

(19)



(10) **LT 3072 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3072**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 229/00,
C07C 237/00,
A61K 31/16**

(21) Paraiškos numeris: **IP1092**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 09 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 05 15**

(45) Patento paskelbimo data: **1994 11 25**

(31,32,33) Prioritetas: **07/951,478, 1992 09 25, US**

(72) Išradėjas:

**Pierre Lavallee, CA
Bruno Simoneau, CA**

(73) Patento savininkas:

**BIO-MEGA Boehringer Ingelheim Research Inc., 2100, Rue Cunard, Laval (Quebec), H7S
2G5, CA**

(74) Patentinis patikėtinis:

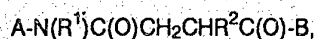
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Reniną Inhibuojantys N-(2-amino-2-oksoetil) butandiamido dariniai

(57) Referatas:

Čia pateikti junginiai apibūdinti formule:



kur A yra R³R⁴NC(O)CH₂, kur, pavyzdžiui, R³ yra vandenilis arba alkilas, o R⁴ yra vandenilis, alkilas arba pakaitą turintis alkilas, toks kaip 2-(2-piridinil)etilas, arba R³ ir R⁴ kartu su azoto atomu, prie kurių jie prijungti, sudaro pirolidiną, piperidiną, morfoliną arba tiomorfoliną; R¹ yra pavyzdžiui, benzilas, alkilas arba pakaitą turintis alkilas, toks kaip cikloheksilmetilas; R² yra, pavyzdžiui, alkilas, cikloalkilmetilas, 1H-imidazol-4-ilmetilas, 4-tiazolil-metilas arba (2-amino-4-tiazolil)metilas; ir B yra renino substrato tarpinės būsenos analogas, pavyzdžiui, 1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/amino grupė. Junginiai inhibuoja renino aktyvumą ir yra skirti hipertonijai ir širdies nepakankamumui gydyti.

Šis išradimas susijęs su junginiais, inhibuojančiais reniną; junginių gavimo būdais; vaistinėmis junginių kompozicijomis; tarpinių junginių gavimo būdais; ir junginių panaudojimo nuo renino priklausomos hipertenzijos ir širdies nepakankamumo gydymui.

Sistemos reninas-angiotenzinas fiziologinis vaidmuo - reguliuoti kraujospūdį ir palaikyti natrio bei tūrio homeostazę. Svarbiausia grandis šioje sistemoje yra polipeptido angiotenzinogeno virtimas į dekaeptidą angiotenziną I (AI), kuris toliau skaldomas, susidarant oktapeptidui angiotenzinui II(AII). Šis oktapeptidas - stipriai veikiantis vazokonstriktorius bei aldosterono sekrecijos stimulatorius yra svarbus hipertenzijos atveju, todėl jis yra kaip taikinytas tobulinant ir kuriant naujus antihipertoninius agentus.

Vienas iš būdų minėtų agentų paieškoje yra potencialių angiotenziną veikiančio fermento inhibitorių ieškojimas. Tarp kitko, šis fermentas katalizuoja AI virimą į AII. Šis paieškos kelias buvo gana sėkmingas. Daug tokių medžiagų naudojama terapijoje hipertenzijos gydymui. Kitas kelias - rasti renino, aspartilproteazės, skaldančios angiotenzinogeną iki AI, specifinius inhibitorius. Kadangi angiotenzinogenas yra vienintelis žinomas natūralus renino substratas, šis kelias turi perspektyvią kryptį, nes jis veda į potencialias antihipertonines medžiagas, pasižyminčias tik vienu veikimo pobūdžiu.

30 Siekiant minėto tikslo, daug dėmesio skiriama paieškai renino inhibitorių, panašių į tikrąjį natūralų substratą angiotenzinogeną. Kuriami panašūs į substratus, tačiau reninu neskaldomi substrato analogai (t. y. tarpinės būsenos analogai). Žmogaus angiotenzinogene reninas skelia jungtį tarp Leu - Val, o į minėtus analogus įvesta neskeliama vieta. Tokiu būdu

laboratorijoje identifikuoti stipriai veikiantys renino inhibitoriai. Pastaruoju metu, renino inhibitorių sugebėjimas žeminti kraujospūdį ir mažinti plazmos renino aktyvumą patvirtinamas ir klinikoje. Paskutinąją apžvalgą apie renino inhibitorius žr. W. J. Greenlee, Medical Research Reviews, 10, 173 (1990). Nepaisant to, idealių renino inhibitorių paieškose susiduriama su sunkumais; bloga medžiagų rezorbcija, vartojant jas peroraliai, limituotu bioprieinamumu ir greitu pasišalinimu pagrindinai dėl tiriamųjų inhibitorių peptidinės prigimties. Taigi, reikia patogių naudojimui, efektyvių renino inhibitorių.

Šiame darbe pateikti renino inhibitoriai priklauso tarpinės būsenos analogų renino inhibitorių klasei. Jų struktūroje esanti N-(amidometil) sukcinamoil grupė, bei jų nepeptidinė prigimtis ir santykinai nedidelė molekulinė masė pagerina inhibitorių stabilumą, bioprieinamumą ir isisavinimą. Kita šių inhibitorių ypatybė - jų santykinis specifiškumas reninui, lyginant su kitomis aspartil proteazėmis.

Žemiau pateikiamos apžvalgos apibūdina praeities pastangas, ieškant renino inhibitorių, pasižyminčių geromis savybėmis:

Europos patento paraiška Nr.278158; publ. 1988 08 17;

JAV pat.Nr.4839357, išd. 1989 06 13;

Europos patento paraiška Nr.402646; publ. 1990 12 19;

JAV pat. Nr.5001113, išd. 1991 03 19;

Kanados patento paraiška Nr.2025093, publ.
1991 03 13;

JAV pat. Nr.5006511, išd. 1991 04 09;

5

Kanados patento paraiška Nr.2034524, publ.
1991 07 20;

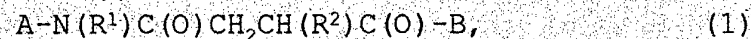
JAV pat. Nr.5055466, išd. 1991 10 08;

10

JAV pat. Nr.5063208, išd. 1991 11 05.

Šiame darbe apibūdinamų junginių struktūra pateikiama
formule 1

15



kur A yra $R^3R^4NC(O)CH_2$, kurioje

20

(a) R^3 yra vandenilis arba žemesnis alkilas ir R^4 yra vandenilis, žemesnis alkilas arba žemesnis alkilas, turintis vieną pakaitą - žemesnį cilkoalkilą, fenilą arba heterociklinį žiedą (toliau žymimą "Het"), kuris yra be pakaitų, su vienu ar dviem pakaitais,
25 penkianaris ar šešianaris žiedas, turintis vieną ar du heteroatomus, parinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir kur kiekvienas pakaitas parinktas nepriklausomai iš grupės, susidedančios iš žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, halogeno, amino arba
30 žemesnio alkilamino;
arba

35

(b) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra R^5R^6N-Alk , kur R^5 ir R^6 kiekvienas yra vandenilis arba žemesnis alkilas ir Alk yra divalentinis alkilo radikalas, susidaręs atskilus dviems vandenilio atomams nuo tiesios ar

šakotos angliavandenilio, turinčio nuo vieno iki šešių atomų, grandinės; arba

(c) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra radikalas $R^{5A}R^{6A}NCH_2CH_2$, kur R^{5A} yra žemesnis alkilas ir R^{6A} yra piperidinokarbonilas, morfolinokarbonilas, tiomorfonilokarbonilas arba 4-(žemesnis alkil)-1-piperazinilokarbonilas; arba

10 (d) R^3 yra žemesnis alkilas, R^4 yra $QC(O)(CH_2)_m$, kur Q yra piperidinas, morfolinas, tiomorfolinas, piperazinas arba 4-(žemesnis alkil)-1-piperazinilas ir m yra skaičiai 1 arba 2; arba

15 (e) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra žemesnis alkoksilas; arba

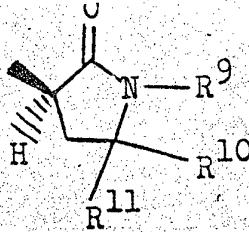
(f) R^3 ir R^4 kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro pirolidina, piperidina, 4-hidroksi-1-piperidinila, 4-(žemesnis alkoksi)-(žemesnis alkoksi)-1-piperidinila, morfolina, tiomorfolina, piperazina arba 4-(žemesnis alkil)-1-piperazinila; R^1 yra (1-8C) alkilas arba žemesnis alkilas su vienu pakaitu, kuris yra žemesnis cikloalkilas, 1-(žemesnis alkil)-(žemesnis cikloalkil), biciklo/2.2.1./-hept-2-ilas, fenilas, 2-(žemesnis alkil)fenilas, 2-(žemesnis alkoksi)fenilas, 2-halogenfenilas, 4-(žemesnis alkil)fenilas, 4-(žemesnis alkoksi)fenilas, 4-halogenfenilas, 3,5-di(žemesnis alkil)fenilas, (3,4-metilendioksi)fenilas, 30 1-naftilas, 2-naftilas arba Het, kur Het apibūdinamas aukščiau;

R^2 yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas, benzilas arba Het- CH_2 , kur Het apibūdinamas aukščiau;

35 ir B yra tarpinės būsenos analogas formulės $NHCH(R^7)CH(OH)-Z$, kur R^7 yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas, benzilas, /4-(žemesnis alkil)fenil/

metilas, /4-žemesnis alkoksi)fenil/metilas, arba (4-halogenfenil)metilas, ir Z yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas, C(O)OR⁸, kur R⁸ yra žemesnis alkilas, radikalas formulės 2

5



10

2

15 kur R⁹ yra žemesnis alkilas, ir R¹⁰ bei R¹¹ kiekvienas yra vandenilis ar žemesnis alkilas, /(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio/metilas arba CH(OH)R¹², kur R¹² yra žemesnis alkilas arba žemesnis cikloalkilas su išlyga, (1) kad asimetrinis anglies atomas, turintis R⁷ yra (S) konfigūracijos, (2) kad, kai Z yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas arba formulės 2 radikalas, minėtas aukščiau, tada simetrinis anglies atomas, turintis hidroksilą radikale NHCH(R⁷)CH(OH), yra (S) konfigūracijos, (3) kad, kai Z yra C(O)OR⁸, kur R⁸ yra žemesnis alkilas arba, kai Z yra /(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio/metilas, tada asimetrinis anglies atomas, turintis hidroksilą radikale NHCH(R⁷)CHOH, yra (R) konfigūracijos, ir (4) kad, kai Z yra CH(OH)R¹², kur R¹² yra žemesnis alkilas arba žemesnis cikloalkilas, tada asimetrinis anglies atomas, turintis hidroksilus radikaluose NHCH(R⁷)CH(OH) ir Z, yra atitinkamai (R) ir (S) konfigūracijų;

su papildoma išlyga, kad anglies atomas, turintis R², yra (R) konfigūracijos, išskyrus, kai R² yra CH₂-Het, kur Het turi azotą atomą prijungimo vietoje, ir/ar Het turi sieros atomą šalia atomo (C ar N) prijungimo vietoje;

35

Het jungiant prie metileno (CH_2), šios išimties atveju anglies atomas, turintis R^2 , yra (S) konfigūracijos; arba

5 terapinių požiūriu tinkamos rūgščių druskos.

Šiame pateiktame darbe pirmenybę turi grupė junginių, apibūdintų formule 1, kur A yra $\text{R}^3\text{R}^4\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2$, kurioje

10 (a) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra žemesnis alkilas, turintis vieną pakaitą - fenilo grupę, arba Het, kuris apibūdintas aukščiau;

(b) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra $\text{R}^5\text{R}^6\text{N-Alk}$, kur R^5 ir R^6 kiekvienas yra žemesnis alkilas ir Alk apibūdintas aukščiau;

15

(c) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra $\text{R}^{5A}\text{R}^{6A}\text{NCH}_2\text{CH}_2$, kur R^{5A} yra žemesnis alkilas ir R^{6A} yra piperidino-karbonilas, morfolinokarbonilas arba 4-metil-1-piperazinilkarbonilas; arba

20

(d) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra 2-morfolino-2-oksoetilās, 3-morfolino-3-oksopropilas arba 3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oksopropilas; arba

25

(e) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra žemesnis alkoksilas; arba

(f) R^3 ir R^4 kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro pirolidiną, piperidiną, 4-hidroksil-1-piperidinilą, 4-(metoksi-metoksi)-1-piperidinilą, morfoliną, tiomorfoliną arba 4-metil-1-piperazinilą;

30

35

R^1 yra (1-8C)alkilas arba žemesnis alkilas, turintis vieną pakaitą, kuris yra žemesnis cilkoalkilas, 1-

- (žemesnis alkil)-(žemesnis cikloalkilas), biciklo/2.2.1/hept-2-ilas. fenilas. 2-metilfenilas, 2-fluorfenilas, 4-metilfenilas, 4-metoksifenilas, 4-chlorfenilas, 4-fluorfenilas, 3,5-dimetilfenilas, (3,4-metilendioksi)fenilas, 1-naftilas. 2-naftilas arba Het, kur Het apibūdintas aukščiau;
- R² yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil) metilas, benzilas, 1H-imidazol-2-ilmetilas, 1H-imidazol-4-ilmetilas, (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilas, 2-tienilmetilas, 2-oksazolilmetilas, 2-tiazolilmetilas, 4-tiazolilmetilas, (2-metil-4-tiazolil)metilas, (2-amino-4-tiazolil)metilas, /2-(metilamino)-4-tiazolil/metilas, 2-piridinilmetilas arba 3-piridinilmetilas; ir
- 15 B yra apibūdintas aukščiau; arba terapiniu požiūriu tinkamos rūgščių druskos.
- Grupė junginių, kuriems skiriama didesnė pirmenybė, apibūdinti formule 1, kur A yra R³R⁴NC(O)CH₂, kur R³ yra metilas, etilas arba propilas ir R⁴ yra metilas, etilas. propilas, 1,1-dimetiletilas, 2-(dimetilamino)etilas arba Het-(CH₂)_n, kur Het yra 2-pirolilas, 2-furanilas, 2-tienilas, 1H-imidazol-2-ilas, 1H-imidazol-4-ilas, 2-izoksazolilas, 2-tiazolilas, 4-tiazolilas, 2-amino-4-tiazolilas, morfolinas, 4-metil-1-piperazinilas, 2-piridinilas, 3-piridinilas, 4-piridinilas arba 2-pirimidinilas ir n yra skaičiai 1, 2 arba 3; arba
- 20 R³ yra metilas ir R⁴ yra 2-/metil(morfolinokarbonil)-amino/etilas arba 2-{metil/(4-metil-1-piperazinil)-karbonil/amino} etilas; arba R³ yra metilas ir R⁴ yra 3-morfolino-3-oksopropilas arba 3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oksopropilas; arba R³ yra metilas ir R⁴ yra metoksi; arba R³ ir R⁴ kartu su azotu, prie kurio jie prijungti sudaro pirolidiną, piperidiną, 4-hidroksi-1-
- 25
- 30
- 35

piperidinila, 4-(metoksimetoksi)-piperidinila, morfolina
na arba 4-metil-1-piperazinila;

R¹ yra 2-metilpropilas, 2-etilbutilas, 1-propilbutilas,
5 2-propilpentilas, ciklopentilmetilas, 2-ciklopentile-
tilas, cikloheksilmetilas, (S)-1-cikloheksiletilas, 2-
cikloheksiletilas, (1-metilcikloheksil)metilas, (1-
metilcikloheptil)metilas, (biciklo/2.2.1/hept-2-il)me-
tilas, benzilas, (S)-1-feniletilas, 2-feniletilas, (R
10 arba S)-2-fenilpropilas, 2-metil-2-fenilpropilas, 3-
fenilpropilas, (2-fluorfenil)metilas, (2-metilenfil)
metilas, (4-metoksifenil)metilas, (4-chlorfenil)meti-
las, (4-fluorfenil)metilas, (3,5-dimetilfenil)metilas,
1-naftilmetilas, (S)-/1-(1-naftil)etilas/, 2-naftil-
15 metilas, 2-pirolilmetilas, 1H-imidazol-2-il-metilas,
1H-imidazol-4-ilmetilas, 2-piridinilmetilas, 3-
piridinilmetilas, 2-furanilmetilas, 3-furanilmetilas,
2-tienilmetilas, (3-metil-2-tienil)metilas, 2-oksazo-
lilmetilas, 4-oksazolilmetilas, 2-tiazolilmetilas, arba
20 (2-amino-4-tiazolil)metilas;

R² yra propilas, 2-metilpropilas, ciklopropilmetilas,
ciklopentilmetilas, cikloheksilmetilas, benzilas, 1H-
imidazol-2-ilmetilas, 1H-imidazol-4-ilmetilas, (1-
25 metil-1H-imidazol-4-il)metilas, 2-tienilmetilas, 2-
oksazolilmetilas, 4-oksazolilmetilas, 2-tiazolil-
metilas, 4-tiazolilmetilas, (2-metil-4-tiazolil)meti-
las, (2-amino-4-tiazolil)metilas, /2(metilamino)-4-
tiazolil/-metilas, 2-piridinilmetilas arba 3-
30 piridinilmetilas;

ir B yra /1(S)-(2-metilpropil)-2(S)-hidroksi-5-metil-
heksil/amino, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-5-
metilheksil/aminas, /1(S)-/(4-metoksifenil)metil/-2(S)-
35 hidroksi-5-metilheksil/aminas, /1(S)-(cikloheksilme-
til)-2(S)-hidroksi-4-metilpentil/aminas, /1(S)-(ciklo-
heksilmetil)-2(S)-hidroksi-(3-ciklopropilpropil)aminas,

/1(S)-(2-metilpropil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/aminas, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/aminas, {1(S)-/(4-metoksifenil)metil/-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil} aminas, /1(S)-(2-metilpropil)-2(R),3(S)-dihidroksi-(3-ciklopropilpropil)/aminas, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-(3-ciklopropilpropil)/aminas, /1(S)-(fenilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-/3-ciklopropilpropil)/aminas, {1(S)-/(4-metoksifenil)metil/-2(R),3(S)-dihidroksi-(3-ciklopropilpropil)/aminas, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(1-metiletoksi)-3-oksopropilaminas, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trimetil-2-oksopirolidin-3(S)-il)etil/aminas arba {1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio/propil} aminas; arba terapiniu požiūriu tinkamos rūgščių druskos.

