amidus, pavyzdžiui, aprašytus Y. Yamamoto, Tetrahedron, 1990. 46, 4563, N-(trimetilsilil)benzilamino ličio druską arba analogą, kuriame benzilaminas pakeistas pirminiu 35 chiraliniu aminu kaip (R) arba (S)-metilbenzilaminu.

- Kada formulės (I) junginys turi du asimetrinius anglies atomus, metalų amidų arba chiralinių alkoholiatų naudojimas etape (e) padeda kiekvieno iš stereoizomerų cis- arba trans- enantiometriniams praturtinimui. Tokiu būdu - nustatoma kiekvieno iš cis- arba trans- enantiomerų proporciją. Kiekvieno cis- arba trans- izomero proporcija nustatoma dozuoiant į chiralinę didelio efektyvumo skystinės chromatografijos kolonėlę.
- 10 Kada junginys pagal (I) formulę yra gautas su 3 arba 4 asimetriškais anglies atomais, ciklizacijos etapą (c) gali lydėti diastereoizomerinis praturtinimas, o specialios chiralinės bazės naudojimas duoda galimybę modifikuoti diastereoizomerinį praturtinimą.
- 15 Etape (f) junginio (I) geometriniai cis- ir trans- izomerai ekstrahuojami klasikiniiais būdais ir atskiriami chromatografijos būdu arba frakcine kristalizacija.
- 20 Cis- ir trans- izomerų optiniai izomerai gali būti atskirti, pavyzdžiui, naudojant paruošiamąją chromatografiją į chiralinę kolonėlę, po kurios, esant reikalui, seka frakcinė kristalizacija, arba formuojant optiškai aktyvią druską, naudojant atitinkamai parinktas chiralines rūgštis arba bazines.
- 25 Taigi, kai junginys pagal išradimą turi du asimetrinius anglies atomus, enantiomerai gal būti atskirti chiraline HPLC.
- 30 Kada junginyje pagal išradimą yra 3 arba 4 asimetriški anglies atomai, diastereoizomerus galima atskirti naudojant chromatografijos metodus ir frakcinę kristalizaciją.
- 35

Tam, kad būtų galima diferencijuoti ir charakterizuoti cis- ir trans- izomerus junginyje (I), galima naudoti įvairius metodus. Kadangi R_3 yra vandenilis, atliekama lyginamoji analizė su aukšto lauko BMR (250 MHz), pavyzdžiui, gali būti išanalizuotas Overhauser'io efektas (N.O.E.) tarp indolino protono ($R_3=H$) ir hidroksilo protono.

Cis- ir trans- izomerų IR spektrai DCM tirpale yra skirtingi. Cis-izomeras dažniausiai sudaro stiprią absorbcinę juostą, ploną ir simetrišką prie 3550-3520 cm^{-1} , kurią sąlygoja hidroksilo vibracija, gi trans-izomeras nesudaro jokios vibracijos juostos, išskiriamos toje srityje.

Pagal gautus duomenis nustatyta, kad cis-izomeras yra judresnis CCM ant aliuminio oksido plokštelės (60F245 neutralus, tipas E, Merc) išplaunant su DCM, turinčio įvairias AcOEt proporcijas. Atliekant chromatografiją aliuminio kolonėlėje (aliuminio oksidas 90, granuliu dydis 0.063-0.200 mm) cis-izomeras yra išplaunamas dažniausiai pirmas, kada eliuentas yra DCM, turintis įvairias AcOEt arba MeOH proporcijas.

Taip pat junginio (I) cis- ir trans-izomerai pagal išradimą dažniausiai gali būti nustatyti analitiniu metodu. Tokie tyrimai analogišku būdu gali būti atlikti tarp artimų junginių ir junginių, gautų vienas iš kito.

Kai kurių junginių pagal išradimą absoliuti struktūra buvo nustatyta Rentgeno spindulių analize. Kitų junginių, gautų analogišku būdu absoliuti struktūra buvo nustatyta dedukcijos būdu, atsižvelgiant į lyginamąjį poliarizacijos plokštumos pasisukimą.

Galima gauti junginį (I), kur R_1 tai amino grupė ir/arba junginys, kur R_5 yra fenilinė grupė, pakeista

aminu transformuojant junginį (VI), gautą etape (b), kur R_1 yra nitrogrupė ir/arba R_5 yra fenilinė grupė, pakeista nitrogrupe ir kiti pakaitalai turi reikšmes, reikalingas junginiui (I), katalitine hidrogenizacija, pavyzdžiui, esant paladžiui ant anglies arba radžiui ant aliuminio arba Renėjaus nikeliui.

Junginiai (I), kuriuose pakaitalai R_6 ir/arba R_7 arba grupė NR_6R_7 apima alkoksikarbonilinę grupę C_1-C_4 , duoda galimybę esterio hidrolizės pagalba gauti junginius (I), kuriuose R_6 ir/arba R_7 arba grupė NR_6R_7 apima karboksilinę grupę. Kiti junginio (I) pakaitalai lieka nepakeisti. Be to, junginiai, kur R_6 ir/arba R_7 arba NR_6R_7 apima karboksilinę grupę, duoda galimybę klasikinės amidinio sujungimo reakcijos pagalba gauti junginius (I), kuriuose R_6 ir/arba R_7 arba grupė NR_6R_7 apima laisvą karbamoilo grupę arba pakeistą vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 , kiti pakaitalai lieka tie patys.

Galiausiai, junginiai (I), kuriuose R_6 ir/arba R_7 arba grupė NR_6R_7 apima karbamoilo grupę, leidžia Hofmano pergrupavimo būdu gauti junginius (I), kuriuose minėtos grupės apima amino grupę, o kiti pakaitalai lieka tie patys (J. Org. Chem., 1979, 44 (10), 1746)

Sutinkamai su šiuo išradimu junginių (I), kuriuose R_6 ir/arba R_7 arba NR_6R_7 turi amino grupę, laisvą ar pakeistą vienu arba dviem alikilais C_1-C_4 , gavimo būdus galima pateikti dviem variantais:

i) etape (b) junginys (IV), gautas etape (a) apdorojamas halogeno dariniu (V) su formule $Hal'-CH_2CONR_6R_7$, kur R_6 ir/arba R_7 arba grupė NR_6R_7 apima amino pirmtako grupę, pavyzdžiui, karboksiesterį, karboksilą arba karbamoilą. Ciklizacijos etapas (e) yra įvykdomas ir tada amino pirmtako grupė pertvarkoma į aminą, gauto junginio (I)

karboksiesterio grupės hidrolize į karboksi grupę, kuri yra transformuojama į karbamolilo grupę ir po to į amino grupę Hofmano pergrupavimo būdu.

- 5 ii) etape (b) junginys (IV), gautas etape (a) apdorojamas halogeno dariniu (V) su formule $\text{Hal}'\text{-CH}_2\text{COOR}$, kurioje R tai benzilas arba tretinis butilas. Gautas junginio (IV') esterio apsauga nuimama atitinkamu apdorojimu pagal etapą (c).
- 10 Sujungimas įvykdomas su HNR_6R_7 , kur amino grupė R_6 ir/arba R_7 esant reikalui apsaugota. Gautas junginys (VI) yra ciklizuojamas pagal etapą (e). Amino apsaugos būdu galima gauti junginį (I), kuriame amino grupė yra laisva.

15

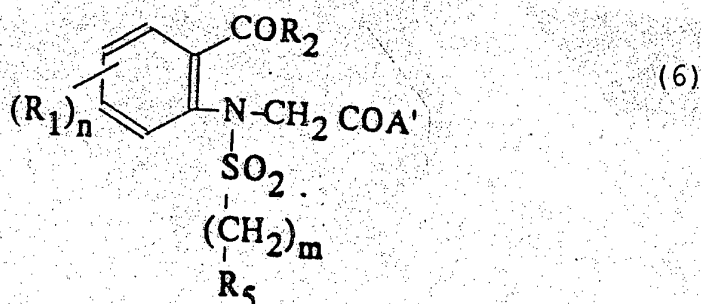
Junginiai (I), kuriuose grupės R_6 ir/arba R_7 arba grupė NR_6R_7 , apima benziloksikarbonilo arba alkoksikarbonilo grupes kaip amino funkcijos pakaitalus, leidžia gauti junginius (I), kuriuose amino funkcija yra laisva, o

20 kiti pakaitalai yra tie patys.

- Junginiai (VI) naudojami kaip tarpiniai produktai ruošiant junginius (I) pagal išradimą, yra nauji ir sudaro dalį išradimo. Taip pat junginiai (VI') ir (VI'')
- 25 yra nauji ir sudaro išradimo dalį.

Šio išradimo objektu taip pat yra junginiai pagal formulę (6):

30



kurioje

A' tai grupė, parinkta iš NR_6R_7 , OH, OtBu, OBz

- 5 R_1 tai halogeno atomas, alkilas $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroksilas, alkoksilas $\text{C}_1\text{-C}_4$, benziloksilo grupė, ciano grupė, trifluormetilo grupė, nitro grupė arba amino grupė;
- 10 R_2 tai alkilas $\text{C}_1\text{-C}_6$, cikloalkilas $\text{C}_3\text{-C}_7$, cikloalkenas $\text{C}_5\text{-C}_7$, fenilas, pakeistas arba nepakeistas vieną ar kelis kartus alkilu $\text{C}_1\text{-C}_4$, alkoksilu $\text{C}_1\text{-C}_4$, halogenu, trifluormetilo grupe, amino grupe, arba R_2 tai nitrofenilas nepakeistas
- 15 arba pakeistas vieną kartą trifluormetilo grupe, arba vieną ar kelis kartus alkilu $\text{C}_1\text{-C}_4$, alkoksilu $\text{C}_1\text{-C}_4$ arba halogenu,
- 20 R_3 alkilas $\text{C}_1\text{-C}_4$, 1-naftilas, 2-naftilas, 5-dimetilamino-1-naftilas, fenilas, nepakeistas ar pakeistas vieną ar kels kartus keliais pakaitalais, parinktais iš halogeno, alkilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, trifluormetilo grupės, amino grupės, laisvos ar pakeistos vienu ar dviem alkilais $\text{C}_1\text{-C}_4$,
- 25 hidroksilo, alkoksilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alkenoksilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, tioalkilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, trifluormetoksi grupės, benziloksi grupės, ciano grupės, karboksilo grupės, alkoksikarbonilo grupės $\text{C}_1\text{-C}_4$, karbamoilo grupės, laisvos arba pakeistos vienu arba dviem alkilais
- 30 $\text{C}_1\text{-C}_4$ arba alkilamido grupės $\text{C}_1\text{-C}_4$, arba R_3 tai nitrofenilas, nepakeistas arba pakeistas vieną kartą trifluormetilo grupe arba alkenoksilu $\text{C}_2\text{-C}_4$, arba vieną ar kelis kartus halogenu, alkilu $\text{C}_1\text{-C}_4$, alkoksilu $\text{C}_1\text{-C}_4$, tioalkilu $\text{C}_1\text{-C}_4$, trifluormetoksilo
- 35 grupe arba benziloksilo grupe,

R_6 tai alkilas $\text{C}_1\text{-C}_6$ arba R_6 yra panašus į R_7 ,

- 5 R_7 tai piperidin-4-ilo grupė, acetidin-4-ilo grupė, kurios pakeistos arba nepakeistos prie azoto alkilu C_1-C_4 , benziloksikarbonilu arba alkoksikarbonilu C_1-C_4 , grupė $(CH_2)_r$ pakeista 2-, 3- arba 4-piridilo grupe, hidroksilo grupe, amino grupe, laisva ar pakeista vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 , karboksilo grupe, alkoksikarbonilo grupe C_1-C_4 , benziloksikarbonilo grupe, karbamoilo grupe, laisva arba pakeista vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 ,
- 10 arba R_6 ir R_7 kartu su azoto atomu, su kuriuo jos sujungtos sudaro heterociklą parinktoje terpėje iš morfolino, tiomorfolino, tiazolidino arba 2,2-dimetiltiazolidino, pakeisto ar nepakeisto R_8 ,
- 15 piperazino, pakeisto ar nepakeisto padėtyje 4 grupe R''_8 , monoazotinio neprisotinto ciklo su 5 grandimis pakeisto R_8 arba, monoazotinio prisotinto ciklo su 3, 4, 5, 6 ir 7 grandimis pakeisto R_8 ir R_9 ,
- 20 R_8 tai R'_8 arba grupė $(CH_2)_r$, taip pat pakeista hidroksilu arba aminu, laisvu arba pakeistu vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 ,
- 25 R'_8 tai $(CH_2)_q$ grupė pakeista karboksilo grupe, alkoksikarbonilo grupe C_1-C_4 , benziloksikarbonilo grupe, karbamoilo grupe laisva arba pakeista hidroksilo arba vienu arba dviem alkilais C_1-C_4 , arba aminokarbotioilo grupe laisva ar pakeista
- 30 vienu arba dviem alkilais C_1-C_4 ,
- R''_8 tai R'_8 arba grupė $(CH_2)_2 NH_2$ laisva ar pakeista vienu arba dviem alkilais C_1-C_4 ,
- 35 R_9 tai vandenilis, halogenas, grupė $(CH_2)_r OR_{10}$, grupė $(CH_2)_r NR_{11} R_{12}$, grupė $(CH_2)_s CONR_{11} R'_{11}$, azido grupė,

R_{10} vandenilis, alkilas C_1-C_4 , mezilas arba tozilas,

5 R_{11} , R'_{11} ir R_{12} tai po vandenilį arba alkilą C_1-C_4 arba R_{11} tai vandenilis, o R_{12} tai benziloksi-karbonilas arba alkoksikarbonilas C_1-C_4 ,

n tai 0, 1 arba 2,

10

m tai 0, 1 arba 2,

p tai 4, 5 arba 6,

15

q tai 0, 1, 2 arba 3,

r tai 0 arba 1, 2, 3, kartu nesumažinant r , kai R_8 arba R_9 yra alfa padėtyje intracikliniame azoto amide,

20

s tai 0 arba 1.

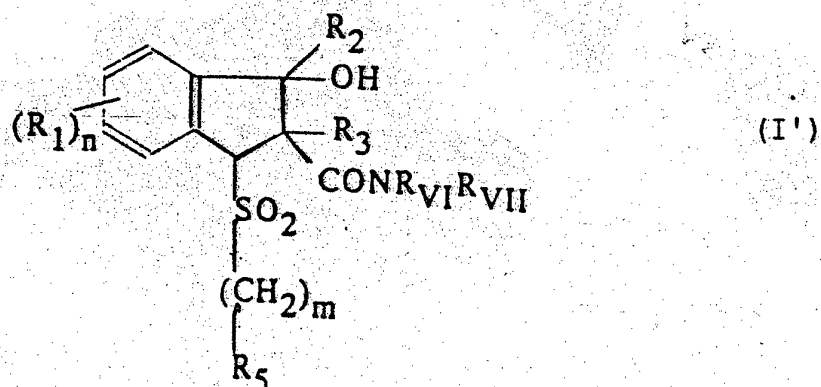
Sutinkamai su kitu šio išradimo aspektu, junginiai (I) pagal išradimą, kuriuose R_7 arba grupė NR_6R_7 apima

25

karboksilinę grupę, naudojami gauti analogiškus dekarboksilinius junginius.

Išradimas taip pat susijęs su junginių pagal (I') formulę naudojimu:

30



35

kurioje

R_1, R_2, R_3, R_5, m ir n turi formulėje (I) nurodytas reikšmes,

R_{VI} tai alkilas C_1-C_6 ,

R_{VII} tai grupė $(CH_2)_rCOOH$ su $r=1, 2$ arba 3 ,

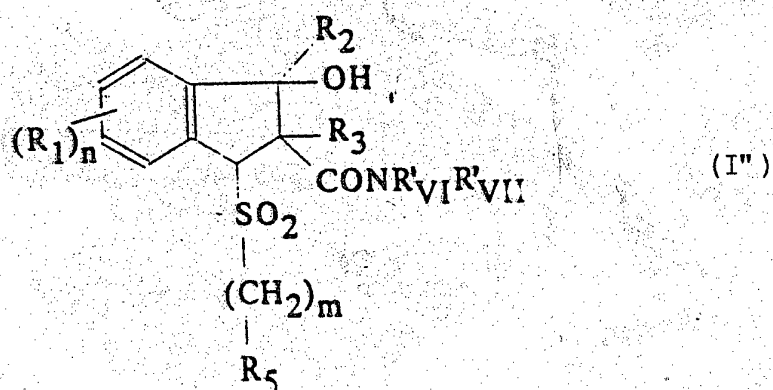
arba R_{VI} ir R_{VII} kartu su azoto atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro parinktos aplinkos heterociklą:

-tiazolidino arba 2, 2-dimetiltiazolidino, pakeisto grupe $(CH_2)_qCOOH$,

-piperazino, pakeisto grupe $(CH_2)_qCOOH$ 4 pozicijoje;

-neprisotinto monoazoto ciklo su 5 grandimis pakeisto $(CH_2)_qCOOH$,

-prisotinto monoazoto ciklo su 3, 4, 5, 6 ar 7 grandimis pakeisto grupe $(CH_2)_qCOOH$, prie $q=0, 1, 2$ ar 3 , junginiui pagal formulę (I'') su tokia pat konfigūracija apie indolino jungtis 2,3 kaip pradiniam produktus gauti:



kuriame R_1, R_2, R_3, R_5, m ir n turi formulėje (I) nurodytas reikšmes,

R'_{VI} tai alkilas C_1-C_6 ,

R'_{VII} tai grupė $(CH_2)_rH$, arba

5

R'_{VI} ir R_{VII} kartu su azoto atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro heterociklą parinktoje aplinkoje;

10

-tiazolidino arba 2, 2-dimetiltiazolidino, pakeisto grupe $(CH_2)_qH$,

-piperazino, pakeisto 4 pozicijoje grupe $(CH_2)_qH$,

-neprisotinto monoazoto ciklo su 5 grandimis pakeisto grupe $(CH_2)_qH$,

15

-prisotinto monoazoto ciklo su 3, 4, 5, 6, 7 grandimis pakeisto grupe $(CH_2)_qH$.

20

Radikalinė dekarboksilinimo reakcija atliekama pagal D.H.R. Barton ir kt., J. Chem. Soc. Commun., 1984, 1298.

25

Junginių pagal išradimą giminingumas vazopresino receptoriams buvo nustatytas in vitro naudojant metodiką, aprašytą J. Biol. Chem. 1985, 260 (3), 2844-2851. Ši metodika susideda iš tričio turinčio fiksuoto vazopresino judėjimo su kampais V_1 žiurkių kepenų membranose, tyrinėjimo. Inhibuojančios koncentracijos 50% (Cl_{50}), skirtos tričio turinčiam vazopresinui fiksuoti, junginiuose pagal išradimą yra silpnos,

30

Be to, buvo išmatuota plokštelių sukibimo inhibicija vazopresinui veikiant daug plokštelių turinčią žmogaus plazmą (žmogaus PRP), naudojant metodiką, aprašytą Thrombosis Res., 1987, 45, 7-16. Junginiai pagal išradimą inhibuoja sulipimą, sąlygojamą 50-100 nM vazopresino koncentracijos su Dl_{50} (inhibitoriaus dozė)

35

silpna, siekia 10^{-9}M . Tie rezultatai rodo antagonistinį junginių pagal išradimą poveikį receptoriams V_1 .

5 Junginių (I) giminingumas receptoriams V_2 buvo išmatuotas pagal metodiką, priimtą P. Crause ir kt., Molecular and Cellular Endocrinology, 1982, 28, 529-541.

10 Cis-konfigūracija apie indolino 2, 3 jungtis pagal išradimą turi receptoriams V_1 selektyvinią aktyvumą.

15 Junginių (I) pagal išradimą giminingumas oksitocino receptoriams buvo nustatytas in vitro pagal oksitocino, turinčio fiksuoto tričio judėjimą į nėščių žiurkių liaukų membraninio ekstrakto receptorių. Junginių Cl_{50} pagal išradimą yra žema, siekia 10^{-5}M - 10^{-8}M .

20 Junginiai pagal išradimą yra aktyvūs įvedant įvairiu būdu, konkrečiai oraliniu.

Nepastebėta jokių toksiškumo požymių priimant farmakologiškai aktyvias tokių junginių dozes.

