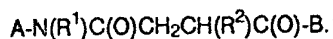


- (11) Patento numeris: **3073**
- (51) Int.Cl.⁵: **C07C 235/00,
A61K 31/16**
- (21) Paraiškos numeris: **IP1093**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 09 23**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 05 15**
- (45) Patento paskelbimo data: **1994 11 25**
- (31,32,33) Prioritetas: **07/951,250, 1992 09 25, US**
- (72) Išradėjas:
Paul Cates Anderson, CA
Teddy Halmos, CA
Grace Lorena Jung, CA
Marc-Andre Poupart, 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:
N-(hidroksietil)butandiamido dariniai

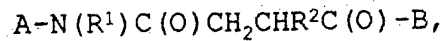
(57) Referatas:

Iš adime aprašomi junginiai, kurių bendra formulė:



Šie junginiai pasižymi reniną slopinančiomis savybėmis. Aprašytas tokių junginių gavimo būdas, farmacinės kompozicijos jų pagrindu, o taip pat jų panaudojimas padidintam kraujospūdžiui ir blogam širdies funkcionavimui gydyti.

Čia aprašomi junginiai, kurių formulė



5 kur A deguonį turintis radikalas, parinktas iš grupės, kuria sudaro: (a) HO-CH(R³)CH₂, kai R³ yra pavyzdžiui vandenilis, žemesnis alkilas, žemesnis chloralkilas, fenilas ar nepakeistas penkių ar šešių narių heterociklinis žiedas, turintis vieną ar du heteroatomus, 10 parinktus iš N, O ar iš S grupės; (b) HO-CH₂CH(R⁴), kur R⁴ yra pavyzdžiui, žemesnis alkilas ar fenil (žemesnis) alkilas, ir (c) HO-CR⁵(R⁶)CH₂, kur kiekvienas iš R⁵ ir R⁶ yra žemesnis alkilas; arba R⁵ ir R⁶ kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 1,1- 15 (žemesnį cikloalkandiilą), 1,1-(4-hidrocikloheksandiilą) arba 1,1-(4-oksocikloheksandiilą); (d) (žemesnis alkoksi) CR^{5A}(R^{6A})CH₂, kur kiekvienas iš R^{5A} ir R^{6A} yra žemesnis alkilas; arba R^{5A} ir R^{6A} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 1,1- 20 (žemesnį cikloalkandiilą); ir (e) (žemesnis alkilas) C(O)CH₂, R¹ yra, pavyzdžiui, benzilas, alkilas, pakeistas alkilas, kaip cikloheksilmetilas, arba R⁷R⁸NC(O)CH₂, kur R⁷ ir R⁸ yra alkilai kaip metilas ar etilas; R², pavyzdžiui, yra alkilas, cikloalkilmetilas, 25 1H-imidazol-4-ilmetilas, 4-tiazolilmetilas ar (2-amino-4-tiazolil)metilas; ir B yra renino substrato tarpinės būsenos analogas, pavyzdžiui, [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-aminas. Junginiai slopina renino aktyvumą ir skiriami hipertenzijos ir 30 blogo širdies nepakankamumo gydymui.

Fiziologinis renino-angiotenzino sistemos vaidmuo yra reguliuoti kraujo spaudimą ir palaikyti natrij ir homostazės tūrį. Esminiai įvykiai šioje sistemoje yra 35 polipeptido angiotenzinogeno konversija į dekaeptido angiotenziną 1 (A-1) ir vėlesnis pastarojo skaldymas oktaeptido angiotenzino 11(A11) gavimui. Pastarasis

peptidas yra stipriai veikiantis vazokonstriktorius, bei aldosteroninio atpalaidavimo potenciatorius. Dėl stipriai veikiančių spaudimą efektų A 11 vaidina svarbų vaidmenį hipertenzijoje kaip objektas antihipertenzinių agentų tobulinimui.

Vienas iš bandymų tokių agentų paieškoje yra ieškoti stipriai veikiančių angiotenzino inhibitorių, pavirstančių fermentu. Tarp kitko, pastarasis fermentas katalizuoja A 1 konversiją į A 11. Šį bandymą lydėjo sėkmė ir eilė tokių agentų naudojami terapiškai hipertenzijos gydymui. Kitas bandymas yra surasti specifinius renino aspartilo proteazės inhibitorius, kurie skaldo angiotenzinogeną į A1. Nors angiotenzinogenas yra vienintelis žinomas natūralus renino substratas, šis požiūris turi naudingą bruožą, turint mintyje antihipertenzinio agento galimybę su vienu veikimo pobūdžiu.

Siekiant šio tikslo, daug dėmesio buvo skiriama ypatingiems renino inhibitoriams, kurie maskuoja natūralų angiotenzinogeno substratą. Daug šių pastangų buvo sufokusuota į analogiškų substratų ieškojimą, apjungiančių savyje neskydantį žmogaus angiotenzinogeno renino skilimo vietas (t.y. Leu-Val) imitatorių (t.y. perėjimo būvio analogą). Rezultate laboratorijoje buvo identifikuota eilė smarkiai veikiančių renino inhibitorių, ir renino inhibitorių sugebėjimas sumažinti kraujo spaudimą, ir plazmos renino aktyvumą dabar buvo pademonstruota klinikoje. Pastarosios renino inhibitorių apžvalgos žiūr. W.J. Greenlee Medical Research Reviews, 10, 173 (1990). Vis dėlto, pažanga idealaus renino inhibitoriaus gavimo kryptimi tęsiasi, varginama žemos oralinės absorbcijos problemomis, ribodama biotinkamumą ir greitą eliminavimą, pagrinde dėl peptidinės inhibitorių prigimties tuoj pat po

ištyrimo. Todėl, reikalingas patogus naudojimui efektyvus renino inhibitorius.

5 Šios paraiškos renino inhibitoriai priklauso tarpinės būsenos analogų renino inhibitorių klasei. Jie charakterizuojami kaip turintys N-(2-oksidinto-etil) sukcinamoilo grupę, įjungtą į jų struktūrą. Šis bruožas, derinant su jų ne peptidiniu charakteriu ir jų santykinai žemu molekulinio svoriu, neabejotinai 10 palankiai prisideda prie stabilumo, absorbcijos ir inhibitorių biotinkamumo. Kitas šių inhibitorių bruožas yra jų santykinis specifiškumas, reniną lyginant su kitomis aspartilo proteazėmis.

15 Sekančios nuorodos iliustruoja šias pastangas, kurios buvo padarytos ieškant renino inhibitorių su patobulintomis charakteristikomis:

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

JAV pat. Nr.4839357, išd. 1989 06 13;

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

JAV pat. NR.5001113, išd. 1991 03 19;

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

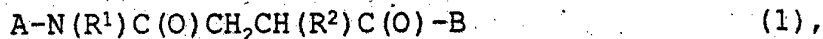
JAV pat. Nr.5006511, išd. 1991 04 09;

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

JAV pat Nr.5055466, išd. 1991 10 08; JAV pat.
Nr.5063208, išd. 1991 11 05,

Šio išradimo junginius simbolizuoja formulė 1

5



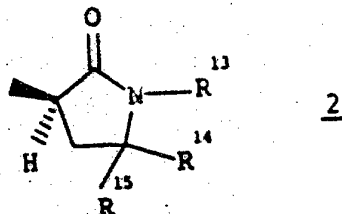
kur A deguonį turintis radikalas, parinktas iš grupės,
kurią sudaro:

- 10 (a) $HO-CH(R^3)CH_2$, kai R^3 yra vandenilis, žemesnis
alkilas, žemesnis cikloalkilas, fenilas, benzilas arba
nepakitęs, monopakeistas arba dipakeistas penkia ar
šešianaris heterociklinis žiedas (toliau čia apibrėžtas
kaip "Het"), turintis vieną ar du heteroatomus
15 parinktus iš N, O ir S grupės, kai kiekvienas
pakaitalas yra parinktas nepriklausomai iš grupės,
sudarytos iš žemesnio alkilo, žemesnio alkoksi,
halogeno; hidroksi, amino ir žemesniojo alkilamino;
- 20 (b) $HO-CH_2CH(R^4)$, kur R^4 yra žemesnis alkilas, (žemesnis
cikloalkilas)-(žemesnis alkilas), fenil (žemesnis)
alkilas arba alfa-hidroksifenilmetilas;
- (c) $HO-CR^5(R^6)CH_2$, kur kiekvienas iš R^5 ir R^6 yra
25 žemesnis alkilas; arba R^5 ir R^6 kartu su anglies atomu,
prie kurio jie prijungti, sudaro 1,1-(žemesnį
cikloalkandiilą), 1,1-(4-hidroksicikloheksandiilą) arba
1,1-(oksocikloheksandiilą);
- 30 (d) (žemesnis alkoksi) $HO-CR^{5A}(R^{6A})CH_2$, kur kiekvienas iš
 R^{5A} ir R^{6A} yra žemesnis alkilas, arba R^{5A} ir R^{6A} kartu su
anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro 1,1-
(žemesnį cikloalkandiilą); ir
- 35 (e) (žemesnis alkilas) $C(O)CH_2$;

- R^1 yra vandenilis, deguonį turintis radikalas (a), (b) arba (c) kaip apibrėžta čia aukščiau; $HO-Alk'-CH_2CH_2$, kur Alk' yra divalentis alkilo radikalas, turintis nuo vieno iki keturių anglies atomų; (1-8C) alkilas, 5 žemesnis alkilas monopakeistas su žemesniu cikloalkilu, fenilu, 2-(žemesnis alkilas) fenilu, 2-(žemesnis alkoksi)-fenilu, 1-naftilu, 2-naftilu arba Het, kur Het yra paminėtas anksčiau; arba $R^7R^8NC(O)CH_2$, kur
- 10 (a) R^7 yra vandenilis ar žemesnis alkilas ir R^8 yra vandenilis, žemesnis alkilas arba žemesnis alkilas monopakeistas su žemesniu cikloalkilu, fenilu ar Het, kur Het yra kaip apibrėžta čia aukščiau; arba
- 15 (b) R^7 yra žemesnis alkilas ir R^9 yra $R^9R^{10}N-Alk^2$, kur R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis ar žemesnis alkilas, ir Alk^2 yra divalentis alkilo radikalas, gautas pakeičiant du vandenilio atomus, kiekvieną nuo skirtingo anglies atomo, nuo tiesios ar 20 šakotos hidrokarboninės grandinės, turinčios nuo 2 iki 6 anglies atomų; arba
- (c) R^7 yra žemesnis alkilas ir R^8 yra $QC(O)(CH_2)_m$, kur Q yra piperidinas, morfolinas, tiomorfolinas, piperizinas 25 arba 4-(žemesnio alkilo)-1-piperazinilas ir m yra sveikas skaičius 1 arba 2; arba
- (d) R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro piroolidiną, piperidiną, morfoliną 30 arba 4-(žemesnį alkil)-1-piperazinilą, R^2 yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil) metilas arba $Het-CH_2$, kur Het yra kaip apibrėžta aukščiau; ir B pereinamojo būvio analogas tokios formulės $NHCH(R^{11})CH(OH)-Z$, kur R^{11} yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil) metilas, 35 benzilas, [4-(žemesnis alkoksi) fenil] metilas, arba (4-halofenil)metilas, ir Z yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, (žemesnis cikloalkil) metilas,

$C(O)OR^{12}$, kur R^{12} yra žemesnis alkilas, formulės 2 radikalas

5



10 kur R^{13} yra žemesnis alkilas ir R^{14} kiekvienas yra vandenilis arba žemesnis alkilas, [(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metilas arba $CH(OH)R^{16}$, kur R^{16} yra žemesnis alkilas arba žemesnis cikloalkilas, su išlygomis (1), kad asimetrinis anglies atomas, turintis

15 R^{11} turi (S) konfigūraciją, (2) kad, kai Z yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, (žemesnis cikloalkil) metilas arba formulės 2 radikalas kaip pažymėta čia anksčiau, tada asimetrinis anglies atomas, turintis hidroksilą $NHCH(R^{11})CH(OH)$ radikale - turi (S)

20 konfigūraciją, (3) kad, kai Z yra $C(O)OR^{12}$, kur R^{12} yra žemesnis alkilas arba kada Z yra [1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tio]metilas, tada asimetrinis anglies atomas, turintis hidroksilą $NHCH(R^{11})CH(OH)$ radikale - turi (R) konfigūraciją, (4) tai, kada Z yra $CH(OH)R^{16}$, kur R^{16}

25 yra žemesnis alkilas ar žemesnis cikloalkilas, simetriniai anglies atomai, turintys hidroksilus $NHCH(R^{11})CH(OH)$ ir radikalai turi atitinkamai (R) ir (S) konfigūraciją, ir (5) tai anglies atomas, sujungtas su R^2 turi (R) konfigūraciją, išskyrus kai R^2 yra CH_2 -Het, kur Het turi azoto atomą susijungimo vietoje, ir arba turi sieros atomą prie sekančio po prijungimo vietos

30 atomo, Het prie metileno (CH_2), tada šios išimties atveju anglies atomas sujungtas su R^2 turi (S) konfigūraciją; ar terapiškai tinkama šios rūgšties

35 druska.

Pateikiama šio išradimo junginių grupė yra išreiškiama formule, kur A yra deguonį turintis radikalas, parinktas iš grupės susidedančio iš:

5 (a) $\text{HO-CH(R}^3\text{)CH}_2$, kur R^3 yra vandenilis, žemesnis alkilas, cikloheksilas, fenilas, benzilas arba Het, kur Het yra kaip apibrėžta anksčiau,

10 (b) $\text{HOCH}_2\text{CH(R}^4\text{)}$, kur R^4 yra cikloheksilmetilas, benzilas arba alfa-hidroksifenilmetilas,

(c) $\text{HO-CR}^5\text{(R}^6\text{)CH}_2$, kur R^5 ir R^6 kiekvienas yra žemesnis alkilas, arba kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro 1,1 (žemesnį cikloalkandiilą), 1,1-
15 (4-hidroksicikloheksandiilą) arba 1,1-(4-oksocikloheksandiilą);

(d) (žemesnis alkoksi) $\text{CR}^{5A}\text{(R}^{6A}\text{)CH}_2$, kur kiekvienas iš R^{5A} ir R^{6A} yra žemesnis alkilas, arba R^{5A} ir R^{6A} kartu su
20 anglies atomu prie kurio jie prijungti, sudaro 1,1-(žemesnį cikloalkandiilą); ir.

(e) (žemesnis alkilas) C(O)CH_2 ; R^1 yra vandenilis, deguonį turintis radikalas (a), (b) ar (c) kaip
25 apibrėžta anksčiau; (1-8C) alkilas; žemesnis alkilas, monpakeistas žemesniu cikloalkilu, fenilu, 2-metilfenilu, 4-metilfenilu, 4-metoksifenilu, 4-chlorfenilu, 4-fluorfenilu, (3,4-metilen-oksi)fenilu, 1-naftilu, 2-naftilu ar Het, kur Het yra kaip apibrėžta
30 čia anksčiau; arba $\text{R}^7\text{R}^8\text{NC(O)CH}_2$, kur

(a) R^7 yra žemesnis alkilas ir R^8 yra žemesnis alkilas, arba žemesnis alkilas monpakeistas fenilu ar Het, kur Het yra kaip apibrėžta anksčiau; arba

(b) R^7 yra žemesnis alkilas ir R^8 yra $R^9R^{10}N-Alk^2$, kur R^9 ir R^{10} kiekvienas yra žemesnis alkilas ir Alk^2 yra kaip apibrėžta čia anksčiau; arba

5 (c) R^7 yra žemesnis alkilas ir R^8 yra 2-morfolino-2-oksoetilas, 3-morfolino-3oksopropilas arba 3-(4-metil-1-piperazinil)-3oksopropilas; ar

(d) R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie
10 prijungti, sudaro pirolidiną, piperidiną, morfoliną, tiomorfoliną ar 4-(žemesnis alkilas)-1-piperazinilą, R^2 yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil) metilas, 1H-imidazol-2-ilmetilas, 1H-imidazol-4-ilmetilas, (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilas, 2-tienilmetilas, 2-
15 oksazolilmetilas, 4-oksazolilmetilas, 2-tiazolilmetilas, 4-tiazolilmetilas, (2-metil-4-tiazolil)metilas, (2-amino-4-tiazolil)metilas, [2-(metilamino)-4-tiazolil]metilas, 2-piridinil ar 3-piridinilmetilas ar B kaip apibrėžta čia anksčiau paskutiniame pavyzdyje;

20 susitariant tai, kad A yra deguonį turintis radikalas (žemesnis alkoksi) $CR^{5A}(R^{6A})CH_2$, kur R^{5A} ir R^{6A} yra kaip apibrėžta prieš tai, tada R^1 yra $R^7R^8NC(O)CH_2$, kur R^7 ir R^8 yra kaip apibrėžta paskutiniame pavyzdyje; arba

25 terapiškai tinkama šios rūgšties druska.