Grupė junginių, kuriems skiriamas didžiausias dėmesys, yra apibūdinami formule 1, kur A yra $R^3R^4NC(O)CH_2$, kur R^3 yra metilas ir R^4 yra metilas, 2-(dimetilamino)etilas, 2-(dietilamino)etilas, 2-(2-pirolil)etilas, 2(2-furanil)etilas, 2-(1H-imidazol-2-il)etilas, 2-(1H-imidazol-4-il)etilas, 2-(2-tiazolil)etilas, 2-morfolinoetilas, 2-(2-piridinil)etilas, 2-(3-piridinil)etilas, 2-(4-piridinil)etilas arba 2-(2-piridinil)etilas; arba R^3 yra metilas ir R^4 yra 2-/metil(morfolinokarbonil)amino/etilas; arba R^3 yra metilas ir R^4 yra metoksilas; arba

R^3 ir R^4 , kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolidiną, piperidiną, 4-hidroksi-1-piperidinilą, 4-(metoksimetoksi)-1-piperidinilą, morfoliną arba 4-metil-1-piperazinilą;

R^1 yra 2-etilbutilas, 1-propilbutilas, 2-propilpentilas, ciklopentilmetilas, 2-ciklopentiletilas, ciklo-

- heksilmetilas, (S)-1-cikloheksiletilas, cikloheptilmetilas, (biciklo/2.2-1/hept-2-il)metilas, benzilas, (S)-1-feniletilas, 2-feniletilas, (S)-2-fenilpropilas, (R)-2-fenilpropilas, (2-fluorfenil)metilas, (2-metilfenil)metilas, (3,5-dimetilfenil)metilas, (1-naftilmetilas, 2-furanilmetilas, 3-furanilmetilas, 2-tietnilmetilas, (3-metil-2-tienil)metilas arba 2-tiazolilmetilas;
- 10 R² yra propilas, ciklopropilmetilas, 1H-imidazol-4-ilmetilas, (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilas, 2-tienilmetilas, 2-oksazolilmetilas, 4-oksazolilmetilas, 2-tiazolilmetilas, 4-tiazolilmetilas, (2-metil-4-tiazolil)metilas arba 2-amino-4-tiazolil)metilas; ir B
- 15 yra /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-5-metilheksil/aminas, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-(3-ciklopropilpropil)aminas, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-(3-ciklopropilpropil)/aminas, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-me-
- 20 tilheksil/aminas, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(1-metiletoksi)-3-oksopropil/aminas arba /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trimetil-2-oksopirolidin-3(S)-il)etil/aminas; arba terapiniu požiūriu tinkamos rūgščių druskos.

25 Šis išradimas apima ir vaistinę kompoziciją, naudojamą su reninu susijusios hipertonijos gydymui. Į šios kompozicijos sudėtį įeina junginys formulės 1 arba terapiniu požiūriu tinkama jo druska bei tinkamas

30 nešėjas.

Išradimas taip pat apima ir formulės 1 junginio arba jo terapiniu požiūriu tinkamos rūgšties druskos panaudojimą su reninu susijusios žinduolių hipertonijos ir

35 širdies nepakankamumo gydymui.

Junginių formulės 1 gavimo būdai aprašomi žemiau.

Išradimo elementai

BENDRIEJI

- 5 Tais atvejis, kai (R) arba (S) yra naudojami radikalo konfigūracijai pažymėti, kaip, pav., R^1 junginio formulės 1, konfigūracija nurodoma junginio kontekste, o ne atskiro radikalų kontekste.
- 10 Čia naudojamas terminas "Alk" reiškia divalentinį alkilo radikalą, atsiradusį atskilus dviems vandenilio atomams nuo tiesios arba šakotos alifatinio angliavandenilio, turinčio nuo vieno iki šešių anglies atomų, grandinės, pavyzdžiui, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ir $-(CH_2)_6-$.
- 20 Čia naudojamas terminas "žemesnis alkilas", vienas arba su kitu radikalu, reiškia tiesios grandinės alkilo radikalus, turinčius nuo vieno iki keturių anglies atomų, ir šakotos grandinės alkilo radikalus, turinčius tris ar keturis anglies atomus; tai metilas, etilas, propilas, butilas, 1-metiletilas, 1-metilpropilas, 2-metilpropilas ir 1,1-dimetiletilas.
- 25 Terminas "(1-8C)alkilas" reiškia tiesios arba šakotos grandinės alkilo radikalus, turinčius nuo vieno iki aštuonių anglies atomų. Tai gali būti etilas, butilas, 1-metilpropilas, 2-metilpropilas, 1-etilpropilas, 2-etilbutilas, 2-propilpentilas ir t. t.
- 30 Terminas "žemesnis cikloalkilas", vienas arba kartu su radikalu, reiškia sočių ciklinių angliavandenilių radikalus, turinčius nuo trijų iki dešimties anglies atomų; tai ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas,
- 35 cikloheksilas ir cikloheptilas.

Terminas "žemesnis alkoksi" reiškia tiesios grandinės alkoksi radikalus, turinčius nuo vieno iki keturių anglies atomų, ir šakotos grandinės alkoksi radikalus, turinčius tris ar keturis anglies atomus; tai metoksi, 5 etoksi, propoksi, 1-metiletoksi, butoksi ir 1,1-dimetiletoksi. Pastarasis žinomas kaip tret-butoksi radikalas.

10 Terminas "halogenas" reiškia halogeno radikala-bromo, chloro, fluoro ar jodo.

Terminas "Het" reiškia monovalentinį radikala, atsiradusį atskilus vandeniliui nuo penkianario ar šešianario sotaus ar nesotaus heterociklo, turinčio 15 vieną ar du heteroatomus, pasirinktus iš azoto, deguonies ar sieros. Heterociklas gali turėti, bet nebūtinai, vieną ar du pakaitus; pavyzdžiui, žemesnį alkila, žemesnį alkoksi, halogena, amina, žemesnį alkilamina. Tinkamų heterociklų ir turinčių pakaitus 20 heterociklų pavyzdžiai: pirolidinas, tetrahidrofuranas, tiazolidinas, pirolas, 1H-imidazolas, 1-metil-1H-imidazolas, pirazolas, furanas, tiofenas, 3-metil-tiofenas, oksazolas, izoksazolas, tiazolas, 2-metil-tiazolas, 2-aminotiazolas, 2-(metilamino)tiazolas, 25 piperidinas, 1-metilpiperazinas, 1,4-dioksanas, morfolinas, piridinas, pirimidinas ir 2,4-dimetilpirimidinas.

Terminas "sujungiantis agentas" reiškia agenta, 30 dalyvaujantį dehidratacijos reakcijoje, kai vieno junginio karboksi grupė surišama su kito junginio laisva amino grupe, susidarant amidinei jungčiai tarp reaguojančių medžiagų. Šie agentai, aktyvuodami karboksi grupę, pagreitina arba palengvina minėtą 35 sujungimą. Tokių agentų ir aktyvuotų grupių apibūdinimai pateikti peptidų chemijos bendruose vadovėliuose, pavyzdžiui, E. Schröder and K.L. Lübke,

"The Peptides", Vol. 1, Academic Press, New York, N.Y., 1965, pp 2-128, ir "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", E. Grass et al., Eds. Academic Press, New York, NY, USA, 1979-1987, Volumes 1 to 9. Tinkamų
5 sujungiančių agentų pavyzdžiai yra: 1,1-karbonil-dimidazolas arba N,N'-dicikloheksilkarbodiimidai. Kiti pavyzdžiai - 1-hidroksibenzotriazolas, dalyvaujant N,N'-dicikloheksilkarbodiimidui arba N-etil-N'-(3-dimetilamino)propil/-karbodiimidui. Labai praktiškas,
10 tinkamas ir prieinamas agentas yra (benzotriazol-1-iloksi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio heksafluorofosfatas, vienas arba esant 1-hidroksibenzotriazolui. Kitas praktiškas ir prieinamas agentas yra 2-(1H-benzotriazol-1-il) - N,N,N',N' - tetrametiluronio
15 tetrafluorboratas.

Terminas "farmaciniu požiūriu tinkamas nešėjas" reiškia aktyviems ingredientams transportuoti skirtą netoksišką, paprastai inertišką nešėją, kuris neturi žalingo
20 poveikio pačiam ingredientui.

Terminas "efektyvus kiekis" reiškia iš anksto nustatyta formulės 1 junginio kiekį, kai šis kiekis patenka į organizmą ir kuris yra pakankamas žinduolio kraujospūdžiui sumažinti.
25

GAVIMAS

Junginiai formulės 1 paprastai gaunami žinomais
30 metodais, esant tinkamoms reakcijų sąlygoms. Metodu aprašymai tokiuose vadovėliuose, kaip "Annual Reports In Organic Synthesis - 1990", K. Turnbull et al., Eds. Academic Press, Inc., San Diego, CA USA, 1990 (ir ankstesniuose kasmetiniuose pranešimuose), "Vogel's
35 Textbook of Practical Organic Chemistry", B.S. Furniss et al., Eds, Longman Group Limited, Essex, UK, 1986, ir "The Peptides; Analysis, Synthesis, Biology", E. Grass

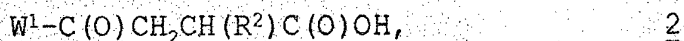
et al., Eds, Academic Press, New York, NY, USA, 1979-1987, Volumes 1 to 9.

5 Kadangi junginiai formulės 1 turi dvi amidines jungtis, todėl patogus ir praktiškas šių junginių gavimo būdas yra paremtas tinkamų fragmentų, t. y. amidinės jungties sudarymui skirtų pirmtakų, laipsnišku sujungimu.

10 Vykstant fragmentų sujungimo reakcijai, kai vienu fragmentų laisvos amino grupės reaguoja su kitų fragmentų laisvomis karboksilinėmis grupėmis, svarbu yra blokuoti kitas aktyvias fragmentų vietas, jei tokios yra, kad jos nekonkuruotų su sujungimo reakcijoje dalyvaujančiomis grupėmis. Tuo tikslu
15 naudojamos žinomos blokuotės, kurios neleidžia vykti konkurentinei surišimo reakcijai kitose aktyviose vietose ir kurios gali būti pašalintos pasibaigus reakcijai ir susidarius norimam produktui. Blokuotės ir jas pašalinantys agentai parenkami remiantis praktiniu
20 patyrimu. Detalus blokuočių ir jas pašalinančių agentų apibūdinimas pateiktas, žr. J.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups In Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley Sons, Inc., New York, NY, USA, 1991.

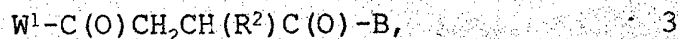
25 Tiksliau, būdas gaunant junginius formulės 1, t. y. laipsniškai surišant tinkamus fragmentus, kuriuose blokuotos konkuruojančios aktyvios vietos, jei tokios yra apima;

30 (a) surišimą formulėje 2 pateiktos dikarboninės rūgšties, turinčios vieną blokuotę,



35 kur W^1 yra karboksi grupės blokuotė ir R^2 yra apibūdinta aukščiau, su formulėmis H-B aminu, kur B yra kaip

žymima čia, susidarant atitinkamai blokuotai amido rūgščiai formulės 3

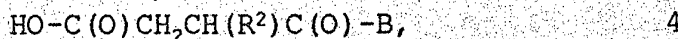


5

kur W^1 , R^2 ir B yra kaip apibūdinti aukščiau;

(b) gautojo junginio reakcija su agentu, pašalinančiu blokuotę, susidarant atitinkamai amodo rūgščiai, formulės 4

10



15

kur R^2 ir B yra apibūdinti aukščiau; ir

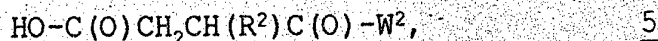
(c) surišimą pastarosios amido rūgšties su aminu formulės $ANH(R^1)$, kur A ir R^1 apibūdinti aukščiau; ir, jei reikia, pašalinimą tuoj pat bet kokios blokuotės, naudotos aktyvioms sritims blokuoti, kad būtų gautas atitinkamas junginys formulės 1.

20

Junginiai formulės 1 gali būti sintezuoti kitu analogišku būdu, apimančiu:

(d) surišimą amino, formulės $ANH(R^1)$, kur A ir R^1 apibūdinti aukščiau, su dikarbonine rūgštimi, turinčia vieną blokuotę, formulės 5

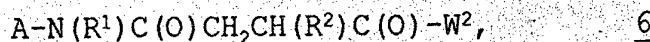
25



30

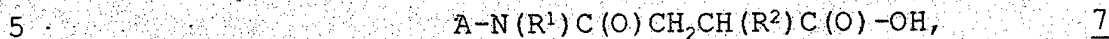
kur R^2 yra apibūdinta aukščiau ir W^2 yra karboksi grupės blokuotė, susidarant atitinkamai blokuotai amido rūgščiai, formulės 6

35



kur A, R^1 , R^2 ir W^2 apibūdinti aukščiau;

(e) gautojo junginio reakcija su agentu, pašalinančiu blokuotę, susidarant atitinkamai amido rūgščiai formulės 7



kur A, R¹ ir R² apibūdinti aukščiau; ir

10 (f) surišimą gautos amido rūgštis su aminu formulės H-B, kur B apibūdintas aukščiau ir, jei reikia, pašalinimą bet kokios blokuotės, naudotos aktyvioms sritims blokuoti, kad būtų gautas atitinkamas junginys formulės 1.

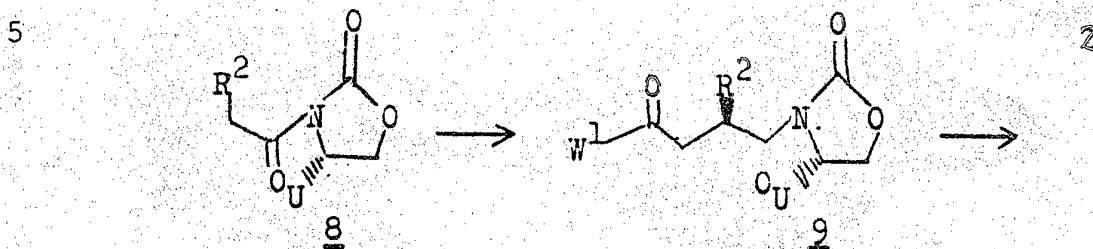
15 Reikia pastebėti, kad kalbant apie junginius, pateiktus formulėse 2-7, aukščiau pateiktos išlygos, liečiančios B ir R² stereochemiją, taip pat taikomos ir atitinkamos šių junginių anglies atomams.

20 Tinkamų karboksi grupės blokuočių, naudojamų aukščiau minėtuose būduose, pavyzdžiai yra: fenilmetoksi (bėnziloksi), (4-nitrofenil)-metoksi, 9-fluorenilmetoksi ir tret-butoksi. Reikia pastebėti, kad 4-substituota-2-oksazolidinono grupė, gauta panaudojus
25 "Evans chiralinį pagalbinį reagentą", gali būti naudojama kaip karboksi grupės blokuotė, siekiant gauti monoblokuotas dikarbonines rūgštis 2 ir 5.

Būtinose pradinės medžiagos formulės 2 ir 5 gali būti
30 gautos būdais, sukurtais norimai stereochemijai pasiekti. Patogus ir praktiškas būdas, ruošiant pradinės medžiagas yra stereoselektyvaus alkilimo metodas - D.A. Evans et al., J. Amer. Chem. Soc., 103, 2127 (1981). and J. Amer. Chem., 104, 1737 (1982).

35 Shemoje iliustruojamas toks procesas, siekiant gauti blokuotą karboninę rūgštį 2, kur R² yra apibūdintas

čia, W^1 yra tret-butoksi arba fenilmetoksi (karboksi grupės blokuotės) ir U yra 1-metiletilas arba benzilas.



10

Pagal schema, chiralinis imidas 8 yra alkilinamas tret-butyl α -bromacetatu arba benzil α -bromacetatu, kad susidarytų blokuotas imidas 9. Pastarajam junginiui toliau reaguojant su ličio hidroksidu - vandenilio peroksidu, gaunama monoblokuota dikarboninė rūgštis formulės 2, kur R^2 ir W^1 yra kaip apibūdinti aukščiau.

15

Chiralinis imidas 8 gali būti gautas acilinant "Evans pagalbinį chiralinį reagentą" - (S)-4-(1-metiletil)-2-oksazolidinoną arba (S)-4-(fenilmetil)-2-oksazolidinoną atitinkama rūgštimi formulės R^2CH_2COOH arba rūgšties pirmtaku, kuris gali būti transformuotas į chiralinį imidą 9.

20

Analogiškas metodas gali būti naudojamas monoblokuiat dikarboninei rūgščiai formulės 5 gauti. Naudojamas patogus ir praktiškas būdas, pašalinant karboksi grupės blokuotę W^1 nuo prieš tai minėto blokuoto amido 9, ko pasekoje gaunamas produktas - vieną blokuotę turinti dikarboninė rūgštis formulės 5. Šiuo atveju pagalbinis chiralinis reagentas, t. y. N-substituotas 4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinonas yra kaip karboksi grupės blokuotė W^2 .

25

30

Būdai gauti monoblokuotas dikarbonines rūgštis formulių 2 ir 5, iliustruojami žemiau pateiktasis pavyzdžiais.

35

Aminai formulės ANH(R¹), kur A ir R¹ yra apibūdinti čia, yra arba žinomi, arba gali būti gauti standartiniais aminų gavimo metodais, pavyzdžiui, žr. S.G. Wilkinson in "Comprehensive Organic Chemistry, D. Barton and W.D. Ollis, Eds, Pergamon Press, Oxford, UK, Vol. 2. pp 3-302, 1979. Įvairių aminų formulės A-H tipišką gavimą pateiktas pavyzdžiuose.

Aminai formulės H-B, kur B apibūdinta aukščiau, yra žinomi ir aprašyti K. Nakano et al., European patent application 281 316, published September 7, 1988, J. R. Luly et al., US patent 4,845,079, issued July 4, 1989, B. Quirico et al., European patent application 332 008, published September 13, 1989, K. Hemmi et al., US patent 4,963,530, issued October 16, 1990, P. D. Williams et al., J. Chem., 34, 887 (1991) ir F. Matsuda et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 65, 360 (1992).

Tuo atveju, kai atskiras junginys formulės 1 turi liekaną, funkcionuojančią kaip bazę, tas junginys gali būti gautas terapiniu požiūriu tinkamos druskos pavidale. Tokių druskų pavyzdžiai gali būti ir druskos organinių rūgščių, t. y. acto, pieno, gintarinės, benzoinės, salicilinės, metasulfoninės, p-toluol-sulfoninės, ir polimerinių rūgščių, tokių kaip digalinė rūgštis ar karboksimetilceliuliozė, o taip pat druskos su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip druskos rūgštis, arba sieros rūgštis, arba fosforo rūgštis. Esant reikalui, atskira druska paverčiama kita druska, kuri yra netoksiška ir tinkama farmacijoje, panaudojant tam tikrą jonitinę dervą, kaip aprašyta R. A. Boissonnas et al., Helv. Chim. Acta, 43, 1849 (1960).

Bendrai, druskos formulės 1, kurios gali būti naudojamos terapijoje, yra lygiavertės patiems peptidams.

Biologiniai aspektai

Junginiai formulės 1 gali inhibuoti renino aktyvumą. Šių junginių inhibuojantis aktyvumas bei jų fermentinis
5 specifiškumas gali būti stebimi standartiniuose farmakologiniuose testuose, tokiuose kaip pateikta J. R. Luly et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 143, 44 (1987).

10 Junginių, inhibuojančių reniną, aktyvumas in vitro parodytas eksperimentuose su plazmos reninu, žr. žemiau bandymas 6.

Primatai (pvz., marmozetės, pavianai, kitos beždžionių
15 rūšys) yra tinkami objektai, tiriant renino inhibitorių aktyvumą in vivo, kadangi primatų renino sekos sudėtis yra homologiška žmogaus renino sekai. Nustatyta, kad minėti junginiai, patekę į tiriamų beždžionių organizmą perorališkai arba suleisti į veną, žemina kraujospūdį
20 (18 val prieš aktyvumo įvertinimą, suleista į raumenis 2.5 mg/kg furosemido endogeninei renino sekrecijai stimuliuoti).

Todėl šie junginiai skirti žinduolių (žmonių, primatų,
25 arklių, šunų) hipertenzijos, priklausomos nuo renino, diagnostikai, profilaktikai ir gydymui. Junginiai taip pat gali būti naudojami žinduolių (žmonių, primatų, arklių, šunų) širdies nepakankamumui gydyti. Šiam tikslui junginiai gali būti vartojami enteraliniu arba
30 parenteraliniu būdu, kartu su vienu ar keliais farmaciniu požiūriu tinkamais nešėjais, kurių santykinį kiekį apsprendžia junginių tirpumas bei cheminė prigimtis, pasirinktas junginių patekimo į organizmą būdas ir biologinių standartinių bandymų praktika.
35 Peroraliniam vartojimui skirti junginiai paruošiami vienietinėmis dozėmis, kapsulių ar tablečių pavidalu,

kiekvienoje iš jų yra iš anksto nustatytas aktyvaus ingrediento kiekis, kuris gali būti nuo 25 iki 250 mg.