25 Taigi, junginiai pagal išradimą gali būti naudojami įvairių ligų, priklausančių nuo vazopresino gydymui arba profilaktikai, būtent, tokių širdies kraujagyslių ligų, kaip hipertoniya, širdies nepakankamumas, kraujagyslių koronariniai spazmai, ypač rūkantiems, centrinės nervų sistemos ligos, smegenų tinimas, 30 psichozinės būsenos, atminties sutrikimas, inkstų ligos dėl inkstų kraujagyslių spazmų, antinksčių žievės nekrozės, skrandžio ligos, opas, nenormalus antidiuretikų išskyrimo sindromas (SIADH). Junginiai pagal išradimą gali būti naudojami prieš vėmimą, 35 pavyzdžiui sergant vėžiu arba ateroskleroze.

Junginiai pagal išradimą taip pat gali būti naudojami gydyti dismenorėją, priešlaikinius gimdymus.

Šio išradimo junginiai vartojami per burną, po
5 liežuviu, po oda, į raumenis, į veną, topiškai, į
trachėją, į nosį, per odą ar per tiesiąją žarną,
aukščiau nurodytos formulės (I) aktyvios medžiagos arba
jų druskos gali būti naudojamos vienodu būdu mišinyje
su klasikinėmis farmacijos priemonėmis, tiek žmonėms,
10 tiek gyvūnams, aukščiau išvardintų ligų gydymui ar
profilaktikai. Gydymo priemonių formos, tai tabletės,
želatininės kapsulės, milteliai, granulės, peroraliniai
tirpalai ir suspensijos naudojamos per burną,
poliežuvinės formos į burną, trachėjiniai vidiniai, į
15 nosį, poodiniai arba intraveniniai, rektaliniai
pavidalai. Topiniam naudojimui vartojami tepalai,
pomados arba losjonai.

Norint gauti pageidaujamą profilaktinį arba terapinį
20 efektą principinė aktyvi dozė gali siekti nuo 0,01 iki
50 mg vienam kūno svorio kg per dieną.

Kiekvienoje vieningoje dozėje gali būti nuo 0,5 iki
1000 mg, paprastai nuo 1 iki 500 mg aktyvių
25 ingredientų, derinamų su farmaciniu pagrindu. Tokia
vienoda dozė gali būti priimama 1-5 kartus per dieną
taip, kad dienos dozė būtų 0,5-500 mg, paprastai 1-2500
mg.

Gaminant tabletes, pagrindinis aktyvus komponentas
30 maišomas su farmaciniais pagrindais, pavyzdžiui,
želatina, krakmolu, laktoze, magnio stearatu, talku,
gumiarabiku ir pan. Tabletes galima padengti sacharoze,
celiuliozės dariniais, kt. priemonėmis, kad įgautų
35 ilgalaikį ar suvėlintą veikimą.

Želatininės kapsulės gaunamos maišant aktyvų komponentą su skiedikliu, gautas mišinys fasuojamas į kietas arba minkštas kapsules.

- 5 Kai vaistai ruošiami sirupo, eleksyro, lašelių pavidalu, juose aktyvus komponentas gali būti su saldinančiomis medžiagomis (geriau nekaloringomis), antiseptikais, metilparabenu, propilparabenu, taip pat skonio ir dažančiais priedais.

- 10 Milteliuose ir vandenyje tirpstančiose granulėse aktyvus komponentas gali būti sumaišytas su disperguojančiomis arba drėkinančiomis medžiagomis, pavyzdžiui, polivinilpirolidonu, taip pat saldinančiais ir skonio priedais.

- 15 Rektaliniam gydymui naudojamos žvakutės gaminamos, pridodant rišančiosios medžiagos, besilydančios prie rektalinės temperatūros, pavyzdžiui kakao riebalų arba polietilenglikolio.

- 20 Gydant parenteraliai naudojamos vandens suspensijos, izotopiniai druskų tirpalai arba sterilūs tirpalai ir tirpalai injekcijoms, kuriuose yra dispersinių ir/arba drėkinančių medžiagų, propilenglikolio ar butilenglikolio.

- 25 Aktyvus elementas taip pat gali būti padarytas mikrokapsulės pavidalu, esant reikalui su vienu ar daugiau pagrindų ir priedų.

- 30 Išradimas iliustruojamas pavyzdžiais.

- 35 Junginiai apibūdinami jų lydymosi tašku ($F^{\circ}C$) arba virimo tašku (vir.t.) ir/arba BMR spektru, užregistruotu prie 200 MHz DMSO ir/arba jų rotacinėmis

savybėmis ($[\alpha]_D$), išmatuotomis prie 25°C (išskyrus priešingus duomenis).

5 Išmatuota rotacinių savybių reikšmė priklauso nuo likusio tirpalo paruoštame produkte kiekio.

10 Išskyrus priešingus duomenis, pavadinimas cis-izomeras ar trans-izomeras reiškia, kad atskira sudėtis yra cis-konfigūracijos enantiomerų arba trans-konfigūracijos enantiomerų mišinys.

15 Optinis junginių švarumas labai tiksliai gaunamas didelio efektyvumo skystinės chromatografijos būdu (HPLC).

PAVYZDYS 1.

20 N-metil-N-metoksikarbonilmetil-brom-5 (fluor-2-fenil)-3 (dimetoksi-3, 4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolin-2 karboksiamido cis-izomeras.

25 A) N-bromacetilmetilo sarkosinatas. Šis junginys gaunamas pagal T.D. Harris ir kt., J. Heterocyclic Chem., 1981, 18, 423.

B) Brom-5(dimetoksi-3, 4-fenilsulfonilamido)-2-fluor-2-benzofenonas.

30 85°C temperatūroje 48 val. 120 ml sauso piridino šildoma 20 g amino-2-brom-5-fluor-2' benzofenono, pridedant 20 g dimetoksi-3, 4-fenilsulfonilchlorido. Aušinama išpilant į ledinį vandenį, filtruojama, nuosėdos ištirpinamos AcOEt, organinė fazė plaunama vandeniu, po to druskos rūgšties tirpalu (1N), po to
35 vėl vandeniu ir sūriu vandeniu. Tirpalas džiovinamas magnio sulfatu ir tirpiklis išgarinamas vakuume,

gaunama kieta medžiaga, kuri perkristalizuojama iš DCM/izoeterio mišinio.

Gauta: 28 g, lyd.t. = 125-128°C

5 -

C) Brom-5-[N-(dimetoksi-3, 4-fenilsulfonil)-N-(N'-metil-N'-metoksikarbonilmetil)] amino-2-fluor-2'-benzofenonas.

- 10 Bevandeniame DMF 0°C temperatūroje argono aplinkoje tirpinami 3,5 g junginio, pagaminto etape B, pridedant 250 mg 80% natrio hidrido, po 15 min. pridedama 4,85 g junginio, gauto etape A vis maišant, laikoma 12 val. kambario temperatūroje. Reakcijos terpė išpilama į
- 15 vandenį, kieta dalis nufiltruojama, tirpinama AcOEt, organinė fazė plaunama vandeniu, po to sūriu vandeniu ir vakuume išgarinamas tirpiklis. Gautas aliejus filtruojamas per silicio dioksida, išplaunant mišiniu DCM/AcOEt (85/15; pagal tūrį). Perkristalizuojamas
- 20 DCM/izoeteris/MeOH mišinyje.

Gauta: 3,2 g, lyd.t. = 136-137°C.

- D) N-metil-N-metoksikarbonilmetil-brom-5-(fluor-2-fenil)-
- 25 3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolin-2-karboksamidas, cis-izomeras.

- 3,2 g medžiagos, gautos ankstesniame etape, tirpinama DCM (3 ml), pridedama 750 mg DBU ir pūkama 24 val.
- 30 kambario temperatūroje. Reakcijos terpė išpilama į silicio kolonėlę, plaunama DCM/AcOEt mišiniu (90/10; pagal tūrį) ir gaunamas produktas, kuris yra dviejų izomerų (cis- ir trans-) mišinys. Šis produktas trinamas į miltelius heksano/izoeterio mišinyje ir
- 35 gauta kieta medžiaga filtruojama. Filtratas chromatografuojamas aliuminio oksido kolonėlėje esant pusiausvyrai DCM/AcOEt mišiniu (70/30; t.v.). Junginys

išplaunamas mišiniu DCM/AcOEt (60/40; t.v.), po to perkristalizuojamas DCM/heksano/izoeterio mišinyje.

Lyd.t. = 95°C (skyla).

5

PAVYZDŽIAI 2 ir 3.

[(Benziloksikarbonil-4)piperazin-1-il] -karbonil-2-chlor-5-(chlor-2-fenil)-3-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1 hidroksi-3-indolinas, cis- ir trans-izomerai.

10

A) Bromacetil-1(benziloksikarbonil)-4 piperazinas

0°C temperatūroje atšaldomas mišinys iš 22 g benziloksikarbonil-4 piperazino ir 10,1 g trietilamino 200 ml eterio. Per 30 min. pridedama 20,2 g bromacetilo bromido ir 100 ml eterio ir gražinama į kambario temperatūrą. Po 4 val. reakcijos terpė praplaunama vandeniu, džiovinama, koncentruojama, chromatografuojama ant silicio dioksido. Mišinys DCM/AcOEt (95/5; t.v.) išplauna skystą frakciją, kuri perkristalizuojama iš DCM/izoeterio mišinio.

20

Gauta: 9 g, lyd.t. = 100-101°C.

25

B) Dichlor-2',5-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonilamid)-2-benzofenonas.

30

Piridine 100°C temperatūroje šildoma per naktį 5,6 g amino-2-dichlor-2',5-benzofenono ir 5 g dimetoksi-3,4-fenilsulfonil chlorido. Piridinas išgarinamas iki sausumo, pridedama vandens ir ekstrahuojama etilacetatu, turinčiu truputį DCM. Po praplovimo vandeniu ir džiovinimo natrio sulfatu, gautas produktas išgarinamas vakuumu ir perkristalizuojamas iš DCM/AcOEt mišinio.

35

Gauta: 7,7 g, lyd.t. = 164°C.

C) Dichlor-2',5-[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-N-(benziloksikarbonil-4-piperazin-1-il-karbonilmetil)] amino-2-benzofenonas.

5

2,3 g benzofenono, gauto etape B ištirpinama 10 ml DMF ir apdorojama 200 ml 80% natrio hidridu aliejuje. Po 30 min. pridedama 5,3 g junginio, gauto etape A ir plakama 60 val. kambario temperatūroje. Terpė išpilama į vandenį, nuosėdos filtruojamos ir išskiriamos su DCM, toliau džiovinamos, koncentruojamos ir chromatografuojamos silicio dioksidu. Mišinys DCM/AcOEt (90/10; t.v.) išplauna gautą produktą, kuris kristalizuojamas DCM/izoeterio mišinyje.

15

Gauta: 2 g, lyd.t. = 173-175°C.

D) [(Benziloksikarbonil-4)piperazin-1-il] karbonil-2-chlor-5-(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolinas, cis- ir trans- izomerai.

20

1 g junginio, gauto ankstesniame etape, suspensijos pavidalu dedama į 20 ml metanolio ir 20 ml THF ir veikiama 75 mg natrio metilato. Po 2 val. neutralizuojama pridedant nedidelį kiekį kietos anglirūgštės, koncentruojama iki sauso pavidalo, po to išskiriama vandeniu. Išgarinamas DCM, džiovinama ir koncentruojama. Produktas chromatografuojamas aliuminio oksidu, DCM/AcOEt mišinys (80/20; t.v.) nuosekliai išplauna du izomeras. Mažiau poliarinis izomeras perkristalizuojamas DCM/heksano mišiniu. Tai cis-izomeras.

30

Gauta: 262 mg, lyd.t. = 169-179°C.

35 Labiau poliarinis izomeras perkristalizuojamas iš DCM/izoeterio mišinio.

Gauta: 200 mg, lyd.t. = 209-211°C.

PAVYZDYS 4.

- 5 Chlor-5(chlor-2-fenil)-3-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3(piperazin-1-ilkarbonil)-2-indolas, cis-izomeras.

200 mg cis-izomero, gauto kaip ankstesniame etape, tirpinama 10 ml etanolio ir 5 ml THF, hidrinama kambario temperatūroje, esant 10% Pd/C. Po 30 min. terpė filtruojama ant Celite R, filtratas koncentruojamas, chromatografuojama silicio dioksidu. Mišinys DCM/MeOH (90/10; t.v.) išplauna gautą produktą, kuris
15 perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišiniu.

Gauta: 110 mg, lyd.t. = 230-233°C.

PAVYZDŽIAI 5 ir 6.

20

Chlor-5(chlor-2-fenil)-3-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-morfolinkarbonil-2-indolinas, cis- ir trans- izomerai.

25

A) Dichlor-2',5-[N-dimetoksi-3,4-fenilsulfonil-N-(morfolinkarbonilmetil)] amino-2-benzofenonas.

5 g dichlor-2',5-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonamido)-2-benzofenono veikiama 350 mg 80% natrio hidrido 30 ml DMF kambario temperatūroje 20 min. Pridedama 4,5 g morfolino bromacetamido, po to plakama kambario temperatūroje 45 val. Terpė išpilama į vandenį, nuosėdos filtruojamos, po to tirpinamos DCM, džiovinamos ir koncentruojamos. Gautas iš DCM/izoeterio
35 mišinio produktas kristalizuojamas.

Gauta: 5,4 g, lyd.t. = 173-176°C.

B) Chlor-5-(chlor-2-fenil)-3-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonyl)-1-hidroksi-3-morfolinkarbonil-2-indolinas, cis-izomeras.

5

1 g produkto, gauto ankstesniame etape tirpinama metanolio (10 ml) THF (20 ml) mišinyje ir veikiama 92 mg natrio metilato kambario temperatūroje 1 val. Terpe neutralizuojama kieta anglirūgšte, dalinai išgarinami tirpikliai, išskiriama vandeniui, išgarinamas DCM, džiovinama, koncentruojama ir chromatografuojama aliuminio oksidu. Mišinys DCM/AcOEt (70/30; t.v.) išplauna mažiausiai poliarinį izomerą, kuris perkristalizuojamas iš DCM/izoeterio mišinio.

15

Gauta: 215 mg cis-izomero, lyd.t. = 260-264°C.

C) Chlor-5-(chlor-2-fenil)-3-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonyl)-1-hidroksi-3-morfolinkarbonil-2-indolinas, trans-izomeras.

20

Poliariškesnis produktas gaunamas išplaunant AcOEt/MeOH (90/10; t.v.) mišiniu chromatografijos būdu pagal ankstesnį etapą. Po perkristalizacijos iš DCM/izoeterio mišinio: Gauta: 513 mg, trans-izomeras, lyd.t. = 240-241°C.

25

PAVYZDYS 7.

30 N-metil-N-karboksimetil-brom-5-(fluor-2-fenil)
(dimetoksi-3,4-fenilsulfonyl)-1-hidroksi-3-indolin-2
karboksiamidas, cis-izomeras.

200 mg junginio, gauto pagal pavyzdį 1, tirpinama 3 ml
35 MeOH ir 1 ml vandens, turinčiame 13 mg natrio šarmo. Po
24 val. plakant kambario temperatūroje pridedama 1
lašas koncentruoto natrio šarmo, dėl reakcijos

užbaigimo. Po to, po 15 min. i. parūgštinta iki pH 3 tirpalą pridedama kalcio bisulfato. Pridedama vandens, ekstrahuojama AcOEt, praplaunama vandeniu, džiovinama magnio sulfatu ir tirpalas garinamas vakuume. Gautas
5 produktas perkristalizuojamas iš DCM/izoeterio mišinio.

Lyd.t. = 206-208°C.

PAVYZDŽIAI 8 ir 9.

10

Chlor-5-(chlor-2-fenil)-3-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3(etilkarboksilat-4 piperidinkarbonil)-2-indolinas, cis- ir trans-izomerai.

15

A) N-bromacetil-piperidin-4 etilo karboksilatas.

Šitas produktas gaunamas iš komercinio piperidin-4 etilo karboksilato.

20

B) Dichlor-2',5-[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-N-(etilkarboksilat-4-piperidinkarbonilmetil)] amino-2-benzofenonas.

25

18 g dichlor-2',5-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-2-benzofenono tirpinama 100 ml DMF, po to pridedama 541 mg natrio hidrido. Po 30 min. plakant pridedama 9,5 g junginio iš etapo A ir paliekama plakant 18 val. kambario temperatūroje. Koncentruojama vakuume, regeneruojama vandeniu, ekstrahuojama etilacetatu, džiovinama ir koncentruojama. Gautas aliejus chromatografuojamas silicio dioksidu, išplaunamas AcOEt/DCM/heksano mišiniu (40/10/50; t.v.). Gautas produktas kristalizuojamas.

30

35

Gauta: 3,5 g, lyd.t. = 128°C.

C) Chlor-5-(chlor-2 fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonyl)-1 hidroksi-3(etilkarboksilat-4 piperidinkarbonil)-2 indolinas, cis- ir trans- izomerai.

5 60°C temperatūroje 18 val. mišinys, kuriame yra 3,4 g junginio, gauto ankstesniame etape ir 869 mg DBU ištirpinama 10 ml chloroformo. Reakcijos terpė filtruojama per kolonėlę su aliuminio oksidu, išplaunant DCM/AcOEt mišiniu (90/10; t.v.). Gaunamas
10 cis-izomeras.

Gauta: 700 mg, lyd.t. = 110°C.

Grynu etilacetatu išplaunamas trans-izomeras.

Gauta: 610 mg, lyd.t. = 187°C.

15

PAVYZDŽIAI 10 ir 11.

N-metil N-(pirid-2-il etil) chlor-5(chlor-2 fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonyl)-1 hidroksi-3 indolin-2
20 karboksiamidas, cis- ir trans- izomerai

A) N-[chlor-2 fenilkarbonil)-2 chlor-5 fenil]N-(dimetoksi-3,4 fenilsulfonyl) glicino rūgštis.

25 a) dichlor-2',5-(dimetoksi-3,4 fenilsulfonamid)-2 benzofenonas.

Šis junginys pagamintas pavyzdžių 2 ir 3 etape B.

30 b) dichlor-2',5-[N-(dimetoksi-3,4 fenilsulfonyl) N-benziloksikarbonilmetil] amino-2 benzofenonas.

172 g iš anksto gauto produkto tirpinama 800 ml DCM ir atšaldoma iki 0°C. Palaipsniui azoto atmosferoje
35 pridedama 11,7 g 80% natrio hidrido, po 30 min. pridedama 256 g benzilo bromacetato ir 24 val. maišoma kambario temperatūroje. Išgarinamas DMF, regeneruojama

vandeniu, ekstrahuojama DCM, džiovinama ir koncentruojama. Gautas produktas kristalizuojamas izoeteryje, po to perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišinyje.

5 Gauta: 136,5 g, lyd.t. = 102-104°C.

c) N-[(chlor-2 fenilkarbonil)-2 chlor-5-fenil/N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-glicino rūgštis.

10 50 g aukščiau gauto benzilo eterio tirpinama 500 ml AcOEt ir azoto aplinkoje pridedama 2,5 g Pd/C 5%. Tirpalas smarkiai plakamas, 5 val., per jį leidžiamas vandenilis. Hidrinimo pabaigoje produktas kristalizuojamas. Terpė filtruojama. Celite R, gausiai praplaunama šiltu DCM, po to koncentruojama organinė fazė. Gautas produktas kristalizuojamas, po to perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišinyje.

Gauta: 33,7 g, lyd.t. = 177-178°C.

20

B) dichlor-2',5[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)N-(N'-pirid-2-il-2etil-N'-metil)karbamoilmetil] amino-2 benzofenonas.

25 2 g rūgšties, gautos ankstesniame etape A ištirpinama 30 ml DCM ir pridedama 1,13 g (metilamin-2 etil)-2 piridino, po to 844 mg trietilamino ir, galiausiai, 1,92 g BOP, po to plakama 18 val. kambario temperatūroje. Regeneruojama vandeniu, nusodinama ir organinė fazė, plaunama natrio karbonato tirpalu, džiovinama ir koncentruojama. Po chromatografijos silicio dioksidu gautas produktas praplaunamas DCM/MeOH mišiniu (95/5; t.v.).