Didesnė pirmenybė teikiama grupei junginių, pateikiamų formule 1, kur A yra 2-hidroksietilas, (R)- ar (S)-2-hidroksipropilas, (R)- ar (S)-2-cikloheksil-2-hidroksiletilas, (R)- ar (R,S)-2-hidroksi-2-feniletilas, (R) ar (S)-2-cikloheksil-1-(hidroksimetil)-etilas, (R) ar (S)-(1-hidroksimetil)-2-feniletilas, (1S, 2S)-2-hidroksi-1-(hidroksimetil)-2-feniletilas, 2-hidroksi-2-
30 (2-piridinil)etilas;

35

HO-CR⁵(R⁶)CH₂, kur R⁵ ir R⁶ kiekvienas yra žemesnis alkilas, ar R⁵ ir R⁶ kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 1,1-ciklopentandiilą, 1,1-cikloheksandiilą, 1,1-ciklopentandiilą, 1,1-ciklo-
 5 oktandiilą, 1,1(4-okso-cikloheksandiilą) ar 1,1-(4-hidroksicikloheksandiilą);

(Žemesnis alkoksi) CR^{5A}(R^{6A})CH₂, kur kiekvienas iš R^{5A} ir R^{6A} yra žemesnis alkilas ar R^{5A} ir R^{6A} kartu su anglies
 10 atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 1,1-ciklopentandiilą, 1,1-cikloheksandiilą, 1,1-cikloheptandiilą ar 1,1-ciklooktandiilą; 2-oksopropilas, 2-oksobutilas ar 3-metil-2-oksobutilas; R¹ yra vandenilis; HO-CH(R³)CH₂, kur R³ yra vandenilis ar žemesnis
 15 alkilas; HO-CR⁵(R⁶)CH₂, kur R⁵ ir R⁶ kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro 1,1-cikloheksandiilą ar 1,1-cikloheptandiilą; 3-hidroksi-propilas; metilas; etilas; propilas, 2-metilpropilas; 2-etilbutilas; 1-propilbutilas, 2-propilpentilas;
 20 ciklopropilmetilas, ciklopentilmetilas, cikloheksilmetilas; cikloheptilmetilas; ciklooktilmetilas; (-benzilas; 2-feniletilas; 3-fenilpropilas; [3,4-metilendioksi) fenil] metilas; 1-naftilmetilas; 2-pirarilmetilas, 1H-imidazol-2-ilmetilas; 1H-imidazol-4-
 25 ilmetilas; 2-furanilmetilas; (2-metilfenil)-metilas, 2-tienilmetilas, 2-oksozolilmetilas; 2-tiazolilmetilas; 4-tiazolilmetilas; (2-amino-4-tiazolil)metilas; (4-amino-2-tiazolil)-metilas; 2-piridinilmetilas; 3-piridinilmetilas; 4-piridinilmetilas; 2-piridinil-
 30 etilas; arba R⁷R⁸NC(O)CH₂, kur R⁷ yra metilas ar etilas ir R⁸ yra metilas, etilas, 2-(diletilamino)etilas; ar Het-(CH₂)_n, kur Het yra 2-pirolilas, 2-furanilas, 2-tienilas, 1H-imidazol-2-ilas, 1H-imidazol-4-ilas, 2-izooksazolilas, 2-tiazolilas, 4-tiazolilas, 2-
 35 piridinilas, 3-piridinilas, 4-piridinilas, morfolinas, 4-metil-1-piperazinilas ar 2-piramidilas ir n yra sveikas skaičius 1 ar 2; ar R⁷ yra metilas ir R⁸ yra 3-

morfolino-3-oksopropilas ar 3-(4-metil-1-piperazinil)-
 3-oksopropilas; ar R⁷ ir R⁸ kartu su azotu, prie kurio
 jie yra prijungti, sudaro pirolidina, piperidina,
 morfolina ar 4-metil-1-piperazinila; R² yra propilas,
 5 2-metilpropilas, ciklopropilmetilas, ciklopentilme-
 tilas, cikloheksil-metilas, 1H-imidazol-2-ilmetilas,
 1H-imidazol-4-ilmetilas, (1-metil-1H-imidazol-4-il)-
 metilas, 2-tienilmetilas, 2-oksazolilmetilas, 4-
 oksazolilmetilas, 2-tiazolilmetilas, (2-metil-4-
 10 tiazolil)metilas, (2-amino-4-tiazolil)metilas, [2-
 (metilamino)-4-tiazolil]-metilas ar 3-piridinilmetilas;
 ir B yra [1(S)-(2-metilpropil)-2(S)-hidroksi-5-
 metilheksil] aminos, [1(S)-(cikloheksilmetil)-2-(S)-
 hidroksi-5-metilheksil]-aminas, [[1(S)-[4-metoksil-
 15 fenil)metil]-2(S)-hidroksi-5-metilheksil] aminos, [1(S)-
 (cikloheksil-metil)-2(S)-hidroksi-(4-metilpentil)]
 aminos, [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-(3-
 ciklopropilpropil)] aminos, [1(S)-(2-metilpropil)-
 2R,3(S)-dihidroksi-5-metilheksil] aminos, [1(S)-(ciklo-
 20 heksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil] aminos,
 [1(S)-[4-metoksifenil)metil]-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
 metilheksil] aminos, [1(S)-(2-metilpropil)-2(R),3(S)-
 dihidroksi-(3-ciklopropilpropil)] aminos, [1(S)-ciklo-
 25 heksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-(3-ciklopropilpro-
 pil)] aminos, 1-(S)-fenilmetil-2(R),3(S)-dihidroksi-3-
 ciklopropilpropil)] aminos, 1(S)-[4-metoksifenil)metil]-
 2(R),3(S)-dihidroksi-(3ciklopropilpropil)] aminos, 1(S)-
 cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(1-metiletoksi)-3-
 oksopropil] aminos, [1(S)-cikloheksilmetil)-2(S)-hidrok-
 30 si-2-(1,5,5-trimetil-2-oksopirolidin-3(S)-il)etil] ami-
 nas ar [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-[(
 metil-1H-tetrazol-5il)tio]propil] aminos; ar terapiškai
 tinkama šios rūšies priemaišinė druska.

35 Dar didesnė pirmenybė teikiama grupei junginių,
 pateikiamų formule 1, kur A yra 2-hidroksietilas, (R)-
 ar (S)-2-hidroksipropilas, (R)- ar (S)-2-cikloheksil-2-

hidroksiletilas, (R)-2-hidroksi-2-feniletilas, (S)-1
 (hidroksimetil)-2-feniletilas, (1S, 2S)-2-hidroksi-1-
 (hidroksimetil)-2-feniletilas, 2-hidroksi-2-metilpropil-
 las, (1-hidroksicikloheksil)metilas, ((1-hidroksi-
 5 cikloheptil)metilas, (1-hidroksiciklooktil)metilas, (1-
 metoksiciklopentil)metilas, (1-metoksicikloheksil)
 metilas, (1-metoksicikloheptil)metilas ar (1-metok-
 siciklooktil)metilas; R¹ yra vandenilis, metilas,
 etilas, propilas, 2-metilpropilas, 2-etilbutilas, 1-
 10 propilbutilas, 2-propilpentilas, 2-hidroksietilas,
 ciklopropilmetilas, ciklopentilmetilas, cikloheksil-
 metilas, cikloheptilmetilas, ciklooktilmetilas, ben-
 zilas, [3,4-metilendioksi)fenil]metilas, 1H-imidazol-2-
 ilmetil, 2-furanilmetilas, (2-metilfenil) metilas, 2-
 15 piridinilmetilas, 3-piridinilmetilas, 4-piridinil-
 metilas, 2-(2-piridinil)etilas, 2-(dimetilamino)-2-
 oksoetilas, 2-{metil[2-(2-piridinil)etil] amino}-2-
 oksoetilas arba 2-{metil[2-(3-piridinil)-etil] amino}-2-
 oksoetilas; R² yra propilas, ciklopropilmetilas, 1H-
 20 imidazol-4-ilmetilas, (1-metil-1H-imidazol-4-il)meti-
 las, 2-tienilmetilas, 2-oksazolilmetilas, 4-oksa-
 zolilmetilas, 2-tiazolilmetilas, 4-tiazolilmetilas, (2-
 metil-4-tiazolil)metilas ar (2-amino-4-tiazolil)me-
 tilas; ir B yra [1(S)-cikloheksilmetil-2-(S)hidroksi-
 25 4-metilpentil] aminos; [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-
 hidroksi-(3-ciklopropilpropil] aminos, [1(S)-(ciklohek-
 silmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metil heksil] aminos,
 [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-(3-ciklo-
 propilpropil) aminos, [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-
 30 hidroksi-3-(1-metiletoksi)-3-oksopropil] aminos ar [1(S)-
 (cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trimetil-2-
 oksopirolidin-3(S)-il)etil] aminos; arba terapiškai
 tinkama šios rūgšties druska.

35 Šis išradimas apima farmacinę kompoziciją, naudojamą su
 reninu susijusios hipertenzinės gydymui, apimant

formulės 1 junginį, ar terapiškai tinkamą šios rūgšties jo druską ar farmaciškai tinkamą nešėją.

5 Šis išradimas taip pat apima formulės 1 junginio arba jo terapiniu požiūriu tinkamos rūgšties druskos panaudojimą su reninu susijusios žinduolių hipertenzijos ir širdies nepakankamumo gydymui.

10 Su nuoroda į pavyzdžius, kur (R) ir (S) vartojama apibrėžti radikalo, t.y. formulės 1 junginio, konfigūracijai, apibrėžimas yra padarytas junginio kontekste, o ne atskiro radikalo kontekste.

15 Terminas "Alk¹", kaip čia naudojama, reiškia dvidalenti alkilo radikala, gautą, atskeliant du vandenilio atomus nuo tiesios ar šakotos hidrokarboninės alifatinės grandinės, turinčios nuo vieno iki keturių anglies atomų, ir apima, pavyzdžiui, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- , -CH(CH₃)CH₂CH₂- ir -CH₂CH(C₂H₅)-.

20 Terminas "Alk²", kaip čia naudojama, reiškia divalentį alkilo radikala, gautą atskeliant du vandenilio atomus, kiekvieną nuo atskiro anglies atomo, alifatinės hidrokarboninės tiesios ar šakotos grandinės, turinčios 25 nuo dviejų ar šešių anglies atomų ir apima, pavyzdžiui, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂- IR -(CH₂)₆-.

30 Terminas "žemesnysis alkilas", kaip čia naudojama, vienas ar kombinacijoje su kitu radikalu, reiškia tiesią alkilų radikalų grandinę, turinčią nuo vieno iki keturių anglies atomų ir šakotą alkilo radikalų grandinę, turinčią nuo trijų iki keturių anglies atomų ir apima metilą, etilą, propilą, butilą. 1-metiletilą, 1-metilpropilą, 2-metilpropilą ir 1,1-dimetiletilą.

35 Terminas "(1-8C)alkilas", kaip čia naudojama, reiškia tiesią ar šakotą alkilo radikalų grandinę, turinčią nuo

vieno iki aštuonių anglies atomų ir apima etilą, butilą, 1-metilpropilą, 1-etilpropilą, 1-etilbutilą, 2-etil-2-metilbutilą, 2-etilbutilą, 1-propilbutilą, 2-propilpentilą ir panašiai.

5

Terminas "žemesnis cikloalkilas", kaip čia naudojama, vienas ar kompozicijoje su kitu radikalu, reiškia sočius ciklinius hidrokarboninius radikalus, turinčius nuo trijų iki dešimt anglies atomų ir apima ciklopropilą, ciklobutilą, cikloheksilą, cikloheptilą ir ciklooktilą.

10

Terminas "1,1-(žemesnis cikloalkandiilas)" reiškia divalentį cikloalkilo radikalą, turintį nuo trijų iki dešimt anglies atomų, gautų atskeliant du vandenilio atomus nuo to paties anglies atomo atitinkamos sočios ciklinės hidrokarboninės grandinės ir apima, pavyzdžiui, 1,1-ciklopentandiilą, 1,1-cikloheksandiilą, 1,1-cikloheptandiilą ir 1,1-ciklooktandiilą.

15

Terminas "žemesnis alkoksi", kaip čia naudojama, reiškia tiesią alkoksi radikalų grandinę, turinčią nuo trijų iki keturių anglies atomų grandinę, ir apima metoksi, etoksi, propoksi, 1-metiletoksi, butoksi ir 1,1-dimetiletoksi. Paskutinis radikalas yra žinomas paprastai kaip tret-butoksi.

20

Terminas "halogenas", kaip čia naudojama, reiškia halogeno radikalą, parinktą iš bromo, chloro, fluoro ar jodo.

25

Terminas "Het", kaip čia naudojama, reiškia monovalentinį radikalą, gautą atskeliant vandenilį nuo penkianario ar šešianario sotaus ar nesotaus heterociklo, turinčio nuo vieno iki dviejų heteroatomų, parinktų iš azoto, deguoniės ir sieros.

30

35

Nebūtinai heterociklas gali turėti viena ar du pakaitus, pavyzdžiui, žemesnį alkilą, žemesnį alkoksi, halogeną, aminą ar žemesnį alkilaminą. Atitinkamų heterociklų ir, nebūtinai pakeistų heterociklų, pavyzdžiai apima pirolidiną, tetrahidrofuraną, tiazolidiną, pirolą; 1H-imidazolą, 1-metil-1H-imidazolą, pirazolą, furaną, tiofeną, oksazolą, izooksazolą, 2-(metilamino)tiazolą, piperidiną, 1-metilpiperaziną, 1,4-dioksana, morfoliną, piridiną, pirimidiną ir 2,4-dimetilpiramidiną.

Terminas "alfa-hidroksifenilmetilas", kaip čia naudojama, reiškia fenilmetilo radikala, turinti hidroksi pakaitalą šioje metileno dalyje. Radikalas gali būti atvaizduotas simboliu PhCH(OH).

Terminas "sujungiantis agentas", kaip čia naudojama, reiškia dehidratuojančio veikimo agentą, sujungianti junginio karboksi grupę su kito junginio laisva amino grupe, kad susiformuotų amidinis ryšys tarp reagentų. Agentai pagreitina ar palengvina dehidratini jungimąsi, aktyvuojant karboksi grupę. Tokių sujungiančių agentų aprašymai ir aktyvuotos grupės yra įjungtos į peptidų chemijos vadovėlius; pavyzdžiui,

E. Schroder ir K.L. Luber "The Peptides", Vol. 1, Academic Press, New York, N.Y., 1965, p.p. 2-128, ir "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", E. Grass ir kt.,

Eds., Academic Press, New York, N.Y. USA, 1979-1987, Volumes 1 to 9. Tinkamų sujungiančių agentų pavyzdžiai yra 1,1-karbonildiimidazolas ar N,N'-dicikloheksilkarbodiimididas. Kiti pavyzdžiai yra 1-hidroksibenzotriazolas, esant N,N'-diciklheksilkarbodiimidui ar N-etil-N'-(3-dimetilamino)propil] karbodiimidui. Labai praktiškas ir naudingai sujungiantis ir

prekybiškai prieinamas yra (benzotriazol-1-iloksi) tris-(dimetilamino) - fosfonio heksafluorofosfatas, vienas, ar esant 1-hidroksibenzotriazolui. Dar kitas labai praktiškas, ir prekybiškai prieinamas yra 2-(1H-
5 benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-
metiluroniotetrafluorboratas.

Terminas "farmaciškai tinkamas nešėjas", kaip čia naudojama, reiškia netoksišką, bendrai inertišką
10 transporto priemonę, aktyviam ingredientui, kuris žalingai neveikia paties ingrediento. Terminas "efektyvus kiekis", kaip čia naudojama, reiškia formulės 1 junginio iš anksto nustatytą kiekį, skiriamą žinduoliui, pakankamą žemesniam kraujo spaudimui
15 pasiekti.

GAVIMAS

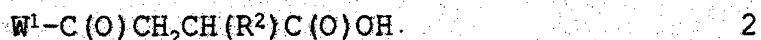
Bendrai, formulės 1 junginiai yra gaunami žinomais
20 metodais, naudojant reakcijos sąlygas, kurios yra žinomos tinkamiems reagentams. Metodų aprašymai randami standartiniuose vadovėliuose kaip "Annual Reports In Organic Synthesis - 1990", K. Turnbull et al., Eds, Academic Press, Inc., San Diego, USA, 1990 (ir kiti
25 ankstenieji metiniai pranešimai), "Vogel's Praktinės organinės chemijos vadovėlis", B.S. Furniss et al., Eds, Longman Group Limited, Essex, UK, 1986, ir "The peptides: Analysis, Synthesis, Biology", E. Grass ir kt., Eds, Academic Press, New York., USA, 1979-1987,
30 Vol 1 to 9.

Nors junginiai pagal formulę 1 turi du amidinius ryšius, patogus ir praktiškas junginių gavimo būdas yra pagrįstas laipsnišku atitinkamų fragmentų jungimusi,
35 t.y. amidinio ryšio susidarymo pradžia.

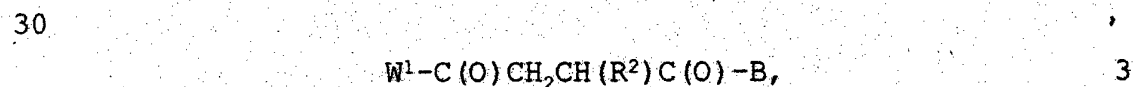
Bendrasis fragmentų sujungimo bruožas, kuris apima laisvo amino fragmento paskirties reakciją su laisva kito fragmento karboksi funkcija, yra konkurencinių reaguojančių vietų fragmentuose, jeigu yra, apsaugojimas. Toks apsaugojimas remiasi žinomų apsaugos grupių naudojimu, kurios apsaugos cheminę reakciją nuo vykimo konkurencinėje vietoje jungimosi pakopos metu ir, kuri galiausiai gali būti pašalinta, leidžiant norimam produktui galutinai susidaryti. Blokuotės ir jas pašalinantys agentai parinkti priklausomai nuo standartinės praktikos. Žiūr. J.W. Greene ir D.G.M. Wirts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 2 red., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., USA, 1991 pilnam blokuočių ir jas pašalinančių agentų aprašymui.

15 Aiškiau, junginių paruošimo būdas pagal formulę 1, apimantis laipsnišką atitinkamų fragmentų, t.y. reagentų jungimąsi, kuriame konkuruojančios reaguojančios vietos, jeigu yra, yra blokuotos tinkamomis apsauginėmis grupėmis, apima:

(a) monoapsaugotos dikarboksilinės rūgšties pagal formulę 2 jungimąsi:

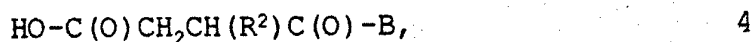


25 kur W^1 karboksi apsauginė grupė ir R^2 kaip anksčiau apibrėžta su formulės H-B aminu, kur B yra, kaip čia apibrėžta susidarant atitinkamai apsaugotai amido rūgščiai pagal formulę 3.



kur W^1 , R^2 ir B yra kaip aukščiau apibrėžta:

(b) paskutinio junginio reakcija su deblokuojančiu agentu, susidarant atitinkamai amido rūgščiai pagal formulę 4,



5

kur R^2 ir B yra kaip prieš tai apibrėžta, ir

(c) pastarosios amido rūgšties jungimasi su aminu, kurio formulė $\text{ANH(R}^1\text{)}$, kur A ir R^1 yra kaip prieš tai apibrėžta; ir jeigu reikalaujama, bet kurių apsauginių grupių eliminavimą nuo esamo produkto, atitinkamo junginio pagal formulę 1 gavimui.

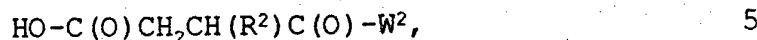
10

Alternatyviai, junginiai pagal formulę 1 gali būti gauti analogišku procesu apimančiu:

15

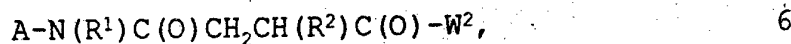
(d) amino, kurio formulė $\text{ANH(R}^1\text{)}$, kuriame A ir R^1 yra kaip čia anksčiau apibrėžta, jungimasi su monoapsaugota dikarboksiline rūgštimi pagal formulę 5

20



kur R^2 yra kaip čia apibrėžta ir W^2 yra karboksi apsauginė grupė, susidarant atitinkamai apsaugotai amino rūgščiai pagal formulę 6

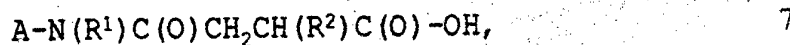
25



kur A, R^1 , R^2 ir W^2 yra kaip apibrėžta prieš tai;

(e) gauto paskutinio junginio reakcija su deblokuojančiu agentu, susidarant atitinkamai amino rūgščiai pagal formulę 7

30



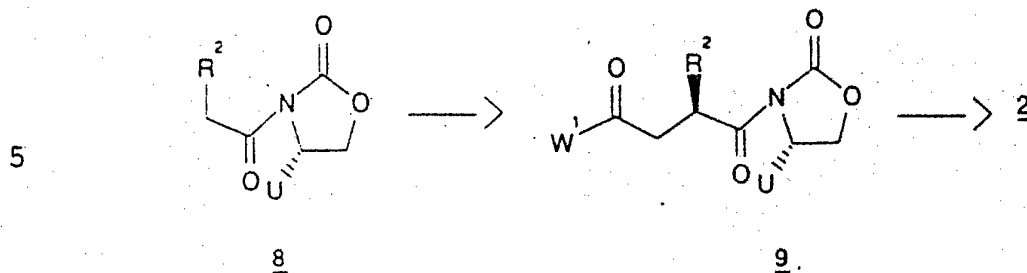
kur A, R¹ ir R² yra kaip apibrėžta prieš tai, ir

5 (f) pastarosios amino rūgšties jungimasi su aminu, kurio formulė H-B, kur B yra kaip apibrėžta prieš tai; ir, jeigu reikalaujama, bet kurių apsauginių grupių eliminavimą nuo esamo produkto, atitinkamo junginio pagal formulę 1 gavimui.

10 Reikia pažymėti, kad atsižvelgiant į ankstesnius junginius pagal formules 2 iki 7, įskaitant prieš paminėtą išimtį dėl B ir R² stereochemijos, tiek pat taikomos atitinkamiems šių junginių anglies atomams.