5 Vartojant parenteraliai, junginio formulės 1 kompozicija su farmaciniu požiūriu tinkamu nešėju suleidžiama į veną, po oda arba į raumenis. Darant injekciją, geriausia junginius naudoti steriliame vandeniniame tirpale, kuriame gali taip pat būti ir kitos medžiagos, tokios kaip buferiai ar apsauginės medžiagos, bei pakankami kiekiai atitinkamų druskų ar gliukozės tirpalo izotoniškumui palaikyti.

15 Tinkami nešėjai, skirti aukščiau minėtiems tikslams, apibūdinti standartiniuose farmaciniuose straipsniuose, tokiuose, kaip, pvz., "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18th ed, Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1990.

20 Junginio dozės varijuoja priklausomai nuo vartojimo būdo, gydomo organizmo prigimties ir ypač nuo pasirinktojo agento aktyvumo. Paprastai gydymas pradedamas naudojant nedideles dozes, žymiai mažesnes už optimalią junginio dozę. Vėliau dozė po truputį didinama, kol pasiekiamas toms aplinkybėms optimalus efektas. Apskritai, naudojamos tokios junginio koncentracijos, kurios žemina kraujospūdį, nesukeldamos jokių pašalinių efektų.

30 Vartojant junginius peroraliai, dienos dozė - nuo 1.0 iki 50 mg/kg kūno svorio, o labiausiai priimtina dozė - nuo 1.0 iki 30 mg/kg.

35 Naudojant junginius formulės 1 sisteminiu būdu, dienos dozė - nuo 0.1 mg iki 5.0 mg/kg kūno svorio, nors gali būti ir aukščiau minėtos variacijos. Tačiau, efektyviausiems rezultatams pasiekti labiausiai tinkamos dienos dozės - nuo 0.1 mg iki 1.0 mg/kg kūno svorio.

Žemiau pateikti pavyzdžiai toliau detalizuoja šią išradimą. Temperatūra nurodoma laipsniais Celsijaus. Tirpalo procentai ar proporcijos išreiškia tūrio-tūrio santyki, jei nepažymėta kitaip. Branduolinio magnetinio rezonanso spektrai užrašyti Bruker spektrometru, 200 MHz ar 400 MHz (jei spektras užrašytas prie 400 MHz, tai pažymėta prieš pateikiant spektrinius duomenis); cheminiai poslinkiai (δ) pateikti milijoninėmis dalimis. Koncentracijos, nustatant optinį sukimą, išreikštos gramais junginio, esančio 100 ml tirpalo. Sutrumpinimai arba simboliai, naudojami pavyzdžiuose, yra tokie - Boc: t-butiloksikarbonilas; BOP.PF₆: (benzotriazol-1-iloksi)tris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatas; Bzl: benzilas; CH₂Cl₂: metilendichloridas; DMAP: 4-(dimetilamino)piridinas; DIPEA: diizopropiletilaminas; DMF: dimetilformamidas; EtOH: etanolis; EtOAc: etilo acetatas; Et₂O: dietilo eteris; GAB/MS: greitais atomais bombardavimo mas spektrometrija; HOBt: 1-hidroksibenzotriazolas; MeOH: metanolis; Ph: fenilas; TFA: trifluoracetiinė rūgštis; THF: tetrahidrofuranas.

1 Pavyzdys

25 Tipiška aminių formulės A-H sintezė

(a) (S)-N,N-Dimetil-2-/(1-feniletil)amino/acetamidas: 2-brom-N,N-dimetil-acetamido (5.71 g, 34.4 mmol), (S)-1-feniletilamino (4.16 g, 34.4 mmol) ir trietilamino (6.96 g, 68.8 mmol) mišinys MeOH (69 ml) tirpale 30 min maišomas kambario temperatūroje (20-22^o), po to 30 min kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu. Mišinys koncentruojamas žemame slėgyje. Nuosėdos tirpinamos EtOAc (400 ml). Tirpalas praplaunamas paeiliui sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu ir koncentruotu druskos tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas iki sausumo žemame slėgyje. Nuosėdos išvalomos greitos chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: CHCl₃ - EtOH, 15:1) ir gaunamas (S)-N,N-

dimetil-2-/(feniletil)amino/acetamidas bespalvio aliejaus pavidale (4.58 g, 64%); ^1H BMR(CDCl_3) δ 7.36-7.17 (m, 5H), 3.76 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.54 (plati s, 1H), 1.39 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

Atliekant tas pačias procedūras, kaip šio pavyzdžio punkte (a), tik (S)-1-fenilmetilaminą pakeitus ekvivalentišku kiekiu (S)-2-fenilpropilamino /kaip aprašyta H. Biere et al., J. Med. Chem., 17, 716 (1974)/, gaunamas (S)-N,N-dimetil-2-/(2-fenilpropil)amino/acetamidas / ^1H BMR (CDCl_3) δ 7.39-7.14 (m, 5H), 3.37 (q_{AB}, $\Delta V = 12\text{Hz}$, $J = 14.3\text{Hz}$, 2H), 3.07-2.68 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.26 (plati s, 1H), 1.30 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H)/.

Atliekant tas pačias procedūras, kaip šio pavyzdžio punkte (a), tik (S)-1-fenilaminą pakeitus ekvivalentišku kiekiu 2-feniletilamino, gaunamas N,N-dimetil-2-/(2-feniletil)amino/acetamidas / ^1H BMR(CDCl_3) δ 7.37-7.14 (m, 5H), 3.43 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.91-2.82 (m, 4H), 2.06 (plati s, 1H)/.

Atliekant tas pačias procedūras, kaip šio pavyzdžio punkte (a), tik vietoje (S)-1-feniletilamino naudojant ekvivalentišką kiekį (cikloheksilmetil)amino, gaunamas 2-/(cikloheksilmetil)amino/-N,N-dimetilacetamidas / ^1H BMR(CDCl_3) δ 3.41 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.21 (plati s, 1H), 1.86-0.82 (m, 2H)/.

Atliekant tas pačias procedūras, kaip šio pavyzdžio punkte (a), tik vietoje (S)-1-feniletilamino naudojant du ekvivalentiškus kiekius (cikloheksilmetil)amino ir vietoje 2-bromo-N,N-dimetilacetamido - ekvivalentišką kiekį 4-(2-bromo-1-oksoetil)morfolino, gaunamas 4-{2-/(cikloheksilmetil)amino/-1-oksoetil}morfolinas / ^1H

BMR(CDCl₃)δ 3.76-3.54 (m, 3H), 3.43-3.33 (m, 4H), 2.45 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.41 (plati s, 1H), 1.84-0.84 (m, 11H)/.

Atliekant tas pačias procedūras, kaip šio pavyzdžio punkte (a), tik vietoje (S)-1-feniletilamino naudojant dvigubai daugiau, negu ekvivalentiškas kiekis, 1-(naftiletil)amino ir nenaudojant trietilamino, gaunamas N,N-dimetil-2-/(1-naftilmetil)-amino/acetamidas ¹H BMR(CDCl₃)δ 8.25 (dd, J = 1.2Hz, 8.0Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.8Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.79 (plati d, J = 8.1Hz, 1H), 7.60-7.39 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)/.

(b) N-/2-(metilamino)etil/-N-metilmorfolino-karboksamidas: Į N-(tret-butiloksikarbonil)-N,N'-dimetil-1,2-etandiaminą (2.8 g, 14.9 mmol), ištirpintą 50 ml acetonitrilo, įpilama DIPEA (3.6 ml, 20.7 mmol) ir morfolinokarbonilo chlorido (1.75 ml, 15.0 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val kambario temperatūroje. Po to į mišinį įpilama EtOAc ir sotaus NaHCO₃ tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas sočiu vandeniniu koncentruotu druskos tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas iki sausumo žemame slėgyje. Nuosėdos išvalomos greitos chromatografijos metodu (SiO₂, eliuentas: EtOAc/heksanas, 3:7) ir gaunamas norimo amino atitinkamas Boc darinys, baltos kietos medžiagos pavidale (3.18 g, 71%); ¹H BMR(CDCl₃)δ 3.68 (t, J = 4.3Hz, 4H), 3.39 (plati s, 4H), 3.20 (plati t, J = 4.1Hz, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); GAB/MS, m/z: 302 (M + H)⁺, 324 (M + Na)⁺.

Gautas junginys deblokuojamas sekančiu būdu: Šio junginio (1.0 g, 3.3 mmol), esančio 4N HCl/dioksane (40 ml), tirpalas maišomas 45 min kambario temperatūroje. Mišinys koncentruojamas iki sausumo. Nuosėdos ištirpinamos Et₂O, gautas tirpalas koncentruojamas, po

to tirpinamas toluole, vėl koncentruojamas ir gaunamas N-(2-metilamino)etil/-N-metil-morfolinokarboksamido hidrochlorido druska (0.79 g). Šis amino hidrochloridas naudojamas tolimesnėse reakcijose be papildomo valymo.

5

(c) 4-/3(metilamino)-1-oksopropil/morfolinas: 4-akriolmorfolinas (3.0 g, 21.25 mmol) ištirpinamas 4 ml metilamino (40% vandeninis tirpalas, 57.1 mmol) ir gautas tirpalas 4 dienas šildomas 40°C temperatūroje.

10

Reakcijos mišinys koncentruojamas iki sausumo, gautos nuosėdos tirpinamos CH_2Cl_2 (10 ml) ir gautą tirpalą pridedama trietilamino (3.7 ml, 26.5 mmol) ir di-tret-butildikarbonato (4.6 g, 21.10 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 18 val kambario temperatūroje. Po to, į

15

reakcijos mišinį įpilama EtOAc ir sotaus NaHCO_3 tirpalo. Organinė fazė atskiriama, praplaunama sočiu koncentruotu druskos tirpalu, džiovinama (MgSO_4) ir koncentruojama iki sausumo. Nuosėdos valomos greitos chromatografijos metodu (SiO_2 , eliuentas: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$,

20

1:40) ir gaunamas norimo amino atitinkamas Boc darinys bespalvio aliejaus pavidale (1.88 g, 32.5%); ^1H BMR (CDCl_3) δ (t, $J = 4.6\text{Hz}$, 4H), 3.59 (platus dubletas, $J = 4.7\text{Hz}$, 2H), 3.49 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); GAB mass spektras, m/z: 273 (M +

25

H)⁺, 295 (M + Na)⁺.

Gautas junginys (0.743 g) deblokuojamas tokiu pačiu būdu, kaip aprašyta punkte (b) ir gaunama 4-/3-(metilamino)-1-oksopropil/morfolino hidrochlorido druska (0.447 g). Šis amino hidrochloridas naudojamas tolimesnėse reakcijose be papildomo valymo.

30

(d) 4-/2-(Metilamino)etil/morfolinas: Azoto atmosferoje į atšaldytą (0°C) 4-(2-aminoetil)morfolino (5 ml, 38.1 mmol) tirpalą sausame THF (80 ml) porcijomis dedamas NaH (1.0 g, 42.9 mmol, 97% sausų miltelių). Į gautą reakcijos mišinį įdedama ditret-butilo dikarbonatas

35

(8.4 g, 38.5 mmol) ir maišoma 1 val. Likęs mišinyje nesureagavęs. NaH suardomas atsargiai lašinant H₂O. Mišinį praskiedus su EtOAc ir H₂O, organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas su koncentruotu druskos tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas žemame slėgyje. Gaunamas pradinės medžiagos atitinkamas Boc darinys šviesiai gelsvo aliejaus pavidale (7.6 g, 88%); ¹H BMR (CDCl₃) δ 4.98 (plati s, 1H), 3.71 (t, J = 4.6Hz, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.46 (m, 6H), 1.46 (s, 9H); GAB mass spektras, m/z: 231 (M + H)⁺.

Šis aliejus (5.76 g, 25 mmol) tirpinamas sausame THF (60 ml). Azoto atmosferoje, 0°C temperatūroje, gauta tirpala įpilama kalio bis(trimetilsilil)amido (40 ml 0.69 M tirpalo - 27.6 mmol THF). Mišinys maišomas 30 min kambario temperatūroje. Įpylus metiljodido (3 ml, 49 mmol), mišinys maišomas dar 1 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas su H₂O ir EtOAc. Organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas su koncentruotu druskos tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas žemame slėgyje. Nuosėdas išvalius greitos chromatografijos metodu (SiO₂, eliuentas: MeOH/CHCl₃, 1:40), gaunamas norimo amino atitinkamas Boc darinys bespalvio aliejaus pavidale (4.21 g, 69%); ¹H BMR (CDCl₃) δ 3.69 (t, J = 4.5Hz, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.48 (m, 6H), 1.46 (s, 9H); GAB mass spektras, m/z: 245 (M + H)⁺, 267 (M + Na)⁺.

Gautas junginys (0.5 b) deblokuotas tuo pačiu būdu, kaip aprašyta punkte (b), ir gaunamas 4-/2-(metilamino)etil/morfolino hidrokloridas. Amino hidrokloridas naudojamas tolimesnėse reakcijose be papildomo valymo.

35 (e) (S)-N-Metil-2-/(1-feniletil)amino/-N-/2-(2-piridinil)etil/acetamidas: Benzil 2-bromacetato (30.00 g, 0.131 mol), (S)-1-feniletil-amino (16.18 g, 0.134 mol),

ir trietilamino (26.50 g, 0.262 mol) mišinys THF (300 ml) tirpale maišomas 6 val kambario temperatūroje. Įpilama H₂O (100 ml) ir žemame slėgyje pašalinamas THF. Į koncentratą įpilama EtOAc (600 ml) ir sotus NaHCO₃ tirpalas (200 ml). Organinė fazė praplaunama paeiliui su H₂O ir sočiu koncentruotu druskos tirpalu, džiovinama (MgSO₄) ir koncentruojama žemame slėgyje. Gaunamas bespalvis aliejus (31.42 g), t. y. neišgrynintas (Ph-(S)-CH(CH₃)-NHCH₂C(O)OBzl) amino esteris. Šis junginys (31.00 g) tirpinamas CH₂CH₂ (300 ml) ir į gautą tirpalą pridedama di-tret-butyl dikarbonato (25.89 g, 0.119 mol). Mišinys maišomas 4 dienas kambario temperatūroje. Antrą maišymo dieną į mišinį įdedamas papildomas di-tret-butyl dikarbonato kiekis (3.0 g). Po to mišinys praplaunamas paeiliui su 1 N HCl (2X), H₂O (2X), sočiu NaHCO₃ tirpalu (2X) ir sočiu druskos tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas žemame slėgyje. Gaunamas bespalvis aliejus (48.00 g), kuris tirpinamas MeOH (575 ml). Į gautą tirpalą įpilama 2N vandeninio NaOH (172.8 ml, 0.346 mol). Mišinys maišomas 8 val kambario temperatūroje, po to koncentruojamas žemame slėgyje. Likęs vandeninis tirpalas praskiedžiamas su H₂O ir praplaunamas su CH₂Cl₂. Vandeninė fazė parūgštinama, įdedant kietos citrinos rūgšties (79.5 g), ir po to ekstrahuojama su EtOAc (2X). Organinė fazė praplaunama su sočiu druskos tirpalu, džiovinama (MgSO₄) ir koncentruojama žemame slėgyje. Gaunama (S)-Ph-CH(CH₃)-N(Boc)-CH₂C(O)OH bespalvio aliejaus pavidale (26.85 g, 73%).

Į gautos rūgšties (4.30 g, 15.40 mmol), N-metil-2-(2-piridinil)etanamino (2.09 g, 15.40 mmol) ir DIPEA (8.05 ml, 46.20 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (45 ml) įdedama BOP.PF₆ (6.94 g, 15.70 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1.5 val kambario temperatūroje ir po to įpilama EtOAc. Gautas tirpalas praplaunamas paeiliui su sočiu NaHCO₃ tirpalu (2X), H₂O (2X) ir sočiu druskos tirpalu,

džiovinamas ($MgSO_4$) ir koncentruojamas žemame slėgyje. Nuosėdos išvalomos greitos chromatografijos metodu (SiO_2 , eliuentas: EtOAc-MeOH, 30:1). Gaunamas norimo junginio Boc darinys šviesiai geltonos kietos medžiagos pavidale (4.30 g, 70%).

5 Gauto junginio (14.60 g, 36.75 mmol) tirpalas dioksane-MeOH (40 ml/3 ml) ir 4 N HCl/ dioksane (138 ml) maišomas 1 val kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys skiedžiamas su EtOAc (500 ml) ir lėtai dedamas 10 22% s/s Na_2CO_3 (320 g) vandeninis tirpalas. Organinė fazė atskiriama, praplaunama su sočiu druskos tirpalu, džiovinama ($MgSO_4$) ir koncentruojama žemame slėgyje. Gaunamas (S)-N-metil-2-/(feniletil)amino/-N-/2-(2-15 piridinil)etil/acetamidas šviesiai gelsvo aliejaus pavidale (10.50 g, 96%); 1H BMR($CDCl_3$) δ (1.2:1.0 rotamerų mišinys) 8.51, 8.40 (2 platūs d, $J \sim 4.6$, 4.6Hz, 1H), 7.59, 7.53 (2 td, $J = 7.6$, 1.9 ir 7.6, 1.9Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 7.18, 6.96 (2d, $J = 7.6$, 7.6Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 3.82 (q, $J = 6.7$ Hz, 20 0.5H), 3.77 - 3.67 (m, 1.5H), 3.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.25, 3.17 (s, ABq, $\Delta v = 18.5$ Hz, $J = 15.5$ Hz, 2H), 3.22 (s plati, 1H), 2.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.91, 2.72 (2s, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 1.41, 1.36 (2d, $J = 6.7$, 25 6.7Hz, 3H). Gautas aminas naudojamas tolimesnėms reakcijoms be papildomo valymo.

Punkte (e) aprašytos procedūros gali būti naudojamos daugelio aminų formulės A-H paruošimui. Pavyzdžiui, 30 atliekant viską taip pat, tik (S)-1-feniletilamina pakeitus ekvivalentišku kiekiu benzilamino, buvo gautas N-metil-2-/(fenilmetil)amino/-N-/2-(2-piridinil)etil/acetamido Boc darinys, kurio BMR: 1H BMR($CDCl_3$) δ 8.60 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.70-7.00 (m, 7H), 4.55-35 4.52 ir 4.48 (2s, 2H), 3.90 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.50 (3s, 9H).