35 Gauta: 2 g, lyd.t. = 150°C.

C) N-metil-N-(pirid-2-il-etil)chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1hidroksi-3-indolin-2 karboksiamidas.

- 5 Mišinys, kuriame yra 1,7 g produkto, gauto ankstesniame etape ir 442 mg, DBU ištirpinto DCM, yra šildomas 18 val. 55°C temperatūroje. Reakcijos terpė chromatografuojama aliuminio oksidu. AcOEt/DCM mišiniu (40/60; t.v.) išplaunamas cis-izomeras.

10

Gauta: 410 mg, lyd.t. = 191°C.

Grynu AcOEt išplaunamas trans-izomeras.

Gauta: 790 mg, lyd.t. = 154°C.

- 15 PAVYZDYS 12

(Karboksi-4-piperidinkarbonil)-2-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1 hidroksi-3-indolinas, cis-izomeras.

20

500 mg cis-izomero, gauto pavyzdyje 9, ištirpinama 5 ml metanolio, esant 47 g natrio šarmo ir 1 ml vandens. Po 18 val. plakimo išplaunama ant vandens, parūgštinama druskos rūgšties tirpalu, ekstrahuojama DCM, džiovinama ir koncentruojama. Gautas kietas produktas gryninamas chromatografuojant silicio dioksidu, praplaunamas DCM/MeOH mišiniu (95/5; t.v.).

25

Gautas produktas kristalizuojamas DCM/izoeterio mišiniu.

30

Gauta: 250 mg, lyd.t. = 150°C.

35

PAVYZDŽIAI 13 ir 14.

5 N-metil-N-(metil-1-piperidin-4-il)-chlor-5-(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolin-2-karboksiamidas, cis- ir trans- izomerai

A) dichlor-2',5-[(N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)N-(N'-metil-N'-metilpiperidin-4-il)karbamoilmetil] amino-2-benzofenonas.

10

2 g rūgštis, gautos pagal pavyzdžių 10 ir 11 etapą A ištirpinama 50 ml DCM, maišoma su 650 mg metilamin-4-metil-1-piperidino, esant 1,90 g BOP. Po 2 val. plakimo kambario temperatūroje organinė fazė plaunama vandeniu
15 prisotintomis angliarūgštės dujomis, džiovinama ir koncentruojama. Chromatografuojama silicio dioksidu, plaunama DCM/MeOH mišiniu (90/10; t.v.).

Gauta: 1,2 g, lyd.t. = 165-166°C.

20

B) N-metil-N-(metilpiperidin-4-il)- chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4 fenilsulfoni)-1-hidroksi-3 indolin-2-karboksiamidas, cis- ir trans-izomerai.

25

650 mg produkto, gauto ankstesniame etape, per naktį veikiama 100 g natrio metilato, ištirpinto 5 ml metanolio, pridedama kietos angliarūgštės, išgarinamas tirpiklis, regeneruojama vandeniu prisotintomis angliarūgštės dujomis, ekstrahuojama DCM, džiovinama ir
30 koncentruojama. Po to chromatografuojama silicio dioksidu. Mišinys MeOH/DCM (5/95; t.v.) nuosekliai išplauna du izomeras. Po to kiekvienas izomeras perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišiniu.

35

Trans-izomeras mažiausiai poliarinis tomis sąlygomis.

Gauta: 205 mg, lyd.t. = 181°C.

Cis-izomeras:

Gauta: 150 mg, lyd.t. = 97°C, turi 0,25 M izoeterio.

PAVYZDŽIAI 15 ir 16.

5

Chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3[(metil-4)piperazin-1-il karbonil]]-2-indolinas, cis- ir trans-izomerai.

10 A) dichlor-2',5-[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-N-(metil-4-piperazin-1-il)karbamoilmetil]] amino-2 benzofenonas.

15 Šis junginys gaunamas veikiant N-metilpiperazinu rūgšti, gautą pagal pavyzdžių 10 ir 11 etapą A.

lyd.t. = 165-167°C.

20 B) chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3[(metil-4)piperazin-1-il)karbonil]]-2-indolinas, cis- ir trans-izomerai.

25 Junginys, gautas ankstesniame etape yra ciklizuojamas pagal pavyzdžius 12-13. Susidarę du izomerai atskiriami chromatografija ant aliuminio oksido. Mišinys DCM/AcOEt (75/25; t.v.) išplauna mažiau poliarinį produktą, cis-izomerą, kuris perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišiniu.

30 lyd.t. = 120°C, turi 0,25 M izoeterio.

Toks mišinys DCM/MeOH išplauna labiau poliarinį trans-izomerą, kuris po to perkristalizuojamas metanolio.

35 lyd.t. = 189°C.

PAVYZDŽIAI 17 ir 18.

5 N-izopropil N-metoksikarboniletil chlor-5 (chlor-2 fenil)-3(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1 hidroksi-3 indolin-2 karboksiamidas, cis- ir trans-izomerai.

A) N-izopropil-N-metoksikarboniletil bromacetamidas.

10 Po lašą pridedama 90 g izopropilamino ir 130 g metakrilato, ištirpinto 300 ml metanolio ir atšaldyto iki -10°C . Po 72 val. kambario temperatūroje terpė išgarinama, liekana distiliuojama. Gautas aliejus (168,3 g) yra (N-zopropil)amino-3 metilo propionatas.

15 vir.t. = $73-78^{\circ}\text{C}$ prie 15 mm Hg

20 0°C temperatūroje sumaišoma 29 g gauto junginio 100 ml DCM su 20,2 g bromacetilo bromido 100 ml DCM. Po 12 val. kambario temperatūroje išgarinamas tirpiklis, regeneruojama vandeniu, ekstrahuojama etilacetate, džiovinama ir koncentruojama. Gautas aliejus naudojamas kaip aprašyta sekančiame etape.

25 B) Dichlor-2',5[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)N-(N'-izopropil-N'-metoksikarboniletil)karbamoilmetil] amino-2 benzofenonas.

30 Šis junginys gaunamas įprastu būdu: veikiant produktą, gautu etape A dichlor-2',5(dimetoksi-3,4 fenilsulfonamid)-2 benzofenoną, pridedant natrio hidrido.

lyd.t. = $135-137^{\circ}\text{C}$ (perkristalizavimas: DCM/izoeteris)

35 C) N-izopropil-N-metoksikarboniletil-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1 hidroksi-3 indolin-2-karboksiamidas, cis- ir trans-izomerai.

Šis produktas gaunamas ciklizuojant junginį, gautą etape B, dalyvaujant DBU. Cis-izomeras atskiriamas chromatografija ant aliuminio oksido, išplaunant DCM/AcOEt mišiniu (90/10; t.v.). Po to produktas kristalizuojamas AcOEt/heksano mišinyje.

lyd.t. = 153-155°C.

Trans-izomeras gaunamas išplaunant aliuminio oksido kolonėlę etilacetatu. Po to produktas perkristalizuojamas MeOH/izoeterio mišinyje.

lyd.t. = 182-185°C.

PAVYZDŽIAI 19 ir 20.

N-metil-N-metoksikarbonilmetil-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolin-2-karboksiamidas, cis- ir trans-izomerai.

20

Du šio junginio izomerai gaunami pagal būdą, aprašytą pavyzdyje 1. Jie atskiriami chromatografija ant aliuminio oksido. Mišinys DCM/AcOEt (80/20; t.v.) išplauna cis-izomerą, kuris kristalizuojamas DCM/izoeterio mišiniu, baltų miltelių pavidalu, kuriuose yra 0,25 M izoeterio. Šildant vakuume jis transformuojamas į putas.

25

Cis-izomero BMR spektras (pavyzdys 19) parodytas fig.1.

30

Trans-izomeras išplaunamas su AcOEt. Perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišiniu.

lyd.t. = 176-178°C.

35

Trans-izomero BMR spektras (pavyzdys 20) parodytas fig. 2.

PAVYZDŽIAI 21 ir 22.

5 N-metil N-karbiksimetil-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3 indolin-2-karboksiamidas, cis- ir trans-izomerai.

Šie junginiai gaunami naudojant pagrindu junginius, gautus pavyzdžiuose 19 ir 20, kurie pagaminti pavyzdyje 8 aprašytu būdu.

10

Cis-izomeras: lyd.t. = 220-222°C po perkristalizavimo DCM/izoeterio/MeOH mišinyje.

15

Trans-izomeras: lyd.t. = 222-225°C po perkristalizavimo DCM/izoeterio mišinyje.

PAVYZDŽIAI 23 ir 24.

20 N-metil N-karbamoilmetil chlor-5(chlor-2 fenil)-3(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1 hidroksi-3 indolin-2 karboksiamidas, cis- ir trans-izomerai.

25

Kiekvienas izomeras gaunamas atitinkamo rūgšties izomero pagrindu, kuris gautas pagal pavyzdžius 21-22.

30

605 mg rūgšties trans-izomero, gauto ankstesniame etape, tirpinama 10 ml DCM, pridedama 435 mg BOP ir 260 mg DIPEA. Po 5 min. kambario temperatūroje smarkiai plakant pridedama 6 ml 20% amoniako tirpalo ir 4 val. paliekama maišant. Pridedama natrio karbonato tirpalo, po to ekstrahuoja su DCM. Plaunama organinė fazė, nuosekliai, vandeniu, natrio bisulfato tirpalu, vandeniu, džiovinama kalcio sulfatu. Po išgarinimo likutis chromatografuojamas ant silikagelio ir išplaunamas AcOEt/MeOH mišiniu (95/5; t.v.). Gautas produktas du kartus kristalizuojamas DCM/EtOH mišinyje 0°C temperatūroje.

35

lyd.t. = 236°C.

Trans-izomero BMR spektras (pavyzdys 23) parodytas fig.3.

5

Tokiu pat būdu gaunamas cis-izomeras.

Gautas produktas kristalizuojamas DCM/izoeteryje. Mikronizuotas junginys, išdžiovintas vakuumu 70°C temperatūroje per 8 val. turi 0,25 M izoeterio.

10

Cis-izomero BMR spektras (pavyzdys 24) parodytas fig.4.

PAVYZDŽIAI 25 ir 26.

15

Chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3(hidroksi-4 piperidin-1-il)karbonil-1-indolinas, trans-izomeras.

20

Šis junginys gaunamas N-[(chlor-2 fenilkarbonil)-2 chlor-5 fenil]N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)glicino rūgšties pagrindu, aprašytos pavyzdžiuose 11, 12, etape A.

25

Po to veikiama kaip minėtuose pavyzdžiuose, pridedant hidroksi-4 piperidino, esant BOP ir trietilamino. Gautas produktas ciklizuojamas įprastu būdu, esant DBU. Izomerai atskiriami chromatografija ant aliuminio oksido, mišinys DCM/MeOH (99/1; t.v.) išplauna cis-izomerą.

30

Produktas kristalizuojamas DCM/heksano/MeOH mišinyje. Gautas kietas kūnas, sutrintas į miltelius DCM/heksano mišinyje paverčiamas amorfiškais milteliais.

35

Cis-izomeras chrakterizuojamas BMR spektru prie 388°K.

1-1,8 m.d.: m: 4H: CH₂ 3 ir 5 piperidine

- 2,8-3,65 m.d.: m: 5H: CH₂ 2 ir 6 piperidino ir CH prie 4
 3,75 m.d.: 2s: 6H: 20CH₃
 4,15 m.d.: d: 1H: OH ant piperidino
 5,45 m.d.: s: 1H: CH (indolinas)
 5 6,1 m.d.: s: 1H: CH indolinas
 6,8-7,6 m.d.: m: 1CH: H aromatiniai
 DMSO: 2,4 m.d.
 DOH: 2,75 m.d.
- 10 Mišinys DCM/MeOH (97/3; t.v.) išplauna trans-izomerą, kuris po to perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišinyje.
 lyd.t. = 232-234°C.
- 15 (L) Prolino serijos sintezės žr. PAVYZDŽIUOSE 27, 28, 29, 30.
 PAVYZDYS 27 ir 27b.
- 20 Chlor-5-(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3[(2S)(metoksikarbonil-2)pirolidinkarbonil]-2 indolinas, cis-izomeras, du junginiai.
 A) (L) N-(bromacetil)metilo prolinatas
- 25 Į 16,7 g (L) metilo prolinato chlorhidrato tirpalo 20 ml DCM vienu metu pridedama 20 g trietilamino ir 20 g bromacetilbromido, ištirpintų 30 ml DCM, palaikant temperatūrą -5°C, po to maišoma kambario temperatūroje
- 30 24 val. Pridedama vandens, plaunama KHSO₄ tirpalu, vandeniui, natrio bikarbonato tirpalu, vandeniui ir džiovinama magnio sulfatu. Po išgarinimo gaunamas aliejus, kuris džiovinamas vakuume. Šis aliejus, grynas CCM, naudojamas sekančiame etape.

B) dichlor-2',5[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)N-((2S)metoksikarbonil-2)pirolidinkarbonilmetil] amino-2-benzofenonas.

5 4,66 g(dichlor-2',5(dimetoksi-3,4 fenilsulfonamid)-2 benzofenono ištirpinama 40 ml DMF bevandeniamame argone 0°C temperatūroje. Pridedama 340 mg 6% natrio hidrido, po 30 min. 6,5 g gauto etape A junginio. Po 4 dienų kambario temperatūroje dedama į vandenį, ekstrahuojama
10 AcOEt, plaunama vandeniu, sūriu vandeniu, džiovinama magnio sulfatu ir išgarinama vakuumė. Chromatografuojama ant silikagelio, išplaunama DCM/AcOEt mišiniu (85/15; t.v.). Gautas kietas kūnas turi nedidelį kiekį pradinių bromo darinių. Mėginys
15 perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišiniu.

Gauta: 1,2 g, lyd.t. = 141-142°C.

$\alpha_D^{25} = -43,7$ (c = 1, MeOH/THF: 8/2; t.v.)

20

Analizės duomenys: išskaičiuota: C 54,81 H 4,44 N 4,41

surasta: C 54,40 H 4,54 N 4,55

25 C) Chlor-5-(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3[(2S)(metoksikarbonil-2)pirolidinkarbonil]-2-indolinas, cis-izomeras.

1,1 g junginio, gauto ankstesniame etape su
30 ekvivalentišku kiekiu DBU šildoma 4 ml metilenchlorido 24 val. Alikvoto HPLC analizė rodo, kad yra gauti 4 izomerai. Po 24 val. reakcijos terpė išpilama ant aliuminio kolonėlės, kurioje iš anksto yra DCM/AcOEt mišinys (90/10; t.v.), išplaunama mišiniu DCM/AcOEt
35 (90/10; t.v. iki 70/30; t.v.). Gaunama 510 mg mišinio, susidedančio iš dviejų mažiausiai poliarinių junginių santykiu 4/1 (matuojant HPLC).

1) Dvi nuoseklios kristalizacijos šaltame DCM/izoeteryje duoda mažoritarinį junginį.

Gauta: 180 mg; $\alpha_D^{25} = -247$ (c=0,4 chloroformas)

5 lyd.t. = 187-190°C.

2) Ankstesnės sudėties kristalizacijos tirpalai chromatografuojami ant aliuminio išplaunant mišiniu DCM/AcOEt (85/15; v/v). Tuo būdu atskiriamas ankstesnis
10 junginys nuo paskesnio, paskesnis tirpinamas minimaliame DCM kiekyje, po to nusodinamas, pridedant minimalų kiekį heksano.

$\alpha_D^{25} = +136$ (c=0,24; chloroformas).

15

PAVYZDYS 28.

((2S) (Karboksi-2 pirolidinkarbonil)-2-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-
20 indolinas; cis-izomeras.

430 mg junginio, gauto pavyzdyje 27, tirpinama 6 ml metanolio, pridedama 41 mg natrio šarmo 1 ml vandens ir plakama 24 val. kambario temperatūroje. Parūgštinama
25 iki pH 3 keliais lašais natrio bisulfato ir ekstrahuojama etilacetatu. Plaunama vandeniu, džiovinama magnio sulfatu. Chromatografuojama silicio dioksido kolonėlėje su DCM/pentano mišiniu (80/20; t.v.). Esteris (pavyzdžio 27 junginys), kuris
30 nesureagavo, išplaunamas DCM/AcOEt mišiniu (70/30; t.v.).

Mišinys AcOEt/MeOH (80/20; t.v.) išplauna rūgštį, kuri po to perkristalizuojama DCM/izoeteriu.

35

lyd.t. = 232-234°C

$\alpha_D^{25} = -254$ (c=0,3, chloroformas)

PAVYZDYS 29 ir 29b.

(2S) (Karbamoil-2-pirolidinkarbonil)-2-chlor-5 (chlor-2-fenil)-3-(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1 hidroksi-3-indolinas, cis-izomeras, du junginiai.

230 mg junginio, gauto pavyzdyje 28, tirpinama 5 ml DCM, pridedama 50 mg DIPEA, po to 165 mg BOP ir paliekama 5 min. kambario temperatūroje. Terpė atšaldoma ledinėje vonioje, po to 1 min. purškiamas dujinis amoniakas, o po 15 min. purškimas vėl kartojamas 1 min. Pridedama vandens, po to didelis kiekis etilacetato, kad gauti dvi fazes. Organinis tirpalas plaunamas natrio karbonato tirpalu, vandeniu, kalio bisulfato tirpalu, vandeniu, paskui sūriu vandeniu. Po džiovinimo chromatografuojama silicio dioksidu, išplaunant DCM/MeOH mišiniu (93/7; t.v.). Gautas produktas trinamas DCM/izoeterio/heksano mišinyje. Jame yra 1/3 M izoeterio.

$\alpha_D^{26} = -189 (c=0,23, \text{chloroformas})$.

Junginys pagal pavyzdį 29 gali būti gaunamas kitu būdu.

A) Dichlor-2',5-[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)N-((2S)karbamoil-2-pirolidinkarbonilmetil)] amino-2 benzofenonas.

33.9g rūgšties, gautos pagal pavyzdžių 11,12 (A) etapą, tirpinama 300 ml chloroformo, pridedama 15g tionilo chlorido ir 1,5 val virinama su grįžtamu šaldytuvu. Išgarinama iki sausumo, regeneruojama naudojant DCM ir vėl garinama. Terpė ištirpinama 300 ml DCM ir esant 0°C pridedama 10,5 g (L) prolinamido chlorhidrato, paskui lėtai pridedama 18 g DIPEA 20 ml DCM, reakcijos terpės temperatūra neturi viršyti 30°C. Po nakties kambario temperatūroje reakcijos terpė plaunama du kartus natrio bikarbonatu, paskui du kartus kalio bisulfatu,

džiovinama ir koncentruojama. Gauta žaliava tirpinama minimaliame DCM kiekyje ir po lašą dedama į izoeterį (1,21) plakant. Po 2 val. plakimo gautos nuosėdos filtruojamos, džiovinamos vakuume 6 val. prie 60°C.
5 Gaunama 42 g.

$\alpha_D^{25} = -40,8 (c=1,007; \text{chloroformas})$.

10 B) ((2S)karbamoil-2-pirolidinkarbonil)-2-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolinas. (cis-izomeras; du junginiai).

5 g junginio, gauto ankstesniame etape, tirpinama 50 ml metanolio. Atšaldoma iki -10°C, pridedama 1,35 g DBU
15 ir išlaikoma 60 val. esant -10°C. Junginys kristalizuojamas, filtruojamas (cis-1 junginys). Kristalizacinis tirpalas neutralizuojamas su KHSO₄ ir terpė išgarinama iki sausumo. Regeneruojama vandeniu, dukart ekstrahuojama DCM aplinkoje, džiovinama ir
20 koncentruojama. Gauta žaliava chromatografuojama ant silicio, išplaunant AcOEt/DCM (28/72; v/v) mišiniu. Mišinys surenkamas ir tirpinamas minimaliame karšto metanolio kiekyje, nufiltravus netirpias medžiagas, filtratas paliekamas per naktį -4°C ir kristalizuojamas
25 antras cis-junginys.

$m = 1,25 \text{ g}$

$\alpha_D^{25} = -196 (c=0,351; \text{chloroformas})$.

30 BMR spektrinė analizė rodo esant vieną MeOH moli vienam produkto molyje.

Produkto perkristalizavimas etanolyje pašalina iš kristalų tirpiklius.