15 Tinkamų karboksi apsauginių grupių, naudojamų ankstesniuose būduose pavyzdžiai yra fenilmetoksi (benziloksi), (4-nitrofenil)metoksi, 9-fluoretilmetoksi ir tret-butoksi. Reikia taip pat pažymėti, kad 4-pakeista-2-oksazolidinono grupė gauta panaudojus "Evans chiralinį pagalbinį reagentą" duoda monoapsaugotas
20 dikarboksilines rūgštis 2 ir 5 kaip parašyta čia po to, gali būti naudojamos kaip karboksilo apsauginė grupė.

Tai, kas reikalinga pradinėms medžiagoms pagal formulę 2 ir formulę 5, gali būti gauta apibrėžtais procesais,
25 gaunant norimą stereochemiją. Patogūs ir praktiški procesai pradinių medžiagų paruošimui apima Evanso ir kt. selektyvaus alkilinimo metodo pritaikymą (D.A. Evans et al., J.Amer.Chem.Soc., 103, 2127 (1981) ir J.Amer.Chem.Soc., 104, 1737 (1982)). Toks procesas yra
30 iliustruojamas toliau einančia schema, nurodančia apsaugotos karboksilinės rūgšties 2 gavimą, kur R² yra kaip čia apibrėžta, W¹ yra tretbutoksi ar fenilmetoksi (karboksi apsauginė grupė) ir U yra 1-metiletilas ar benzilas.



Atitinkamai. chiralinis imidas 8 yra alkilinamas su tret-butyl- α -bromacetatu ar benzil- α -bromacetatu, duoda apsaugotą imidą 9. Vėlesnė pastarojo junginio ar benzil- α -bromacetatu, reakcija su ličio hidroksidu-vandenilio peroksidu duoda monoapsaugotą dikarboksilinę rūgštį pagal formulę 2, kuriame R^2 ir W^1 yra apibrėžta pastarajame pavyzdyje.

15 Iš eilės chiralinis imidas 8 gali būti gautas acilinant "Evans chiralinį pagalbinį reagentą", (S)-4-(1-metil-etil)2oksazolidinį ar (S)-4-(fenilmetil)-2-oksazolidiną su atitinkama formulės R^2CH_2COOH rūgštimi ar rūgšties pirmtaku, tinkamu transportuoti į chiralinį imidą 9.

Analogiškas procesas gali būti naudojamas monoapsaugotų dikarboksilinių rūgščių pagal formulę 5 gavimui.

25 Patogus ir praktiškas procesas yra realizuojamas, pavyzdžiui, tiesiog perkeliant karboksi apsauginę grupę W^1 nuo anksčiau paminėto apsaugoto imido 9, tuo yra gaunama norima monoapsaugota dikarboninė rūgštis pagal formulę 5. Šiuo atveju, chiralinis pagalbininkas, t.y. N-pakeistas 4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinas, įgyja naują vaidmenį kaip karboksi apsauginę priemonę W^2 .

35 Būdai monoapsaugotoms dikarboksilinėms rūgštims pagal formulę 2 ir 5 gauti iliustruojami pavyzdžiuose čia po to.

Aminai pagal formulę $\text{ANH}(\text{R}^1)$ susideda iš (a) aminoetanolių, t.y. aminų pagal formulę $\text{ANH}(\text{R}^1)$, kur A yra deguonį turintis radikalas, parinktas iš grupės, susidedančios iš $\text{HO-CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2$, $\text{HO-CH}_2(\text{CH})(\text{R}^4)$ ir $\text{OH-CR}^5(\text{R}^6)\text{CH}_2$, kur R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra kaip čia apibrėžta ir R^1 yra kaip čia apibrėžta, (b) alkoksiaminų pagal formulę $\text{ANH}(\text{R}^1)$, kur A yra deguonį turintis radikalas (žemesnis alkoksi)- $\text{CR}^{5\text{A}}(\text{R}^{6\text{A}})\text{CH}_2$, kur $\text{R}^{5\text{A}}$ ir $\text{R}^{6\text{A}}$ yra kaip čia apibrėžta ir R^1 yra kaip čia apibrėžta, ir (c) aminoketonų, t.y. aminų pagal formulę $\text{ANH}(\text{R}^1)$, kuriame A yra (žemesnis alkilas $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ ir R^1 yra kaip čia apibrėžta.

Anksčiau paminėti aminoetanoliai, taip pat žinomi β -aminoalkoholių gamybai, gali būti gauti standartiniais metodais. Žiūr., pavyzdžiui, epoksidų aminolizės metodus, aprašytus L.E. Overman ir L.A. Flippin, Tetrahedron Lett., 22, 195 (1981) ir M. Chisi et al., Tetrahedron Lett., 31, 4661 (1990), ar edukcinius aminavimo metodus, aprašytus S.G. Wilkinson knygoje "Comprehensive Organic Chemistry", D. Barton ir W.D. Ollis, Eds, Pergamon Press, Oksford UK, Vol. 2, pp 3-11, 1979. Tipiški įvairių aminų, kurių formulė $\text{ANH}(\text{R}^1)$, gavimas aprašyti pavyzdžiuose.

Anksčiau paminėti alkoksialkilaminai gali būti gauti žinomais metodais, gaunant β -alkoksialkilaminus, tokius kaip O-alkilimas anksčiau pažymėtų β -aminoalkoholių arba jų atitinkamų apsaugotų amino darinių (pavyzdžiui, tret-butiloksikarbonilo (Boc) dariniai).

Verta dėmesio alkoksialkilaminų grupė yra tokios formulės (žemesnis alkoksi) $\text{CR}^{5\text{A}}\text{R}^{6\text{A}}\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)\text{H}$, kur $\text{R}^{5\text{A}}$ ir $\text{R}^{6\text{A}}$ yra kaip čia apibrėžta ir R^1 yra $\text{R}^7\text{R}^8\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2$, kur R^7 ir R^8 yra kaip čia apibrėžta. Jie yra verti dėmesio, kadangi jie gali būti transformuoti aprašytais čia procesais į junginių pagal formulę 1 grupę, kurioje A

yra (žemesnis alkoksi)CR^{5A}R^{6A}CH₂, ir R¹ yra R⁷R⁸NC(O)CH₂,
 kaip čia apibrėžta, ir R² ir B yra kaip čia apibrėžta.
 Praktinis metodas šios alkoksi aminų grupės gavimui
 apima β-alkoksiamino, kurio formulė (žemesnis alkoksi)
 5 CR^{5A}R^{6A}CH₂NH₂, kondensaciją, kuriame R^{5A} ir R^{6A} yra kaip
 čia apibrėžta su benzilo bromacetatu, vėliau paruošto
 Boc darinio kondensacijos produkto hidrolizė, kad
 duotume atitinkamą rūgštį (t.y. (žemesnį alkoksi)
 CR^{5A}R^{6A}CH₂N(Boc)CH₂C(O)OH ir vėlesnis pastarosios
 10 rūgšties sujungimas su tinkamu aminu, kurio formulė
 R⁷R⁸NH, kuriame R⁷ ir R⁸ yra kaip apibrėžta čia, kad
 duotume norimą alkoksialkilaminą po Boc apsaugančios
 grupės pašalinimo. Šis alkoksialkilaminų grupės gavimo
 metodas šiuo būdu iliustruojamas 1K pavyzdžiu čia po
 15 to.

Anksčiau paminėti ketonai taip pat yra žinomi arba gali
 būti gauti standartiniais metodais.. Pavyzdžiui,
 tinkamas Boc apsaugotas acetaldehido darinys (O)CHN
 20 (tret-butiloksikarbonil)R¹ gali būti sujungtas su
 Grinjaro reagentu, kurio formulė A-Mg-X, kur A yra
 žemesnis alkilas ir X yra bromas ar chloras, kad gauti
 norimo aminoketono atitinkamą antrinį alkoholį. Vėlesnė
 antrinio alkoholio oksidacija duoda aminoketoną. Tokio
 25 ketono tipiškas gavimas yra aprašytas čia po to 1L
 pavyzdyje.

Aminai pagal formulę H-B, kuriame E yra kaip čia
 anksčiau apibrėžta, yra žinomi ir buvo aprašyti K.
 30 Nakano ir kt. Europos patento Nr.281316 aprašyme,
 išspausdintame 1988 rugsėjo 7 d., J.R. Luvy ir kt. JAV
 patente Nr.4845079, išduotame 1989 liepos 4 d., B.
 Quirico ir kt. Europos patento aprašyme, išspausdintame
 1989 rugsėjo 13 d., K Hemmi ir kt. JAV patente 4963530,
 35 išduotame 1990 spalio 16 d., P.D. Williams ir kt.,
 J.Med.Chem. 34, 887(1991) ir F. Matsuda ir kt.
 Bull.Chem.Soc.Japonija, 65, 360. (1992).

Pavyzdyje, kur atskiras junginys pagal formulę 1 turi radikala, kuris veikia kaip bazė, junginys gali būti gautas terapiškai tinkamos rūgšties druskos forma. Tokių druskų pavyzdžiai yra su organinėmis rūgštimis, kaip pvz. acto, pieno, gintaro, benzoinės, salicilo, metasulfoninės ar p-toluolsulfoninės rūgšties, kaip ir polimerinių rūgščių, tokių kaip kailių rauginimo rūgšties ar karboksimetilceliuliozės, ir taip pat druskų su neorganinėmis rūgštimis kaip hidrintos rūgštys, pvz. kaip druskos rūgštis, ar sieros rūgštis, ar fosforo rūgštis. Jeigu norima, atskiros rūgšties druska paverčiama kitos rūgšties druska, tokia kaip netoksiška, farmaciškai priimtina druska, veikiant su atitinkamu jonų pakaitų derva būdu, aprašytu R.A. Boissonnas ir kt., *Helv.Chim.Acta*, 43 1849 (1960).

Bendru atveju, terapiškai tinkamos junginių pagal formulę 1 druskos yra biologiškai pilnai ekvivalentiškos patiems peptidams.

Biologiniai aspektai

Junginiai pagal formulę 1 sugeba sumažinti renino aktyvumą. Renino sumažintas aktyvumas ir junginių fermento specifiškumas gali būti pademonstruotas standartiniais farmakologiniais testais tokiais kaip aprašyta J.R. Luly ir kt., *Biochem. Biophys.Res.Comm.*, 143, 44 (1987).

In vitro renino mažinantis veikimas junginiams buvo pademonstruotas renino analizės plazmoje rezultatais, žiūr. 6 pavyzdį.

Primatai, (kaip pavyzdžiui įvairios beždžionės) yra labiausiai tinkamos *in vivo* renino slopintojų veiklumui pademonstruoti, kadangi yra esminis homologinis ryšys tarp primatų renino ir žmogaus renino. Šiuo požiūriu,

šio išradimo junginiai parodė kraujo spaudimo mažinantį efektą, kai junginiai buvo įvesti į veną ar oraliniu būdu natrio stokojančioms bezdžionėms padarius prieš 18 valandų furosemido injekciją (2,5 mg/kg) į raumenis, kad stimuliuotų andogeninę renino sekreciją.

Junginiai rekomenduojami žinduolių, įskaitant žmones, primatus, arklius, šunis, su reninu susijusiai hipertenzijos diagnozei, profilaktikai ir gydymui. Junginiai taip pat gali būti naudojami veikiant žinduolių, įskaitant žmones, primatus, arklius ir šunis, perlidytos krauju širdies blogą funkcionavimą. Pastariesiems tikslams arba indikacijoms, junginiai gali būti paskirti orališkai ar parenterališkai priemonėje, apimančioje vieną ar daugiau farmaciškai tinkamą nešėją, kurio proporcija yra nustatyta junginių tirpumu ir chemine prigimtimi, parinktas vaistų skyrimo kelias ir standartinė biologinė praktika. Skiriant orališkai, junginys suformuotos vienetinės dozės formomis kaip kapsulės ar tabletės, kurių kiekviena turi iš anksto nustatytą aktyvios sudedamosios dalies kiekį, svyruojantį nuo apie 25 iki 250 mg, farmaciškai tinkamame nešėjyje.

Skiriant parenterališkai, junginys pagal 1 formulę yra skiriamas injekcija į veną ar po odą arba į raumenis, kompozicijoje su farmaciškai tinkamomis priemonėmis ar nešėjais. Skiriant injekciją, geriausiai naudoti junginį sterilaus vandens tirpale, kuris taip pat gali turėti ir kitas ištirpintas medžiagas, tokias kaip slopintojai ar apsauginės priemonės taip, kaip atitinkami farmaciškai tinkamų druskų ar gliukozės kiekiai, kad padarytų tirpalą izotoniniu.

Tinkamos priemonės ar nešėjai aukščiau paminėtomis kompozicijoms gali būti rastos standartiniuose farmaciniuose tekstuose, kaip pavyzdžiui, "Remington's

Pharmaceutical Sciences" 18 red. Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1990.

5 Junginio dozė kinta nuo vaisto formos ir nuo pasirinkto individualaus aktyvaus agento. Toliau, ji kinta nuo individualaus vartotojo. Bendru atveju, gydymas pradedamas nuo mažų dozių, realiai mažesnių negu optimali junginio dozė. Atitinkamai dozė yra didinama pamažu, kol pasiekiamas optimalus efektas tose

10 sąlygose, bendrai, junginys tinkamiausiai skiriamas pagal koncentraciją, kad pažemintų kraujo spaudimą, neiššaukiant bet kokius žalingus ir kenksmingus pašalinius efektus.

15 Oraliai junginys yra skiriamas ribose nuo 1.0 iki 50 mg kilogramui kūno svorio per dieną, geriau nuo 3.0 iki 30 mg kilogramui per dieną.

20 Sistemingam vartojimui junginys pagal 1 formulę yra skiriamas nuo 0.1 mg iki 5.0 mg doze kilogramui kūno svorio per dieną, net jei vyksta prieš tai minėtos variacijos. Tačiau, dozės dydis, kuris yra ribose nuo apytiksliai 0.1 mg iki 1.0 mg kilogramui kūno svorio per dieną yra geriausiai tinkamas vartojimui, kad būtų

25 pasiekta efektyvūs rezultatai.

Tolesni pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą. Temperatūros duodamos Celsijaus laipsniais. Tirpalo procentiniai kiekiai ar santykiai išreiškia santyki tūrio su tūriu, iškyrus nustatytus specialiais atvejais. Branduolinio magnetinio rezonanso spektrai užrašyti Bruker 200MHz ar 400MHz spektrometru (400MHz spektras buvo pažymėtas kaip toks spektro preambulėje); cheminiai poslinkiai užrašyti milijoninėmis dalimis.

35 Optinių posūkių koncentracijos yra išreikštos junginio gramais 100 ml tirpalo. Sutrumpinimai ir simboliai naudojami pavyzdžiuose apima Boc: t-butiloksikarbonilą,

Bop-PF₆: (benzotriazol-1-iloksi)tri(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfata; CH₂Cl₂, metilendichlorida; DMAP: 4-(dimetilamino) pirida; DIPEA: diizopropiletilamina; DMF: dimetilformamida; EtOH: etanolis; EtOAc: etilo acetata; EtO: dietilo eteris; FAB/MS: greito atomų bombardavimo masės spektrometrija; MeOH: metanolis; TFA: trifluoroacto rūgštis; THF: tetrahidrofuranas; tlc plonasluoksnė chromatografija.

10 1. PAVYZDYS

Charakteringų aminoetanolio tarpinių produktų gavimas

A. 1-[(Cikloheksimetil)amino]-2-metil-2-propanolis:

15

Ličio perchloratas (0.29 g, 2.77 mmol) idėtas i izobutileno oksido (0.2 g, 2.77 mmol) tirpala bevandeniame acetonitrile (2 ml). Kai visa kieta medžiaga ištirpo, idėtas (cikloheksimetil)aminas (0.33 ml, 2.77 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje (20-22°) 18h. Mišinys praskietas su EtO (25 ml), viena karta plautas su druskingu vandeniu (25 ml) ir išdžiovintas (Na₂SO₄). Tirpiklis išgarintas sumažintame slėgyje duoda norimą aminoetanolio darinį (385 mg, 75% išeiga); ¹H BMR (CDCl₃) δ 2.158(s, 3H), 2.48(s, 1H), 1.80-1.60(m, 5H), 1.50-1.08(m, 6H) 1.16(s, 6H) 1.00-0.78(dt=2.2 Hz, 11.8Hz, 2H).

25

ATSARGIAI! Ličio perchloratas yra stiprus oksidatorius ir yra užfiksuoti sproginiai, turintys šį reagentą (žiūr. R.A. Silva, Chem. Eng. News 1990, 70, (51), 2). Nors nebuvo patiriamos problemos naudojant anksčiau pateikiamą procedūrą, reakcija turi būti vykdoma už apsauginio ekrano ir nedideliu kiekiu. Praktiškai kalbant, procedūra, pagal D.P. Getman ir kt. ir A.K. Ghosh ir kt., J.Med.Chem., 36, (1993) psl. 228 ir 292, atitinkamai yra saugus ir efektyvus pakaitalas ličio

35

perchlorato metodu. Bendra eksperimentinė procedūra yra tokia:

5 Izobutileno oksido (0.7 ml, 8.32 mmol) ir (cikloheksilmetil)amino (0.72 ml, 5.54 mmol) tirpalas absoliučiam etanolyje (2.5 ml) maišomas kambario temperatūroje 15h. Po to, tirpiklis išgarinamas sumažintame slėgyje ir liekana išgryninta naudojant momentinę chromatografiją (SiO₂, eluentas: EtOAc) duoda
10 norimą aminoetanolio darinį - bespalvį aliejų (641 mg 62%).

B. 1-[(Metilamino)metil]cikloheksanolis:

15 Metilamino dujų perteklius burbuliuojamas keletą minučių į atšaldytą 1-oksaspiro [2.5]oktano (2.0 g, 17.8 mmol aprašyta E.J. Corey ir M. Chaykovskij, Org.Syn, Coll.Vol.V., 755 (1973)) tirpalą (0°) toluole (30 ml), laikomą plonasieniame stikliniame vamzdelyje.
20 Vamzdelis buvo išsiurbtas, užlydytas ir kaitinamas 120°C už apsauginio ekrano 3 dienas. Vamzdelis atšaldytas ir turinys pašalintas. Lakūs junginiai pašalinti garinant sumažintame slėgyje, duoda norimą aminoetanolio darinį - bespalvį aliejų (2.25 g, 96%);
25 ¹H BMR(CDCl₃); δ 2.51 (s, 2H), 2.46(s, 3H), 2.40-2.20 (platus m, 2H), 1.72-1.22 (m, 10H).

C. (R)-2-Amino-1-[feniletanolis:

30 2M trimetilaliuminio tirpalas toluole (1.25 ml, 2.5 mmol) sulašintas per tris minutes į benzilamino (273 μl, 2.5 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (7.5 ml) kambario temperatūroje. Mišinys maišomas 30 min. (R)-stireno oksido (248 μl, 2.5 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (3 ml)
35 supiltas per 3 min. Gautas tirpalas maišomas 18h. Aliuminatas hidrolizuojamas, kruopščiai pridodant 6M NaOH (2 ml, 12 mmol) vandeninio tirpalo ir energingai

maišant, gaunant dviejų fazių mišinį po 2h. Organinė fazė atskirta, o vandens fazė ekstrahuota su CH_2Cl_2 (2x10 ml). Organinė medžiaga sujungta, išplauta druskingu vandeniu (20 ml), išdžiovinta (MgSO_4) ir

5 tirpiklis išgarintas sumažintame slėgyje, duoda blyškiai geltoną kietą fazę (512 mg). Kietą fazę išgryninta chromatografiškai (SiO_2 , eluentas: EtOAc-heksanas, 1:1, duoda (R)-2-[(fenilmetil)aminol]-1-feniletanolį (117 mg, 20%). Pastarojo junginio (50 mg,

10 0.22mmol) ir tūrio % Pd(OH)2/C(10mg)MeOH (2ml) mišinys buvo veikiamas H_2 dujomis (1 atmosfera) kambario temperatūroje 3h. Mišinys nufiltruotas ir filtratas išplautas su MeOH. Filtratas ir praplovimo sūysčiai sujungti ir išgarinti sumažintame slėgyje duoda (R)-2-

15 amino-1-feniletanolį kaip blyškiai geltoną fazę (29mg, 96%); ^1H BMR (400MHZ, CDCl_3) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.67 (dd, $J=3.9\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 3.03 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, 12.6Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=7.8\text{Hz}$, 12.8Hz, 1H), 1.87 (platus s, 3H). Šis aminoetanolis naudojamas toliau be gryninimo.

