

(19)



(10) **LT 3302 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3302**

(21) Paraiškos numeris: **IP917**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 09 01**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 06 26**

(31,32,33) Prioritetas: **941982, 1992 09 08, US**

(72) Išradėjas:

Roger D. Tung, US

Mark A. Murcko, US

Govinda Rao Bhiseti, US

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 215/12,
C07D 307/00,
C07D 409/00,
C07D 413/00,
C07D 419/00,
C07D 213/00,
C07C 317/14,
A61K 31/18,
A61K 31/33,
A61K 35/76**

(73) Patent savininkas:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, 40 Allston Street, Cambridge, MA
02139-4211, US**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Nauji sulfonamidiniai aspartilo proteazės inhibitoriai

(57) Referatas:

Šis išradimas skirtas naujai sulfamidų, kurie yra aspartilo proteazės inhibitoriai, klasei. Viena išgyvendinimo šio išradimas skirtas ŽIV aspartilo proteazės inhibitorių klasei, besiskiriančiai specifinėmis struktūrinėmis ir fizikinėmis-cheminėmis savybėmis. Šis išradimas taip pat skirtas farmacinėms kompozicijoms, į kurių sudėtį įeina šie junginiai. Šio išradimo junginiai ir farmacinės kompozicijos yra ypač tinkami ŽIV-1 ir ŽIV-2 proteazės aktyvumo slopinimui ir todėl gali būti naudingi kaip priešvirusinės priemonės prieš ŽIV-1 ir ŽIV-2 virusus. Šis išradimas taip pat skirtas ŽIV aspartilo proteazės aktyvumo slopinimo būdams, panaudojant šio išradimo junginius, ir junginių aktyvumo prieš ŽIV patikrinimo būdams.

NAUJI SULFONAMIDINIAI ASPARTILO PROTEAZĖS INHIBITORIAI

Šis išradimas skirtas naujai sulfamidų, kurie yra aspartilo proteazės inhibitoriai, klasei. Viena-
5 įgyvendinime šis išradimas skirtas ŽIV aspartilo proteazės inhibitorių klasei, besiskiriančiai specifinėmis struktūrinėmis ir fizikinėmis-cheminėmis savybėmis. Šis išradimas taip pat skirtas farmacinėms kompozicijoms, į kurių sudėtį įeina šie junginiai. Šio
10 išradimo junginiai ir farmacinės kompozicijos yra ypač tinkami ŽIV-1, ir ŽIV-2 proteazės aktyvumo slopinimui, ir todėl gali būti naudingi kaip priešvirusinės priemonės prieš ŽIV-1 ir ŽIV-2 virusus. Šis išradimas taip pat skirtas ŽIV aspartilo proteazės aktyvumo
15 slopinimo būdams, panaudojant šio išradimo junginius, ir junginių aktyvumo prieš ŽIV patikrinimo būdams.

Žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV) yra priežastinis įgyto imuniteto deficito sindromo (AIDS) -ligos, besiskiriančios imuninės sistemos, ypač CD4⁺ T-ląstelių, suirimu ir su tuo susijusiu jautrumu oportunistinėms infekcijoms, ir jo pirmtako, su AIDS susijusio
20 komplekso ("ARC")-sindromo, besiskiriančio tokiais simptomais, kaip nuolatinė bendra limfadenopatija (limfinių mazgų pažeidimas), karščiavimas ir svorio kritimas, veiksnys.

Kaip kelių kitų retrovirusų atveju, ŽIV koduoja proteazės, kuri vykdo polipeptidų pirmtakų potransliacinį suskaidymą procese, reikalingame infekcinių virionų susidarymui, gamybą (S. Crawford ir kt. "A Deletion Mutation in the 5' Part of the pol Gene of Moloney Murine Leukemia Virus Bloks Proteolytic Processing of the gag and pol Polyproteins", J. Virol., 53, p. 899 (1985)). Šie genų produktai apima pol, kuris
30 koduoja viriono nuo RNR-priklausomą DNR polimerazę (atvirkštinę transkriptazę), endonukleazę, ŽIV

proteazę, ir gag, kuris koduoja viriono šerdies
proteinus (H. Toh ir kt. "Close Structural Resemblance
Between Putative Polymerase of a Drosophila
Transposable Genetic Element 17.6 and pol gene product
5 of Moloney Murine Leukemia Virus", EMBO J., 4,
p. 1267 (1985); L.H. Pearl ir kt. "A Structural Model
for the Retroviral Proteases", Nature, pp. 329-351 (1987);
M.D. Power ir kt. "Nucleotide Sequence of SRV-1, a Type D
Simian Acquired Immune Deficiency Syndrome Retrovirus",
10 Science, 231, p. 1567 (1986)).

Buvo sukurtos įvairios sintetinės priešvirusinės
medžiagos, skirtos įvairioms ŽIV replikacijos ciklo
stadijoms. Šios medžiagos apima junginius, kurie
15 blokuoja virusinį ryšį su CD4^+ T-leukocitais (pvz.,
tirpus CD4), ir junginius, kurie trukdo virusinei
replikacijai, inhibuodami virusinę atvirkštinę
transkriptazę (pvz., didanozinas ir zidovudinas (AZT),
ir slopina virusinės DNR integraciją į ląstelinę DNR
20 (M.S. Hirsh and R.T. D'Agulia, "Therapy for Human
Immunodeficiency Virus Infection", N. Eno. J. Med.,
328, p. 1686 (1993)). Tačiau tokios medžiagos, kurios
visų pirma yra nukreipiamos į ankstyvasias virusinės
replikacijos stadijas, neužkerta kelio infekcinių
25 virionų gamybai chroniškai užkrėstose ląstelėse. Be to,
kai kurių iš šių medžiagų vartojimas efektyviais
kiekiais sukėlė ląstelės toksiškumą ir nepageidaujamus
pašalinius poveikius, tokius kaip anemija ir kaulų
čiulpų supresija.

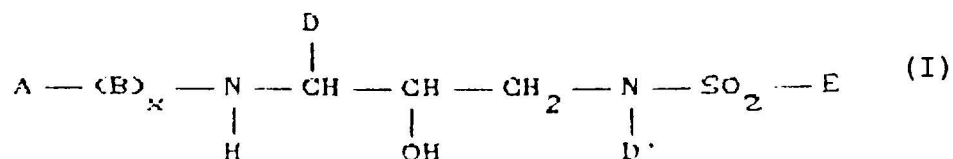
30 Visai neseniai priešvirusinių vaistų kūrimo dėmesio
centras buvo junginių, kurie slopina infekcinių virionų
susidarymą, kliudydami virusinių poliproteino pirmtakų
perdirbimą, sukūrimas. Šių proteinų pirmtakų
35 perdirbimas reikalauja virusu užkuodotos proteazės
veikimo, kuri yra esminė replikacijai (Kohl, N.E. ir
kt. "Active HIV Protease is Required for Viral

Infectivity" Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, p. 4686 (1988)). ŽIV proteazės inhibicijos priešvirusinis potencialas buvo pademonstruotas, panaudojant peptidinius inhibitorius. Tačiau tokie peptidiniai junginiai yra sudaryti paprastai iš didelių ir sudėtingų molekulių, kurios pasižymi prastu biotinkamumu ir bendru atveju netinka peroraliniam paskyrimui. Todėl dar tebėra junginių, kurie galėtų efektyviai slopinti virusinių proteazių veikimą, poreikis, kad juos galima būtų naudoti apsisaugojimui nuo chroninių bei ūminių virusinių infekcijų ir jų gydymui.

Šis išradimas pateikia naują junginių klasę ir farmaciškai priimtinius jų darinius, kurie yra naudingi kaip aspartilo proteazės, ypač ŽIV aspartilo proteazės, inhibitoriai. Šie junginiai gali būti naudojami vieni arba kombinacijoje su kitomis terapinėmis arba profilaktinėmis medžiagomis, tokiomis kaip priešvirusinės medžiagos, antibiotikai, imunomodulatoriai arba vakcinos, virusinių infekcijų gydymui arba profilaktikai.

Pagal įgyvendinimą, kuriam teikiama pirmenybė, šio išradimo junginiai sugeba inhibuoti ŽIV virusinę replikaciją žmogaus CD4⁺ T-ląstelėse. Šie junginiai yra naudingi kaip terapinės ir profilaktinės medžiagos gydyti arba užkirsti kelią ŽIV-1 ir giminingiems virusams, kurie gali sukelti besimptominę infekciją, su AIDS susijusį kompleksą ("ARC"), įgytą imunodeficito sindromą ("AIDS") ar panašią imuninės sistemos ligą.

Šio išradimo svarbiausias tikslas yra pateikti naują sulfamidų, kurie yra aspartilo proteazės inhibitoriai ir ypač ŽIV aspartilo proteazės inhibitoriai, klasę. Ši nauja sulfamidų klasė yra aprašoma I formule:



kurioje

A yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš H; Het; R^1 -Het; $-R^1-C_1-C_6$ alkilo, kuris paprastai gali būti
 5 pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_1-C_4 alkoksilo, Het, -O-Het, $-NR^2-CO-N(R^2)(R^2)$ ir $-CO-N(R^2)(R^2)$; ir $-R^1-C_2-C_6$ alkenilo, kuris paprastai gali būti pakeistas viena
 10 ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_1-C_4 alkoksilo, Het, -O-Het, $-NR^2-CO-N(R^2)(R^2)$ ir $-CO-N(R^2)(R^2)$;

kiekvienas R^1 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-C(O)-$, $-O-C(O)-$,
 15 $-O-S(O)_2-$, $-NR^2-S(O)_2-$, $-NR^2-C(O)-$ ir $-NR^2-C(O)-C(O)-$;

kiekvienas Het yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_3-C_7 cikloalkilo; C_5-C_7 cikloalkenilo; C_6-C_{10} arilo; ir 5-7 narių prisotinto arba neprisotinto
 20 heterociklo, turinčio vieną arba daugiau heteroatomų, parinktų iš N, $N(R^2)$, O, S ir $S(O)_n$, kur minėtas heterociklas gali būti benzokondensuotas; ir kur bet kuris minėto Het narys gali būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš
 25 okso, $-OR^2$, $-R^2$, $-N(R^2)(R^2)$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$, $-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)-C(O)-R^2$, $-C(O)-R^2$, $S(O)_n-R^2$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-Ar$, metilendioksi, $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, halo, $-CF_3$, $-NO_2$, Ar ir $-O-Ar$;

kiekvienas R^2 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš H ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto Arilu;

5 B, kai yra, yra $-N(R^2)-C(R^3)(R^3)-C(O)-$;

x yra 0 arba 1;

10 kiekvienas R^3 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš H, Het, C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_5-C_6 cikloalkenilo, kur bet kuris minėto R^3 narys, išskyrus H, gali būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$, Het, $-CN$, $-SR^2$,
15 $-CO_2R^2$, $NR^2-C(O)-R^2$;

kiekvienas n yra nepriklausomai 1 arba 2;

20 D ir D' yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš Ar, C_1-C_4 alkilo, kuris gali būti pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš C_3-C_6 cikloalkilo, $-OR^2$, $-R^3$, $-O-Ar$ ir Ar; C_2-C_4 alkenilo, kuris gali būti pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš C_3-C_6 cikloalkilo,
25 $-OR^2$, $-R^3$, $-O-Ar$ ir Ar; C_3-C_6 cikloalkilo, kuris gali būti pakeistas arba kondensuotas su Ar; ir C_5-C_6 cikloalkenilo, kuris gali būti pakeistas arba kondensuotas su Ar;

30 kiekvienas Ar yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš fenilo; 3-6 narių karbociklinio žiedo ir 5-6 narių heterociklinio žiedo, kuriame yra vienas arba daugiau heteroatomų, parinktų iš O, N, S, $S(O)_n$ ir $N(R^2)$, kur minėtas karbociklinis arba heterociklinis
35 žiedas gali būti prisotintas arba neprisotintas ir paprastai pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš okso, $-OR^2$, $-R^2$, $-N(R^2)(R^2)$,

$-N(R^2)-C(O)-R^2$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$,
halogeno ir $-CF_3$;

E yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš Het; O-
5 Het; Het-Het; $-O-R^3$; $-NR^2R^3$; C_1-C_6 alkilo, kuris gali
būti pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš
grupės, susidedančios iš R^4 ir Het; C_2-C_6 alkenilo,
kuris gali būti pakeistas viena ar daugiau grupių,
parinktų iš grupės, sudarytos iš R^4 ir Het; C_3-
10 C_6 prisotinto karbociklo, kuris gali būti pakeistas
viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės,
susidedančios iš R^4 ir Het, ir C_3-C_6 neprisotinto
karbociklo, kuris gali būti pakeistas viena ar daugiau
grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš R^4 ir Het;
15 ir

kiekvienas R^4 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės,
susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NHR^2$, $-S(O)_2-NHR^2$, halo,
 $NR^2-C(O)-R^2$ ir $-CN$.

20

Šio išradimo tikslas taip pat yra pateikti farmacines
kompozicijas, kurių sudėtyje yra I formulės sulfamidų,
ir jų panaudojimas kaip ŽIV aspartilo proteazės
inhibitorių.

25

Tolesnis šio išradimo tikslas yra pateikti naują ŽIV
aspartilo proteazę inhibuojančių junginių klasę,
besiskiriančią tokia nauja struktūrinių ir fizikinių-
cheminių savybių kombinacija:

30

(1) pirma ir antra vandenilinės jungties akceptoriaus
dalys, iš kurių bent viena yra labiau poliarizuojama
negu karbonilas, minėtoms dalims esant tapačioms arba
skirtingoms, sugeba sudaryti vandenilinę jungtį su prie
35 ŽIV aspartilo proteazės prisijungusios vandens
molekulės vandenilio atomais, kai junginys yra surištas
su minėta ŽIV aspartilo proteaze;

5 (2) dalys, kurios jungiasi su minėtos ŽIV aspartilo proteazės P_1 ir P'_1 jungiančiomis sritimis, kai šis junginys yra su ja surištas, yra iš esmės hidrofobinės;

10 (3) trečia vandenilinę jungtį sudaranti dalis, kuri gali būti vandenilinės jungties donoras arba akceptorius, sugeba tuo pat metu sudaryti vandenilinę jungtį su minėtos ŽIV aspartilo proteazės Asp25 ir Asp25', kai junginys yra su ja surištas;

15 (4) papildomas užimtas erdvės tūris yra mažiausiai $100 \text{ \AA}^3$, kai junginys yra surištas su minėtos ŽIV aspartilo proteazės aktyviu centru, minėtai erdvei persidengiant su tūriu erdvės, kuri būtų užpildyta natyviu minėtos ŽIV aspartilo proteazės arba jos nehidrolizuojamo izostero substratu;

20 (5) šio junginio prisijungimo prie minėtos ŽIV aspartilo proteazės aktyvacijos energija ne didesnė kaip 10 kkal/mol ; ir

25 (6) Visų elektrostadinių sąveikų tarp junginio ir proteazės sumos, kai junginys yra surištas su minėta ŽIV aspartilo proteaze, entalpinis indėlis yra neutralus arba palankus.

30 Šio išradimo tikslas taip pat yra pateikti farmacinės kompozicijas, kurių sudėtyje yra junginiai, pasižymintys aukščiau minėtomis savybėmis, ir jų panaudojimas kaip ŽIV aspartilo proteazės inhibitorių.

35 Tolesnis šio išradimo tikslas yra pateikti ŽIV aspartilo proteazės inhibitorių identifikavimo ir kūrimo būdą, susidedantį iš šių stadijų:

(a) apibrėžtos cheminės struktūros junginio-kandidato, turinčio pirmą ir antrą vandenilinės jungties akceptoriaus dalis, iš kurių bent viena yra labiau poliarizuojama negu karbonilas, minėtoms dalims esant
5 tapačioms arba skirtingoms; trečią vandenilinę jungtį sudarančią dalį, kuri gali būti vandenilinės jungties donoras arba akceptorius; ir bent dvi iš esmės hidrofobines dalis, parinkimo;

10 (b) mažos energijos konformacijos minėto junginio prisijungimui prie ŽIV aspartilo proteazės aktyvaus centro nustatymo;

15 (c) minėtų pirmos ir antros vandenilinės jungties akceptoriaus dalių sugebėjimo sudaryti vandenilines jungtis su prie minėtos ŽIV aspartilo proteazės prisijungusia vandens molekule, kai junginys surištas su minėta ŽIV aspartilo proteaze minėtoje konformacijoje, įvertinimo;

20 (d) minėtų iš esmės hidrofobinių dalių sugebėjimo jungtis prie minėtos ŽIV aspartilo proteazės P_1 ir P_1' jungimosi sričių įvertinimo, kai minėtas junginys yra surištas su ja minėtoje konformacijoje.

25 (e) minėtos trečios vandenilinę jungtį sudarančios dalies sugebėjimo sudaryti vandenilines jungtis su minėtos ŽIV aspartilo proteazės Asp25 ir Asp25' įvertinimo, kai junginys yra su ja surištas minėtoje
30 konformacijoje;

(f) minėto junginio užimto tūrio, kai šis junginys yra surištas su ŽIV aspartilo proteaze minėtoje konformacijoje ir natyvaus ŽIV aspartilo proteazės arba
35 nehidrolizuojamo jos izostero substrato užimto tūrio, kai šis polipeptidas yra surištas su minėta ŽIV aspartilo proteaze, persidengimo įvertinimas;

(g) minėto junginio prisijungimo prie minėtos ŽIV aspartilo proteazės aktyvacijos energijos įvertinimo;

5 (h) visų elektrostatinų sąveikų tarp minėto junginio ir minėtos ŽIV aspartilo proteazės sumos entalpinio indėlio įvertinimas, kai minėtas junginys yra su ja surištas minėtoje konformacijoje; ir

10 (i) minėto junginio-kandidato, kaip ŽIV proteazės inhibitoriaus, priėmimo arba atmetimo, naudojant nustatymus ir įvertinimus, atliktus pagal (b)-(h) punktus.

15 TRUMPAS FIGŪRŲ APRAŠYMAS

Fig. 1 pateiktas 140 junginio mažos energijos konformacijos, nustatytos modeliavimu su kompiuteriu, stereo brėžinys.

20

Fig. 2 pateiktas 140 junginio tikrosios kristalo struktūros, nustatytos rentgeno kristalografija, stereo brėžinys.

25 Fig. 3 pateiktas koreliacijos tarp 140 junginio prognozuotos (plona linija) ir stebėtos (stora linija) konformacijos.

SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

30

Tam, kad čia aprašomas išradimas būtų labiau suprantamas, toliau pateikiamas smulkus aprašymas. Aprašyme naudojami tokie sutrumpinimai:

Pažymėjimas	Reagentas arba Fragmentas
Ac	acetas
Me	metilas
Et	etilas
Bzl	benzilas
Trityl	trifenilmetilas
Asn	D- arba L-asparaginas
Ile	D- arba L-izoleucinas
Phe	D- arba L-fenilalaninas
Val	D- arba L-valinas
Boc	tret-butoksikarbonilas
Cbz	benziloksikarbonilas (karbobenziloksi)
Fmoc	9-fluorenilmetoksikarbonilas
DCC	dicikloheksilkarbodiimidas
DIC	diizopropilkarbodiimidas
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridas
HOBt	1-hidroksibenzotriazolas
HOSu	1-hidroksisukcinimidas
TFA	trifluoracto rūgštis
DIEA	diizopropiletilaminas
DBU	1,8-diazabiciklo(5.4.0)undek-7-enas
EtOAc	etilo acetatas

Be to, naudojami tokie pažymėjimai:

- 5 Jei nenurodyta priešingai, čia naudojami pažymėjimai "SO₂-" ir "-S(O)₂-" reiškia sulfoną arba sulfono darinį

(abi pridėtos grupės jungiamos prie S), o ne sulfinato esterį.

- 5 I formulės junginiams ir jų tarpiniams junginiams aiškiai matomo hidroksilo stereochemija yra apibrėžta D atžvilgiu prie gretimo anglies atomo, kada molekulė yra nubrėžta išplėstiniame zig-zag atvaizdavime (tokiame kaip parodyta formulių XI, XV, XXII, XXIII ir XXXI formulių junginiams). Jei abu OH ir D yra toje pačioje plokštumos, apibrėžtos išplėstu junginio pagrindu, 10 pusėje, hidroksilo stereochemija bus vadinama kaip "sin". Jei OH ir D yra priešingose šios plokštumos pusėse, hidroksilo stereochemija bus vadinama "anti".
- 15 Terminas "heterociklinis" reiškia patvarų 5-7 narių monociklą arba 8-11 narių biciklinį heterociklą, kuris yra arba prisotintas, arba neprisotintas ir gali būti benzokondensuotas, jei jis monociklinis. Kiekvienas heterociklas sudarytas iš anglies atomų ir iš vieno- 20 keturių heteroatomų, parinktų iš grupės, sudarytos iš azoto, deguonies ir sieros. Čia naudojami terminai "azoto ir sieros heteroatomai" apima bet kuri oksiduotą azoto ir sieros pavidalą ir bet kurio bazinio azoto ketvirtinį pavidalą. Heterociklinis žiedas gali būti 25 prijungtas bet kuriuo ciklo heteroatomu, tuo būdu sudarant patvarią struktūrą. Aukščiau apibrėžti heterociklai, kuriems teiktina pirmenybė, apima, pvz., benzimidazolilą, imidazolilą, imidazolinoilą, imidazolidinilą, chinolilą, izochinolilą, indolilą, piridilą, 30 pirolilą, pirolinilą, pirazolilą, pirazinilą, chinoksolilą, piperidinilą, morfolinilą, tiamorfolinilą, furilą, tienilą, triazolilą, tiazolilą, β-karbolinilą, tetrazolilą, tiazolidinilą, benzofuanoilą, tiamorfolinilo sulfoną, benzoksazolilą, oksopiperidinilą, oksopiroldinilą, oksoazepinilą, azepinilą, izoksazolilą, tetrahidropiranilą, tetrahidrofuranilą, tiadia-
- 35

zoilą, benzodioksolilą, tiofenilą, tetrahidrotiofenilą ir sulfolanilą.

5 Terminai "ŽIV proteazė" ir "ŽIV aspartilo proteazė" yra naudojami pakaitomis ir reiškia aspartilo proteazę, užkoduotą žmogaus imunodeficito 1 arba 2 tipo virusu. Šio išradimo įgyvendinime, kuriam teiktina pirmenybė, šie terminai reiškia žmogaus imunodeficito 1 tipo viruso aspartilo proteazę.

10

Terminas "hidrofobinis" reiškia dalį, kuri nelinkusi greitai ištirpti vandenyje ir dažnai yra tirpi riebaluose. Hidrofobinės dalys apima (bet jais neapribojamos), angliavandenilius, tokius kaip alkanai, 15 alkenai, alkinai, cikloalkanai, cikloalkenai, cikloalkinai, ir aromatinius angliavandenilius, tokius kaip arilai, tam tikri prisotintus ir neprisotintus heterociklus ir dalis, kurios yra iš esmės panašios į hidrofobinių natūralių ir nenatūralių α -aminorūgščių, 20 įskaitant valiną, leuciną, izoleuciną, metioniną, fenilaloniną, α -amino izobutirinę rūgštį, aloizoleuciną, tiroziną ir triptofaną, šonines grandines.

25 Terminas "iš esmės hidrofobinės" reiškia hidrofobinės dalis, kurios gali turėti poliarinių atomų arba grupių dalies, kuri yra tirpiklio veikiamą, srityje, kada junginys yra surištas su aspartilo proteazės aktyviu centru.

30 Terminas "jungianti dalis" reiškia grupę junginyje, minėtai grupei susidedant iš 1-6 atomų pagrindo, kur atomai parinkti iš grupės, sudarytos iš C, N, O, S ir P, minėtam pagrindui esant pakeistam arba kondensuotam arba kitaip sujungtam su iš esmės hidrofobine grupe, 35 sugebančia susijungti su P_1 arba P_1' ŽIV aspartilo proteazės jungiančiomis sritimis, kai minėtas junginys yra su ja surištas. Alternatyviuose šio išradimo

įgyvendinimuose tokios jungiančios dalys gali būti pakeistos grupe arba grupėmis, kurios užima turį erdvės, kuri būtų užpildyta ŽIV aspartilo proteazės arba nehidralizuojamo jo izostero natyviu substratu.

5

Terminas "labiau poliarizuojama negu karbonilas" reiškia dalį, turinčią poliarizuojamumą (α), kuris yra didesnis už atitinkamo aldehido, ketono, esterio ar amido dalies karbonilo grupės poliarizuojamumą.

10

Terminas "farmaciškai efektyvus kiekis" reiškia kiekį, efektyvų paciento gydyme nuo ŽIV infekcijos. Terminas "profilaktiškai efektyvus kiekis" reiškia kiekį, kuris efektyvus, apsaugant pacientą nuo ŽIV infekcijos. Čia naudojamas terminas "pacientas" reiškia žinduolį, įskaitant ir žmogų.

15

Terminas "farmaciškai priimtinas nešiklis arba adjuvantas" reiškia netoksišką nešiklį arba pagalbinę medžiagą, kurie gali būti paskirti pacientui kartu su šio išradimo junginiu ir kurie nepanaikina jo farmakologinio aktyvumo.

20

Čia naudojami šio išradimo junginiai, įskaitant I formulės junginius, apima ir farmaciškai priimtinius jų darinius. "Farmaciškai priimtinas darinys" reiškia bet kurią farmaciškai priimtina druską, esterį arba tokio esterio, šio išradimo junginio arba kito junginio druską, kurią vartojant recipientui gaunamas (tiesiogiai arba netiesiogiai) šio išradimo junginys ar priešvirusinis metabolitas, ar jo likutis.

25

30

Šio išradimo junginio farmaciškai priimtinos druskos apima druskas, gautas iš farmaciškai priimtinių neorganinių ir organinių rūgščių ir bazių. Tinkamų rūgščių pavyzdžiai apima druskos, bromo vandenilio, sieros, azoto, perchloro, fumaro, maleino, fosforo,

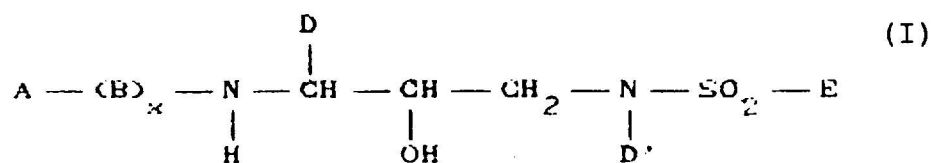
35

- glikolinę, pieno, salicilo, gintaro, tolueno-p-sulfoninę, vyno, acto, citrinų, metanosulfoninę, skruzdžių, benzoinę, malono, naftalino-2-sulfoninę ir benzensulfoninę rūgštis. Kitos rūgštys, tokios kaip
- 5 oksalo, nors pačios nėra farmaciškai priimtinos, gali būti naudojamos gauti druskas, kurios naudingos kaip tarpininkai, gaunant šio išradimo junginius ir jų farmaciškai priimtinas rūgšties druskas.
- 10 Druskos, gautos iš tinkamų bazių, apima šarminio metalo (pvz., natrio), žemės šarminio metalo (pvz., magnio), amonio ir $N-(C_1-4\text{alkilo})_4^+$ druskas.
- Terminas "tiokarbamatai" reiškia junginius, turinčius
- 15 funkcinę grupę $N-SO_2-O$.
- Šio išradimo junginiai turi vieną arba daugiau nesimetrinių anglies atomų ir, tuo būdu, pasirodo kaip racematai ir raceminiai mišiniai, paprasti enantio-
- 20 merai, diastereomeriniai mišiniai ir individualūs diastereomerai. Visos tokios šių junginių izomerinės formos yra specialiai įjungtos į šį išradimą. Kiekviena stereogeninė anglis gali būti R arba S konfigūracijos. Geriau, kai aiškiai matomas hidroksilas yra sin D
- 25 atžvilgiu išplėstinėje zig-zag konformacijoje tarp azotų, parodytų I formulės junginiuose.
- Pagal šį išradimą numatomos tik tos pakaitų ir kintamųjų kombinacijos, kurios duoda patvarių junginių
- 30 susidarymą. Čia naudojamas terminas "patvarus" reiškia junginius, kurie pasižymi patvarumu, pakankamu pagaminti ir vartoti žinomiems tokiais būdais, kurie žinomi šioje srityje. Būdinga, kad tokie junginiai yra patvarūs $40^{\circ}C$ arba žemesnėje temperatūroje, nesant
- 35 drėgmės arba kitų chemiškai reaktyvių sąlygų, bent savaitę.

Šio išradimo junginiai gali būti naudojami druskų, gautų iš neorganinių arba organinių rūgščių, pavidalo. Tokių rūgščių druskų pavyzdžiai gali būti: acetatas, adipatas, alginatas, aspartatas, benzoatas, benzen-
5 sulfonatas, bisulfatas, butiratas, citratas, kampa-
ratas, kamparsulfonatas, ciklopentanpropionatas, di-
gliukonatas, dodecilsulfatas, etansulfonatas, fumaratas, gliukoheptanoatas, glicerofosfatas, hemisulfatas, heptanoatas, heksanoatas, chloro vandenilis, bromo
10 vandenilis, jodo vandenilis, 2-hidroksietansulfonatas, laktatas, maleatas, metansulfonatas, 2-
naftalinsulfonatas, nikotinas, oksalatas, pamoatas, pektinatas, persulfatas, 3-fenilpropionatas, pikratas, pivalatas, propionatas, sukcinatas, tartratas,
15 tiocianatas, tozilas ir undekanoatas.

Šis išradimas taip pat numato čia atskleistų junginių bet kuri bazinį azotą turinčių grupių ketvirtinės bazės sudarymą. Ketvirtinė bazė iš bazinio azoto gali būti
20 sudaryta su bet kuriomis medžiagomis, kurios paprastai naudojamos šioje srityje, pvz., žemesniojo alkilo halogenidai, tokie kaip metilo, etilo, propilo ir butilo chloridai, bromidai ir jodidai, dialkilo sulfatai, įskaitant dimetilo, dietilo, dibutilo ir
25 diamilo sulfatus; ilgų grandinės halogenidus, tokius kaip decilo, laurilo, miristilo ir stearilo chloridai, bromidai ir jodidai; ir aralkilo halogenidus, įskaitant benzilo ir fenetilo bromidus. Tokiu ketvirtinių bazių sudarymu gali būti gauti vandenyje arba aliejuje tirpūs
30 arba išsklaidomi produktai.

Nauji šio išradimo sulfamidai yra aprašomi I formule:



kurioje

A yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš H; Het;
 5 $-\text{R}^1\text{-Het}$; $-\text{R}^1\text{-C}_1\text{-C}_6$ alkilo, kuris gali būti pakeistas
 viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės,
 susidedančios iš hidroksilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksilo, Het, $-\text{O-}$
 Het, $-\text{NR}^2\text{-CO-N(R}^2\text{)(R}^2\text{)}$ ir $-\text{CO-N(R}^2\text{)(R}^2\text{)}$; ir $-\text{R}^1\text{-C}_2\text{-}$
 10 C_6 alkenilo, kuris paprastai gali būti pakeistas viena
 ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš
 hidroksilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksilo, Het, $-\text{O-Het}$, $-\text{NR}^2\text{-CO-}$
 $\text{N(R}^2\text{)(R}^2\text{)}$ ir $-\text{CO-N(R}^2\text{)(R}^2\text{)}$;

kiekvienas R^1 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės,
 15 susidedančios iš $-\text{C(O)-}$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{C(O)-C(O)-}$, $-\text{O-}$
 C(O)- , $-\text{O-S(O)}_2$, $-\text{NR}^2\text{-S(O)}_2-$, $-\text{NR}^2\text{-C(O)-}$ ir $-\text{NR}^2\text{-C(O)-}$
 C(O)- ;

kiekvienas Het yra nepriklausomai parinktas iš grupės,
 20 susidedančios iš $\text{C}_3\text{-C}_7$ cikloalkilo; $\text{C}_5\text{-C}_7$ cikloalkenilo;
 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arilo; ir 5-7 narių prisotinto arba neprisotinto
 heterociklo, turinčio vieną arba daugiau heteroatomų,
 parinktų iš N, $\text{N(R}^2\text{)}$, O, S ir S(O)_n , kur minėtas
 heterociklas gali būti benzokondensuotas; ir kur bet
 25 kuris minėto Het narys gali būti pakeistas vienu ar
 daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš
 okso, $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^2$, $-\text{N(R}^2\text{)(R}^2\text{)}$, $-\text{R}^2\text{-OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{C(O)-}$
 $\text{N(R}^2\text{)(R}^2\text{)}$, $-\text{S(O)}_2\text{-N(R}^2\text{)(R}^2\text{)}$, $-\text{N(R}^2\text{)-C(O)-R}^2$, $-\text{C(O)-R}^2$,
 $\text{S(O)}_n\text{-R}^2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{S(O)}_n\text{-Ar}$, metileno dioksi, $-\text{N(R}^2\text{)-}$
 30 $\text{S(O)}_2\text{(R}^2\text{)}$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, Ar ir $-\text{O-Ar}$;

kiekvienas R^2 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš H ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto Arilu;

5 B, kai yra, yra $-N(R^2)-C(R^3)(R^3)-C(O)-$;

x yra 0 arba 1;

10 kiekvienas R^3 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš H, Het, C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_5-C_6 cikloalkenilo, kur bet kuris minėto R^3 narys, išskyrus H, gali būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$, Het, $-CN$, $-SR^2$,
15 $-CO_2R^2$, $NR^2-C(O)-R^2$;

kiekvienas n yra nepriklausomai 1 arba 2;

20 D ir D' yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš Ar, C_1-C_4 alkilo, kuris gali būti pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš C_3-C_6 cikloalkilo, $-OR^2$, $-R^3$, $-O-Ar$ ir Ar; C_2-C_4 alkenilo, kuris gali būti pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš C_3-C_6
25 cikloalkilo, $-OR^2$, $-R^3$, $-O-Ar$ ir Ar; C_3-C_6 cikloalkilo, kuris gali būti pakeistas arba kondensuotas su Ar; ir C_5-C_6 cikloalkenilo, kuris gali būti pakeistas arba kondensuotas su Ar;

30 kiekvienas Ar yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš fenilo; 3-6 narių karbociklinio žiedo ir 5-6 narių heterociklinio žiedo, kuriame yra vienas arba daugiau heteroatomų, parinktų iš O, N, S, $S(O)_n$ ir $N(R^2)$, kur minėtas karbociklinis arba heterociklinis
35 žiedas gali būti prisotintas arba neprisotintas ir paprastai pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš okso, $-OR^2$, $-R^2$, $-N(R^2)(R^2)$,

$-N(R^2)OC(O)-R^2$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$,
halogeno ir $-CF_3$;

5 E yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš Het; O-
Het; Het-Het; $-O-R^3$; $-NR^2R^3$; C_1-C_6 alkilo, kuris gali
būti pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš
grupės, susidedančios iš R^4 ir Het; C_2-C_6 alkenilo,
kuris gali būti pakeistas viena ar daugiau grupių,
parinktų iš R^4 ir Het; C_3-C_6 prisotinto karbociklo,
10 kuris gali būti pakeistas viena ar daugiau grupių,
parinktų iš grupės, susidedančios iš R^4 ir Het; ir C_5-
 C_6 neprisotinto karbociklo, kuris gali būti pakeistas
viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės,
susidedančios iš R^4 ir Het; ir

15 kiekvienas R^4 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės,
susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NHR^2$, $-S(O)_2-NHR^2$, halo,
 $NR^2-C(O)-R^2$ ir $-CN$.

20 Išskyrus tas vietas, kur aiškiai nenurodyta priešingai,
čia naudojami kintamieji A, R^1-R^4 , Het, B, x, n, D, D',
Ar ir E yra tokie, kaip apibrėžti aukščiau I formulės
junginiams.