35

lyd.t. = 154-162°C

$\alpha_D^{25} = -204 (c=0,3; \text{chloroformas})$

$\alpha_D^{25} = -131$ ($c=0,27$; chloroformas/metanolis 8/2; v/v).

Šitas junginys yra indentiškas junginiui, pagal šio pavyzdžio pirmąjį būdą.

5

Junginys, kristalizuotas (B) etape, pavadintas junginys cis-1, perkristalizuojamas metanolyje.

lyd.t. = 190°C

10 $\alpha_D^{25} = -115$ ($c=0,3$; chloroformas).

PAVYZDYS 30.

15 Chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-
1-hidroksi-3[(2R)metoksikarbonil-2]pirolidinkarbonil]-
2-indolinas, cis-izomeras.

20 A) dichlor-2',5-[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-N-((2R)
(metoksikarbonil-2)pirolidinkarbonilmetil] amino-2-
benzofenonas

25 Šis junginys gaunamas iš rūgšties, gautos pagal pavyzdžių 10 ir 11 etapą A(3 g), į kurią pridedama 1,2 g (D) metilprolinato ir 2,8 g BOP, ištirpinto 10 ml DCM, esant 1,15 g trietilamino. Paliekama 1 val. kambario temperatūroje, po to tirpinama DCM, organinė fazė plaunama natrio karbonatu, po to kalio hidrosulfatu, džiovinama ir koncentruojama. Žaliava chromatografuojama silicio dioksidu, išplaunama
30 DCM/AcOEt mišiniu (95/5; t.v.). Gautas produktas perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišinyje.

lyd.t. = $140-141^{\circ}\text{C}$.

$\alpha_D^{25} = +28,5$ ($c=0,27$, chloroformas).

35

B) chlor-5-(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3[(2R)(metoksikarbonil-2)pirolidin-karbonil]-2-indolinas, cis-izomeras.

- 5 1,5 g ankstesnio junginio virinama su grižtamu šaldytuvu 5 ml DCM per naktį, esant 360 mg DBU. Terpė chromatografuojama ant aliuminio oksido. Mišinys DCM/AcOEt (95/5; t.v.) išplauna mažiausiai poliarinę frakciją (gauta 300 mg), kuri du kartus
10 perkristalizuojama DCM/izoeterio mišinyje.

lyd.t. = 186-188°C

$\alpha_D^{25} = +245 (c=0,4, \text{chloroformas})$

- 15 Šis junginys tai enantiomeras, gaunamas (D) prolino, aprašyto pavyzdyje 27, pagrindu.

PAVYZDYS 31.

- 20 Chlor-5-(chlor-2-fenil)-3-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3[(2S)(hidroksimetil-2)pirolidin-karbonil]-2-indolinas, cis-izomeras.

- 25 A) dichlor-2',5'-(N-dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)N-hidroksimetil-2)pirolidinkarbonilmetil] amino-2 benzofenonas.

Šis junginys gaunamas veikiant (L) prolinolu rūgšti, gautą pavyzdžių 10 ir 11 etape A, įprastu būdu.

- 30 B) chlor-5-(chlor-2-fenil)-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3[(2S)(hidroksimetil-2)pirolidinkarbonil]-2-indolinas, cis-izomeras.

- 35 1,5 g junginio, gauto ankstesniame etape ciklizuojama esant 380 ml DBU 2 ml DCM. Po 3 dienų kambario temperatūroje pridedama 1 ml DCM, po to šildoma iki 40°C per naktį. Pastebimas 3 mažoritarinių junginių

susidarymas iš CCM ant silicio dioksido (eliuantas AcOEt).

5 Chromatografuojant ant silicio dioksido išplaunama
mažiau poliarinė frakcija DCM/AcOEt mišiniu (60/40 iki
80/20 t.v.). Po to atliekama chromatografija ant
aliuminio oksido, išplaunama su DCM/MeOH (99/1; t.v.).
Gauta frakcija iš CCM yra homogeniška. Produktas tris
kartus perkristalizuojamas DCM/izoeteryje. Gautas
10 produktas pagal HPLC yra >99% švarumo.

Gauta: 1155 mg, lyd.t. = 194-197°C.

$n_D^{25} = -195$ (c=0,2 chloroformas).

15 PAVYZDYS 32 ir 32b.

N-metil N-metoksikarbonilmetil chlor-5(chlor-2 fenil)-
3(etoksi-4 fenilsulfonil)-1 hidroksi-3 indolin-2
karboksiamidas, cis- ir trans-izomerai.

20

A) dichlor-2',5 [N-(etoksi-4-fenilsulfonil)N-(N'-metil-
N'-metoksikarbonilmetil)] amino-2-benzofenonas.

25

40 ml DMF argono aplinkoje tirpinama 5,7 g dichlor-2',5
etoksi-4 fenilsulfonilamid-2 benzofenono ir 0°C
temperatūroje pridedama 400 mg 80% natrio hidrido, po
15 min. pridedama 4,3 g metilo N-bromacetil
sarkosinato. Po 48 val. gautas produktas ekstrahuojamas
iprastu būdu, gryninamas, chromatografuojamas ant
30 silicio dioksido, išplaunant su DCM/AcOEt (90/10; t.v.)
ir perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišinyje.

lyd.t. = 158-160°C.

35

B) N-metil-N-metoksikarbonilmetil-chlor-5(chlor-2 fenil)-
3(etoksi-4 fenilsulfonil)-1-hidroksi-3 indolin-2-
karboksiamidas, trans-izomeras.

1 g produkto, gauto ankstesniame etape, tirpinama 4 ml DCM ir per 90 min. kambario temperatūroje veikiama 312 mg TBD. Pridedama kalio bisulfato tirpalo, vakuumė išgarinamas DCM, ekstrahuojama AcOEt, plaunama ir džiovinama magnio sulfatu. Chromatografuojama ant silikagelio, išplaunant DCM/AcOEt mišiniu (90/10; t.v.).

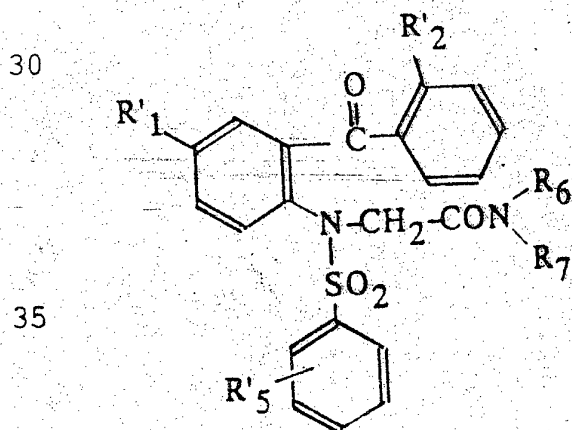
10 Gauta: 590 mg, lyd.t. = 160-171°C po perkristalizavimo DCM/heksane.

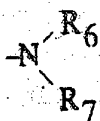
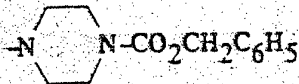
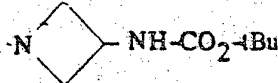
15 C) N-metil-N-metoksikarbonilmetil-chlor-5(chlor-2-fenil)-3-(etoksi-4 fenilsulfonyl)-1-hidroksi-3 indolin-2-karboksiamidas, cis-izomeras.

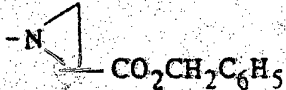
I suspensiją, susidedančią iš junginio, gauto (A) etape dedama 20 ml metanolio ir 10 ml THF, pridedama 100 mg natrio metilato, paliekama stovėti 7 val. šaldytuve. Pridedama vandens, neutralizuojama kalio bisulfato tirpalu ir vakuumė išgarinama dalis metanolio. Po ekstrahavimo su AcOEt chromatografuojama ant aliuminio, paskui išplauna DCM/AcOEt mišiniu (80/20; t.v.).

25 Gaunama 850 mg produkto, kuris perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišinyje.

Lentelė 1



R' ₁	R' ₅	R' ₂		Tirpiklis, lyd.t. C arba IR
Br-	CH ₃ O-3,4	F-	CH_3 $ $ $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	82-83 DCM/izoeteris
Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	CH_3 $ $ $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	164-166 DCM/izoeteris
Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	CH_3 Et $ $ $ $ $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{Et}$	128 DCM/izoeteris
Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Et $ $ $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	105 DCM/izoeteris
Cl-	CH ₃ O-2,4	Cl-		142-143 MeOH
CH ₃ O-	CH ₃ -3,4	Cl-	Et $ $ $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	IR(1)
Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	iPentyl $ $ $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	85 izoeteris/DCM
Br-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Et $ $ $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	IR(2)
Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-		199 DCM/izoeteris
Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Pr $ $ $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	135 eteris izo/DCM/AcOH
Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Pr $ $ $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$	113 DCM izoeteris
Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Et $ $ $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	160 izoeteris
Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-		197-198

Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-		(3)
-----	-----------------------	-----	---	-----

IR (1) (DCM)

1740 cm⁻¹ plonas

1680 cm⁻¹ platus

IR (2) (DCM)

1735 cm⁻¹ plonas

1660-1680 cm⁻¹ suskaidytas

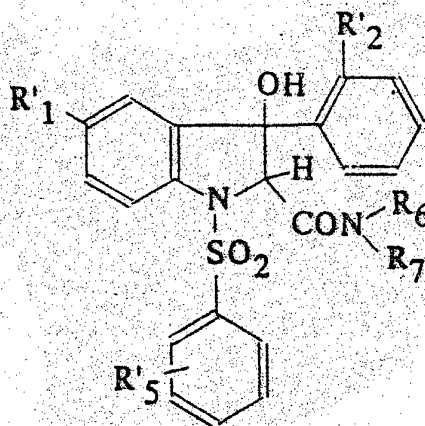
(3) šitas junginys išsiskiria savo rotacinėmis savybėmis:

5

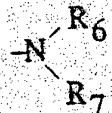
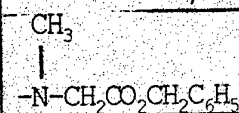
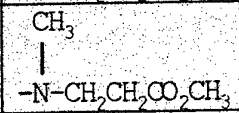
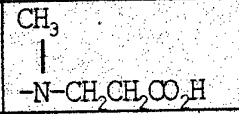
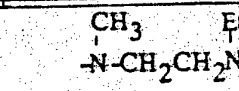
$\alpha_D^{25} = -36,8$ ($c = 0,44$; chloroformas)

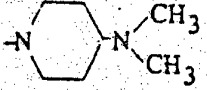
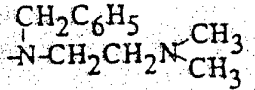
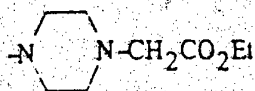
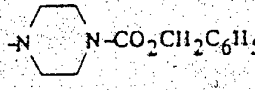
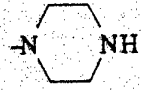
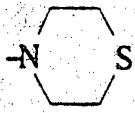
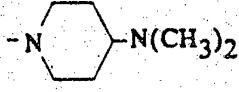
Lentelė 2

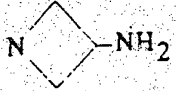
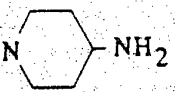
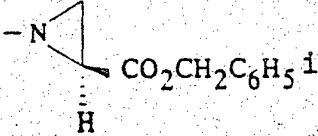
10



15

Pavyzdys	R' ₁	R' ₅	R' ₂		Tirpiklis, lyd.t. °C arba BMR
33 34	Br-	CH ₃ O-3,4	F-		87-95
35 36	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-		100-103 154-157 DCM izoeteris
37 cis	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-		140-144 DCM izoeteris
38 mišinys	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-		222-225 DCM izoeteris

39 40	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Et -N-CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	BMR BMR
41 cis	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Et -N-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	166 DCMizoeteris
42 43	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-		119 AcOEtizoeteris 228 MeOH
44 cis	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-		179 DCMizoeteris
45 46	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-		109 DCMizoeteris 196 DCMizoeteris
47 48	Cl-	CH ₃ O-2,4	Cl-		134 (iPr) ₂ ⁰ 195 DCMizoeteris
49 c	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Et -N-CH ₂ CH ₂ CONH ₂	236 izoeteris
50 51	CH ₃	CH ₃ -3,4	Cl-	Et -N-CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	154 izoeteris 87 izoeteris
52 c	Cl-	CH ₃ O-2,4	Cl-		194 MeOHizoeteris
53 c	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	iPentyl -N-CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	195 izoeteris/DCM
54 55	Br-	CH ₃ O-2,4	Cl-	Et -N-CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	138-140 izoeteris 140 izoeteris
56 57	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-		242-245 DCMizoeteris 225 MeOHizoeteris
58 58b	Cl-	CH ₃ O-2,4	Cl-		228 MeOHizoeteris 221 DCM/MeOH

59 59b	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Et -N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	131-134 DCMizoeteris heksanas 121 DCMeteris/ heksanas e
60 61	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	iBu -N-CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	162-166 DCMizoeteris 130 DCMizoeteris heksanas
62 63	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Pr -N-CH ₂ CO ₂ CH ₃	176 izoeteris DCM BMR
64-65	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Pr -N-CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	148 izoeteris DCM 122 izoeteris DCM
66 67	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Et -N-CH ₂ CO ₂ CH ₃	BMR 168 izoeteris
68 c	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	iBu -N-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	179-182 DCM/izoeteris
69 c	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Et -N-CH ₂ CO ₂ H	139 DCM/izoeteris
70 c	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Pr -N-CH ₂ CO ₂ H	130 izoeteris
71 c	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Et -N-(CH ₂) ₃ CO ₂ H	136 DCMizoeteris
72 c	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	Et -N-CH ₂ -CONH ₂	135 DCMizoeteris
73 74	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	 NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	197 MeOHizoeteris 211 MeOH BMR
75 c	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	 NH ₂	
76 c	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	 NH ₂	Fumaratas 152-156 DCMizoeteris
76 b 76 t	Cl-	CH ₃ O-3,4	Cl-	 CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	137 izoeteris MeOH 183-185 heksanas

Naudojant aukščiau aprašytus būdus gaunamas tarpinis junginio (I) sintezės produktas (VI).

Gautas junginys (VI) aprašytas lentelėje 1.

5

Gautas junginys (I) aprašytas lentelėje 2.

Kiekvienam junginiui (I), turinčiam pakaitalus R'_1 , R'_5 , R'_2 ir NR_6R , pateikiamose lentelėse nurodytas pirma cis, o po to trans izomeras, išskyrus priešingus duomenis.

10

Pvz. 34 Analizė: išskaičiuota: C 55,54 H 4,24 N 3,93
rasta: C 55,72 H 4,57 N 3,83

BMR spektras prie 200 MHz (DMSO: 2,5 m.d.)

Pvz.34: Fig. 5

15

Pvz.38: 0,7-1,1 m.d.:m:6H:2CH₃(Et)
2-4 m.d.:m:17H:2CH₂(Et), 2CH₂-N, N-CH₃, 20CH₃
5,2-5,7 m.d.:3S:1H:H (indolinas)
6,2-8,2 m.d.:m:11H:OH-aromatiniai junginiai

Pvz.39: 0,3-1,2 m.d.:m:3H:CH₃(Et)

20

1,5-4,3 m.d.:m:15H:CH₂-CO, CH₂(Et), CH₂-N,
20CH₃, CO₂CH₃
5,2-5,6 m.d.:3S:1H:H (indolinas)
6,2-8,2 m.d.:m:11H:OH-aromatiniai junginiai

Pvz.40: 0,8-1,1 m.d.:m:3H:CH₃(Et)

25

2,2-3,9 m.d.:m:15H:CH₂CO, CH₂(et), CH₂N,
CO₂CH₃, 20CH₃
5,3-5,7 m.d.:2S:1H:H (indolinas)
6,6-8,2 m.d.:m:11H:OH-aromatiniai junginiai

Pvz.63 0,4-1 m.d.; t suskaidytas: 3H:CH₂-CH₂-CH₃

30

5 m.d.:m:2H:CH₂-CH₂-CH₃
2,5-4,4 m.d.:m:H:CH₂-CH₂-CH₃, NCH₂ COOCH₃,
20CH₃
5,2-5,8 m.d.:s.e.:1H (indolinas)

35

6,5-8,3 m.d.:m.:11H:OH + aromatiniai
junginiai

- Pvz.66 0 prie 1,5 m.d.:m:3H:CH₂-CH₃
 2,3 prie 5,8 m.d.:m:CH₂ CH₃, NCH₂ COOCH₃,
 2OCH₃, H (indolinas)
 6,1-8,3 m.d.:m:11H:OH + aromatiniai junginiai
- 5 PŲz.75 1,95 m.d.:s.e.:2H:NH₂
 2,7-prie 5,3 m.d.:m:12H:2OCH₂, 2NCH₃, H
 (indolinas), CHNH₂
- Pvz.76b $\alpha_D^{25}=+102$ (c=0,36; chloroformas)
- Pvz.76ter $\alpha_D^{25}=-158$ (c=0,2; chloroformas)

10

- Kai kurie junginiai pagal išradimą aprašyti lentelėje
 2, naudojami gauti kitus junginius pagal išradimą,
 pavyzdžiui junginys 41 buvo gautas iš junginio 39,
 veikiant pagrindinėje metanolio terpėje MeOH/H₂O. Iš
- 15 junginio 41 gautas junginys 49, veikiant amoniaku,
 esant DIPEA ir BOP.

PAVYZDYS 61.

- 20 N-metil N-(amino-2 etil)-chlor-5(chlor-2 fenil)-3
 (dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolin-2-
 karboksiamidas, cis-izomeras.

- 50 g junginio, gauto pavyzdyje 49 (žr. lentelę 2)
- 25 tirpinama 10 ml acetonitrilo ir 10 ml vandens,
 pridedama 252 mg piridino ir 380 mg bis(trifluor-
 acetoksi)jodbenzolo, po 2 val. plakant tirpalas
 regeneruojamas druskos rūgšties tirpalu, ekstrahuojama
 eteriu, pašarminama ištirpintu natriu, ekstrahuojama
- 30 DCM, džiovinama ir koncentruojama. Gaunamas aliejus.
 Gautas produktas kristalizuojamas eteriye.

Gauta: 150 mg, lyd.t. = 164°C.

35

PAVYZDYS 77.

N-etil-N-(amino-2 etil)-chlor-5(chlor-2 fenil)-3(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolin-2-karboksiamidas, cis-izomeras.

- 5 500 mg junginio 49 tirpinama 10 ml acetonitrilo, pridedama 10 ml vandens, 252 mg piridino ir 380 mg bis (trifluoracetoksi) jodo benzolo. Po 2 val maišant mišinys regeneruojamas druskos rūgšties tirpalu, ekstrahuojama eteriu, pašarminama ištirpintu natriu, 10 ekstrahuojama DCM, džiovinama ir koncentruojama. Gaunamas aliejus. Gautas produktas kristalizuojamas eteryje.

m=150 mg, lyd.t. = 164°C

15

PAVYZDYS 78.

- N-etil N-[(1S) (etoksikarbonil-1)etil] chlor-5-(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3- 20 indolin-2-karboksiamidas, cis-izomeras.

A) N-[(chlor-2 fenilkarbonil)-2 chlor-5 fenil]N-(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-glicino rūgšties chlor-anhidridas.

25

Esant 60°C temperatūrai 1 val. šildomas mišinys, kuriame yra 11 g rūgšties, gautos pagal pvz. 10,11 (A) etapą ir 5 g tionilo chlorido 10 ml chloroformo. Aušinama iki kambario temperatūros, koncentruojama 30 vakuume, regeneruojama vakuume 2 kartus su DCM. Gaunamas geltonas aliejus, kuris naudojamas sekančiame etape.

IR: 1800cm⁻¹ (C=O)

35

B) Dichlor-2',5 N(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)N-[N'-etil N'-((1S) etoksikarboniletıl-1)etoksikarbamoil-metil] amino-2 benzofenonas.

5 Šis junginys gaunamas pagal J. Org. Chem., 1985, 50, 945-950.