20

D.1-[(Fenilmetil)amino]metil]cikloheksanolis:

Benzaldehidas (1.2ml, 10mmol) ir NaBH_3CN (1.51g, 24mmol) iš eilės sudėti į šaltą (0°) 1-(aminometil)ciklo-

25 heksanilo hidroklorido (1.65g, 10mmol) tirpalą bevandeniame MeOH (40ml). Po 10 valandų maišymo, reakcijos mišinys supiltas į H_2O (100ml) ir gauto mišinio pH nureguliuotas iki 11, pridedant 2M NaOH vandeninio tirpalo. Mišinys ekstrahuotas su EtO

30 (3x50ml). Sujungti Et_2O ekstraktai iš eilės ekstrahuojami su 1M HCl vandeninio tirpalo (4x20 ml). Vandeninis ekstraktas kartą perplautas su Et_2O (30 ml), sureguliuota terpė (pH=10), pridedant 2M NaOH vandenini tirpalą, ir ekstrahuota su Et_2O (3x50 ml). Sujungti Et_2O

35 ekstraktai išplauti su druskingu vandeniu, išdžiovinti (Na_2SO_4) ir išgarinti iki sausumo sumažintame slėgyje. Nuosėdos išgrynintos chromatografiškai (SiO_2 , eluentas:

EtOAc) duoda norimą aminoetanolio darinį (1.9g, 89%); ^1H BMR (CDCl_3) δ 7.31 (s, 5H), 3.83 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.75-1.20 (m, 12H).

5 E. N,N-Dimetil-2-[(1-hidroksicikloheksil)metil] amino} acetamidas:

1-(aminometil)cikloheksanolio hidrochlorido tirpalas (2.0g, 12.1mmol) MeOH (5ml) atšaldytas iki 0° . 2-Brom-N,N-dimetilacetamidas (2.0g, 12.1mmol) idėtas į
 10 tirpalą, po to lašinant trietilaminą 92.51ml, 34mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18h, praskiedžiamas vandeniniu 5% NaHCO_3 (10ml) tirpalu ir druskingu vandeniu (20ml), ekstrahuojamai su EtOAc (3 x 20ml). Sujungti EtOAc ekstraktai perplauti su druskingu
 15 vandeniu, išdžiovinti (MgSO_4) ir koncentruoti iki sausumo sumažintame slėgyje. Nuosėdos išgrynintos chromatografiškai (SiO_2 , eluentas: EtOH-EtOAc, 1:3) duoda norimą aminoetanolio darinį kaip kietą fazę (0.57g, 22%); ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.05 (platus s, 1H),
 20 3.33 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.60-1.10 (m, 11H).

F. 1-([(3.4-Metilendioksifenil)metil] amino} -metil] cikloheksanolis:

25

Šis junginys gautas analogiška procedūra kaip A poskyryje; ^1H BMR (CDCl_3) δ 6.85 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.40-2.10 (platus m, 2H), 1.77-1.20 (m, 10H).

30

G. 1-([(3-Piridinilmetil)-amino] metil] cikloheksanolis:

Šis junginys gautas analogiška procedūra kaip D poskyryje. Jis buvo išgrynintas kaip Boc darinys
 35 (Boc_2O , NaOH; THF- H_2O); ^1H BMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.50 (t, 2H), 7.66-7.50 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.72-4.50 (m, 2H), 3.33-3.12 (m, 2H), 1.65-1.14 (m, 11H), 1.40 (s,

9H). Boc darinys buvo deblokuotas (5M HCl/1,4-dioksanas) kad duoti norimą aminoetanolio darinį, kuris naudojamas jungimosi pakopos užtikrinimui.

5 H. 1-[[[2-(2-Piridinil)etil] amino] metil] cikloheksanolis:

Šis junginys gautas analogiška procedūra kaip A poskyryje. Jis buvo išgrynintas kaip Boc darinys (Boc₂O, NaOH, THF-H₂O); ¹H BMR (CDCl₃) δ 8.52 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 4.45-4.05 (platus s, 1H), 3.65 (t, J= 7.3Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (t, j=7,3Hz, 2H), 1.75-1.10 (m, 10H), 1.40 (s, 9H). Boc darinys deblokuotas (5M HCl/1,4-dioksane), duoda norimą aminoetanolio darinį, kuris naudojamas toliau.

15

I. 1-[(2-Hidroksietil) amino] metil] cikloheksanolis:

Šis junginys gautas analogiška procedūra kaip A poskyryje. Jis išgryninamas kaip jo Boc darinys (Boc₂O, NaOH, THF-H₂O); ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 4.55-4.10 (platus s, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.60-1.13 (m, 10H), 1.36 (s, 9H). Boc darinys deblokuotas (5M HCl/1,4 dioksane) duoda norimą aminoetanolio darinį, kuris naudojamas toliau.

25

J. 2-[[(1-hidroksicikloheptil)metil] amino] -N-metil-N-[2-(2-piridinil)etil] acetamidas:

Šis junginys gautas analogiška procedūra kaip A poskyryje, naudojant 2-amino-N-metil-N-[2-(2piridinil-etil]-acetamidą ir 1-oksospirā[2.6]noną (gautą pagal Corey ir Chaykovsky procedūrą pažymėtą B poskyryje) kaip pradines medžiagas. Junginio ¹H BMR (DMSO-d₆) parodė δ 8.49 (t, J=4.8Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 4.37 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.05 (d, J=8,8Hz, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.50-3.31 (m, 2H), 2.96-2.88

35

(m, 2H), 2.85 ir 2.82 (s, 3H), 1.95-1.80 (platus m, 1H), 1.45-0.95 (m, 13H).

5 K. 2-[[(1-Metoksicikloheksil)metil] amino] -N-metil-N-[2-(2-piridinil)etil] acetamidas, [ANH(R¹) formulės alkoksi-alkilamino pavyzdys]] :

10 Benzilo bromacetato (0.49ml, 3.1mmol) tirpalas THF (6.4ml) atšaldytas iki 0°. Trietilaminas (0.54ml, 3.9mmol) ir 1-metoksicikloheksanmetaminas (0.37ml, 2.58mmol); aprašytas N.J. Leonard ir K. Jann, J. Am. Chem. Soc., 84, 4806 (1962) idėtas į atšaldytą tirpalą. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24h. Po to ipiltas į H₂O (1.6ml), toliau sekė sotaus vandeninio NaHCO₃ (3.22ml) ir di-tretbutilo bikarbonato (0.79g, 15 3.61mmol) pridėjimas. Gautas mišinys energingai maišomas 24h. Po to mišinys praskiestas H₂O (25ml) ir ekstrahuotas su EtOAc (3x). Sujungti ekstraktai perplauti su druskingu vandeniu, išdžiovinti (Na₂SO₄) ir koncentruoti iki sausumo duoda 2-{tretbutiloksi- 20 karbonil[(1-metoksicikloheksil)metil] amino} acto rūgšties benzilo esterį (1.25g).

25 Pastarasis esteris (1.25g) ištirpintas TFH/H₂O (3:2.25ml). Po to, kai idėtas LiOP (0.30g, 12.9mmol), mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 h. Mišinys sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Gautas tirpalas išplautas su EtOAc, sulygintas rūgštingumas, pridėjus į tirpalą vandeninio 1M HCl ir ekstrahuotas su EtOAc 30 (3x). Sumaišyti EtOAc ekstraktai perplauti druskingu vandeniu, išdžiovinti (Na₂SO₄) ir sukonzentruoti iki sausumo duoda acto rūgšties darinį, 2-{tret-buttil-oksikarbonil[(1-metoksicikloheksil)metil] amino} acto rūgštį (0.56g, 72% išeiga nuo 1-metoksiciklohek- 35 sametanamino); ¹H BMR (CDCl₃)δ 4.04 (s, 0.6H), 3.94 (s, 1.4H), 3.41 (s, 1.4H), 3.35 (s, 0.6H), 3.23 (s, 1.9H).

3.18 (s, 1.1H), 1.78-1.22 (m, 20H); FAB masės spektras, m/z:302(M+H)⁺.

DIPEA (0.75ml, 4.1mmol) ankstesnis acto rūgšties
 5 darinys (0.56g, 1.9mmol) ir BOP.PF₆ (0.91g, 2.1mmol) sudėti į N-metil-2-(2-piridinil)etanamino (0.28, 2.1mmol) tirpalą. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 15h. EtOAc pridėta. Gautas tirpalas nuosekliai perplautas sočiu NaHCO₃ vandeniniu tirpalu
 10 (2x) ir druskingu vandeniu (1x), išdžiovintas (MgSO₄) ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje, nuosėdos išgrynintos momentine chromatografija (SiO₂, eluentas: EtOAc-heksanas, 1:1) duoda tinkamą norimo alkoksiamino Boc darinį; ¹H BMR (CDCl₃) δ 8.52 (t, J=5.1Hz, 1H), 7.59
 15 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.37 (d, J=4.8Hz, 2H), 3.13-2.87 (m, 7H), 2.66 (d, j=1,1Hz, 1.5H), 2.62 (d, J=1.5Hz, 1.5H), 1.75-1.20 (m, 17H); FAB masės spektras m/z: 420 (M+H)⁺. Boc darinys deblokuotas (5 M HCl/1.4-dioksane) duoda
 20 norimą alkoksiaminą, kuris naudojamas tolimesnei jungimosi pakopai.

L. 1-[(Cikloheksil)amino]-2-butanonas(aminoketono) pagal formulę ANH(R¹) pavyzdys]":

25

(a) Maišomas glicino metilo esterio hidrokloridas (2.51g, 20mmol) bevandeniame MeOH (30ml) tirpale atšaldytas iki 0° . Natrio cianborhidridas (880mg, 14mmol) pridėtas į atšaldytą tirpalą, per 5 min. dar
 30 sulašinamas cikloheksankarboksaldedidas (2.42ml, 20mmol). Mišinys paliekamas stovėti iki atšils iki kambario temperatūros ir tada maišomas 2h. THF (40ml), prisotintas NaHCO₃ (30ml) vandeninis tirpalas ir di-tret-butilo bikarbonatas (4.36g, 20mmol) palaipsniui
 35 pridedamas į mišinį. Mišinys energingai maišomas 2h. Po to, mišinys buvo praskiestas su EtOAc. Organinė fazė atskirta perplauta su H₂O (3x) ir druskingu vandeniu

(1x), išdžiovinta (Na_2SO_4) ir sukonzentruota iki sausumo sumažintame slėgyje. Aliejinės nuosėdos chromatografiškai išgrynintos (SiO_2 ; eluentas: EtOAc-heksanas, 1:3), duoda 2-[N-tretbutiloksikarbonil-N-(cikloheksilmetil) amino acto rūgšties metilo esterį, kaip bespalvį aliejų (4.56g, 80%); ^1H BMR (CDCl_3) (apytiksliai 1:1 rotamerų mišinys) δ 3.94 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.725 ir 3.721 (s, 3H), 3.09 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 7.1Hz, 2H), 1.75-1.55 (platus m, 6H), 1.46 ir 1.41 (s, 9H), 1.40-1.05 (m, 3H), 1.02-0.75 (platus m, 2H).

(b) Pastarojo junginio (1.43g, 5mmol) tirpalas toluole (30ml) atšaldytas iki -78° . Diizobutilo aliuminio hidrido 1.5M tirpalas toluole (3.7ml, 5.5mmol) pridėtas per 5 min. į atšaldytą tirpalą. Prieš pradėdant maišyti, toje pačioje temperatūroje 1.5h, reakcijos mišinys ataušinamas, pridėdant keletą MeOH lašų ir sotaus vandeninio NH_4Cl tirpalo. Mišiniui leidžiama pasiekti kambario temperatūrą ir tada praskiedžiamas su H_2O (50ml). Organinis sluoksnis dekantuotas ir vandens sluoksnis ekstrahuotas su EtOAc (3x). Sujungtos organinės fazės praplautos druskingu vandeniu (1x), išdžiovintos (Na_2SO_4) ir sukonzentruotos iki sausumo sumažintame slėgyje duoda 2-[N-tret-butiloksikarbonil-N-(cikloheksilmetil)amino] acetaldehidą kaip bespalvį aliejų (1.29g).

(c) Pastarojo junginio (1.29g) tirpalas bevandeniame THF (30ml) atšaldytas iki -20° . 2M izopropilo magnio chlorido tirpalo Et_2O (7.5ml, 15mmol reagento) pridėta į atšaldytą tirpalą. Mišinys maišomas -20° 15h ir tada ataušintas, pridėdama sotaus vandeninio NH_4Cl (15ml) tirpalo ir H_2O (100ml). Mišinys ekstrahuotas su EtOAc (4x). Ekstraktas praplautas druskingu vandeniu (1x), išdžiovintas (Na_2SO_4) ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje, duoda atitinkamą norimo aminoketono antrinį

alkoholi kaip bespalvi aliejų (1.30g). Aliejus ištirpintas bevandeniam CH_2Cl_2 (50ml).

5 Molekuliniai sietai (4A, 2g), N-metilmorfolino N-oksidas (879mg, 7.5mmol) ir tretpropilamonio perutinatatas (88mg, 0.25mmol) palaipsniui idėti į tirpalą. Mišinys maišomas 3h ir tada filtruojamas per diatominio grunto sluoksneli. Filtratas sukonzentruotas iki sausumo sumažintame slėgyje. Nuosėdos ištirpintos

10 EtOAc. Tirpalas perplautas druskingu vandeniu (1x), išdžiovintas (Na_2SO_4) ir sukonzentruotas iki sausumo sumažintame slėgyje. Juodos nuosėdos išgrynintos chromatografiškai (SiO_2 , eluentas: EtOAc-heksanas, 3:22) duoda norimą aminoketono Boc darinį kaip bespalvi

15 aliejų [441mg, 29% iš šio pavyzdžio (a) pakopos metilo esterio]; ^1H BMR (CDCl_3) (apytiksliai 1:1 rotamerų mišinys) δ 4.05 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.05 (dd, J=9.1Hz, 7.3Hz, 2H), 2.63 (hept, J=8.0Hz, 1H), 1.80-1.56 (platus m, 6H), 1.45 ir 1.39 (s, 9H), 1.30-0.85 (m, 5H), 1.12

20 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.11 (d, J=7.0Hz, 3H). Boc darinys deblokuotas įprastu būdu, duoda norimą aminoketoną, kuris buvo naudojamas sekančiai jungimosi pakopai.

2 PAVYZDYS

25

Atitinkamų aminorūgščių $\text{HO}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})-\text{B}$ (formulė 4) gavimas:

30 A. 3(R)-Ciklopropilmetil)-4-([1(S)-cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-duhidroksi-5-metilheksil] amino)-4oksobutano rūgštis

(a) 3-(3-Ciklopropil-1-oksopropil)-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinas:

35

Mišraus anhidrido tirpalas paruoštas idedant N_2 atmosferoje pivaloilo chloridą (14.8ml, 120mmol) per 5

min. į atšaldytą 4-penteno rūgštis (12.3ml, 120mmol) ir N-metilmorfolino tirpalą. Mišinys maišomas 0° 30 min. Tuo tarpu antras tirpalas buvo paruoštas įdedant lašinant N₂ atmosferoje 1.4M butiličio tirpalą heksane (71ml, 100mmol) į maišomą šaltą (-78°) (S)-4-(1-metiletil)-2-oksozolidino [12.9g, 100mmol, aprašyto L.N.Pridgen ir kt. J.Org. chem., 54, 3231 (1989)] tirpalą per 45 min. Įsidėmėkite: maišymas buvo atliekamas pakabinamu maišikliu. Po 15 min. maišymo - 78° , pastarasis tirpalas sudėtas vamzdeliu per 20 min. į maišomą prie -78° mišraus anhidrido tirpalą. Mišinys maišomas dar 30 min. prie tos pačios temperatūros. Sotus NH₄Cl (50ml) vandeninis tirpalas įpiltas ir mišiniui leista sušilti iki kambario temperatūros. Mišinys praskiestas su H₂O (300ml). Organinis sluoksnis atskirtas. Vandeninis sluoksnis ekstrahuotas su EtOAc (3x). Sujungtos organinės fazės išdžiovintos (Na₂SO₄) ir išgarintos iki sausumos sumažintame slėgyje, duoda aliejines nuosėdas (t.y. 4(S)-(1-metiletil)-2-(1-okso-4-pentetil)-2-oksazolidiną).

Pastarasis aliejus ištirpintas 175ml 0.4M diazometano Et₂O tirpale. Gautas tirpalas atšaldytas iki 0°. Paladžio (II) acetatas (112mg, 0.5mmol) įdėtas į atšaldytą tirpalą. Tirpalas energingai burbuliuojamas. Nustojus burbuliuoti, pridėtas papildomas paladžio (II) acetato (112g, 0.5mmol) ir diazometano (175ml) tirpalas Et₂O ir burbuliavimui leidžiama sumažėti. Toks padidėjimas pakartotas dar du kartus. (Visas įdėtas diazometano tirpalo kiekis buvo 700ml). Mišinys nufiltruotas per diatominio grunto sluoksnį. Filtratas buvo sukoncentruotas sumažintame slėgyje. Gautas aliejus išgrynintas chromatografiškai (SiO₂, eluentas: EtOAc-heksanas, 1:4), o, po to distiliuojamas (100° prie 0.05mm Hg), duoda norimą N-(3-ciklopropil-1-oksopropil)-2-oksazolidino darinį (20.0g, 89%); ¹H BMR

(CDCl₃) δ 4.41 (kompleksas m, 1H), 4.28 (d, J=9,1Hz), 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), 0.08 (m, 2H)..

5

(b) 3-[4-tret-Butoksi-1.4-diokso-2(R)-(ciklopropilmetil)butil]-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinas:

10 1.4M butiličio tirpalas heksane (70.0ml, 9.76mmol) supiltas per 20 min. į atšaldytą iki -0° diizopropilamino (15.0ml, 106mmol) gryname THF (150ml) tirpalą. Po 15 min. maišymo, tirpalas atšaldytas iki -78°. Anksčiau paminėto N-(3-ciklopropil-1-oksopropil)-
15 2- oksazolidino (20.0g, 88.8mmol) tirpalas (40ml) supiltas į atšaldytą tirpalą per 45 min. Mišinys maišomas 1h -78°. 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidrido-2(1H)-pirimidinas (23.6ml, 195mmol) idėtas į mišinį, po to pridėta terc-butilo 2-bromacetato (15.1ml, 93.2mmol)
20 tirpalo THF (20ml) per 10 min. Po to, mišinys mašomas dar 1.5h -78°. Reakcijos mišinys ataušinamas sočiu NH₄Cl vandeniniu tirpalu ir tada leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Mišinys praskiestas su EtOAc (250ml). Organinis sluoksnis atskirtas, perplautas su 5
25 tūrio % vandenine citrinos rūgštimi (3x), sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu (2x) ir druskingu vandeniu, išdžiovintas (Na₂SO₄) ir sukonzentruotas iki sausumo sumažintame slėgyje. Gautas aliejus kristalintas iš EtOAc / heksano, duoda norimą oksazolidino darinį kaip
30 bespalvius kristalus (21.7g, 72%); l.t. (104-105°); [α]_D²³ + 52.8° (c 1.02 CHCl₃).