25 Pagal vieną šio išradimo įgyvendinimą junginių poklasė
yra tie I formulės junginiai ir farmaciškai priimtinos
jų druskos, kuriems:

30 A yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš H;
 $-R^1-Het$; $-R^1-C_1-C_6$ alkilo, kuris paprastai gali būti
pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės,
susidedančios iš hidroksilo, C_1-C_4 alkoksilo, Het,
 $-O-Het$, ir $-R^1-C_2-C_6$ alkenilo, kuris paprastai gali būti
pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės,
35 susidedančios iš hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, Het, ir
 $-O-Het$;

kiekvienas R^1 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-S(O)_2$, ir $-NR^2-S(O)_2-$;

- 5 Kiekvienas Het yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_3-C_7 cikloalkilo; C_5-C_7 cikloalkenilo; C_6-C_{10} arilo; ir 5-7 narių prisotinto arba neprisotinto heterociklo, turinčio vieną arba daugiau heteroatomų, parinktų iš N, O, ir S, kuris gali būti
- 10 benzokondensuotas; kur bet kuris minėto Het narys gali būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš okso, $-OR^2$, $-R^2$, $-N(R^2)_2$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^2)_2$, ir $-S(O)_2-N(R^2)_2$;

- 15 kiekvienas R^2 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš H ir C_1-C_3 alkilo;

B, kai yra, yra $-NH-CH(R^3)-C(O)-$;

- 20 x yra 0 arba 1;

- R^3 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš Het, C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_5-C_6 cikloalkenilo, kur bet kuris minėto R^3 narys gali
- 25 būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)_2$, Het ir $-CN$;

n yra 1 arba 2;

30

- D ir D' yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš Ar, C_1-C_4 alkilo, kuris gali būti pakeistas C_3-C_6 cikloalkilu arba Ar; C_2-C_4 alkenilo, kuris gali būti pakeistas C_3-C_6 cikloalkilu arba Ar;
- 35 C_3-C_6 cikloalkilo, kuris gali būti pakeistas arba kondensuotas su Ar; ir C_5-C_6 cikloalkenilo, kuris gali būti pakeistas arba kondensuotas su Ar; su išlyga, kad

kai D yra prijungtas prie N, D gali nebūti metilas arba C_2 alkenilas;

Ar yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš fenilo;
 5 3-6 narių karbociklinio žiedo ir 5-6 narių heterociklinio žiedo, kuriame yra vienas arba daugiau heteroatomų, parinktų iš O, N, S, kur minėtas karbociklinis arba heterociklinis žiedas gali būti prisotintas arba neprisotintas ir paprastai pakeistas viena ar daugiau
 10 grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš okso, $-OR^2$, $-R^2$, $-N(R^2)_2$, $-N(R^2)-C(O)R^2$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^2)_2$, halogeno ir $-CF_3$;

E yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš Het;
 15 $-O-R^3-NR^2R^5$; C_1-C_6 alkilo, kuris gali būti pakeistas vienu ar daugiau R^4 arba Het; C_2-C_6 alkenilo, kuris gali būti pakeistas vienu ar daugiau R^4 arba Het; C_3-C_6 prisotinto karbociklo, kuris gali būti pakeistas vienu ar daugiau R^4 arba Het; ir C_5-C_6 neprisotinto
 20 karbociklo, kuris gali būti pakeistas vienu ar daugiau R^4 arba Het;

kiekvienas R^4 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NHR^2$, $-S(O)_2-NHR^2$, halo ir
 25 $-CN$; ir

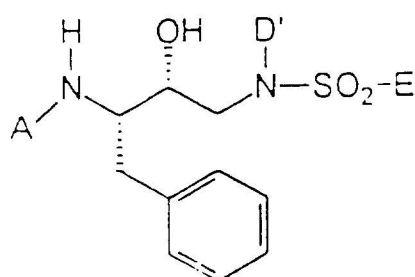
kiekvienas R^5 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės sudarytos iš H ir R^3 su sąlyga, kad vienas R^5 yra ne H

30 Šio išradimo junginių tinkamesnė poklasė yra tie I formulės junginiai, kurie turi molekulinę masę, mažesnę negu maždaug 700. Dar geriau tinka poklasė iš I formulės junginių, kurių molekulinė masė yra mažiau negu maždaug 600.

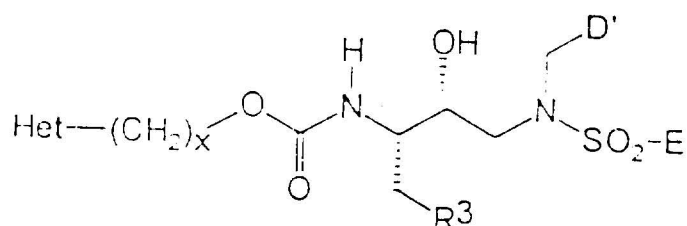
35

Kitos tinkamesnės šio išradimo junginių poklasės yra junginiai aprašomi XXII, XXIII ir XXXI formulėmis:

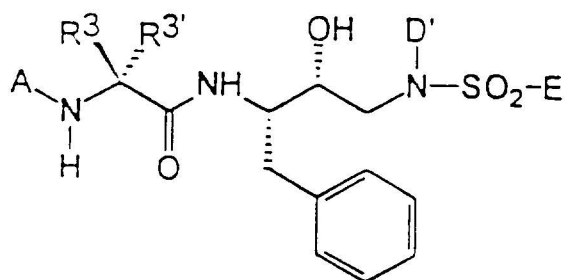
21



(XXII)



(XXIII)



(XXXI)

kurioje A, R³, Het, D, D', x ir E yra tokie, kaip apibrėžti aukščiau I formulės junginiams. Kad lengviau būtų jas nurodyti, dvi R³ dalys, esančios XXXI formulėje, buvo pažymėtos R³ ir R^{3'}.

5

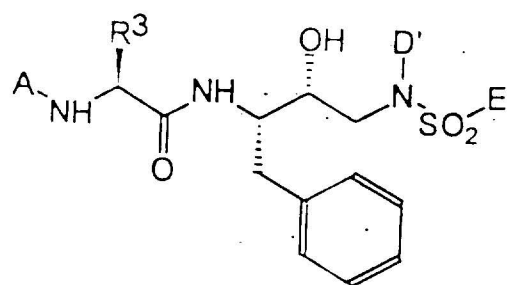
Tarp XXII formulės junginių tinkamiausi yra tie, kuriems A yra R¹-Het ir D' yra C₁-C₃ alkilas arba C₃ alkenilas, kur minėtas alkilas arba alkenilas gali būti pakeisti viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, sudarytos iš C₃-C₆ cikloalkilo, -OR², -O-Ar ir Ar (su visais kitais kintamaisiais tokiais, kokie buvo apibrėžti I formulės junginiams). Tarp kurių XXIII formulės junginių tinkamiausi yra tie, kuriems R³ yra C₁-C₆ alkilas, C₂-C₆ alkenilas, C₅-C₆ cikloalkilas, C₅-C₆ cikloalkenilas arba 5-6 narių prisotintas arba neprisotintas heterociklas, kur bet kuris minėto R³

10

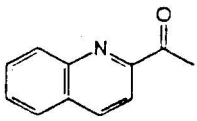
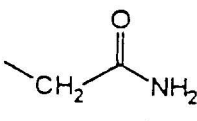
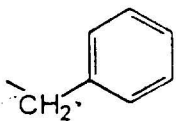
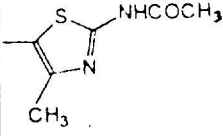
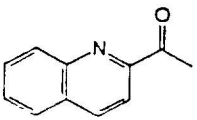
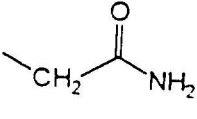
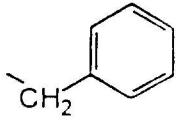
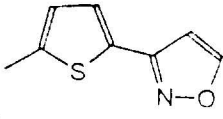
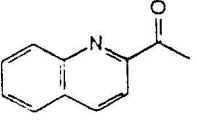
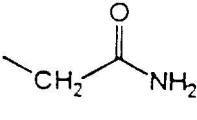
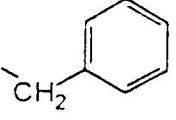
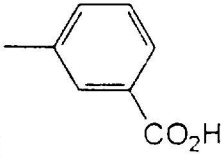
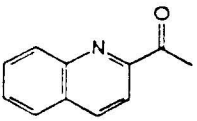
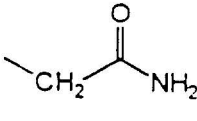
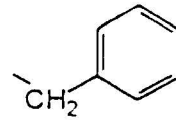
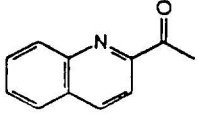
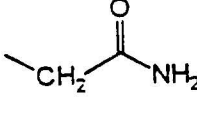
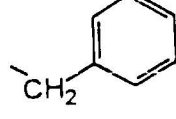
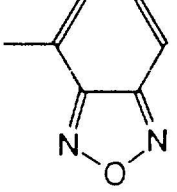
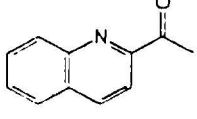
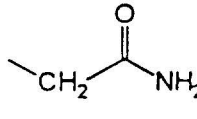
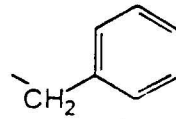
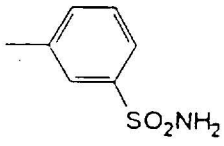
15

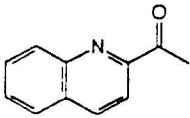
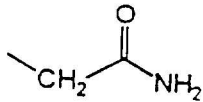
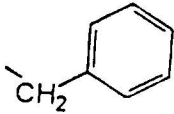
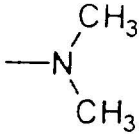
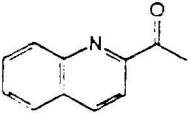
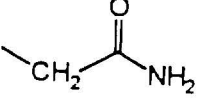
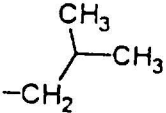
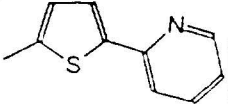
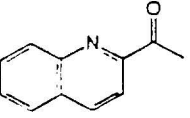
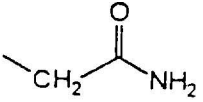
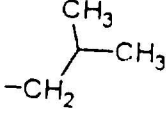
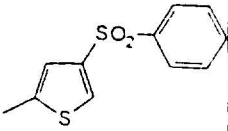
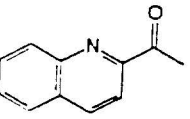
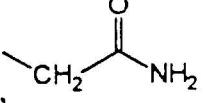
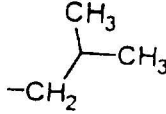
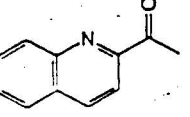
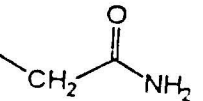
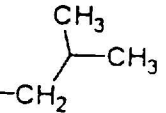
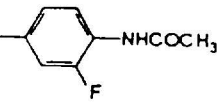
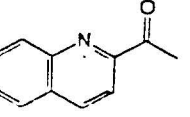
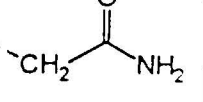
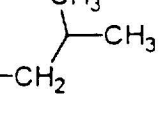
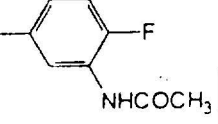
- narys gali būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, sudarytos iš $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$, Het, $-CN$, $-SR^2$, $-C(O)_2R^2$, $NR^2-C(O)-R^2$ ir D' yra C_1-C_3 alkilas arba C_3 alkenilas, kur minėtas
- 5 alkilas arba alkenilas gali būti pakeisti viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, sudarytos iš C_3-C_6 cikloalkilo, $-OR^2$, $-O-Ar$ ir Ar (su visais kitais kintamaisiais tokiais, kokie buvo apibrėžti I formulės junginiams).
- 10 Tarp XXXI formulės junginių tinkamiausi yra tie, kuriuose A yra R^1 -Het, kiekvienas R^3 yra nepriklausomai C_1-C_6 alkilas, kuris gali būti pakeistas pakaitu, parinktu iš grupės, sudarytos iš $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$,
- 15 $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$, Het, $-CN$, $-SR^2$, $-CO_2R^2$, $NR^2-C(O)-R^2$; D' yra C_1-C_4 alkilas, kuris gali būti pakeistas grupe, parinkta iš grupės, sudarytos iš C_3-C_6 cikloalkilo, $-OR^2$, $-O-Ar$; ir E yra Het, Het-Het ir $-NR^2R^3$.
- 20 Šio išradimo sulfamidai apima tokius specifinius junginius, pateiktus I-IV lentelėse. I-IV ir VI lentelėse A yra prijungtas dešine jungtimi, jei aiškiai nenurodyta kitaip. Visi kiti pakaitai I-IV lentelėse yra prijungti kaire jungtimi, jei aiškiai nenurodyta
- 25 kitaip.

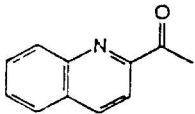
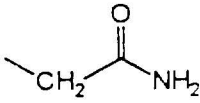
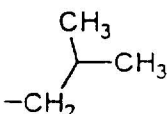
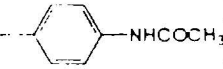
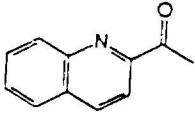
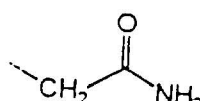
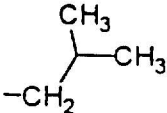
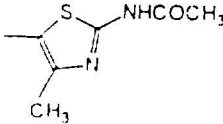
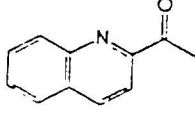
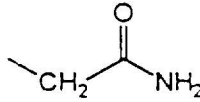
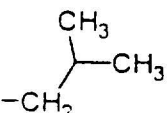
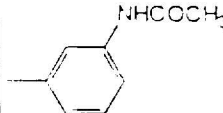
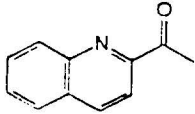
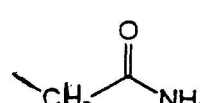
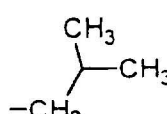
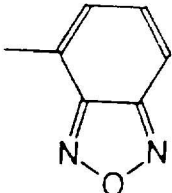
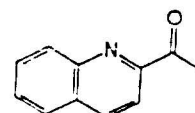
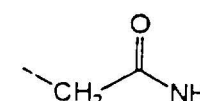
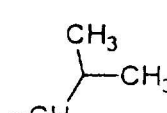
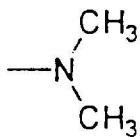
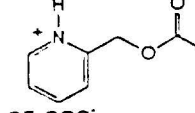
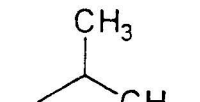
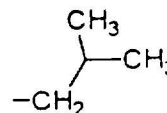
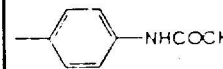
I LENTELE

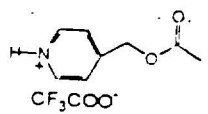
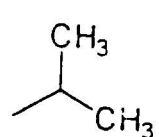
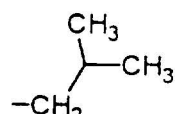
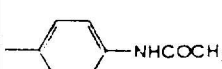
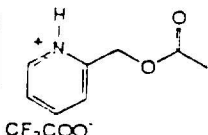
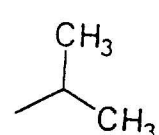
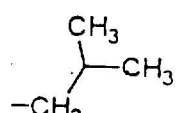
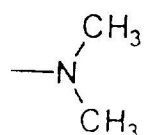
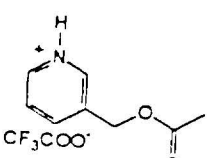
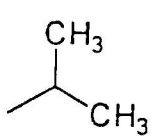
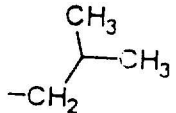
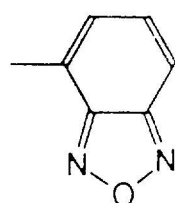
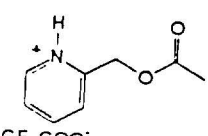
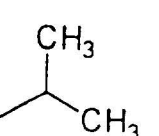
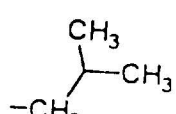
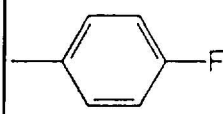


JUNGI-NYS	A	R ³	D'	E
1				
2				+ (2:1)
3				
4				

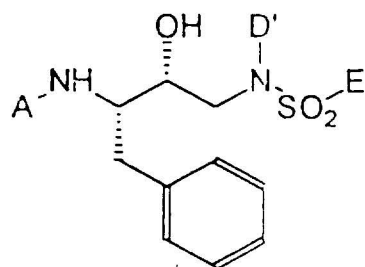
5				
6				
7				
8				CH ₃
9				
10				

11				
12				
13				
14				
15				
16				

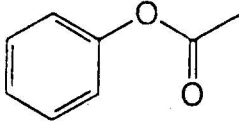
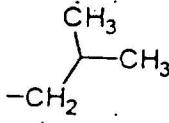
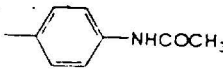
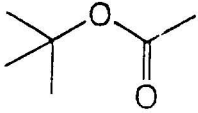
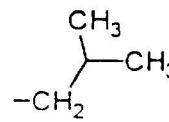
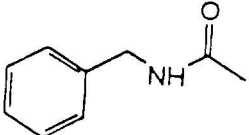
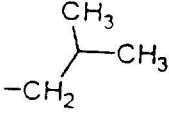
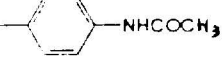
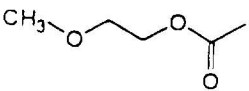
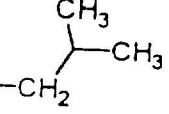
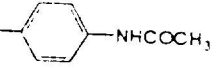
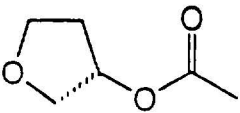
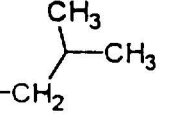
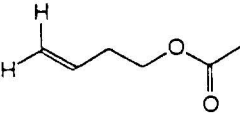
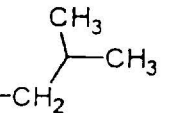
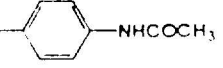
17				
18				
19				
20				
21				
22				

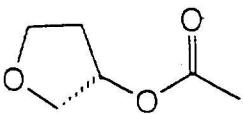
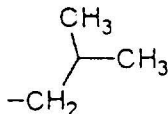
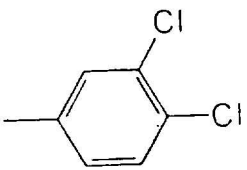
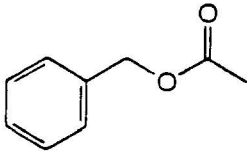
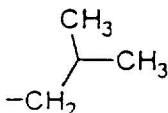
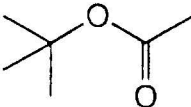
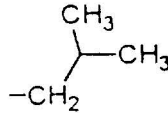
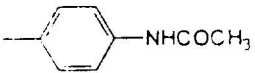
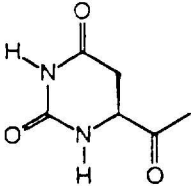
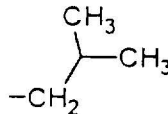
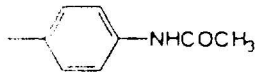
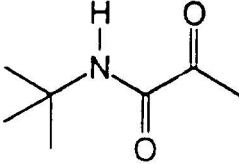
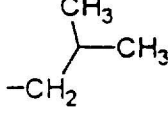
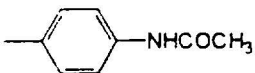
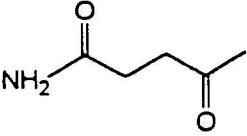
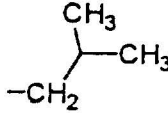
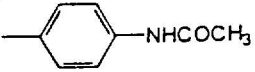
23				
24				
25				
26				

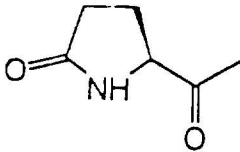
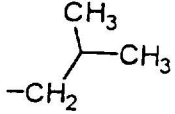
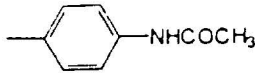
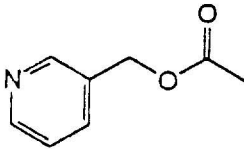
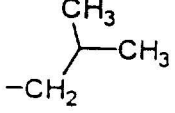
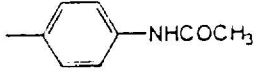
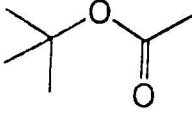
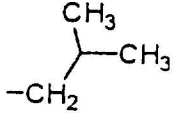
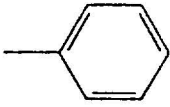
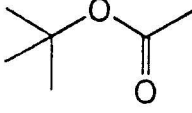
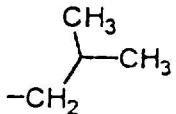
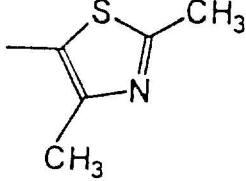
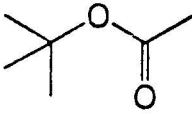
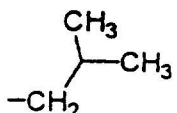
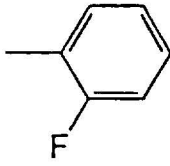
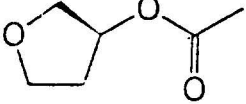
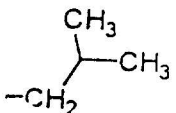
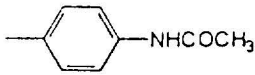
II LENTELĖ

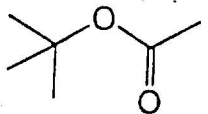
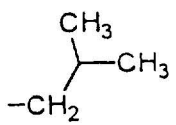
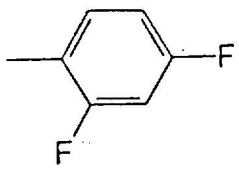
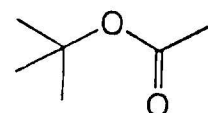
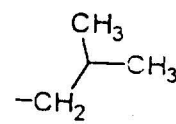
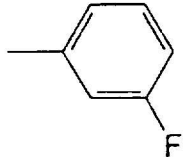
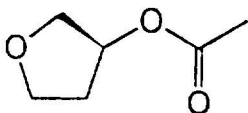
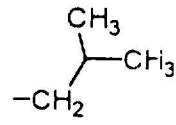
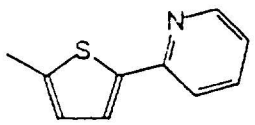
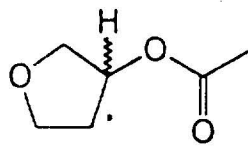
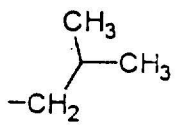
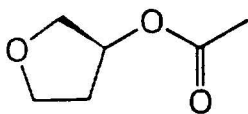
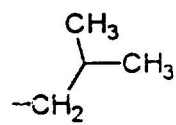
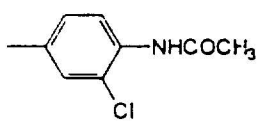
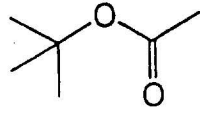
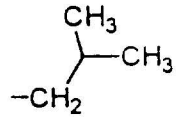
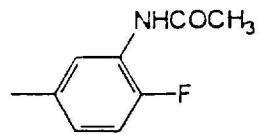


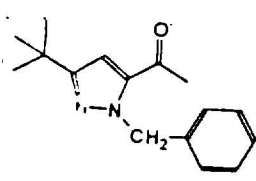
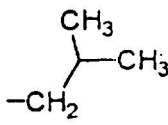
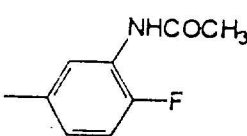
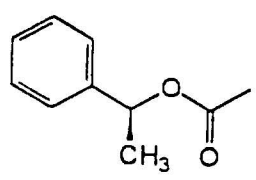
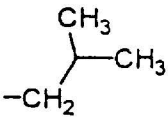
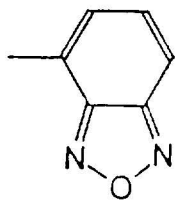
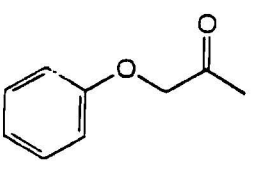
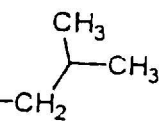
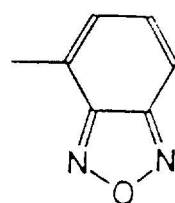
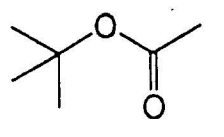
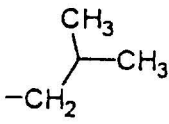
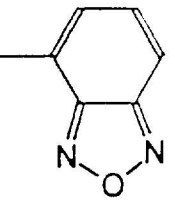
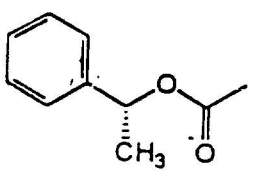
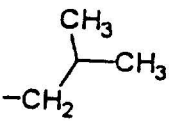
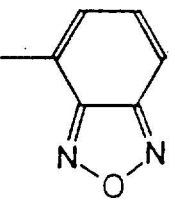
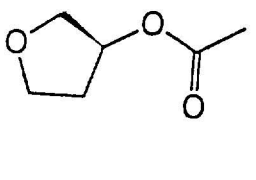
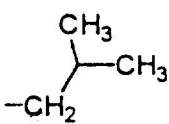
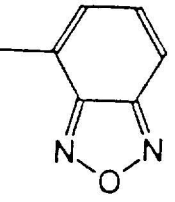
JUNGI-NYS	A	D'	E
27			
28			
29			
30			

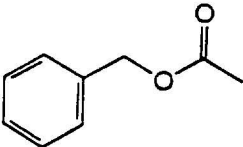
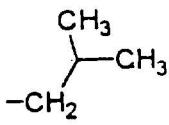
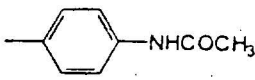
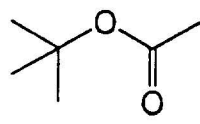
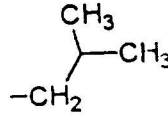
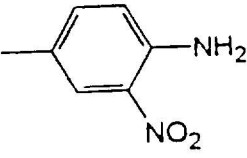
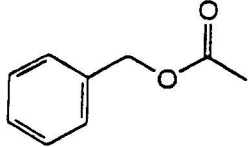
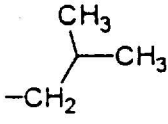
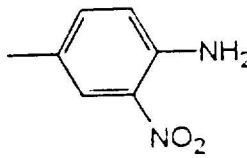
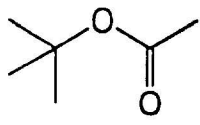
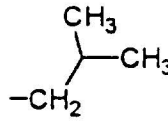
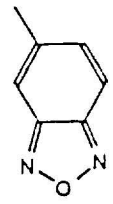
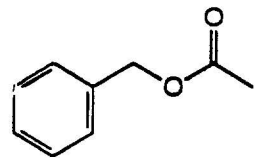
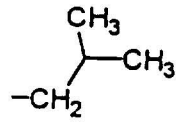
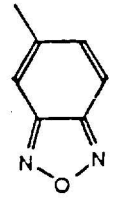
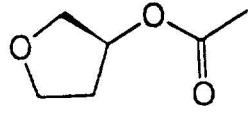
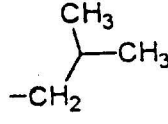
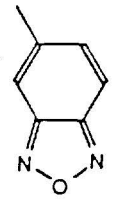
31			
32			
33			
34			
35			
36			

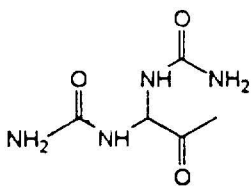
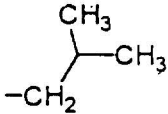
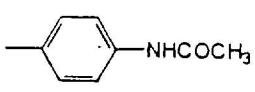
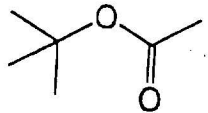
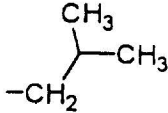
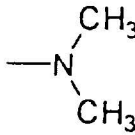
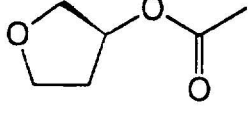
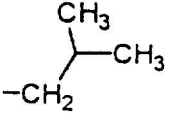
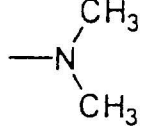
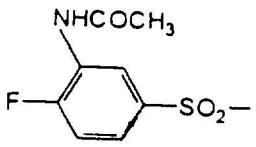
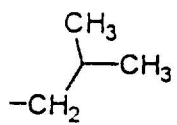
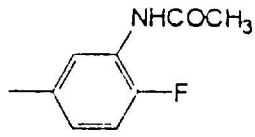
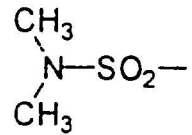
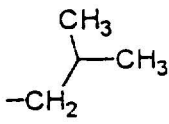
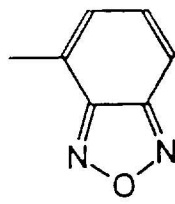
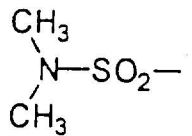
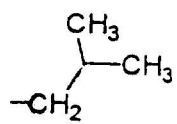
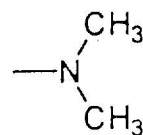
37			
38			
39			
40			
41			
42			

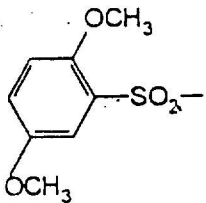
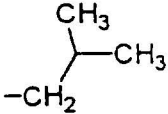
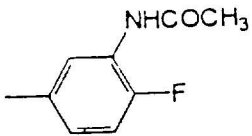
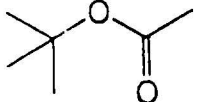
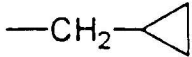
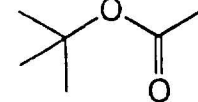
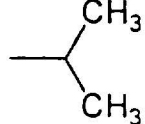
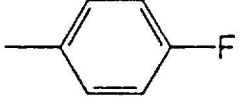
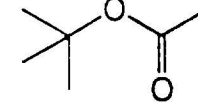
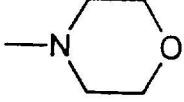
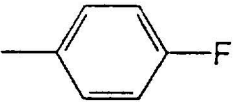
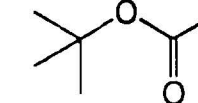
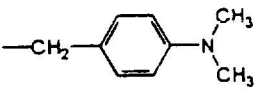
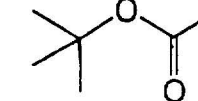
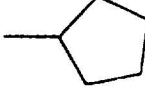
43			
44			
45			
46			
47			
48			

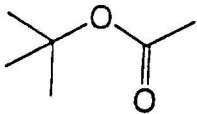
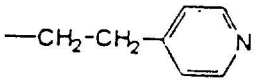
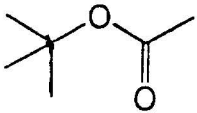
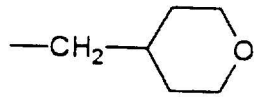
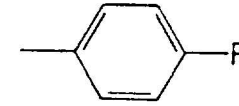
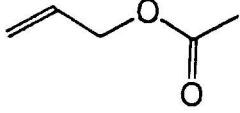
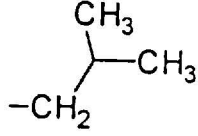
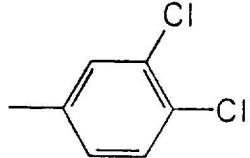
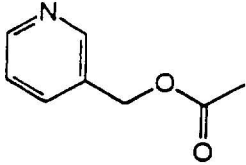
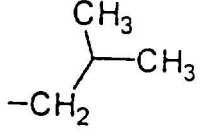
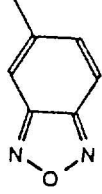
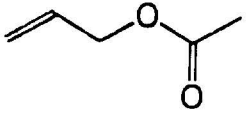
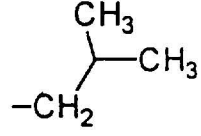
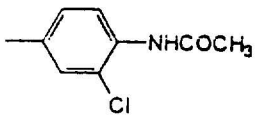
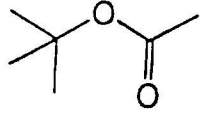
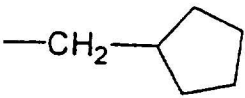
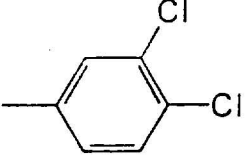
49			
50			
51			
52			
53			
54			

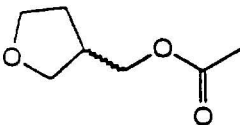
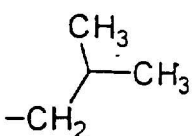
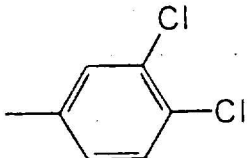
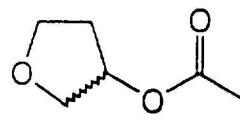
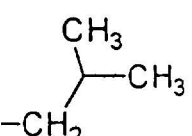
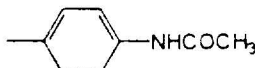
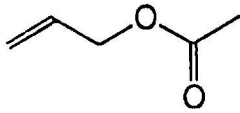
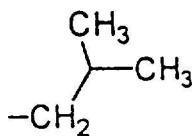
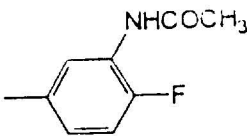
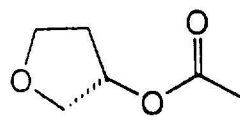
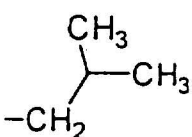
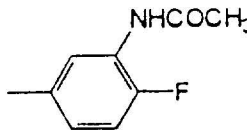
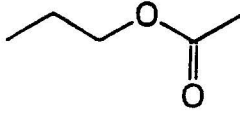
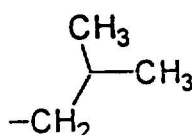
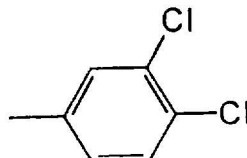
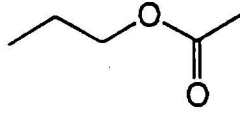
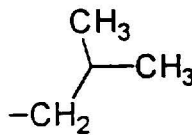
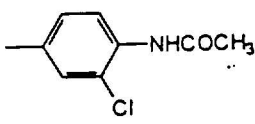
55			
56			
57			
58			
59			
60			