10 Su 10 ml TFA esant 0°C apdorojama 5,15g (L)Boc(N-Et)AlaOEt, kad pašalinti Boc grupę. Koncentruojama vakuume, regeneruojama su 20 ml DCM, aušinama iki -78°C ir pridėdama 2 ekvivalentai TEA ir chloranhidridas, gautas ankstesniame etape, kuris ištirpintas DCM. Po 18 val. kambario temperatūroje ekstrahuojama DCM, plaunama vandeniu, chromatografuojama ant silicio, praplaunama
15 DCM/AcOEt (90/10; t.v.). Gautas produktas kristalizuojamas izoeteryje.

Lyd.t.=112°C, m=8g.

20 C) N-etil-N-[(1S) (etoksikarbonil-1)etil] chlor-5(chlor-2 fenil)-3(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolin-2-karboksiamidas, cis-izomeras.

25 Junginys, gautas ankstesniame etape maišomas kambario temperatūroje 18 val. su 10 ml THF ir 20 ml etanolio, esant 1,46 g DBU. Koncentruojama vakuume, nuosėdos regeneruojamos su DCM, plaunama vandeniu, koncentruojama ir produktas chromatografuojamas ant aliuminio, plaunant su AcOEt/DCM(10/91; t.v.) mišiniu.

30

BMR: 0-09 m.d.:d suskaidytas:3H:CH-CH₃
0,9-1,7 m.d.:m:6H:2CH₃(etilas)
2,6 prie 5,8 m.d.:m:12H; 2OCH₃, NCH₂, OCH₂, NCH, COCH
35 6,1 prie 8,3 m.d.:m:11H:OH-10H aromatiniai junginiai

PAVYZDŽIAI 79 ir 80.

N, N-di(metoksikarbonil-2-etil)chlor-5(chlor-2-fenil)-
3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1hidroksi-3-indolin-2-
5 karboksiamidas; cis- ir trans- izomerai

A) N, N-di(metoksikarbonil-2 etil) benzilaminas

Gaminama pagal J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 3298.

10

Stiklinėje vonioje aušinamas mišinys iš 107g
benzilamino, 200 ml etanolio ir lėtai pridedama 172,2g
metilakrilato, ištirpinto 250 ml etanolio. Po 13 dienų
kambario temperatūroje vakuumu išgarinamas tirpiklis,
15 po to distiliuojama aliejinio likučio dalelės.

Vir.t.=135-140°C prie 0,6 mm Hg, m=30g, IR: 1730 cm⁻¹.

B) N,N-(dimetoksikarbonil-2 etil) aminos

20

27,9g amino, gauto ankstesniame etape, dedama į 500 ml
metanolio, sumaišoma su 3 g paladžio ant anglies prie
5% ir 1 val. apdorojama slėgimu vandenilėje. Terpė
filtruojama ant Celite^R, praplaunama metanolio ir
25 vakuumu išgarinamas tirpiklis. Likęs aliejus naudojamas
sekančiame etape.

C) (N, N-dimetoksikarbonil-2 etil) bromacetamidas

30

Stiklinėje vonioje aušinamas mišinys, kuriame yra 14,3
g amino, gauto ankstesniame etape, 100 ml DCM ir 10,6
ml TEA, po lašą pridedama 15,3g bromacetilbromido, po
to paliekama 48 val kambario temperatūroje. Ekstra-
huojama DCM aplinkoje, plaunama vandeniu, chrōmato-
35 grafuojama ant silicio, išplaunant DCM/MeOH (97/3;
t.v.). Gautas produktas yra aliejaus pavidalo.

m=15,9g, IR:1650 cm^{-1} ir 1730 cm^{-1} .

5 D) Dichlor-2',5[N-dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)N-[(N',N-di(metoksikarbonil-2-etil)karbamoilmetil)] amino-2 benzofenonas.

10 14,3g dichlor-2',5(dimetoksi-3,4-fenilsulfonamid)-2-benzofenono dedama į 180 ml DMF ir porcijomis pridedama 1,1g natrio hidrido, po 1 val maišymo kambario temperatūroje aušinama ledinėje vonioje ir pridedama 14,3g produkto, gauto ankstesniame etape, ir paliekama 72 val. kambario temperatūroje. Ekstrahuojama DCM, plaunama vandeniu, ekstrahuojama ant silicio plaunant DCM/AcOEt (93/7; t.v.).

15

m=28,4g, lyd.t.=130°C

20 E) N, N-di[(metoksikarbonil-2)etil] chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolin-2-karboksiamidas, cis-izomeras.

25 0°C temperatūroje sumaišoma 12 g junginio, gauto ankstesniame etape, ir 0,930 g natrio metilato ištirpinto 150 ml metanolio, maišoma per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos terpė neutralizuojama, pridedant 5% KHSO_4 , tirpiklis išgarinamas vakuume, likutis chromatografuojamas ant aliuminio, išplaunamas DCM/AcOEt (8/2; t.v.) mišiniu. Išskiriama 2,4g gauto produkto, kuris kristalizuojamas metanolyje.

30

Lyd.t.=175°C

35 F) N, N-di[(metoksikarbonil-2)etil] chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolin-2-karboksiamidas, trans-izomeras.

Tešiant ankstesnio etapo chromatografiją, atliekamas išplovimas su DCM/MeOH (9,5/0,5; t.v.). Gaunama 1,82 g trans-izomero, kuris kristalizuojamas izoeteryje.

5 Lyd.t.=85°C.

PAVYZDŽIAI 81, 82 ir 83.

10 ((2R) karbamoil-2 tiazolidinkarbonil)-2-chlor-5(chlor-2 fenil)-3-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolinas, cis-izomeras; du junginiai ir trans-izomeras.

A) (L)tiazolidinkarboksiamidas-4

15

Šis junginys gaminamas pagal J. Med. Chem., 1981, 24, 692.

B) Dichlor-2',5[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)N-(((2R) karbamoil-2)tiazolidinkarbonilmetil)] amino-2-benzofenonas.

20

Šis junginys gaunamas įprastu būdu iš rūgšties, gautos pagal pavyzdžių 10,11 (A) etapą.

25

lyd.t.=125°C po kristalizacijos eteryje.

C) ((2R)karbamoil-2-tiazolidinkarbonil)-2-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolinas.

30

4,3g produkto, gauto (B) etape ciklizuojama 90 ml MeOH kambario temperatūroje, dalyvaujant 1g DBU. Koncentruojama, regeneruojama vandeniu ir DCM, nusodinama, plaunama KHSO₄, džiovinama ir koncentruojama. Chromatografuojama ant aliuminio, praplaunama DCM/MeOH (97/3; t.v.). Gaunama 1,5g cis-junginio (dviejų diastereoizo-

35

merų mišinys), po to 1 g trans-junginio (dviejų diastereoizomerų mišinys).

- 5 a) Cis-frakcija kristalizuojama su MeOH/DCM, kad būtų gautas junginys cis-1.

Lyd.t.=176°C po kristalizacijos eteriye.

$[\alpha]_D^{25} = +57$ (c=0,1; chloroformas).

- 10 b) Ankstesnio produkto kristalizacijos tirpalas chromatografuojamas ant silicio, praplaunamas AcOEt/DCM (30/70; t.v.) mišiniu.

Junginys cis-2 gaunamas perkristalizuojant eteriye.

15

Lyd.t.=205°C

$[\alpha]_D^{25} = -185$ (c=0,3, chloroformas)

- 20 c) trans-frakcija (2 diastereoizomerų mišinys) yra perkristalizuojamas izoeteriye.

Lyd.t.=170°C

PAVYZDŽIAI 84, 85, 86 ir 86b.

25

Chlor-5(chlor-2 fenil)-3(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1 hidroksi-3 (N, N-(2S)dimetiltiokarbamoil-2 piroolidin-karbonil)-2 indolinas, cis-izomero du junginiai, transizomero du junginiai.

30

A) (L)N, N-dimetil(N'-Boc)prolintioamidas

Šis junginys gaminamas pagal J. Med. Chem., 1989, 2178.

- 35 Į toluolo anhidridą esant 80°C per 4 val., kaitinant pridedama 2,36 g N, N-dimetil-(N'-Boc) prolinamido, esant 2,3g Lawesson reagento. Po 24 val. tirpiklis

išgarinamas, pridedama izopropanolio. Nusėdus likučiams išgarinamas izopropanolis ir chromatografuojama ant silicio išplaunant heksanu/AcOEt(30/70; t.v.). Gautas produktas perkristalizuojamas šaltame DCM/izoeterio (30/70; t.v.) mišinyje.

Lyd.t.=62°C.

B) Dichlor-2',5[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)N-((2S) (N',N'-dimetiltiokarbamoil-2)pirolidinkarbonilmetil)] amino-2-benzofenonas.

3g produkto, gauto ankstesniame etape tirpinama 10 ml DCM esant 0°C, apdorojama 2 val 10 ml TFA. Išgarinama iki sausumo, po to esant 0°C pridedama 20 ml DCM, 6,1 g rūgšties, gautos (A) etape (pavyzdžiai 10.11) ir neutralizuojama 3g DIPEA. 5,15g BOP dedama į ankstesni tirpalą esant 0°C 30 min., išlaikoma neutraliame pH, pridedant DIPEA ir maišant 3 val. esant 0°C. Po nakties kambario temperatūroje ekstrahuojama įprastu būdu, po to chromatografuojama ant silicio, išplaunant DCM/AcOEt(85/15; t.v.). Gautas produktas perkristalizuojamas izoeteryje.

Lyd.t.=182-185°C

$^{\circ}D = -72$ (c=0,32, chloroformas).

C) Chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3(N,N-(2S)dimetiltiokarbamoil-2 pirolidinkarbonil)-2-indolinas (cis-izomeras: 2 junginiai, trans-izomeras: du junginiai).

3,8g junginio, gauto ankstesniame etape, tirpinama 15 ml DCM ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 36 val., esant 850 mg DBU. Gauti įvairūs izomerai atskiriami nuoseklia chromatografija ant silicio.

a) su DCM/AcOEt(85/15; t.v.) išplaunama gautas dviejų diastereoizomerų cis-junginys. Mažiausiai tirpus diastereoizomeras dukart kristalizuojamas DCM/izoeterio/MeOH mišiniu, po to perkristalizuojamas minimaliame DMF kiekyje esant 60°C, po to pridedama du tūriai etanolio.

Lyd.t.=270°C

$\alpha_D = -278$ (c=1, chloroformas)

10

b) ankstesnio mišinio kristalizacinis tirpalas regeneruojamas, o antras cis-diastereoizomeras kristalizuojamas DCM/izoeterio mišiniu.

15 Lyd.t.=249-251°C

$\alpha_D = +42$ (c=0,22, chloroformas)

20

c) ankstesnės chromatografijos frakcijos taip pat kaip motininis frakcijų a) ir b) kristalizacijos tirpalas sujungiamos ir atliekama nauja chromatografija ant silicio, išplaunant heksano/AcOEt(20/80; t.v.) mišiniu. Pradžioje izomeruojama frakcija, kuri tris kartus buvo perkristalizuota iš DCM/izoeterio mišinio ir pašalinama neištirpusi medžiaga ant popieriaus tarp kiekvieno perkristalizavimo. Tokiu būdu gaunamas trans-1 izomeras.

25

Lyd.t.=191-193°C

$\alpha_D = +74,5$ (c=0,2, chloroformas)

30

d) antroje frakcijoje yra trans-2 izomeras, kuris perkristalizuojamas iš DCM/izoeterio mišinio ir kristalizuojamas iš 1/3 molio izoeterio.

35 Lyd.t.=170°C

$\alpha_D = -266$ (c=0,14, chloroformas)

PAVYZDŽIAI 87, 88, 89.

5 ((2S)Karbamoil-2-pirolidinkarbonil)-2-chlor-5-cikloheksil-3(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1 hidroksi-3-indolinas, (cis-izomeras: 2 junginiai, trans izomeras)

A) Chlor-5[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)amino] -2-cikloheksilfenonas.

10 24 val. kambario temperatūroje maišant paliekamas mišinys, susidedantis iš 35,6g amino-2 chlor-5 cikloheksilfenono ir 39,5g dimetoksi-3,4 fenilsulfonil chlorido, ištirpinto 340 ml piridino. Tirpiklis išgarinamas vakuume, plaunama vandeniu ir rūgšties
15 tirpalu (HCl 0,5 N). Gautas produktas kristalizuojamas etanole.

Lyd.t.=135°C, m=56,1 g

20 B)[(N-benziloksikarbonilmetil-N-dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)amino] -2-chlor-5-cikloheksilfenonas.

Porcijomis dedama 3,2g natrio hidrido į 52,6 junginio, gauto ankstesniame etape 520 ml DMF ir maišoma 1 val.
25 kambario temperatūroje. Po atšaldymo ledinėje vonioje po lašą pridedama 21 ml benziloksikarbonilmetil bromido ir paliekama maišant 24 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir regeneruojama vandeniu. Ekstrahuojama DCM ir plaunama vandeniu.
30 Gautas produktas naudojamas sekančiame etape.

C) N-(chlor-4-cikloheksilkarbonil-2)fenil, N-(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil) glicinas.

35 Gautas ankstesniame etape junginys patalpinamas į vandenilio aplinką (1 atm) su 3,9g 5% paladžio ant anglies 700 ml acto rūgštyje. Reakcijos pabaigoje

paladis filtruojamas su CeliteR ir praplaunama karšta acto rūgštimi, tirpiklis išgarinamas vakuume ir regeneruojama vandeniu. Ekstrahuojama DCM, plaunama vandeniu, po to koncentruotu NaHCO_3 tirpalu. Gautas likutis chromatografuojamas ant silicio, išplaunant DCM/MeOH (97/3; t.v.) mišiniu. Gautas produktas kristalizuojamas etanole.

Lyd.t.=160°C, m=22,4.

10

D) Chlor-5[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-N-((2S)karbamoil-2-pirolidinkarbonilmetil)] amino-2 cikloheksilfenonas.

15

0°C temperatūroje atšaldomas mišinys, kuriame yra 9,92g rūgšties, gautos ankstesniame etape, 3g (L) prolinamido chlorhidrato ir 3,5 ml DIPEA 75 ml DCM. Pridedama 8,84 g BOP, ištirpinto DCM ir išlaikoma pH, pridedant DIPEA. 24 val. išlaikoma kambario temperatūroje. Terpė ekstrahuojama su DCM, plaunama koncentruotu NaHCO_3 tirpalu, druskos tirpalu, 5% KHSO_4 tirpalu ir vėl druskos tirpalu. Chromatografuojama ant silicio, išplaunama DCM/MeOH (96/4; t.v.) mišiniu. Gautas produktas kristalizuojamas izoeteryje.

20

25

Lyd.t.=110°C, m=7,3g.

$^{\alpha}\text{D}=-53,9$ (c=1, chloroformas)

30

E) (2S) (Karbamoil-2-pirolidinkarbonil)-2-chlor-5-cikloheksil-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolinas, cis-izomeras (du junginiai), trans-izomeras.

35

5,9g junginio, gauto ankstesniame etape maišoma prie 0°C 48 val. su 1,67g DBU 60 ml metanolio. Tirpiklis išgarinamas vakuume, pridedama vandens, ekstrahuojama DCM, praplaunama 5% KHSO_4 tirpalu. Chromatografuojama ant aliuminio, plaunant DCM/MeOH (98/2; t.v.) mišiniu.

a) mažiau poliarinėje frakcijoje yra du cis-izomerai. Ši frakcija perkristalizuojama metanole. Tokiu būdu gautas cis-1 junginys yra gryninamas HPLC.

5 Lyd.t.=185°C

Motininio tirpalo perkristalizavimu iš MeOH gaunamas antras junginys (cis-2). Švarumas HPLC: 75% (jame yra 25% cis-1).

10

Lyd.t.=132°C

b) labiau poliarinėje frakcijoje yra trans-izomeras, išoriškai vientisu pavidalu, gautas perkristalizavus iš metanolio.

15

Lyd.t.=240°C

$^{\circ}D = -55,1 (c=1, \text{chloroformas})$

20 PAVYZDYS 89b.

((2S)Karbamoil-2-pirolidinkarbonil)-2-chlor-5-cikloheksil-3-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolinas, cis-izomeras (du junginiai), trans-izomeras.

25

Naudojant būdą, panašų į aprašytą Pvz. 87, 88, 89, gaminamas junginys, analogiškai serijai (D) prolinas.

Junginys, gautas po kristalizacijos MeOH/DCM mišinyje turi trans-konfigūraciją.

30

Lyd.t.=238°C

$^{\circ}D = +164 (c=0,245; \text{chloroformas/metanolis, } 8/2; \text{t.v.})$

35 Junginio BMR spektras aprašytas ankstesnio pavyzdžio (E) etapo b skyriuje.

PAVYZDYS 90

Chlor-5 (chlor-2-fenil)-3- (dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-
1[(2S) (N-metilaminokarbonil)-2-pirolidinkarbonil] -2-
5 hidroksi-3-indolinas, cis-izomeras.

920 mg junginio, gauto pvz. 28 maišant dedama į 20 ml
DCM, kur yra 371 mg BOP, po 15 min. per 10 min.
ipurškiamas monometilaminas ir dar 30 min. maišoma.
10 Regeneruojama vandeniu, nusodinama, plaunama kalio
bisulfatu, natrio karbonatu, džiovinama ir
koncentruojama. Likutis chromatografuojamas ant silicio
praplaunant DCM/MeOH (97,5/2,5; t.v.) mišiniu.
Surenkamas gautas produktas, kuris kristalizuojamas
15 izoeteryje/DCM.

m=750 mg, Fc=178°C.

αD=-216(c=0,3, chloroformas).

20 Veikiant kaip aprašyta pavyzdžiuose 27-31 ir 90 ir
naudojant (L) prolino darinius (išskyrus priešingus
nurodymus), gaunami kiti junginiai (VI) tarpinei
sintzei (I) pagal išradimą.

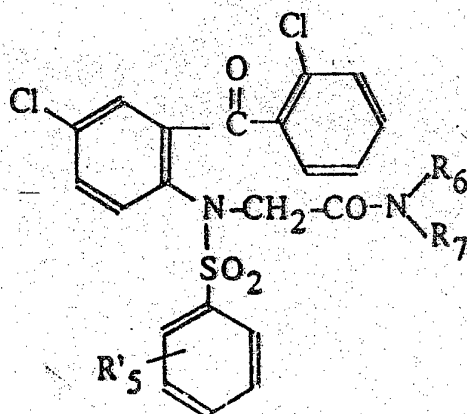
25 Junginiai (VI) aprašyti lentelėje 3.

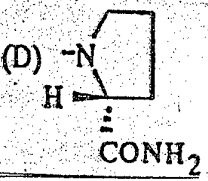
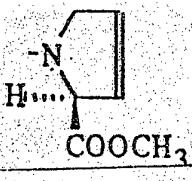
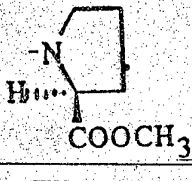
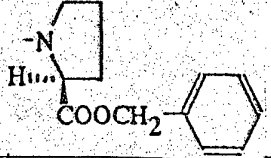
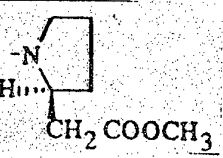
Junginiai (I) aprašyti lentelėje 4

Lentelė 3

30

35



R'_5	$\begin{array}{c} -N \\ \diagup \quad \diagdown \\ R_6 \quad R_7 \end{array}$	Lyd. t $^{\circ}$ C	α_D^{25} (chloroformas)
CH ₃ O-3,4	(D) 		+45 c=1,015
CH ₃ O-3,4		161-163 DCMizoeteris	-70,8 c=0,48
CH ₃ O-2,4		145-148	-17,5 c=3,36
CH ₃ O-3,4		$\cong 110$ DCM/izoeteris	
CH ₃ O-3,4		148 izoeterisMeOH	

PAVYZDŽIO 107 junginys yra enantiomeras iš PAVYZDŽIO 106.

- 5 PAVYZDŽIO 108 junginys buvo gautas pagal PAVYZDĮ 28, veikiant hidroksilamino chlorhidratą DMF terpėje ir aktyvuojant reagentu BOP esant DIPEA.

10 Kai kurie junginiai pagal išradimą, aprašyti 4 lentelėje, naudojami gaunant kitus junginius. Taip, pavyzdžio 99 junginys leidžia gauti pavyzdžio 101 junginį, po to pavyzdžio 103 junginį, ir galiausiai pavyzdžio 104 junginį.