35

(c) 3(R)-(Ciklopropilmetil)-4-([1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihigroksi-5-metilheksil] amino)-butano rūgšties tretbutilo esteris:

Pastarojo oksazolidino darinio (10.2g, 30mmol) tirpalas THF/H₂O (150/20ml) atšaldytas iki 0°. 30% H₂O₂ (9.5ml, 90mmol H₂O₂) vandeninis tirpalas pridėtas į atšaldytą tirpalą. Po to, vandeninis LiOH (30ml, 30 mmol LiOH) 1M
5 tirpalas sulašintas 0° per 5 min. Maišomas mišinys paliktas sušilti iki kambario temperatūros. Pamašius kambario temperatūroje 3h, mišinys atšaldytas iki 0° ir vandeninis 1M Na₂SO₃ (135ml, 135mmol) tirpalas supiltas per 10 min. Dar po 10 min. maišymo, mišinys praskiestas
10 vandeniu ir perplautas chloroformu (3x). Vandeniui buvo gražintas rūgštingumas (pH 4), įdedant kietos citrinos rūgšties ir ekstrahuojant su EtOAc (3x). Sujungti EtOAc ekstraktai praplauti druskingu vandeniu, išdžiovinti (Na₂SO₄) ir sukonzentruoti iki
15 sausumo, duoda norimą monoblokuotą dikarboksilinę rūgštį, t.y. 2(R)-(ciklopropilmetil)butadioninės rūgšties 4-tret-butilesterą kaip bėspalvį aliejų (6.65g, 97%); $[\alpha]_D^{23} + 16.1^\circ$ (c2.61, CHCl₃). Monoblokuota dikarboksilinė rūgštis naudojama sekančiai jungimosi
20 pakopai be gryninimo.

2(S)-tret-butoksikarbonil)amino-1-cikloheksil-6-metil-3(R)4(S)-heptadiolis (3.61g, 10.5mmol) ištirpintas 5M HCl 1,4-dioksane (15ml) tirpale. Tirpalas maišomas
25 kambario temperatūroje 2h. Tirpiklis ir HCl perteklius pašalintas iš tirpalo po sumažintu slėgiu ir gautas hidrodihloridas išdžiovintas po sumažintu slėgiu per 18h. Po to, hidrodihloridas ištirpintas bevandeniame DMF (20ml) ir tirpalas atšaldytas iki 0°. N-metilmorfolinas
30 (6.3g, 63mmol), ankstesnės monoblokuotas dikarboksilinės rūgšties (2.39g, 10.5mmol) tirpalas bevandeniame DMF (5ml) ir BOP.PF₆ (4.86g, 11.0 mmol) sudėta į atšaldytą tirpalą. Po to, kai mišiniui buvo leista atšilti iki kambario temperatūros, jis maišomas toje
35 temperatūroje 15h. Mišinys praskiestas su EtOAc (100ml). Organinė fazė praplauta su 5 tūrio % vandeniniu citrinos rūgšties tirpalu (3x), sočiu NaHCO₃,

tirpalu ir druskingu vandeniu (1x), išdžiovinta (Na_2SO_4) ir sukonzentruota sumažintame slėgyje, duoda norimą junginį, t.y. apsaugotą amido rūgštį pagal formulę 3, kurioje W^1 yra tret-butoksi, R^2 yra ciklopropilmetilas ir B yra 1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksilaminas, kaip balta kristalinė medžiaga (3.78g, 78%) po kristalizacijos iš EtOAc-heksano; l.t. 138-139°; ^1H BMR(CDCl_3) δ 5.87 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.41 (platus s, 1H), 4.32 (dt, J=4.4Hz, 9.1Hz, 1H), 3.22 (platus s, 2H), 2.68-2.39 (m, 2H), 2.00-1.10 (kompleks m, 22H), 1.44 (s, 9H), 0.93 (d, J=6.7Hz, 2H), 0.83 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.08 (platus m, 1H).

15 (d) 3(R)-(Ciklopropilmetil)-4{[1(S)-(cikloheksilmetil)-2-(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil] amino} -4-oksobutano rūgštis:

20 Ankstesnio poskyrio (c) produktas (329mg, 0.72mmol) deblokuotas TFA (1.2ml) bevandeniame CH_2Cl_2 (2.4ml) tirpale, kuriam buvo leista stovėti 0° 10 min. ir tada kambario temperatūroje 1.5h. (po lakių produktų sumažintame slėgyje) gautas nevalytas produktas (369mg). Šis produktas buvo susmulkintas, keletą kartą 25 paveikus su Et_2O , duoda norimą amido rūgštį pagal formulę 4, kur R^2 yra (ciklopropilmetilas) ir B yra 1(S)-cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksilaminas, kaip kieta balta medžiaga (193mg, 67%). Junginys naudojamas be tolesnio gryninimo 30 sekančioms pakopoms.

B. 4-{[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil] amino} -4-okso-3(R)-{[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il] metil} -butano rūgštis.

35

(a) 1-(Trifenilmetil)-1H-imidazol-4-propano rūgštis:

Trietilaminas (26.73g, 36,8ml, 0.26mmol) sulašintas į 1*H*-imidazol-4-propano rūgštį metilo esterio (32.58g, 0.21mol, aprašyto J.Altman ir kt., J.Chem.Soc., Perkin Trans 1,59 (1984) ir trifenilmetilo chlorido (64.80g, 0.23mmol) CH₂Cl₂ tirpalą kambario temperatūroje. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 63h, praskiestas su CH₂Cl₂ (visas tūris = 900ml), praplautas su H₂O (2x), sočiu NaHCO₃ vandeniniu tirpalu (1x) ir druskingu vandeniu (1x), išdžiovintas (MgSO₄) ir sukonzentruotas iki sausumo sumažintame slėgyje. Nuosėdos ištirpintos THF/H₂O mišinys (630ml:210ml). Ličio hidroksido monohidratas (22.03g, 0.52mmol) pridėtas į tirpalą. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 3h. Didžioji TME dalis nudistiliuota sumažintame slėgyje. Nuosėdos supiltos į H₂O (1l). Gauto mišinio pH sureguliuotas iki 2, pridedant 10 tūrio % vandeninės citrinos rūgšties. Mišinys ekstrahuotas su CH₂Cl₂ (3x). CH₂Cl₂ ekstraktas buvo perplautas su 10 tūrio % vandenine citrinos rūgštimi ir druskingu vandeniu, išdžiovintas (MgSO₄) ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nuosėdos susmulkintas paveikus Et₂O, duoda norimą rūgštį kaip baltą kietą medžiagą (77.14g, 96%); ¹H BMR (CDCl₃) δ 7.67 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 9H), 7.13-7.08 (m, 6H), 6.66 (d, J=1.5Hz), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H).

25

(b) 4(S)-(1-Metiletil)-3-{1-okso-3-[1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il)propil]-2-oksazolidinas:

Sekant šio pavyzdžio, poskyrio A(a) procedūra, ir naudojant pirmesnę produktą (11.5g, 30.1mmol) gauti atitinkamą mišrų anhidridą, kuris reaguoja su (S)-4-(1-metiletil)-2-oksazolidinu (3.53g, 27.3mmol), norimas produktas gautas kaip blyški geltona kietą medžiaga (11.38g, 84%); ¹H BMR (CDCl₃) 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), 4.29-4.14 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 2.96-

35

2.88 (m, 2H), 2.33 (hept d, J=3.8Hz, 1H), 0.89 (d, J=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)-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolinas:

1.0 M natrio bi-(trimetilsilil)amido (18.0ml, 18.0mmol, Aldrich Chemical Co., Inc., Milwaukee, WJ, USA) tirpalas sulašintas (18min.) į šaltą (-78°) ankstesnio poskyrio produkto (8.06g, 16.3mmol) tirpalą THF (65ml). Po 40 min. -78° sulašintas benzilo 2-bromacetato (7.48g, 32.7mmol) tirpalas THF (2ml) maišomame -78°C 1.5h, atšaldyta su vandeniniu sočiu NH₄ tirpalu, leidžiant sušilti iki kambario temperatūros ir tada supilta į vandens (500ml) ir sotaus NH₄Cl vandeninio tirpalo mišinį. Gautas mišinys ekstrahuotas su EtOAc. EtOAc ekstraktas perplautas sočiu NaHCO₃ vandeniniu tirpalu ir tada druskingu vandeniu, išdžiovintas (MgSO₄) ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje, duoda 3-([1,4-diookso-4-(fenilmetoksi)-2-([1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]metil)butil)-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidiną kaip 2(R)- ir 2(S)- epimerų mišinį svorių santykiu nuo 8 iki 1. Epimerų atskyrimas momentine chromatografija (SiO₂, eluentas: heksanas-EtOAc, 1:2) davė norimą 2(R)-epimerą (R_f=0.25, eluentas heksanas EtOAc, 1:2). 2-R-epimero ¹H BMR (CDCl₃) parodė δ 7.34-7.28 (m, 15H), 7.13-7.08 (m, 6H), 6.59 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.38 (td, J=3.9Hz, 1H), 2.88 (dd, J=6.3Hz, 14.3 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=7.0Hz, 14Hz, 1H), 2.59 (dd, J=4.4Hz, 16.9Hz, 1H), 2.32 (hept d, J=3.9Hz, 7.0Hz, 1H), 0.87 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.85 (d, 6.8Hz, 3H).

(d) 4-([1(S)-(Cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metil]amino)-4-okso-3(R)-([1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]metil)butano rūgšties benzilo esteris:

30% H₂O₂ vandeninis tirpalas (4.70ml, 41.6mmol) ir ličio hidroksido monohidratas (436mg, 10.4mmol) iš eilės sudėti į atšaldytą iki (0°) ankstesnio poskyrio (c) produkto (6.67g, 10.4mmol) tirpalą TMF/H₂O (156ml: 52ml). Reakcijos mišinys maišomas prie 0° 2h. Peroksido perteklius ataušinamas su 1.5N vandeniniu Na₂SO₃ tirpalu. THF pašalintas distiliuojant sumažintame slėgyje. Koncentratas supiltas į H₂O (500ml). Mišinio rūgštingumas sureguliuotas, įdedant 10 tūrio % vandeninio citrinos rūgšties tirpalo ir tada ekstrahuotas su EtOAc. Ekstraktas perplautas su druskingu vandeniu, išdžiovintas (MgSO₄) ir išgarintas iki sausumo sumažintame slėgyje, duoda norimą monoapsaugotą dikarboksilinę rūgštį, t.y. 2(R)-{[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]-metil}-butano rūgšties 4-fenilmetil) esterį. Monoapsaugota dikarboksilinė rūgštis buvo naudojama sekančiai pakopai be tolesnio gryninimo.

20

2(S)Amino-1-cikloheksil-6-metil-3(R),4(S)-heptandiolio hidrochloridas (2.91g, 10.4mmol), DIPEA (3.62g, 28.0mmol) ir BOF.PF₆ (4.82g, 10.9mmol) sudėti į atšaldytą (0°) ankstesnės monoapsaugotos dikarboksilinės rūgšties tirpalą DMF (42ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 6h. Toliau mišinys praskiestas su EtOAc. Organinė fazė perplauta su 10% praskiestu citrinos rūgšties vandeniniu tirpalu (2x), H₂O (1x), sočiu NaHCO₃ vandeniniu tirpalu ir druskingu vandeniu, išdžiovinta (MgSO₄) ir sukonzentruota iki sausumo sumažintame slėgyje. Nuosėdos išgrynintos momentine chromatografija (SiO₂, eluentas: heksanas, izopropanolis, 8:1), duoda norimą apsaugotą amino rūgštį kaip baltą kietą medžiagą (6.08g, 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 (platus d, J=9.6Hz, 1H), 5.11 (d, J=12.3Hz, 1H), 5.06 (d, J=12.3Hz, 1H), 4.43-4.38 (m,

35

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).

- 5 (e) N⁴[1(S)-(Cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-N⁴-[2-(dimetilamino)-2-oksoetil]-N⁴-[1(S)-fenilmetil]-2(R)-[[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]metil]butandiamidas;
- 10 Ankstesnio poskyrio (d) apsaugotos amido rūgšties mišinys (6.08g, 8.04mmol) ir 10% paladžio ant anglies (600mg)/EtOH (80ml) maišoma vandenilio atmosferoje 2.5h. Mišinys nufiltruotas ir filtratas sukoncentruotas iki sausumo sumažintame slėgyje, duoda 4-[[1(S)-
- 15 (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil] amino]-3(R)-[[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]metil] 4-oksobutano rūgštį, t. y. amido rūgštį pagal formulę 4, kurioje R⁶ yra [[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]metil] ir B yra 1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-
- 20 dihidroksi-5metilheksilaminas, kaip balta kieta lmedžiaga (5.30g, 99%). Amido rūgštis buvo naudojama sekančioms jungimosi pakopoms be tolesnio gryninimo.
- C. 4-[[1(S)-(Cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
- 25 metilheksil] amino]-4-okso-3(R)-[{{2-[(2,2,2trichlor-etoksi)karbonilamino]-4-tiazolil]metil] butano rūgštis
- (a) 4-Brom-4-penteno rūgštis:
- 30 Tret-butilo acetatas (350, 301mmol) sulašintas į šviežiai paruoštą ličio diizopropilamino (319mmol) tirpalą/THF (800ml) prie -78°. Mišinys maišomas 25 min. prie -78°. Po to, 2,3-dibrom-1-propenas (88.6g, 443 mmol) idėtas į mišinį. Maišymas tęsiamas prie -78°
- 35 papildomai 4h. Mišinys ataušintas nuo -78° sočiu vandeniniu NH₄Cl tirpalu. THF pašalintas sumažintame slėgyje. Aliejinės nuosėdos ištirpintos EtOAc.

Organinis sluoksnis praplautas prisotintu vandeniniu NH_4Cl tirpalu (1x), H_2O (1x) ir druskingu vandeniu (2x). išdžiovintas (MgSO_4) ir sukcentruotas. Nuosėdos ištirpintos TFA- CH_2Cl_2 tirpale (1:1) 500ml, ir gautas
5 tirpalas paliktas stovėti kambario temperatūroje 1h. Lakūs produktai pašalinti garinant sumažintame slėgyje. Nuosėdos užpiltos sočiu NaHCO_3 vandeniniu tirpalu. Vandeninė fazė koreguota su 1N vandenine HCl rūgštimi ekstrahuota su EtOAc (2x). EtOAc ekstraktas praplautas
10 druskingu vandeniu (1x), išdžiovintas (MgSO_4) ir išgarintas iki sausumo, duoda 4-brom-4-penteno rūgštį (39.7g, 74%); ^1H BMR (CDCl_3) δ 11.45 (platus s, 1H), 6.13 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 5.93 (D, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 3.40-3.05 (m, 4H).

15

(b) 3-(4-Brom-1-okso-4-pentenil)-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinas:

Mišraus anhidrido tirpalas paruoštas, pridėdant N_2
20 atmosferoje pivalcilo chlorido (253ml, 2.06mmol) į maišomą 4-brom-4-peteno rūgštį (350mg, 1.96mmol) ankstesnio poskyrio tirpalą ir trietilaminą (332ml, 2.38mmol) sausame THF (3.3ml), atšaldytame iki 78° . Mišinys pašildytas iki 0° , maišomas 1h ir tada
25 atšaldytas iki -78° . Kitas tirpalas paruoštas įdedant lašinant N_2 atmosferoje 1.6M butiličio (1.1ml, 1.79mmol) heksano tirpalą į atšaldytą (-15 iki 50°) (S)-4-(1-metiletil)-2-oksazolidino tirpalą [230 μg , 1.79mmol, aprašytą L.N. Prodoen ir kt., J.Org.Chem.,
30 54, 3231 (1989)] sausame THF (8,9ml). Pastarasis tirpalas atšaldytas iki -78° ir tada greitai pridėtas per vamzdelį į maišomą mišraus anhidrido, anksčiau paminėto, tirpalą. Gautas tirpalas maišomas -78° 2h. Pašildžius iki 0° , mišinys padalintas tarp CH_2Cl_2 ir
35 fosforo buferio (pH 7). CH_2Cl_2 sluoksnis atskirtas, praplautas prisotintu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu (1x) ir druskingu vandeniu (1x), išdžiovintas (MgSO_4) ir

išgarintas iki sausumo sumažintame slėgyje. Gautas aliejus išgrynintas momentine chromatografija (SiO₂, eluentas: EtOAc-heksanas, (1;9), duoda norimą 2-oksazolidinono darini kaip bespalvi alieju (354 mg, 69%); ¹H BMR (CDCl₃)δ 5.67 (dJ=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).

10

(c) 3-(5-Brom-1,4-dioksiopentil)-4(S)-(1-metiletil)-2-(1-metiletil)-2-oksazolidinas:

Perkristalintas N-bromsukcinimidas (960mg, 5.39mmol) idėtas į šaltą (0°) maišomą 2-oksazolidino ankstesnio poskyrio (G) darinio (311mg, 1.08mmol) tirpalą acetonitrile (10ml) ir H₂O (485 l, 27.0mmol). Gautas oranžinis mišinys maišomas 0° 30 min. ir tuomet leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po 1h reakcijos mišinys buvo su 10 tūrio % vandeninio Na₂S₂O₃ tirpalu ir ekstrahuotas su EtOAc. EtOAc ekstraktas paeiliui perplautas su H₂O, 10 tūrio % vandeniniu Na₂S₂O₃, H₂O ir dreuskingu vandeniu. Džiovinamas (MgSO₄) ir ekstrakto koncentravimas davė geltoną aliejų.

Aliejus išgrynintas momentine chromatografija (SiO₂, eluentas: EtOAc-heksanas, (3:4), duoda bromketoną, 3-(5-brom-1,4-dioksopentil)-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidiną, kaip bespalvi aliejų (320mg, 97%); ¹H BMR (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).

35

(d) 3-[3-(2-Amino-4-tiazolil)-1-oksopropil]-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinas:

Tiokarbamidas (312mg, 4.10mmol) įdėtas į ankstesnio poskyrio (c) bromketono tirpalą (250mg, 0.82mmol) izopropanolyje (8.2ml). Mišinys maišomas 50° 20 min., atšaldytas ir išgarintas iki sausumo sumažintame slėgyje. Nuosėdos ištirpintos EtOAc. EtOAc tirpalas perplautas prisotintu vandeniu NaHCO₃ tirpalu (2x), H₂O (2x) ir druskingu vandeniu (1x), išdžiovintas (MgSO₄) ir išgarintas iki sausumo, duoda norimą aminotiazolilo darinį kaip kietą medžiagą (197mg, 85%); ¹H BMR (CDCl₃) δ 6.16 (1, 1H), 5.37 (platus s, 2H), 4.55-4.35 (m, 1H), 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). Produktas naudojamas sekančiai pakopai be tolesnio gryninimo.

15

(e) 4(S)-(Metiletil)-3-{3-[2-[2,2,2-trichloretoksi]karbonilamino]-4-tiazolil}-1-oksipropil}-2-oksazolidinas

2,2,2-Trichloretilo formiatas (171ml, 1.24mmol) įdėtas į aminotiazolio ankstesnio poskyrio (d) darinį (185mg, 0.65mmol), DIPEA (205ml, 1.18mmol) ir DMAP

(8mg, 0.07mmol)/CH₂Cl₂ (3.3ml) kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1h. Po to, mišinys praskiestas su EtOAc, iš eilės perplautas sočiu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu (2x), H₂O (3x) ir druskingu vandeniu (2x), išdžiovintas (MgSO₄) ir išgarintas iki sausumo. Nuosėdos išgrynintos momentine chromatografija (SiO₂, eluentas: EtOAc-heksanas, 3:7), duoda norimą produktą (250mg, 84%); ¹H BMR (400M Hz, CDCl₃) δ 10.27 (platus s, 1H), 6.64 (1, 1H), 4.93 (q_{AB}J_{AB}=12.0Hz, 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=3.8Hz, 7.0Hz, 1H), 0.91 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.86 (d, J=7.0Hz, 3H); FAB masės spektras, m/z 458 (M+H)⁺, 424 (M-Cl)⁺.