2 Pavyzdys

N⁴-2-(Dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-1(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3-(S)dihidroksi-5-metil-
5 hek-sil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamino
sintezė

(a) 4-Bromo-4-penteninė rūgštis: tret-butylacetatas (35
g, 301 mmol) lašinamas į maišomą, šviežiai paruoštą
10 ličio diizopropilamino (319 mmol) tirpalą THF (800 ml -
78^o temperatūroje. Mišinys maišomas 25 min šioje
temperatūroje, po to pridedama 2,3-dibromo-1-propeno
(88.6 g, 443 mmol). Maišymas tęsiamas dar 4 val
kambario temperatūroje. Tuomet į mišinį pilamas sotas
15 vandeninis NH₄Cl tirpalas -78^o temperatūroje. THF
nugarinamas žemame slėgyje. Alyvos pavidalo liekana
tirpinama EtOAc, organinis sluoksnius praplaunamas su
sočiu vandeniniu NH₄Cl tirpalu (1X), H₂O (1X) ir sočiu
koncentruotu druskos tirpalu (2X), džiovinamas (MgSO₄)
20 ir koncentruojamas. Nuosėdos tirpinamos TFA-CH₂Cl₂ (1:1,
500 ml) tirpale ir gautas tirpalas paliekamas 1 val
kambario temperatūroje. Lakios medžiagos pašalinamos
žemame slėgyje nugarinant. Nuosėdos tirpinamos sočiame
vandeniniame NaHCO₃ tirpale. Gautas tirpalas du kartus
25 praplaunamas su CH₂Cl₂. Vandeninė fazė parūgštinama su
1N HCl ir ekstrahuojama su EtOAc (2X). Ekstraktas
praplaunamas su sočiu druskos tirpalu (1X), džiovinamas
(MgSO₄) ir garinamas iki sausumo. Gaunama 4-bromo-4-
penteninė rūgštis (39.7 g, 74%) ¹H BMR (CDCl₃) δ 11.45
30 (plati s, 1H), 6.13 (d, J = 3.9Hz, 1H), 5.93 (d, J =
2.9Hz, 1H), 3.40-3.05 (m, 4H).

(b) 3-(4-Bromo-1-okso-4-pentenil)-4(S)-1-metiletil)-2-
oksazolidinonas: Paruošiamas maišyto anhidrido tirpalas
35 sekančiu būdu: azoto atmosferoje trimetilacto rūgšties
chloranhidridas (253 μl, 2.06 mmol) pridedamas į maišomą
ir atšaldytą iki -78^o 4-bromo-4-penteninės rūgšties

(350 mg, 1.96 mmol) ir trietilamino (332 μ l, 2.38 mmol) tirpalą sausame THF (3.3 ml). Mišinys pašildomas iki 0^o, maišomas 1 val, po to atšaldomas iki -78^o. Paruošiamas kitas tirpalas: azoto atmosferoje 1.6 M butilličio tirpalas heksane (1.1 ml, 1.79 mmol) lašinamas į atšaldytą (-45^o iki -50^o) (S)-4-(1-metiletil)-2-oksazolidinono/ 230 mg, 1.79 mmol, aprašyta L. N. Prüdgen et al., J. Org. Chem. 54. 3231 (1989)/tirpalą sausame THF (8.9 ml).

10

Gautas tirpalas atšaldomas iki -78^oC ir greitai per kanules leidžiamas į maišomą prieš tai paruoštą maišyto anhidrido tirpalą. Gautas mišinys maišomas 2 val -78^oC temperatūroje. Pašildžius iki 0^oC, mišinys paskirstomas CH₂Cl₂ ir fosfatinio buferio sluoksniuose. CH₂Cl₂ sluoksnis atskiriamas, praplaunamas su sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu (1X) ir sočiu druskos tirpalu (1X), džiovinamas (MgSO₄) ir nugarinamas iki sausumo žemame slėgyje. Likęs aliejus išvalomas greitos chromatografijos metodu (SiO₂, eliuentas: EtOAc-heksanas, 1:9). Gaunamas norimas 2-oksazolidinono darinys bespalvio aliejaus pavidale (354 mg, 69%); ¹H BMR (CDCl₃) δ 5.67 (d, J = 2.9Hz, 1H), 5.54 (d, J = 2.9Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 2H), 3.35-3.05 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.50 (hept d, J = 3.8Hz, 8.6Hz, 1H), 0.93 (d, J = 8.6Hz, 3H), 0.87 (d, J = 8.6Hz, 3H).

20

25

(c) 3-(5-Bromo-1,4-dioksopentil)-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinonas: Perkristalintas N-bromosukcinimidas (960 mg, 5.39 mmol) dedamas į atšaldytą (0^oC) maišomą punkte (b) šio pavyzdžio gauto 2-oksazolidinono darinio (311.6 mg, 1.08 mmol) tirpalą acetonitrile (10 ml) ir H₂O (485 μ l, 27.0 mmol). Gautas oranžinės spalvos mišinys maišomas 30 min 0^oC temperatūroje ir tuomet paliekamas, kad sušiltų iki kambario temperatūros. Po 1 val į tirpalą įpilamas 10% (s/v) Na₂S₂O₃ vandeninis

30

35

- tirpalas ir ekstrahuojama su EtOAc. EtOAc ekstraktas praplaunamas paeiliui su H₂O, 10% (s/v) vandeniniu Na₂S₂O₃ tirpalu, H₂O ir sočiu druskos tirpalu. Ekstraktas džiovinamas (MgSO₄), koncentruojamas ir
- 5 gaunamas geltonas aliejus, kuris valomas greitos chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: EtOAc-heksanas, 3:7). Gaunamas bromketonas, 3-(5-bromo-1,4-diokso-
- 10 pentil)-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinas bespalvio aliejaus pavidale (320 mg, 97%); ¹H BRM (CDCl₃) δ 4.50-4.35 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.33 (hept d, J = 3.7Hz, 7.0Hz, 1H), 0.91 (d, J = 7.0Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.0Hz, 3H).
- 15 (d) 3-/3-(2-Amino-4-tiazolil)-1-oksopropil/-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinonas: Į bromketono (250 mg, 0.82 mmol), gauto šio pavyzdžio punkte (c) tirpalą izopropanolyje (8.2 ml) dedamas tiokarbomidas (312 mg, 4,10 mmol). Mišinys maišomas 20 min 50°C, atšaldomas ir
- 20 garinamas iki sausumo žemame slėgyje. Nuosėdos tirpinamos EtOAc. Gautas tirpalas praplaunamas su sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu (2X), H₂O (2X), sočiu druskos tirpalu (1X), džiovinamas (MgSO₄) ir garinamas iki sausumo. Gaunamas norimas aminotiazolilo darinys kietos
- 25 medžiagos pavidale (197 mg, 85%); ¹H BMR (CDCl₃) δ 6.16 (s, 1H), 5.37 (plati s, 2H), 4.55-4.35 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 2H), 3.45-3.10 (m, 2H), 3.05-2.80 (m, 2H), 2.35 (hept d, J = 3.8Hz, 7.0Hz, 1H), 0.90 (d, J = 7.0Hz, 3H), 0.85 (d, J = 7.0Hz, 3H). Šis produktas naudojamas tolimesnėje
- 30 stadijoje be papildomo valymo.
- (e) 4(S)-(1-Metiletil)-3-{3-(2-(2,2,2-trichloreтокси)karbolilamino/-4-tiazolil)-1-oksopropil}-2-oksazolidinonas: 2,2,2-Trichloretil chlorformiatas (171 μl, 1.24
- 35 mmol) pilamas į šio pavyzdžio punkte (d) gauto aminotiazolilo darinio (185 mg, 0.65 mmol), DIPEA (205 μl, 1.18 mmol) ir DMAP (8 mg, 0.07 mmol) tirpalą CH₂Cl₂

- (3.3 ml) kambario temperatūroje. Mišinys maišomas 1 val, po to praskiedžiamas su EtOAc, praplaunamas paeiliui su sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu (2X), H₂O (3X) ir sočiu druskos tirpalu (2X), džiovinamas (MgSO₄) ir garinamas iki sausumo. Nuosėdos valomos greitos chromatografijos metodu (SiO₂, eliuentas: EtOAc-heksanas, 3:7) gaunamas norimas produktas (250 mg, 84%); ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (plati s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.93 (q_{AB}, J_{AB} = 12.0 Hz, 2H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 2H), 3.45-3.20 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.36 (hept d, J = 3.8 Hz, 7.0 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H); GAB mass spektras, m/z: 458 (M + H)⁺, 480 (M + Na)⁺.
- 15 (f) 3-(4-tret-Butoksi-4-okso-2(R)-{(2-/2,2,2-trichlore-toksi)karbolilamino/4-tiazolil}metil}-butil)-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinonas: Šio pavyzdžio punkte (e) gauto produkto (615 mg, 1.35 mmol) tirpalas THF (5 ml) pilamas į atšaldytą (-78°C) natrio bis(trimetilsilil)amido (3.1 ml, 3.1 mmol) tirpalą THF (3.0 ml).
20 /Natrio bis(trimetilsilil) amidas gautas kaip 1 M tirpalas THF iš Aldrich Chemical Co., Inc., Milwaukee, WI, USA/. Gautas mišinys maišomas 40 min -78°C, po to į jį pilamas tret-butyl-2-bromacetatas (435 μl, 2.69 mmol)
25 tirpalas THF (1 ml) ir maišoma 1.5 val -78°C temperatūroje. Į mišinį pilamas sotus vandeninis NH₄Cl tirpalas ir po to praskiedžiamas su EtOAc. Organinė fazė atskiriama, praplaunama su H₂O ir sočiu druskos tirpalu, džiovinama (MgSO₄) ir nugarinama. Nuosėdos
30 valomos greitos chromatografijos metodu (SiO₂, eliuentas: EtOAc-heksanas, 1:4) ir gaunamas norimas tret-butyl esterio darinys (459 mg, 60%); ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.50 (plati s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.92 (q_{AB}, J_{AB} = 12.1 Hz, 2H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.85-2.65 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.32 (hept d, J = 3.8 Hz, 1H),
35

1.39 (s, 9H), 0.89 (d, J = 7.0Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.0Hz, 3H); GAB mass spektras, m/z: 572 (M + H)⁺.

(g) Blokuota amido rūgštis, 4-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-amino)-4-okso-3(R)-{(2-(2,2,2-trichloretoksi)-karbolil-amino/-4-tiazolil)metil}butaninės rūgšties tretbutilinis esteris: Šio pavyzdžio punkte (f) gauto produkto (57.5 mg, 0.10 mmol) tirpalas THF (1.5 ml) ir H₂O (0.5 ml) atšaldomas iki 0°C ir į jį pilamas 30% H₂O₂ (91.3 μl, 0.80 mmol H₂O₂) tirpalas, po to dedamas ličio hidrochlorido monohidratas (8.5 mg, 0.20 mmol). Mišinys maišomas 5 min 0°C, po to 2,5 val kambario temperatūroje. H₂O₂ perteklius pašalinamas pilant vandeninį 1.5 M Na₂SO₃ tirpalą (sekama pagal KJ indikatorių). Gautas mišinys praskiedžiamas su H₂O ir praplaunamas su CH₂Cl₂ (3X). Vandeninis sluoksnis parūgštinamas su 1N HCl ir ekstrahuojamas su EtOAc (3X). Apjungti EtOAc ekstraktai praplaunami su sočiu druskos tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir koncentruojami iki sausumo. Gaunama norima monoblokuota dikarboninė rūgštis, t. y. 2(R)-{(2-(2,2,2-trichloretoksi) karbolil-amino/-4-tiazolil)-metil}butandirūgšties 4-tretbutilinis esteris. Blokuota dikarboninė rūgštis naudojama tolimesnėse reakcijose be papildomo valymo.

Monoblokuota dikarboninė rūgštis (0.10 mmol) tirpinama DMF (1 ml). Į gautą tirpalą dedama DIPEA (43.8 μl, 0.25 mmol), BOP.PF6 (48 mg, 0.11 mmol) ir 2(S)-amino-1-cikloheksil-6-metil-3(R),-4(S)-heptandiolo hidrochloridas (30 mg, 0.11 mmol). Pilamas DIPEA, kol tirpalo pH tampa 8.5. Gautas mišinys maišomas 2.5 val kambario temperatūroje, po to praskiedžiamas su EtOAc. Organinė fazė praplaunama su 1N HCl, sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu, H₂O ir sočiu druskos tirpalu, džiovinama (MgSO₄) ir garinama iki sausumo. Nuosėdos valomos greitos chromatografijos metodu (SiO₂, eliuentas:

EtOAc-heksanas, 3:7) ir gaunamas norimas blokuotas amidas (27.9 mg, 40%); ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (plati s, 1H), 6.66-6.59 (m, 2H), 4.85 (q_{AB} , $J_{AB} = 11.8\text{Hz}$, 2h), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.35-3.05 (m, 3H), 3.05-2.85 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.00-1.8- (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.70-1.00 (m, 11H), 1.44 (s, 9H), 1.00-0.70 (m, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.85 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H).

10

(h) Pagrindinis junginys: Iš anksto blokuota amido rūgštis (190 mg, 0.28 mmol) ištirpinama TFA- CH_2Cl_2 (1:1,5 ml) tirpale, gautas mišinys paliekamas kambario temperatūroje 1 val, o po to nugarinamas iki sausumo. Nuosėdos ištirpinamos DMF (2 ml). Į gautą tirpalą paeiliui dedami DIPEA (97 μl , 0.55 mmol), BOP.PF₆ (159 mg, 0.36 mmol) ir (S)-N,N-dimetil-2-(1-fenilmetil)amino/-acetamidas /74 mg, 0.36 mmol, aprašytas 1 pavyzdžio punkte (a)/. Pilamas DIPEA, kol tirpalo pH tampa 8.5. Mišinys maišomas 18 val kambario temperatūroje, po to praskiedžiamas su EtOAc. Organinė fazė praplaunama su 1 N HCl (1X), sočiu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu (2X), sočiu druskos tirpalu (2X), džiovinama (MgSO_4) ir koncentruojama iki sausumo. Nuosėdos valomos greitos chromatografijos metodu (SiO_2 , eliuentas: heksanas-EtOAc-MeOH, 100:97:3). Gaunamas atitinkamas pagrindinio junginio N-(2-(2,2,2-trichloretoksi)karbonil) darinys geltono aliejaus pavidale (84 mg, 37%); ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) (ca 1.5:1 izomerų mišinys) δ 9.80 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.84 ir 6.75 (2d, $J = 8.8\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 6.78 ir 6.63 (2s, 1H), 6.10 ir 5.15 (2q, $J = 6.9\text{Hz}$, 6.9 Hz, 1H), 4.85 (q_{AB} , $J_{AB} = 11.9\text{Hz}$, 2H), 4.46-4.18 (m, 2H), 3.85-3.05 (m, 5H), 3.05-2.40 (m, 4H), 2.92, 2.87, 2,91 ir 2.80 (4s, 6H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.80-1.05 (m, 14H), 1,56 ir 1,40 (2d, 6.9Hz, 6.9Hz, 3H), 1.05-0.75 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.84 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H); GAB mass spektras,

30

35

m/z: 820 (M + H)⁺, 644 (M - C₂H₂O₂CL₃)⁺; [α]_D²⁵ -45.6°
(c1.00, MeOH).

Gautojo darinio blokuotė - (2,2,2,-trichloretoksi)-
5 karbonilo grupė - pašalinama sekančiu būdu: gautas
darinys (645 mg, 0.79 mmol) ištirpinamas 1 N
HCl/dioksane (1:2, 6 ml) ir į šį tirpalą dedami
metalinio cinko milteliai (6.45 g). Mišinys veikiamas
10 ultragarsu kambario temperatūroje 4.5 val, po to į jį
pilamas sotus vandeninis NaHCO₃ tirpalas. Suspenduota
cinko druska surenkama ant filtro ir keletą kartų
praplauinama su EtOAc. Filtrato organinė fazė atskiriama
ir praplauinama su sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu (2X),
sočiu druskos tirpalu (2X), džiovinama (MgSO₄) ir
15 garinama iki sausumo. Nuosėdos valomos greitos
chromatografijos metodu (SiO₂, eliuentas: MeOH-EtOAc,
3:97) ir gaunamas pagrindinis junginys baltos kietos
medžiagos pavidale (438 mg, 86%); ¹H BMR (400 MHz,
CDCl₃) (ca 1.5:1 rotamerų mišinys) δ 7.38-7.22 (m, 5H),
20 6.77 ir 6.64 (2d, J = 8.5Hz, 8.5Hz, 1H), 6.27 ir 6.23
(2s, 1H), 6.05 ir 5.18 (q, J = 6.6Hz, 6.6Hz, 1H), 5.40-
5.25 (m, 2H), 4.65-4.45 (m, 1H), 4.45-4.18 (m, 1H), 3.85-
3.70 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 1H), 3.40-3.10 (m, 3H), 3.10-
2.50 (m, 5H), 2.94, 2.88, 2.91 ir 2.83 (4s, 6H), 2.00-
25 1.85 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.59 ir 1.38 (2d, J =
6.8Hz, 6.8Hz, 3H, rotamerai), 1.73-1.05 (m, 12H), 0.93 (d,
J = 6.7Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.7Hz, 3H), 1.00-0.75
(m, 2H); GAB mass spektras, m/z: 644 (M + H)⁺, 628 (M -
Me)⁺; [α]_D²⁵ -58.8° (c 1.00, MeOH).

30

Pagrindinis junginys gautas kitu būdu:

35 3-(4-tret-Butoksi-4-okso-2(R)-{(2-/2,2,2-trichloretok-
si)karbolilamino/-4-tiazolil}metil}butil}4(S)-(1-metil-
etil)-2-oksazolidinonas (5.78 g, 10.1 mmol), t. y. šio
pavyzdžio punkto (f) produktas tirpinamas TFA-CH₂Cl₂
(1:1, 50 ml) tirpale. Gautas tirpalas maišomas 1 val

0°C temperatūroje, o, po to 2,5 val kambario temperatūroje. Tuomet tirpalās garinamas iki sausumo. Nuosėdos tirpinamos DMF (51 ml). Į šį tirpalą 0°C temperatūroje paeiliui dedama DIPEA (2.1 ml, 12.2 mmol), BOP.PF₆ (5.37 g, 12.2 mmol) ir (S)-N,N-dimetil-2-(1-feniletil)amino/acetamidas (2.40 g, 11.6 mmol). Pilamas DIPEA, kol tirpalo pH tampa 8.5. Reakcijos mišinys maišomas 30 min 0°C temperatūroje ir dar 3.5 val kambario temperatūroje, o po to praskiedžiamas su EtOAc. Organinė fazė paraplauinama su 1 N HCl (1X), sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu (2X), koncentruotu sočiu druskos tirpalu (2X), džiovinama (MgSO₄) ir koncentruojama iki sausumo. Nuosėdos valomos greitos chromatografijos metodu (SiO₂, eliuentas; heksanas-CHCl₃-MeOH, 5.5:3.5:1) ir gaunamas norimas chiralinis 4-{ /2-(dimetilamino)-2-oksoetil)/-1(S)-feniletil/amino}-4-okso-2(R)-{{2-(2,2,2-trichloreтокси)karbonil-amino/-4-tiazolil}metil}-butaninės rūgšties aciloksazolidinono sintonas (4.84 g, 68%)

Chiralinis aciloksazolidinono sintonas paverčiamas norimu sintonu sekančiu būdu: Chiralinis aciloksazolidinono sintonas (4.22 g, 6.0 mmol) ištirpinamas THF (90 ml) ir H₂O (30 ml) tirpale. Gautas tirpalas atšaldomas iki 0°C ir į jį pilamas 30% H₂O₂ (4.9 ml, 48.0 mmol H₂O₂) tirpalas, o po to dedamas ličio hidrochlorido monohidratas (504 mg, 12.0 mmol). Mišinys maišomas 30 min 0°C temperatūroje, ir dar 2.5 val kambario temperatūroje. H₂O₂ perteklius pašalinamas dedant kietą Na₂SO₃. Mišinys praskiedžiamas su H₂O, parūgštinamas su 1 N HCl ir ekstrahuojamas su EtOAc (3X). Apjungti EtOAc ekstraktai praplaujami su 1 N HCl (1X), sočiu druskos tirpalu (2X), džiovinama (MgSO₄) ir koncentruojami iki sausumo. Gaunama norima amido rūgštis, t. y. 4-{ /2-(dimetilamino)-2-oksoetil)/-1(S)-feniletil/amino}-4-okso-2(R)-{{2-(2,2,2-trichloreтокси)karbonilamino/-4-tiazolil}metil}-butaninė rūgštis,

kuri naudojama tolimesnėse reakcijose be papildomo valymo.