PAVYZDYS 109.

5 ((2S,4S)azid-4-metoksikarbonil-2-pirolidinkarbonil)-2-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolinas, cis-izomeras.

A) Dichlor-2',5-[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-N-((2S,4R), hidroksi-4metoksikarbonil-2 pirolidinkarbonilmetil)] amino-2-benzofenonas.

10

0°C temperatūroje 150 ml DCM šildoma 15g rūgštis, gautos pavyzdžių 10,11 (A) etape ir 6,25g (2S,4R) hidroksi-4 metilprolinato chlorhidrato, esant 7,4g DIPEA. Po lašų 30 min. laikotarpyje pridedama 12,7g BOP tirpalo 30 ml DCM ir DIPEA kiekis, reikalingas tirpalui neutralizuoti. Po nakties kambario temperatūroje įprastu būdu ekstrahuojama ir chromatografuojama ant silicio, išplaunant DCM/AcOEt(60/40; t.v.). Gautas produktas kristalizuojamas DCM/izoeterio mišinyje.

15

20

Lyd.t.=128-131°C

$^{\alpha}D=+8,5(c=0,38, \text{ chloroformas})$

25

B) Dichlor-2',5-[N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-N-((2S,4R)meziloksi-4metoksikarbonil-2-pirolidinkarbonilmetil)] amino-2-benzofenonas.

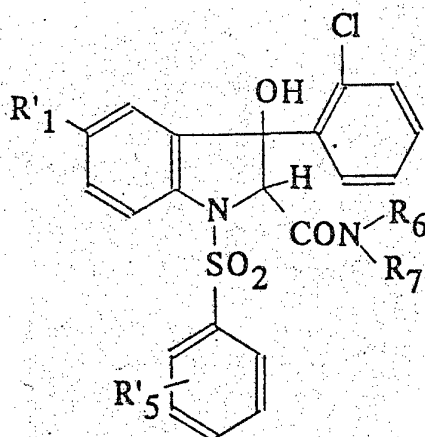
30

2g junginio, gauto ankstesniame etape, esant 0°C tirpinama 10 ml DCM. Pridedama 550 mg trietilamino, po to 550 mg metansulfonilchlorido ir 20 val. laikoma 0°C temperatūroje. Pridedama vandens, plaunama 0,5 N chlorhidrato tirpalu, vandeniu, natrio bikarbonato tirpalu, džiovinama ant magnio sulfato, išgarinama. Gautas aliejus naudojamas sekančiame etape.

35

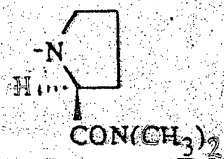
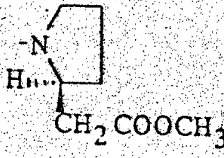
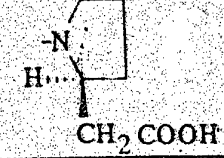
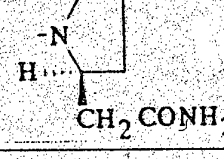
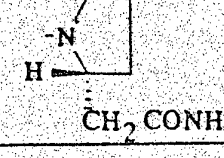
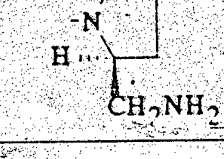
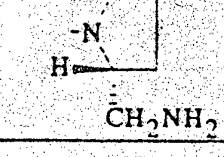
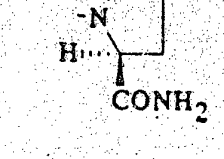
C)[N-((2S,4S)azid-4-metoksikarbonil-2-pirolidinkarbonilmetil)-N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)]-amino}-2-dichlor-2',5-benzofenonas.

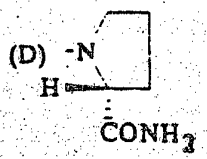
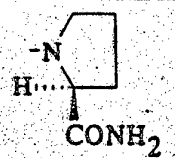
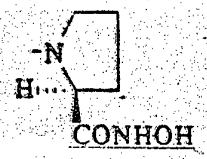
5 · Lentelė 4



15

Pavyzdys	R'1	R'5		Lyd.t.°C	$\alpha_{D^{25}}$ chlo-roformas
91 cis 1 92 cis 2	Cl Cl	CH3O- 3,4	(D)	115 MeOH 204 MeOH/DMF	+188 c=0,33 -114* c=0,31
93 cis	Cl	CH3O- 3,4		198-201 DCM/izo- eteris	
94 cis	Cl	CH3O- 2,4		205-207 DCM/izo- eteris	
95 cis	Cl	CH3O- 2,4		221 DCM/izo- eteris	-242 c=0,254
96 cis	Cl	CH3O- 3,4			-234 c=0,32

97 cis	Cl	CH ₃ O- 3,4			-214 c=0,32
98 cis1	Cl	CH ₃ O- 3,4		105-115 DCM/izo- eteris	+174,6 c=0,3
99 cis 2 100 trans 1 101 trans 2				175 DCM/izo- eteris 177 DCM/izo- eteris	-214,6 c=0,3 -155 c=0,2 +95,2 c=0,2
102 cis 1	Cl	CH ₃ O- 3,4		135 izoeteris	-162
103 cis 1	Cl	CH ₃ O- 3,4		145 DCM/izo- eteris	-167 c=0,4
103 b. cis 1 cis 2	Cl	CH ₃ O- 3,4			
104 cis1	Cl	CH ₃ O- 3,4		210 ETERIS	-177,5 c=0,2
104 bis cis 1 cis 2	Cl	CH ₃ O- 3,4			
105 106	CH ₃ O	CH ₃ O- 3,4		200 EtOH 215 MeOH	-195 c=0,2 +127 c=0,2

107	CH ₃ O	CH ₃ O- 3,4		198	-63,3 c=0,117 (CHCl ₃ /MeO H 8/2v/v)
108	Cl	CH ₃ O- 2,4		274 DCM/MeO H	-225 c=0,372 (CHCl ₃ /MeO H 8/2v/v)
108 bis cis	Cl	CH ₃ O- 3,4			-198,7 c=0,24

- 11 g produkto, gauto ankstesniame etape, šildoma 18 val. prie 80-90°C 60 ml DMSO, dalyvaujant 2,7g natrio azido. Išpilama į vandenį, ekstrahuojama etilacetatu, plaunama vandeniu, džiovinama ir chromatografuojama ant silicio, išplaunant heksano/AcOEt (50/50; t.v.) mišiniu. Gaunamas aliejus (10g).

$^{\alpha}D = -25,5$ (c=0,39, chloroformas, T=26°C).

10.

D) ((2S,4S)azid-4-metoksikarbonil-2-pirolidinkarbonil)-2-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolinas, cis-izomeras.

- 15 3,38g produkto, gauto ankstesniame etape, ciklizuojama įprastose sąlygose, esant DBU. Gautas produktas perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišinyje.

m=755 mg, Lyd.t=200-202°C

- 20 $^{\alpha}D = -176$ (c=0,21, chloroformas, T=26°C)

PAVYZDYS 110.

- 25 [(2S,4S) (N-benziloksikarbonil-N-metil)amino-4-metoksikarbonil-2-pirolidinkarbonil] -2-chlor-5(chlor-2

fenil)-3 (dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolinas, cis-izomeras.

A) N-Boc-hidroksi-4 prolino metilo esteris.

5

Pirmiausia gaminamas (2S,4S) hidroksi-4 prolino metilo esterio chlorhidratas.

10

19g to junginio, suspensijos pavidalu dedama į 100 ml THF, pridedama 22,9g (Boc)₂O, atšaldoma esant 0°C. Po lašą pridedama 21,2g trietilamino, ištirpinto 25 ml THF, maišoma 12 val. esant 0°C ir 4 val. esant 60°C. Pridedama vandens, ekstrahuojama etilacetatu, plaunama vandeniu, 4 kartus kalio bisulfato tirpalu, vandeniu, sūriu vandeniu. Išgarinamas ir atskiriamas aliejus (21,6 g), kuriame yra nedaug (Boc)₂O.

15

B) (2S,4R) N-Boc-meziloksi-4 prolino metilo esteris.

20

Tirpalas, susidedantis iš 22,9g produkto, gauto ankstesniame etape, ištirpinto 250 ml DCM aušinamas iki 0°C. Po lašą pridedama 22,9g mezilo chlorido 10 ml DCM, po to po lašą 9,4g trietilamino, ištirpinto 100 ml DCM ir per naktį paliekama nusistovėti. Išgarinama iki sausumo, pridedama vandens, ekstrahuojama su AcOEt, plaunama vandeniu, sūriu vandeniu ir džiovinama ant magnio sulfato. Po naujo išgarinimo gaunamas aliejus, kuris naudojamas sekančiame etape.

25

30

C) (2S,4S) N-Boc-azid-4 prolino metilo esteris.

35

Šis junginys gaunamas iš junginio, gauto etape (B). 70 ml DMSO tirpinama 15,2g N-Boc-meziloksi-4 prolino metilo esterio ir šildoma esant 90°C 5 val., dalyvaujant 3,05g natrio azido. Aušinama, plaunama vandeniu, ekstrahuojama AcOEt, vėl plaunama vandeniu, sūriu vandeniu, džiovinama ant magnio sulfato. Gautas

aliejus valomas chromatografuojant ant silicio, praplaunant AcOEt/heksano(40/60; t.v.) mišiniu.

$^{\circ}\text{D} = -37,8$ (c=3; chloroformas).

- 5 Literatūros duomenys: $\text{D} = -36,6$ (c=2,8; chloroformas) D. J. Abraham ir kt., J. Med. Chem., 1983, 549, 26.

D) (2S,4S)N-Boc amino-4 prolino metilo esteris.

- 10 8,45g junginio, gauto etape (C) tirpinama 100 ml metanolio, pridedama 500 mg 10% Pd/C ir hidrogenizuojama esant 40°C 18 val. Filtruojamas katalizatorius, išgarinama 1/2 metanolio, pridedama 100 ml 0,5 N HCl, po to išgarinamas metanolio likutis ir pradinis
- 15 produktas, kuris nedalyvavo reakcijoje ekstrahuojamas su AcOEt. Vandeningą fazę apdorojama natrio karbonatu ir frakcija, turinti galutinį produktą (m=4,35g) ekstrahuojama su AcOEt.

- 20 E) (2S,4S)N-Boc(N'-benziloksikarbonilamino)-4 prolino metilo esteris.

- Žaliavos produktas, gautas ankstesniame etape, tirpinamas 15 ml eterio ir 15 ml DCM esant 0°C.
- 25 Pridedama 2,3 g DIPEA, po to 3,03 g benzilo chlorformiato 5ml DCM per 70 min. esant oC. Po 3 val. vakuume kambario temperatūroje išgarinami tirpikliai, pridedama vandens ir etilacetato, organinę fazę plaunama nuosekliai kalio sulfato tirpalu (3 kartus),
- 30 vandeniu (3 kartus), natrio karbonato tirpalu (3 kartus), vandeniu (3 kartus), sūriu vandeniu. Chromatografuojama ant silicio, išplaunant heksano/AcOEt (40/60; t.v.) mišiniu, kad gauti reikiamą produktą.

- 35 $^{\circ}\text{D} = -16,4$ (c=0,3, chloroformas)

F) (2S,4S)N-Boc(N'-benziloksikarbonil-N'-metil)amino-4
prolino metilo esteris.

- 5 2g junginio, gauto ankstesniame etape, tirpinama 20 ml
DGM esant 0°C argono atmosferoje, dalyvaujant 2,25g
metilo jodido. Porcijomis pridedama 170 mg 80% natrio
hidrido, maišoma 90 min. esant 0°C. Ekstrahuojama
vandeniu ir etilacetatu; organinė fazė plaunama
vandeniu, paskui sūriu vandeniu. Chromatografuojama ant
10 silicio, plaunama heksano/AcOEt(50/50; t.v.) mišiniu.
Gaunama 1,55g produkto.

$\alpha_D = -38,8 (c=0,38, \text{chloroformas})$

- 15 G) Dichlor-2',5[(2S,4S)N-(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)N-
(N'-benziloksikarbonil-N'-metil)amino-4
metoksikarbonil-2)pirolidinkarbonilmetil] amino-2
benzofenonas.

- 20 Šis produktas gaminamas įprastais būdais.

$\alpha_D = -22,4 (c=0,37, \text{chloroformas})$.

- 25 H) [((2S,4S)N-benziloksikarbonil-N-metil)amino-4 metok-
sikarbonil-2-pirolidinkarbonil] -2 chlor-5(chlor-2
fenil)-3(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1 hidroksi-3-
indolinas, cis-izomeras.

- 30 Šis produktas gaunamas ciklizuojant su DBU įprastais
būdais. Gaūti kristalai kristalizuojami DCM/izoeteryje.

Lyd.t.=129°C

$\alpha_D = -129 (c=0,321, \text{chloroformas})$

- 35 Izomerinis švarumas HPLC yra 99%.

Junginiai, gauti pavyzdžiuose 109 ir 110 yra naudojami gauti junginius pagal išradimą, aprašytus 5 lentelėje.

5 Pavyzdžio 112 junginys duoda galimybę vėliau gauti pavyzdžių 115 ir 116 junginius, aprašytus 6 lentelėje, o pavyzdžio 114 junginys duoda galimybę gauti pavyzdžio 116b junginį.

10 Pavyzdžio 116b junginys gali būti gautas arba pertvarkant pavyzdžio 114 junginį, arba iš (2S,4S)N-Boc dimetilamino-4 prolinamido, kuris gaunamas tokiu būdu:

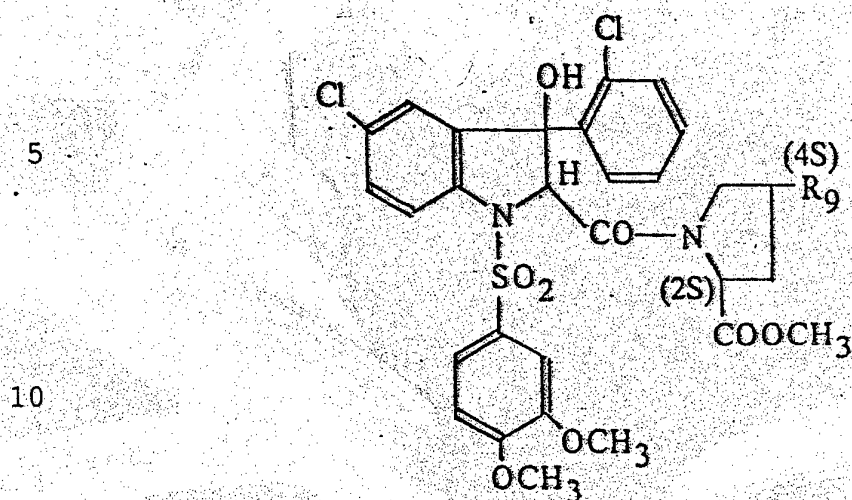
1) gautas metilo(2S,4S)N-Boc amino-4 prolinatas iš metilo (2S,4S)azid-4 prolinato pagal T. R. Webl, J. Org. Chem., 1991, 56, 3009.

2) (2S,4SD)N-Boc dimetilamino-4 metilo prolinatas.

20 4g gauto 1) junginio tirpinama 50 ml acetoneitrilo, pridedama 12,8 ml 30% formalino, po to per 5 min. 3 g natrio cianoborhidrido. Po 2 val pridedama acto rūgšties, kad pasiekti pH 6. Po 3 val. acetoneitrilas išgarinamas, pridedama vandens, kalio karbonatas ir kietas natrio chloridas ekstrahuojami keturiais etilacetato tūriais. Organinė fazė išgarinama, likutis tirpinamas 1N druskos rūgšties tirpale ir ekstrahuojamas su AcOEt. Pridedama kieto natrio karbonato, po to kieto natrio chlorido į vandeninę fazę ir ekstrahuojama su AcOEt. Po išgarinimo likutis chromatografuojamas su silikageliu, išplaunant DCM/MeOH(95/5; t.v.) mišiniu. Gaunamas kietėjantis aliejus.

m=2,1g

Lentelė 5



Pavyzdys	R ₉	$[\alpha]_D^{25}(\text{chloroformas})$
111 cis	-NH ₂	-189,6 c=0,4
112 cis	-NHCOOCH ₂ - 	-174 c=0,24
113 cis	-NHCH ₃	-152,6 c=0,28
114 cis	-N(CH ₃) ₂	-191 c=0,19

15 IR(DCM): 1755 cm⁻¹, 1695 cm⁻¹

3) 534g esterio, gauto pagal 2), tirpinama 4 ml MeOH ir 48 val. kambario temperatūroje apdorojama 116 mg natrio šarmo, ištirpinto 1 ml vandens. Parūgštinant 0,5 N druskos rūgštimi iki pH 3,5 išgarinama iki sausumo. Likutis džiovinamas acetotropiškai, esant benzolo (5 kartus), paskui džiovinama vakuume 8 val. Pridedama 2 ml DMF ir 3 ml DCM ir aušinama iki 0°C. Pridedama 865 mg BOP ir DIPEA, neutralizuojant reakcijos terpę. Po 15 min. du kartus per 30 min. įpurškiamas dujinis amoniakas. Po 2 val. kambario temperatūroje išgarinamas DCM, pridedama karbonizuoto vandens, natrio chlorido, paskui ekstrahuojama 4 tūriais AcOEt. Po išgarinimo

20

25

likutis chromatografuojamas ant silicio. Išplaunama DCM/MeOH/NH₄OH (84,5/15/0,5; t.v.), gauta kieta medžiaga (m=185 mg) perkristalizuojama DCM/izoeterio mišinįje.

5

Fc=183-186°C

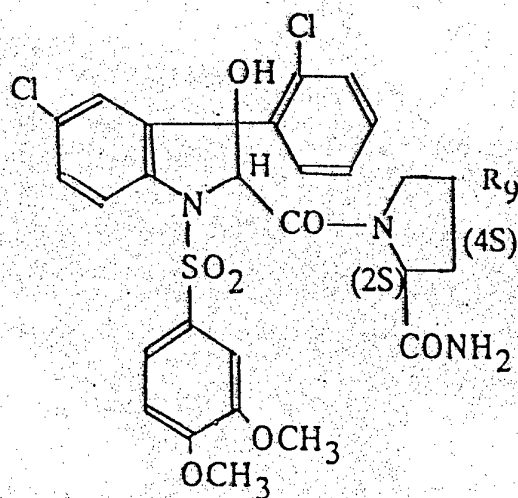
$\alpha_D = -63,1 (c=0,24, \text{chloroformas})$

Lentelė

10

15

20



Pavyzdys	R ₉	$\alpha_D(\text{chloroformas})$
115 cis	$-\text{NHCOOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-151 c=0,27
116 cis	$-\text{NH}_2$	-161,4 c=0,26
116 bis cis	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

PAVYZDYS 117.

25 N-(karboksi-2 etil)-N-etil(chlor-2 fenil)-3-chlor-5(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1 hidroksi-3 indolin-2 karboksiamido cis-izomero dekarboksilinimas

I 20 ml THF argono terpėje dedama 630 mg junginio gauto pavyzdyje 41, po to pridedama 101 mg N-metilmorfolino esant -15°C ir 118 g izobutilo chlorformiato. Po 5 min.

30

maišymo pridedama 127 mg N-hidroksipiridin-2 tiono, 101 mg TFA ir maišant išlaikoma 15 min. prie -15°C , po to pridedama 900 mg tretinio butilmerkaptano ir išlaikoma kambario temperatūroje. Po to reakcijos terpė 1,5 val
5 švitinama Tungsteno lempa (150 W). Terpė koncentruojama, plaunama vandeniu, ekstrahuojama DCM, džiovinama ir koncentruojama. Likutis chromatografuojamas ant silicio, išplaunant DCM/AcOEt (95/5; t.v.) mišiniu.

10 $m=300$ mg, $\text{Lyd.t.}=215^{\circ}\text{C}$.

Šis junginys panašus į pavyzdžio 125 junginį, aprašytą paraiškoje Europos patentui EP 469984. Jis turi cis-
15 konfigūraciją apie indolino 2,3 jungtis.

PAVYZDYS 118.