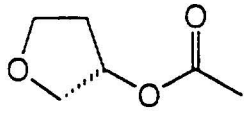
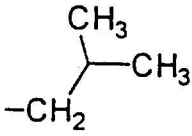
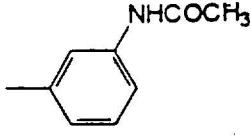
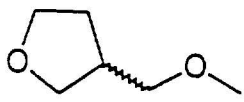
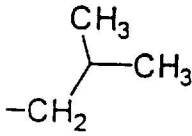
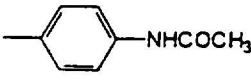
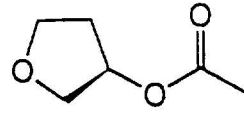
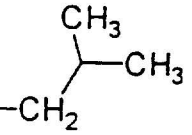
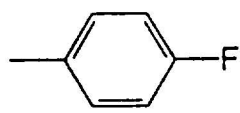
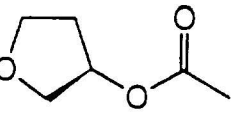
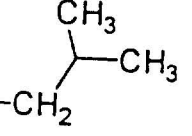
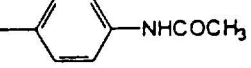
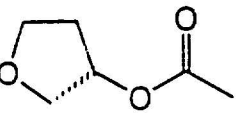
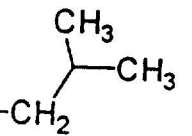
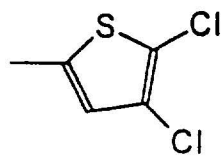
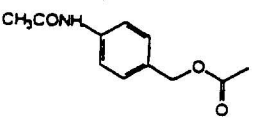
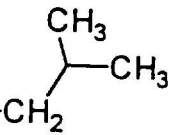
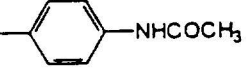
61			
62			
63			
64			
65			
66			

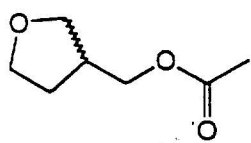
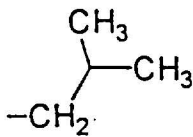
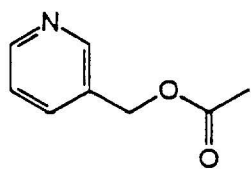
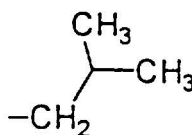
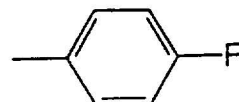
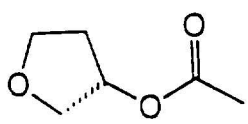
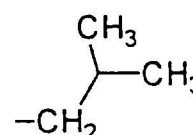
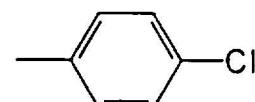
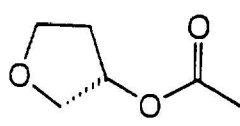
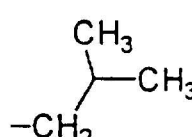
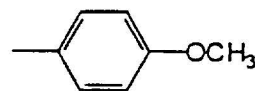
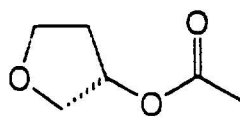
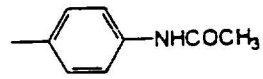
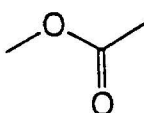
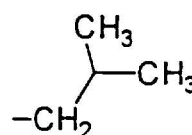
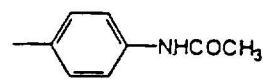
67			
68			
69			
70			
71			
72			

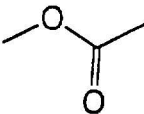
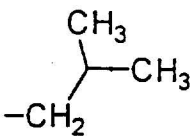
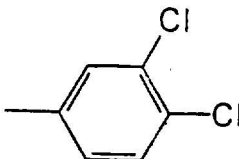
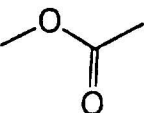
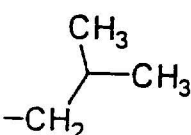
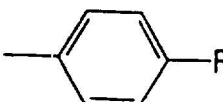
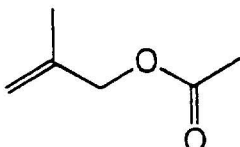
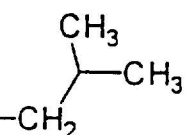
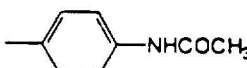
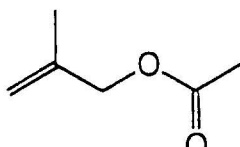
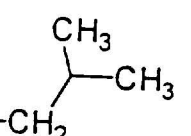
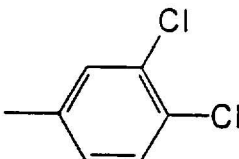
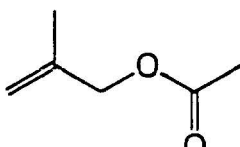
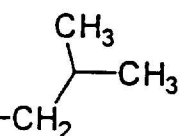
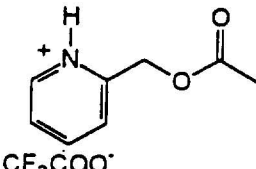
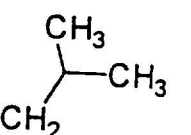
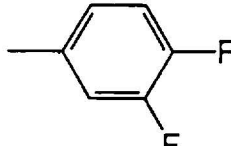
73			
74			
75			
76			
77			
78			

79			
80			
81			
82			
83			
84			

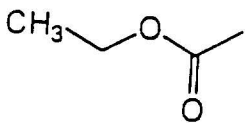
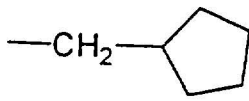
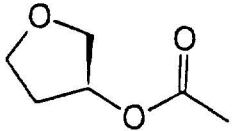
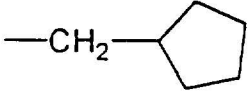
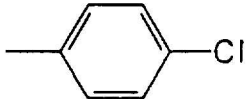
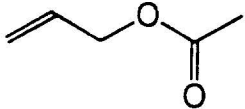
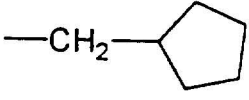
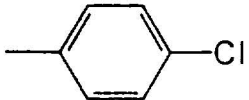
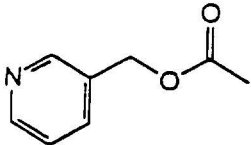
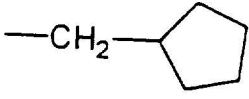
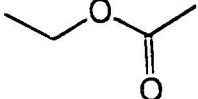
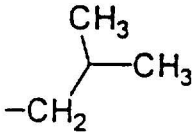
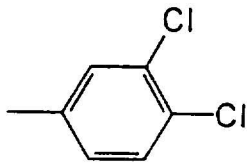
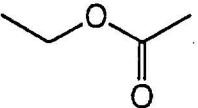
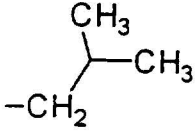
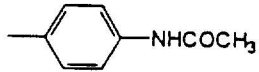
85			
86			
87			
88			
89			
90			

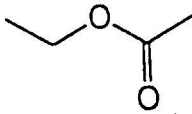
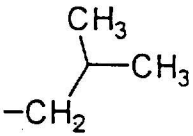
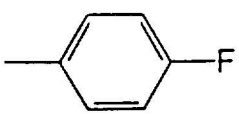
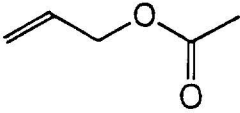
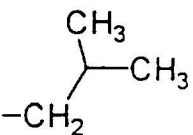
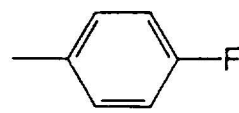
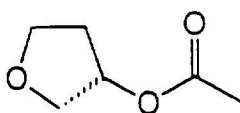
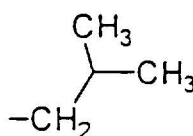
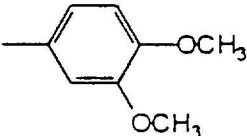
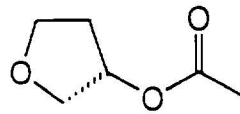
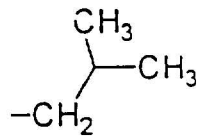
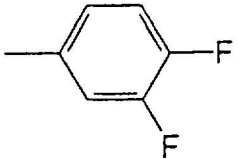
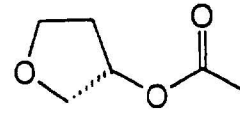
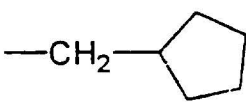
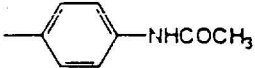
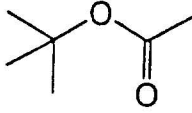
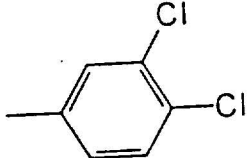
91			
92			
93			
94			
95			
96			

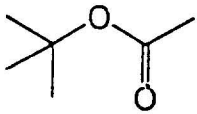
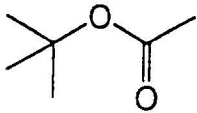
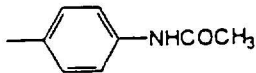
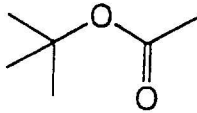
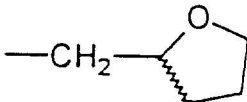
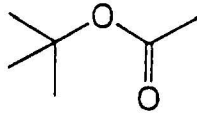
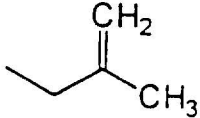
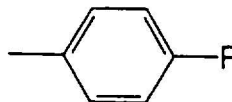
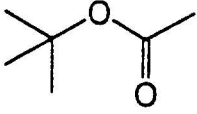
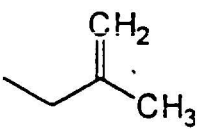
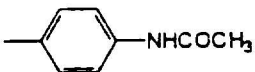
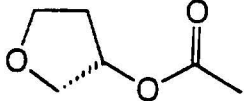
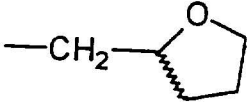
97			
98			
99			
100			
101			
102			

103			
104			
105			
106			
107			
108			

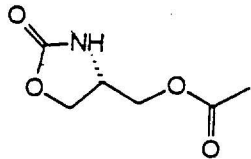
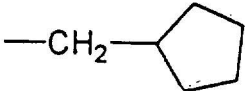
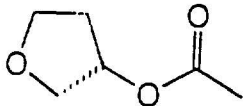
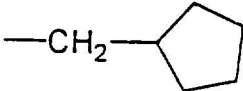
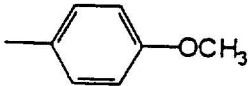
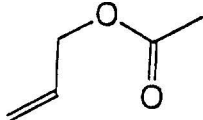
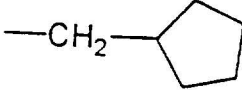
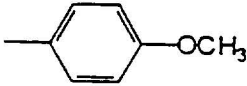
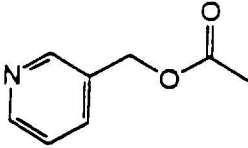
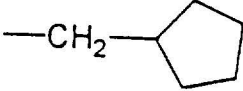
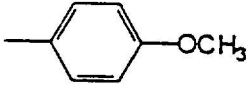
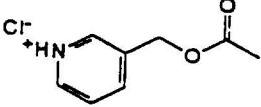
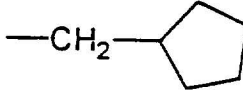
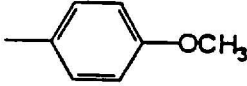
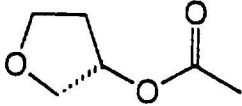
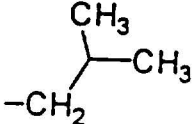
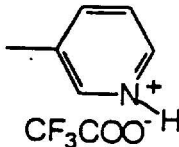
109			
110			
111			
112			
113			
114			

115			
116			
117			
118			
119			
120			

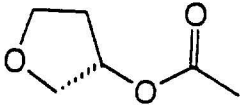
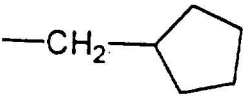
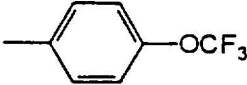
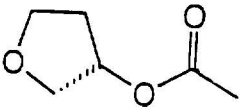
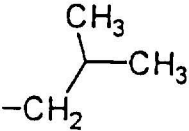
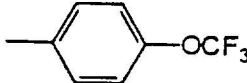
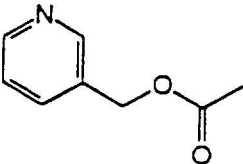
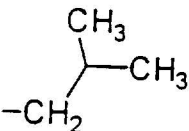
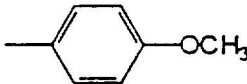
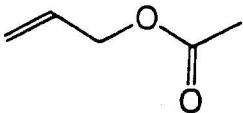
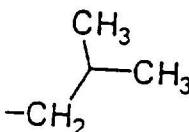
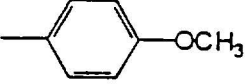
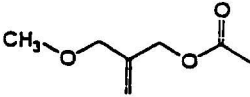
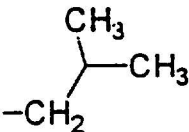
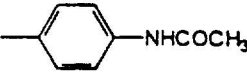
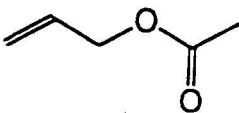
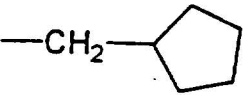
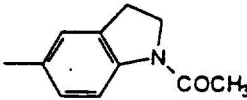
121			
122			
123			
124			
125			
126			

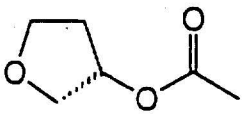
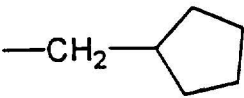
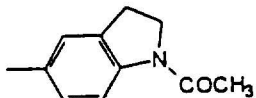
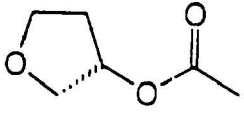
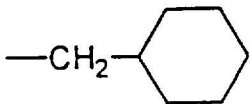
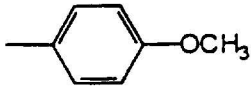
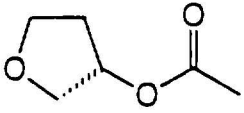
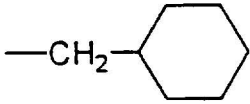
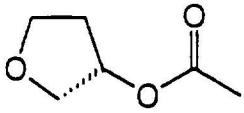
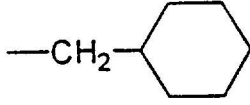
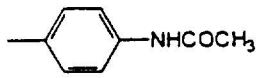
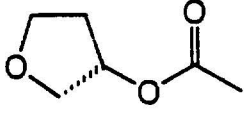
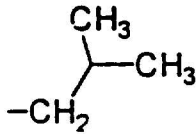
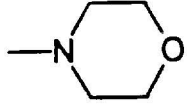
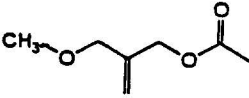
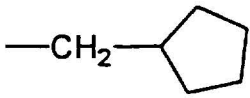
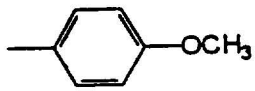
127		CH_3	
128		CH_3	
129			
130			
131			
132			

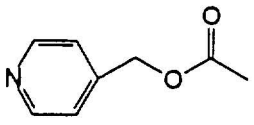
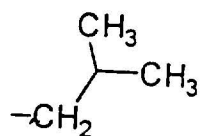
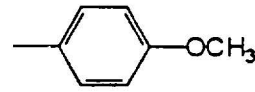
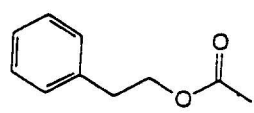
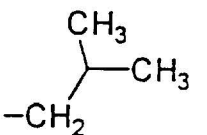
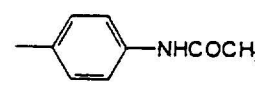
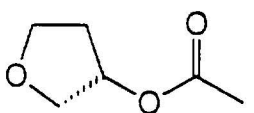
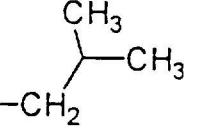
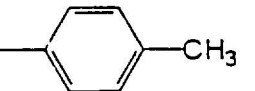
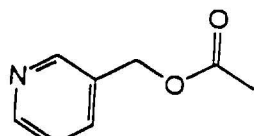
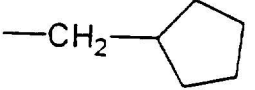
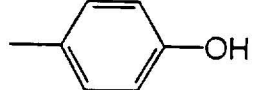
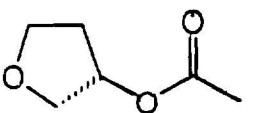
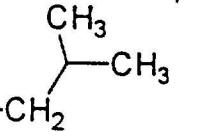
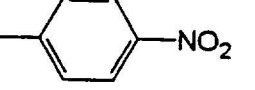
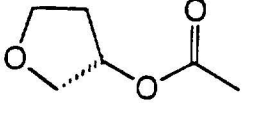
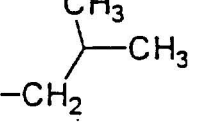
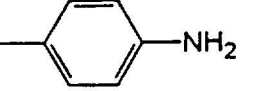
133			
134			
135			
136			
137			
138			

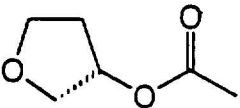
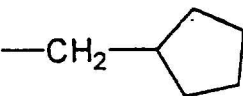
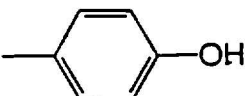
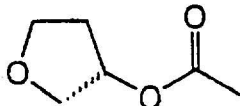
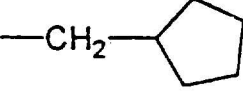
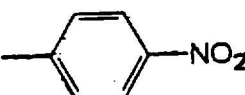
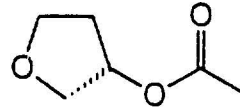
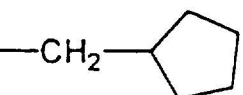
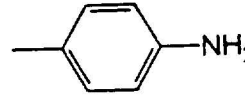
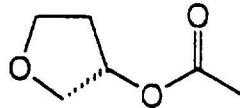
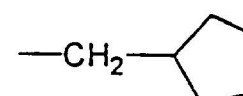
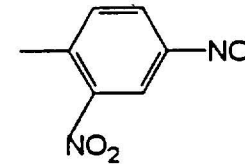
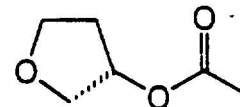
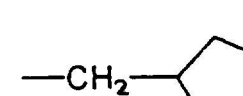
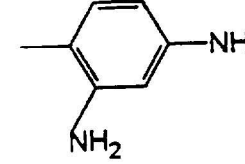
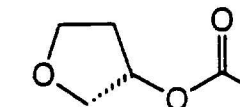
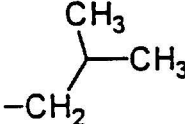
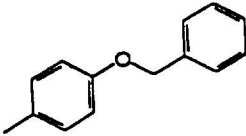
139			
140			
141			
142			
143			
144			

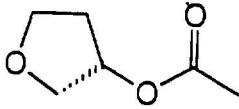
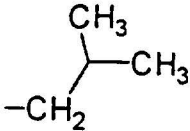
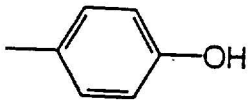
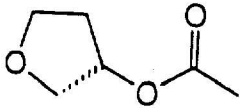
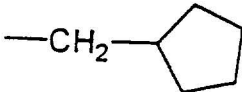
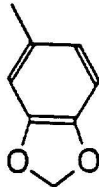
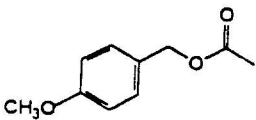
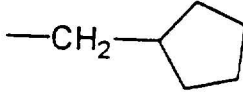
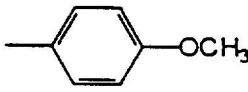
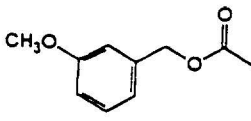
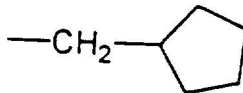
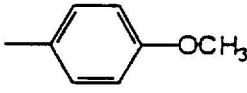
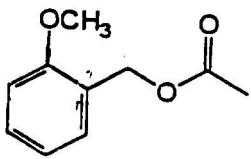
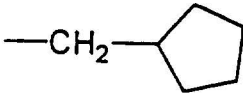
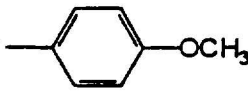
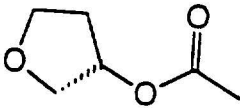
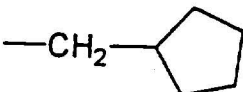
145			
146			
147			
148			
149			
150			

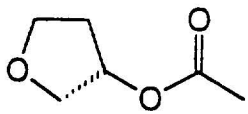
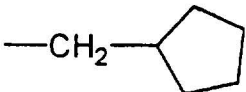
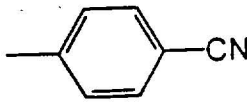
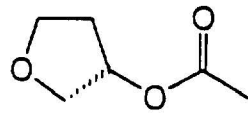
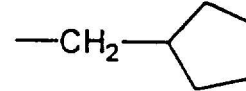
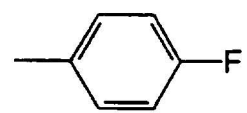
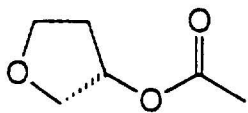
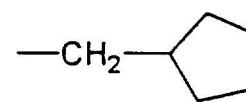
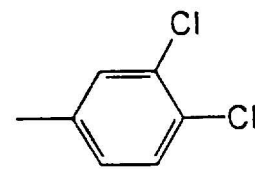
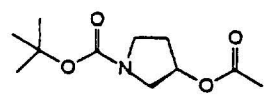
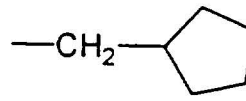
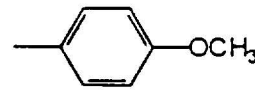
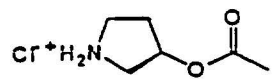
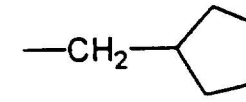
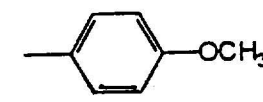
151			
152			
153			
154			
155			
156			

157			
158			
159			
160			
161			
162			

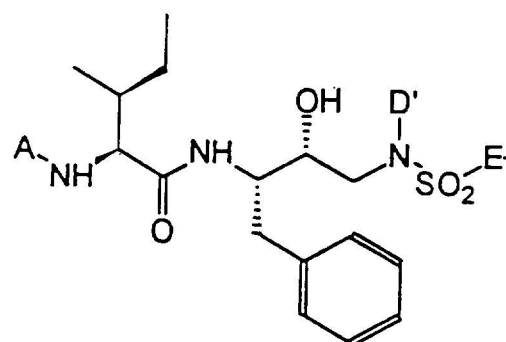
163			
164			
165			
166			
167			
168			

169			
170			
171			
172			
173			
174			

175			
176			
177			
178			
179			
180			

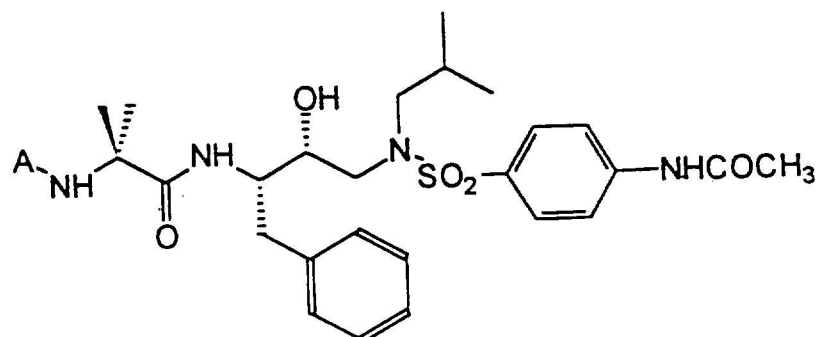
181			
182			
183			
184			
185			

III LENTELE



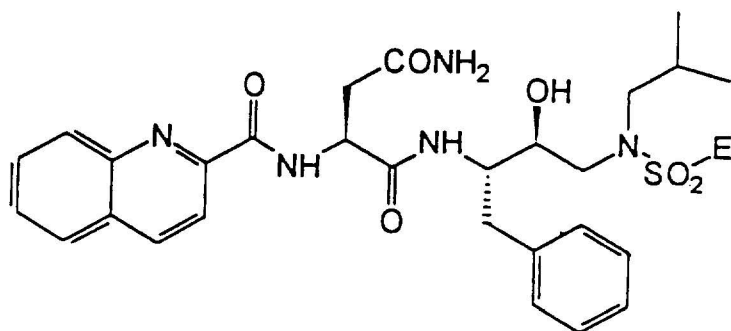
JUNGI-NYS	A	D'	E
186			
187			
188			

IV LENTELE



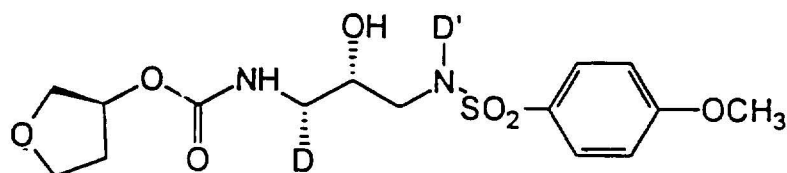
JUNGINYS	A
189	
190	

V LENTELE



JUNGINYS	E
191	(2:1)
192	
193	
194	

VI LENTELE



JUNGINYS	D	D'
195		
196		

5 Šio išradimo junginiai, kuriems teikiama pirmenybė, yra*:

10 * Kaip suprantama eiliniam šios srities specialistui, vardijant cheminius junginius, čia naudojama daug skirtingų susitarimų. Dėl galimų skirtingumų cheminės nomenklatūros srityje 1-195 šio išradimo junginių definiciją galima patikrinti pagal pateiktą I-VI lentelėse struktūrą.

15 (S)-N-1-(3-((3-Acetilamino-4-fluorobenzosulfonil)-benzil-amino)-(1S, 2 sin)-1 benzil-2-hidroksipropil)-2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas ir (S)-N-1-(3-((4-Acetilamino-3-fluorobenzosulfonil)-benzilamino)-

(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (2 junginys);

5 (S)-N-1-(3-((5-Acetilamino-3-metiltiofeno-2-sulfonil)-benzil-amino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (5 junginys);

10 (S)-N-1-(1-Benzil-3-(Benzil-(5-izoksazol-3-il-tiofeno-2-sulfonil)-amino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-((chinolin-2-karbinil)-amino)-sukcinamidas (6 junginys);

15 (S)-N-1-(3-((Benzo(1,2,5)oksadiazolo-4-sulfonil)-benzil-amino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (9 junginys);

20 N-1-(1-(S)-Benzil-3-(benzil-(3-sulfamoilbenzosulfonil)-amino)-2-(sin)-hidroksipropil)-2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (10 junginys);

25 (S)-N-1-(1-(S)-Benzil-2-(sin)-hidroksil-3-(izobutil-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-amino)-propil)-2-((chinolin-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (12 junginys);

30 (S)-N-1-(3-((4-Benzosulfoniltiofeno-2-sulfonil)-izobutil-amino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-((chinolino-2-karbinil)-amino)-sukcinamidas (13 junginys);

35 (S)-N-1-(1-(S)-Benzil-3-((4-fluorobenzosulfonil)-izobutilamino)-2-(sin)-hidroksipropil)-2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (14 junginys);

- (S)-N-1-(3-((4-Acetilamino-3-fluorobenzosulfonil)-
izobutil-amino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-
2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas
(15 junginys);
- 5 (S)-N-1-(3-((3-Acetilamino-4-fluorobenzosulfonil)-
izobutil-amino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-
2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas
(16 junginys);
- 10 (S)-N-1-(1-(S)-Benzil-3-((4-acetilaminobenzosulfonil)-
izobutilamino)-2-(sin)-hidroksipropil)-2-((chinolino-2-
karbonil)-amino)-sukcinamidas (17 junginys);
- 15 (S)-N-1-(3-((5-Acetilamino-3-metiltiofeno-2-sulfonil)-
izobutilamino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-
2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas
(18 junginys);
- 20 (S)-N-1-(3-((3-Acetilaminobenzosulfonil)-izobutil-
amino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksi-propil)-2-
((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas
(19 junginys);
- 25 (S)-N-1-(3-((Benzo(1,2,5)oksadiazolo-4-sulfonil)-
izobutilamino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-
2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas
(20 junginys);
- 30 N-1-((1S-2 sin)-1-Benzil-2-hidroksi-3-(1-izobutil-3,3-
dimetilsulfonilkarbamido)-propil)-2-((chinolino-2-
karbonil)-amino)-sukcinamidas (21 junginys);
- 35 N-1-(3-((4-Acetilaminobenzosulfonil)-izobutilamino)-
(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-1-(piridin-1-il-
metoksi-karbonil)-sukcinamidas (22 junginys);

- N-1-(3-((4-Acetilaminobenzosulfonil)-izobutilamino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksi-propil)-2-(piridin-4-il-metoksi-karbonil)-sukcinamidas (23 junginys);
- 5 N-1-(3-((4-Fluorobenzosulfonil)-izobutilamino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-(piridin-2-il-metoksi-karbonil)-sukcinamidas (26 junginys);
- 10 4-Fluoro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (35 junginys);
- 15 3,4-Dichloro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (37 junginys);
- 20 N-(4-(((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-(piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (44 junginys);
- 2,4-Dimetiltiazolo-5-sulforūgštis-(1,1-dimetil-etoksikarbonilamino)-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenilbutil)-izobutilamidas (46 junginys);
- 25 N-(4-(((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (48 junginys);
- 30 4-Fluoro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((R)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas ir
- 35 4-Fluoro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((R)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (52 junginys);

Benzo(1,2,5)oksadiazolo-5-sulforūgštis((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-(piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil)-izobutilamidas (66 junginys);

5 N-(4-(((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((R)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutil-sulfamoil-fenil)-acetamidas ir N-(4-(((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas
10 (86 junginys);

N-(2-Fluoro-5-(((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (88 junginys);
15

N-(3-(((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (91 junginys);

20 4-Fluoro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((R)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (93 junginys);

N-(4-(((sin)-2-Hidroksi-(S)-4-fenil-3-((tetrahidrofuran-(R)-3-il)-oksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (94 junginys);
25

4-Fluoro-N-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((tetrahidrofuran-(R)-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-benzosulfamidas ir 4-Fluoro-N-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((tetrahidrofuran-(S)-3-ilmetoksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-benzosulfamidas (97 junginys);
30

35 4-Fluoro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (98 junginys);

- 4-Chloro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-
tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-
izobutilbenzosulfamidas (99 junginys);
- 5 N-((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-
tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-
izobutil-4-metoksibenzosulfamidas (100 junginys);
- 10 4-Fluoro-N-(2-(sin)-hidroksi-3-((2-oksazolidon-(S)-4-
il)-metoksikarbonilamino)-4-(S)-fenil-butil)-N-
izobutilbenzosulfamidas (109 junginys);
- 15 Benzolo-1,3-disulforūgštis 1-amido 3-((2 sin, 3S)-2-
hidroksi-4-fenil-3-(3-(S)-tetrahidrofuran-3-iloksi-
karbonilamino)-butil)-izobutilamidas (112 junginys);
- 20 Furan-3-sulforūgštis (2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-
((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-
izobutilamidas (113 junginys);
- 25 N-((3-Aliloksikarbonilamino)-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-
fenil-butil)-N-ciklopentilmetil-4-fluorobenzosulfamidas
(114 junginys);
- N-Ciklopentilmetil-N-((3-etoksikarbonilamino)-(2 sin,
3S)-2-hidroksi-4-fenilbutil)-4-fluorobenzosulfamidas
(115 junginys);
- 30 4-Chloro-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-
4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-
butil)-benzosulfamidas (116 junginys);
- 35 4-Chloro-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-
4-fenil-3-(piridin-3-il-metoksikarbonil)-butil)
benzosulfamidas (118 junginys);

- N-4-(Ciklopentilmetil-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-sulfamoil)-fenil)-acetamidas (125 junginys);
- 5 3-Chloro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-benzosulfamidas (138 junginys);
- 10 4-Chloro-N-ciklopentilmetil-N-(2-(sin)-hidroksi-3-((2-oksazolidon-4-(S)-il-metil-oksikarbonilamino)-4-fenilbutil)-benzosulfonamidas (139 junginys);
- 15 N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-4-metoksi-benzosulfamidas (140 junginys);
- 20 N-((3-aliloksikarbonilamino)-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-butil)-N-ciklopentilmetil-4-metoksi-benzosulfamidas (141 junginys);
- N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-(3-piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil)-4-metoksi-benzosulfamidas (142 junginys);
- 25 Piridino-3-sulforūgštis-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilamidas, trifluoracto rūgštis druska (144 junginys);
- 30 5-Izoksazol-3-il-tiofeno-2-sulforūgštis ((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilamidas (145 junginys);
- 35 N-(4-((-Aliloksikarbonilamino)-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-butil)-ciklopentilmetilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (146 junginys);

- N-(4-(Ciklopentilmetil)-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-(piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil)-sulfamoil)-fenil)-acetamidas (147 junginys);
- 5 N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (148 junginys);
- 10 Piridino-3-sulforūgšties ciklopentilmetil-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-amidas (149 junginys);
- 15 Piperidino-1-sulforūgšties ((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilamidas (150 junginys);
- 20 N-4-((-sin)-Hidroksi-3-((2-metoksimetil-aliloksi-karbonilamino)-4-(S)-fenil-butil)-izobutil-sulfamoil)-fenil)-acetamidas (155 junginys);
- 25 1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indolo-6-sulforūgšties ((aliloksikarbonilamino)-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-butil)-ciklopentil-metilamidas (156 junginys);
- 30 1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indolo-6-sulforūgšties ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-amidas (157 junginys);
- N-Cikloheksilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-4-metoksi-benzosulfamidas (158 junginys);
- 35 N-Cikloheksilmetil-4-fluoro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (159 junginys);

- N-(4-(Cikloheksilmetil)-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-sulfamoilfenil)-acetamidas (160 junginys);
- 5 N-((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-(piridin-4-il-metoksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-4-metoksi-benzosulfamidas (163 junginys);
- 10 N-((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((sin)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-4-metoksi-benzosulfamidas (165 junginys);
- 15 N-ciklopentilmetil-4-hidroksi-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-(piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (166 junginys);
- 20 N-((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-4-nitrobenzosulfamidas (167 junginys);
- 25 4-Amino-N-((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-benzosulfanidas (168 junginys);
- 30 N-Ciklopentilmetil-4-hidroksi-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (169 junginys);
- 35 N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-4-nitrobenzosulfamidas (170 junginys);
- 4-Amino-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (171 junginys);

- 2,4-Diamino-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksi-karbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (173 junginys);
- 5 4-Hidroksi-N-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (175 junginys);
- 10 N-Ciklopentilmetil-4-fluoro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (182 junginys);
- 15 3,4-Dichloro-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (183 junginys);
- 20 Benziloksikarbonil-(L)-izoleucino-N-(5-((3-amino(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenilbutil)-izobutil-sulfamoil)-2-fluorofenil)-acetamidas (187 junginys);
- 25 N-((2 sin, 3S)-4-Cikloheksil-2-hidroksi-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-ciklopentilmetil-4-metoksibenzosulfamidas (195 junginys);
- Labiau tinkami šio išradimo junginiai yra:
- 30 (S)-N-1-(1-(S)-Benzil-2-(sin)-hidroksil-3-(izobutil-(5-piridin-2-sulfonil)-amino)-propil)-2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (12 junginys);
- 35 (S)-N-1-(1-(S)-Benzil-3-((4-fluoro-benzosulfonil)-izobutil-amino)-2-(sin)-hidroksipropil)-2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (14 junginys);

- (S)-N-1-(3-((4-Acetilamino-3-fluorobenzosulfonyl)-
izobutil-amino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-
2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas
5 (15 junginys);
- (S)-N-1-(3-((Benzo(1,2,5)oksadiazolo-4-sulfonyl)-
izobutil-amino)-(1S, 2 sin)-1-benzil-2-hidroksi-
propil)-2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas
10 (20 junginys);
- N-1-((1S, 2 sin)-1-Benzil-2-hidroksi-3-(1-izobutil-3,3-
dimetilsulfonylkarbamido)-propil)-2-((chinolino-2-
karbonil)-amino)-sukcinamidas (21 junginys);
15
- N-(4-(((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetra-
hidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutil-
sulfamoil)-fenil)-acetamidas (48 junginys);
- 20 N-((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahydro-
furan-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-4-
metoksi-benzosulfamidas (100 junginys);
- 4-Chloro-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-
25 4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-
butil)-benzosulfamidas (116 junginys);
- N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-
((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-4-
30 metoksibenzosulfamidas (140 junginys);
- N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-
(3-piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil)-4-
metoksibenzosulfamidas (142 junginys);
35

- N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (148 junginys);
- 5 N-Cikloheksilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-4-metoksibenzosulfamidas (158 junginys);
- 10 N-(4-(Cikloheksilmetil)-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-sulfamoilfenil)-acetamidas (160 junginys);
- 15 N-ciklopentilmetil-4-hidroksi-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-(piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (166 junginys);
- 20 4-Amino-N-((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-benzosulfanidas (168 junginys);
- 4-Amino-ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (171 junginys);
- 25 2,4-Diamino-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksi-karbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (173 junginys);
- 30 4-Hidroksi-N-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (175 junginys); ir
- 35 N-((2 sin, 3S)-4-Cikloheksil-2-hidroksi-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-ciklopentilmetil-4-metoksibenzosulfamidas (195 junginys).