(f) 3-{4-tret-Butoksi-4-okso-2(R)-[2-[2,2,2-trichloretoksi)karbonilamino]-4-tiazolil]metil-butil}-4-(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinas:

- 5 Ankstesnio poskyrio (e) produkto tirpalas (615mg, 1.35mmol)/THF (5.0ml) idetas į šaltą natrio bi-(trimetilsilil)amido tirpalą (3.1ml, 3.1mmol)/THF (30ml). Mišinys maišomas prie 78° 40 min. Tret-butyl-2-bromacetato tirpalas (435ml, 2.69mmol)/THF(1ml) ipiltas
- 10 į mišinį, kuris tada maišomas -78° 1.5h. Mišinys ataušinamas su prisotintu NH₄Cl tirpalu ir praskiestas su EtOAc. Organinė fazė atskirta, perplauta su H₂O ir druskingu vandeniu, išdžiovinta (MgSO₄) ir išgarinta. Nuosėdos išgrynintos staigia chromatografija (SiO₂)
- 15 eluentas: EtOAc-heksanas, 1:4) duoda norimą produktą (459mg, 60%); ¹H BMR (440M Hz, CDCl₃) δ 10.50 (platus s, 1H), 6.70 (s, 1H) 4.92 (q_{AB}, J_{AB}=12.1Hz, 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=3.8Hz, 7.0Hz, 1H), 1.39 (s, 9H),
- 20 0.89 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.87 (d, J=7.0Hz, 3H); FAB masės spektras, m/z 572 (M+H)⁺.

(g) Amido rūgštis, {4-[[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi)5-metilheksil] amino]-4-okso-3(R)-[2-[2,2,2-trichloretoksi)karbonilamino]-4-tiazolil]-metil}butano-rūgštis:

- 30 Šio pavyzdžio poskyrio (f) produkto (57.5mg, 0.10mmol) tirpalas/ THF (1.5ml) ir H₂O (0.5ml) atšaldyti iki 0°. 30% vandeninis H₂O₂ tirpals (91.3ml, 0.80mmol H₂O₂) ir ličio hidroksido monohidratas (8.5mg, 0.20mmol) palaipsniui sudetas į atšaldyta tirpalą. Mišinys maišomas 0° temperatūroje 5 min. ir tada kambario
- 35 temperatūroje 2.5h. H₂O₂ perteklius pašalintas pridodant 1.5M vandeninio Na₂SO₄ tirpalo. Gautas mišinys praskiestas H₂O ir praplautas su CH₂Cl₂ (3x). Vandeninio

sluoksniu rūgštingumas išlygintas su 1N vandenine HCl ir ekstrahuotas su EtOAc (3x). EtOAc sujungti ekstraktai praplauti druskingu vandeniu, išdžiovinti (MgSO₄) ir sukonzentruoti iki sausumo duoda norimą

5 monoapsaugotą dikarboksilinę rūgštį, t.y. 4-tret-butyl-2(R)-[2-[(2,2,2-trichloretoksi)karbonilamino]-4-tiazolil]metil]butadiono rūgštį. Monoapsaugota dikarboksilinė rūgštis naudojama tolesnėms jungimosi pakopoms be gryninimo.

10

Monoapsaugotas dikarboksilinė rūgštis (0.10mmol) ištirpinta DMF (1 ml). DIPEA (43.8 ml, 0.25 mmol), BOP.PF₆ (48mg, 0.11mmol) ir 2(S)-amino-1-cikloheksil-6-metil-3(R), 4(S)-heptandiolo dichloridas (30mg, 0.11

15 mmol) idėtas į tirpalą. Tirpalo pH sureguliuotas iki pH 8.5 su DIPEA. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 2.5h. Po to mišinys praskiestas su EtOAc. Organinė fazė praplauta vandenine 1NHCl, sočiu NaHCO₃ vandeniniu tirpalu, H₂O ir druskingu vandeniu,

20 išdžiovinta ir išgarinta iki sausumo. Nuosėdos buvo išgrynintos staigia chromatografija. (SiO₂, eluentas: EtOAc-heksanas, 3:7), duoda norimą amido rūgšties tretbutilo esterį, kurio formulė 4 (27.9mg, 40%); ¹H

25 4.85 (q_{AB}, J_{AB}=11.8Hz, 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), 2.00-1.80 (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=6.6Hz, 3H),

30 0.85 (d, J=6.6Hz, 3H).

Ankstesnis tret-butilo esteris (190mg, 0.28mmol) ištirpintas TFA-CH₂Cl₂ tirpale (1:1, 5ml) ir gautas tirpalas paliktas stovėti kambario temperatūroje 1h.

35 Tirpalas išgarintas iki sausumo duoda norimą amido rūgštį pagal formulę 4, kur R² yra {2-[(2,2,2-trichloretoksi)karbonilamino]-4-tiazolil]metilas ir B

yra 1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksilaminas. Junginys buvo naudojamas be tolesnio gryninimo sekančioms jungimosi reakcijoms.

- 5 D. 4-([1(S)-Cikloheksilmetil-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil] amino) -4-okso-3(R)-(4-tiazolilmetil)-butano rūgštis.

- 10 (a) 4(S)-(1-Metil)-3-[1-okso-3-(4-tiazolil)-propil]-2-oksazolidinas:

Tioformamidas (8.52g, 0.14mmol) idėtas į maišomą šio pavyzdžio C(c) poskyrio bromketono (7.12g, 23.3mmol) tirpalą/THF (120ml). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 5h. Po to mišinys praskiestas Et₂O, išplautas su 10 tūrio % vandeniniu NaHCO₃ ir tada H₂O, išdžiovintas (MgSO₄) ir sukonzentruotas iki sausumo sumažintame slėgyje duoda 4(S)-(1-metiletil)-3-[1-okso-3-(4-tiazolil)-propil]-2-oksazolidiną (3.8g, 61%); ¹H BMR (CDCl₃) δ 8.75 (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).

- 25 (b) 3-[4-tret-Butoksi-1,4-diokso-2(R)-(4-tiazolilmetil)butil]-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinas:

Ankstesnio poskyrio produktas (825mg, 3.07mmol) stereoselektyviai alkilintas su tret-butilo-2-bromacetatu sutinkamai su procedūra, aprašyta šio pavyzdžio poskyryje C(f) duoda mišinį norimo 3-[4-tret-butoksi-1,4-diokso-2(R)-(4-tiazolilmetil)butil]-4(S)-(1-metiletil)-oksazolidino (R_f=0.25; eluentas: EtOAc-heksanas, 1:2) ir jį atitinkantis 2(S)-epimeras (R_f=0.41; eluentas: EtOAc-heksanas, 1:2) santykiu 7:1 atitinkamai. Momentinė chromatografija (SiO₂, eluentas: EtOAc-heksanas, 1:2) davė švaresnę norimą junginį kaip

balta kietą medžiagą (882mg, 75%, ^1H BMR (CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.62-4.5 (m, 1H), 4.5-4.40 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.19 (dd, $J=6.4\text{Hz}$, 14.2Hz , 1H), 3.02 (dd, $J=7.5\text{Hz}$, 14.2Hz , 1H), 2.84 (dd, $J=9.8\text{Hz}$, 16.6Hz , 1H), 2.49 (dd, $J=4.7\text{Hz}$, 16.6Hz , 1H), 1.41 (s, 9H), 0.95 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

(c) 4-{1(S)-(Cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil} amino}-4-okso-3(R)-(4-tiazolilmetil)butano rūgštis:

Ankstesnio poskyrio norimas 2-oksazolidinas reagavo su ličio hidroksidu-vandeninio peroksidu pagal šio pavyzdžio poskyrio C(g) procedūrą, duodamas norimą monoapsaugotą dikarboksilinę rūgštį pagal 2 formulę, t.y. 4-tret-butilo 2(R)-(4-tiazolilmetil) butandioninės rūgšties esterį.

Pastarojo junginio (2.83g, 10.4mmol) jungimasis su 2(S)-amino-1-cikloheksil-6-metil-3(R),4(S)-heptandiolio hidrochloridu (3.21g, 11.5mmol) pagal šio pavyzdžio C(g) poskyrio jungimosi procedūrą davė norimą apsaugotą amino rūgštį pagal formulę 3, kur W^1 yra tret-butoksi, R^2 yra 4-tiazolilmetilas ir B yra 1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksilas, kaip balta kietą fazę (8.75, 72%;) ^1H BMR (CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.96 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.40-2.70 (m, 6H), 2.40 (dd, $J=4.4\text{Hz}$, 16.8Hz , 1H), 1.95-1.10 (m, 17H), 1.40 (s, 9H), 0.90 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.80 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

Pastarasis junginys deblokuotas taip: junginys (3,7g, 7.45mmol) ištirpintas CH_2Cl_2 (30ml) N_2 atmosferoje 0° , TFA (6ml) pridėtas į tirpalą. Reakcijos mišinys maišomas 5.5h. Šiuo požiūriu kita TFA (6ml) porcija idėta į reakcijos mišinį, mišinys dar maišomas kambario temperatūroje 3h. Po to, mišinys praskiestas Et_2O ir

sukoncentruotas iki sausumo po sumažintu slėgiu, duoda norimą amido rūgštį (4.7g); FAB masės spektras, m/z:441 (M+H)⁺. Junginys naudojamas be tolesnio išgryninimo sekančioms jungimosi pakopoms.

5

3 PAVYZDYS

N⁴-benzil-N⁴-[(1-hidroksicikloheksil)metil]-N¹-[1(S)-(cikloheksilmetil)-2R,3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2R-(ciklopropilmetil)butandiamidas.

10

N-metilmorfolinas (2.0ml, 2.7mmol), 1-(fenilmetil)amino]metil] cikloheksanolis (107mg, 0.49mmol, aprašyti pavyzdyje 1, poskyris D) ir BOP.PF₆ (218MG, 0.49mmol palaipsniui sudėti į atšaldytą (0⁰) 3(R)-(ciklopropilmetil)-4-[[1(S)-cikloheksilmetil]-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil] amino-4-oksobutano rūgštį (179mg, 0.45mmol, aprašytas 2 pavyzdyje; poskyris (A) gryname DMF (ml). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Pamaišius 1h, reakcijos mišinys supiltas į H₂O. Gautas mišinys ekstrahuotas au EtOAc (3x10ml). EtOAc ekstraktas išdžiovintas (Na₂SO₄) ir sukoncentruotas iki sausumo po sumažintu slėgiu. Gautas aliejus išgrynintas chromatografiškai (SiO₂, eluentas: heksanas-EtOAc, 1:1) ir iškristalintas iš EtOAc/heksanas, duoda norimą junginį kaip baltą kietą medžiagą (210mg, 39%); ¹H BMR (400MHz, DMSO-d₆) (2:1 rotamerų mišinys) δ 7.66 ir 7.61 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.27 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.82 (d, 2H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.45 ir 4.36 (s, 1H), 3.36 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.23 (d, J=14Hz, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.55 (dd, J¹=7.7Hz, J²=16.1Hz, 1H), 2.37 (dd, J¹=6.3Hz, J²=16.5Hz, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.67-1.25 (m, 20H), 1.22-1.00 (m, 7H), 0.86 ir 0.85 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.74 (t, J=6.5Hz, 3H), 0.68 ir 0.58 (m, 1H), 0.36 ir 0.31 (d, J=8.1Hz, 1H), 0.08-0.08 (m, 1H); FAB masės spektras, m/z:600 (+H)⁺;

15

20

25

30

35

$[\alpha]_{24-36}^{20}$ (c 1.07, CHCl₃).

4 PAVYZDYS

- 5 N⁴-benzil-N⁴-[(1-hidroksicikloheksil)metil]-N¹-[1(S)-
(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-
2(R)-(1H-imidazol-4ilmetil) butandiamidas.
- 10 4{[1(S)-(cikloheksilmetil)-2R,3(S)-dihidroksi-5-
metilheksil]amino}-4-okso-3(R)-{[(1-trifenilmetil)-1H-
imidazol-4-il]metil} butano rūgštis (aprašyta 2
pavyzdyje, poskyryje B) ir 1-[(fenilmetil)amino]metil]
cikloheksanolis (aprašytas 1 pavyzdyje, poskyryje D)
sujungti procedūra, aprašyta 3 pavyzdyje (naudojant
15 DIPEA vietoj N-metilmorfolino kaip bazę), duoda N⁴-
benzil-N⁴-[(1-hidroksi-ciklo-heksil)metil]-N¹-[1(S)-(cik-
oeksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metil]-2(R)-{[1-
(trienilmetil)-1H-imidazol-4-il]-metil}-butandiamidą.
Po to, pastarojo junginio tirpalas (53mg, 0.061mmol)
20 CH₂Cl₂ (0.9ml) atšaldytas iki 0°. TFA (0.1ml) pridėtas į
atšaldytą tirpalą. Mišinys maišomas prie 0° 45 min.,
kambario temperatūroje 4h, ir tada atšaldytas iki 0°.
Prisotintas NaHCO₃ vandeninis tirpalas pridėtas
lašinant, kol tirpalo pH tapo 10. Mišinys praskiestas
25 EtOLAc. Organinė fazė atskirta, praplauta druskingu
vandeniu, išdžiovinta (Na₂SO₄) ir sukoncentruota iki
sausumo sumažintame slėgyje. Nuosėdos išgrynintos
chromatografiškai [SiO₂, eluentas: chloroformas-MeOH-
CH₃COOH-H₂O, atitinkamai 80:20:2:1/chloroformas (6:4),
30 duoda titulinį junginį kaip baltą kietą fazę (15mg,
39%); ¹H BMR (400Hz, DMSO-d₆) (2:1 rotamerų mišinys) δ
7.90 ir 7.75 (m, 1H), 7.65 ir 7.61 (d, J=9.0Hz, 1H),
7.33 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.30-7.10 (m, 5H), 6.94 ir 6.87
(s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.82-4.61 (m, 2H), 4.46 ir 4.35
35 (1s, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.39 (d, J=13.2Hz, 1H),
3.11 (d, 12.6Hz, 1H), 2.98-2.91 (t, J=8.7Hz, 1H), 2.85-
2.55 (m, 2H), 2.34 (dd, J¹=4.5Hz, J²=15.6Hz, 1H), 1.78-

1.00 (m, 28H), 0.84 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.72 (t, J=6.3Hz, 3H); FAB masės spektras, m/z: 625 (M+H)⁺.

5 PAVYZDYS

5

N⁴-benzil-N⁴[(1-hidroksicikloheksil)metil]-N⁴[1(S)-(cikloheksilmetil)-2R,3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2R-(4-tiazolilmetil)butandiamidas

10

4{[(1(S)-(cikloheksilmetil)-2R,3(S)-dihidroksi-5-metilheksil)amino]-4-okso-3(R)-(4-tiazolilmetil)-butano rūgštis (61mg, 0.14mmol, aprašyta 2 pavyzdyje, D poskyryje) buvo sujungta su 1-[(fenilmetil)amino]etil)cikloheksanolio (31mg, 0.14mmol, aprašytu 2 pavyzdyje, D poskyryje) pagal procedūrą aprašytą 3 poskyryje, duoda norimą junginį (41mg, 17%); ¹H BMR (400 MHz DMSO-d₆) 2:2:1 rotamerų mišinys) δ 9.00 ir 8.95 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.76 ir 7.71 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.36-7.20 (m, 4H), 7.15 ir 7.10, (d, J=7.2Hz, 2H), 4.77 (platus s, 2H), 4.62-4.58 (m, 2H), 4.43 ir 4.34 (l, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.17 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.09-2.76 (m, 5H), 2.62 (dd, J¹=8.1Hz, J²=16.5Hz, 1H), 2.32 (dd, J¹=5.4Hz, J²=16.1Hz, 1H), 1.22-1.03 (m, 6H), 0.85 ir 0.84 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.73 (t, J=5.4Hz, 3H); FAB masės spektras, m/z: 642 (M+H)⁺.

20

25

Pasirenkant tarpinius junginius, eilė jungimosi ir blokavimosi būdų, iliustruojamų 2.3.4 ir 5 pavyzdžiais gali būti naudojami kitiems junginiams pagal formulę 1 gauti, tokiems kurie pateikti toliau lentelėje.

30

6 PAVYZDYS

Plazmos renino tyrimas

35

Junginių pagal formulę 1 sugebėjimas slopinti žmogaus reniną gali būti pademonstruotas plazminėje renino

analizėje. Analizė yra atliekama sekančiai: bandomasis junginys (t.y. inhibitorius) ištirpintas dimetilsulfoksido (1mM pradinis tirpalas) ir praskiedžiamas vandeniniu buferiu 270mM 2-(-morfolino)-etansulfo-ninės rūgšties ir 1% žmogaus serumo albumino (pH 5.85, taip pat turinti dimerkaprolį ir 8-hidroksikvinolino sulfatą pagal RIA instrukcijų rinkinį pažymėtą žemiau) tirpalu, duoda analizės tirpalą, kuriame galutinis dimetilsulfoksido kiekis yra 1 tūrio %.

10

Žmogaus plazmos nusistovėjusi dalis naudojama kaip abiejų substratų (angiotensinogeno) ir fermento (renino) šaltinis. Reakcija inicijuojama pridėdant 50μL žmogaus plazmos nusistovėjusios dalies į 50μL įvairių inhibitoriaus koncentracijų 1% dimetilsulfoksido anali-
15 ininį buferį. Plazminio renino aktyvumas yra matuojamas angiotenzino I kiekiu, sudarytu prie pH 6.0 pridėjus 2h inkubacijos periodui 37° temperatūroje.

20

Angiotenzino I kiekio nustatymas atliekamas radioimu-
ine analize (RIA instrukcijų rinkinys iš New England
Nuclear-Dupond, Missisauga, ON, Canada).

25

Fermentinis renino aktyvumas išreikštas sudarytu
angiotenzino I ng(/ml/2h). Reakcijos slopinimo laipsnis
yra nustatomas iš angiotenzino kiekio, susidariusio
palyginus su kontrole, paruoštu be inhibitoriaus.
Nelinijinė regresijos analizė naudojama pakaičiuoti IC₅₀
vertes, t.y. molinę bandomojo junginio koncentraciją,
30 kuri reikalinga, kad fermento aktyvumas sumažėtų 50%.

Junginiai pagal formulę 1 šioje analizėje rodė IC₅₀
srityje nuo 10⁻⁶ iki 10⁻⁹ molio. Toliau sekanti lentelė
parodo rezultatus, gautus junginiams pagal formulę 1.