5 Gauta amido rūgštis (6.0 mmol) tirpinama DMF (48 ml) ir
 į gautą tirpalą pilama DIPEA (1.6 ml, 9.0 mmol) ir
 dedamas BOP,PF₆ (3.2 g, 7.2 mmol). Reakcijos mišinys
 maišomas 30 min 0°C temperatūroje. Po to į atšaldytą
 tirpalą dedamas 2(S)-amino-1-cikloheksil-6-metil-
 3(R),4(S)-heptandiolo hidrokloridas (2.0 g, 7.2 mmol).
 10 Pilamas DIPEA, kol tirpalo pH tampa 8.5. Mišinys
 paliekamas kambario temperatūroje 4.5 val, po to
 praskiedžiamas su EtOAc (1 l). Organinė fazė
 praplaunama su 1N HCl (1X), sočiu vandeniniu NaHCO₃
 tirpalu (2X), sočiu koncentruotu druskos tirpalu,
 15 džiovinama (MgSO₄) ir nugarinama iki sausumo. Nuosėdos
 valomos greitos chromatografijos metodu (SiO₂,
 eliuentas: EtOAc-heksanas-EtOH, 6:3:1). Ištrynus su
 heksanu/Et₂O (1:1), gaunamas šio pavyzdžio pagrindinio
 junginio N-(2-(2,2,2-trichloretoksi)karbonil) darinys
 20 (3.2 g, 65%), identiškas šio pavyzdžio punkte (h)
 aprašytam atitinkamam dariniui. Gauto darinio blokuotė,
 (2,2,2-trichloretoksi)karbonilo grupė, pašalinama tokiu
 pačiu būdu, kaip aprašyta punkte (h) ir gaunamas
 pagrindinis junginys.

25

3 Pavyzdys

N⁴-2-(Dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-1(S)-feniletil/-N¹-
 /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metil-
 30 heksil/-2(R)-(1H-imidazol-4-ilmetil)butandiamidas ir jo
 sintezė

(a) 1-(Trifenilmetil)-1H-imidazolo-4-propaninė rūgštis:
 Trietilaminas (26.73 g, 36.8 ml, 0.26 mol) lašinamas
 35 palaipsniui į 1H-imidazolo-4-propaninės rūgšties metilo
 esterio /32.58 g, 0.21 mol, aprašyta J. Altman et al.,
 J Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 59 (1984) / ir

trifenilmetil chlorido (64.80 g, 0.23 mol) tirpala CH_2Cl_2 kambario temperatūroje. Mišinys maišomas 63 val kambario temperatūroje, praskiedžiamas su CH_2Cl_2 (bendras tūris = 900 ml), praplaunamas su H_2O (2X),
5 sočiu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu (1X), sočiu druskos tirpalu (1X), džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas iki sausumo žemame slėgyje. Nuosėdos tirpinamos THF/ H_2O (630 ml:210 ml) mišinyje. Į tirpalą dedamas ličio hidroksido monohidratas (22.03 g, 0.52 mol). Mišinys
10 maišomas 3 val kambario temperatūroje. Didžioji dalis THF pašalinama distiliuojant žemame slėgyje. Nuosėdos perkeliamos į H_2O (1 l). Pilama 10% (s/v) citrinos rūgšties, kol tirpalo pH tampa 2. Mišinys ekstrahuojamas su CH_2Cl_2 (3X). CH_2Cl_2 ekstraktas
15 praplaunamas su 10% (s/v) citrinos rūgšties tirpalu, po to su sočiu druskos tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas žemame slėgyje. Nuosėdos sutrinamos su Et₂O ir gaunama norima rūgštis baltos kietos medžiagos pavidale (77.14 g, 96%); ¹H BMR (CDCl_3) δ 7.67 (d, J =
20 1.5Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 9H), 7.13-7.08 (m, 6H), 6.66 (d, J = 1.5Hz, 1H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H).

(b) 4 (S)-(1-Metiletil)-3-{1-okso-3-/1-trifenilmetil)-
1H-imidazol-4-il/propil}-2-oksazolidinonas: Atliekant
25 tas pačias procedūras, kaip 2 pavyzdžio punkte (b) ir naudojant punkte (a) aprašytą produktą (11.5 g, 30.1 mmol), paruošiamas atitinkamas mišrus anhidridas, kuriam reaguojant su (S)-4-(1-metiletil)-2-oksazolidinonu (3.53 g, 27.3 mmol), gaunamas norimas produktas
30 šviesiai gelsvos kietos medžiagos pavidale (11.38 g, 84%); ¹H BMR (CDCl_3) δ 7.36-7.29 (m, 10H), 7.17-7.10 (m, 6H), 6.58 (d, J = 0.7Hz, 1H), 4.40 (td, J = 3.8Hz, 7.5Hz, 1H), -4.14 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.52 (hept d, J = 3.8Hz, 6.9Hz, 1H), 0.89 (d, J
35 = 7.0Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.9Hz, 3H).

- (c) 3-{1,4-Diokso-4-(fenilmetoksi)-2(R)-{ /1-trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il/metil}butil}-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinonas: Atliekant tas pačias procedūras, kaip 2 pavyzdžio punkte (f), tik vietoje šio pavyzdžio punkte (e) aprašyto produkto, naudojant šio pavyzdžio punkte (b) aprašytą produktą, t. y. 4(S)-(1-metiletil)-3-1-okso-3-/1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il/propil-2-oksazolidinoną ir pakeitus tret-butil 2-bromacetata benzil 2-bromacetatu, gaunamas 3-{1,4-diokso-4-(fenilmetoksi)-2-{ /1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il/-metil}butil}-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinonas, kaip 2(R)- ir 2(S)- epimerų mišinys santykiu 8:1 (pagal svorį). Atskyrus epimerus greitos chromatografijos metodu (SiO_2 , eliuentas: heksanas-EtOAc, 1:2), gaunamas norimas 2(R)-epimeras ($R_f = 0.25$, eliuentas: heksanas-EtOAc, 1:2). ^1H BMR (CDCl_3) 2(R)-epimero δ 7.34-7.28 (m, 15H), 7.13-7.08 (m, 6H), 6.59 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.38 (td, $J = 3.9\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 2.97 (dd, $J = 10.3\text{Hz}, 16.9\text{Hz}$, 1H), 2.88 (dd, $J = 6.3\text{Hz}, 14.3\text{Hz}$, 1H), 2.73 (dd, $J = 7.0\text{Hz}, 14.3\text{Hz}$, 1H), 2.59 (dd, $J = 4.4\text{Hz}, 16.9\text{Hz}$, 1H), 2.32 (hept d, $J = 3.9\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$, 1H), 0.87 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).
- (d) 4-{ /1(S)-(Cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/amino-4-okso-3(R)-{ /1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il/metil}butaninės rūgšties benzilo esteris: 30% H_2O_2 tirpalas (4.70 ml, 41.6 mmol) ir ličio hidrochlorido monohidratas (436 mg, 10.4 mmol) paeiliui dedami į atšaldytą (0°C) šio pavyzdžio punkto (c) produkto (6.67 g, 10.4 mmol) tirpalą THF- H_2O (158 ml:52 ml). Reakcijos mišinys maišomas 2 val 0°C ir dar 2 val kambario temperatūroje. H_2O_2 perteklius pašalinamas 0°C veikiant su 1.5 N Na_2SO_3 tirpalu. THF pašalinamas distiliuojant žemame slėgyje. Koncentratas išpilamas į H_2O (500 ml, mišinys parūgštinamas su 10% (s/v) citrinos rūgšties tirpalu ir tuomet ekstrahuojamas su

EtOAc. Ekstraktas praplaunamas su sočiu druskos tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir garinamas iki sausumo žemame slėgyje. Gaunama norima monoblokuota dikarboninė rūgštis, t. y. 2(R)-/1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il/metil butandirūgštis 4-(fenilmetil)-esteris, kuris naudojamas tolimesnėse reakcijose be papildomo valymo.

2(S)-Amino-1-cikloheksil-6-metil-3(R),4(S)-heptandiolo hidrokloridas (2.91 g, 10.4 mmol), DIPEA (3.62 g, 28.0 mmol) ir BOP.PF₆ (4.82 g, 10.9 mmol) dedami į atšaldytą (0°C) gautos monoblokuotos dikarboninės rūgštis tirpalą DMF (42 ml). Mišinys maišomas 6 val kambario temperatūroje, po to praskiedžiamas su EtOAc. Organinė fazė praplaunama su 10% (s/v) citrinos rūgštis tirpalu (2X), H₂O (1X), sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu, sočiu druskos tirpalu, džiovinama ($MgSO_4$) ir koncentruojama iki sausumo žemame slėgyje. Nuosėdos valomos greitos chromatografijos būdu (SiO₂, eliuentas: heksanas-izopropanolis, 8:1) ir gaunama norima blokuota amido rūgštis baltos kietos medžiagos pavidale (6.08 g, 77%); ¹H BMR (CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 14H), 7.12-7.05 (m, 6H), 6.54 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.45 (plati d, J = 9.6Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.3Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.3Hz, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.30-2.64 (m, 6H), 2.37 (dd, J = 4.8Hz, 15.6Hz, 1H), 1.92-0.73 (m, 16H), 0.87 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.5Hz, 3H).

(e) N¹-/1(S)-(Cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-2(R)-{/1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il/metil}butandiaminas: Šio pavyzdžio punkte (d) aprašytos blokuotos amido rūgštis (6.08 g, 8.04 mmol) ir 10% paladžio ant anglies (600 mg) mišinys, esantis EtOH (80 ml), maišomas vandenilio atmosferoje (1 atm) 2.5 val. Mišinys filtruojamas, filtratas koncentruojamas iki sausumo žemame slėgyje. Gaunama norima amido rūgštis, t. y. 4-{/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-

5-metilheksil/ amino } -3(R) -{ /1-(trifenilmetil)-1H-imida-
 zol-4-il/metil} -4-oksobutaninė rūgštis baltos kietos
 medžiagos pavidale (5.30 g, 99%). Gauta amido rūgštis
 be papildomo valymo tirpinama DMF (32 ml) ir atšaldoma
 5 iki 0°C. Į atšaldytą tirpalą dedami (S)-N,N-dimetil-2-
 / (1-feniletil) amino/ acetamidas/ 1.66 g, 8.07 mmol,
 aprašytas 1 pavyzdyje, punkte (a)/, DIPEA (1.42 g,
 10.98 mmol) ir BOP.PF₆ (3.00 g, 6.78 mmol). Reakcijos
 mišinys maišomas 15 min 0°C ir dar 5 val kambario
 10 temperatūroje, po to praskiedžiamas su EtOAc, plaunamas
 paeiliui su 10% (s/v) citrinės rūgšties tirpalu, H₂O,
 sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir
 koncentruojamas iki sausumo žemame slėgyje. Nuosėdos
 valomos greitos chromatografijos metodu (SiO₂,
 15 eliuentas: EtOAc-MeOH, 10:1) ir gaunamas norimas
 produktas geltonos kietos medžiagos pavidale (3.60 g,
 65%); ¹H BMR (CDCl₃) (ca 1:1 rotamerų mišinys) δ 7.46 ir
 7.23 (d, J = 1.1Hz, 1.1Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 14H), 7.15-
 7.00 (m, 6H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.71 ir 6.64 (2d, J =
 20 1.1Hz, 1.1Hz, 1H), 6.02 ir 5.19 (2q, J = 6.9Hz, =6.9Hz,
 1H), 4.48-4.18 (m, 1H), 4.33, 3.14 ir 3.84 (2d, q_{AB}, Δν
 =21.5Hz, J = 16.2Hz, 16.2Hz, 17.8Hz, 2H), 3.42-2.57 (m, 7H),
 2.96, 2.88, 2.87 ir 2.82 (4s, 6H), 1.96-1.03 (m, 16H),
 1.56 ir 1.35 (2d, J = 6.9Hz, 6.9Hz, 3H), 0.89, 0.88, 0.83
 25 ir 0.74 (4d, J = 6.6Hz, 6.7Hz, 6.5Hz, 6.5Hz, 6H).

(f) Pagrindinis junginys: Mišinys, susidedantis iš šio
 pavyzdžio punkto (e) produkto (3.60 g, 4.21 mmol) ir
 10% (s/s) paladžio hidroksido ant anglies (1.44 g),
 30 esančių EtOH (50 ml), purtomas vandenilio atmosferoje
 (50 psi) Parr hidrogenizacijos aparate 2 dienas.
 Mišinys filtruojamas, filtratas koncentruojamas žemame
 slėgyje. Nuosėdos valomos greitos chromatografijos
 metodu (SiO₂, eliuentas: EtOAc-MeOH, 10:1) ir gaunamas
 35 pagrindinis junginys baltos kietos medžiagos pavidale;
¹H BMR / (CD₃)₂SO/ (1.5:1.0 rotamerų mišinys) δ 7.72 ir
 7.61 (2d, J = 8.4Hz, 8.8Hz, 1H), 7.54 ir 7.50 (2 plati

s, 1H), 7.41-7.21 (m, 5H), 6.83 ir 6.77 (2 plati s, 1H), 5.76 ir 5.15 (2q, J = 7.2Hz, 6.8Hz, 1H), 4.24, 4.12, 3.78 ir 3.43 (4d, J = 16.1Hz, 18.0Hz, 18.0Hz, 16.1Hz, 2H), 4.08 (plati s, 1H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.94-2.68 (m, 2H). 2.87, 5 2.82, 2.77 ir 2.74 (4s, 6H), 2.67-2.46 (m, 2H), 2.34 (d, J = 6.9Hz, 1H), 1.83-0.98 (m, 16H), 1.45 ir 1.31 (2d, J = 6.8Hz ir 7.2Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.4Hz, 3H); GAB mass spektras, m/z: 612 (M + H)⁺, 634 (M + Na)⁺; $[\alpha]_D^{25} -59.1^\circ$ (c 1.02, MeOH).

10

4 Pavyzdys

N⁴-/2-(Diletilamino)--2-oksoetil/N⁴-/(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metil-
15 heksil/-2(R)-(4-tiazolilmetil)-butandiamino sinteze

(a) 4(S)-(1-Metiletil)-3/1-okso-3-(4-tiazolil)-propil-
2-oksazolidinonas: Tioformamidas (8.52 g, 0.14 mol)
dedamas į maišomą 2 pavyzdyje punkte (c) apibūdinto
20 bromketono (7.12 g, 23.3 mmol) tirpalą THF (120 ml).
Mišinys maišomas 5 val kambario temperatūroje, po to
praskiedžiamas su Et₂O, praplaunamas su 10% (s/v) NaHCO₃
ir H₂O, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas iki
sausumo žemame slėgyje. Gaunamas 4(S)-(1-metiletil)-3-
25 /1-okso-3-(4-tiazolil)propil/-2-oksazoli-dinonas (3,8
g, 61%); ¹H BMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4-47-
4.40 (m, 1H), 4.30-4.16 (M, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.28-
3.17 (m, 2H), 2.45-2.28 (m, 1H), 0.90 (d, J = 7.1Hz, 3H),
0.86 (d, J = 6.9Hz, 3H).

30

(b) 3-/4-tret-Butoksi-1,4-diokso-2(R)-(4-tiazolilmetil)
butil/-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinonas: Šio pavyz-
džio punkto (a) produktas (825 mg, 3.07 mmol) stere-
oselektyviai alkilinamas su tret-butilo-2-bromacetatu,
35 kaip aprašyta 2 pavyzdyje punkte (f) ir gaunamas 3-/4-
tret-butoksi-1,4-diokso-2(R)-(4-tiazolilmetil)butil/-
4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinono (R_f = 0.25. eliuen-

as: EtOAc-heksanas, 1:2) ir jo atitinkamo-2(S)-epimero ($R_f = 0.41$, eliuentas: EtOAc-heksanas, 1:2) mišinys, santykiu, atitinkamai 7:1. Po greitos chromatografijos (SiO_2 , eliuentas: EtOAc-heksanas, 1:2) gaunamas švarus norimas junginys baltos kietos medžiagos pavidale (882 mg, 75%); ^1H BMR (CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.19 (dd, $J = 6.4\text{Hz}, 14.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.84 (dd, $J = 9.8\text{Hz}, 16.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.49 (dd, $J = 4.7\text{Hz}, 16.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 1.21 (s, 9H), 0.95 (d, $J = 6.8\text{Hz}, 3\text{H}$), 0.92 (d, $J = 7.0\text{Hz}, 3\text{H}$).

(c) 4-{ /1(S)-(Cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/amino} -4-okso-3(R)-(4-tiazolilmetil)butaninės rūgšties tret-butyl-esteris: Gautas 2-oksazolidinono darinys (4.02 g, 10.5 mmol) veikiamas su ličio hidroksidu-vandenilio peroksidu, kaip aprašyta 2 pavyzdžio punkte (g) ir gaunama monoblokuota dikarboinė rūgštis (formulė 2), t. y. 2(R)-(4-tiazolilmetil)butandirūgšties 4-tret-butyl-esteris. Šio produkto (2.83 g, 10.4 mmol) ir 2(S)-amino-1-cikloheksil-6-metil-3(R),4(S)-heptandiolo hidroklorido (3.12 g, 11.5 mmol) tolesnės sujungimo reakcijos, kaip aprašyta 2 pavyzdyje punkte (g), rezultate gaunama norima blokuota amido rūgštis baltos kietos medžiagos pavidale (3.75 g, 72%); ^1H BMR (CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.96 (d, $J = 8.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.40-2.70 (m, 6H), 2.40 (dd, $J = 4.4\text{Hz}, 16.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 1.95-1.10 (m, 17H), 1.40 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 6.6\text{Hz}, 3\text{H}$), 0.80 (d, $J = 6.4\text{Hz}, 3\text{H}$).

(d) Pagrindinis junginys : Azoto atmosferoje TFA (6 ml) pilamas į atšaldytą (0°C) šio pavyzdžio punkte (c) apibūdinto (3.7 g, 7.45 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (30 ml). Po to reakcijos mišinys maišomas 5.5 val kambario temperatūroje. Tuomet kita TFA porcija (6 ml) pilama į reakcijos mišinį 0°C temperatūroje. Mišinys maišomas 3 val kambario temperatūroje, praskiedžiamas su Et_2O ir

koncentruojamas iki sausumo žemame slėgyje. Gaunama atitinkama blokuota amido rūgštis (4.70 g).