Šie išradimo sulfamidai gali būti sintezuoti, panaudojant įprastus būdus. Naudinga, kad šie junginiai yra patogiai sintezuojami iš lengvai gaunamų pradinių medžiagų.

5

Šio išradimo junginiai yra tarp greičiausiai sintezuojamų žinomų ŽIV proteazės inhibitorių. Iki šiol aprašyti ŽIV proteazės inhibitoriai dažnai turi keturis arba daugiau chiralinių centrų, daug peptidinių jungčių ir/arba jiems reikalingi atmosferai jautrūs reagentai (tokie kaip metaloorganiniai kompleksai), kad būtų atlikta jų sintezė. Santykinis paprastumas, su kuriuo šio išradimo junginiai sintezuojami, rodo didžiulį šių jungčių gamybos plačiu mastu pranašumą.

15

Apskritai I formulės sulfamidai yra patogiai gaunami iš α -amino rūgščių darinių, turinčių bendrą formulę $A-(B)_x-NH-CH(D)-COOH$, kurioje A, B, X ir D yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, arba gali būti patogiai gauti iš komerciškai turimų α -amino rūgščių darinių, panaudojant žinomus būdus. Žiūr., pvz., T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons (1991). Nors šis išradimas numato tokių pradinių medžiagų raceminių mišinių panaudojimą, kai $x=0$, yra vienintelis enantijomeras S konfigūracijoje, kuriam teiktina pirmenybė.

25

Panaudojant žinomus būdus, bendros formulės $A-(B)_x-NH-CH(D)-COOH$ α -amino rūgšties darinys gali būti lengvai paverčiamas bendros formulės $A-(B)_x-NH-CH(D)-CO-CH_2-X$ junginiu, kurioje X yra liekanti grupė, kuri tinkamai aktyvuoja α -anglį (t.y. daro metilena jautriu nukleofiliniam poveikiui), aminoketono dariniu. Tinkamos liekančios grupės yra gerai žinomos šioje srityje ir apima halogenidus ir sulfonatus, tokius kaip metansulfonata, trifluor-metansulfonata arba 4-toluensulfonata, X taip pat gali

30

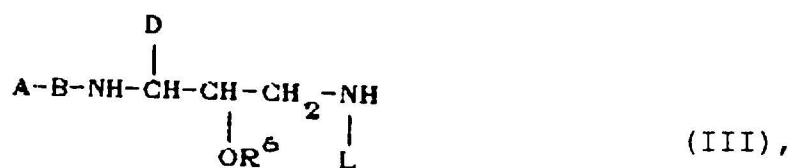
35

- būti hidroksilas, kuris *in situ* paverčiamas liekančia grupe (pvz., paveikiant trialkil- arba triarilfosfinu, dalyvaujant dialkilazodikarboksilatui. Tokių amino ketono darinių gavimo būdai taip pat yra gerai žinomi
- 5 šios srities specialistams (žiūr., pvz., S.J. Fittkau, J. Prakt. Chem., 315, p. 1037 (1973)). Alternatyviai žinomi aminoketono dariniai komerciškai turimi (pvz., iš Bachem Biosciences, Inc., Philadelphia, Pennsylvania).
- 10 Aminoketono darinys paskui gali būti redukuotas į atitinkamą aminoalkoholį, aprašomą formule $A-(B)_x-NH-CH(D)-CH(OH)-CH_2-X$. Eiliniam šios srities specialistui žinoma daug būdų redukuoti aminoketono
- 15 darinius, tokius kaip $A-(B)_x-NH-CH(D)-CO-CH_2-X$, (Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations", pp. 527-547, VCH Publishers, Inc.® 1989 ir ten cituojama literatūra). Tinkamesnis reduktorius yra natrio boro vandenilis. Redukcijos reakcija vykdoma maždaug nuo
- 20 $-40^{\circ}C$ iki $40^{\circ}C$ temperatūroje (geriau apie $0^{\circ}C-20^{\circ}C$) tinkamoje tirpiklio sistemoje, tokioje kaip, pvz., vandeninis tetrahidrofurano tirpalas arba grynas tetrahidrofuranas arba žemesnysis alkoholis, toks kaip metanolis arba etanolis. Nors šis išradimas numato tiek
- 25 stereospecifinę, tiek nestereospecifinę aminoketono darinio $A-(B)_x-NH-CH(D)-CO-CH_2-X$ redukciją, tinkamesnė yra stereoselektyvi redukcija. Stereoselektvyvi redukcija gali būti atlikta, naudojant chiralinius reagentus, žinomus šioje srityje. Šiame išradime
- 30 stereoselektyvi redukcija gali būti patogiai įvykdyta, pvz., chelatų nesudarančiose sąlygose, kur naujai susidariusios hidroksilo grupės chiralinė indukcija yra nustatoma D grupės stereochemija (pvz., Felkin-Ahn hidrido pridėjimas). Mes ypač teikiame pirmenybę
- 35 stereoselektyviai redukcijai, kur gaunama hidroksilo grupė yra sin padėtyje grupės D atžvilgiu. Mes atradome, kad kai hidroksilo grupė yra sin grupei D,

galutinis sulfamido produktas yra stipresnis ŽIV proteazės inhibitorius negu antidiastereomeras.

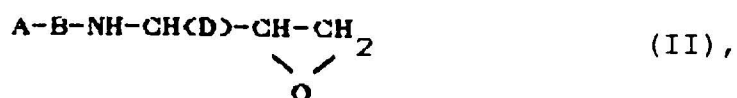
5 Aminoalkoholio hidroksilo grupė gali būti apsaugota bet kuria žinoma deguonies apsaugine grupe (tokia kaip trialkilsililo, benzilo arba alkiloksimetilo), kad duotų apsaugotą aminoalkoholį, aprašomą formule $A-(B)_x-NH-CH(D)-C(OR^6)-CH_2-X$, kurioje R^6 yra H arba bet kuri tinkama hidroksilo apsauginė grupė. Kelios naudingos apsauginės grupės yra aprašytos T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley and Sons (1991).

15 Po to aminoalkoholis gali būti paveiktas nukleofiliniu amino junginiu, kad sudarytų III formulės tarpinį produktą:



kurioje D ir R^6 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, o L yra arba D' (aprašytas I formulės junginiams), arba vandenilis.

20 Pagal ypač naudingą sintezės schemą vienalaikė metileno aktyvacija ir alkoholio apsaugojimas gali būti atliktas, sudarant N-apsaugotą amino epoksidą iš deguonies ir jo gretimo metileno, kad būtų gautas II formulės tarpinis produktas



30 kurioje A, B ir D yra tokie, kaip apibrėžti I formulės junginiams. Tinkamos tirpiklio sistemos N-apsaugoto amino epoksido gavimui apima etanolį, metanolį, izopropanolį, tetrahidrofuraną, dioksaną, dimetilformamidą ir pan. (įskaitant ir jų mišinius). Tinkamos

bazės epoksido gavimui yra šarminio metalo hidroksidai, kalio t-butoksidai, DBU ir pan. Bazė, kuriai reikėtų teikti pirmenybę, yra kalio hidroksidas.

- 5 N-apsaugoto aminoepoksido arba kitų tinkamų aktyvuotų tarpinių produktų reakcija su aminu yra atliekama be tirpiklio arba esant poliariniam tirpikliui, tokiam kaip žemesnieji alkoholiai, vanduo, dimetilformamidas arba dimetilsulfoksidai, sistemai. Reakciją patogų
- 10 vykdyti apie 0°C - 120°C temperatūroje, geriau apie 20°C - 100°C . Alternatyviai reakcija gali būti vykdoma, dalyvaujant aktyvatoriui, tokiam kaip aktyvuotas aliuminio oksidas, inertiniame tirpiklyje, geriau eteriame, tokiam kaip dietilo eteris, tetrahidro-
- 15 furanas, dioksanas arba tretbutilmetilo eteris, patogų temperatūroje maždaug nuo kambario temperatūros iki maždaug 110°C , kaip aprašyta Posner and Rogers, J. Am. Chem. Soc., 99, p. 8208 (1977). Kiti aktyvatoriai apima žemesnius trialkilaliuminius, tokius kaip
- 20 trietilaliuminis, arba dialkilaliuminio halogenidus, tokius kaip dietilaliuminio chloridas (Overman and Flippin, Tetrahedron Letters, p. 195 (1981)). Reakcijos, dalyvaujant šioms junginiams, yra patogiai vykdomos inertiniuose tirpikliuose, tokiuose kaip
- 25 dichlorometanas, 1,2-dichloroetanas, toluenas arba acetonitrilas, temperatūroje tarp maždaug 0°C ir maždaug 110°C . Kiti liekančių grupių išstūmimo arba epoksidų atidarymo su aminais ar jų ekvivalentais, tokiais kaip azidai arba trimetilsililo cianidas,
- 30 metodai (Gassman and Guggenheim, J. Am. Chem. Soc. 104, p. 5849 (1982)), yra žinomi eiliniam šios srities specialistui.

- 35 II ir III formulės junginiai ir jų funkcionaliai apsaugoti dariniai yra naudingi kaip tarpiniai produktai I formulės junginių gavimui. Tais atvejais, kai L yra D', III formulės junginiai gali būti paversti

I formulės junginiais reakcija su sulfonilu aktyvuotais junginiais, kad sudarytų sulfamidus, sulfonilkarbamidus, tiokatbamatus ir pan. Metodai sulfonilu aktyvuotų junginių gavimui yra žinomi eiliniam šios srities specialistui. Būdinga, kad sulfonilo halogenidai yra naudojami sulfamidų gavimui. Daug sulfonilo halogenidų yra komerciškai turimi, kiti gali būti lengvai gauti, panaudojant visuotinai priimtus sintetinius būdus (Gilbert, E.E. "Recent Developments in Preparative Sulfonation and Sulfation" Synthesis 1969; 3 (1969) ir ten cituojama literatūra; Hofman, R.V. "M-Trifluoromethylbenzenesulfonyl Chloride" Org. Synth. Coll. Vol. VII, John Wiley and Sons (1990); Hartman, G.D. ir kt. "4-Substituted Thiophene and Furan-2-sulfonamides as Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors" J. Med. Chem., 35, p. 3822 (1992) ir literatūra, cituojama ten). Sulfonilo karbamidai yra paprastai gaunami amino reakcija su sulfonilo chloridu arba tinkamu ekvivalentu, tokiu kaip sulfonil-bis-imidazolu arba sulfonil-bis-N-metilo imidazolu, kad tiokarbamatai yra gaunami alkoholio reakcija su sulfonilo chloridu arba tinkamu ekvivalentu, tokiu kaip sulfonil-bis-imidazolas arba sulfonil-bis-N-metilo imidazolas.

III formulės junginių atveju, kai L yra vandenilis, gauto pirminio amino pavertimas į antrinį aminą gali būti vykdomas žinomais būdais. Tokie būdai apima alkilo sulfonato reakciją su alkilo halogenidu arba redukcini alkilinią su aldehidu arba karboksilo rūgštimi ar jos aktyvuotu dariniu, panaudojant, pvz., katalitinį hidrinimą arba natrio cianoboro vandenilį (Borch ir kt., J. Am. Chem. Soc., 93, p. 2897 (1971)). Alternatyviai pirminis aminas gali būti acilintas, po to redukuotas su boranu ar kitu tinkamu reduktoriumi, pvz., kaip aprašyta Cushman ir kt., J. Org. Chem., 56, p. 4161 (1991)). Šis būdas ypač naudingas II formulės

junginiuose, kur B nėra, o A yra apsauginė grupė, tokia kaip tret- butoksi-karbonil (Boc) arba benziloksi-karbonil (Cbz).

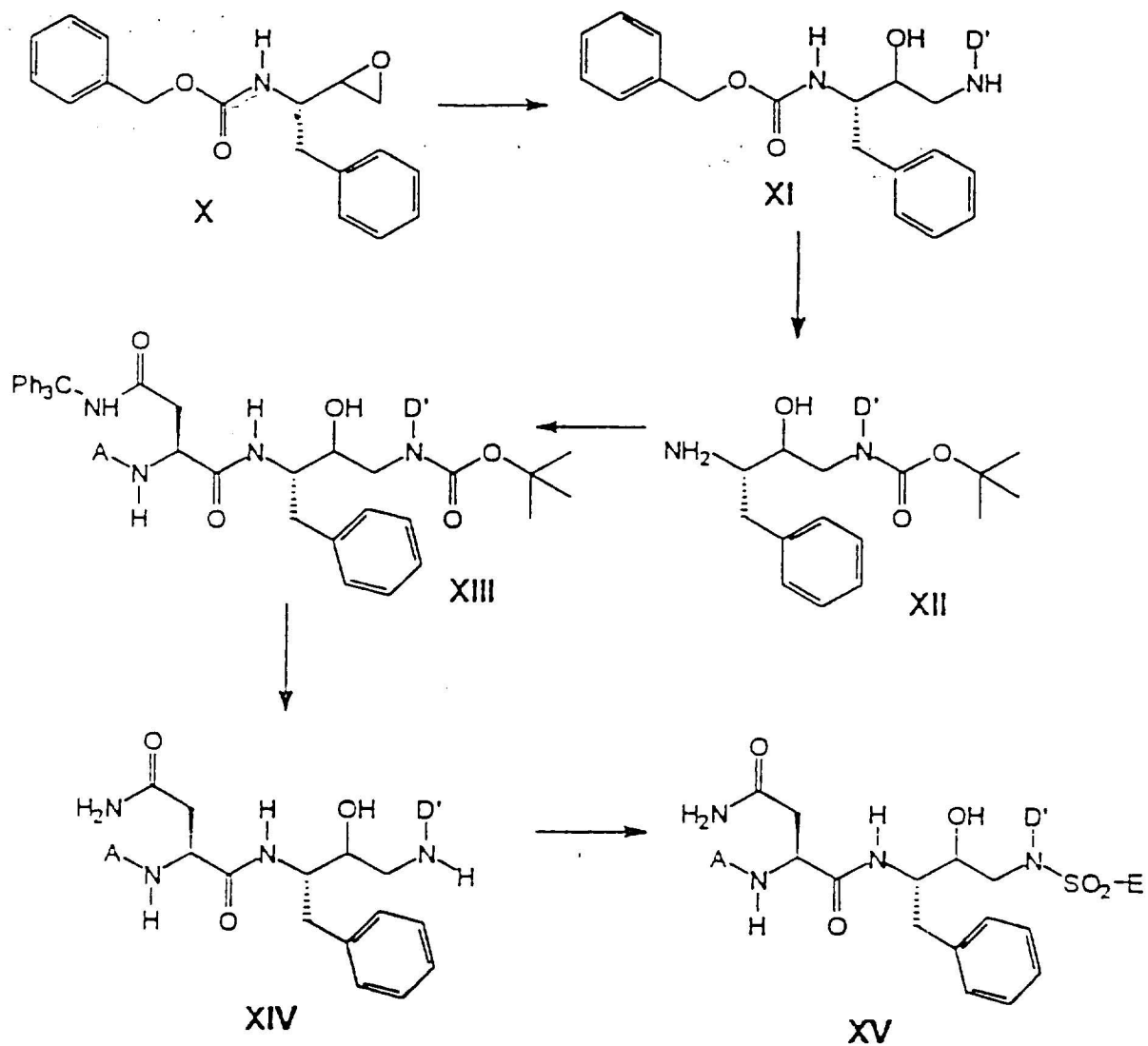
- 5 Jei konkretaus I formulės junginio kintamasis A yra nuimama apsauginė grupė, šios grupės nuėmimas ir gauto amino reakcija su tinkamu aktyvuotu reagentu naudingai duos skirtingą I formulės junginį. Pvz., reakcija su aktyvuotu karboksilatu, tokiu kaip acilo halogenidas
- 10 (pvz., rūgšties fluoridai, rūgšties chloridai ir rūgšties bromidai), aktyvuotas esteris, toks kaip nitrofenilo esteris arba 1-hidroksisukcinimido (HOSu) esteris, anhidridas, toks kaip simetrinis anhidridas arba izobutilo anhidridas arba mišrūs anglies-fosforo
- 15 arba anglies-fosfino anhidridai, duos atitinkamą amidą. Karbamidai gali būti gauti reakcija su izocianatais arba aminais, dalyvaujant bis-aktyvuotiems anglies rūgšties dariniams, tokiems kaip fosgenas arba karbonildiimidazolas. Karbamatus galima gauti reakcija
- 20 su chlorokarbonatais, su karbonatais, esterifikuotais su liekančiomis grupėmis, tokiomis kaip 1-hidroksi-benzotriazolas (HOBt) arba HOSu, arba su alkoholiais, dalyvaujant bis aktyvuotiems anglies rūgšties dariniams, tokiems kaip fosgenas arba karbonil-
- 25 diimidazolas. Greitai bus suprantama, kad būtų palengvintos specifinės reakcijos, gali reikėti apsaugoti vieną ar daugiau potencialiai reaktyvių grupių, po to jas išstumiant. Tokios reakcijos schemų, nurodytų aukščiau, modifikacijos yra vidutinių įgūdžių
- 30 šioje srityje ribose.

- Jei konkretaus I formulės junginio kintamojo B nėra, o šio junginio kintamasis A reiškia nuimamą apsauginę grupę, tai A nuėmimas, po to gauto amino reakcija su
- 35 aminorūgštimi arba tinkamai N-apsaugotu jos dariniu, po to laisvo α -amino, jei yra, reakcija, kaip aprašyta aukščiau, duos kitą I formulės junginį. Aminorūgščių ir

jų darinių pridėjimas atliekamas žinomais peptidų sintezės būdais. Kai kurie iš šių būdų išdėstyti Bodanszky and Bodanszky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlin, Germany (1984) ir
5 "The Peptides", Gross and Meinhofer (Eds); Academic Press, 1979, Vols. I-III, kurie čia naudojami.

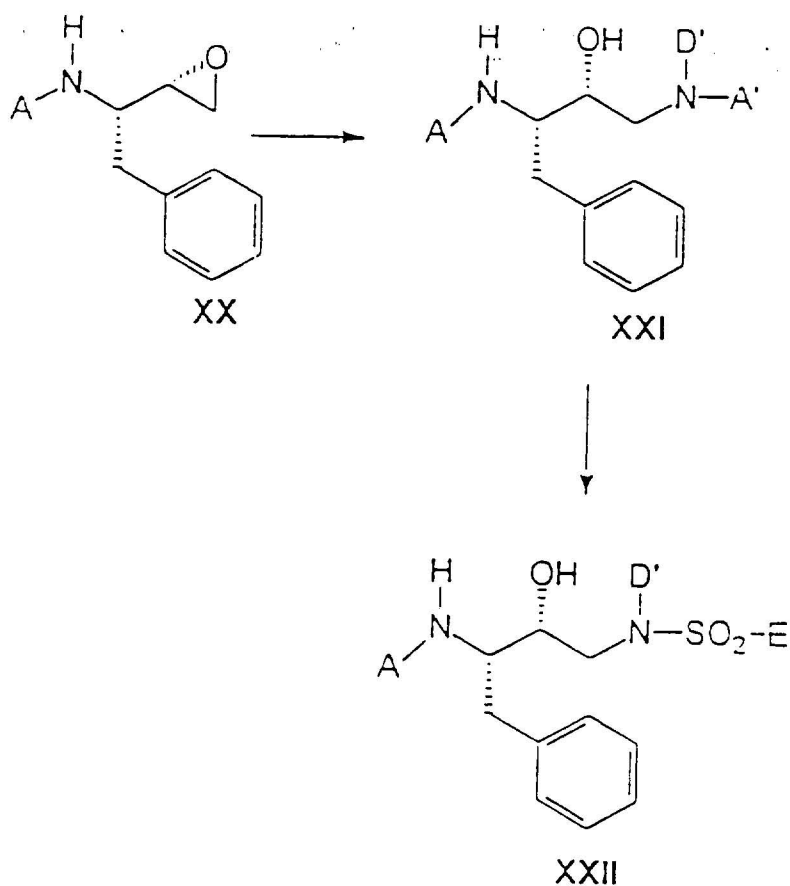
Peptidų sintezės tirpalo fazei būdinga, kad aminorūgšties α -aminas, kurį reikia prijungti, yra
10 apsaugojamas Boc, Cbz, aliloksikarbonilu (Alloc) arba 9-fluorenilmetoksikarbonilu (Fmoc), tuo tarpu laisvas karboksilas yra aktyvuojamas reakcija su karbodiimidu, tokiu kaip dicikloheksilkarbodiimidu (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridu
15 (EDC) arba diizopropilkarbodiimidu (DIC), paprastai dalyvaujant katalizatoriui, tokiam kaip HOBT, HOSu, arba dimetilaminopiridinui (DMAP). Kiti būdai, pagal kuriuos einama per aktyvuotų esterių, rūgšties halogenidų, fermentu aktyvuotų aminorūgščių ir anhidridų,
20 įskaitant N-karboksi-anhidridus, simetrinius anhidridus, anglies-fosfino ir anglies-fosforo anhidridus, tarpinius produktus, yra tinkami taip pat. Kai peptidas sudarytas, apsauginės grupės gali būti nuimtos būdais, aprašytais literatūroje, kuri nurodyta aukščiau,
25 tokiais kaip hidrinimas, dalyvaujant paladžio, platinos arba radžio katalizatoriui, apdorojimas natriu skystame amoniake, druskos, fluoro vandenilio, bromo vandenilio, skruzdžių, trifluormetansulfoninėje arba trifluoracto rūgštimi, antriniu aminu, fluorido jonu, trimetilsililo
30 halogenidu, įskaitant bromidą ir jodidą, arba šarmu.

Viena ypač naudinga XV formulės sulfamidų gamybos sintetinė schema yra parodyta žemiau:



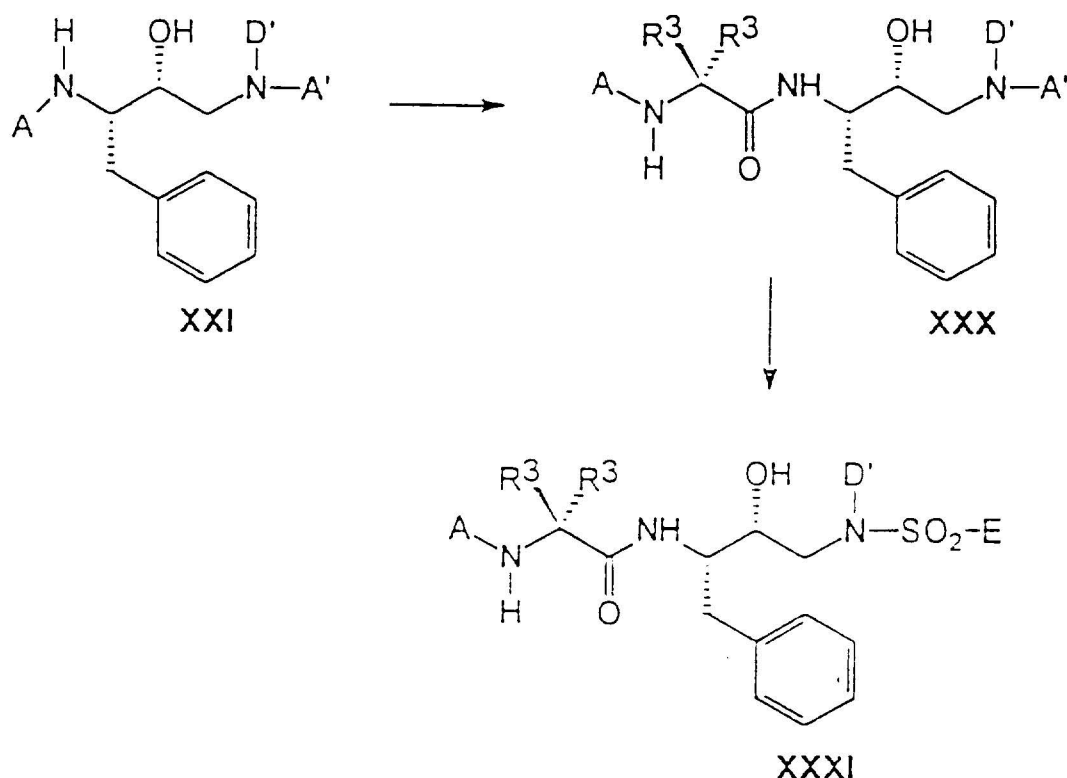
X formulės junginiai gali būti naudingai sintezuojami iš greitai gaunamų pradinių medžiagų (žiūr., D.P. Getman, J. Med. Chem., 36, p. 288 (1993)). Kiekviena aukščiau pateiktos sintetinės schemos stadija gali būti atlikta, kaip bendrai aprašyta aukščiau.

Ypač naudinga sintetinė schema tinkamesnių XXII formulės sulfamidų gamybai yra parodyta žemiau:



XX formulės junginiai gali būti sintezuoti iš greitai gaunamų pradinių medžiagų (žiūr. B.E. Evans ir kt., J. Org. Chem., 50, p. 4615 (1985)). Kiekviena aukščiau pateiktos sintetinės schemos stadija gali būti atliekama, kaip bendrai aprašyta aukščiau.

Pavertus XX formulės junginį XXI formulės junginiu, kaip smulkiai nurodyta priešeinančioje reakcijos scheme, XXI formulės junginys alternatyviai gali būti paveikiamas aminorūgštimi arba aminorūgšties dariniu, kaip bendrai aprašyta aukščiau, kad būtų gautas tinkamesnis XXXI formulės junginys. Ypač naudinga sintezės schema, naudojanti šią strategiją, yra išdėstyta žemiau:



Kaip bus suprantama įgudusiam šioje srityje, aukščiau
apteiktos sintetinės schemos neapima visų galimų būdų
sintezuoti šiame išradime aprašomus junginius,
įeinančius į išradimo apibrėžtį. Kiti tokie būdai bus
5 akivaizdūs eiliniam šios srities specialistui.

Šio išradimo junginiai gali būti modifikuoti, pridedant
atitinkamas funkcines grupes, kad būtų padidintos
selektyvios biologinės savybės. Tokios modifikacijos
10 žinomos šioje srityje ir apima modifikacijas, kurios
padidina biologinį išsiskverbimą į duotą biologinę
sistemą (pvz., kraują, limfinę sistemą, centrinę nervų
sistemą), padidina oralinį tinkamumą, padidina tirpumą,
kad būtų galimas injekcijų įvedimas, keičia metabolizmą
15 ir keičia išskyrimo greitį.

I formulės junginiai skiriasi geresne galimybe slopinti
ŽIV proteazės aktyvumą ir virusinę replikaciją. Mes
tikime, kad tai yra dėl specifinių erdvinų ir
20 elektroninių sąveikų tarp proteazės ir I formulės
junginių. Šis įsitikinimas kyla iš mūsų atliktos
struktūrinių bazių analizės I formulės junginių
aktyvumui nustatyti, atsižvelgiant į žinomas ŽIV
proteazės ir susijusių inhibitorių kristalų struktūras,
25 tokias kaip struktūra, aprašyta Miller et al.
"Structure of Complex of Synthetic HIV-1 Protease with
a Substrate-Based inhibitor at 23 Å Resolutionn,
Science, v.246, pp. 1149-1152 (1989), kuri yra čia
cituojama, kaip ir struktūros, nustatytos mūsų
30 laboratorijoje. Pagal šias struktūras ŽIV aspartilo
proteazės aktyvus centras yra apibrėžiamas giliu
plyšiu, turinčiu posrites įvairių proteazės substrato
šoninių grandinių išsidėstymui- vadinamas P_1 - P_n ir
 P_1' - P_n' pagal visuotinai priimtą proteazės nomenklatūrą.
35 Plyšio centre yra du asparagino rūgšties likučiai
(Asp25 ir Asp25' pagal Miller ir kt. numeravimo
sistemą), kaip būdinga žinomų aspartilo proteazių

aktyviam centrui, kurie, kaip tikimasi, yra katalitiniai fermento likučiai. Plyšis yra padengtas dviem C_2 -simetriškai išsidėsčiusiais viename gale pritvirtintais "dangteliais", kurie taip pat tiesiogiai arba netiesiogiai sąveikauja su substratais.

Mes tikime, kad I formulės junginių pakaitai A, D, D' ir E jungiasi su ŽIV proteaze hidrofobinėmis jėgomis fermento jungiančiose srityse. Mes taip pat tikime, kad sulfamido grupės vandenilis tvirtai prisiriša prie vandens molekulės, laikomos vandenilinėmis jungtimis prie proteazės "dangtelių" ("prisijungusi vandens molekulė", vandens molekulė 511, pagal Miller ir kt. numeracijos sistemą).

Atsižvelgiant į aprašytus išradimus, alternatyvus šio išradimo įgyvendinimas skirtas naujiems ŽIV proteazės inhibitoriams, pasižymintiems tam tikromis struktūrinėmis ir fizikinėmis-cheminėmis savybėmis. Mes išradome, kad junginiai, pasižymintys tokia nauja savybių kombinacija, yra nepaprastai efektyvūs ŽIV proteazės inhibitoriai:

(1) pirma ir antra vandenilinės jungties akceptoriaus dalys, iš kurių bent viena yra labiau poliarizuojama negu karbonilas, minėtoms dalims esant tapačioms arba skirtingoms, sugeba sudaryti vandenilinę jungtį su prie ŽIV aspartilo proteazės prisijungusios vandens molekulės vandenilio atomais, kai junginys yra surištas su minėta ŽIV aspartilo proteaze;

(2) dalys, kurios jungiasi su minėtos ŽIV aspartilo proteazės P_1 ir P'_1 jungiančiomis sritimis, kai šis junginys yra su ja surištas, yra iš esmės hidrofobinės;

(3) trečia vandenilinę jungtį sudaranti dalis, kuri gali būti vandenilinės jungties donoras arba

akceptorius, sugeba tuo pat metu sudaryti vandenilinę jungtį su minėtos ŽIV aspartilo proteazės Asp25 ir Asp25', kai junginys yra su ja surištas;

5 (4) papildomas užimtas erdvės tūris yra mažiausiai 100 Å³, kai junginys yra surištas su minėtos ŽIV aspartilo proteazės aktyviu centru, minėtai erdvei persidengiant su tūriu erdvės, kuri būtų užpildyta natyviu minėtos ŽIV aspartilo proteazės arba jos
10 nehidrolizuojamo izostero substratu;

(5) šio junginio prisijungimo prie minėtos ŽIV aspartilo proteazės aktyvacijos energija ne didesnė kaip 10 kkal/mol; ir

15 (6) visų elektrostadinių sąveikų tarp junginio ir proteazės sumos, kai junginys yra surištas su minėta ŽIV aspartilo proteaze, entalpinis indėlis yra neutralus arba palankus.

20 Junginiai, pasižymintys aukščiau nurodytomis savybėmis, gali būti lengvai identifikuojami arba sukuriami vidutinio šios srities specialisto, panaudojant cheminių samprotavimų ir skaičiavimų būdus. Pvz., vidutinių
25 iğūdžių specialistas greitai gali identifikuoti arba parinkti vandenilinę jungtį sudarančias arba hidrofobines dalis ar grupes, reikalingas pagal (1)-(3) savybes, tuo tarpu (4)-(6) savybės gali būti nustatytos, naudojant gerai žinomus molekulių
30 struktūrinių (pvz., konformacinių) ir energetinių savybių nustatyme skaičiavimo būdus.

Be to, junginiai, besiskiriantys (1)-(6) savybėmis, išvardintomis aukščiau, gali būti gauti, panaudojant
35 bet kurią visuotinai priimtą būdą, įskaitant cheminę sintezę ir natūralų produktų išsiskyrimą. Mes teikiame

pirmenybę sintetinių schemų, smulkiai išdėstyta aukščiau I formulės junginiams, panaudojimui.

5 Mes atskleidėme, kad kai ŽIV protezės inhibitorius sudaro vandenilinę jungtį su prisijungusia vandens molekule per dvi vandenilį prisijungiančias dalis, iš kurių bent viena yra labiau poliarizuojama negu karbonilas, šių junginių sugebėjimas slopinti ŽIV proteazės aktyvumą smarkiai pagerinamas, lyginant su
10 įprastais ŽIV proteazės inhibitoriais.

Nenorėdami apsiriboti teorija, mes tikime, kad stipri vandenilinė jungtis, kuri susidaro tarp prisijungusios vandens molekulės ir dviejų vandenilį prisijungiančių
15 dalių, iš kurių bent viena yra labiau poliarizuojama negu karbonilas, mažina bendrą inhibitoriaus aktyvacijos energiją. Dauguma ŽIV proteazės inhibitorių, žinomų šioje srityje, naudoja tik karbonilo grupes vandenilio prijungimui prie prisijungusios vandens
20 molekulės ir, tuo būdu, yra blogesni už šio išradimo inhibitorius. Mes tikime, kad padidinta poliarizacija, kuri gaunama dėl didelio labai poliarizuojamos vandenilinės jungties dipolinio momento (palyginus su karbonilo dalies dipoliniu momentu), sudaro stipresnę
25 ir glaudesnę vandenilinę jungtį su prisijungusia vandens molekule. Mes teikiame pirmenybę keturvalentės oksiduotos sieros, šešiavalentės oksiduotos sieros ir penkiavalenčio oksiduoto fosforo, kaip labai poliarizuojamos vandenilinę jungtį sudarančios dalies, panaudojimui. Keturvalentė oksiduota siera ir
30 šešiavalentė oksiduota siera labiau tinka kaip labai poliarizuojamos vandenilinę jungtį sudarančios dalys. O labiausiai tinkama yra šešiavalentė oksiduota siera ($-SO_2-$).

35

Mes atradome, kad kai labai poliarizuota vandenilį prisijungianti dalis yra sulfamidas, bendra inhibito-

riaus aktyvacijos energija yra ypač maža. Mes tikime, kad šis padidintas stabilumas yra dėl ypatingų sulfamido S-N jungties konformacinių charakteristikų. Būtent, sulfamido S-N jungtis egzistuoja tik dviejuose mažos energijos rotameruose (žiūr. J.B. Nicholas et. al., J. Phvs. Chem., 95, p. 9803 (1991) ir R.D. Bindal ir kt. J. Am. Chem. Soc., 112, p. 7861 (1990)). Dėl to ši molekulės dalis įjungžiama į tinkamą konformaciją, kur vienas arba du labai poliarizuotos S=O deguonies atomai gali būti įtraukti į vandenilinės jungties sudarymo sąveikas su prisijungusia vandens molekule.