((2R)karboksimetil-2-pirolidinkarbonil)-2-chlor-
20 5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1 hidroksi-3-indolino cis-izomero dekarboksilinimas.

Veikiama kaip ankstesniame pavyzdyje, pradiniu produktu naudojant junginį, gautą pavyzdyje 102. Gautas
25 produktas perkristalizuojamas DCM/izoeterio mišinyje.

$\text{Lyd.t.}=215-220^{\circ}\text{C}$

$^{\circ}\text{D}=-214,5$ ($c=0,2$, chloroformas)

30 Šis junginys tai ((2S)metil-2-pirolidinkarbonil)-2-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4 fenilsulfonil)-1-hidroksi-3 indolinas, cis-izomeras.

PAVYZDYS 119.

(Karboksi-2-pirolidinkarbonil)-2-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolino cis-izomero dekarboksilimas.

Veikiama kaip ankstesniame pavyzdyje, pradiniu produktu naudojant junginį, gautą pavyzdyje 28. Gaunamas produktas perkristalizuojamas izoeterio/DCM mišinyje.

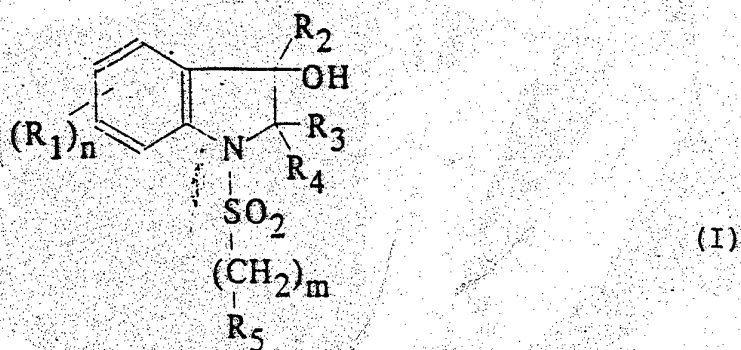
Lyd.t.=263°C

$\alpha_D = -201,5 (c=0,2; \text{chloroformas})$

Šis junginys - tai pirolidinkarbonil-2-chlor-5(chlor-2-fenil)-3(dimetoksi-3,4-fenilsulfonil)-1-hidroksi-3-indolinas, cis-izomeras.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Indolino su amidine funkcija dariniai struktūrinės formulės:



kurioje - R_1 tai halogeno atomas, alkilas C_1-C_4 , hidroksilas, alkoksilas C_1-C_4 , benziloksigrupė, ciano grupė, trifluormetilo grupė, nitro grupė arba amino grupė;

- R_2 tai alkilas C_1-C_6 , cikloalkilas C_3-C_7 , cikloalkenilas C_5-C_7 , fenilas, nepakeistas arba pakeistas viena ar kelis kartus alkilu C_1-C_4 , alkoksilu C_1-C_4 , halogenu, trifluormetilo grupė, amino grupė, arba R_2 tai nitrofenilas, nepakeistas arba pakeistas vieną kartą trifluormetilo grupė arba vieną ar kelis kartus alkilu C_1-C_4 arba halogenu;

- R_3 tai vandenilio atomas;

- R_4 tai karbamoilo grupė su formule $CONR_6R_7$;

- R_5 tai alkilas C_1-C_4 ; 1-naftilas; 2-naftilas; 5-dimetilamino-1-naftilas; fenilas, nepakeistas arba pakeistas vienu ar keliais pakaitais, parinktais iš halogeno, alkilo C_1-C_4 , trifluormetilo grupės, amino

grupės, laisvos ar pakeistos vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 , hidroksilo, alkoksilo C_1-C_4 , alkenoksilo C_2-C_4 , alkiltio C_1-C_4 trifluormetoksigrupės, benziloksi grupės, ciano grupės, karboksi grupės, alkoksikarbonilo grupės

5 C_1-C_4 , karbamoilo grupės, laisvos arba pakeistos vienu arba dviem alkilais C_1-C_4 , arba alkilamido grupės C_1-C_4 ; arba R_5 nitrofenilas, nepakeistas ar pakeistas vieną kartą trifluormetilo grupe arba alkenoksilu C_2-C_4 , arba vieną ar kelis kartus halogenu, alkilu C_1-C_4 , alkoksilu

10 C_1-C_4 , alkiltio C_1-C_4 , trifluormetoksi grupe arba benziloksi grupe;

- R_6 tai alkilas C_1-C_6 , arba R_6 panašus į R_7 ;

15 - R_7 tai piperidin-4-il grupė, azetidin-3-il grupė, tos grupės pakeistos arba nepakeistos prie azoto alkilu C_1-C_4 , benziloksikarbonilu arba alkoksikarbonilu C_1-C_4 ; grupė $(CH_2)_r$, taip pat pakeista 2-,3- arba 4-piridil grupe, arba hidroksilo grupe, arba amino grupe, laisva

20 ar pakeista vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 , karboksilo grupe, alkoksikarbonilo grupe C_1-C_4 , benziloksikarbonilo grupe, karbamoilo grupe, laisva ar pakeista vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 ;

25 - arba R_6 ir R_7 kartu su azoto atomu, su kuriuo jos sujungtos, sudaro vieną heterociklą, parinktą iš: morfolino, tiomorfolino, tiazolidino arba 2,2-dimetiltiazolidino, nepakeisto ar pakeisto R_8 ; piperazino, nepakeisto ar pakeisto 4 padėtyje R''_8

30 grupe; monoazotinio, neprisotinto ciklo su 5 grandimis, pakeisto R arba monoazotinio prisotinto ciklo su 3,4,5,6 ar 7 grandimis, pakeisto R_8 ir R_9 ;

- R_8 tai R'_8 arba grupė $(CH_2)_r$, taip pat pakeista

35 hidroksilu arba amino grupe, laisva ar pakeista vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 ;

- R'_8 tai grupė $(CH_2)_q$ taip pat pakeista karboksilo grupe, alkoksikarbonilo grupe C_1-C_4 , benziloksikarbonilo grupe, karbamoilo grupe, laisva ar pakeista hidroksilu arba vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 , arba aminokarbotiolo grupe, laisva ar pakeista vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 ;

- R''_8 tai R'_8 arba grupė $(CH_2)_2NH_2$, laisva ar pakeista vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 ;

- R_9 tai vandenilis, halogenas, $(CH_2)_2OR_{10}$ grupė, $(CH_2)_2NR_{11}R_{12}$ grupė, $(CH_2)_sCONR_{11}R'_{11}$, azido grupė;

- R_{10} tai vandenilis, alkilas C_1-C_4 , mezilas arba tozilas;

- R_{11} , R'_{11} ir R_{12} kiekvienas iš jų tai vandenilis arba alkilas C_1-C_4 arba R_{11} tai vandenilis, o R_{12} tai benziloksikarbonilas arba alkoksikarbonilas C_1-C_4 ;

- $n = 0, 1$ arba 2 ;

- $m = 0, 1$ arba 2 ;

- $p = 4, 5$ arba 6 ;

- $q = 0, 1, 2$ arba 3 ;

- $r = 0, 1, 2$ arba 3 su apribojimu, kad r nelygu nuliui, kai R_8 arba R_9 yra alfa padėtyje intracikliniame amidiniame azote;

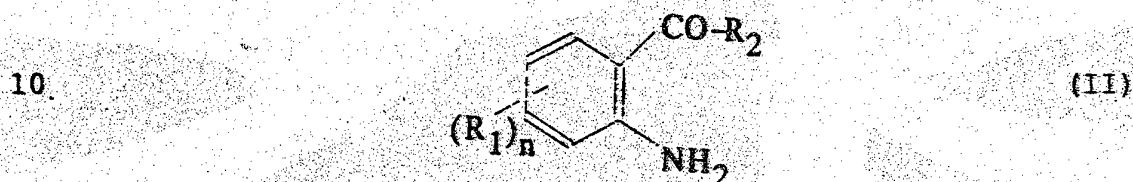
- $s = 0$ arba 1 ,

taip pat atitinkamos druskos, pasižyminčios farmakologiniu aktyvumu.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R_1 tai chloro ar bromo atomas arba metoksi grupė, o $n = 1$.
- 5 3. Junginys pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R_2 tai chlorfenilas arba metoksi-fenilas arba cikloheksilas.
- 10 4. Junginys pagal vieną iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R_3 tai fenilas, pakeistas padėtyse 3 ir 4 arba 2 ir 4 metoksilo grupe, arba R_3 tai fenilas, pakeistas padėtyje 4 metilu.
- 15 5. Junginys pagal vieną iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame $m=0$.
- 20 6. Junginys pagal vieną iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R_4 tai $CONR_6R_7$, o NR_6R_7 tai pirolidono grupė, pakeista padėtyje 2 grupe $(CH_2)_q$, taip pat pakeista karboksilo grupe arba karbamoilo grupe, kai $q=0,1,2$ arba 3; arba NR_6R_7 tai piperidino grupė, pakeista padėtyje 4 amino grupe, alkilamino grupe C_1-C_4 arba dialkilamono grupe C_1-C_4 ; arba NR_6R_7 tai tiazolidino grupė, pakeista grupe $(CH_2)_q$, taip pat
- 25 pakeista karboksilo grupe arba karbamoilo grupe, kai $q=0,1,2$ arba 3; arba NR_6R_7 tai pirolidino grupė, pakeista padėtyje 2 grupe $(CH_2)_q$, taip pat pakeista karboksilo grupe arba karbamoilo grupe, ir pakeista padėtyje 4 amino grupe, alkilamino grupe C_1-C_4 arba
- 30 dialkilamino grupe C_1-C_4 ; arba NR_6R_7 tai alkilas C_1-C_4 , o R_7 tai viena grupė $(CH_2)_r$, taip pat pakeista karboksilo grupe arba karbamoilo grupe, kai $r=1,2$ arba 3.
- 35 7. Junginys pagal vieną iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra cis-izomero pavidalu, kuriame R_2 ir R_4 yra vienoje indolino ciklo pusėje.

8. Junginio (I), nurodyto 1 punkte, gavimo būdas, b e-
s i s k i r i a n t i s t u o, k a d

a) reakcija vyksta tarp 2-aminofeono darinio, kurio
bendra formulė:



15 kurioje R_1 , R_2 ir n turi 1 punkte nurodytas reikšmes, ir
sulfonilo darinio, kurio bendra formulė:

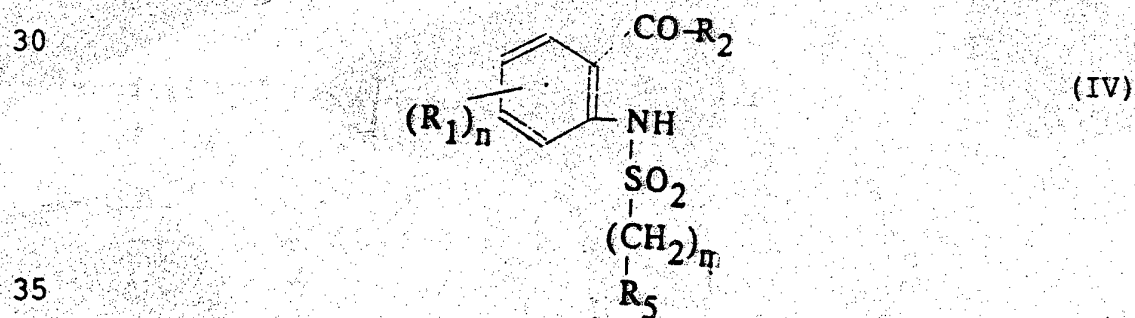


kurioje

- Hal tai halogenas, paprastai chloras arba bromas,

25 - m ir R_5 turi reikšmes, nurodytas 1 punkte,

b) tokiu būdu gautą junginį formulės:



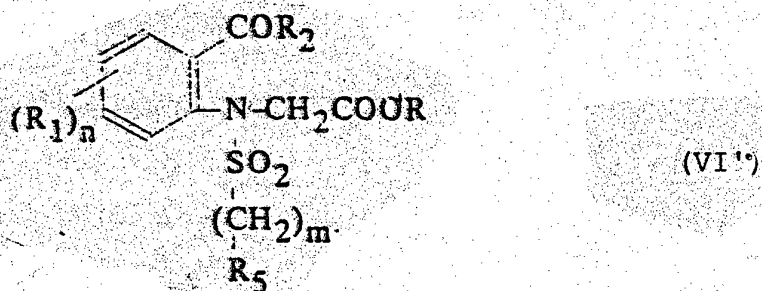
apdoroja halogenizuotais žemiau nurodytos formulės dariniais:



kurioje

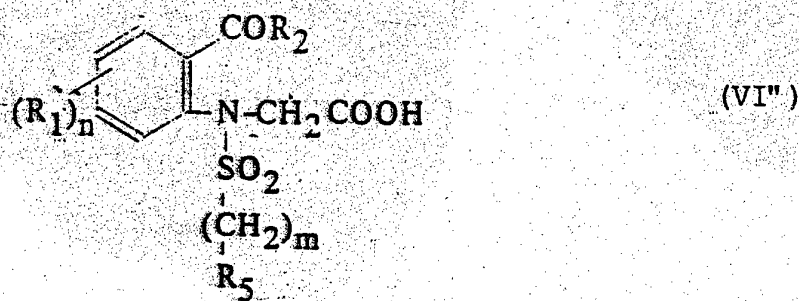
- Hal' tai halogenas, paprastai bromas, o A tai grupė NR_6R , arba grupė OR, kurioje R tai tretinis butilas arba benzilas;

c) esant reikalui, kai A tai OR grupė, nuo tokiu būdu gaunamo esterio, kurio formulė:

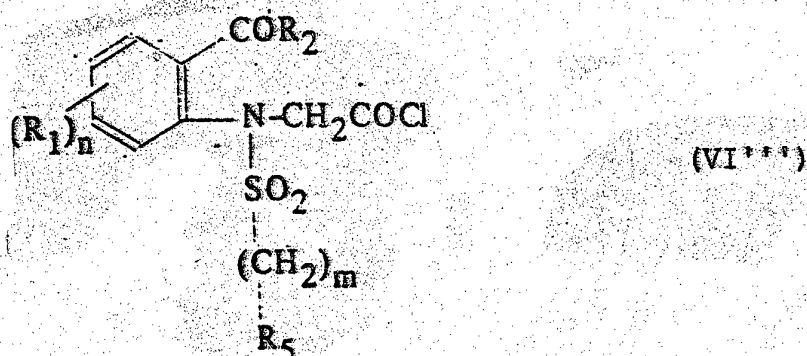


nuima apsaugą įprastomis sąlygomis;

d) esant reikalui, rūgštį, gautą etape (c) formulės:

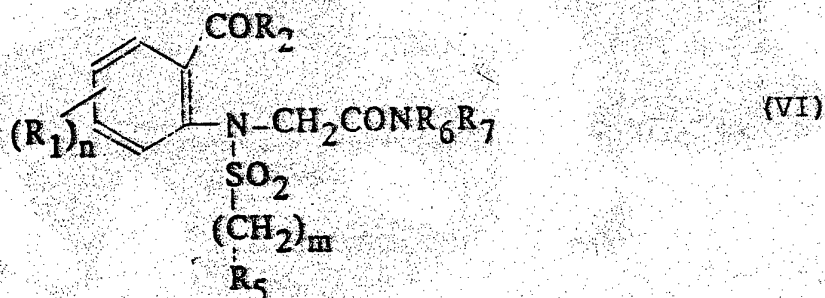


arba rūgšties chloranhidridą formulės:



apdoroja junginiu NR_6R_7 atitinkamais būdais, naudojant amidinius junginius;

15 e) junginius, gautus etape (b) arba etape (d) formulės:



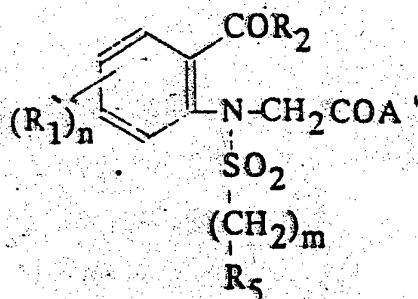
25 ciklizuoja šarminėje terpėje gaunant junginį (I) pagal 1 punktą;

f) gali būti atskiriami junginio (I) cis- ir trans-izomerai ir taip pat gali būti atskiriami enantiomerai.

30

35

9. Junginys, turintis formulę:



10 kurioje

- A tai grupė, parinkta iš NR_6R_7 , hidroksilo, tretinio butiloksilo arba benziloksi grupių; kur - R_1 tai halogeno atomas, alkilas $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroksilas, alkoksilas $\text{C}_1\text{-C}_4$, benziloksi grupė, ciano grupė, trifluormetilo grupė, nitro grupė arba amino grupė;

- R_2 tai alkilas $\text{C}_1\text{-C}_6$, cikloalkilas $\text{C}_3\text{-C}_7$, cikloalkenas $\text{C}_5\text{-C}_7$, fenilas, nepakeistas arba pakeistas viena ar kelis kartus alkilu $\text{C}_1\text{-C}_4$, alkoksilu $\text{C}_1\text{-C}_4$, halogenu, trifluormetilo grupe, amino grupe, arba R_2 tai nitrofenilas, nepakeistas arba pakeistas viena kartą trifluormetilo grupe arba viena ar kelis kartus alkilu $\text{C}_1\text{-C}_4$, alkoksilu $\text{C}_1\text{-C}_4$ arba halogenu;

- R_5 tai alkilas $\text{C}_1\text{-C}_4$; 1-naftilas; 2-naftilas; 5-dimetilamino-1-naftilas; fenilas, nepakeistas arba pakeistas vienu ar keliais pakaitais, parinktais iš halogeno, alkilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, trifluormetilo grupės, amino grupės, laisvos ar pakeistos vienu ar dviem alkilais $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroksilo, alkoksilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alkenoksi $\text{C}_2\text{-C}_4$, alkiltio $\text{C}_1\text{-C}_4$, trifluormetoksi grupės, benziloksi grupės, ciano grupės, karboksi grupės, alkoksikarbonilo grupės $\text{C}_1\text{-C}_4$, karbamido grupės, laisvos arba pakeistos vienu arba dviem alkilais $\text{C}_1\text{-C}_4$, arba alkilamido grupės $\text{C}_1\text{-C}_4$; arba R_5 nitrofenilas, nepakeistas ar pakeistas viena kartą trifluormetilo grupe arba alkenoksilu $\text{C}_2\text{-C}_4$,

arba vieną ar kelis kartus halogenu, alkilu C_1-C_4 , alkoksilu C_1-C_4 , alkiltio C_1-C_4 , trifluormetoksi grupe arba benziloksi grupe;

5 - R_6 tai alkilas C_1-C_6 , arba R_6 panašus į R_7 ;

- R_7 tai piperidin-4-il grupė, azetidin-3-il grupė, tos grupės pakeistos arba nepakeistos prie azoto alkilu C_1-C_4 , benziloksikarbonilu arba alkoksikarbonilu C_1-C_4 ; grupe (CH_2) taip pat pakeista 2-, 3- arba 4-piridil grupe, arba hidroksilo grupe, arba amino grupe, laisva ar pakeista vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 , karboksilo grupe, alkoksikarbonilo grupe C_1-C_4 , benziloksikarbonilo grupe, karbamoilo grupe, laisva ar pakeista vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 ;

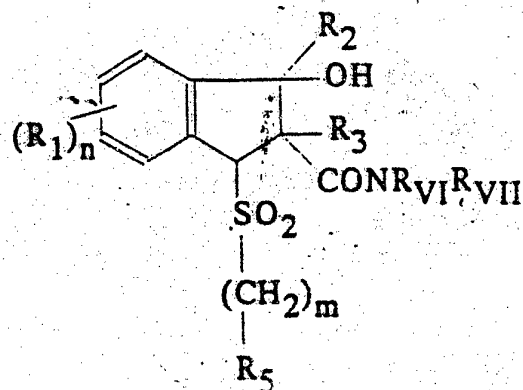
- arba R_6 ir R_7 kartu su azoto atomu, su kuriuo jos sujungtos, sudaro vieną heterociklą, parinktą iš: morfolino, tiomorfolino, tiazolidino arba 2,2-dimetiltiazolidino, nepakeisto ar pakeisto R_8 ; piperazino, nepakeisto ar pakeisto padėtyje 4 R'^8 ; monoazotinio, neprisotinto ciklo su 5 grandimis, pakeisto R_8 arba monoazotinio prisotinto ciklo su 3, 4, 5, 6 ar 7 grandimis, pakeisto R_8 ir R_9 ;

25 - R_8 tai R'^8 arba grupė $(CH_2)_r$, taip pat pakeista hidroksilu arba amino grupe, laisva ar pakeista vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 ;

30 - R'^8 tai grupė $(CH_2)_q$, taip pat pakeista karboksilo grupe, alkoksikarbonilo grupe C_1-C_4 , benziloksikarbonilo grupe, karbamoilo grupe laisva ar pakeista hidroksilu arba vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 , arba aminokarbotiolo grupe, laisva ar pakeista vienu hidroksilu arba vienu ar dviem alkilais C_1-C_4 ;

- R⁸ tai R'⁸ arba grupė (CH₂)₂NH₂, laisva ar pakeista vienu ar dviem alkilais C₁-C₄;
- R₉ tai vandenilis, halogenas, (CH₂)_rOR₁₀ grupė, (CH₂)_rNR₁₁R₁₂ grupė, (CH₂)_sCONR₁₁R'₁₁, azido grupė;
- R₁₀ tai vandenilis, alkilas C₁-C₄, mezilas arba tozilas;
- R₁₁, R'₁₁ ir R₁₂ kiekvienas iš jų tai vandenilis arba alkilas C₁-C₄ arba R₁₁ tai vandenilis, o R₁₂ tai benziloksikarbonilas arba alkoksikarbonilas C₁-C₄;
- n = 0,1 arba 2;
- m = 0,1 arba 2;
- p = 4,5 arba 6;
- q = 0,1,2 arba 3;
- r = 0,1,2 arba 3 su apribojimu, kad r nelygu nuliui, kai R₈ arba R₉ yra alfa padėtyje intracikliniame amidiniame azote;
- s = 0 arba 1.