Šis junginys naudojamas tolimesnėse sujungimo reakcijos stadijose be papildomo valymo. Junginys (1.50 g, 3.40 mmol) tirpinamas DMF (18 ml).. Į šį tirpalą dedami paeiliui BOP.PF₆ (1.80 g, 4.08 mmol), (S)-N,N-dimetil-2-/(1-feniletil)amino/acetamidas/(0.88 g, 4.76 mmol, aprašyta 1 pavyzdžio, punkte (a)/ ir DIPEA (1.78 ml, 10.2 mmol). Mišinys maišomas 16 val kambario temperatūroje, skiedžiamas EtOAc, praplaunamas sočiu NaHCO₃ tirpalu, H₂O, po to koncentruotu druskos tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas žemame slėgyje. Nuosėdos valomos greitos chromatografijos metodu (SiO₂, eliuentas: EtOH₂-EtOAc- heksanas, 1:5:5). Gaunamas pagrindinis junginys baltos kietos medžiagos pavidale (857 mg, 40%); ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) (rotamerų mišinys santykiu 1:1) δ 8.79 ir 8.76 (2s, 1H), 7.37-7.18 (m, 6H), 7.07 (plati d, J = 8Hz, 1H), 6.05 it 5.12 (2q, J = 7.0Hz, 7.0Hz, 1H), 4.40 ir 4.20 (2m, 1H), 4.37, 3.24 ir 3.85, 3.73 (4d, J = 16.2Hz, 16.2Hz, 17.9Hz, 17.9Hz 2H), 3.50-3.10 (m, 5H), 2.93, 2.92, 2.90 ir 2.87 (4s, 6H), 2.67 (dd, J = 10.2Hz, 17Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 4.8Hz, 17Hz, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.85-1.50 (m, 1H), 1.58 ir 1.36 (2d, J = 6.9Hz, 7.1Hz, 3H), 1.45-1.10 (m, 8H), 0.93 (d, J = 6.7Hz, 3H), 0.91 ir 0.84 (2d, J = 6.5Hz, 6.6Hz, 3H), ; GAB mass spektras, m/z: 629 (M + H)⁺, 651 (M + Na)⁺; [α]_D²⁵ -55.3° (c 1.00, MeOH).

30 5 Pavyzdys

N⁴-(Cikloheksilmetil)-N⁴-(2-morfolino-2-oksoetil)-N¹-/(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamido sintezė

35

(a) 3-(3-Ciklopropil-1-oksopropil)-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinonas: Paruošiamas mišrių anhidridų tirpalas, t. y. N_2 atmosferoje. trimetilacto rūgšties chloranhidridas (14.8 ml, 120 mmol) per 5 min supilamas į atšaldytą ($0^{\circ}C$) 4-penteninės rūgšties (12.3 ml, 120 mmol) ir N-metilformolino (15.4 ml, 140 mmol) tirpalą. Mišinys maišomas 30 min $0^{\circ}C$. Tuo metu paruošiamas kitas tirpalas: N_2 atmosferoje 1.4 M butilličio tirpalas heksane (71 ml, 100 mmol) per 45 min sulašinamas į maišomą atšaldytą ($-78^{\circ}C$) (S)-4-(1-metiletil)-2-oksazolidinono (12.9 g, mmol) tirpalą sausame THF (300 ml). (Pastaba: maišymas vykdomas specialia maišykle). Pamaišius 15 min $-78^{\circ}C$, gautas tirpalas 20 min lašinamas per kaniules į maišomą prieš tai paruoštą mišrių anhidridų tirpalą $-78^{\circ}C$ temperatūroje. Mišinys dar 30 min maišomas toje pačioje temperatūroje, tuomet į jį lašinamas sotus NH_4Cl tirpalas (50 ml) ir paliekamas, kol sušyla iki kambario temperatūros. Mišinys skiedžiamas su H_2O (300 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas su EtOAc (3X). Apjungtos organinės fazės džiovinamos (Na_2SO_4) ir garinamas iki sausumo žemame slėgyje. Gaunamos aliejingos nuosėdos /t. y. 4(S)-(1-metiletil)-3-(1-okso-4-pentenil)-2-oksazolidinonas/.

Šis produktas tirpinamas 175 ml 0.4 M diazometano tirpale Et_2O . Gautas mišinys atšaldomas (0°) ir į jį dedamas paladžio (II) acetatas (112 mg, 0.5 mmol). Tirpale intensyviai skiriasi burbuliukai. Nustojus jiems skirtis, vėl dedama papildoma porcija paladžio (II) acetato (112 mg, 0.5 mmol) ir diazometano Et_2O tirpalo (175 ml). Vėl laukiama, kol nustos skirtis burbuliukai. Tokia papildoma porcija dedama dar du kartus (bendras idėto diazometano tirpalo tūris 700 ml). Mišinys filtruojamas per diatomitą. Filtratas koncentruojamas žemame slėgyje. Likęs aliejus valomas chromatografijos metodu (SiO_2 , eliuentas: EtOAc-

heksanas, 1:4). Nudistiliavus (100°C 0.05 mm Hg) gaunamas norimas 3-(3-ciklopropil-1-okso-propil)-2-oksazolidinono darinys (20.0 g, 89%); ¹H BMR (CDCl₃) δ 4.41 (complex m, 1H), 4.28 (d, J = 1Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 3.4Hz, 8.8Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.55 (q, J = 7.3Hz, 2H), 0.91 (d, J = 7.2Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.1Hz, 3H), 0.89 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.88 (m, 2H).

(b) 3-/4-tret-Butoksi-1,4-dickso-2(R)-(ciklopropilmetil)butil/-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinonas: 1.4 M butilličio tirpalas heksane (70.0 ml, 97.6 mmol) per 20 min supilamas į atšaldytą (0°C) diizopropilamino (15.0 ml, 106 mmol) tirpalą sausame THF (150 ml). Pamašius 15 min 0°C temperatūroje, tirpalas atšaldomas iki -78°C. Į jį per 45 min supilamas šio pavyzdžio punkte (a) apibūdinto produkto (20.8 g, 88.8 mmol) tirpalas THF (40 ml). Mišinys maišomas 1 val -78°C, tuomet į jį supilamas 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinonas (23.6 ml, 195 mmol). Po to per 10 min supilamas tret-butyl-2-bromacetato (15.1 ml, 93.2 mmol) tirpalas THF (20 ml). Reakcijos mišinys maišomas 1.5 val -78°C temperatūroje, į jį pripilama sotaus NH₄Cl tirpalo ir paliekama, kol mišinys sušils iki kambario temperatūros. Po to mišinys skiedžiamas su EtOAc (250 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas su 5% (s/v) citrinos rūgšties tirpalu (3X), sočiu NaHCO₃ tirpalu (2X) ir sočiu druskos tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄) ir koncentruojamas iki sausumo žemame slėgyje. Gautas aliejus perkristalinamas iš EtOAc/heksano ir gaunamas norimas oksazolidinono darinys bespalviu kristalų pavidale (21.7 g, 72%); mp 104-105° [α]_D²³ +52.8° (c 1.02, CHCl₃).

(c) Blokuotas amidas, 3(R)-(ciklopropilmetil,-4-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/amino)-4-oksobutaninės rūgšties tret-butilinis esteris: Šio pavyzdžio punkte (b) produktas

(10.2 g, 30 mmol) veikiamas ličio hidroksidu-vandenilio peroksidu kaip aprašyta 2 pavyzdžio punkte (g). Gaunama norima monoblokuota dikarboninė rūgštis, t. y. 2(R)-(ciklopropilmetil)butanodirūgšties 4-tret-butilinis esteris bespalvio aliejaus pavidale (6.65 g, 97%); $[\alpha]_D^{23} +16.1^\circ$ (c, 2.61, CHCl_3).

Gautas junginys reaguoja (2.39 g, 10.5 mmol) su ekvivalentišku kiekiu 2(S)-amino-1-cikloheksil-6-metil-3(R),4(S)-heptandiolo hidrochlorido, atliekant 2 pavyzdžio punkte (g) aprašytas procedūras. Po kristalizacijos iš EtOAc-heksano gaunama norima blokuota amido rūgštis baltos kristalinės medžiagos pavidale (3.74 g, 78%), mp 138-139 $^\circ$; ^1H BMR (CDCl_3) δ 5.87 (d, J = 8.9Hz, 1H), 4.41 (plati s, 1H), 4.32 (dt, J = 4.4Hz, 9.1Hz, 1H), 3.22 (plati s, 2H), 2.68-2.39 (m, 2H), 2.00-1.10 (complex m, 22H), 1.44 (s, 9H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.83 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.08 (plati n, 1H).

20

(d) Pagrindinis junginys: Šio pavyzdžio punkto (c) produktas (329 mg, 0.72 mmol) deblokuojamas su TFA (1.2 ml) bevandeniame CH_2Cl_2 (2.4 ml) 0 $^\circ\text{C}$ 10 min, po to 1.5 val kambario temperatūroje. Nugarinus žemame slėgyje lakias medžiagas, gaunamas produktas (369 mg), kuri keletą kartų sutrynus su Et_2O į miltelius, gaunama 3(R)-(ciklopropilmetil)-4-{1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),-3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/amino}-4-oksobutaninė rūgštis baltos kietos medžiagos pavidale (193 mg, 67%).

30

Gautas junginys (125 mg, 0.31 mmol), 4-{2-(cikloheksilmetil)amino/-1-oksoetil/morfolinas (94.5 mg, 0.39 mmol), aprašytas 1 pavyzdyje) ir DIPEA (69.1 mg, 0.53 mmol) ištirpinami DMF (1.6 ml). Į tirpalą įdedama BOP. PF_6 (153 mg, 0.35 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 100 min kambario temperatūroje, po to

35

praskiedžiamas su EtOAc, praplaunamas paeiliui su 1N HCl, H₂O, sočiu NaHCO₃ tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas iki sausumo žemame slėgyje. Nuosėdos valombs greitos chromatografijos metodu (SiO₂, 5 eliuentas: EtOAc). Gaunamas pagrindinis junginys baltos kietos medžiagos pavidale (175 mg, 90%); ¹H BMR (CDCl₃) δ (4:1 rotamerų mišinys) didesnie rotamero: 6.42 (plati d, J = 8.2Hz, 1H), 4.32 (d, J = 15.8Hz, 1H), 4.25-4.11 (m, 1H), 3.85 (d, J = 15.8Hz, 1H), 3.77-3.65 (m, 4H), 10 3.65-3.54 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.32-3.11 (m, 4H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 2H), 1.99-0.97 (m, 29H), 0.92 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.77-0.62 (m, 1H), 0.53-0.41 (m, 2H), 0.16-0.04 (m, 2H); GAB mass spektras, m/z: 620 (M + H)⁺, 642 (M + Na)⁺; [α]_D²⁵ -22.8° (c, 1.00, MeOH). 15

Naudojant atitinkamas tarpines medžiagas ir atliks laipsniškas sujungimo ir deblokavimo procedūras, aprašytas 2,3,4 ir 5 pavyzdžiuose, galima paruošti 20 kitus formulės 1 junginius, tokius kaip pateikti žemiau, sekančio pavyzdžio lentelėje.

6 Pavyzdys

25 Plazmos renino tyrimas

Junginių formulės 1 sugebėjimas inhibuoti žmogaus reniną, gali būti patvirtintas plazmos renino tyrimuose, kurie atliekami sekančiu būdu: tiriamieji 30 junginiai (t. y. inhibitoriai) ištirpinami dimetil-sulfoksido (1 mM pagrindinis tirpalas), gautas tirpalas praskiedžiamas vandeniniu buferiniu tirpalu (pH 5.85), kurį sudaro 270 mM 2-(N-morfolino)etansulfoninė rūgštis ir 1% žmogaus serumo albuminas (buferyje taip pat yra 35 dimerkaprol ir 8-hidrochinolino sulfatas, sutinkamai su RIA komplekto instrukcija, minima žemiau). Gaunamas

mišinys, kuriame galutinė dimetilsulfoksido koncentracija yra 1% (v/v).

5 Žmogaus plazma naudojama ir kaip substrato (angiotenzinogeno) ir kaip fermento (renino) šaltinis. Reakcija pradeda įpylus 50 μ l žmogaus plazmos į 50 μ l 1% dimetilsulfoksido buferio, kuriame yra skirtinga inhibitoriaus koncentracija. Plazmos renino aktyvumas matuojamas pagal susidariusio angiotenzino I kiekį po 2
10 val inkubacijos 37°C temperatūroje, kai pH 6.0.

Angiotenzino I kiekis nustatomas radioimuninės analizės metodu (RIA komplektas gautas iš New England Nuclear-Dupont, Mississauga, ON, Canada). Renino fermentinis
15 aktyvumas išreiškiamas susidariusio angiotenzino I ng (/ml/2 h). Inhibicijos laipsnis nustatomas pagal susidariusio angiotenzino I kiekį, palyginus su kontrole, kurioje nėra inhibitoriaus. Nelinijinė regresinė analizė naudojama apskaičiuoti IC_{50} vertes, t.
20 y. moliarinę tiriamo junginio koncentraciją, reikalingą inhibuoti fermento aktyvumą 50%.

Šiame tyrime naudojami junginiai (formulė 1), kurių IC_{50} yra intervale nuo 10^{-6} iki 10^{-9} molių. Lentelėje
25 pateikti rezultatai, gauti junginiams formulės 1.

30

35

LENTELE

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
1.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -(2-morfolino-2-oksoetil)-N ¹ - /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil/2-(R)- ciklopropilmetil)butandiamidas	614	94
2.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2- oksoetil/N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- (ciklopropilmetil)butandiamidas	572	56
3.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ - (feniletil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- (ciklopropilmetil)butandiamidas	586	59
4.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -(3- fenilpropil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- (ciklopropilmetil)butandiaminas	600	220
5.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -(2-/metil(1,1- dimetiletil)amino/-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5- metilheksil/-2(R)- (ciklopropilmetil)butandiamidas	614	290
6.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -/2-(metilamino)-2-oksoetil/- N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- (ciklopropilmetil)butandiamidas	558	350
7.	N ⁴ -(2-amino-2-oksoetil)-N ⁴ -benzil-N ¹ -/1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5- metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)- butandiamidas	544	395
8.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -(2-(metoksi)metilamino/-2- oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- (ciklopropilmetil)butandiamidas	588	66

LENTELE (tęsinys)

	Junginys formulės 1:	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
9.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -(1-naftiletil)-N ¹ -/1-(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	622	66
10.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/4-(metoksifenil)metil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	602	140
11.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -/2-(dietilamino)-2-oksoetil/N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)-butandiamidas	600	140
12.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -(2-(metil/2-(2-piridinil)etil/amino)-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	663	34
13.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -(2-piridinilmetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	573	120
14.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -(3-piridinilmetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	573	350

LENTELE (tęsinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
15.	N ⁴ -{ 2-{ metil{ 2-/metil(morfolinokarbonil) amino/etil} amino-2-oksoetil} -N ⁴ -/1(S)- feniletil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- / (2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	800	0,5
16.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(R)- feniletil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- (ciklopropilmetil)butandiamidas	586	460
17.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)- feniletil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- (ciklopropilmetil)butandiamidas	586	34
18.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)- (1-naftiletil)/-N ¹ -/1(S)- cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- (ciklopropilmetil)butandiamidas	636	170
19.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/2(R)- fenilpropil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- (ciklopropilmetil)butandiamidas	600	69
20.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/2(S)- fenilpropil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2- (ciklopropilmetil)butandiamidas	600	37
21.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -(2- metil-2-fenilpropil)-N ¹ -/1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi- 5-metilheksil/- 2(R(ciklopropilmetil)butandiamidas	614	150

LENTELE (tesinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
22.	N ⁴ -/1(S)-feniletil/-N ⁴ -{ 2-{ metil/2-(2-piridinil)etil/-amino} -2-oksoetil} -N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)-butandiamidas	677	20
23.	N ⁴ -{ 2-{ /2-(dimetilamino)etil/metilamino} -2-oksoetil} -N ⁴ -/1(S)-feniletil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)-butandiaminas	643	26
24.	N ⁴ -{ 2-{ /2-(dietilamino)etil/metilamino} -2-oksoetil} -N ⁴ -/1(S)-feniletil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)-butandiamidas	671	61
25.	N ⁴ -/2-(diletinamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)-feniletil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-propilbutandiamidas	574	34
26.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -{ 2-{ metil/2-(2-piridinil)etil/amino} -2-oksoetil} -N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-propilbutandiaminas	651	29
27.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)-feniletil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(1H-imidazol-4-ilmetil)butandiamidas	612	6
28.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)-feniletil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	644	1.3

LENTELE (tęsinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
29.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -(2-(metil/2(4-piridinil)etil/amino)-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	663	68
30.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)-fenilmetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas	629	2.5
31.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	578	13
32.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)-feniletal/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(S)-(2-tienilmetil)butandiamidas	628	13
33.	N ⁴ -/1(S)-feniletal/-N ⁴ -(2-morfolino-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	628	120
34.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -(2-(metil/2(2-piridinil)etil/amino)-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(S)-(2-tienilmetil)butandiamidas	705	13
35.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-morfolino-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	620	8

LENTELE (tesinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
36.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas	621	1.5
37.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(S)-(2-tiazolilmetil)butandiamidas	621	1.6
38.	N ⁴ -(1(S)-cikloheksilmetil)-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	592	8.3
39.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-morfolino-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(S)-(2-tiazolilmetil)butandiamidas	663	1.6
40.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/2(S)-fenilpropil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(S)-(2-tiazolilmetil)butandiamidas	643	6.7
41.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -(2-(metil/2(2-piridinil)etil/amino)-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(S)-(2-tiazolilmetil)butandiamidas	706	3.5
42.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)-feniletal/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trimetiloksopirolidin-3(S)-il)etil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	625	55

LENTELE (tęsinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
43.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)-feniletil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-(3-ciklopropilpropil)/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/-butandiamidas	628	6.8
44.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)-feniletil/-N ¹ -(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trimetil-2-okspiroolidin-3(S)-il)etil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	683	2.4
45.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)-feniletil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(1-metiletoksi)-3-oksopropil/-2(R)-/(amino-4-tiazolil)metil/-butandiamidas	644	16
46.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-(2-piridinil)-etil/amino)-2-oksoetil]-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	669	12
47.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-metil-4-tiazolil)metil/butandiamidas	635	18. 5
48.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	636	0.9

LENTELE (tesinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
49.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-morfolino-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	678	1.5
50.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-{metil-/2-(2-piridinil)etil/-amino}-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	727	2.2
51.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/2(2-piridinil)etil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas	587	145
52.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	630	3
53.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -(2-{metil/2-(2-piridinil)etil/amino}-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas	706	2.5
54.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/1(S)-feniletal/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(S)-(2-tiazolilmetil)butandiamidas	629	4
55.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(fenilmetil)butandiamidas	614	16

LENTELE (tesinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
56.	N ⁴ -{1(S),2(R),4(S)- ir 1(R),2(S),4(R)- {biciklo/2.2.1/hept-2-il) metil} -N ⁴ -/2- (dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi- 5-metilheksil/-2(R)-(4- tiazolilmetil/butandiamidas	633	
57.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -{2-(metil/2-(2- piridinil)etil/amino)-2-oksoetil} -N ¹ - /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino- 4-tiazolil)metil/-butandiamidas	721	1
58.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -/2- (dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi- 5-metilheksil/-2(R)-(3- piridinilmetil)butandiamidas	615	10
58.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-morfolino-2- oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- (3-piridinilmetil)butandiamidas	658	10
60.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -(2- feniletil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- /(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	644	5
61.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/2(S)- fenilpropil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- /(2-amino-4-tiazolil)metil/-butandiamidas	658	3/5
62.	N ⁴ -{2-/4-(metoksimetoksi)piperidinil/-2- oksoetil} -N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ¹ -/1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi- 5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4- tiazolil)metil/-butandiamidas	736	3

LENTELE (tesinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
63.	N ⁴ -/1(S)-cikloheksilmetil/-N ⁴ -{2-{metil/2-(2-piridinil)etil/-amino}-2-oksoetil}-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	741	1
64	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -(piridinilmetil)-N ¹ -(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/-butandiamidas	631	10
65	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -{2-metil-/2-(2-piridinil)etil/amino}-2-oksoetil}-N ¹ -{1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-/(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio/propil}-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/-butandiamidas	769	45
66	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -{2-{metil-/2-(2-piridinil)etil/amino}-2-oksoetil}-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(3-piridinilmetil)-butandiamidas	706	10
67	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-morfolino-2-oksoetil)-N ¹ -1-/(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(2-piridinilmetil)butandiamidas	657	4
68.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(2-piridinilmetil)butandiamidas	615	4