Likusios penkios struktūrinės ir fizikinės-cheminės savybės, pakartotinai cituojamos čia (t.y., (2) - (6) savybės) yra apskritai pripažintos šioje srityje, kaip pagerinančios junginio sugebėjimą konkurentiškai inhibuoti ŽIV proteazės aktyvumą. Nors yra kelios kitos savybės, didinančios inhibicinį sugebėjimą (tokios kaip inhibitoriaus pagrindo prijungimas prie fermento), mes atskleidėme, kad penkių aukščiau pacituotų elementų kombinacija kartu su nauja (1) savybe apibūdina efektyvius ŽIV proteazės inhibitorius.

Apskritai atskiro proteazės inhibitoriaus aktyvacijos energija mažėja, kada hidrofobinės dalys inhibitoriuje yra išdėstytos taip, kad susijungtų su fermento hidrofobinėmis jungiančiomis sritimis. ŽIV-1 proteazės atveju P_1 ir P_1' jungiančių sričių išsidėstymas ir prigimtis yra žinomi vidutiniam šios srities specialistui (žiūr., pvz., M. Miller et al darba, cituotą aukščiau). Iš esmės hidrofobinės šoninės grandinės, kurios atitinka gerai apibrėžtas P_1 ir P_1' jungiančias sritis, yra taip pat žinomos šio srities specialistams. Tinkamesnės šoninės grandinės yra išdėstytos fermento 4 Å viduje, kai junginiai su ŽIV proteaze. Tinkamesnės hidrofobinės šoninės grandinės apima tas, kurios iš esmės panašios į hidrofobinių

natūralių ir nenatūralių α -amino rūgščių, įskaitant alaminą, valiną, leuciną, izoleuciną, metioniną, fenilalaniną, α -amino izosviesto rūgštį, aloizoleuciną, tiroziną ir triptofaną, šonines grandines. Kur šios
5 šoninės grandinės dalis liečiasi su dideliu tirpiklio kiekiu arba kyšo iš fermento, nėra laikoma, kad ji yra visiškai P_1 ar P_1' viduje ir gali turėti toje vietoje poliarinę funkcinę grupę, tokią kaip jonizuotas aminos.

10 Šioje srityje taip pat yra nustatyta, kad hidroksilo grupės buvimas vandenilinėje jungtyje prie dviejų katalitinių ŽIV proteazės asparagino rūgšties likučių (Asp25 ir Asp25') yra svarbi ŽIV proteazės efektyvaus inhibitoriaus savybė (žiūr., pvz., R. Bone et al.,
15 "X-ray Crystal Structure of the ŽIV Protease Complex with L-700, 417, an Inhibitor with Pseudo C_2 Symmetry", J. Am. Chem. Soc., 113, pp. 9382-84 (1991)). Toliau suprantama, kad Asp-prisijungiančios vandenilinės jungties dalies geometrija turi ypatingą reikšmę. Nors mes
20 teikiame pirmenybę hidroksilo grupės panaudojimui šioje pozicijoje, yra priimtina bet kuri vandenilinę jungtį sudaranti dalis, kuri sugeba sudaryti vandenilines jungtis su Asp likučiais. Tokios vandenilinės jungtis sudarančios dalys yra žinomos šios srities
25 specialistams (pvz., fosfino rūgštis (D. Grobelny ir kt., Biochem. Biophys. Res. Commun., 169, p. 1111 (1990))).

Toliau suprantama, kad konkurentinis inhibitorių susijungimas su ŽIV proteaze yra optimaliai atliekamas,
30 turint inhibitoriaus jungimosi srityje tūrį, padengiantį tą tūrį, kuris užimtas natyvaus polipeptido substrato, kai jis jungiasi prie fermento aktyvaus centro. Būdinga, kad efektyvūs ŽIV proteazės
35 inhibitoriai turi santykinai mažą skirtumą tarp jų prisijungimo ir laisvų būsenų (t.y. mažą prisijungimo aktyvacijos energiją). Labiausiai tinkami šio išradimo

ŽIV proteazės inhibitoriai turi prisijungimo aktyvacijos energiją, ne didesnę kaip 10 kkal/mol (geriau ne didesnę kaip 7 kkal/mol). Tačiau reikėtų pažymėti, kad ŽIV proteazės inhibitoriai dalyvauja sąveikoje su ŽIV proteaze daugiau negu vienoje konformacijoje, kuri yra panaši pagal bendrą prisijungimo energiją (žiūr. K.H.M. Murthy, J. Biol. Chem., 267 (1992)). Tais atvejais prisijungimo aktyvacijos energija laikoma laisvo junginio energijos ir vidutinės konformacijų, stebėtų, kai inhibitorius prisijungia prie fermento, energijos skirtumu.

Be to, yra suprantama, kad efektyviausi proteazės inhibitoriai taip pat neturi atstūmimo elektrostatinės sąveikos su taikinio proteaze jų prisijungimo būsenoje. Tokios nekomplementarios (pvz., elektrostatinės) sąveikos apima atstūmimo krūvis-krūvis, dipolis-dipolis ir krūvis-dipolis sąveikas. Konkrečiai, tinkamiausiems šio išradimo ŽIV proteazės inhibitoriams visų elektrostatinėjų sąveikų tarp junginio ir fermento suma, kada junginys yra prisijungęs prie ŽIV proteazės, įneša neutralų arba palankų indėlį į prisijungimo entalpiją.

Tinkamesni junginiai, apibūdinami aukščiau minėtomis (1)-(6) savybėmis, yra XL formulės junginiai:



kurioje

Q^1 ir Q^2 nepriklausomai yra vandenilinės jungties akceptorius dalys, sugebančios prisijungti ŽIV aspartilo proteazės prisijungusios vandens molekulės vandenilio atomus su sąlyga, kad bent viena iš Q^1 ir Q^2 yra labiau poliarizuojama negu karbonilas;

M yra vandenilinę jungtį sudaranti dalis, kuri gali būti arba vandenilinės jungties donoras, arba akceptorius, sugebantis vienalaikiai sudaryti vandenilinę jungtį su ŽIV aspartilo proteazės Asp25 ir Asp25'.

5

L^1 ir L^2 yra nepriklausomai aciklinė arba ciklinė jungties dalys; ir

kiekvienas iš Z^1 ir Z^2 gali nebūtinai būti ir, jeigu yra, yra nepriklausomai iš grupių, kurios užima tūrį erdvės, persidengiančios su tūriu erdvės, kuri turėtų būti užpildyta natyvaus ŽIV aspartilo proteazės substrato.

15 Tinkamesni XL formulės junginiai turi bent vieną grupę Q^1 ir Q^2 , kurioje yra $-SO_2-$. Tinkamaisi XL formulės junginiai turi bent vieną grupę Q^1 arba Q^2 , kurioje yra pakeistas sulfamidas.

20 Viename šio išradimo įgyvendinime XL formulės junginiai gali toliau būti suvaržyti "konformacinių - ryšių", tokių kaip makrociklinio žiedo struktūra. Tokie suvaržymai gerai žinomi peptidomimetikoje ir jų rezultatas gali būti stipraus biologinio aktyvumo junginiai. Žiūr., pvz., Dhanoa, D.S. et al. "The Synthesis of Potent Macrocyklic Renin Inhibitors" Tetrahedron Lett. 33, 1725 (1992) ir Flym, G.A. ir kt. "An Acyl-Iminium Ion Cyclization Route to a Novel Conformationally Restricted Dipeptide Mimic: Applications to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition" J. Am. Chem. Soc. 109, 7914 (1989)).

35 Šis išradimas taip pat apima naujus tikslaus ŽIV inhibitorių identifikavimo, kūrimo ir prognozės būdus, besiskiriančius struktūrinėmis ir fizikinėmis-cheminėmis savybėmis (1)-(6). Naudodamas šiuos būdus,

igudęs specialistas gali lengvai prognozuoti ir gaminti ypatingai efektyvius ŽIV proteazės inhibitorius.

5 Mes atradome, kad yra ypač naudingi šie efektyvių ŽIV proteazės inhibitorių identifikavimo, kūrimo ir prognozės būdai:

10 (a) apibrėžtos cheminės struktūros junginio-kandidato, turinčio pirmą ir antrą vandenilinės jungties akceptoriaus dalis, iš kurių bent viena yra labiau poliarizuojama negu karbonilas, minėtoms dalims esant tapačioms arba skirtingoms; trečią vandenilinę jungtį sudarančią dalį, kuri gali būti vandenilinės jungties donoras arba akceptorius; ir bent dvi iš esmės
15 hidrofobines dalis, parinkimo;

(b) mažos energijos konformacijos minėto junginio prisijungimui prie ŽIV aspartilo proteazės aktyvaus centro nustatymo;

20 (c) minėtų pirmos ir antros vandenilinės jungties akceptoriaus dalių sugebėjimo sudaryti vandenilines jungtis su prie minėtos ŽIV aspartilo proteazės prisijungusia vandens molekule, kai junginys surištas su minėta ŽIV aspartilo proteaze minėtoje konformacijoje, įvertinimo;

30 (d) minėtų iš esmės hidrofobinių dalių sugebėjimo jungtis prie minėtos ŽIV aspartilo proteazės P_1 ir P_1' jungimosi sričių įvertinimo, kai minėtas junginys yra surištas su ja minėtoje konformacijoje.

35 (e) minėtos trečios vandenilinę jungtį sudarančios dalies sugebėjimo sudaryti vandenilines jungtis su minėtos ŽIV aspartilo proteazės Asp25 ir Asp25' įvertinimo, kai junginys yra su ja surištas minėtoje konformacijoje;

(f) minėto junginio užimto tūrio, kai šis junginys yra surištas su ŽIV aspartilo proteaze minėtoje konformacijoje ir natyvaus ŽIV aspartilo proteazės arba
5 nehidrolizuojamo jos izostero substrato užimto tūrio, kai šis polipeptidas yra surištas su minėta ŽIV aspartilo proteaze, persidengimo įvertinimas;

(g) minėto junginio prisijungimo prie minėtos ŽIV
10 aspartilo proteazės aktyvacijos energijos įvertinimo;

(h) visų elektrostatinų sąveikų tarp minėto junginio ir minėtos ŽIV aspartilo proteazės sumos entalpinio indėlio įvertinimas, kai minėtas junginys yra su ja
15 surištas minėtoje konformacijoje; ir

(i) minėto junginio-kandidato, kaip ŽIV proteazės inhibitoriaus, priėmimo arba atmetimo, naudojant nustatymus ir įvertinimus, atliktus pagal (b)-(h)
20 punktus.

Panaudodamas naujas išdėstytų tinkamumo patikrinimo stadijų kombinacijas, įgudęs specialistas gali naudina-
gai išvengti laiko nuostolių ir brangaus eksperimenta-
25 vimo, kad nustatytų konkrečių junginių fermentinių inhibitorinių aktyvumą. Šis būdas taip pat naudingas palengvinti racionalų ŽIV proteazės inhibitorių ir medžiagų prieš ŽIV virusą, įskaitant terapines ir profilaktines medžiagas prieš ŽIV infekciją, kūrimą.
30 Atitinkamai šis išradimas skirtas tokiems inhibitoriams ir priešvirusinėms medžiagoms, gautoms aukščiau aprašytu tinkamumo patikrinimo būdu.

Aukščiau minėtų įvertinimų atlikimui gali būti
35 panaudoti įvairiausi įprasti būdai. Apskritai šie būdai apima duotos dalies vietas ir prisijungimo artimumo, prisijungusio junginio užimtos erdvės tūrio, duoto

junginio prisijungimo deformacijos energijos ir elektrostatinės sąveikos energijų nustatymą. Įprastų metodų naudingų aukščiau minėtuose įvertinimuose, pavyzdžiai apima: kvantinę mechaniką, Monte-Karlo metoda, sisteminius paieškos ir atstumo geometrijos metodus (G.R. Marshall, Ann. Ref. Pharmacol. Toxicol., 27, p. 193 (1987)). Buvo sukurta speciali programinė įranga kompiuteriams šių metodų taikymui. Programų, sukurtų tokiam naudojimui, pavyzdžiai, apima: Gaussian 92, revision C (M.J. Frisch. Gaussian, Inc., Pittsburg, PA^o 1992); AMBER, version 3.0 (U.S. Singh, University of California at San Francisco,^o 1992); QUANTA/CHARMM (Molecular Simulations, Inc., Burlington, MA^o 1992); and Insight II/Discover (Biosym Technologies Inc., San Diego, CA^o 1992). Šios programos gali būti panaudotos, atliekant skaičiavimus, pvz., Silicon Graphics kompiuteriu, IRIS 4D/35 arba IBM RISC/6000 kompiuteriu (modelis 550). Kitos techninės įrangos sistemos ir programinės įrangos paketai ir jų pritaikomumas bus žinomi šios srities specialistui.

Tikslesniam jungiančių ryšių tarp fermento ir prisijungusio inhibitoriaus nustatymui gali būti atlikta papildoma tikrųjų smulkių ŽIV proteazės-inhibitoriaus komplekso sąveikų analizė. Tokia analizė gali būti atlikta, pvz., tiriant šį kompleksą vienmačio ir daugiamačio BMR būdais. Fermentas ir/arba inhibitorius gali būti praturtinti patvariais, tokiais kaip ^{13}C , ^{15}N ir H^2 , kad būtų lengviau nustatyti prisijungimo konformaciją ir artimumą. Skiriamosios galios, su kuria šios sąveikos yra stebimos, padidinimui gali būti panaudoti tokie būdai, kaip izotopo įvedimas.

ŽIV proteazės-inhibitoriaus kompleksas gali būti ištirtas monokristaline rentgeno spindulių difrakcija - tai bus alternatyvi arba papildoma analizė.

Proteino/inhibitoriaus kompleksų struktūrų nustatymo procesas, naudojant rentgeno spindulių būdus, minėtus aukščiau, yra gerai žinomas ir buvo naudotas įvairiems skirtingiems kompleksams (žiūr. T.L. Blundel and L.N. Johnson, Protein Crystallography, Academic Press, (1976), Methods in Enzymology, v. 114 and 115, H.W. Wyckoff ir kt.; eds., Academic Press (1985)).

Šis būdas gali naudoti, pvz., labai grynos ŽIV proteazės komplekso su mus dominančiu inhibitoriumi gavimą buferiniame tirpale (paprastai pH esant tarp maždaug 4.5 ir maždaug 8.0). Kompleksui leidžiama kristalizuotis, dalyvaujant nusodinimo medžiagai (tokiai kaip amonio sulfatas), sąlygose, kuriose susidaro šio komplekso monokristalai. ŽIV proteazės su įvairiais inhibitoriais kristalizavimo specifinės sąlygos yra gerai aprašytos (žiūr., pvz., G.B. Dreyer ir kt., Biochemistry, 31, p. 6646 (1992)). Koncentruoto rentgeno spindulių pluošto pritaikymas tinkamai paruoštam ir nustatytam kristalui (geriau, kai rentgeno spindulių pluoštas iš besisukančio anodinių rentgeno spindulių pluošto generatoriaus ar sinchrotrono) duos difrakcijos vaizdą nuo atspindėto rentgeno spindulių pluošto.

Difraguoti spinduliai gali būti aptikti, vizualizuojant fotografinį popierių, eksponuotą difraguotais rentgeno spinduliais, arba alternatyviai panaudojant daugialaidį paviršiaus detektorių (tokį, kuris gaminamas Siemens Analytical X-Ray Instruments, Inc. (Madison, WI) arba R-ašies II vaizdo plokštelės sistemą iš Rigaku Corporation (platinamą Molecular Structure Corporation, The Woodlands, TX). Kitos rentgeno spindulių difrakcijos duomenų generavimo ir surinkimo sistemos bus žinomos eiliniam šios srities specialistui.

Rentgeno spindulių difrakcijos duomenis pagerina trimatė struktūra. Tokiam pagerinimui atlikti yra sukurta kompiuterinė programinė įranga (tokia kaip X-PLOR (Yale University, ©1992, platinama Molecular Simulations, Inc.).

Apskritai, panaudojant aukščiau minėtus būdus su tinkamai paruoštu kristalų kompleksu, struktūra gali būti pagerinta iki apie 2-3 Å, kai R dydis apie 0.25 ar mažiau. Kaip suprantama specialistui, šitos reikšmės yra tinkamos sąveikų tarp ŽIV proteazės ir duoto junginio nustatymui, kad būtų aišku, ar (1)-(6) savybės galioja ir, tuo būdu, ar duotas junginys yra ŽIV aspartilo proteazės inhibitorius. Todėl papildomi inhibitoriai pagal šią išradimą gali būti sukurti ir prognozuoti, remiantis kristalografinės struktūrinės informacijos ir kompiuterinės analizės kombinacija.

Pvz., tam, kad būtų numatytas kandidato-inhibitoriaus pagal šią išradimą prisijungimas, inhibitorius tikrinamas, kad nustatytume, ar molekulė turi funkcinę grupę, kuri nėra gerai atstovaujama egzistuojančiais modeliais pakete CHARMM (Molecular Simulations Incorporated, Burlington, MA) arba AMBER (Prof. P.A. Kollman, UCSF). Jei kokia nors funkcinė grupė nėra gerai atstovaujama, tikriname visą atspausdintą struktūrinę informaciją molekulėms, turinčioms tokią funkcinę grupę, ir kai kuriais atvejais atliekame aukšto lygio ab pradinius skaičiavimus paprastoms molekulėms, turinčioms šias funkcinės grupes, kad nustatytume jų tinkamiausias konformacijas ir energijų tarp įvairių konformacijų skirtumus. Tikslesni parametrai, aprašantys funkcinės grupes, paskui gali būti išvesti programų paketui CHARM ir/arba AMBER bei panaudoti tolimesniuose skaičiavimuose.

Toliau kandidatas-inhibitorius yra lyginamas trimatėje erdvėje su kitais giminingais inhibitoriais, kurių sujungtos konformacijos yra nustatytos rentgeno spindulių kristalografija. Tiek Van der Walls tūris, 5 tiek elektrostatiniai potencialai yra panaudojami nukreipti procesą. Išlyginimas paprastai atliekamas tokia programine įranga, kaip Quanta (Molecular Simulations) arba Insight II (Biosym Technologies, San Diego, CA). Šis išlyginimas gali būti atliktas rankomis 10 šios programinės įrangos ribose arba labiau automatizuotais būdais šios programinės įrangos ribose (pvz., "superimpose" priedas iš Quanta arba "APEX" modulis iš Insight II). Šio išlyginimo rezultatas yra pirmas kandidato-inhibitoriaus jungimosi konformacijos 15 apytikslis apskaičiavimas. Šis inhibitorius paskui yra įjungiamas į ŽIV proteazės aktyvų centrą, ir konformacijos energija minimizuojama fermento atomais, fiksuotais erdvėje. Šios minimizacijos paprastai atliekamos, naudojant paketus CHARMM arba AMBER.

20 Kadangi inhibitoriai kartais gali jungtis sudėtingose arba nelauktose konformacijose aktyvaus centro viduje, mes dažnai toliau ieškome fermento-inhibitoriaus 25 komplekso jungimosi konformacijos. Pvz., gali būti panaudoti įvairūs Monte Karlo paieškos būdai (pvz., kaip randama Quanta Conformational Search moduliu) kartu su aukštos temperatūros dinamikos ir modeliuotu grūdinimu. Šie paieškos būdai parodo, ar yra 30 alternatyvių priimtinių mažos energijos konformacijų, kuriose inhibitorius gali jungtis prie fermento. Solvatacijos ir desolvatacijos poveikiai įvairių fermento-inhibitoriaus kompleksų susidaryme gali būti 35 įvertinti programomis, tokiomis kaip DELPHI (Biosym), Polaris (Molecular Simulations) ir AMSOL (Profesorius C. Cramer, University of Minnesota). Šios paieškos rezultatai yra aibė iš vienos ar daugiau kandidato-inhibitoriaus jungimosi konformacijų.

Kiekvienai iš mažos energijos konformacijų į fermento aktyvų centrą gali būti pridėta vandens, ir visa sistema atpalaiduojama. Galiausiai smulkiam fermento, inhibitoriaus ir susijusių vandens molekulių veikimo ištyrimui gali būti panaudotas molekulinės dinamikos modeliavimas.

Galutinė liekančių mažos energijos konformacijų aibė (paprastai labai mažas skaičius) yra mūsų prognozuota kandidato-inhibitoriaus jungimosi konformacija. Į kiekvieną konformaciją įeina visos sistemos (inhibitoriaus, fermento ir vandens) dinaminio lankstumo įvertis.

Būdinga, kad pažangesnė metodologija naudojama ištirti pirmus kelis junginius sekoje, kai mažiausiai žinoma apie galimą prisijungimo būdą (būdus) fermento aktyviame centre. Kitiems junginiams sekoje mažos energijos konformacijos, gautos ieškant jų pirmiesiems junginiams, pateikia informaciją apie galimas inhibicinių junginių mažos energijos konformacijas. Be to, dažnai turima kristalografinė informacija apie pirmųjų sekos junginių sujungtų kompleksų konformaciją. Šis išankstinis skaičiavimų ir struktūrinis darbas naudingai palengvina kandidato-inhibitoriaus molekulių jungimosi konformacijos prognozę.

Kad pateiktume aukščiau aprašyto tinkamumo įvertinimo pavyzdį, mes atlikome toliau aprašomą 140 junginio (II lentelė) -tinkamesnio šio išradimo junginio-įvertinimą, aprašomą žemiau.

Pradiniais ab skaičiavimais buvo išvestas modelis 140 junginio benzosulfamido daliai ir įjungtas į AMBER paketą. Buvo rasta, kad CHARMM paketo parametrai šiai daliai buvo tinkami energijos minimizacijos tyrimams ir buvo naudojami visuose Quanta/CHARMM skaičiavimuose.

Mažos energijos konformacijos, gautos iš pirmųjų sulfamidų sekos junginių (tokių kaip 16 junginys) konformacinių ieškojimų, suteikė informaciją apie
5 galimas 140 junginio mažos energijos konformacijas. Šios žemos energijos konformacijos buvo išlygintos trimatėje erdvėje su kitais giminingais inhibitoriais, kurių jungimosi konformacijos buvo iš anksto nustatytos rentgeno spindulių kristalografija. Šis išlyginimo
10 procesas buvo vykdomas rankomis Quante viduje, kai kuriais atvejais panaudojant "Quanta konformacinės paieškos" programą. Standartinė kristalo struktūra, naudota šiame išlyginyje, buvo ŽIV-1 proteazės kompleksas su 16 junginiu. Ši inhibitoriaus struktūra
15 buvo minimizuota pagal energiją fermento aktyviame centre, panaudojant Quanta/CHARM. Fermento atomai per šią minimizaciją buvo laikomi fiksuoti. Tik buvo įtraukta prisijungusi vandens molekulė. Tolesnis modeliavimas leido atpalaiduoti fermentą ir naudojo
20 įvairias dielektrines aproksimacijas. Buvo gauta vienintelė mažos energijos konformacija, kuri buvo suderinama su visais ankstesniais konformaciniais modeliavimais ir kristalografiniais duomenimis (žiūr., 1 brėž.). Numatyta jungimosi konformacija, kaip buvo
25 rasta vėliau, iš esmės atitiko rezultatus, gautus rentgeno spindulių kristalografija (žiūr. 2 ir 3 brėž.).

Kaip aptarta aukščiau, nauji šio išradimo junginiai
30 buvo puikūs ligandai aspartilo proteazėms, ypač ŽIV-1 ir ŽIV-2 proteazėms. Todėl šie junginiai sugeba pataikyti į vėlesnės stadijos įvykius ŽIV replikacijoje ir juos slopinti, t.y. apdoroti virusinius poliproteinus ŽIV užkuodotomis proteazėmis. Šie junginiai
35 inhibuoja virusinių poliproteino pirmtakų proteolizinių apdorojimą, inhibuodami aspartilo proteazę. Kadangi aspartilo proteazė yra svarbi subrendusių virionų

gamybai, šio apdorojimo inhibicija efektyviai blokuoja viruso plitimą, inhibuodama infekcinių virionų gamybą, ypač iš chroniškai infekuotų ląstelių. Junginiai pagal šį išradimą naudingai inhibuoja ŽIV-1 viruso sugebėjimą infekuoti nemirtingas žmogaus T ląsteles per tokį laikotarpį, kaip nustatyta neląstelinio p24 antigeno -- specifinio virusinės replikacijos žymeklio tyrimais. Kiti antiviruliniai bandymai patvirtino šių junginių potenciją.

Šio išradimo junginiai gali būti panaudoti įprastu būdu gydyti virusus, tokius kaip ŽIV ir ŽTLV, kurie priklauso nuo aspartilo proteazių obligatiniuose įvykiuose jų gyvenimo cikle. Tokie gydymo būdai, jų dozavimo lygiai ir reikalavimai gali būti parinkti specialisto, naudojant turimus metodus ir būdus. Pvz., šio išradimo junginys gali būti sumaišytas su farmaciškai priimtiniu adjuvantu ir paskirtas virusu infekuotam ligoniui farmaciškai priimtiniu būdu ir tokiu kiekiu, kuris efektyviai sumažina virusinės infekcijos sunkumą.

Alternatyviai šio išradimo junginiai gali būti panaudoti vakcinose arba vieni, arba kartu su kitais šio išradimo junginiais tokiu būdu, kuris yra suderinamas su visuotinai priimtu proteazės inhibitorių panaudojimu vakcinose. Pvz., šio išradimo junginys gali būti sumaišytas su farmaciškai priimtinais adjuvantais, paprastai naudojamais vakcinose, ir paskirtas profilaktiškai efektyviais kiekiais apsaugoti žmones ilgą laiką nuo ŽIV infekcijos. Nauji šio išradimo proteazės inhibitoriai, kaip tokie, gali būti paskirti kaip ŽIV infekcijos gydymo ir profilaktikos žinduoliuose priemonės.

I formulės junginiai, ypač tie, kurių molekulinė masė mažesnė negu maždaug 700 g/mol, gali būti absorbuoti

žinduolių kraujotakos po peroralinio vartojimo. I formulės junginiai, kurių molekulinė masė mažesnė už maždaug 600 g/mol, labiausiai tinkami peroraliniams paskyrimams. Dėl šio netikėtai išspūdingo oralinio
5 tinkamumo tokie junginiai yra puikios priemonės peroraliniam gydymui ir profilaktikai prieš ŽIV infekciją.

Šio išradimo junginiai gali būti paskirti sveikam arba
10 ŽIV infekuotam ligoniui kaip viena priemonė arba kartu su antivirusinių medžiagų, kurios kliudo ŽIV replikacijos ciklui, kombinacija. Vartojant šio išradimo junginius su kitomis antivirusinėmis medžiagomis, kurios taiko į skirtingus viruso gyvenimo ciklus,
15 šių junginių terapinis poveikis yra sustiprinamas. Pvz., kartu paskiriama antivirusinė medžiaga gali būti tokia medžiaga, kuri veikia viruso ciklo ankstyvuosius įvykius, tokius kaip prasiskverbimas į ląstelę, atvirkštinė transkripcija ir virusinės DNR integracija
20 į ląstelinę DNR. Medžiagos prieš ŽIV, veikiančios tokius ankstyvus gyvenimo ciklo įvykius, apima didanoziną (ddI), alkitabiną (ddC), d₄T, zidovudiną (AZT), polisulfatuotus polisacharidus, sT₄ (tirpus CD₄), ganiklovirą, didezoksicitidiną, trinatrio fosfonoformatą, eflornitiną, ribaviriną, aciklovirą, alfa interferoną ir trimenotreksatą. Papildomai gali būti
25 panaudoti atvirkštinės transkriptazės nenukleozidų inhibitoriai, tokie kaip TIBO arba nevirapinas, kad būtų sustiprintas šio išradimo junginių poveikis, taip
30 pat galima naudoti virusinius nepadengtus inhibitorius, transaktyvių proteinų inhibitorius, tokius kaip tat arba rev, arba virusinės integrazės inhibitorius.

Mišriu gydymu pagal šį išradimą pasiekiamas
35 sinergetinis efektas ŽIV replikacijų slopinime, kadangi kiekvieno komponento veiksnys veikia skirtingas ŽIV replikacijos vietas. Tokio mišraus gydymo panaudojimas

naudingai sumažina įprastą priešretrovirusinių vaistų dozavimą, kuris gali būti reikalingas terapiniam arba profilaktiniam efektui pasiekti, lyginant su tais atvejais, kai gydoma vienais vaistais (imunoterapija).

5 Tokios vaistų kombinacijos gali sumažinti arba pašalinti įprastus monoterapijos (gydymo vienais priešretrovirusiniais vaistais) pašalinius poveikius, netrukdydami priešretrovirusiniam šių vaistų aktyvumui. Šios kombinacijos sumažina atsparumo gydymui vienais

10 vaistais potencialą, minimizuodami bet kuri su tuo susijusį toksiškumą. Šios kombinacijos taip pat gali padidinti įprastų vaistų efektyvumą, nepadidindami su jais susijusio toksiškumo. Atskiru atveju mes atskleidėme, kad šie junginiai veikia sinergetiškai,

15 stabdydami ŽIV replikaciją žmogaus T ląstelėse. Tinkamesnės mišrios terapijos apima šio išradimo junginio paskyrimą kartu su AZT, ddI. ddC arba d₄T.

Alternatyviai šio išradimo junginiai gali būti paskirti

20 kartu su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais, tokiais kaip Ro 31-8959 (Roche), L-735, 524 (Merck), XM 323 (Du-Pont Merck) ir A-80, 987 (Abbott), kad būtų padidintas terapijos arba profilaktikos efektas prieš įvairius virusinius mutantus arba kitus ŽIV kvazi-

25 tipus.

Mes teikiame pirmenybę šio išradimo junginiams kaip atskiriems vaistams arba kombinacijoje su retrovirusiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais,

30 tokiais kaip AZT dariniai, arba kitais ŽIV aspartilo proteazės inhibitoriais. Mes tikime, kad šio išradimo junginius paskiriant kartu su retrovirusiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais arba ŽIV aspartilo proteazės inhibitoriais galima pasiekti iš

35 esmės sinergetinį efektą, tuo apsaugant nuo virusinės infekcijos, iš esmės sumažinant arba visiškai

eliminuojant virusinį infektyvumą ir su juo susijusius simptomus.

5 Šio išradimo mišiniai taip pat gali būti paskirti kombinacijoje su imunomodulatoriais (pvz., bropirimidu, anti žmogaus alfa interferono antikūnu, IL-2, GM-KSF, metionino enkefalinu, interferonu alfa, dietilditiokarbamatu, naviko nekrozės faktoriumi, naltreksonu ir rEPO) ir antibiotikais (pvz.,
10 pentamidino izetioratu) apsisaugoti arba kovoti su infekcija ir liga, susijusia su ŽIV infekcijomis, tokiomis kaip AIDS ir ARC.

15 Kai išradimo junginiai yra naudojami mišrioje terapijoje su kitais vaistais, jie pacientui gali būti paskiriami po kitų vaistų arba kartu su kitais. Alternatyviai farmacinės arba profilaktinės kompozicijos pagal šį išradimą gali įeiti į šio išradimo aspartilo proteazės inhibitoriaus ir kitų
20 terapinių arba profilaktinių vaistų kombinaciją.

Nors šio išradimo dėmesys sukoncentruotas į čia atskleistų junginių panaudojimą, apsisaugant ir gydant ŽIV infekciją, šio išradimo junginiai taip pat gali
25 būti panaudoti kaip inhibitoriai kitiems virusams, kurie priklauso nuo panašių aspartilo proteazių obligatiniuose įvykiuose jų gyvenimo cikle. Šių virusų sukeltos ligos apima taip pat į AIDS panašias ligas, sukeltas retrovirusų, tokių kaip imunodeficito virusai
30 ŽTLV-I ir ŽTLV-II, bet jais neapsiriboja. Be to, šio išradimo junginiai taip pat gali būti panaudoti slopinti kitas aspartilo proteazes ir ypač kitas žmogaus aspartilo proteazes, įskaitant reniną ir aspartilo proteazes, kurios veikia endotelinius
35 pirmtakus.

I farmacinių kompozicijų pagal šį išradimą sudėtį įeina kuris nors šio išradimo junginių ir farmaciškai priimtinos jo druskos su koku nors farmaciškai priimtinu nešikliu, adjuvantu arba skiedikliu.

5 Farmaciškai priimtini nešikliai, adjuvantai ir skiedikliai, kurie gali būti panaudoti šio išradimo farmacinėse kompozicijose, apima (bet jais neapsiriboja) jonitus, aliuminio oksidą, aliuminio stearatą, lecitiną, serumo proteinus, tokius kaip

10 žmogaus serumo albuminas, buferinės medžiagos, tokios kaip fosfatai, glicinas, sorbino rūgštis, kalio sorbatas, daliniai daržovių prisotintų riebiųjų rūgščių glicerido mišiniai, vanduo, druskos arba elektrolitai, tokie kaip protamino sulfatas, dinatrio hidrofosfatas,

15 kalio hidrofosfatas, natrio chloridas, cinko druskos, koloidinis silicio dioksidas, magnio trisilikatas, polivinilo pirolidonas, medžiagos celiuliozės pagrindu, polietileno glikolis, natrio karboksimetilceliuliozė, poliakrilatai, parafinai, polietileno-polioksi-propileno-blokiniai polimerai, polietileno glikolis ir

20 lanolinas.

Šio išradimo farmaciniai mišiniai gali būti vartojami peroraliai, parenteraliai, inhaliacijomis, lokaliai,

25 rektaliai, į nosį, į burną, vaginaliai arba per implantuotą rezervuarą. Mes teikiame pirmenybę peroraliniam vartojimui arba injekcijoms. Šio išradimo farmacinių kompozicijų sudėtyje gali būti bet kurie įprasti netoksiški farmaciškai priimtini nešikliai,

30 adjuvantai arba skiedikliai. Čia naudojamas terminas "parenteralus" apima poodines injekcijas, injekcijas į raumenis, į arteriją, į sąnario ertmę, į krūtinkaulį, į audinius, į žaizdos vietą, į kaukolės ertmę arba infuzijos būdus.

35

Farmacinės kompozicijos gali būti sterilaus išvirkščiamo preparato pavidalo, pvz., kaip sterili

- vandeninė arba aliejinė išvirkščiama suspensija. Šios suspensijos gali būti sudarytos pagal žinomus šioje srityje būdus, naudojant tinkamas disperguojančias arba drėkinančias medžiagas (tokias kaip, pvz., Tween 80) ir suspenduojančias medžiagas. Sterilus išvirkščiamas preparatas taip pat gali būti sterilus išvirkščiamas tirpalas arba suspensija netoksiškame parenteraliai priimtiname skiediklyje arba tirpiklyje, pvz., kaip tirpalas 1,3-butandiole. Tarp priimtinių skiediklių ir tirpiklių, kurie gali būti panaudoti yra manitas, vanduo, Ringer tirpalas ir izotoninis natrio chlorido tirpalas. Be to, kaip tirpiklis arba suspenduojanti terpė paprastai naudojami sterilūs, stabilūs aliejai. Tam tikslui gali būti panaudotas bet koks raminantis aliejus, įskaitant sintetinius mono- arba digliceridus. Riebiosios rūgštys, tokios kaip oleino rūgštis ir jos glicerido dariniai yra naudingi, gaminant išvirkščiamus preparatus, kokie yra natūralūs farmaciškai priimtini aliejai, tokie kaip alyvų aliejus arba ricinos aliejus, ypač jų polioksietilinti variantai. Tie aliejaus tirpalai arba suspensijos gali taip pat turėti savo sudėtyje ilgus grandinės alkoholio skiediklį arba dispergentą, tokį kaip Ph. Helv ar panašų alkoholį.
- Šio išradimo farmacinės kompozicijos gali būti vartojamos peroraliai bet kuriomis priimtinomis tokiam vartojimui dozavimo formomis, įskaitant (bet neapsiribojant) kapsules, tabletes, vandenines suspensijas ir tirpalus. Tablečių peroraliniam vartojimui atveju nešikliai, kurie yra paprastai naudojami, yra laktozė ir kukurūzų krakmolos. Paprastai taip pat yra pridedama ir tepimo medžiagų, tokių kaip magnio stearatas. Kapsulių peroraliniam vartojimui tinkami skiedikliai apima laktozę ir išdžiovintą kukurūzų krakmolą. Kai vandeninės suspensijos skirtos peroraliniam naudojimui, aktyvus ingredientas yra maišomas su emulgatoriais ir suspenduojančiomis

medžiagomis. Jei reikia, pridedama saldančių, skonių bei kvapą pagerinančių ir/arba dažančių medžiagų.