35

LENTELE

Junginys pagal formulę 1	FAB/MS (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
1. N ⁴ -benzil-N ⁴ -[(hidroksicikloheksil)-metil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	600	36
2. N ⁴ -benzil-N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)-metil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-propilbutandiamidas	587	27
3. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil]-N ⁴ -[(4,5-metilendioksifenil)metil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	643	21
4. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil]-N ⁴ -(2-piridinilmetil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	600	36
5. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil]-N ⁴ -(2-hidroksietil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	553	35
6. N ⁴ -[(1-hidroksocikloheksil)metil]-N ⁴ -metil-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	523	38
7. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil]-N ⁴ -[2-(2-piridinil)etil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	614	53

Junginys pagal formulę 1	FAB/MS (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
8. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil-N ⁴ - (2-piridinilmetil)-N ¹ -[1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)- (ciklopropilmetil) butandiamidas	614	65
9. N ⁴ -(R)-(2-hidroksi-2-feniletil)-N ¹ - [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)- (ciklopropilmetil) butandiamidas	517	72
10. N ⁴ -(R,S)-(2-hidroksi-2-feniletil)-N ¹ - [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)- (ciklopropilmetil) butandiamidas	517	74
11. N ⁴ -benzil-N ⁴ -(R)-(2-hidroksi-2- feniletil)-N ¹ -[1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)- (ciklopropilmetil) butandiamidas	607	110
12. N ⁴ -benzil-N ⁴ -(R,S)-(2-hidroksi-2- feniletil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilme- til)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilhek- sil]-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	607	71
13. N ⁴ -(R)-[1(hidroksimetil)-2-feniletil]- N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)- (ciklopropilmetil) butandiamidas	531	89
14. N ⁴ -(S)-[1-(hidroksimetil)-2- feniletil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksimetil)- 2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]- 2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	531	79

Junginys pagal formulę 1	FAB/MS (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
15. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N ⁴ - (1H-imidazol-2-ilmetil) -N ¹ -[1(S) - (cikloheksimetil) -2(R), 3(S) - dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil) butandiamidas	589	80
16. N ⁴ - (ciklopropilmetil) -N ⁴ -[(1- hidroksicikloheksil)metil] -N ¹ -[1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) - dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil) butandiamidas	563	89
17. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N ¹ - [1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) - dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil) butandiamidas	509	94
18. N ⁴ -[2(S) -hidroksi-1(S) -hidroksimetil] - 2-feniletil] -N ¹ -[1(S) - (cikloheksil- metil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5- metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil) butandiamidas	547	95
19. N ⁴ -[1-hidroksi-4-oksocikloheksil) metil-N ⁴ - (2-piridinilmetil) -N ¹ -[1(S) - (cikloheksilmetil-2(R), 3(S) - dihidroksi-5-metil] -2(R) - (ciklopro- pilmetil) butandiamidas	614	100
20. N ⁴ - (R) -irN ⁴ - (S) - (2-cikloheksil-2- hidroksietil) -N ¹ -[1(S) - (cikloheksilme- til) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5- metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil) butandiamidas	523, 523	115, 150
21. N ⁴ -benzil-N ⁴ -[(2-hidroksi-2- metilpropil) -N ¹ -[1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) - dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil) butandiamidas	569	130

Junginys pagal formulę 1	FAB/MS (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
22. N ⁴ -[2(R,S)-hidroksi-2-(2-piridinil)-etil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	518	170
23. N ⁴ -[1-hidroksicikloheksil)metil-N ⁴ -[2-(dimetilamino)-2-oksoetil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	594	16
24. N ⁴ -[1-hidroksicikloheksil)metil]-N ⁴ -[2-(dimetilamino)-2-oksoetil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(1H-imidazol-4-ilmetil) butandiamidas	620	1,8
25. N ⁴ -(ciklopropilmetil)-N ⁴ -[1-hidroksicikloheksil)metil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	605	79
26. N ⁴ -[1-hidroksicikloheksil)metil]-N ⁴ -(3-piridinilmetil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	600	26
27. N ⁴ -benzil-N ⁴ -[1-hidroksicikloheksil)metil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamidas	642	15
28. N ⁴ -benzil-N ⁴ -[1-hidroksicikloheksil)metil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2R-(1H-imidazol-4-ilmetil) butandiamidas	625	53

Junginys pagal formulę 1	FAB/MS (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
29. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N ⁴ - (4-piridinilmetil)-N ¹ -[1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil] -2(R)- (ciklopropilmetil) butandiamidas	600	31
30. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N ⁴ - metil-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil] - 2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamidas	566	12
31. N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2- hidroksietil)-N ¹ -[1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil] -2(R)- (ciklopropilmetil) butandiamidas	537	100
32. N ⁴ -(ciklopropilmetil)-N ⁴ -(2-hidroksi- 2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil] -2(R)- (ciklopropilmetil) butandiamidas	565	46
33. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N ⁴ - [3,4-metildioksifenil)metil] -N ¹ -[1(S)- (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil] -2(R)-(4- tiazolilmetil) butandiamidas	686	11
34. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N ⁴ - [2-(dimetilamino)-2-oksoetil] -N ¹ - [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)- dihidroksi-5-metilheksil-2(R)-(4- tiazolimetil) butandiamidas	637	1.6
35. N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N ⁴ - metil-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)- 2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil] - 2(R)-(1H-imidazol-4-ilmetil) butandiamidas	549	67

Junginys pagal formulę 1	FAB/MS (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
36. N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-hidroksi-2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamidas	608	7.1
37. N ⁴ -[1(1-hidroksicikloheksil)metil]-N ⁴ -(2-hidroksietil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamidas	596	16
38. N ⁴ -[1(1-hidroksicikloheksil)metil]-N ⁴ -[2-(dimetilamino)-2-oksoetil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil) butandiamidas	633	15
39. N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -[2(R ar S)-hidroksipropil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamidas [r _f =0.12; tlc: SiO ₂ (EtOAc)]	594	8.7
40. N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -[2(S ar R)-hidroksipropil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamidas r _f =0.19; tlc: SiO ₂ (EtOAc)]	594	11
41. N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-hidroksi-2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)metil] butandiamidas	623	9

Junginys pagal formulę 1	FAB/MS (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
42. N ⁴ -[2-cikloheksil-2(R,S)-hidroksietil)etil]-N ⁴ -(2-dimetilamino)-2-oksoetil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamidas	591	14
43. N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-hidroksici-2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(1H-imidazol-4-ilmetil) butandiamidas	591	14
44. N ⁴ -(2-(dimetilamino)-2-oksoetil)-N ⁴ -[2(R,S)-hidroksi-2-feniletil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamidas	645	10
45. N ⁴ -(2-cikloheksil-1(R)-(hidroksimetil)etil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamidas	580	37
46. N ⁴ -(2-(dimetilamino)-2-oksoetil)-N ⁴ -[(1-hidroksicikloheksil)metil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil-2(R)-(2-amino-4-5-metilheksil)-2(R)-(2-amino-4-tiazolil)metil] butandiamidas	652	1.3
47. N ⁴ -(ciklopentilmetil)-N ⁴ -(2-hidroksi-2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(2-amino-4-tiazolil)metil] butandiamidas	609	7

Junginys pagal formulę 1	FAB/MS (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
48. N ⁴ -(cikloheptilmetil)-N ⁴ -(2-hidroksi-2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksimetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolil)metil] butandiamidas	637	5
49. N ⁴ -[1-hidroksicikloheksil)metil]-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	743	2
50. N ⁴ -(ciklopentilmetil)-N ⁴ -(2-hidroksi-2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolil) butandiamidas	594	13
51. N ⁴ -(cikloheptilmetil)-N ⁴ -(2-hidroksi-2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamidas	622	5
52. N ⁴ -[1-hidroksicikloheksil)metil]-N ⁴ -[2-(dimetilamino)-2-oksoetil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(3-piridinilmetil) butandiamidas	631	33
53. N ⁴ -[hidroksicikloheptil)metil]-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	666	2

Junginys pagal formulę 1	FAB/MS (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
54. N ⁴ -benzil-N ⁴ -(2-hidroksi-2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksimetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolil)metil] butandiamidas	617	26
55. N ⁴ -(2-furanilmetil)-N ⁴ -(2-hidroksi-2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolil)metil] butandiamidas	607	21
56. N ⁴ -[1(1-hidroksiciklooktil)metil]-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	680	1
57. N ⁴ -[2-metilfenil)metil]-N ⁴ -(2-hidroksi-2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksimetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolil)metil] butandiamidas	631	37
58. N ⁴ -(2-etilbutil)-N ⁴ -(2-hidroksi-2-metilpropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolil)metil] butandiamidas	611	15
59. N ⁴ -[1(1-hidroksiciklcheptil)metil]-N ⁴ -[2-{metil[2-(2-piridinil)etil]-amino}-2-oksoetil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksimetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolil)metil] butandiamidas	757	1.5

Junginys pagal formulę 1	FAB/MS (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
60. N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(2-oksopropil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolil) butandiamidas	592	2
61. N ⁴ -(cikloheksimetil)-N ⁴ -(3-metil-2-oksobutil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamidas	620	9
62. N ⁴ -[1-metoksicikloheksilmetil]-N ⁴ -[2-{metil[2-(2-piridinil)etil]-amino}-2-oksoetil]-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksilmetil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolilmetil] butandiamidas	757	2
63. N ⁴ -(cikloheksilmetil)-N ⁴ -(3-metil-2-oksobutil)-N ¹ -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolilmetil] butandiamidas	635	5

Kiti junginiai formulės yra:

- 5 N⁴-[1-hidroksocikloheksilmetil]-N⁴-(2-hidroksi-2-metilpropil)-N¹-[1(S)-(cikloheksimetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamida,
- 10 N⁴-(cikloheptilmetil)-N⁴-(2-oksopropil)-N¹-[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamida,

N^4 -[2-(dimetilamino)-2-oksoetil]- N^4 -[1-metoksicikloheksil]-metil]- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolil)metil)] butandiamida,

5

N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -(2(R)ar(S)-hidroksi-3-metilbutil)- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamida,

10

N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -(2(R)ar(S)-hidroksi-2-feniletil]- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamida,

15

N^4 -[1-hidroksocikloheksil)metil]- N^4 -[2-(dimetilamino)-2-oksoetil]- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-3-ciklopropipropil]-2(S)-(2-tiazolilmetil) butandiamida,

20

N^4 -[1-metokksicikloheksil)metil]- N^4 -[2-(metil[2-(2-piridinil)etil] amino)-2-oksoetil]- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-3-ciklopropipropil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolil)metil] butandiamida,

25

N^4 -[1-hidroksicikloheksil)metil]- N^4 -(2-morfolino-oksoetil)- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-3-oksopropil]-2(R)-(4-tiazolilmetil) butandiamida,

30

N^4 -[1-hidroksocikloheksil)metil]- 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) butandiamida,

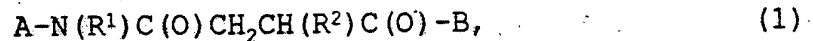
35

N^4 -[2-metoksi-2-metilpropil)- N^4 -cikloheksilmetil)- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolil/metil) butandiamida.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. N-(hidroksietil)butandiamido junginiai, turintys bendrą formulę 1

5



kurioje A yra deguonį turintis radikalas, parinktas iš grupės, susidedančios iš:

10 (a) $HO-CH(R^3)CH_2$, kur R^3 yra vandenilis, žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, fenilas, benzilas ar nepakeistas, monopakeistas ar dipakeistas penkia- ar šešianaris heterociklinis žiedas (toliau apibrėžtas kaip "Het"), turintis vieną ar du heteroatomus, parinktus iš N, O ar S grupės, kur kiekvienas pakaitas yra parinktas nepriklausomai iš grupės, susidedančios iš žemesnio alkilo, žemesnio alkoksi, halogeno, hidroksi, amino ir žemesnio alkilamino;

20 (b) $HO-CH_2CH(R^4)$, kur R^4 yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil)-(žemesnis alkil), fenil(žemesnis) alkilas ar α -hidroksifenilmetilas; ir

25 (c) $HO-CR^5(R^6)CH_2$, kur kiekvienas iš R^5 ir R^6 yra žemesnis alkilas; arba R^5 ir R^6 kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 1,1-(žemesnį cikloalkandiilą), 1,1-(4-hidroksicikloheksandiilą) arba 1,1-(4-oksocikloheksandiilą);

30 (d) (žemesnis alkoksi) $CR^{5A}(R^{6A})CH_2$, kur kiekvienas iš R^{5A} ir R^{6A} yra žemesnis alkilas; arba R^{5A} ir R^{6A} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 1,1-(žemesnį cikloalkandiilą); ir

35 (e) (žemesnis alkil) $C(O)CH_2$;

R^1 yra vandenilis, deguonį turintis radikalas (a), (b) ar (c) kaip nurodyta aukščiau; $HO-Alk^1-CH_2CH_2$, kur Alk^1 yra divalentis alkilo radikalas, turintis nuo vieno iki keturių anglies atomų; (1-8C) alkilas; žemesnis alkilas monopakeistas žemesniu cikloalkilu, fenilu, 2-(žemesniu alkil) fenilu, 2-(žemesniu alkoksi) fenilu, 2-halogenfenilu, 4-(žemesniu alkil) fenilu, 4-(žemesniu alkoksi) fenilu, 4-halogenfenilu, (3,4-metilendioksi) fenilu, 1-naftilu, 2-naftilu ar Het, kur Het yra taip apibrėžtas aukščiau; ar $R^7R^8NC(O)CH_2$, kur

(a) R^7 yra vandenilis ar žemesnis alkilas ir R^8 yra vandenilis, žemesnis alkilas ar žemesnis alkilas, pakeistas žemesniu cikloalkilu, fenilu ar Het, kur Het yra apibrėžtas prieš tai; arba

(b) yra žemesnis alkilas ir R^8 yra $R^9R^{10}N-Alk^2$, kur R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis ar žemesnis alkilas ir Alk^2 yra divalentis alkilo radikalas, gautas atskeliant du vandenilio atomus, kiekvieną nuo skirtingo anglies atomo, tiesios ar šakotos angliavandenilių grandinės, susidedančios nuo dviejų iki šešių anglies atomų; arba

(c) R^7 yra žemesnis alkilas ir R^8 yra $QC(O)(CH_2)_m$, kur Q yra piperidinas, morfolinas, tiomorfolinas, piperazinas ar 4-(žemesnis alkil) piperazinilas ir m yra sveikas skaičius 1 arba 2; arba

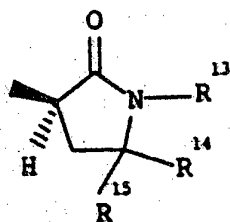
(d) R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolidiną, piperidiną, morfoliną, tiomorfoliną ar 4-(žemesni alkil)-1-piperazinilą; R^2 yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas ar $HetCH_2$, kur Het apibrėžtas aukščiau; ir

35

B yra pereinamojo būvio formulės $NHCH(R^{11})CH(OH)-Z$ analogas, kur R^{11} yra žemesnis alkilas, (žemesnis

cikloalkil)metilas, benzilas, [4-(žemesnis alkil)fenil]metilas, [4-(žemesnis alkoksi)fenil]metilas, ar (4-halogenfenil)metilas, ir Z yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas, C(O)OR¹², kur R¹² yra žemesnis alkilas, radikalas formulės 2

10



2,

15

kurioje R¹³ yra žemesnis alkilas ir R¹⁴ ir R¹⁵ kiekvienas yra vandenilis ar žemesnis alkilas, [(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metilas arba CH(OH)R¹⁶, kur R¹⁶ yra žemesnis alkilas ar žemesnis cikloalkilas su (1) išlyga, kad asimetrinis anglies atomas, turintis R¹¹ turi (S) konfigūraciją, (2) kad, kai Z yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas arba radikalas formulės 2 kaip nurodyta aukščiau, tada asimetrinis anglies atomas turintis hidroksilą NHCH(R¹¹)CH(OH) radikale turi (S) konfigūraciją, (3) kad, kai Z yra C(O)OR¹², kur R¹² yra žemesnis alkilas, ar kada Z yra [(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metilas, tada asimetrinis anglies atomas, turintis hidroksilą NHCH(R¹¹)CH(OH) radikale, turi (R) konfigūraciją, (4) kad, kai Z yra CH(OH)R¹⁶, kur R¹⁶ yra žemesnio alkilo ar žemesnio cikloalkilo asimetriniai anglies atomai, turintys hidroksilus NHCH(R¹¹)CH(OH) ir Z radikalai turi atitinkamai (R) ir (S) konfigūraciją, ir (5) kad anglies atomas, turintis R², turi (R) konfigūraciją, išskyrus kada R² yra CH₂-Het, kur Het turi azoto atomą prijungimo vietoje, ir/ar turi sieros

35

atoma iš karto sekanti po prijungimo taško, Het prie metileno, tada šios išimties pavyzdyje anglies atomas, turintis R^2 , turi (S) konfigūraciją; arba terapiškai tinkamą rūgšties druską.

5

2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad A yra deguonį turintis radikalas, parinktas iš grupės, susidedančios iš:

10 (a) $HO-CH(R^3)CH_2$, kur R^3 yra vandenilis, žemesnis alkilas, cikloheksilas, fenilas, benzilas ar Het, kur Het yra nurodytas 1 punkte;

15 (b) $HO-CH_2CH(R^4)$, kur R^4 yra cikloheksimetilas, benzilas arba α -hidroksilfenilmetilas; ir

20 (c) $HO-CR^5(R^6)CH_2$, kur R^5 ir R^6 kiekvienas yra žemesnis alkilas, arba kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 1,1-(žemesnį cikloalkandiilą), 1,1-(4-hidroksicikloheksandiilą) arba 1,1-(4-oksocikloheksandiilą);

25 (d) (žemesnis alkoksi) $CR^{5A}(R^{6A})CH_2$, kur kiekvienas iš R^{5A} ir R^{6A} yra žemesnis alkilas; arba R^{5A} ir R^{6A} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 1,1-(žemesnį cikloalkandiilą); ir

(e) (žemesnis alkil) $C(O)CH_2$;

30 R^1 yra vandenilis; deguonį turintis radikalas (a), (b) arba (c) kaip nurodyta aukščiau; $HO-Alk^1-CH_2CH_2$, kur Alk^1 nurodytas 1 punkte; (1-8C) alkilas; žemesnis alkilas pakeistas vienu žemesniu cikloalkilu, fenilu, 2-metilfenilu, 4-metilfenilu, 4-metoksifenilu, 4-
35 chlorfenilu, 4-fluorfenilu, (3,4-metilendioksi)fenilu, 1-naftilu, 2-naftilu, ar Het, kur Het yra nurodytas 1 punkte; arba $R^7R^8NC(O)CH_2$, kurioje

(a) R^7 yra žemesnis alkilas ir R^8 yra žemesnis alkilas, pakeistas vienu fenilu ar Het, kur Het yra nurodytas aukščiau; arba

5

(b) R^7 yra žemesnis alkilas ir R^8 yra $R^9R^{10}N-Alk^2$, kur R^9 ir R^{10} kiekvienas yra žemesnis alkilas ir Alk^2 yra nurodytas 1 punkte; arba

10

(c) R^7 yra žemesnis alkilas ir R^8 yra 2-morfolin-2-oksoetilas, 3-morfolin-3-oksopropilas arba 3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oksopropilas; arba

15

(d) R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolidiną, piperidiną, morfoliną, tiomorfoliną ar 4-(žemesnis alkil)-1-piperazinilą;

20

R^2 yra žemesnis alkilas, (žemesnis cikloalkil)metilas, 1H-imidazol-2-ilmetilas, 1H-imidazol-4-ilmetilas, (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilas, 2-tienilmetilas, 2-oksozolilmetilas, 4-oksozolilmetilas, 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

25

B yra nurodytas 1 punkte;

30

su papildoma išimtimi, kad kada A yra deguonį turintis radikalas (žemesnis alkoksi) $CR^{5A}(R^{6A})CH_2$, kur R^{5A} ir R^{6A} yra nurodyti šiame apibrėžties punkte, tada R^1 yra $R^7R^8NC(O)CH_2$, kur R^7 ir R^8 yra nurodyti šiame apibrėžties punkte; arba jo terapiškai tinkama rūgšties druska.