LENTELE (tesinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
69.	N ⁴ -(ciklopentilmetil)-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(3-piridinilmetil)/butandiamidas	601	32
70.	N ⁴ -(ciklopentilmetil)-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(3-piridinilmetil)butandiamidas	630	7
71.	N ⁴ -(ciklopentilmetil)-N ⁴ -2-metil/2-(2-piridinil)etil/-amino-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	713	
72.	N ⁴ -(2-(metil/2-(2-piridinil)etil/-amino)-2-oksoetil)-N ⁴ -(2-tienilmetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/-butandiamidas	727	2
73.	N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ⁴ -/(3,5-dimetilfenil)metil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	658	3
74.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-(metil/2-(2-piridinil)etil/amino)-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-((1-metiletoksi)-3-oksopropil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	727	18

LENTELE (tesinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
75.	N ⁴ -{ 2-{ metil/2-(2-piridinil)etil/-amino} - 2-oksoetil} -N ⁴ -/1(S)-feniletil/N ¹ -/1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi- 5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4- tiazolil)metil/butandiamidas	735	1
76.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -{ 2-{ metil/2-(3- piridinil)etil/-amino} -2oksoetil} -N ¹ - /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-2(amino-4- tiazolil)metil/butandiamidas	727	0.4
77.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -{ 2-{ metil/2-(2- piridinil)etil/-amino} -2-oksoetil} -N ¹ - /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-5- metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4- tiazolil)metil/butandiamidas	711	36
78.	N ⁴ -(cikloheptilmetil)-N ⁴ -/2- (dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi- 5-metilheksil/-2(R)-amino-4- tiazolil)metil/butandiamidas	650	0.6
79.	N ⁴ -(2-furanilmetil)-N ⁴ -{ 2-{ metil-/2-(2- piridinil)etil/amino} -2-oksoetil} -N ¹ - /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino- 4-tiazolil)-metil/butandiamidas	711	1
80.	N ⁴ -(ciklopentilmetil)-N ⁴ -(2-morfolino-2- oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)- /(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	664	2

LENTELE (tęsinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
81.	N ⁴ -(cikloheptilmetil)-N ⁴ -(2-(metil/2-(2-piridinil)etil/amino)-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)-metil/butandiamidas	742	1
82.	N ⁴ -(2-fluorfenil)metil/-N ⁴ -(2-(metil/2-(2-piridinil)etil/-amino)-2-oksoetil)-N ¹ -/(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-(dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	739	3
83.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -2-metil(2-metil(morfolinokarbonil)-amino/etil)amino)-2-oksoetil-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	792	0.3 5
84.	N ⁴ -(2-etilbutil)-N ⁴ -(metil/2-(2-piridinil)etil/amino)-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/-butandiamidas	715	3
85.	N ⁴ -(ciklopentilmetil)-N ⁴ -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	622	1
86.	N ⁴ -(2-(metil/2-piridinil)etil/-amino)-2-oksoetil)-N ⁴ -(2-tiazolilmetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/-butandiamidas	728	6

LENTELE (tęsinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (rM)
87.	N ⁴ -(2-ciklopentiletil)-N ⁴ -(2-{metil/2(2-piridinil)etil/amino}-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)-metil/butandiamidas	727	2
88.	N ⁴ -(2-{metil/2-(2-piridinil)etil/-amino}-2-oksoetil)-N ⁴ -(3-metil-2-tienil)metil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	741	4
89.	N ⁴ -(3-furanilmetil)-N ⁴ -(metil-/2-(2-piridinil)etil/amino)-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(2-amino-4-tiazolil)-metil/butandiamidas	711	3
90.	N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -2-/metil-(2-morfolinoetil)amino/-2-oksoetil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	735	0.5
91.	N ⁴ -(2-{metil/2-piridinil)etil/-amino}-2-oksoetil)-N ⁴ -(1propilbutil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas	729	8
92.	N ⁴ -(2-{metil/2-(2-piridinil)etil/-amino}-2-oksoetil)-N ⁴ -(2-propilpentil)-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(amino-4-tiazolil)metil/-butandiamidas	744	5

LENTELE (tesinys)

	Junginys formulės 1	GAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
93.	N ⁴ -2-/metil(2-morfolinoetil)-amino/-2-oksoetil-N ⁴ -/1(S)-feniletil/-N ¹ -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/-butandiamidas	743	2

Kiti junginiai formulės 1 yra:

5

N⁴-(2-etil-2-metilbutil)-N⁴-[metil/2-(2-piridinil)etil/amino]-2-oksoetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino)-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

10

N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(4-tiazolilmetil)-butandiamidas,

15

N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-5-metilheksil/-2(tiazolilmetil)-butandiamidas,

20

N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trimetil-2-oksopirolidin-3(S)-il)etil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

25

N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-(2-morfolino-2-oksoetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trimetil-2-oksopirolidin-3(S)-il)etil/-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,

- N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/
 N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)hidroksi-3-ciklopropil-
 propil/-2(S)-(2-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 5 N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -{2-{metil/2-(2-piridinil)etil/
 amino}-2-oksoetil}- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-
 hidroksi-3-ciklopropilpropil/-2(R)/(2-amino-4-tiazolil-
 metil)butandiamidas,
- 10 N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/- N^4 -/1(S)-feniletil/- N^1 -
 /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-4-metilpentil/-
 2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 15 N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -(2-morfolino-2-oksoetil)- N^1 -
 /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-4-metilpentil/-
 2(S)-(2-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 20 N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -(2-morfolino-2-oksoetil)- N^1 -
 /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(1-metiloksi)-
 3-oksopropil/-2(R)-(4-tiazolilmetil)-butandiamidas,
- 25 N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -{2-{metil/2-(2-piridinil)-
 etil/amino}-2-oksoetil}- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-
 2(R)-hidroksi-3-(1-metiletoksi)-3-oksopropil/-2(S)-(2-
 tiazolilmetil)butandiamidas,
- 30 N^4 -benzil- N^4 -{2-(4-metoksimetoksi)-1-piperidinil/-2-
 oksoetil}- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihid-
 roksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/
 butandiamidas,
- 35 N^4 -{2-metil/2-(3-piridinil)etil/amino-2-oksoetil}- N^4 -
 /1(S)-feniletil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-
 dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)me-
 til/butandiamidas,

N^4 -{ 2-/metil(2-piridinil)metil)amino/-oksoetil} - N^4 -
/1(S)-fenilmetil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-
2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas,

5

N^4 -{ 2-metil/3-(2-piridinil)propil/amino} -2-oksoetil/- N^4 -
/1(S)-feniletal/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-
dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)me-
til/butandiamidas,

10

N^4 -{ 2-(metil/2-(2-piridinil)etil/amino) -2-oksoetil} - N^4 -
(2-piridinilmetil)- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),
3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas,

15

N^4 -{ 2-metil/2(piridinil)etil/amino-2-oksoetil} - N^4 - (3-
piridinilmetil)- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-
dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)me-
til/butandiamidas,

20

N^4 -/(metilcikloheksil)metil/- N^4 -{ 2-(metil/2-(2-piridi-
nil)etil/amino) -2-oksoetil} - N^1 -/1(S)-(cikloheksilme-
til)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-
amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

25

N^4 -/2-(4-hidroksi-1-piperidinil)-2-oksoetil/- N^4 -(ciklo-
heksilmetil)- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-di-
hidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)me-
til/butandiamidas,

30

N^4 -{ 2-/metil(3-morfolino-3-oksopropil)amino/-2-
oksoetil/- N^4 -/1(S)-feniletal/- N^1 -/1(S)-(cikloheksil-
metil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-
amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

35

N^4 -{ 2-(metil/2-(4-metil-1-piperazinil)etil/-amino) -2-
oksoetil} - N^4 -/1(S)-feniletal/- N^1 -/1(S)-(ciklo-heksil-

metil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-
/(amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas.

5

10

15

20

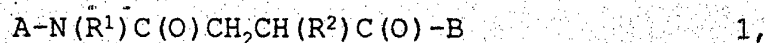
25

30

35

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

- 5 1. N-(2-amino-2-oksoetil)butandiamido dariniai bendros formulės 1



- 10 kurioje A yra $R^3R^4NC(O)CH_2$, kurioje

(a) R^3 yra vandenilis arba žemesnis alkilas ir R^4 yra vandenilis, žemesnis alkilas arba žemesnis alkilas, turintis vieną pakaitą - žemesnį cikloalkilą, fenilą
 15 arba heterociklinį žiedą (toliau žymimą "Het"), kuris yra be pakaitų, su vienu ar dviem pakaitais, penkianaris ar šešianaris žiedas, turintis vieną ar du heteroatomus, parinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir kuriame kiekvienas pakaitas parinktas
 20 nepriklausomai iš grupės, susidedančios iš žemesnio alkilo, žemesnio alkoksilo, halogeno, amino arba žemesnio alkilamino; arba

(b) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra R^5R^6N -Alk, kur R^5
 25 ir R^6 kiekvienas yra vandenilis arba žemesnis alkilas ir Alk yra divalentis alkilo radikalas, susidaręs atskilus dviems vandenilio atomams nuo tiesios ar šakotos angliavandenilio, turinčio nuo vieno iki šešių anglies atomų, grandinės; arba

30)
 (c) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra radikalas $R^{5A}R^{6A}NCH_2CH_2$, kur R^{5A} yra žemesnis alkilas ir R^{6A} yra piperidinokarbonilas, morfolinokarbonilas, tiomorfolinokarbonilas arba 4-(žemesnis alkil)-1-piperazinilokarbonilas;
 35 arba

(d) R^3 yra žemesnis alkilas, R^4 yra $QC(O)(CH_2)_m$, kur Q yra piperidinas, morfolinas, tiomorfolinas, piperazinas arba 4-(žemesnis alkil)-1-piperazinilas ir m yra skaičiai 1 arba 2; arba

5

(e) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra žemesnis alkoksilas; arba

10

(f) R^3 ir R^4 kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro pirolidiną, piperidiną, 4-hidroksi-1-piperidinilą, 4-/(žemesnį alkoksi)-(žemesnį alkoksi)/piperidinilą, morfoliną, tiomorfoliną, piperaziną arba 4-(žemesnį alkil)-1-piperazinilą;

15

R^1 yra (1-8C)alkilas arba žemesnis alkilas su vienu pakaitu, kuris yra žemesnis cikloalkilas, 1-(žemesnis alkil)-(žemesnis cikloalkil), biciklo/2.2.1./-hept-2-ilas, fenilas, 2-(žemesnis alkil)fenilas, 2-(žemesnis alkoksi)fenilas, 2-halogenfenilas, 4-(žemesnis alkil)fenilas, 4-(žemesnis alkoksi)fenilas, 4-halogenfenilas, 3,5-di(žemesnis alkil)fenilas, (3,4-metilendioksi)fenilas, 1-naftilas, 2-naftilas arba Het, kur Het apibūdintas aukščiau;

20

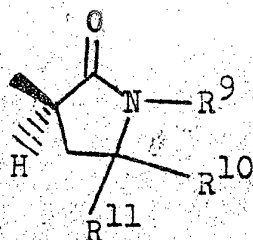
25

R^2 yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas, benzilas arba $Het-CH_2$, kur Het apibūdintas aukščiau; ir

30

B yra $NHCH(R^7)CH(OH)-Z$, kur R^7 yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas, benzilas, /4-(žemesnis alkil)fenil/metilas, /4-(žemesnis alkoksi)fenil/metilas, arba (4-halogenfenil)metilas, ir Z yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas, $C(O)OR^8$, kur R^8 yra žemesnis alkilas, radikalas formulės 2

35



2,

5 kurioje R^9 yra žemesnis alkilas ir R^{10} bei R^{11} kiekvienas yra vandenilis ar žemesnis alkilas, / (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio/metilas arba $CH(OH)R^{12}$, kur R^{12} yra žemesnis alkilas arba žemesnis cikloalkilas su išlyga (1), kad asimetrinis anglies atomas, turintis R^7 yra (S) konfigūracijos, (2), kad, kai Z yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, (žemesnis cikloalkil) metilas arba formulės 2 radikalas, minėtas aukščiau, tada asimetrinis anglies atomas, turintis hidroksilą radikale $NHCH(R^7)CH(OH)$, yra (S) konfigūracijos, (3), kad kai Z yra $C(O)OR^8$, kur R^8 yra žemesnis alkilas arba, kai Z yra / (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio/metilas, tada asimetrinis anglies atomas, turintis hidroksilą radikale $NHCH(R^7)CHOH$, yra (R) konfigūracijos, ir, (4), kad kai Z yra radikalas $CH(OH)R^{12}$, kur R^{12} yra žemesnis alkilas ar žemesnis cikloalkilas, tada asimetrinis anglies atomas, turintis hidroksilus radikale $NHCH(R^7)CH(OH)$ ir Z radikale, yra atitinkamai (R) ir (S) konfigūracijų;

su papildoma išlyga, kad anglies atomas, turintis R^2 , yra (R) konfigūracijos, išskyrus, kai R^2 yra CH_2 -Het, kur Het turi azoto atomą prijungimo vietoje, ir/ar Het turi sieros atomą šalia atomo (C ar N) prijungimo vietoje, Het jungiant prie metileno (CH_2), šios išimties atveju anglies atomas, turintis R^2 , yra (S) konfigūracijos; arba

35

terapiniu požiūriu tinkamos rūgščių druskos.

2. Junginiai, pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad A yra $R^3R^4NC(O)CH_2$, kur

5 (a) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra žemesnis alkilas arba žemesnis alkilas, turintis vieną pakaitą-fenilo grupę arba Het, kur Het apibūdintas 1 punkte;

10 (b) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra R^5R^6N -alk, kur R^5 ir R^6 kiekvienas yra žemesnis alkilas ir Alk apibūdintas 1 punkte;

15 (c) R^3 yra žemesnis alkilas, R^4 yra $R^{5A}R^{6A}NCH_2CH_2$, kur R^{5A} yra žemesnis alkilas ir R^{6A} yra piperidinokarbonilas, morfolinokarbonilas arba 4-metil-1-piperazinilkarbonilas; arba

20 (d) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra 2-morfolino-2-oksoetilas, 3-morfolino-3-oksopropilas arba 3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oksopropilas; arba

(e) R^3 yra žemesnis alkilas ir R^4 yra žemesnis alkoksi; arba

25 (f) R^3 ir R^4 kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro piroolidiną, piperidiną, 4-(metoksimetoksi)-1-piperidinilą, morfoliną, tiomorfoliną ar 4-metil-1-piperazinilą;

30 R^1 yra (1-8C)alkilas arba žemesnis alkilas, turintis vieną pakaitą, kuris yra žemesnis cikloalkilas, 1-(žemesnis alkil)-(žemesnis alkil), biciklo/2.2.1/-hept-2-ilas, fenilas, 2-metil-fenilas, 2-fluorfenilas, 4-metilfenilas, 4-metoksifenilas, 4-chlorfenilas, 4-fluorfenilas, 3,5-dimetilfenilas, (3,4-metilendioksi) fenilas, 1-naftilas, 2-naftilas arba Het, kur Het apibūdintas aukščiau;

35

- R^2 yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas, benzilas, 1H-imidazol-2-ilmetilas, 1H-imidazol-4-ilmetilas, (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilas, 2-tienilmetilas, 2-oksazolilmetilas, 4-oksazolilmetilas, 2-tiazolilmetilas, 4-tiazolilmetilas, (2-metil-4-tiazolil)metilas, (2-amino-4-tiazolil)-metilas, /2-(metilamino)-4-tiazolil/metilas, 2-piridinilmetilas arba 3-piridinilmetilas; ir
- 10 B yra apibūdintas 1 punkte; arba terapiniu požiūriu tinkama rūgšties druska.
3. Junginiai, pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad A yra $R^3R^4NC(O)CH_2$, kur R^3 yra metilas, etilas ar propilas ir R^4 yra metilas, etilas, propilas, 1,1-dimetiletilas, 2-(dimetilamino)etilas, 2-(dietilamino)etilas ar Het-(CH_2)_n, kur Het yra 2-pirolilas, 2-furanilas, 2-tienilas, 1H-imidazol-2-ilas, 1H-imidazol-4-ilas, 2-izoksazolilas, 2-tiazolilas, 4-tiazolilas, 2-amino-4-tiazolilas, morfolinas, 4-metil-1-piperazinilas, 2-piridinilas, 3-piridinilas, 4-piridinilas, arba 2-pirimidinilas ir n yra skaičiai 1, 2 arba 3; arba R^3 yra metilas, R^4 yra 2-/metil(morfolinokarbonil)aminoetilas arba 2-{metil/(4-metil-1-piperazinil)karbonil/-amino)etilas; arba R^3 yra metilas ir R^4 yra 3-morfolino-3-oksopropilas arba 3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oksopropilas; arba R^3 yra metilas ir R^4 yra metoksi; arba R^3 ir R^4 kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, sudaro pirolidiną, piperidiną, 4-hidroksi-1-piperidiną, 4-(metoksimetoksi)-1-piperidiną, morfoliną arba 4-metil-1-piperaziną;
- 25
- 35 R^1 yra 2-metilpropilas, 2-etilbutilas, 1-propilbutilas, 2-propilpentilas, ciklopentilmetilas, 2-ciklopentiletilas, cikloheksilmetilas, (S)-1-cikloheksiletilas, 2-cikloheksiletilas, cikloheptilmetilas, (1-metilcikloheksil)metilas, (1-metilcikloheptil)metilas, (biciklo/

2.2.1/hept-2-il)metilas, benzilas, (S)-1-feniletilas,
 2-feniletilas, (R ar S)-2-fenilpropilas, 2-metil-2-
 fenilpropilas, 3-fenilpropilas, (2-fluorfenil)metilas,
 (2-metilfenil)metilas, (4-metoksifenil)metilas, (4-
 5 chlorfenil)metilas, (4-fluorfenil)metilas, (3,5-dime-
 tilfenil)metilas, 1-naftilmetilas, (S)-/1-(1-naftil)
 etilas/, 2-naftilmetilas, 2-pirolilmetilas, 1H-
 imidazol-2-il-metilas, 1H-imidazol-4-il-metilas, 2-
 piridinilmetilas, 3-piridinilmetilas, 2-furanilmetilas,
 10 3-furanilmetilas, 2-tienilmetilas, (3-metil-2-tienil)
 metilas, 2-oksazolilmetilas, 4-oksazolilmetilas, 2-
 tiazolilmetilas arba (2-amino-4-tiazolil)metilas; R²
 yra propilas, 2-metilpropilas, ciklopropilmetilas,
 ciklopentilmetilas, cikloheksilmetilas, benzilas, 1H-
 15 imidazol-2-il-metilas, 1H-imidazol-4-ilmetilas, (1-
 metil-1H-imidazol-4-il)metilas, 2-tienilmetilas, 2-
 oksazolilmetilas, 4-oksazolilmetilas, 2-tiazolil-
 metilas, 4-tiazolilmetilas, (2-metil-4-tiazolil)meti-
 las, (2-amino-4-tiazolil)metilas, /2-(metilamino)-4-
 20 tiazolil/metilas, 2-piridinilmetilas arba 3-piridin-
 ilmetilas; ir B yra /1(S)-(2-metilpropil)-2(S)-
 hidroksi-5-metilheksil/aminas, /1(S)-(cikloheksilme-
 til)-2(S)-hidroksi-5-metilheksil/aminas, {1(S)-/(4-
 metosilfenil)metil/-2(S)-hidroksi-5-metilheksil} aminas,
 25 /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-4-metilpentil/
 aminas, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-(3-cik-
 lopropilpropil)/aminas, /1(S)-(2-metilpropil)-2(R),
 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/aminas, /1(S)-(ciklohek-
 silmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/aminas,
 30 {1(S)-(4-metoksifenil)metil/-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-
 metilheksil} aminas, /1(S)-(2-metilpropil)-2(R), 3(S)-
 dihidroksi-(3-ciklopropilpropil)/aminas, /1(S)-(ciklo-
 heksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-(3-ciklopropilpro-
 pil)/aminas, /1(S)-(fenilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-
 35 (3-ciklopropilpropil)/aminas, {1(S)-/(4-metoksifenil)
 metil/-2(R), 3(S)-dihidroksi-3-ciklopropilpropil} aminas,
 /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(1-metiletok-

si)-3-oksopropil/aminas,, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trimetil-2-oksopirolidin-3(S)il)etil/aminas arba {1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-/(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiø/propil}aminas; arba atitinkamos jų rūgščių druskos, tinkamos terapiniu požiūriu.