Šio išradimo farmacinės kompozicijos gali būti
 5 paskiriamos žvakučių rektaliniam naudojimui pavidolu. Šios kompozicijos gali būti paruoštos, sumaišant šio išradimo junginį su tinkamu neerzinančiu nešikliu, kuris kambario temperatūroje yra kietas, bet skystas rektalinėje temperatūroje, todėl ištirpsta tiesiojoje
 10 žarnoje, atpalaiduodamas aktyvius junginius. Tokie nešikliai apima (bet jais neapsiriboja) kokoso sviestą, bičių vašką ir polietileno glikolius.

Lokalinis šio išradimo farmacinių kompozicijų
 15 vartojimas yra ypač naudingas, kai reikalingas gydymas tose srityse ar organuose, kurie yra lengvai prieinami. Kad galėtų būti naudojamos odai, farmacinės kompozicijos turėtų būti sudaromos su tinkamais tepalais, turinčiais aktyvius komponentus, suspenduotus
 20 arba ištirpintus nešiklyje. Nešikliai šio išradimo junginių lokaliniam paskyrimui apima (bet jais neapsiriboja) mineralinį aliejų, skystą naftą, šviesius naftos produktus, propileno glikolį, polioksietileno polioksipropileno junginį, emulguojantį vašką ir
 25 vandenį. Alternatyviai farmacinės kompozicijos gali būti sudarytos su tinkamu pavilgu arba kremu, kurio sudėtyje yra aktyvus junginys, suspenduotas arba ištirpintas nešiklyje. Tinkami nešikliai apima (bet jais neapsiriboja) mineralinį aliejų, sorbito
 30 monostearatą, polisorbata 60, cetilo esterių vašką, stearilo alkoholį, 2-oktidodekanolį, benzilo alkoholį ir vandenį. Šio išradimo farmacinės kompozicijos gali būti lokaliai panaudotos žemutinėje žarnyno trakto dalyje rektalinių žvakučių priemonėse arba tinkamose
 35 klizmos priemonėse. Lokalinės-perodinės priemonės taip pat įeina į šį išradimą.

- Farmacinės šio išradimo kompozicijos gali taip pat būti vartojamos aerozoliais nosiai arba inhaliacijomis. Tokios kompozicijos gaminamos gerai žinomais farmacinių priemonių gamybos būdais ir gali būti pagamintos kaip
- 5 tirpalai fiziologiniame skiediklyje, panaudojant benzilo alkoholį arba kitus tinkamus konservantus, absorbcijos promotorius biotinkamumo padidinimui, fluoro vandenilius ir/arba kitas tirpinančias arba disperguojančias medžiagas, žinomas šioje srityje.
- 10
- Virusinių infekcijų, įskaitant ir ŽIV infekciją, profilaktikai ir gydymui yra naudingos apie 0.01-100 mg/kūno svorio kilogramui per dieną, geriau apie 0.5-50 mg/kūno svorio kilogramui per dieną
- 15 aktyvaus junginio dozės. Šio išradimo farmacinės kompozicijos įprastai skiriamos apie 1-5 kartus per dieną arba alternatyviai kaip tolydinė infuzija. Toks paskyrimas gali būti naudojamas kaip pastovi arba ūminė terapija. Aktyvaus ingrediento kiekis, kuris bus
- 20 maišomas su nešikliais vienos dozės gavimui, keisis, atsižvelgiant į gydomą asmenį ir konkretų paskyrmo būdą. Būdingas preparatas turės apie 5%-95% aktyvaus junginio tūrio. Geriau, kai tokie preparatai turi apie 20%-80% aktyvaus junginio.
- 25
- Gerėjant ligonio būklei, jei reikia, gali būti paskirta palaikanti junginio, kompozicijos arba kombinacijos dozė. Po to dozė arba paskyrimo dažnis (arba abu) gali būti sumažinti, atsižvelgiant į simptomus, iki tokio
- 30 lygio, kuriame būklės pagerėjimas išsilaiko, ir kada simptomai pasikeičia iki reikalingo lygio, gydymas baigiamas. Tačiau ligoniams gali reikėti ilgalaikio gydymo su pertraukomis, jei ligos simptomai kartojasi.
- 35
- Kaip bus suprantama specialistui, gali reikėti mažesnių arba didesnių dozių, negu paminėtos aukščiau. Specialus dozavimas ir gydymo režimai konkrečiam ligoniui

priklausys nuo daugybės faktorių, įskaitant naudojamo specifinio junginio aktyvumą, amžių, kūno svorį, bendrą sveikatos būklę, lytį, dietą, paskyrimo laiką, sekrecijos greitį, vaistų kombinaciją, infekcijos sunkumą ir jos kursą, ligonio dispoziciją ligai ir gydačio gydytojo sprendimus.

Šio išradimo junginiai yra taip pat naudingi kaip komerciniai reagentai, kurie efektyviai jungiasi prie aspartilo proteazių, ypač ŽIV aspartilo proteazės. Kaip komerciniai reagentai, šio išradimo junginiai ir jų dariniai gali būti panaudoti blokuoti taikinio peptido proteolizę arba gali būti perdirbti prisijungimui prie patvarios dervos kaip pritvirtintas substratas afininės chromatografijos panaudojimams. Šie ir kiti panaudojimai, kurie charakterizuoja komercinius aspartilo proteazės inhibitorius, bus akivaizdūs eiliniam šios srities specialistui.

Tam, kad šis išradimas būtų geriau suprastas, toliau pateikiami pavyzdžiai. Šie pavyzdžiai yra tik kaip iliustracijos ir jie jokių būdu neapriboja išradimo apimties.

25 BENDROS MEDŽIAGOS IR BŪDAI

Visos temperatūros matuojamos Celsijaus laipsniais. Plonasluoksnė chromatografija (PSC) buvo vykdoma, panaudojant 0.25 mm storio E. Merck silikagelio 60 F₂₅₄ plokšteles ir išplovimą nurodyta tirpiklio sistema. Junginiai buvo nustatomi, paveikiant plokštelę su tinkamu vizualizuojančiu agentu, tokiu kaip 10% fosfomolibdeno rūgšties tirpalas etanolyje arba 0.1% ninhidrino tirpalas etanolyje, po to pašildant ir/arba paveikiant UV šviesa arba jodo garais, kada tai yra tinkama. Plonasluoksnė silikagelio chromatografija taip pat buvo vykdoma, panaudojant E. Merck 60 F₂₅₄

plokšteles ("prep plokšteles"), kurių storis 0.5, 1.0 arba 2.0 mm. Po plokštelės apdorojimo kvarco sluoksniu, turintis reikalingą junginį, buvo atskiriamas ir išplaunamas su tinkamu tirpikliu. DSSC (didelio skiriamumo skystinė chromatografija, HPLC-angl.) buvo vykdoma, naudojant Vandens Delta pak, 5 μ M kvarcą, C₁₈ atvirkštinės fazės kolonėlę, 3.9 mm vidinio skersmens x 15 cm ilgio su 1.5 ml min. srauto greičiu, pagal tokią lentelę:

10

Judančioji fazė: A=0.1% CF₃CO₂H tirpalas H₂O
B=0.1% CF₃CO₂H tirpalas CH₃CN

15

Gradientas: t=0 min.; A (95%), B (5%)
t=20 min.; A (0%), B (100%)
t=22.5 min.; A (0%), B (100%)

20

Preparatyvinė DSSC buvo taip pat atliekama, naudojant C₁₈ atvirkštinės fazės terpę. DSSC išlaikymo laikas buvo žymimas minutėmis. BMR spektriniai duomenys buvo registruojami Bruker AMX 500 spektrometru, įrengtu arba su atvirkštiniu, arba QNP zondų, esant 500 MHz, ir tai buvo atliekama nurodytame tirpiklyje.

25

Mes matavome kiekvieno junginio inhibicijos konstantas ŽIV-1 proteazės atžvilgiu, panaudodami būdą, iš esmės aprašytą M.W. Pennington ir kt., Peptides 1990, Gimet, E. and D. Andrew, Eds., Escom; Leiden, Netherlands (1990).

30

35

I formulės junginių antivirusinė potencija buvo tiriama keliuose virusologiniuose bandymuose. Pirmame bandyme junginiai buvo pridedami kaip tirpalas dimetilsulfoksido (DMSO), į tiriamą CCRM-CEM ląstelių kultūrą, CD₄⁺ žmogaus T-ląstelių limfomos ląstelių, iš anksto staigiai infekuotų ŽIV_{IIIB}, kamieną panaudojant standartinius būdus (žr. Meek, T.D. ir kt., "Inhibition

- of HIV protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues", Nature, 343, p. 90 (1990). Junginiai, kuriems teikiama pirmenybė, yra tokie junginiai, kurie gali inhibuoti 90% virusinio infektyvumo, esant 1 μ M arba mažesnei koncentracijai. Dar tinkamesni yra tie junginiai, kurie gali inhibuoti 90% virusinio infektyvumo, esant 100 nM ar mažesnei koncentracijai.
- 10 Junginių poveikis, slopinant viruso replikaciją, buvo matuojamas, nustatant ŽIV neląstelinio p24 antigeno koncentraciją, panaudojant komercinę fermento imunologinę analizę (gautą iš Coulter Corporation, Hialeah, FL).
- 15 Priklausomai nuo ląstelės tipo ir reikalingų duomenų, sincitijaus susidarymas, atvirkštinės transkriptazės (AT) aktyvumas arba ląstelės patologijos požymiai, nustatyti dažų absorbcijos būdu, taip pat gali būti naudojami kaip antivirusinio aktyvumo duomenys. Žr. H. Mitsuya and S. Broder, "Inhibition of T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2', 3'-dideoxynucleosides", Proc. Nat., Acad, Sci, USA, vol. 83 pp. 1911-1915 (1986). I formulės junginių poveikis kitų ŽIV-1 štamų klinikiniams izoliatams buvo nustatytas, gaunant mažo pernešamumo virusą iš ŽIV infekuotų pacientų ir tiriant inhibitorių poveikį, apsaugant nuo ŽIV viruso infekcijos šviežiai paruoštas žmogaus periferinio kraujo vienabranduoles ląsteles (PBMCs).
- 25
- 30
- Kadangi I formulės junginiai gali inhibuoti ŽIV viruso replikaciją žmogaus T-ląstelėse ir, be to, gali būti paskiriami peroraliniam vartojimui žinduoliams, akivaizdus jų klinikinis panaudojimas ŽIV infekcijos gydymui. Šie bandymai prognozuoja junginių sugebėjimą inhibuoti ŽIV proteazę *in vivo*.
- 35

1 pavyzdys

A. XI junginys ((sin)-OH,D' = benzilas). 184 g Brockman
5 Super I rūšies neutralaus aliuminio oksido buvo supilta
į pakankamą dietilo eterio kiekį, kad susidarytų tiršta
maišoma suspensija, ir paveikta 7.48 ml benzilamino.
Pamaišius 5 minutes, buvo pridėta 7.28 g (1S, 2S)-1-
10 (N-benzioksikarbonil)-amino-2-feniletiloksirano, ir mi-
šinys buvo maišomas 15 valandų. Mišinys buvo paveiktas
15.28 g di-tret-butilpirokarbonatu ir 4.70 ml
diizopropiletilamino. Šis mišinys buvo maišomas
3.5 valandos, tada paveiktas 600 ml metanolio, po to
paliktas stovėti 3.5 valandos ir nufiltruotas, gaunant
15 geltoną aliejų, kuris buvo gryninamas silikagelio
chromatografija, panaudojant 0.5-1.5% metanolio tirpalo
metileno chloride gradientą, ir gauta 3.88 g reikalingo
produkto kaip baltos kietos medžiagos. Tolesniu nuosėdų
perplovimu metanolio ir 3% amonio hidroksidu metanolyje
20 gauta 2.2 g 4-benzilamino-2-N-benziloksikarbonilamino-
3-hidroksi-1-fenilbutano keliomis dalimis. Kiekviena iš
šių dalių atskirai buvo veikama kaip tirpalas metileno
chloride 1.1 molinio ekvivalento di-tret-butil-
pirokarbonato ir 1.1 molinio ekvivalento diizopropil-
25 etilamino, po to apdorojama vandeniu, 10% vandeniniu
KHSO₄ tirpalu ir druskos tirpalu, išdžiovinama MgSO₄ ir
koncentruojama vakuume. Sujungti šių reakcijų produktai
buvo išgryninti silikagelio chromatografija,
panaudojant 5-15% dietilo eterio tirpalo metileno
30 chloride gradientą. Gautos grynos frakcijos surenkamos
ir sumaišomos su anksčiau išgrynintu produktu, kad būtų
gauta 5.49 g baltos kietos medžiagos.

PSC: Af=0.56, 5% metanolis/CH₂CH₂;

35

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

B. XII junginys ((sin)-OH, D' = benzilas). 5.49 g gauto 1A pvz. junginio 40-tyje ml etanolio buvo hidrinama silpname teigiamame vandenilio slėgyje, esant 380 mg 10% Pd/C, 16 valandų. Po filtravimo ir koncentravimo vakuume buvo gauta 4.03 g reikalingo produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.21, 95:5:0.5 CH₂Cl₂/metanolis/koncentruotas NH₄OH.

10

C. XIII junginys ((sin)-OH, A = benziloksikarbonilas, D' = benzilas). 3.02 gauto 1B pvz. tirpalo 150-tyje ml metileno chlorido buvo paveikta 4.35 g N^a-Cbz-N^δ-tritilo asparagino, 1.16 g hidroksibenzotriazolo hidrato ir 1.64 g 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido. Mišinys maišomas 16 valandų, tada ištirpinamas 3 tūriuose dietilo eterio ir perplaunamas iš eilės vandeniu, prisotintu NaHCO₃ tirpalu, 10% KHSO₄ tirpalu ir druskos tirpalu. Išdžiovinus MgSO₄ ir sukonzentravus vakuume, buvo gautas geltonas aliejus, kuris išgrynintas chromatografija Florisil kolonėlėje, panaudojant 0%-25% EtOAc tirpalo CH₂Cl₂ gradientą kaip eliuentą, ir gauta 8.00 g norimo junginio kaip baltų putų.

25

PSC: Af = 0.51, 5% metanolio/CH₂Cl₂;

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

D. XIV junginys ((sin)-OH, A = H, D' = benzilas). 7.90 g gauto 1C pvz. junginio 150-tyje ml etanolio hidrinama silpname teigiamame vandenilio slėgyje, esant 550 mg 10% Pd/C, 2.5 valandos, tada pridėta dar apie 50 mg 10% Pd/C, ir mišinys buvo filtruotas ir koncentruotas vakuume, ir gauta 6,66 g reikalingo produkto kaip baltos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama be tolesnio gryninimo.

35

PSC: Af = 0.26, 95:5:0.5 CH₂Cl₂/metanolis/koncentruotas NH₄OH.

5 **E. XIV junginys ((sin)-OH, A = chinolin-2-karbonilas, D'=benzilas).** 1.51 g chinaldino rūgštis ir 6.17 g gauto 1D pvz. junginio suspensija 150-tyje ml acetonitrilo buvo veikama 1.52 ml diizopropiletilamino i 3.58 g BOP reagento. Mišinys buvo maišomas
10 14 valandų, tada koncentruotas vakuume. Lipnus likutis buvo paskirstytas tarp eterio ir vandens, organinis sluoksnis buvo perplautas iš eilės druskos tirpalu, prisotintu NaHCO₃ tirpalu, vandeniui, 10% KHSO₄ tirpalu, druskos tirpalu, tada išdžiovintas MgSO₄ ir
15 sukoncentruotas vakuume. Po to atliktas gryninimas silikagelio chromatografija, panaudojant 0-8.5% tirpiklio A metileno chloride (kur tirpiklis A yra apibrėžiamas kaip 99:10:1, metileno chloridas/metanolis/koncentruotas amonio hidroksidas), taip gauta
20 5.79 g norimo junginio kaip baltų putų kartu su maždaug 6000 mg nevisai grynų pašalinių frakcijų.

PSC: Af = 0.41, 5% metanolis/CH₂Cl₂;

25 (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

F. 1 junginys. Gauto 1E pvz. junginio 58 mg dalis buvo paveikta su 1 ml 90% vandeninio TFA tirpalo ir palikta stovėti 17 valandų. Mišinys sukongcentruotas vakuume ir
30 likutis ekstrahuotas 3 ml CH₂Cl₂, paveiktas 100 µg DIEA bei atšaldytas iki 0°C. Į šį tirpalą pridėta 26 µl benzensulfonilo chlorido, ir mišinys maišomas 18 valandų, lėtai pašildant iki kambario temperatūros. Po mišinio koncentracijos vakuume, likutis išgrynintas
35 storo sluoksnio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% MeOH/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, po to atlikta preparatyvinė atvirkštinės fazės C₁₈, panaudojant

40-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0,1% TFA tiesinį gradientą eliucijai, ir gauta 8,3 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.50, 5% $\text{MEOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

5

HPLC: DSS IL = 17,8 min. BMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,62 (dd, 1H); 2,76 (9 d, 2H); 2,80 (dd, 1H); 3,11 (d, 2H); 3,34 (dd, 1H); 4,59 (pt s, 1H); 4,68 (pt s, 1H); 3,97 (m, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,35 (d, 1H); 4,68 (dd, 1H); 6,39 (d, 1H); 6,74 (t, 1H); 6,81 (t, 2H); 6,93 (d, 2H); 7,12-7,24 (m, 6H); 7,51 (t, 2H); 7,57 (t, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,77 (t, 2H); 7,96 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,53 (d, 1H).

15 2 pavyzdys

2 junginys. 150 mg gauto 1E pvz. junginio dalis buvo ištirpinta 1 ml 90% vandeninio TFA tirpalo ir maišoma kambario temperatūroje per naktį, tada sukonzentruota vakuume. Nevalytas TFA druskos likutis ištirpintas 7-iuose ml sauso metileno chlorido, ir tirpalo pH buvo palaikomas apie 8 su 1N NaOH. Buvo pridėta 56 g 4-fluoro-3-acetamidbenzolo sulfonilchlorido ir 3-fluoro-4-acetamidbenzolo sulfonilchlorido (-1:1) ir mišinys buvo smarkiai maišomas 3 valandas, po to buvo pridėta dar 25 mg šio junginio, ir reakcijai leista tęstis dar 12 valandų. Tada reakcijos mišinys buvo atskiestas 50 ml etileno chlorido, ir organinis sluoksnius buvo perplautas iš eilės vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovintas virš MgSO_4 bei sukonzentruotas vakuume. Nevalytas likutis buvo išgrynintas, panaudojant silikagelio impulsinės chromatografijos kolonėlę ir 3%-5% MeOH tirpalo metileno chloride gradientą kaip eliuentą, ir gauta 60 mg norimų junginių.

35

PSC: Af = 0.50, 10% $\text{MEOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

DSSC: $I_1 = 13.93$ min. BMR($CDCl_3$) δ

9.05 (s, 1H); 8.65 (d, 0,5H); 8,58 (t, 0.5H); 8.20 (dd, 0,5H); 7,85 (d, 1H); 7,75 (m, 0,5H); 7,45-7,63 (m, 1,5H); 7,14-7,25 (m, 6H); 6,78-6,95 (m, 5H); 6,70 (d, 1H); 6,41 (s, 0,5H); 6,25 (s, 0,5H); 6,18 (s, 0,5H); 6,10 (s, 0,5H); 4,88 (m, 0,5H); 4,81 (m, 0,5H); 4,37 (d, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,21 (d, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,46 (m, 0,5H); 3,35 (m, 0,5H); 3,27 (d, 0,5H); 3,16 (d, 0,5H); 3,14 (d, 1H); 2,45-2,75 (m, 5H); 2,16, 2,20 (s, 3H bendras).

3 pavyzdys

3 junginys. 23 mg 1E pvz. junginio dalis buvo paveikta 1 ml 90% vandeniniu TFA tirpalu ir palikta stovėti 15 valandų. Mišinys buvo koncentruotas vakuume ir likutis ekstrahuotas 2 ml CH_2Cl_2 , paveiktas 6 μ l DIEA ir atšaldytas iki 0^0C . Į šį tirpalą buvo pridėta 23 mg 3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonilchlorido, ir mišinys buvo maišomas 18 valandų, lėtai pašildant iki kambario temperatūros. Po mišinio koncentracijos vakuume likutis buvo išgrynintas preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% CH_3CN/H_2O su 0.1% TFA tirpalu gradientą eliucijai, taip gaunant 1.1 mg norimo junginio.

PSC: $A_f = 0.55$, 10% MeOH/ CH_2Cl_2 .

DSSC: $I_1 = 14.5$ min.; (1H)-BMR ($CDCl_3$) atitiko struktūrą.

4 pavyzdys

4 junginys. 33 mg gauto 1E pvz. junginio dalis buvo paveikta 1 ml 90% vandeninio TFA, ir mišinys paliktas stovėti 15 valandų. Mišinys buvo koncentruotas vakuume,

ir likutis ekstrahuotas 3 ml CH_2Cl_2 , paveiktas 16 μl DIFA ir atšaldytas iki 0°C . Į šį tirpalą buvo pridėta 10 μl 3-trifluormetilbenzolo sulfonilchlorido, ir šis mišinys buvo maišomas 18 valandų, lėtai pašildant iki kambario temperatūros. Po mišinio koncentracijos vakuume likutis išgrynintas preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant tiesinį 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ su 0,1 TFA gradientą eliucijai, taip gaunant 1,1 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.55, 10% MeOH/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 14.5 min.: (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

5 pavyzdys

5 junginys. 20 mg gauto 1E pvz. junginio dalis buvo paveikta 1 ml 90% vandeninio TFA, ir mišinys paliktas stovėti 18 valandų. Mišinys buvo koncentruotas vakuume ir likutis buvo ekstrahuotas 1 ml CH_2Cl_2 , paveiktas 10 ml DIEA ir atšaldytas iki 0°C . Į šį tirpalą buvo pridėta 13 mg 2-acetamido-4-metil-5-tiazolsulfonilchlorido, ir šis mišinys buvo maišomas 17 valandų, lėtai pašildant iki kambario temperatūros. Po mišinio koncentracijos vakuume likutis buvo išgrynintas preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant tiesinį 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ su 0.1 TFA gradientą eliucijai, taip gaunant 0.4 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.5, 10% MeOH/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 13.8 min.: (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

6 pavyzdys

6 junginys. 33 mg gauto 1E pvz. junginio dalis buvo paveikta 1 ml 90% vandeninio TFA, ir mišinys paliktas stovėti 16 valandų. Mišinys buvo sukonzentruotas vakuume ir likutis ekstrahuotas 2 ml CH_2Cl_2 , paveiktas 16 μl DIEA ir atšaldytas iki 0°C . Į šį tirpalą buvo pridėta 11 mg 5-(izoksazol-3-il)tiofeno-2-sulfonilchlorido, ir mišinys buvo maišomas 18 valandų. lėtai pašildant iki kambario temperatūros. Po mišinio koncentracijos vakuume likutis išgrynintas preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant tiesinį 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ su 0.1 TFA gradientą eliucijai, taip gaunant 1.5 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.7, 10% MeOH/ CH_2Cl_2 .

DSSC: I1 = 14.7 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

7 pavyzdys

7 junginys. 35.7 mg gauto 1E pvz. junginio dalis paveikta 1 ml 90% vandeninio TFA tirpalo, ir mišinys paliktas stovėti 18 valandų. Mišinys sukonzentruotas vakuume ir likutis išekstrahuotas 3 ml CH_2Cl_2 , paveiktas 16 μl DIEA ir atšaldytas iki 0°C . Į šį tirpalą buvo pridėta 10 mg 3-chlorsulfonilbenzoinės rūgšties, ir šis mišinys maišomas 16 valandų, lėtai pašildant iki kambario temperatūros. Po mišinio koncentracijos vakuume, likutis išgrynintas preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant tiesinį 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ su 0.1% TFA gradientą eliucijai, taip gaunant 1,6 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.7, 10% MeOH/ CH_2Cl_2 .

DSSC: I1 = 13,6 min.: (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

8 pavyzdys

5

8 junginys. 0.04 mmol gauto 10A pvz. junginio paverčiama laisva baze, paskirstant tarp EtOAc ir prisot. NaHCO_3 . Gautą junginį paveikus 1% HCl/MeOH pertekliumi ir sukonzentravus vakuume, gauta chloro vandenilio druska kaip balta kieta medžiaga. Šis junginys suspenduotas CH_2Cl_2 ir paveiktas pakankamu DIEA kiekiu, kad pH būtų >10 (drėgnas pH indikatoriaus lapelis). Tirpalas paveiktas 7 moliniais chlortrimetilsilano ekvivalentais ir maišomas 15 valandų azote, tada paveiktas 0.06 mmol metansulfonilo chloridu ir maišomas 1 valandą. Gautas mišinys sukonzentruotas iki mažo tūrio, tiesiog patalpintas ant plono sluoksnio silikagelio plokštelės ir atlikta eliucija 7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Pirminis UV-paveiktas sluoksnis buvo atskirtas ir toliau gryninamas preparatyvine atvirkštinės fazės DSSC, taip gaunant norimą junginį kaip baltą kietą medžiagą.

25

PSC: Af = 0.65, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

DSSC: I1 = 12.3 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

9 ir 192 pavyzdžiai

30

A. XIV junginys ((sin, anti-OH, A = chinolin-2-karbonilas, D' = izobutilas). 317 mg (0.425 mmol) gauto 17B pvz. junginių diastereomero B ir 0.11 ml (0.637 mmol) diizopropiletilo amino tirpalas 7-iuose ml dichlormetano paveiktas 139.1 mg (0.637 mmol) di-tert-butilo dikarbonatu. Po 24 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Šis mišinys perplautas vandeniu, 5%

35

NaHCO₃, 0.5 N HCl, druskos tirpalu, tada išdžiovintas MgSO₄, filtruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas mažo slėgio silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 20% etilo acetato/dichlormetano kaip eliuentą, taip gaunant 81,2 mg greit judančio hidroksilo diastereomero, 65,8 mg lėčiau judančio hidroksilo diastereomero ir 65,8 mg mišrių diastereomerų. PSC: Af = 0,60, 0,67, 40% EtOAc/CH₂Cl₂; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

10

B. 9 ir 192 junginiai. 35,1 mg (0.041 mmol) gautų 9/192 A pvz. mišrių diastereomerų (1:1) tirpalas 0.8 ml dichlormetano paveiktas 0.8 ml trifluoracto rūgštimi. Po 4 valandų mišinys koncentruojamas vakuume. PSC: Af = 0.11, 10% CH₃OH/CH₂Cl₂. Į visą gautą trifluoracto rūgšties druskos tirpalą 1 ml-e dichlormetano iš eilės pridėta 0.3 ml prisotinto NaHCO₃, mažas kiekis kieto NaHCO₃ ir 11.8 mg (0.054 mmol) benzofuran-4-sulfonilchlorido. Po 3 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Du sluoksniai buvo atskirti ir vandeninis sluoksnis ekstrahuotas vieną kartą dichlormetanu. Sujungti organiniai sluoksniai perplauti druskos tirpalu, tada išdžiovinta MgSO₄, filtruota ir koncentruota vakuume. Likutis išgrynintas preparatyvine DSSC, ir gauta 2.0 mg 9 junginio kaip baltos kietos medžiagos:

PSC: Af = 0.20, 5% CH₃OH/CH₂Cl₂; DSSC: Il = 14.2 min. 2.7 mg 192 junginio buvo taip pat gauta kaip balta kieta medžiaga, kurioje, kaip buvo nustatyta BMR ir DSSC, buvo ≈25% 9-tojo junginio.

PSC: Af = 0.20, 5% CH₃OH/CH₂Cl₂.

DSSC: Il = 14.2 min.; (¹H)-BMR atitiko struktūrą.

10 pavyzdys

5 **A. XV junginys** ((sin)-OH, A = chinolin-2-karbonilas, D' = benzilas; TFA druska). 0°C temperatūros 1.027 g gauto 1E pvz. junginio tirpalas 1-ame ml CH₂Cl₂ buvo paveiktas 5 ml TFA ir paliktas stovėti 3 valandas. Mišinys buvo koncentruotas vakuume, taip gaunant 0.95 g antraštės junginio, kuris buvo naudojamas be tolesnio gryninimo.

10

15 **B. 10 junginys.** 30.2 mg gauto 10A pvz. tirpalo 3-juose ml CH₂Cl₂ paveikta 0.33 ml DIEA ir 31.1 mg m-benzoldisulfonilo chlorido. Mišinys maišomas 2 valandas, tada paveiktas 2 ml koncentruoto vandeninio amonio hidroksido tirpalo. Dvifazis mišinys maišomas dar 16 valandų, sukongcentruotas vakuume, ir likutis paskirstytas tarp etilo acetato ir druskos tirpalo. Organinis sluoksnis išdžiovintas bevandeniu MgSO₄ ir sukongcentruotas vakuume, o likutis išgrynintas preparatyvine plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 3% MeOH/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, taip gaunant 4.5 mg norimo junginio.

20

PSC: Af = 0.5, 3% MeOH/CH₂Cl₂.

25

DSSC: I1 = 13.4 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

11 pavyzdys

30

35 **11 junginys.** 57.9 mg gauto 10A pvz. junginio tirpalas 5-iuose ml CH₂Cl₂ paveiktas 30 μl DIEA ir 9.3 μl dimetilsulfamoilo chlorido. Mišinys maišomas 12 valandų, tada paveiktas dar 30-čia μl DIEA bei 9.3 μl dimetilsulfamoilo chlorido, ir reakcijai leista vykti dar 12 valandų. Tada mišinys atskiestas CH₂Cl₂ ir perplautas prisotintu NH₄Cl, vandeninis sluoksnis

perplautas CH_2Cl_2 , sujungti organiniai ekstraktai išdžiovinti MgSO_4 . Filtruojant ir koncentruojant, gautas likutis gryninamas chromatografija silikagelio kolonėlėje, panaudojant 2.5% MeOH/EtOAc kaip eliuentą, taip gaunant nevisai gryną produktą, kuris toliau buvo gryninamas preparatyvine DSSC, panaudojant 35%-100% $\text{CH}_3/\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 0.1 TFA gradientą eliucijai.

DSSC: $t_R = 13.0$ minučių.

BMR (CDCl_3): δ

9.15 (d, 1H); 8.34 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.65 (t, 1H); 7.16-7.38 (m, 5H); 7.05 (d, 1H); 6.95 (t, 1H); 6.87 (t, 1H); 5.85 (br s, 1H); 5.62 (pl s, 1H); 4.87 (m, 1H); 4.46 (s, 2H); 4.08 (m, 1H); 3.66 (m, 1H); 3.30 (m, 2H); 2.59-2.94 (m, 4H); 2.81 (s, 6H).

12 pavyzdys

A. XIV junginys ((sin)-OH, A = chinolin-2-karbonilas, D' = benzilas; trifluoracetato druska). Į 1,027 g (1,164 mmol) gauto 1E pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) 0°C - 5°C temperatūroje buvo pridėta trifluormetansulfoninės rūgšties (5 ml). Po 3 valandų maišymo reakcijos mišinys sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 0.95 g šviesiai geltono, lipnaus produkto, turinčio vieną ekvivalentą trifenilmetanolio, kuris naudojamas be tolesnio gryninimo.

B. 12 junginys. Į 30.2 mg (0.038 mmol) gauto 12A pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (3 ml) buvo pridėta diizopropiletilamino (0.33 ml, 0.189 mmol) ir 13 mg 2-(pirid-2-il)-tiofeno-5-sulfonilo chlorido (0.249 mmol). Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas etilo acetatu, perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas

magnio sulfatu, filtruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas preparatyvine atvirkštinės fazės chromatografija, panaudojant 5%-100% H₂O/acetonitrilo gradientą kaip eliuentą, taip gaunant norimą produktą.

5

13 pavyzdys

13 junginys. Į 30.2 mg (0.038 mmol) gauto 12A pvz. junginio tirpalą CH₂Cl₂ (3 ml) pridėta diizopropil-etilamino (0.33 ml, 0.189 mmol) ir 13 mg 2-(3-fenilsulfonil)tiofeno sulfonilo chlorido (0.113 mmol). Po 2 valandų maišymo reakcijos mišinys padarytas dvifazis, pridėdant 30% amonio hidroksilo tirpalo (2 ml). Po maišymo dar 16 valandų gautas mišinys sukonzentruotas vakuume, redukuotas etilo acetate, perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, filtruotas ir vėl sukonzentruotas vakuume. Gryninant plonasluoksne preparatyvine chromatografija, gautas pageidaujamas junginys.

20

14 pavyzdys

14 junginys. Gautas 17B pvz. junginys, diastereomeras B (170 mg) paveiktas 1 ml 90% vandeninio TFA ir paliktas stovėti 12 valandų. Mišinys sukonzentruotas vakuume ir likutis išimtas į 5 ml sauso CH₂Cl₂. Į šį tirpalą buvo pridėta 3 ml prisotinto vandeninio natrio bikarbonato ir 50 mg 4-fluorbenzolsulfonilo chlorido, ir mišinys maišomas 3 valandas. Gautas mišinys atskiestas CH₂Cl₂ ir perplautas vandeniu, išdžiovintas virš magnio sulfato ir filtruotas. Po mišinio koncentravimo vakuume likučio dalis buvo išgryninta preparatyvine atvirkštinės fazės C₁₈ DSSC, panaudojant tiesinį 35%-100% CH₃CN/H₂O su 0.1% TFA gradientą eliucijai, taip gaunant 3.0 mg norimo junginio.

35

PSC: Af = 0.25, 5% CH₃OH tirpalas CH₂Cl₂.

DSSC: $I_1 = 14.78$ min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

5 15 pavyzdys

15 **15 junginys.** 4-fluoro-3-acetamidbenzolsulfonilo chlorido ir 3-fluoro-4-acetamidbenzolsulfonilo chlorido (apytikriai 1:1; gauta iš Maybridge Chemicals) mišinio pavyzdys išskirtas į jo atitinkamus regioizomerus silikagelio chromatografija, panaudojant 10% izopropilo alkoholi/heksaną, kaip eliuentą. 4-acetamido-fluorbenzolsulfonilo chlorido (30 mg) ir gauto 17B pvz. junginio, diastereomero B (80 mg) tirpalas 10 ml 15 CH_2Cl_2 buvo paveiktas tuo pačiu būdu, kaip aprašyta 14 pavyzdyje. Apdorojus ir išgryninus šio produkto dalį preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant tiesinį 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ su 0.1% TFA gradientą kaip eliuentą, buvo gauta 1.2 mg norimo junginio kaip baltos 20 kietos medžiagos.

PSC: $A_f = 0.25$, 5% CH_3OH tirpalas CH_2Cl_2 .

25 DSSC: $I_1 = 12.91$ min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

16 pavyzdys

30 **16 junginys.** 80 mg gauto 17B junginio, diastereomero B, paveikta 45 mg 3-acetamido-4-fluorbenzolsulfonilo chloridu tuo pačiu būdu, kaip aprašyta 14 pvz. Apdorojus ir išgryninus šį produktą preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant tiesinį 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ su 0.1% TFA gradientą kaip eliuentą, 35 gauta 1.4 mg antraštės junginio.