35

3. Junginiai pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad A yra 2-hidroksietilas, (R)- ar (S)-2-hidroksipropilas, (R)- ar (S)-2-cikloheksil-2-hidroksi-

etilas, (R)- ar (R,S)-2-hidroksi-2-feniletilas, (R)- ar
 (S)-2-cikloheksil-1-(hidroksimetil)etilas, (R)- ar (S)-
 (1-hidroksimetil)-2-feniletilas, (1S,2S)-2-hidroksi-1-
 (hidroksimetil)-2-feniletilas, 2-hidroksi-2-(2-piridi-
 5 nil)etilas; $\text{HO-CR}^5(\text{R}^6)\text{CH}_2$, kur R^5 ir R^6 kiekvienas yra
 žemesnis alkilas, ar R^5 ir R^6 kiekvienas yra žemesnis
 alkilas, ar R^5 ir R^6 kartu su anglies atomu, prie kurio
 jie yra prijungti, sudaro 1,1 ciklopentandiilą, 1,1-
 cikloheksandiilą, 1,1-cikloheptandiilą, 1,1-ciklookta-
 10 ndiilą, 1,1-(4-oksocikloheksandiilą) ar (1,1-(4-
 hidroksicikloheksandiilą); (žemesnis alkoksi)- CR^{5A}
 $(\text{R}^{6A})\text{CH}_2$, kur kiekvienas iš R^{5A} ir R^{6A} yra žemesnis
 alkilas ar R^{5A} ir R^{6A} kartu su anglies atomu, prie kurio
 jie yra prijungti, sudaro 1,1-ciklopentandiilą, 1,1-
 15 cikloheksandiilą, 1,1-cikloheptandiilą, ar 1,1-
 ciklooktandiilą; 2-oksopropilą, 2-oksobutilą ar 3-
 metil-2-oksobutilą; R^1 yra vandenilis; $\text{HO-CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2$, kur
 R^3 yra vandenilis ar žemesnis alkilas; $\text{HO-CR}^5(\text{R}^6)\text{CH}_2$,
 kur R^5 ir R^6 kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra
 20 prijungti, sudaro 1,1-cikloheksandiilą arba 1,1-
 cikloheptandiilą; 3-hidroksi propilą; metilą; etilą;
 propilą; 2-metilpropilą; 2-etilbutilą; 1-propilbutilą;
 2-propilpentilą; ciklopropilmetilą; ciklopentilmetilą;
 cikloheksilmetilą; cikloheptilmetilą; ciklooktilmetilą;
 25 benzilą; 2-feniletilą; 3-fenilpropilą; [(3,4-metilen-
 dioksi)fenil]metilą; 1-naftilmetilą; 2-pirolilmetilą;
 1H-imidazol-2-ilmetilą; 1H-imidazol-4-ilmetilą; 2-
 furanilmetilą; (2-metilfenil)metilą; 2-tienilmetilą; 2-
 oksazolilmetilą; 2-tiazilmetilą; 4-tiazolilmetilą; (2-
 30 amino-4-tiazolil)metilą; (4-amino-2-tiazolil)metilą; 2-
 piridinmetilą; 3-piridinilmetilą; 4-piridinilmetilą; 2-
 piridiniletilą; ar $\text{R}^7\text{R}^8\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2$, kur R^7 yra metilas ar
 etilas ir R^8 yra metilas, etilas, 2-(dimetil-
 amino)etilas, 2-(dietilamino)etilas, ar $\text{Het}-(\text{CH}_2)_n$, kur
 35 Het yra 2-pirolilas, 2-furanilas, 2-tienilas, 1H-
 imidazol-2-ilas, 1H-imidazol-4-ilas, 2-izooksazolilas,
 2-tiazolilas, 4-tiazolilas, 2-piridinilas, 3-

piridinilas, 4-piridinilas, morfolinas, 4-metil-1-
 piperazinilas ar 2-pirimidilas ir n yra sveikas
 skaičius 1 arba 2; ar R⁷ yra metilas ir R⁸ yra 3-
 morfolino-3-oksopropilas ar 3-(4-metil-1-piperazinil)-
 5 3-oksopropilas; ar R⁷ ir R⁸ kartu su azotu, prie kurio
 jie yra prijungti, sudaro pirolidina, piperidina,
 morfolina ar 4-metil-1-piperazinila; R² yra propilas,
 2-metilpropilas, ciklopropilmetilas, ciklopentilme-
 tilas, cikloheksilmetilas, 1H-imidazol-2-ilmetilas, 1H-
 10 imidazol-4-ilmetilas, (1-metil-1H-imidazol-4-il)me-
 tilas, 2-tienilmetilas, 2-oksazolilmetilas, 4-
 oksazolilmetilas, 2-tiazolilmetilas, 4-tiazolilmetilas,
 (2-metil-4-tiazolil)metilas, (2-amino-4-tiazolil)me-
 tilas, [2-(metilamino)-4-tiazolil]metilas arba 3-
 15 piridinilmetilas; ir B yra [1(S)-2-metilpropil)-2(S)-
 hidroksi-5-metilheksil] aminos, [1(S)-(cikloheksilme-
 til)-2(S)-hidroksi-5-metilheksil] aminos, {1(S)-[4-
 metiloksifenil)metil]-2(S)-hidroksi-5-metilheksil]-
 aminos, [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-4-metil-
 20 entil] aminos, [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-
 (3-ciklopropilpropil) aminos, [1(S)-(2-metilpropil)-
 2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil] aminos, [1(S)-
 (cikloheksilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]
 25 minas, { (S)-[4-metoksifenil)-metil]-2(R), 3(S)-dihidrok-
 i-5-metilheksil] aminos, [1(S)-(2-metilpropil)-2(R), 3(S)-
 dihidroksi-(3-ciklopropilpropil) aminos, [1(S)-(ciklohek-
 silmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-(3-ciklopropilpropil)]
 minas, [1(S)-(fenilmetil)-2(R), 3(S)-dihidroksi-(3-cik-
 30 oropilpropil) aminos, {1(S)-[4-metoksifenil)metil]-2(R),
 (S)-dihidroksi-(3-ciklopropilpropil)} aminos, [1(S)-
 cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(1-metiletoksi)-3-
 oksopropil] aminos, [1(S)-cikloheksilmetil)-2(S)-hidrok-
 i-2-(1,5,5-trimetil-2-oksopirolidin-3(S)-il)etil] aminos
 ar {1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-[(1-metil-
 35 1H-tetrazol-5-il)tio]-propil] aminos; ar jo terapiškai
 tinkama rūgštis druska.

4. Junginiai pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad A yra 2-hidroksietilas, (R)- ar (S)-2-hidroksipropilas, (R)- ar (S)-2-cikloheksil-2-hidroksietilas, (R)-2-hidroksi-2-feniletilas, (S)-1-(hidroksietil)-2-feniletilas, (1S,2S)-2-hidroksi-1-(hidroksietil)-2-feniletilas, 2-hidroksi-2-metilpropilas, (1-hidroksicikloheksil)metilas (1-hidroksicikloheptil)metilas, 1-hidroksiciklooktil)metilas, 1-metoksiciklopentil)metilas, 1-metoksicikloheksil)metilas, (1-metoksicikloheptil)metilas arba (1-metoksiciklooktil)metilas; R¹ yra vandenilis, metilas, etilas, propilas, 2-metilpropilas, 2-etilbutilas, 1-propilbutilas, 2-propilpentilas, 2-hidroksietilas, ciklopropilmetilas, ciklopentilmetilas, cikloheksilmetilas, cikloheptilmetilas, ciklooktilmetilas, benzilas, [(3,4-metilendioksi)fenil]metilas, 1H-imidazol-2-il-metilas, 2-furanilmetilas, (2-metilfenil)metilas, 2-piridinilmetilas, 3-piridinilmetilas, 4-piridinilmetilas, 2-(2-piridinil)etilas, 2-(dimetilamino)-2-oksoetilas, -2{metil[2-(2-pirimidinil)etil]amino}-2-oksoetilas, arba 2-{metil[2-(3-piridinil)etil]amino}-2-oksoetilas; R² yra propilas, ciklopropilmetilas, 1H-imidazol-4-il-metilas, (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-4-metilpentil] aminos, [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-(3-ciklopropilpropil)] aminos, [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil] aminos, [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-(3-ciklopropilpropil)] aminos, [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R)-hidroksi-3-(metiletoksi)-3-oksopropil] aminos arba [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trimetil-2-oksopiroli-3(S)-il)etil] aminos; ar jo terapiškai tinkama rūgštis druska.

5. Junginys pagal 1 punktą, parinktas iš grupės, i kurią įeina:

5 N⁴-benzil-N⁴-[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N¹-[1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil)butandiamidas,

10 N⁴-benzil-N⁴-[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N¹-[1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) - propilbutandiamidas,

15 N⁴-[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N⁴-[(4,5- metilendioksifenil)metil] -N¹-[1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) - dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil)butandiamidas,

N⁴-[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N⁴-[(2-piridinilmetil) -N¹- [1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 2(S) -dihidroksi-5-metilheksil] - 2(R) - (ciklopropilmetil)butandiamidas,

20 N⁴-[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N⁴-[(2-hidroksietil) -N¹-[1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil)butandiamidas,

25 N⁴-[(1-hidroksocikloheksil)metil] -N⁴-metil-N¹-[(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil)butandiamidas,

30 N⁴-[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N⁴-[2-(2-piridinil)etil] -etil] - N¹-[1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] - 2(R) - (ciklopropilmetil)butandiamidas,

N⁴-[(1-hidroksicikloheptil)metil] -N⁴-[(2-piridinilmetil) -N¹-[1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil)butandiamidas,

35 N⁴-[(R) - (2-hidroksi-2-feniletil) -N¹-[1(S) - (cikloheksilmetil) - 2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) - (ciklopropilmetil)butandiamidas,

- 5 N⁴- (R, S) - (2-hidroksi-2-feniletil) -N¹-[1(S) - (cikloheksilmetil) -
2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) -
(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 10 N⁴-benzil-N⁴- (R, S) - (2-hidroksi-2-feniletil) -N¹-[1(S) -
(cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) -
(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 15 N⁴- (R) -[1- (hidroksimetil) -2-feniletil] -N¹-[1(S) -
cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) -
(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 20 N⁴- (S) -[1- (hidroksimetil) -2-feniletil] -N¹-[1(S) -
(cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) -
(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 25 N⁴-[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N⁴- (1H-imidazol-2-il-metil) -N¹-
[1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -
2(R) - (ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 30 N⁴- (ciklopropilmetil) -N⁴-[(1-hidroksicikloheksil) -metil] -N¹-
[1(S) - (cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -
2(R) - (ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 35 N⁴-[(1-hidroksicikloheksil)metil] -N¹-[1(S) - (cikloheksilmetil) -
2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) -
(ciklopropilmetil)butandiamidas;
- 35 N⁴-[2(S) -hidroksi-1(S) -hidroksimetil) -2-feniletil] -N¹-[1(S) -
(cikloheksilmetil) -2(R), 3(S) -dihidroksi-5-metilheksil] -2(R) -
(ciklopropilmetil)butandiamidas,

- N⁴-[1-hidroksi-4-okso-cikloheksil)metil]-N⁴-(2-piridinilmetil)-N¹-
 [1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-
 2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 5 N⁴-(R)- ir N⁴-(S)-(2-cikloheksil-2-hidroksietil)-N¹-[1(S)-
 (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-
 ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 10 N⁴-benzil-N⁴-[2-hidroksi-2-metilpropil]-N¹-[1(S)-
 (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-
 (ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 15 N⁴-[2(R,S)-hidroksi-2-(2-piridinil)etil]-N¹-[1(S)-
 (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-
 (ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 20 N⁴-[1-hidroksicikloheksil)metil]-N⁴-[2-(dimetilamino)-2-
 oksoetil]-N¹-[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
 metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 25 N⁴-[1-hidroksicikloheksil)metil]-N⁴-[2-(dimetilamino)-2-
 oksoetil]-N¹-[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-
 metilheksil]-2(R)-(1H-imidazol-4-il-metil)butandiamidas,
- 30 N⁴-(ciklopropilmetil)-N⁴-[1-hidroksicikloheksil)metil]-N¹-[1(S)-
 (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-
 (ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 35 N⁴-benzil-N⁴-[1-hidroksicikloheksil)metil]-N¹-[1(S)-
 (cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-
 tiazolilmetil)butandiamidas,

- N⁴-benzil-N⁴-(1-hidroksicikloheksil)metil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(1H-imidazol-4-il-metil)butandiamidas,
- 5 N⁴-(1-hidroksicikloheksil)metil)-N⁴-(4-piridinilmetil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 10 N⁴-(1-hidroksicikloheksil)metil)-N⁴-metil-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 15 N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-(2-hidroksietil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 20 N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-(2-hidroksi-2-metilpropil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 25 N⁴-(1-hidroksicikloheksil)metil)-N⁴-(3,4-metilendioksifenil)metil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 30 N⁴-(1-hidroksicikloheksil)metil)-N⁴-(2-dimetilamino)-2-oksoetil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 35 N⁴-(1-hidroksicikloheksil)metil)-N⁴-metil-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(1H-imidazol-4-il-metil)butandiamidas,
- N⁴-(cikloheksilmetil)-N⁴-(2-hidroksi-2-metilpropil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,

- N^4 -[(1-hidroksicikloheksil)metil]- N^4 -(2-hidroksietil)- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 5 N^4 -[(1-hidroksicikloheksil)metil]- N^4 -[2-(dimetilamino)-2-oksoetil]- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(S)-hidroksi-2-(1,5,5-trimetil-2-okspiroolidin-3(S)-il)etil]-2(R)-(ciklopropilmetil)butandiamidas,
- 10 N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -[2(R or S)-hidroksipropil]- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -(hidroksi-2-metilpropil)- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolil]metil]butandiamidas,
- 15
- N^4 -[2-cikloheksil-2(R,S)-hidroksietil]- 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-hidroksi-2-metilpropil)- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(1H-imidazol-4-il-metil)butandiamidas,
- 25
- N^4 -[2-(dimetilamino)-2-oksoetil]- N^4 -[2(R,S)-hidroksi-2-feniletal]- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 30
- N^4 -[2-cikloheksil-1(R)-(hidroksimetil)etil]- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- N^4 -[2-(dimetilamino)-2-oksoetil]- N^4 -[1-
- 35 hidroksicikloheksil)metil]- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[2-amino-4-tiazolil]metil]butandiamidas,

- N⁴-(ciklopentilmetil)-N⁴-(2-hidroksi-2-metilpropil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil)-2(R)-(2-amino-4-tiazolil)metil]butandiamidas,
 5
- N⁴-(cikloheptilmetil)-N⁴-(2-hidroksi-2-metilpropil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil)-2(R)-(2-amino-4-tiazolil)metil]butandiamidas,
- 10 N⁴-(1-hidroksicikloheksil)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-(ciklopentilmetil)-N⁴-(2-hidroksi-2-metilpropil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil)-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 20 N⁴-(cikloheptilmetil)-N⁴-(2-hidroksi-2-metilpropil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil)-2(R)-((4-tiazolil)metil)butandiamidas,
- 25 N⁴-(1-hidroksicikloheksil)metil]-N⁴-(2-(dimetilamino)-2-oksoetil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil)-2(R)-(3-piridinilmetil)butandiamidas,
- 30 N⁴-(1-hidroksicikloheptil)metil]-N⁴-(2-(dimetilamino)-2-oksoetil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil)-2(R)-(2-amino-4-tiazolil)metil]butandiamidas,
- N⁴-benzil-N⁴-(2-hidroksi-2-metilpropil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil)-2(R)-(2-amino-4-tiazolil)metil]butandiamidas,
- 35 N⁴-(2-furanilmetil)-N⁴-(2-hidroksi-2-metilpropil)-N¹-(1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil)-2(R)-(2-amino-4-tiazolil)metil]butandiamidas,

- 5 N^4 -[(1-hidroksiciklooktil)metil]- 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,
- 10 N^4 -[(2-metilfenil)metil]- N^4 -(2-hidroksi-2-metilpropil)- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)metil]butandiamidas,
- 15 N^4 -(2-etilbutil)- N^4 -(2-hidroksi-2-metilpropil)- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)metil]butandiamidas,
- 20 N^4 -[(1-hidroksicikloheptil)metil]- 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,
- 25 N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -(2-oksopropil)- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- 30 N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -(3-metil-2-oksobutil)- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(4-tiazolilmetil)butandiamidas,
- ir
- 35 N^4 -(cikloheksilmetil)- N^4 -(3-metil-2-oksobutil)- N^1 -[1(S)-(cikloheksilmetil)-2(R),3(S)-dihidroksi-5-metilheksil]-2(R)-(2-amino-4-tiazolil)metil]butandiamidas.

6. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš junginio, nurodyto bet kuriame iš 1-5 punktų arba iš jo terapiškai tinkamos rūgšties druskos ir farmaciškai tinkamo nešėjo.

5

7. Junginio, nurodyto bet kuriame iš 1-5 punktų ar jo terapiškai tinkamos rūgšties druskos panaudojimas renino veikiamos žinduolio hipertenzijos gydymui.

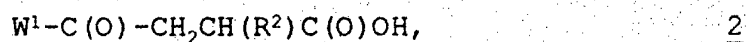
10

8. Junginio, nurodyto bet kuriame iš 1-5 punktų ar jo terapiškai tinkamos rūgšties druskos panaudojimas blogo širdies, perpildytos kraujų, funkcionavimo gydymui.

15

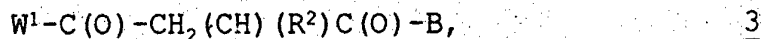
9. Formulės 1 junginio, nurodyto 1 punkte, arba jo terapiškai tinkamos druskos laipsniškai sujungiant atitinkamus fragmentus, kurių konkuruojančios kitos aktyvios sritys, jeigu tokios yra, blokuotos tinkamomis grupėmis, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (i) jungia formulės 2 monoblokuotą dikarboninę rūgštį

20



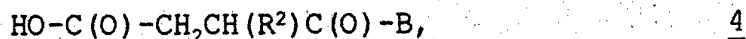
kurioje W^1 yra karboksilą blokuojanti grupė ir R^2 yra nurodytas aukščiau su formulės H-B aminu, kur B yra nurodytas aukščiau, gauna atitinkamą formulės 3 blokuotą amido rūgštį

25



kurioje W^1 , R^2 ir B yra nurodyti aukščiau; paskutinis formulės 3 junginys reaguoja su deblokuojančiu agentu ir sudaro atitinkamą formulės 4 amido rūgštį

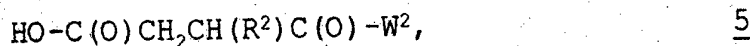
30



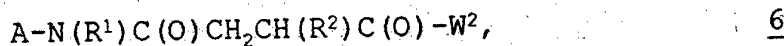
kurioje R^2 ir B yra nurodyti aukščiau ir sujungia pastarąją amido rūgštį su formulės $\text{ANH}(R^1)$ aminu, kur A ir R^1 yra apibrėžti aukščiau;

5 ir, jeigu reikia, eliminuoja nuo esamo produkto bet kokią apsauginę grupę ir gauna atitinkamus 1 formulės junginius; arba

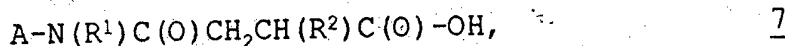
10 (ii) jungia formulės $\text{ANH}(R^1)$ aminą, kuriame A ir R^1 yra nurodyti aukščiau su monoblokuota formulės 5 dikarboksiline rūgštimi



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



20 kurioje A, R^1 , R^2 ir W^2 yra nurodyti aukščiau; pastarasis junginys reaguoja su deblokuojančiu junginiu ir gauna atitinkamos formulės 7 amido rūgštį



25 kurioje A, R^1 ir R^2 yra nurodyti aukščiau; ir pastarąją amido rūgštį jungia su formulės H-B aminu, kur B yra nurodytas aukščiau; ir, jeigu reikia, pašalina bet kokias apsaugines grupes nuo esamo produkto ir gauna atitinkanti formulę 1 junginį;

30 ir jeigu norima, paverčia formulės 1 junginį į terapiškai tinkamą rūgšties druską.