4. Junginiai pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad A yra $R^3R^4NC(O)CH_2$, kur R^3 yra metilas ir R^4 yra metilas, 2-(dimetilamino)etilais, 2-(dietilamino)etilais, 2-(2-pirolil)etilais, 2-(2-furanil)etilais, 2-(1H-imidazol-2-il)etilais, 2-(1H-imidazol-4-il)etilais, 2-(2-tiazolil)etilais, 2-morfolinoetilais, 2-(2-piridinil)etilais, 2-(3-piridinil)etilais, 2-(4-piridinil)etilais arba 2-(2-pirimidinil)etilais; arba R^3 yra metilas ir R^4 yra 2-/metil(morfolinokarbonil)amino/etilais; arba R^3 yra metilas ir R^4 yra metoksi; arba R^3 ir R^4 kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, sudaro pirolidina, piperidina, 4-hidroksi-1-piperidinila, 4-(metoksi-metoksi)-1-piperidinila, morfolina arba 4-metil-1-pierazinila; R^1 yra 2-etilbutilas, 1-propilbutilas, 2-propilpentilas, ciklopentilmetilas, 2-ciklopentiletilas, cikloheksilmetilas, (S)-1-cikloheksiletilas cikloheptilmetilas, (biciklo/2.2.1/-hept-2-il)metilas, benzilas, (S)-1-feniletilas, 2-feniletilas, (S)-2-fenilpropilas, (R)-2-fenilpropilas, (2-fluorfenil)metilas, (2-metilfenil)metilas, (3,5-dimetilfenil)metilas, 1-naftilmetilas, 2-furanilmetilas, 3-furanilmetilas, 2-tienilmetilas, (3-metil-2-tienil)metilas arba 2-tiazolilmetilas; R^2 yra propilas, tiazolil-ciklopropilmetilas, 1H-imidazol-4-ilmetilas, (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilas, 2-tienilmetilas, 2-oksazolilmetilas, 4-oksazolilmetilas, 2-tiazolilmetilas, 4-tiazolilmetilas, (2-metil-4-tiazolil)metilas arba (2-amino-4-tiazolil)metilas; ir B yra /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-5-metilheksil/aminas, /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-(3-ciklopropilpropil)/

aminas, /1-(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-
/3-ciklopropilpropil)aminas, /1(S)-(cikloheksilmetil)-
2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/aminas, /1(S)-(cik-
loheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(1-metiletoksi)-3-okso-
5 propil/aminas arba /1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-
hidroksi-2-(1,5,5-trimetil-2-oksopirolidin-3(S)-il)-
etil/aminas; arba atitinkamos jų rūgščių druskos,
tinkamos terapiniu požiūriu.

10 5. Junginys pagal 1 punktą, parinktas iš grupės, į
kuria įeina:

N⁴-benzil-N⁴-(morfolino-2-oksoetil)-N¹-/1(S)-(ciklohek-
silmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-
15 (ciklopropilmetil)butandiamidas,

N⁴-benzil-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N¹-/1(S)-
(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-
2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,

20 N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-(2-feniletil)-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,

25 N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-(3-fenilpropil)-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,

N⁴-benzil-N⁴-(2-/metil(1,1-dimetiletil)amino/-2-oksoe-
30 til)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-
5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,

N⁴-benzil-N⁴-/2-metilamino)-2-oksoetil/-N¹-/1(S)-(ciklo-
heksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2-
35 (ciklopropilmetil)butandiamidas,

- N^4 -(2-amino-2-oksoetil)- N^4 -benzil- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 5 N^4 -benzil- N^4 -(2-(metoksi)metilamino/-2-oksoetil)- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 10 N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/- N^4 -(1-naftilmetil)- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 15 N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/- N^4 -(4-metoksifenil)metil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 20 N^4 -benzil- N^4 -/2-(dietilamino-2-oksoetil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 25 N^4 -benzil- N^4 -(2-(metil/2-(2-piridinil)etil/amino)-2-oksoetil)- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 30 N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/- N^4 -(piridinilmetil)- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 35 N^4 -(2-(metil(2-metil(morfolinokarbonil)amino/-etil)amino)-2-oksoetil)- N^4 -/1(S)-feniletil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

- N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/- N^4 -/1(R)-feniletil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 5 N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/- N^4 -/1(S)-feniletil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 10 N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/- N^4 -/1(S)-(1-naftil)etil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 15 N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/- N^4 -/2(R)-fenilpropil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 20 N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/- N^4 -/2(S)-fenilpropil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/- N^4 -{2-metil-2-fenilpropil)- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 25 N^4 -/1(S)-feniletil/- N^4 -{2-{metil/2-(2-piridinil)etil/amino}-2-oksoetil)- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 30 N^4 -{2-{/2-(dimetilamino)etil/metilamino}-2-oksoetil)- N^4 -/1(S)-feniletil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 35 N^4 -{2-{/2-(dietilamino)etil/metilamino}-2-oksoetil)- N^4 -/1(S)-feniletil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-

dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-
(ciklopropilmetil)butandiamidas,

5 N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metil-
heksil/-2(R)-propilbutandiamidas,

10 N⁴-benzil-N⁴-{2-(metil/2-(2-piridinil)etil/amino)-2-
oksoetil}-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-
dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-propilbutandiamidas,

15 N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metil-
heksil/-2(R)-(1H-imidazol-4-ilmetil)butandiamidas,

N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metil-
heksil/-2(R)-(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

20 N⁴-benzil-N⁴-{2-(metil/2-(4-piridinil)etil/amino)-2-
oksoetil}-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihid-
roksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandia-
midas,

25 N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metil-
heksil/-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,

30 N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-
N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,

35 N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metil-
heksil/-2(S)-(tienilmetil)butandiamidas,

- N^4 -/1(S)-feniletil/- N^4 -(2-morfolino-2-oksoetil)- N^1 -
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 5 N^4 -benzil- N^4 -(2-{metil/2-(2-piridinil)etil/amino}-2-
oksoetil)- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihid-
roksi-5-metilheksil/-2(S)-(2-tienilmetil)butandiamidas,
- 10 N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -(2-morfolino-2-oksoetil)- N^1 -
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 15 N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-
 N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 20 N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-
 N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(S)-(2-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 25 N^4 -(1(S)-cikloheksiletal)- N^4 -/2-(dimetilamino)-2-okso-
etil/- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-
5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 30 N^4 -(2-(dimetilamino)-2-oksoetil)- N^4 -/2(S)-fenilpropil/-
 N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(S)-(2-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 35 N^4 -benzil- N^4 -(2-{metil/2-(2-piridinil)etil/amino}-2-
oksoetil)- N^1 -/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihid-
roksi-5-metilheksil/-2(S)-(tiazolilmetil)butandiamidas,

N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trime-
til-2-oksopirolidin-3(S)-il)etil/-2(R)-(ciklopropilme-
til)butandiamidas,

5

N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-(3-ciklo-
propilpropil)/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butan-
diamidas,

10

N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trime-
til-2-oksopirolidin-3(S)-il)etil/-2(R)-/(2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas,

15

N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(1-metiletok-
si)-3-oksopropil/-2(R)-/2-amino-4-tiazolil)metil/butan-
diamidas,

20

N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-(2-(metil-/2-(2-piridinil)-
etil/amino-2-oksoetil-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-
2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(ciklopro-
pilmetil)butandiamidas,

25

N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-
N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-me-
tilheksil/-2(R)-/(2-metil-4-tiazolil)metil/butandi-
amidas,

30

N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-
N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butan-
diamidas,

35

N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-(2-morfolino-2-oksoetil)-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-

metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butan-
diamidas,

5 N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-(2-(metil/2-(2-piridinil)-
etil/amino)-2-oksoetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-
2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas,

10 N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/2-(2-piridinil)-
etil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-
5-metilheksil/-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,

15 N⁴-benzil-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N¹-/1(S)-
(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-
2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

20 N⁴-benzil-N⁴-(2-(metil/2-(2-piridinil)etil/amino)-2-
oksoetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihid-
roksi-5-metilheksil/-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandia-
midas,

25 N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-
/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(S)-(2-tiazolilmetil)butandiamidas,

N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-
N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(R)-(fenilmetil)butandiamidas,

30 N⁴-({1(S),2(R),4(S)- ir 1(R),2(S),4(R)-{biciklo-
/2.2.1/hept-2-il}metil)-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-okso-
etil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-
5-metilheksil/-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,

35 N⁴-benzil-N⁴-(2-(metil/2-(2-piridinil)etil/amino)-2-
oksoetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihid-

roksi-5-metilheksil/-2 (R) - / (2-amino-4-tiazolil)metil/
butandiamidas,

5 N⁴- (cikloheksilmetil) -N⁴-/2- (dimetilamino) -2-oksoetil/-
N¹-/1 (S) - (cikloheksilmetil) -2 (R), 3 (S) -dihidroksi-5-
metilheksil/-2 (R) - (3-piridinilmetil)butandiamidas,

10 N⁴- (cikloheksilmetil) -N⁴- (2-morfolino-2-oksoetil) -N¹-
/1 (S) - (cikloheksilmetil) -2 (R), 3 (S) -dihidroksi-5-
metilheksil/-2 (R) - (3-piridinilmetil)butandiamidas,

15 N⁴-/2- (dimetilamino) -2-oksoetil/-N⁴- (2-feniletil) -N¹-
/1 (S) - (cikloheksilmetil) -2 (R), 3 (S) -dihidroksi-5-
metilheksil/-2 (R) - / (2-amino-4-tiazolil)metil/butan-
diamidas,

20 N⁴-/2- (dimetilamino) -2-oksoetil/-N⁴-/2 (S) -fenilpropil/-
N¹-/1 (S) - (cikloheksilmetil) -2 (R), 3 (S) -dihidroksi-5-
metilheksil/-2 (R) - / (2-amino-4-tiazolil)metil/butan-
diamidas,

25 N⁴-{ 2-/4- (metoksimetoksi)piperidin-il/-2-oksoetil} -N⁴-
/cikloheksil-metil/-N¹-/1 (S) - (cikloheksilmetil) -
2 (R), 3 (S) -dihidroksi-5-metilheksil/-2 (R) - / (2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas,

30 N⁴-/1 (S) -cikloheksiletil/-N⁴-{ 2- (metil/2- (2-piridinil)
etil/aming) -2-oksoetil} -N¹-/1 (S) - (cikloheksilmetil) -
2 (R), 3 (S) -dihidroksi-5-metilheksil/-2 (R) - / (2-amino-4-
tiazoli)metil/butandiamidas,

35 N⁴-/2- (dimetilamino) -2-oksoetil/-N⁴- (2-piridinilmetil) -
N¹-/1 (S) - (cikloheksilmetil) -2 (R), 3 (S) -dihidroksi-5-
metilheksil/-2 (R) - / (2-amino-4-tiazolil)metil/butan-
diamidas,

- 5 N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-{2-{metil/2-(2-piridinil)-etil/amino}-2-oksoetil}-N¹-{1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-/(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tio/propil}-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,
- 10 N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-{2-{metil/2-(2-piridinil)-etil/amino}-2-oksoetil}-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(3-piridinil)metil)butandiamidas,
- 15 N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-(2-morfolino-2-oksoetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(2-piridinilmetil)butandiamidas,
- 20 N⁴-(ciklopentilmetil)-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(3-piridinilmetil)butandiamidas,
- 25 N⁴-(cikloheptilmetil)-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-(3-piridinilmetil)butandiamidas,
- 30 N⁴-(ciklopentilmetil)-N⁴-{2-{metil/2-(2-piridinil)-etil/amino}-2-oksoetil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,
- 35 N⁴-{2-{metil/2-(2-piridinil)etil/-amino}-2-oksoetil}-N⁴-(2-fienilmetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N⁴-/(3,5-dimetilfenil)metil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

5

N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-(2-{metil/2-(2-piridinil)etil/amino}-2-oksoetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(1-metiletoksi)-3-oksopropil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

10

N⁴-(2-{metil/2-(2-piridinil)etil/amino}-2-oksoetil)-N⁴-/1(S)-feniletil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

15

N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-(2-{metil/2-(3-piridinil)etil/amino}-2-oksoetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

20

N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-(2-{metil-2-(2-piridinil)etil/amino}-2-oksoetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

25

N⁴-(cikloheptilmetil)-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)-metil/butandiamidas,

30

N⁴-(2-furanilmetil)-N⁴-(2-{metil-/2-piridinil)etil/amino}-2-oksoetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)-metil/butandiamidas,

35

N⁴-(ciklopentilmetil)-N⁴-(2-morfolino-2-oksoetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-

metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)metil/butan-
diamidas,

5 N⁴-(cikloheptilmetil)-N⁴-{2-{metil/2-(2-piridinil)etil/
amino}-2-oksoetil}-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),
3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas,

10 N⁴-/(2-fluorfenil)metil/-N⁴-{2-{metil/2-(2-piridinil)
etil/amino}-2-oksoetil}-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-
2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas,

15 N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-{2-{metil 2-/metil(morfolino-
karbonil)amino/etil}amino}-2-oksoetil N¹-/1(S)-(ciklo-
heksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-
/(2-amino-4-tiazolil)metil/butandiamidas,

20 N⁴-(2-etilbutil)-N⁴-{2-{metil/2-(2-piridinil)-etil/ami-
no}-2-oksoetil}-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-
dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)me-
til/butandiamidas,

25 N⁴-(ciklopentilmetil)-N⁴-/2-(dimetilamino)-2-oksoetil/-
N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)-metil/bu-
tandiamidas,

30 N⁴-{2-{metil/2-(2-piridinil)etil/amino}-2-oksoetil}-N⁴-
(2-tiazolilmetil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),
3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazo-
lil)metil/butandiamidas,

35 N⁴-(2-ciklopentiletil)-N⁴-{2-{metil/2-(2-piridinil)etil/
amino}-2-oksoetil}-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),
3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas,

5 N⁴-{ 2-{ metil/2-(2-piridinil)etil/amino} -2-oksoetil} -N⁴-
/(3-metil-2-tienil)metil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-
2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas,

10 N⁴-(3-furanilmetil)-N⁴-{ 2-{ metil-/2-(2-piridinil)-
etil/amino} -2-oksoetil} -N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-
2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas,

15 N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-2-/metil-(2-morfolinoetil)
amino/-2-oksoetil-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),
3(S)-dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas,

20 N⁴-{ 2-{ metil/2-(2-piridinil)etil/amino} -2-oksoetil} -N⁴-
(1-propilbutil)-N¹-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihid-
roksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)-metil/
butandiamidas,

25 N⁴-{ 2-{ metil/2-(piridinil)etil/amino} -2-oksoetil} -N⁴-(2-
propilpentil)-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-
dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-tiazolil)
metil/butandiamidas, ir

30 N⁴-{ 2-/metil(2-morfolinoetil)amino/-2-oksoetil} -N⁴-
/1(S)-feniletil/-N¹-/1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-
dihidroksi-5-metilheksil/-2(R)-/(2-amino-4-
tiazolil)metil/butandiamidas.

35 6. Vaistinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
tuo, kad ji susideda iš bet kurio junginio, nurodyto 1-
5 punktuose, arba atitinkamos jo druskos, tinkamos
terapiniu požiūriu, ir farmacijoje naudojamo nešėjo.

7. Bet kurio junginio, nurodyto 1-5 punktuose, arba atitinkamos jo druskos panaudojimas žinduolių hipertenzijos, susijusios su reninu, gydymui.

5 8. Bet kurio junginio, nurodyto 1-5 punktuose, arba atitinkamos jo druskos panaudojimas žinduolių širdies nepakankamumo ligoms gydyti.

10 9. Formulės 1 junginių, nurodytų 1 punkte, arba terapiniu požiūriu tinkamų jų druskų gavimo būdas, laipsniškai sujungiant atitinkamus fragmentus, kurių konkuruojančios aktyvios grupės, jei tokios yra, blokuojamos tinkamomis grupėmis, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad:

15 (i) sujungia formulės 2 monoblokuotą dikarbohinę rūgštį,



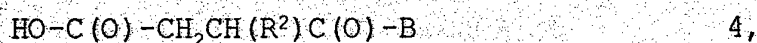
20 kurioje W^1 yra karboksilą blokuojanti grupė, o R^2 yra nurodytas 1 punkte, su formulės H-B aminu, kur B nurodytas 1 punkte ir gauna atitinkamą blokuotą amido rūgštį (formulė 3)

25

$$W^1-C(O)-CH_2CH(R^2)C(O)-B \quad \underline{3},$$

kurioje W^1 , R^2 ir B apibūdinti aukščiau;

30 gautas junginys formulės 3 reaguoja su deblokuojančiu agentu, susidarant atitinkamai amido rūgščiai (formulė 4),



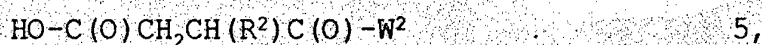
35 kurioje R^2 ir B nurodyti aukščiau;

ir sujungia gautą amido rūgštį su formulės $\text{ANH}(\text{R}^1)$ aminu, kur A ir R^1 nurodyti 1 punkte; ir, jei reikia, pašalina nuo produkto bet kokias blokuotes, ir gauna atitinkamus formulės 1 junginius;

5

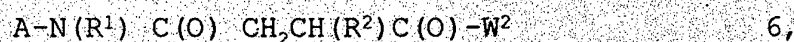
(ii) sujungia formulės $\text{ANH}(\text{R}^1)$ aminą, kurioje R^1 nurodytas 1 punkte su monoblokuota formulės 5 dikarbonine rūgštimi

10



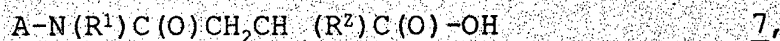
kurioje R^2 yra nurodytas aukščiau ir W^2 yra karboksilą blokuojanti grupė ir gauna atitinkamą blokuotą formulės 6 amido rūgštį

15



kurioje A, R^1 , R^2 ir W^2 yra nurodyti aukščiau; pastarajai reaguojant su deblokuojančiu agentu gauna atitinkamą formulės 7 rūgštį

20



kurioje A, R^1 ir R^2 nurodyti aukščiau; šią amino rūgštį jungia su formulės H-B aminu, kurioje B nurodytas aukščiau; ir, jei reikia, pašalina nuo produkto bet kokias blokuojančias grupes ir gauna atitinkamą 1 formulės junginį; ir, jei reikia, paverčia 1 formulės junginį į jo terapiškai tinkamą rūgšties druską.

25