PSC: $A_f = 0.25$, 5% CH_3OH tirpalas CH_2Cl_2 .

DSSC: 11 = 12.91 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

5 17 pavyzdys

A. (2S)-2-((1S, 2R sin, anti)-3-(2-metilpropil)amino-1-benzil-2-hidroksipropil)-N¹-((chinolin-2-karbonil)-amino)-N⁴-tritilo sukcinamidas

10

683.1 mg (0.96 mmol) gauto 191D pvz. junginio ir 1.9 ml (19.2 mmol) izobutilamino tirpalas 10-tyje ml acetonitrilo uždarame vamzdelyje buvo šildomas 90-100°C temperatūroje 24 valandas. Atšaldžius iki kambario temperatūros, mišinys sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas dichlormetanu ir perplautas vandeniu, druskos tirpalu, tada išdžiovintas MgSO_4 nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 783.8 mg diastereomerinių produktų mišinį.

15

20

PSC: Af = 0.11, 10% CH_3OH tirpalas CH_2Cl_2 .

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

25

B. XIII junginys ((sin, anti)-OH, A = chinolin-2-karbonilas, D' = izobutilas). 583.8 mg gautų 17A pvz. junginių ir 0.2 ml diizopropiletilamino tirpalas 10-tyje ml dichlormetano paveiktas 256 mg di-tret-butilo dikarbonato. Po 24 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Mišinys perplautas vandeniu, 5% NaHCO_3 , 0.5 N HCl , druskos tirpalu ir išdžiovintas MgSO_4 , filtruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas mažo slėgio silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 20% etilo acetatą/dichlormetaną kaip eliuentą, taip gaunant 154.6 mg greitai judančio diastereohero A, kuris, kaip buvo nustatyta vėliau, turi anti konfigūraciją prie hidroksilo centro, 98.8 mg

30

35

lėčiau judančio diastereomero B, turinčio sin konfigūraciją prie hidroksilo centro, ir 204.6 mg diastereomerų A ir B mišinį.

5 PSC: Af = 0.60, 0.67, 40% EtOAc/CH₂Cl₂.

C. 17 junginys. 64,6 mg gauto 17B junginio, diastereomero B tirpalas 1.5 ml dichlormetane paveiktas 1.5 ml trifluoracto rūgšties. Po 4 valandų mišinys
10 sukoncentruotas vakuume ir gaunama amino trifluoracto druska. PSC: Af = 0.11, 10% CH₃OH/CH₂Cl₂. Į 17,8 mg gautos trifluoracto rūgšties tirpalą 1-ame ml dichlormetano iš eilės pridėta 0,3 ml prisotinto NaHCO₃, mažas kiekis kieto NaHCO₃ ir 10% mg 4-acetamido-
15 benzolsulfonilo chlorido. Po 4 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Du sluoksniai atskirti, ir vandens sluoksnis ekstrahuotas vieną kartą dichlormetanu. Sujungti organiniai sluoksniai buvo perplauti druskos tirpalu, tada išdžiovinta MgSO₄,
20 filtruota ir sukoncentruota vakuume. Likutis išgrynintas preparatyvine DSSC, ir gauta 14.4 mg antraštės junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.54, 10% CH₃OH/CH₂Cl₂.

25 DSSC: Il = 13.58 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

18 pavyzdys

30 18 junginys. Į 20.8 mg (0.041 mmol) nevalytos trifluoracetato druskos, gautos taip, kaip 17B pvz., izomero B tirpalą 1-ame ml dichlormetano iš eilės pridėta 0,3 ml prisotinto NaHCO₃, mažas kiekis kieto NaHCO₃ ir 13.6 mg
35 (0.054 mmol) 2-acetamido-4-metil-5-tiazolsulfonilo chlorido. Po 3 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Du sluoksniai buvo atskirti ir vandens sluoksnis

ekstrahuotas vieną kartą dichlormetanu. Sujungti organiniai sluoksniai perplauti druskos tirpalu, tada išdžiovinta MgSO_4 , filtruota ir koncentruota vakuume. Likutis išgrynintas preparatyvine DSSC, ir gauta 4.8 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.50, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

DSSC: Il = 13.35 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

19 pavyzdys

A. Natrio 3-acetamidbenzolsulfonatas. 118.6 mg (0.55 mmol) 3-acetamidbenzolsulfoninės rūgšties tirpalas 0.5 ml vandens paveiktas 0.55 ml (0.55 mmol) 1.0 N NaOH 0°C temperatūroje. Po 4 valandų maišymo kambario temperatūroje, mišinys sukonzentruotas iki sausumo ir naudotas be tolesnio gryninimo.

B. 3-Acetamidbenzolsulfonilo chloridas. Nevalytas mišinys iš 19A pvz. atšaldytas iki 0°C ir pridėta 0.29 g (1.38 mmol) fosforo pentachlorido. Kietų medžiagų mišinys maišomas 3 valandas, tada pridėta 5 ml dichlormetano. Po 24 valandų masė filtruota ir koncentruota vakuume, taip gaunant 81.4 mg kieto produkto, kuris buvo panaudotas be tolesnio gryninimo.

PSC: Af = 0.50, 40% EtOAC/ CH_2Cl_2 .

C. 19 junginys. 82.7 mg (0.098 mmol) diastereomero B, gauto 17B pvz., tirpalas 2 ml dichlormetano paveiktas 2 ml trifluoracto rūgšties. Po 4 valandų mišinys sukonzentruotas vakuume, ir gauta amino trifluoracetato druska, kuri naudojama be tolesnio gryninimo; PSC: Af = 0.11, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Šios druskos (viso gauto kiekio) tirpalas 2-juose ml dichlormetano paveiktas iš eilės

0.5 ml prisotinto NaHCO_3 , mažų kiekiu kieto NaHCO_3 ir 81.4 mg (0.046 mmol) gauto 19B pavyzdyje junginio tirpalo. Po 3 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Du sluoksniai buvo atskirti ir vandeninis sluoksnis ekstrahuotas vieną kartą dichlormetanu. Sujungti organiniai sluoksniai perplauti druskos tirpalu, tada išdžiovinta MgSO_4 , filtruota ir koncentruota vakuume. Likutis išgrynintas preparatyvine DSSC ir gauta 24.7 mg antraštės junginio kaip baltos kietos medžiagos;

PSC: Af = 0.42, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

DSSC: Il = 13.8 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

20 pavyzdys

20 junginys. 209.0 mg (0.24 mmol) gauto 17B pvz. junginio, diastereomero B tirpalas 5-iose ml dichlormetano paveiktas 5-iais ml trifluoracto rūgšties. Po 4 valandų mišinys sukonzentruotas vakuume. PSC: Af = 0.11, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Į šio likučio tirpalą 2-iose ml dichlormetano iš eilės pridėta 0.5 ml prisotinto NaHCO_3 , mažas kiekis kieto NaHCO_3 ir 70.2 mg (0.32 mmol) benzofurazan-4-sulfonilo chlorido. Po 3 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Du sluoksniai atskirti ir vandeninis sluoksnis ekstrahuotas vieną kartą dichlormetanu. Sujungti organiniai sluoksniai perplauti druskos tirpalu, tada išdžiovinta MgSO_4 , filtruota ir koncentruota vakuume. Likutis išgrynintas preparatyvine DSSC, ir gauta 108.0 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos;

PSC: Af = 0.60, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

DSSC: Il = 14.95 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

21 pavyzdys

21 junginys. Gautas 17B pvz. junginys, diastereomeras B, (228 mg, 0.27 mmol) ištirpinta 1:1 CH₂Cl₂/TFA (10 ml), ir reakcijos mišinys maišomas 3,5 valandos, tada sukonzentruotas iki sausumo, ir pagaminta trifluoracetato druska kaip geltona kieta medžiaga, kuri buvo naudojama kitoje reakcijoje be tolesnio gryninimo. Į šio likučio (34.7 mg, 0.05 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (3 ml) buvo pridėta Heunig bazė (41 µl, 0.24 mmol) bei dimetilsulfamoilo chloridas (11 µl, 0.09 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 17 valandų kambario temperatūroje. Šis reakcijos mišinys tada atskiestas CH₂Cl₂ bei perplautas prisotintu NH₄Cl, organinis sluoksnis išdžiovintas MgSO₄. Filtruojant ir koncentruojant, gautas likutis, kuris gryninamas chromatografija silikagelio kolonėlėje, panaudojant 8% CH₃OH/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, taip gaunant pageidaujamą junginį, kuris buvo toliau gryninamas preparatyvine DSSC.

PSC: Af = 0.40, 8% CH₃OH/CH₂Cl₂.

DSSC: I₁ = 13.8 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

22 pavyzdys

A. N^a-izociano-L-valino metilo esteris. Į valino metilo esterio (2.08 g, 12.40 mmol) HCl druską toluole (20 ml) pridėta 20% fosgeno toluole (32 ml, 62.00 mmol), ir tirpalas šildomas su grįžtamuoju šaldytuvu 12 valandų. Tada mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros ir sukonzentruotas vakuume, ir gautas blyškiai geltonas skystis, kuris buvo naudojamas kitoje reakcijoje be gryninimo.

PSC: Af = 0.88, 50% Heksanas/EtOAc;

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5

B. N^a-(2-piridilmetil)-oksikarbonil-L-valino metilo esteris

2-piridilkarbinolis (941 μl, 9.75 mmol) ir gautas 22A
pvz. junginys (1.28 g, 8.12 mmol) maišomi CH₂Cl₂ (7 ml)
10 12 valandų, tada reakcijos mišinys sukonzentruotas ir
likutis gryninamas chromatografija su 50%
heksano/EtOAc, kad būtų gauta 2.03 g antraštės junginio
kaip bespalvio aliejaus.

15 PSC: Af = 0.26, 50% Heksanas/EtOAc;

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

C. N^a-(2-piridilmetil)-oksikarbonil-L-valinas. Gauta
20 22B pvz. junginio (6.34 mg, 2.38 mmol) tirpalas 1N
HCl/TFH (1/1) mišinyje, turinčiame 12 N HCl (0.5 ml),
maišomas kambario temperatūroje 15 valandų, bet daug
pradinės medžiagos dar pateikta PSC. Taigi, buvo
 pridėta dar 12 N HCl (1 ml), ir reakcijos mišinys
25 maišomas dar 48 valandas, tada sukonzentruotas iki
sausumo ir atskiestas CH₂Cl₂, taip gaunant pageidaujamą
karboksilo rūgštį kaip netirpią dervą, kuri perplauta
papildomu CH₂Cl₂ kiekiu, gaunant 22C junginį, kuriame
buvo nežymus kiekis 22B junginio. Ši medžiaga naudojama
30 po to vykdomoje reakcijoje be tolesnio gryninimo.

PSC: Af = 0.11, 8% CH₃OH/CH₂Cl₂.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

35

D. XXX junginys. (A = (2-piridilmetil)-oksikarbonilas,
R³ = izopropilas, R^{3'} = H, D' = izobutilas, A' =

tretbutoksikarbonilas). Į gauto 21B pavyzdžio junginio (227 g, 0.82 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) pridėta 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (210 g, 1.1 mmol), 22C rūgšties (402 mg, 1.10 mmol) ir
5 1-hidroksibenzotriazolo hidrato (148 gl, 1.1 mmol). Reakciją vykdo 12 valandų kambario temperatūroje, tada mišinys atskiestas CH_2Cl_2 ir perplautas iš eilės prisotintu NH_4Cl ir NaHCO_3 , ir organinis sluoksnis buvo išdžiovintas virš MgSO_4 . Filtravimu ir koncentravimu
10 gautas likutis, kuris gryninamas chromatografija silikagelio kolonėlėje, panaudojant 17% THF/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 396 mg produkto.

PSC: Af = 0.26, 17% THF/ CH_2Cl_2 .

15

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

E. 22 junginys. Gautas 22D pavyzdyje junginys (396 mg, 0.69 mmol) buvo ištirpintas 90% vandeniniame TFA
20 tirpale (11 ml), ir reakcijos mišinys maišomas 3 valandas kambario temperatūroje, tada sukonzentruotas iki sausumo. Į šio likučio (231 mg, 0.33 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) pridėta kieto NaHCO_3 (maždaug 1 g) pertekliaus bei prisotinto vandeninio NaHCO_3 tirpalo
25 (20 ml), po to N-acetilsulfanililo chlorido (116 mg, 0.5 mmol), ir reakcijos mišinys atskiestas CH_2Cl_2 bei perplautas prisotintu NaHCO_3 , o organinis sluoksnis išdžiovintas MgSO_4 . Filtruojant ir koncentruojant, gautas likutis gryninamas chromatografija silikagelio
30 kolonėlėje, panaudojant $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ kaip eliuentą, taip gaunant pageidaujamą junginį, kuris toliau gryninamas preparatyvine DSSC (gauta 76.1 mg 3-io junginio).

DSSC: Il = 12.1 min. PSC: Af = 0.46, 8% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$;

35

BMR (CDCl_3): 8.76 (d, 1H); 8.40 (pl s, 1H); 8.26 (t, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.67 (d, 2H); 7.58 (d, 2H); 7.37 (d,

1H); 7.25 (m, 4H); 7.16 (pl d, 1H); 6.47 (d, 1H);
 5.65 (d, 1H); 5.526 (d, 1H); 4.32 (m, 1H); 3.91 (t,
 1H); 3.83 (m, 1H); 3.23 (d, 1H); 3.05 (m, 2H);
 2.68-3.10 (m, 3H); 2.22 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.82 (m,
 5 1H); 0.85 (d, 3H); 0.80 (d, 3H); 0.71 (d, 3H); 0.65 (d,
 3H).

23 pavyzdys

10 **23 junginys.** Junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip
 aprašyta 22 pavyzdyje, išskyrus tai, kad reakcijai su
 22A pvz. produktu buvo panaudotas 4-piridilkarbonolis.

DSSC: Il = 12,0 min. PSC: Af = 0.50 (8% CH₃OH/CH₂Cl₂);

15

(¹H) BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

24 pavyzdys

20 **24 junginys.** Gauto trifluoracto rūgšties 22D pvz.
 junginio deblokavimu (kaip aprašyta 22E pvz.; 215 mg,
 0.31 mmol) junginio tirpalas CH₂Cl₂ kambario tempera-
 tūroje veikiamas diizopropiletilaminu (214 μl, 1.23 mmol)
 ir dimetilsulfamoilo chlorido (40 μl, 0.37 mmol) tirpalu
 25 CH₂Cl₂ kambario temperatūroje 12 valandų. Reakcijos
 mišinys sukonzentruotas ir gryninamas chromatografija
 silikagelio kolonėlėje su 5% CH₃OH/CH₂Cl₂ kaip eliuentu,
 taip gaunant pageidaujamą junginį, kuris toliau
 gryninamas preparatyvine DSSC (gauta 9.5 mg junginio).

30

DSSC: Il = 14.4 min. PSC: Af = 0.88, 11% CH₃OH/CH₂Cl₂;

(¹H) BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

25 pavyzdys

25 junginys. Šis junginys gautas būdu, aprašytu 22 pvz., išskyrus tai, kad reakcijoje su 22A pvz. gautu junginiu panaudotas 3-piridilkarbinolis, o reakcijoje, atitinkančioje 22E pvz., trifluoracetato deblokuota medžiaga paveikta benzofurazan-4-sulfonilo chloridu.

DSSC: I1 = 9.4 min. PSC: Af = 0.10, 11% CH₃OH/CH₂Cl₂;
(¹H) BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

26 pavyzdys

26 junginys. Gauta 22D pvz. trifluoracto rūgšties deblokuoto junginio (kaip aprašyta 22E; 27 mg, 0.14 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ veikiamas kieto NaHCO₃ pertekliumi (maždaug 1 g) ir prisotintu vandeniniu NaHCO₃ (7 µl), tada smarkiai maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys dekantuojamas nuo kietos medžiagos, koncentruojamas, tada likutis išgrynintas tiesiai preparatyvine DSSC: (gauta 3.0 mg baltos kietos medžiagos).

DSSC: I1 = 14.7 min. (¹H) BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

27 pavyzdys

27 junginys. 33 mg gauto 40A pvz., junginio tirpalas CH₂Cl₂ veikiamas nuosekliai kambario temperatūroje azoto atmosferoje 20 mg N,N-diizopropiletilamino ir 9.3 mg alilo chloroformiato. Šis mišinys maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO₄, filtruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas preparatyvine plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant

(5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): dietilo eterio mišinį santykiu 2:1, taip gaunant 24 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos. PSC: Af = 0.53, 5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$;

5

DSSC: I1 = 14.53 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

28 pavyzdys

10

28 junginys. 47.5 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalo CH_2Cl_2 iš eilės veikiama kambario temperatūroje azoto atmosferoje 28.7 mg N,N-diizopropiletilamino ir 15.2 mg izobutilo chloroformiato. Mišinys maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas preparatyvine plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant (5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): dietilo eterio mišinį santykiu 2:1, taip gaunant 45 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

15

20

PSC: Af = 0.60, 5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$;

25

DSSC: I1 = 15.58 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

29 pavyzdys

30

29 junginys. 35,6 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalo CH_2Cl_2 iš eilės veikiama kambario temperatūroje azoto atmosferoje 21.5 mg N,N-diizopropiletilamino ir 0,83 ml izopropilo chloroformaito. Mišinys buvo maišomas 3 valandas, tada koncentruotas vakuume. Likutis buvo ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , filtruotas ir

35

koncentruotas vakuume. Likutis buvo išgrynintas preparatyvine plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant (5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): dietilo eterio mišinį santykiu 2:1, taip gaunant 33.2 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.56, 5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$;

DSSC: Il = 14.81 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

30 pavyzdys

A. (2-Pirolidinolin-hidroksietil-N-hidroksisukcinimidilo karbonatas

572 mg 1-(2-hidroksietil)-2-pirolidinono ir 1.70 g N,N'-disukcinimidilo karbonato tirpalas acetonitrile veikiamas kambario temperatūroje azoto atmosferoje 1717 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 14 valandų, tada sukongcentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas prisotintu NaHCO_3 bei prisotintu NaCl , tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukongcentruotas vakuume, taip gaunant 200 mg baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.56, 10% izopropanolio tirpalas CH_2Cl_2 ;

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

30

B. 30 junginys. 68 mg gauto 30A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 pridėtas kambario temperatūroje azoto atmosferoje į 32 mg gauto 40A pvz. junginio ir 39 mg N,N-diizopropiletilamino tirpalą CH_2Cl_2 . Mišinys maišomas 4 valandas, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaHCO_3 bei prisotintu NaCl , tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukongcentruotas vakuume. Likutis

35

gryninamas preparatyvine plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant (5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): dietilo eterio mišinį, ir gauta 45 mg likučio. Apie 20 mg šio likučio buvo išgryninta preparatyvine DSSC, taip gaunant 13,5 mg antraštės junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.47, 5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$;

DSSC: Il = 12.79 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

31 pavyzdys

31 junginys. 39.7 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 iš eilės veikiamas kambario temperatūroje azoto atmosferoje 24 mg N,N-diizopropiletilamino ir 14.5 mg fenilo chloroformato. Mišinys maišomas 3 valandas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dietilo eterio mišinį santykiu 2:1, taip gaunant 39.7 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.53, 5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

DSSC: Il = 15.22 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

32 pavyzdys

32 junginys. 391 mg gauto 39A pvz. junginio tirpalas 4:1 CH_2Cl_2 /prisotintame vandeninio NaHCO_3 tirpale iš eilės paveiktas kambario temperatūroje azoto atmosferoje 271 mg 4-fluorbenzolsulfonilo chlorido ir

117 mg natrio bikarbonato. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas bei sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterio tirpalą CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 420 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.20, dietilo eteris CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 17.41 min.; (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

33 pavyzdys

33 junginys. 30 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalo CH_2Cl_2 veikiamas iš eilės kambario temperatūroje azoto atmosferoje 18.1 mg N,N-diizopropiletilamino ir 9.3 mg benzilo izocianato. Mišinys maišomas 14 valandų, paskui sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis buvo išgrynintas preparatyvine plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ mišinį, taip gaunant 30.2 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.56, 5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

DSSC: Il = 14.36 min.; (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

34 pavyzdys

34 junginys. 55 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalo CH_2Cl_2 iš eilės veikiama kambario temperatūroje azoto atmosferoje 33.3 mg N,N-diizopropiletilamino ir 17.8 mg

2-metoksietilo chloroformiato. Mišinys maišomas 3 valandas, po to sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: dietilo eterio mišinį santykiu 2:1, taip gaunant 48.1 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.56, 5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

DSSC: I1 = 13.43 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

35 junginys

A. XXI junginys (D' = izobutilas, A' = 4-fluorofenilas, druskos rūgštis). 393 mg gauto 32 pvz. junginio tirpalas etilo acetate paveiktas -20°C temperatūroje HCl dujomis. HCl buvo leidžiamos per mišinį 20 minučių, ir per tą laiką temperatūra pakilo iki 20°C . Tada per mišinį 15 minučių praleista azoto, tirpiklis pašalintas vakuume, taip gaunant 347 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.82, 5:10:85 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

B. 35 junginys. 111 mg gauto 35A pvz. junginio tirpalo CH_2Cl_2 pridėta kambario temperatūroje azoto atmosferoje į 118 mg gauto 48A pvz. junginio ir 133 mg N,N-diizopropiletilamino tirpalą CH_2Cl_2 . Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaHCO_3 ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis

gryninamas plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 5% CH₃OH tirpalą CH₂Cl₂, taip gaunant 98.8 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

5 PSC: Af = 0.48, 5% CH₃OH tirpalas CH₂Cl₂.

DSSC: Il = 15.18 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

10 36 pavyzdys

36 junginys. 48 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalo CH₂Cl₂ paveikta iš eilės kambario temperatūroje azoto atmosferoje 29.0 mg N,N-diizopropiletilamino ir 15.1 mg
15 3-butenilo chloroformato. Mišinys maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas bei sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas plona-
20 sluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 5:10:85 NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂ dietilo eterio mišinį santykiu 2:1, taip gaunant 43,8 mg antraštės junginio kaip baltos kietos medžiagos.

25 PSC: Af = 0.83, 5:10:85 NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂; Af = 0.24, 5% dietilo eterio tirpalas CH₂Cl₂.

DSSC: Il = 14.76 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

30

37 pavyzdys

37 junginys. 99 mg gauto 51D pvz. junginio tirpalo 4:1 CH₂Cl₂/prisotintame vandeniniame NaHCO₃ veikiamas iš
35 eilės kambario temperatūroje azoto atmosferoje 83 mg 3,4-dichlorobenzolsulfonilo chlorido bei 29 mg natrio bikarbonato. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas

CH₂Cl₂, perplautas prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas operatyvia plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 5% CH₃OH tirpalą CH₂Cl₂,
 5 taip gaunant 107 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.35, (5% CH₃OH tirpalas CH₂Cl₂).

10 DSSC: I₁ = 17.27 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

38 pavyzdys

15 **38 junginys.** Į 32 mg gauto 35A pvz. junginio tirpalo CH₂Cl₂ pridėta kambario temperatūroje azoto atmosferoje 14 mg benzilo chloroformiato ir 21 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 4 valandas, atskiestas CH₂Cl₂, perplautas prisotintu NaHCO₃ ir
 20 prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 10% CH₃OH tirpalą CH₂Cl₂ kaip eliuentą, taip gaunant 33 mg produkto.

25

PSC: Af = 0.62, 10% dietilo eterio tirpalas CH₂Cl₂.

DSSC: I₁ = 17.27 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

30

39 pavyzdys

A. XXI junginys. (D' = izobutilas, A = tret-butoksikarbonilas, A'=H). 4,1 mg XX epoksido (A=Boc)
 35 30-tyje ml etanolio paveikta 22,4 ml izobutilamino ir šildoma su grįžtamuoju šaldytuvu 1 valandą. Mišinys sukonzentruotas, taip gaunant antraštėje nurodytą

junginį kaip baltą kietą medžiagą, kuri buvo naudojama be tolesnio gryninimo.

5 BMR (CDCl_3): δ 0.91 (d, 3H); 0.93 (d, 3H); 1.37 (s, 9H); 1.68 (pl s, 2H); 2.40 (d, 2H); 2.68 (d, 2H); 2.87 (dd, 1H); 2.99 (dd, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.75 (pl s, 1H); 3.80 (pl s, 1H); 4.68 (d, 1H); 7.19-7.32 (m, 4H).

10 **B. 39 junginys.** Į 514.1 mg gauto 39 A pvz. junginio tirpalą dichlormetane (10 ml) pridėta vandeninio natrio bikarbonato (5 ml) ir N-acetilsulfanililo chlorido (428.4 mg). Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas etilo acetatu, perplautas natrio bikarbonatu bei prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfato, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas žemo slėgio silikagelio chromato-

15 grafija, panaudojant 20% etilo acetato tirpalo dichlormetane, taip gaunant 714.4 mg norimo junginio.

20 PSC: Af = 0.63, 60% etilo acetatas/dichlormetanas.

DSSC: I1 = 15.3 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

25 40 pavyzdys

A. XXII junginys ($\text{D}' = \text{izobutilas}$, $\text{A}=\text{H}$, $\text{E}=\text{4-acetamidofenilas}$), chloro vandenilio druska. Į 691.4 mg (1.296 mmol) gauto 39 pvz. junginio tirpalą etilo acetate (20 ml) -20°C temperatūroje 10 minučių leidžiamos bevandenės HCl dujos. Buvo pašalinta ledo vonia, ir dar 15 minučių į reakcijos mišinį leista azoto, tada mišinys sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 610 mg antraštėje nurodyto junginio, kuris buvo

35 naudojamas be tolesnio gryninimo.

B. 40 junginys. 41.5 mg 40A pvz. gauto nevalyto junginio tirpalo 5 ml dichlormetano veikiamas kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės 18,1 mg L-dihidrooroto rūgšties, 0,031 ml (0.176 mmol) diizopropiletilamino, 15,5 mg (0.115 mmol) hidroksibenzotriazolo hidratu, 22 mg (0.115 mmol) EDC. Po 1 valandos masė paveikta 1 ml dimetilformamido. Mišinys maišomas 16 valandų, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas vandeniu bei prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, filtruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninimas plonasluoksne preparatyvine chromatografija, panaudojant (1/2/17 pagal tūrį 30% amonio hidroksido/metanolio/dichlormetano) eliuentą, taip gaunant 34.2 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.33, 1/2/17 pagal tūrį 30% amonio hidroksidas/metanolis/dichlormetanas,

DSSC: I1 = 11.3 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

41 pavyzdys

41 junginys. Į 42.8 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalą 5 ml dichlormetano kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėta iš eilės 17.2 mg N-tret-butilo glioksalo rūgšties, 0.032 ml diizopropiletilamino, 16 mg 1-hidroksibenzotriazolo hidrato ir 22.6 mg EDC. Mišinys maišomas 15 valandų, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas vandeniu, 0.5 N druskos rūgštimi, natrio bikarbonatu, prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, filtruotas ir koncentruotas vakuume. Likutis buvo gryninamas plonasluoksne preparatyvine chromatografija, panaudojant 40% etilo acetato/

dichlormetano eliuentą, taip gaunant 14.9 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0,47, 40% etilo acetatas/dichlormetanas,

5

DSSC: Il = 15.2 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

42 pavyzdys

10

42 junginys. Į 43,5 mg gauto nevalyto 40A pvz. junginio tirpalą 5 ml dichlormetano kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėta iš eilės 13.0 mg sukcinamido rūgšties, 0,024 ml diizopropiletilamino, 15.0 mg 15 1-hidroksibenzotriazolo hidrato ir 21,3 mg EDC. Mišinys maišomas 16 valandų, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas natrio bikarbonatu, prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas 20 vakuume. Likutis gryninamas plonasluoksne preparatyvine chromatografija, panaudojant (1/2/11 pagal tūrį 30% amonio hidroksido/metanolio/dichlormetano) eliuentą, taip gaunant 35.3 mg norimo produkto.

25 PSC: Af = 0.25, 1/2/11 pagal tūrį 30% amonio hidroksidas/metanolis/dichlormetanas,

DSSC: Il = 11.6 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

30

43 pavyzdys

43 junginys. Į 42.8 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalą 5 ml dichlormetano kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėta iš eilės 14.1 mg L-pirogliutamino rūgšties, 0.024 ml diizopropiletilamino, 14.8 mg 35 1-hidroksibenzotriazolo hidrato ir 20.9 mg EDC. Mišinys

maišomas 16 valandų, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas vandenių, 0.5 N druskos rūgštimi, natrio bikarbonatu, prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, filtruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas plonasluoksne preparatyvine chromatografija, panaudojant (1/2/11 pagal tūrį 30% amonio hidroksido/metanolio/dichlormetano) eliuentą, taip gaunant 29,9 norimo produkto.

10

PSC: Af = 0.33, 1/2/11 pagal tūrį 30% amonio hidroksidas/metanolis/dichlormetanas,

15

DSSC: I1 = 11.7 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

44 pavyzdys

A. 3-Piridilmetil-N-hidroksisukcimidilo karbonatas. Į 181 mg 3-piridinkarbinolio tirpalą 5 ml acetonitrilo kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės pridėta 0.72 ml diizopropiletilamino ir 354.1 mg N,N'-disukcinimidilo karbonato. Po 4 valandų gautas mišinys sukonzentruotas vakuume, kad būtų gauta geltona kieta medžiaga, kuri naudojama be tolesnio gryninimo.

B. 44 junginys. Į 58.1 g gauto 40A pvz. nevalyto junginio tirpalą 3 ml dichlormetano kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės pridėta 0.075 ml diizopropiletilamino ir 46.3 mg gauto 20A pvz. junginio. Mišinys maišomas 16 valandų ir paskui sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas dietilo eteriu į 3 x 25 ml 0.5 N HCl. Sujungtų vandeninių ekstraktų pH buvo sureguliuotas iki 8 kietu natrio bikarbonatu, ir jie po to ekstrahuoti 3 x 25 ml etilo acetato. Sujungti organiniai ekstraktai perplauti prisotintu druskos tirpalu, išdžiovinti magnio sulfatu,

nufiltruoti ir sukonzentruoti vakuume. Likutis išgrynintas plonasluoksne preparatyvine chromatografija, panaudojant (1/2/17/20 pagal tūrį 30% amonio hidroksido/metanolio/dichlormetano/dietilo eterio) eliuentą, taip gaunant 10.3 mg antraštėje nurodyto produkto.

PSC: Af = 0.4, 1/2/17/20 pagal tūrį 30% amonio hidroksidas/metanolis/dichlormetanas/dietilo eteris.

DSSC: I₁ = 11.8 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

45 pavyzdys

45 junginys. Į 28.3 mg gauto 39A pvz. junginio tirpalą 4 ml dichlormetano pridėta 1 ml prisotinto vandeninio natrio bikarbonato tirpalo, 9,2 ml natrio bikarbonato ir 0.013 ml benzolsulfonilo chlorido. Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas etilo acetatu, perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas plonasluoksne preparatyvine chromatografija, panaudojant 10% dietilo eterio/dichlormetano eliuentą, taip gaunant 19.3 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.84=, 25% dietilo eteris/dichlormetanas;

DSSC: I₁ = 17.2 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

46 pavyzdys

46 junginys. Į 47.0 mg (0.140 mmol) gauto 39A pvz. junginio tirpalą 4 ml dichlormetano pridėta 1 ml prisotinto vandeninio natrio bikarbonato tirpalo,

17.6 mg kieto natrio bikarbonato ir 41.4 mg 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonilo chlorido. Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas etilo acetatu, perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas plonasluoksne preparatyvine chromatografija, panaudojant 25% etilo acetato/dichlormetano eliuentą, taip gaunant 34.6 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.44, 25% dietilo eteris/dichlormetanas,

DSSC: Il = 16.4 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

47 pavyzdys

47 junginys. Į 50.7 mg gauto 39A pvz. junginio tirpalą 4 ml dichlormetano pridėta 1 ml prisotinto vandeninio natrio bikarbonato tirpalo, 15.2 mg kieto natrio bikarbonato ir 32.5 mg 2-fluorbenzolsulfonilo chlorido. Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas etilo acetatu, perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas plonasluoksne preparatyvine chromatografija, panaudojant 10% dietilo eterio/dichlormetano eliuentą, taip gaunant 40,5 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.44, 25% dietilo eteris/dichlormetanas;

DSSC: Il = 17.2 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

48 pavyzdys

35

A. N-sukcinimidilil-(S)-3-tetrahidrofurilo karbonatas. Į 12.5 ml 1.93 M fosgeno tirpalą toluole 0-5°C

temperatūroje pridėta 1.3 g (S)-(+)-3-hidroksi-tetrahidrofurano. Po 2 valandų maišymo į reakcijos mišinį įleista azoto ir tada mišinys sukonzentruotas iki sausumo vakuume, taip gaunant 1.486 nevalyto
5 chloroformiato. Ši medžiaga sudėta į 10 ml acetonitrilo ir kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės paveikta 1.17 g N-hidroksisukcinimido ir 1.41 ml trietilamino. Po 14 valandų maišymo, reakcijos mišinys sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 3.44 g antraštėje
10 nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

B. 48 junginys. Į 87,2 mg gauto 40A pvz. tirpalą 5 ml dichlormetano kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės pridėta 0.113 ml diizopropiletilamino ir 68 mg
15 gauto 48A pvz. junginio. Mišinys maišomas 16 valandų, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas vandeniu, 0.5 N HCl, prisotintu natrio bikarbonatu, prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir
20 sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas silikagelio chromatografija, panaudojant (3/6/20/65 pagal tūrį 30% amonio hidroksido/metanolio/dietilo eterio/dichlormetano) eliuentą, po to perkristalizuotas iš dichlormetano,
25 dietilo eterio ir heksanų mišinio, taip gaunant 58 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.17, 75% etilo acetatas/dichlormetanas;

30 DSSC: I1 = 13.1 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

49 pavyzdys

35 **49 junginys.** Pagal būdą, aprašytą 83 pvz. gauto 39A pvz. junginio tirpalas CH₂Cl₂ paveikiamas 2,4-difluorbenzolsulfonilo chloridu, dalyvaujant vandeniui ir

NaHCO₃. Po atskiedimo papildomu CH₂Cl₂ ir vandeninio apdorojimo, gautas produktas džiovinamas MgSO₄, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Likutis išgryninamas silikagelio chromatografija, panaudojant
5 tinkamą tirpiklio sistemą, taip gaunant norimą produktą.

50 pavyzdys

10 **50 junginys.** 30 mg gauto 58 pvz. junginio ir 9 µl dimetilsulfamoilo chlorido tirpalas 10 ml CH₂Cl₂ paveiktas tuo pačiu būdu, kaip aprašyta 14 pvz. Po apdorojimo ir gryninimo preparatyvine atvirkštinės fazės C₁₈ DSSC, panaudojant tiesinį 35%-100% CH₃CN/H₂O
15 su 0.1% TFA gradientą kaip eliuentą, buvo gauta 6.5 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.2, 3% CH₃OH tirpalas CH₂Cl₂.

20 DSSC: I₁ = 15.96 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

51 pavyzdys

25 **A. XXI junginys (A = tret-butoksikarbonilas, D' = izobutilas, A' = benziloksikarbonilas).** Į gauto 39A pvz. junginio (2.5 g, 7.43 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (50 ml) pridėta trietilamino (2.1 ml, 14.9 mmol), po to benzilo chloroformiato (1.2 ml, 8.1 mmol). Mišinys maišomas
30 kambario temperatūroje 6 valandas. Tirpalas atskiestas 1 l CH₂Cl₂ ir perplautas vandeniu. Organinis sluoksnis išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, sukonzentruotas sumažintame slėgyje išgrynintas silikagelio chromatografija. Gradiento tirpiklio sistema: CH₂Cl₂, po to
35 3:97 metanolis/CH₂Cl₂. Antraštėje nurodytas junginys (2.97 g buvo gautas kaip bespalvis aliejus.