10. Junginio (I)', turinčio formulę:

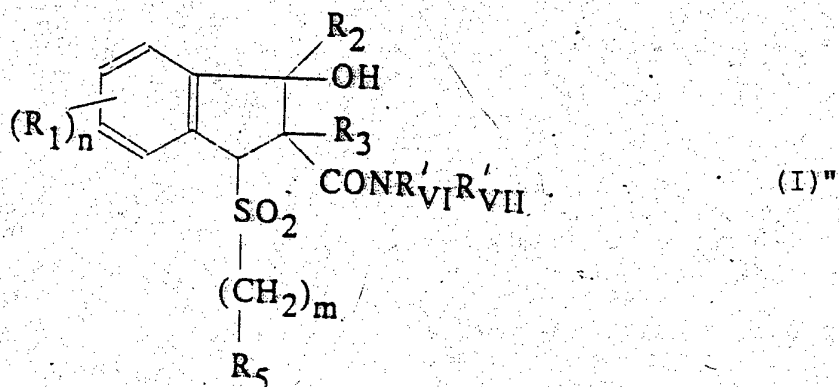


kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , m ir n yra tokie patys kaip nurodyta 1 punkte, junginyje (I),

- R_{VI} tai alkilas C_1-C_6 ;

- R_{VII} tai grupė $(CH_2)_rCOOH$, kai $r=1,2$ arba 3 ,

- arba R_{VI} ir R_{VII} kartu su azoto atomu, su kuriuo jos sujungtos, sudaro vieną heterociklą, parinktą iš: tiazolidino arba 2,2-dimetiltiazolidino, pakeisto grupe $(CH_2)_qCOOH$; piperazino, pakeisto padėtyje 4 grupe $(CH_2)_qCOOH$; neprisotinto monoazotinio ciklo su 5 grandimis, pakeisto grupe $(CH_2)_qCOOH$; prisotinto monoazotinio ciklo su 3,4,5,6 arba 7 grandimis, pakeisto grupe $(CH_2)_qCOOH$, $q=0,1,2$ arba 3 , panaudojimas gauti junginius pagal formulę (I)", tokios pat konfigūracijos apie indolino jungtis 2,3, kaip ir pradiniam produkte:



kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , m ir n tokie patys, kaip nurodyta anksčiau,

- R'_{VI} tai alkilas C_1-C_6 ;

- R'_{VII} tai grupė $(CH_2)_qH$,

- arba R'_{VI} ir R'_{VII} kartu su azoto atomu, su kuriuo jos sujungtos, sudaro vieną heterociklą, parinktą iš:

tiazolidino arba 2,2-dimetiltiazolidino, pakeisto grupe $(CH_2)_qH$, piperazino, pakeisto padėtyje 4 grupe $(CH_2)_qH$, neprisotinto monoazotinio ciklo su 5 grandimis pakeisto grupe $(CH_2)_qH$, prisotinto monoazotinio ciklo su 3,4,5,6
5 ir 7 grandimis, pakeisto grupe $(CH_2)_qH$.

FIG. 2

BMR Pavyzdys 20

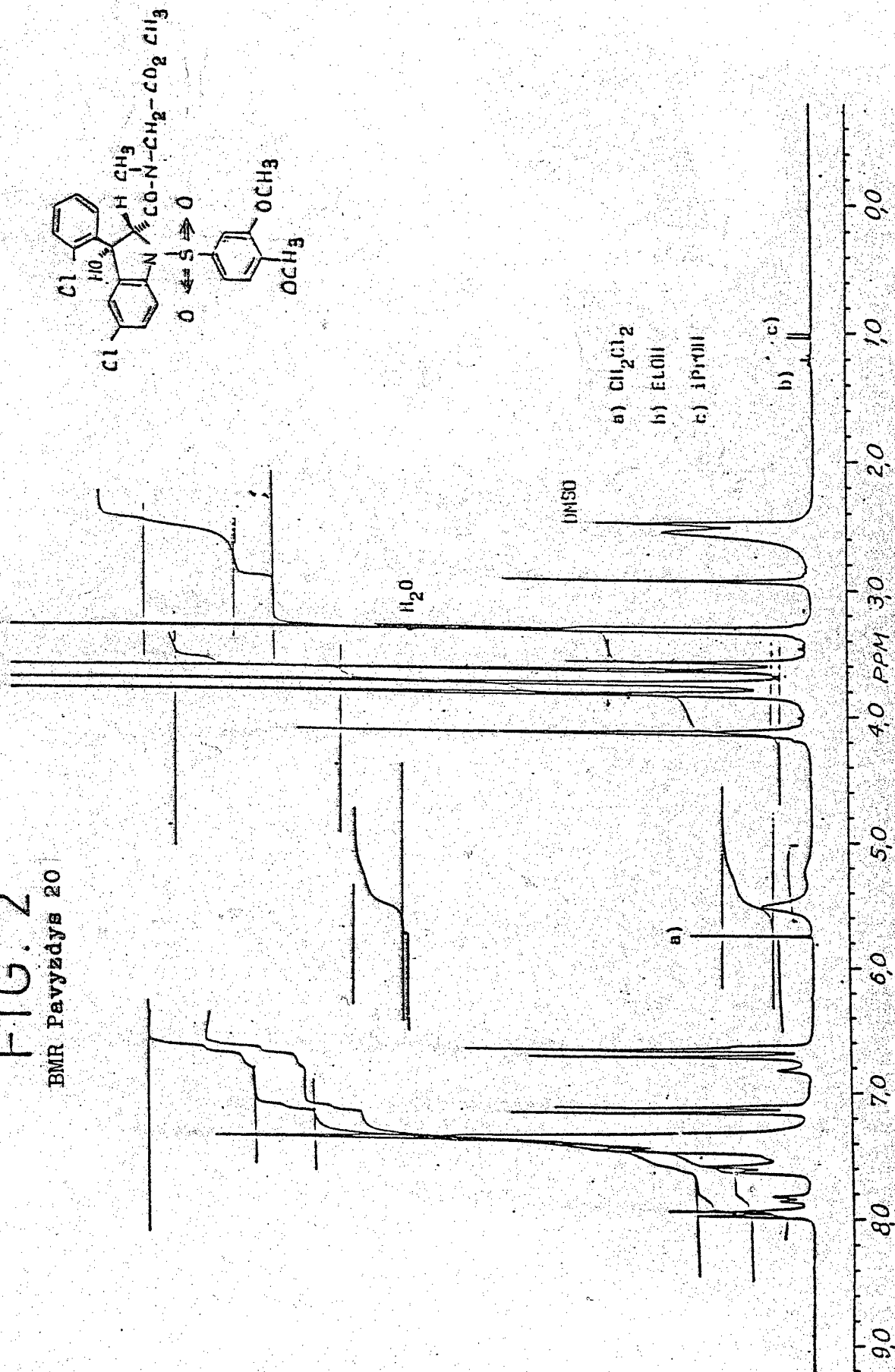


FIG. 3

BMR Pavyzdys 23

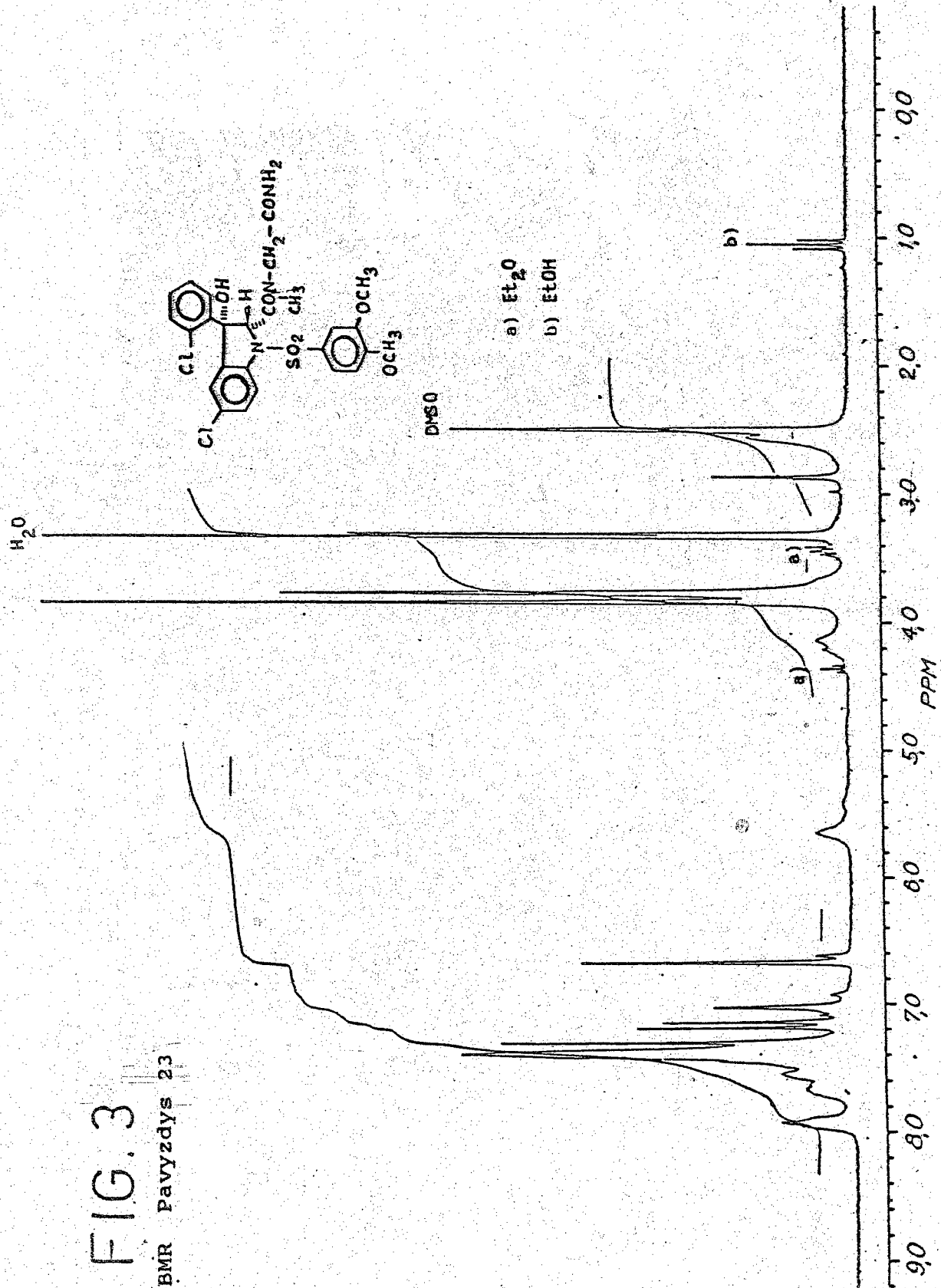
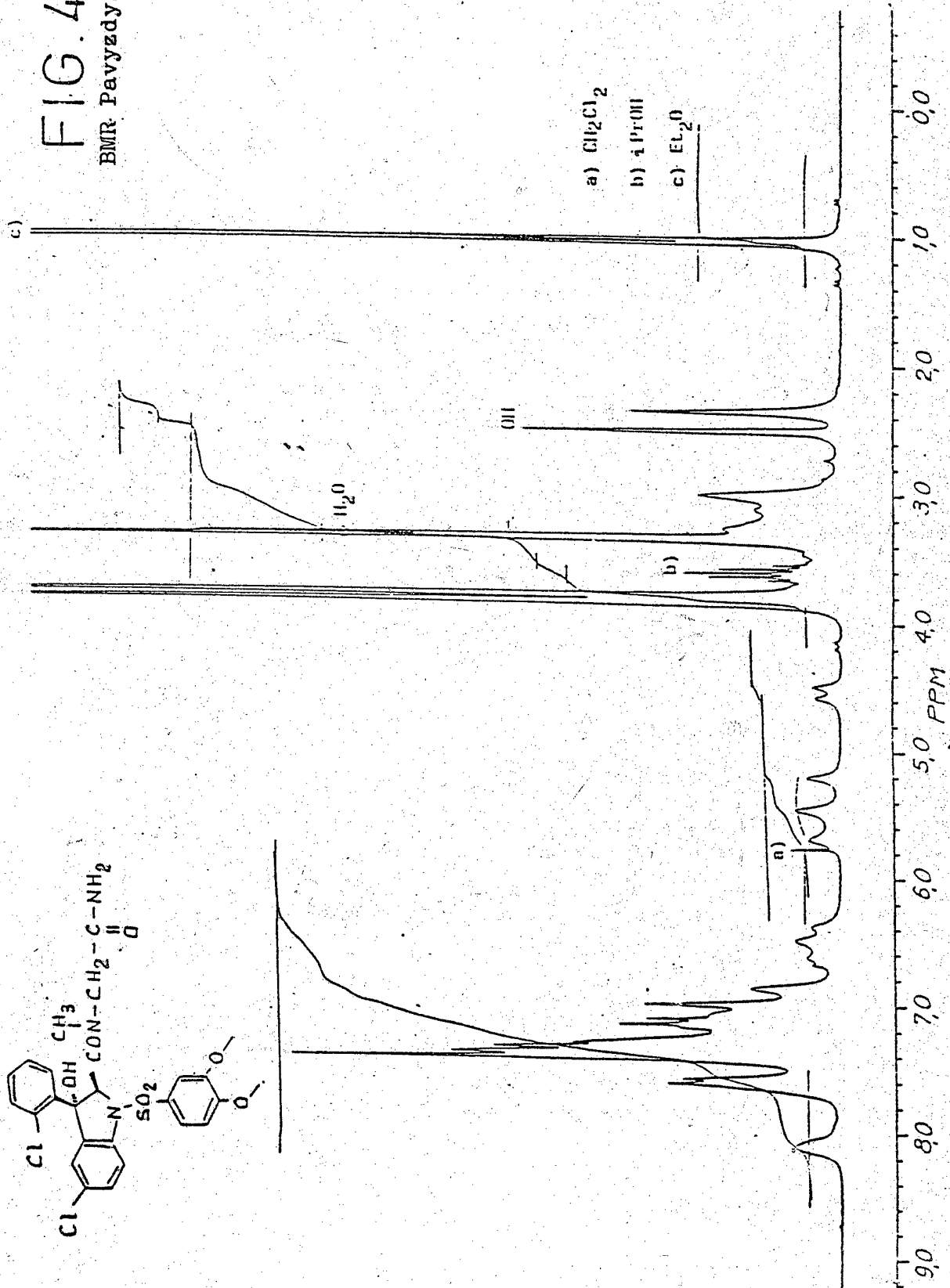


FIG. 4

BMR Pavyzdys 24



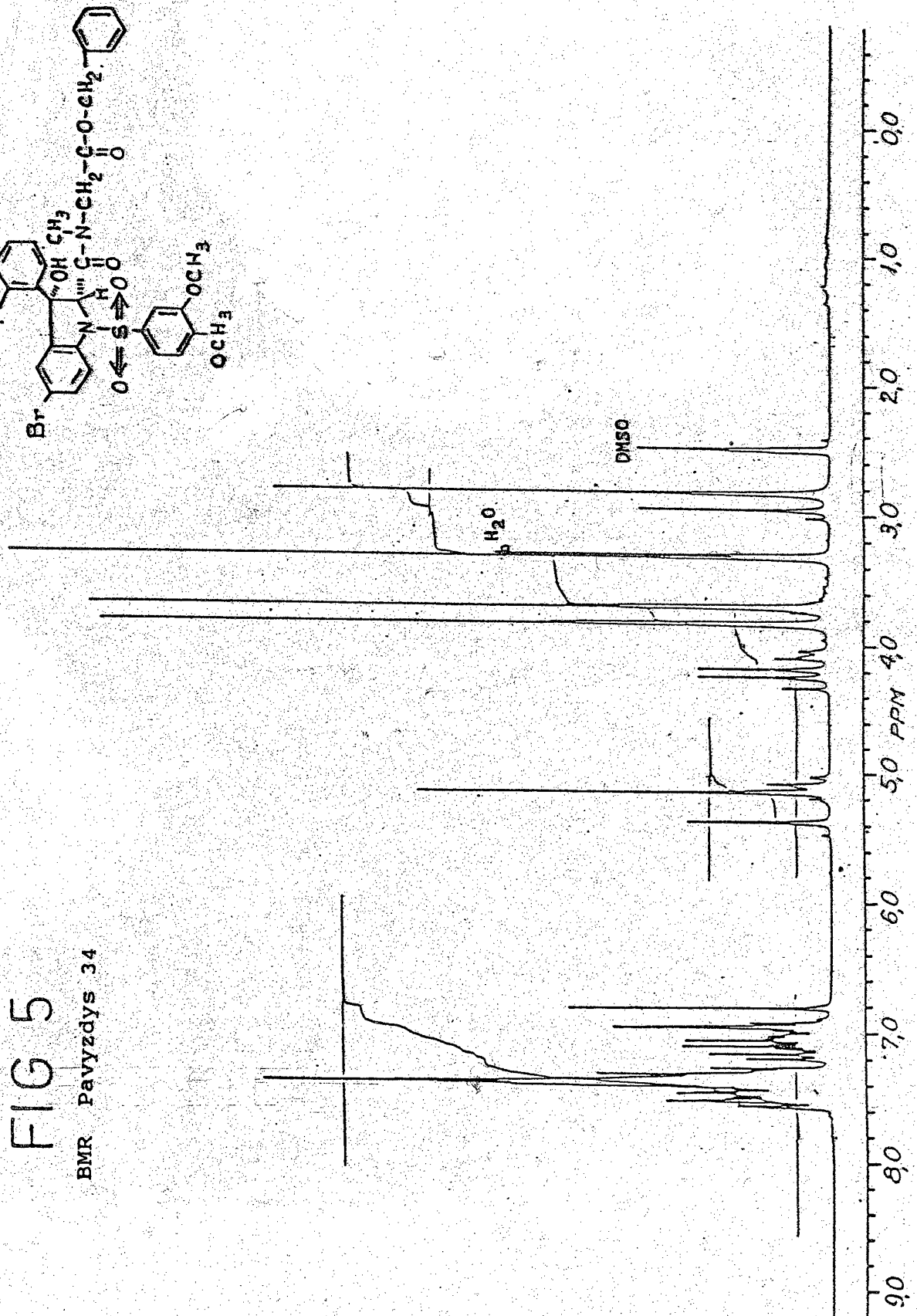


FIG. 6

BMR Pavyzdys 32b