PSC: Af = 0.14, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂;

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5 **B. XXI junginys (A = H, D' = izobutilas, A' = benziloksikarbonilas, chloro vandenilio druska).** Į
1,5 g (3.187 mmol) gauto 51A junginio tirpalą etilo
acetate (25 ml) - 20⁰C temperatūroje 10 min. leidžiamos
bevandenės HCl dujos. Ledo vonia buvo nuimta ir
10 papildomai 15 minučių į reakcijos mišinį buvo leista
azoto, tada mišinys sukonzentruotas vakuume, taip
gaunant 1,29 g antraštėje nurodyto produkto kaip baltos
kietos medžiagos, kuri tiesiai buvo panaudota kitoje
reakcijoje.

15

PSC: Af = 0,14, 10% metanolis/CH₂Cl₂.

C. XXI junginys (A = (S)-3-tetrahidrofuriloksi-
karbonilas, D' = izobutilas, A' = benziloksi-
20 **karbonilas).** Į 1.077 g gauto 51B (2.647 mmol) nevalyto
junginio tirpalą acetonitrile (10 ml) kambario
temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės pridėta
1.61 ml (9.263 mmol) diizopropiletilamino ir 910 mg
(3.97 mmol) gauto 48A pvz. junginio. Po 3 valandų
25 maišymo, pridėta dar 223 mg (0.973 mmol) gauto 48A pvz.
junginio. Mišinys maišomas 16 valandų, tada
sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo
acetatu ir perplautas vandeniu, 0.5 N HCl, prisotintu
natrio bikarbonatu, prisotintu druskos tirpalu,
30 išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir
sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas mažo
slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 10%-25%
etilo acetato tirpalo CH₂Cl₂ gradiento eliuentą, taip
gaunant 1,025 g antraštėje nurodyto produkto kaip
35 baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0,10, 10% etilo acetatas/CH₂Cl₂;

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5 **D. XXI junginys (A = (S)-tetrahidrofuriloksikarbonilas, D' = izobutilas, A' = H).** 872 mg (1,799 mmol) gautų 51C pvz. junginių tirpalas etilo alkoholyje (10 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje buvo pridėtas į skystą 87 mg (10% pagal svorį) 10% Pd/C masę 5-iuose ml etilo alkoholio ir hidrinamas 16 valandų mažame
10 teigiamame vandenilio slėgyje. Mišinys nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 553,2 mg antraštėje nurodyto produkto kaip bespalvio stiklo, kuris buvo tiesiai naudojamas kitoje reakcijoje.

15 PSC: Af = 0,46, 10% metanolis/CH₂Cl₂.

20 **E. 51 junginys.** Į 72,7 mg (0.207 mmol) gauto 51D pvz. junginio tirpalą CH₂Cl₂ (4 ml) pridėta vandeninio natrio bikarbonato (4 ml). 22,6 mg (0,27 mmol) kieto natrio bikarbonato ir 64,6 mg (0.249 mmol) 2-(pirid-2-il)-tiofen-5-sulfonilo chlorido. Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas etilo acetatu, perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas
25 plonasluoksne preparatyvine chromatografija, panaudojant 15-30% etilo acetato/CH₂Cl₂ eliuentą, taip gaunant antraštėje nurodytą produktą kaip baltą kietą medžiagą.

30 PSC: Af = 0.25, 25% etilo acetatas/CH₂Cl₂.

DSSC: I1 = 15.3 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

52 pavyzdys

35

A. N-hidroksisukcinimidil-(RS)-3-hidroksil-tetrahidrofurilo karbonatas

Antraštėje nurodytas junginys buvo gautas kaip aprašyta 48A pvz., pradedant su 1.0 g (RS)-3-hidroksitetrahidrofuranu ir gaunant 2,33 g baltos kietos medžiagos.

B. 52 junginys. Į 105 mg gauto 35A pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėta 112 mg gauto 52A pvz. junginio ir 126 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 4 valandas, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaHCO_3 ir prisotintu NaCl , tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% CH_3OH tirpalą CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 101,4 mg produkto.

PSC: Af = 0,52, 5% CH_3OH tirpalas CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 15,05 min.; (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

53 pavyzdys

53 junginys. Į 72,3 mg (0,19 mmol) gauto 51D pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (4 ml) pridėta vandeninio natrio bikarbonato (1 ml). 19,2 mg (0,228 mmol) kieto natrio bikarbonato ir 61,1 mg (0,228 mmol) 4-acetamido-3-chlorbenzolsulfonilo chlorido. Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas EtOAc, perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas mažo slėgio silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 20%-45% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 13,9 min.; (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

54 pavyzdys

5 **54 junginys.** 260 mg gauto 39A pvz. junginio ir 45 mg 3-acetamido-4-fluorbenzolsulfonilo chlorido tirpalas 10-tyje ml CH_2Cl_2 buvo paveiktas tuo pačiu būdu, kaip aprašyta 14 pavyzdyje. Po apdorojimo ir gryninimo preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant tiesinį 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ su 0,1 TFA gradientą kaip
10 eliuentą, gauta 1,4 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0.25, 5% CH_3OH tirpalas CH_2Cl_2 .

15 DSSC: Il = 15.63 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

55 pavyzdys

20 **55 junginys.** 35,0 mg gauto 54 pvz. junginio paveikta 1 ml 90% vandeninio TFA tirpalo ir palikta stovėti 12 valandų. Mišinys sukonzentruotas vakuume, likutis ekstrahuotas 10 ml sauso CH_2Cl_2 , paveiktas 34 μl DIEA (0.23 mmol) ir 20 mg 1-benzil-3-tretbutil-1H-pirazol-5-karbonilo chlorido. Mišinys maišomas 1,5 valandos,
25 atskiestas CH_2Cl_2 ir perplautas 1 N HCl. Po išdžiovinimo MgSO_4 ir koncentravimo vakuume, mišinio dalis išgryninta preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0.1% TFA tiesinį gradientą eliucijai, taip gaunant 1.1 mg norimo
30 junginio.

PSC: Af = 0,8, 5% CH_3OH tirpalas CH_2Cl_2 .

35 DSSC: Il = 18,25 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

56 pavyzdys**A. S(-)-1-feniletil-N-hidroksisukcinimidilo karbonatas**

- 5 Šis antraštėje nurodytas junginys gautas iš 9,5 μ l S(-)-1-feniletanolio ir 30 ml N,N-disukcinimidilo karbonato, kaip aprašyta 44A pvz. Gauta medžiaga panaudota be tolesnio gryninimo.
- 10 (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

- B. 56 junginys.** 45.0 mg gauto 58 pvz. junginio paveikta 1 ml 90% vandeninio TFA tirpalo ir palikta stovėti 12 valandų. Mišinys sukonzentruotas vakuume ir likutis ekstrahuotas 15 ml sauso CH_2Cl_2 , paveiktas anksčiau sumaišytu anhidridu ir 65 μ l trietilamino. Mišinys maišomas 14 valandų, tada atskiestas etilo acetatu ir perplautas prisotintu natrio bikarbonato tirpalu bei prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Mišinio dalis buvo gryninama preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0.1% TFA tiesinį gradientą eliucijai, taip gaunant 1.1 mg antraštėje nurodyto junginio.

- 25 PSC: Af = 0.5, 3% CH_3OH tirpalas CH_2Cl_2 .

DSSC: I1 = 17.44 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

30

57 pavyzdys

- 57 junginys.** 30 mg gauto 58 pvz. junginio paveikta 1 ml 90% vandeninio TFA ir palikta stovėti 12 valandų. Mišinys sukonzentruotas vakuume ir likutis ekstrahuotas 25 ml sauso CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas

ir sukonzentruotas vakuume. 14 mg gauto laisvo amino tirpalas CH_2Cl_2 buvo paveiktas 6 μl fenoksiaceto chlorido ir 12 μl trietilamino. Mišinys maišomas inertinėje atmosferoje 1 valandą, tada atskiestas CH_2Cl_2 ir perplautas 1 N HCl, po to buvo išdžiovintas MgSO_4 ir sukonzentruotas vakuume. Mišinio dalis išgryninta preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0,1% TFA tiesinį gradientą eliucijai, taip gaunant 16,5 mg junginio.

PSC: Af = 0,25, 3% MeOH/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 16,6 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

58 pavyzdys

58 junginys. 500 mg gauto 39A pvz. junginio ir 370 mg benzofurazan-4-sulfonilo chlorido tirpalas 10-tyje ml CH_2Cl_2 veikiamas tuo pačiu būdu, kaip aprašyta 14 pvz. Po apdorojimo norimas junginys gautas kristalizuojant iš karšto etanolio. Tolesniu šios medžiagos gryninimu preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0.1% TFA tiesinį gradientą eliucijai, buvo gauta 2,0 mg norimo junginio.

PSC: Af = 0,35, 3% CH_3OH CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 17.00 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

59 pavyzdys

A. R(+)-1-feniletil-N-hidroksisukcinimidilo karbonatas.

Šis antraštėje nurodytas junginys buvo gautas iš R(+)-1-feniletanolio, kaip aprašytas 56 pvz., kaip

kieta medžiaga. Gauta medžiaga buvo tiesiai naudojama kitoje reakcijoje. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

5 **B. 59 junginys.** 36 mg gauto 58 pvz. junginio dalis ir
0.21 μmol gauto 59A pvz. junginio veikama tuo pačiu būdu, kaip aprašyta 56B pvz. Po apdorojimo ir gryninimo preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0.1% TFA tiesinį gradientą eliucijai, buvo gauta 1.0 mg antraštėje nurodyto
10 junginio kaip baltos medžiagos.

PSC: Af = 0.45, 3% MeOH tirpalas CH_2Cl_2 .

15 DSSC: Il = 17.34 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

60 pavyzdys

20 **60 junginys.** Į 70 mg gauto 51D pvz. junginio tirpalą 10 ml CH_2Cl_2 pridėta 3 ml prisotinto natrio bikarbonato tirpalo. 50 mg natrio bikarbonato ir 53 mg benzofurazan-4-sulfonilo chlorido. Mišinys smarkiai maišomas 4 valandas, tada atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu druskos tirpalu, tada išdžiovintas MgSO_4 ir
25 nufiltruotas. Po mišinio koncentravimo vakuume, likutis išgrynintas plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 5% MeOH/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 80 mg norimo junginio kaip baltos medžiagos.

30 PSC: Af = 0.80, 5% MeOH / CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 14.96 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

61 pavyzdys

5 **61 junginys.** Į 35.5 mg (0.076 mmol) gauto 16 pvz. junginio tirpalą 1 ml dichlormetano buvo iš eilės pridėta 27.6 µl (0.159 mmol) diizopropiletilo amino ir 12 µl (0.083 mmol) benzilo chloroformiato. Po 1 valandos mišinys buvo koncentruotas vakuume. Likutis išgrynintas preparatyvine plonasluoksne chromatografija, panaudojant 50% etilo acetatą/dichlormetaną kaip eliuentą, taip gaunant norimą junginį kaip baltą kietą medžiagą.

PSC: Af = 0,63, 50% etilo acetatas/dichlormetanas;

15 DSSC: I1 = 15.45 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

62 pavyzdys

20 **A. Benzofurazan-4-sulfoninė rūgštis.** Į 252.0 mg (1.05 mmol) o-nitroanilino-m-sulfoninės rūgšties natrio druskos tirpalą 3 ml vandens pridėta 0.52 ml 2.0 N HCl. Po pusės valandos pridėta 0.68 ml (1.05 mmol) tetrabutilamino hidroksido (40% tirpalas vandenyje).

25 Mišinys po 2 valandų sukongcentruotas vakuume. Likučio tirpalas 7-iuose ml acto rūgšties paveiktas 488,5 mg (1.10 mmol) švino tetraacetatu. Po 24 valandų nuosėdos nufiltruotos ir perplautos mažu acto rūgšties kiekiu. Kietą medžiagą toliau išdžiovinta vakuume, taip gaunant

30 267,9 mg produkto.

PSC: Af = 0.09, 10% CH₃OH/CH₂Cl₂.

35 **B. Benzofurazan-4-sulfonilo chloridas.** Į 137.0 mg (0.522 mmol) trifenilfosfino tirpalą 0.5 ml dichlormetano 0°C temperatūroje buvo lėtai pridėta 47 µl (0,594 mmol) sulfurilo chlorido. Ledo-vandens vonia

buvo nuimta ir lėtai pridėta nevalyto gauto 62A pvz. junginio tirpalo 0,5 ml dichlormetano. Po 3 valandų mišinys buvo paveiktas 30 ml 50% eterio/heksano. Paviršiaus sluoksnis dekantotas į sausą kolbą ir
5 sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas, filtruojant per silikagelio filtrą, naudojant 25% etilo acetatą kaip eliuentą, taip gaunant 23 mg produkto.

PSC: Af = 0.6, 10% CH₃OH/CH₂Cl₂.

10

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

C. 62 junginys. Į 55.7 mg (0.0166 mmol) gauto 39A pvz. junginio tirpalą 1 ml dichlormetano buvo iš eilės idėta
15 0.5 ml prisotinto NaHCO₃, mažas kiekis kieto NaHCO₃ ir gauto 62B pvz. junginio. Po 3 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Du sluoksniai buvo atskirti ir vandeninis sluoksnis ekstrahuotas vieną kartą dichlormetanu. Sujungti organiniai sluoksniai perplauti
20 druskos tirpalu, tada išdžiovinta MgSO₄, filtruota ir sukonzentruota vakuume. Likutis išgrynintas preparatyvine DSSC, taip gaunant 5,3 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos;

25 PSC: Af = 0,4, 50% etilo acetatas/dichlormetanas;

DSSC: Il = 16.5 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

30 63 pavyzdys

A. 3.0 mg (0.0058 mmol) gauto 62 pvz. antraštės junginio tirpalas 2 ml etilo acetate paveiktas HCl dujomis (vidutine srove) tris minutes. Mišinys
35 sukonzentruotas vakuume, taip gaunant nevalytą amino chloro vandenilio druską.

PSC: Af = 0.20, 10% CH₃OH/CH₂Cl₂.

5 **B. 63 junginys.** Į nevalyto gauto 63A pvz. junginio
tirpalą dichlormetane iš eilės pridėta 2,1 ml
(0,012 mmol) diizopropiletilamino ir 0.9 ml (0.0064 mmol)
10 benzilo chloroformiato. Po 1 valandos mišinys sukonden-
truotas vakuumė. Likutis išgrynintas plonasluoksne
chromatografija, panaudojant 90% dichlormetaną/metanolį
kaip eliuentą, taip gaunant 2,6 mg norimo junginio kaip
baltos kietos medžiagos;

PSC: Af = 0.34, 50% etilo acetatas/dichlormetanas;

15 DSSC: Il = 17.1 min.; (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko
struktūrą.

64 pavyzdys

20 **A. 5-(Dimetilamino)tioksometoksi-benzofurazanas**

Į 500 mg (3.67 mmol) 5-hidroksibenzofurazano tirpalą
10 ml DMF mažomis porcijomis pridėta 140 mg (4.59 mmol)
NaH. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje,
kol nebeišsiskyrė dujos. Tada kolba panardinta į šalto
25 vandens vonią ir į ją pridėta 540 mg (4.41 mmol)
dimetiltiokarbamoilo chlorido (iš Aldrich). Po
5 minučių vandens vonia nuimta, mišinys šildomas iki
80°C 1 valandą. Atšalęs iki kambario temperatūros
mišinys tris kartus išpiltas į 20 ml 0.5 N NaOH ir tris
30 kartus į vandenį. Kieta medžiaga išdžiovinta vakuumė,
gaunant 580 mg produkto, kuris buvo panaudotas kitoje
reakcijoje be tolesnio gryninimo; PSC: Af = 0.20, 20%
etilo acetatas/heksanas;

35 (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

B. 5-((Dimetilamino)karbonil)tio)-benzofurazanas

510 mg (2.28 mmol) nevalyto gauto 64A pvz. produkto pašildyta iki 190°C užlydytoje ampulėje. Po 5 valandų jis atšaldytas iki kambario temperatūros, ir pridėta etilo acetato. Tirpalas filtruotas per silicio dioksido filtrą ir sukonzentruotas vakuume, ir gauta 360 mg produkto, kuris vėl buvo naudojamas kitoje reakcijoje be tolesnio gryninimo.

PSC: Af = 0,20, 20% etilo acetatas/heksanas.

C. 5-Merkaptobenzofurazanas. Į 357.4 mg (1.60 mmol) gauto 64B pvz. junginio tirpalą 2 ml metanolio pridėti 7 ml 6 N NaOH. Mišinys šildomas iki 90°C 2 valandas. Mišinys išpiltas ant 100 ml ledo ir rūgštinamas koncentruota HCl. Masė nufiltruota ir tris kartus perskalauta vandeniu. Likutis išdžiovintas vakuume ir duoda 145,6 mg produkto.

PSC: Af = 0.70, 20% etilo acetatas/heksanas.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

D. Benzofurazan-6-sulfonilo chloridas

Chloro dujos leidžiamos per 39.9 mg (0.26 mmol) 64C pvz. junginio tirpalą 1 ml etilo acetato ir 0.5 ml vandens mišinyje 3 minutes. Tada mišinys greitai perplautas druskos tirpalu, kol nebesusidarė nuosėdų. Organinis sluoksnis išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir koncentruotas, taip gaunant 30 mg produkto (52%).

PSC: Af = 0.22, 20% etilo acetatas/heksanas.

E. 64 junginys. Gautų 52D pvz. ir 39A pvz. junginių (viso gauto kiekio) tirpalas 1 ml dichlormetano, 0.3 ml

prisotinto NaHCO_3 ir mažo kiekio kieto NaHCO_3 mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 valandas. Tirpalas atskiestas 30 ml dichlormetano ir du sluoksniai atskirti. Vandeninis sluoksnis buvo ekstrahuotas vieną
5 kartą dichlormetano chloridu. Sujungti organinis sluoksnis buvo perplautas druskos tirpalu, išdžiovintas virš MgSO_4 ir koncentruotas. Likutis buvo gryninamas preparatyvine plonasluoksne chromatografija, panaudojant 90% dichlormetaną/eterį kaip eliuentą, taip
10 gaunant 30 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.46, 10% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

15 DSSC: Il = 17.6 min.; (^1H) -BMR (CDCl_3): δ

8.45 (s), 1H; 7.96 (d), 1H; 7.65 (d), 1H; 7.25 (m), 5H;
4.65 (d), 1H; 3.85 (m), 1H; 3.78 (m), 1H; 3.30 (d), 2H;
3.10 (m), 2H; 2.90 (m), 2H; 1.90 (m), 1H; 1.40 (s), 9H;
20 0.90 (d), 6H.

65 pavyzdys

65 junginys. 13.1 mg (0.025 mmol) gauto 64E pvz.
25 junginio tirpalas 1,5 ml etilo acetato buvo veikiamas HCl dujomis (vidutine srove) 0°C temperatūroje 3 minutes. Tirpiklis buvo atskirtas, gaunant kietą likutį, kuris naudojamas kitoje reakcijoje be tolesnio gryninimo; PSC: Af = 0,52, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Šios chloro vandenilio druskos (viso gauto kiekio) tirpalas 1 ml
30 dichlormetano buvo iš eilės veikiamas 9,2 μl (0.053 mmol) diizopropilo etilo aminu ir 4.0 μl (0.028 mmol) benzilo chloroformiatu. Po 3 valandų mišinys buvo koncentruotas ir gryninamas preparatyvine
35 plonasluoksne chromatografija, naudojant 90% dichlormetano/eterio eliuentą, taip gaunant 11.7 mg

antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.65, 10% Et₂O/CH₂Cl₂ DSSC: Il = 17.6 min.;

5
 (¹H)-BMR (CDCl₃) δ 45 (s), 1H; 7.96 (d), 1H; 7.65 (d),
1H; 7.25 (m), 10H; 5.00 (m), 2H; 4.85 (d), 1H;
3.86 (m),; 2H; 3.60 bs), 1H; 3.25 (m), 12H; 3.05 (d),
2H; 2.96 (m), 1H; 2.98 (m), 1H; 1.88 (m), 1H;
10 0.90 (dd), 6H.

66 pavyzdys

15 **66 junginys.** 100 mg (0.46 mmol) gauto 64D pvz. junginio
ir 101 mg (0.0286 mmol) gauto 48A pvz. junginio
tirpalas 2 ml dichlormetano, 0.5 ml prisotinto
NaHCO₃ ir mažo kiekio kieto NaHCO₃ mišinyje buvo
maišomas kambario temperatūroje 2 valandas. Tirpalas
atskiestas 50 ml dichlormetano ir du sluoksniai
20 atskirti. Vandeninis sluoksnis buvo vieną kartą
ekstrahuotas su dichlormetanu. Mišrus organinis
sluoksnis perplautas druskos tirpalu, išdžiovintas
MgSO₄, ir sukonzentruotas. Likutis išgrynintas prepara-
tyvine plonasluoksne chromatografija, panaudojant 20%
25 etilo acetatą/heksaną kaip eliuenta, taip gaunant 82 mg
antraštėje nurodyto produkto kaip nevisai grynos
blyškiai geltonos kietos medžiagos. Medžiaga buvo
toliau gryninama preparatyvine DSSC su 35%-80%
acetonitrilo/vandens (0.15 TFA) tiesiniu gradientu
30 80 min. Atskyrus tirpiklius, buvo gauta 50 mg baltos
kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.46, 10% Et₂O/CH₂Cl₂ DSSC: Il = 17.6 min.;

35 (¹H)-BMR (CDCl₃) δ 8.45 (s), 1H; 7.96 (d), 1H; 7.65 (d),
1H; 7.25 (m), 5H; 5.15 (m), 1H; 4.85 (d), 1H; 3.82 (m),
4H; 3.68 (d), 1H; 3.20 (m), 2H; 3.05 (d), 2H; 2.96 (m),

1H; 2.88 (m), 1H; 2.14 (m), 1H; 1.92 (m), 2H; 1.50 (pl
s), 1H; 0.90 (dd), 6H.

67 pavyzdys

5

67 junginys. Pagal būdą, aprašytą 40B pvz., gauto 40A
pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 veikiamas bis-
((karboksamido)-amino)-acto rūgštimi, diizopropiletil-
aminu, HOBt ir EDC moliniu santykiu 1:1:1:1:1. Mišinys
10 maišomas 16 valandų kambario temperatūroje, apsaugotas
nuo drėgmės, tada atskiedžiamas papildomu CH_2Cl_2 kiekiu
ir perplaunamas iš eilės H_2O , prisotintu NaHCO_3 tirpalu
ir druskos tirpalu, tada išdžiovinamas MgSO_4 ir
koncentruojamas vakuume. Likutis gryninamas silikagelio
15 chromatografija, panaudojant tinkamą eliuentą, ir
gautas antraštėje nurodytas produktas.

68 pavyzdys

20 **68 junginys.** Šis junginys gautas būdu, aprašytu
26 pavyzdyje, išskyrus tai, kad reaguojantis aminas 39A
pvz. gautas junginys (146 mg, 0.43 mmol) bei
acetilnanti medžiaga buvo fluorenilsulfonilo chloridas
(27 mg, 0.14 mmol). Po chromatografinio gryninimo
25 silikagelio kolonėlėje, panaudojant 8% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ kaip
eliuentą, buvo gauta 92,8 mg antraštėje nurodyto
junginio.

DSSC: Af = 15.9 min.; PSC; Af = 0.54, 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$;

30

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

69 pavyzdys

35 **A.** Gautas 68 pvz. junginys (72.1 mg, 0.167 mmol) buvo
ištirpintas 90% vandeniniame TFA tirpale (3.3 ml), ir

reakcijos mišinys buvo maišomas 3 valandas kambario temperatūroje, tada koncentruotas iki sausumo.

PSC: Af = 0,19, 8% MeOH/CH₂Cl₂.

5

B. 69 junginys. Į gauto 69A pvz. junginio (41.7 mg, 0.09 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (2 ml) pridėta diizopropil-
etilamino (47 µl, 0,27 mmol) bei gauto 48A pvz.
junginio (33 mg, 0,15 mmol), ir reakcija vyko
10 14 valandų kambario temperatūroje. Tada reakcijos
mišinys buvo koncentruotas, o likutis gryninamas
silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 8%
THF/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, taip gaunant pageidaujamą
junginį, kuris toliau gryninamas preparatyvine DSSC,
15 taip gaunant 7.8 mg baltos kietos medžiagos.

DSSC: Af = 13.5 min.; PSC: Af = 0.36, 8% THF/CH₂Cl₂;

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

20

70 pavyzdys

70 junginys. 30 mg gauto 54 pvz. junginio ir 17.6 mg
3-acetamido-4-fluorbenzolsulfonilo chlorido tirpalas
25 10-tyje ml CH₂Cl₂ buvo paveiktas tuo pačiu būdu, kaip
aprašyta 14 pvz. Po apdorojimo ir išgryninimo
preparatyvine atvirkštinės fazės C₁₈ DSSC, panaudojant
tiesinį 35%-100% CH₃CN/H₂O ir 0.1% TFA gradientą kaip
eliuentą, buvo gauta 2 mg antraštėje nurodyto junginio.

30

DSSC: I1 = 13.74 min.; PSC: Af = 0.5, 10% CH₃OH
tirpalas CH₂Cl₂;

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

35

71 pavyzdys

5 **71 junginys.** 30 mg gauto 58 pvz. junginio dalis buvo deblokuota trifluoracto rūgštimi ir gautas junginys paveiktas 9 μ l dimetilsulfamoilo chloridu 10-tyje ml CH_2Cl_2 būdu, aprašytu 14 pvz. Po apdorojimo ir gryninimo preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant tiesinį 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir ~0.1% TFA gradientą kaip eliuentą, buvo gauta 6,5 mg antraštėje nurodyto
10 junginio.

DSSC: Af = 15,95 min.; PSC: Af = 0,2, 3%. MeOH tirpalas CH_2Cl_2 ;

15 (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

72 pavyzdys

20 **72 junginys.** Į gauto iš 69A pvz. trifluoracto rūgšties deblokavimo junginio tirpalą CH_2Cl_2 (2 ml) buvo pridėta diizopropiletilamino (47 μ l, 0.27 mmol) bei dimetilsulfamoilo chlorido (22 μ l, 0.2 mmol), ir reakcija vyko 16 valandų kambario temperatūroje. Tada reakcijos mišinys koncentruotas, likutis išgrynintas chromato-
25 grafija ant plono sluoksnio silikagelio plokštelės (1.0 mm), panaudojant 5% THF/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant pageidaujamą junginį, kuris buvo toliau gryninamas preparatyvine DSSC, ir gauta 7.8 mg baltos kietos medžiagos.

30

DSSC: I1 = 14.8 min.; PSC: Af = 0.44, 5% THF/ CH_2Cl_2 ;

73 pavyzdys

35 **73 junginys.** 43 mg gauto 54 pvz. junginio dalis buvo veikiamą 1 ml 90% vandeninio TFA tirpalo ir palikta stovėti 12 valandų. Mišinys sukongcentruotas vakuume, o

likutis ekstrahuotas 5 ml CH_2Cl_2 . Į šį tirpalą pridėta 3 ml prisotinto vandeninio natrio bikarbonato ir 25 mg 2,5-dimetoksibenzolsulfonilo chlorido, ir mišinys maišomas 12 valandų, lėtai šildant iki kambario temperatūros. Po mišinio koncentracijos vakuume, likutis gryninamas plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ kaip eliuentą, po to preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant tiesinį 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0.1% TFA gradientą kaip eliuentą, ir gauta 5.5 mg norimo junginio.

DSSC: $I_1 = 15.15$ min.; PSC: $A_f = 0.2$, 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$;

(^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

74 pavyzdys

A. XXI junginys (A = tret-butoksikarbonilas, D' = ciklopropilmetilas, A' = H).

Į XX junginio (A = tret-butoksikarbonilas) (0.8 g, 2.67 mmol) tirpalą etanolyje (30 ml) buvo pridėtas KOH tirpalas (0.18 g, 3,2 mmol) etanolyje (20 ml), ir mišinys buvo maišomas 45 minutes kambario temperatūroje. Atskiroje kolboje į ciklopropilmetilamino hidrochlorido (1,44 g, 13,3 mmol) tirpalą etanolyje (20 ml) buvo pridėta KOH (0.75 g, 13,3 mmol). Mišinys maišomas 30 min. kambario temperatūroje. Tirpalai sumaišyti ir šildomi 85°C temperatūroje 3 valandas. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, o likutis suspenduotas dietilo eteriye ir filtruotas. Eterinis sluoksnis sukonzentruotas, taip gaunant 0.32 g baltos kietos medžiagos;

(^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

- B. 74 junginys.** Į gauto 74A pvz. junginio (0.1 g, 0.30 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (20 ml) pridėta prisotinto natrio bikarbonato tirpalo, po to kieto natrio bikarbonato (30 mg, 0.36 mmol), tada 4-fluor-benzolsulfonilo chlorido (0.07 g, 0.36 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 valandas. Organinis sluoksnis ekstrahuotas 250 ml CH_2Cl_2 , išdžiovintas bevandeniniu MgSO_4 , koncentruotas sumažintame slėgyje, paskui gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 0,5:99,5 metanolio/ CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 gradiento sistemą. Antraštėje nurodytas junginys buvo gautas kaip 35 mg bespalvių putų.
- 15 DSSC: $I_1 = 16,8$ min.; PSC: $A_f = 0,32$, 3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 ; (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

75 pavyzdys

- 20 **A. XXI junginys** (A = tret-butoksikarbonilas, D' = izopropilas, A' = H).

XX junginio (A = tret-butoksikarbonilo) (1.67 mmol) tirpalas etanolyje (10 ml) buvo paveiktas izopropilaminu (10 ml). Tirpalas buvo pašildytas iki 85°C 72 valandas, tada nufiltruotas ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 0.56 g antraštėje nurodyto junginio, kuris buvo naudojamas be tolesnio gryninimo.

- 30 (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

- B. 75 junginys.** Į gauto 75A pvz. junginio (0.2 g, 0,65 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) buvo pridėta prisotinto natrio bikarbonato (3 ml), po to kieto natrio bikarbonato (0,11 g, 1,31 mmol), tada p-fluorbenzolsulfonilo chlorido (0,25 g, 1,28 mmol).

Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Organinis sluoksnis ekstrahuotas 100 ml CH_2Cl_2 , išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , sukonzentruotas sumažintame slėgyje, tada išgrynintas vidutinio slėgio chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 gradiento sistemą. Antraštės junginys buvo gautas kaip 200 g bespalvių putų.

DSSC: 11 = 16.48 min.; PSC: Af = 0.22,
3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 ;

(^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

76 pavyzdys

15

A. XXI junginys (A = tret-butoksikarbonilas, D' = morfolinilas, A' = H).

Į XX junginio (A = Boc) tirpalą etanolyje buvo pridėti 3 N-amino morfolino ekvivalentai. Mišinys virinamas su grižtamuoju šaldytuvu 12 valandų, atšaldytas ir mišinys koncentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine atvirkštinės fazės chromatografija, panaudojant tiesinį 5%-100% acetonitrilo/ H_2O gradientą kaip eliuentą, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį.

B. 76 junginys. Pagal būdą, aprašytą 81 pvz., gauto 76A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 paveikiamas 4-fluorbenzolsulfonilo chloridu, dalyvaujant vandeniui ir NaHCO_3 . Po atskiedimo papildomu CH_2Cl_2 kiekiu ir vandeninio apdorojimo, gautas produktas džiovinamas MgSO_4 , filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Tada likutis gryninamas silikagelio chromatografija, panaudojant tinkamą tirpiklio sistemą, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį.

77 pavyzdys

A. XXI junginys (A = tret-butoksikarbonilas, D' = 4-(N,N-dimetilamino)-benzilas, A' = H).

5 Į XX junginio (A = Boc) tirpalą etanolyje pridedami 4-aminometil-(N,N-dimetil)-anilino 3 moliniai ekvivalentai. Mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 12 valandų, atšaldytas ir sukonzentruotas vakuume. 10 Likutis išgryninamas silikagelio chromatografija, panaudojant tinkamą tirpiklio sistemą kaip eliuentą, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį.

B. 77 junginys. Pagal būdą, aprašytą 81 pvz., gauto 77A 15 pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 paveikiamas 4-fluor-benzolsulfonilo chloridu, esant vandeniui ir NaHCO_3 . Po atskiedimo papildomu CH_2Cl_2 kiekiu ir vandeninio apdorojimo, gautas produktas džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir sukonzentruojamas vakuume. Tada 20 likutis gryninamas silikagelio chromatografija, panaudojant tinkamą tirpiklio sistemą, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį.

78 pavyzdys

25 **A. XXI junginys** (A = tret-butoksikarbonilas, D' = ciklopentilas, A' = H).

30 Į XX junginio (A = Boc) tirpalą etanolyje pridedama 10 molinių ekvivalentų ciklopentilamino. Mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 12 valandų, atšaldomas ir koncentruojamas vakuume. Likutis yra naudojamas be tolesnio gryninimo.

35 **B. 78 junginys.** Pagal būdą, aprašytą 81 pvz., gauto 78A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 paveikiamas 4-fluor-benzolsulfonilo chloridu, dalyvaujant vandeniui ir

NaHCO₃. Po atskiedimo papildomu CH₂Cl₂ kiekiu ir vandeninio apdorojimo, gautas produktas džiovinamas MgSO₄, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Tada likutis gryninamas silikagelio chromatografija, panaudojant tinkamą tirpiklio sistemą, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį.

79 pavyzdys

10 **A. XXI junginys (A = tret-butoksikarbonilas, D' = 2-(4-piridil)etilas, A' = H).**

Į XX junginio (A = Boc) tirpalą etanolyje pridedami 3 moliniai ekvivalentai 4-aminoetilpiridino. Mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 12 valandų, po to koncentruojamas vakuume. Likutis išgryninamas preparatyvine atvirkštinės fazės chromatografija, panaudojant tiesinį 5%-100% acetonintrilo/H₂O gradientą kaip eliuentą, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį.

20 **B. 79 junginys.** Pagal būdą, aprašytą 81 pvz., gauto 79A pvz. junginio tirpalas CH₂Cl₂ paveikiamas 4-fluorbenzolsulfonilo chloridu, dalyvaujant vandeniui ir NaHCO₃. Po atskiedimo papildomu CH₂Cl₂ kiekiu ir vandeninio apdorojimo, gautas produktas džiovinamas MgSO₄, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Tada likutis gryninamas silikagelio chromatografija, panaudojant tinkamą tirpiklio sistemą, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį.

30

80 pavyzdys

35 **A. 4-Cianotetrahidro-4H-piranas.** Iš esmės pagal Yoneda R. "Cyanophosphate: An Efficient intermediate for Conversion of Carbonyl compounds to Nitriles", Tetrahidron Lett., 30, 3681 (1989) tetrahidro-4H-pirano (9.9 g, 97.8 mmol) tirpalas sausame THF (50 ml)

paveikiamas ličio cianidu (9.7 g, 294 mmol) ir dietilcianofosfonatu (24 g, 146 mmol). Mišinys maišomas 24 valandas kambario temperatūroje. Reakcija užgesinama, pridedant 100 ml H₂O. Produktas ekstrahuojamas 1,5 l dietilo eterio, išdžiovinamas bevandeniu MgSO₄, tada sukonzentruojamas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpinamas sausame THF (30 ml) ir tret-butilo alkoholyje (7.25 g, 97.8 mmol). Šis tirpalas lėtai supilamas į 75 ml 1 M S mI₂ tirpalą. Mišinys maišomas 15 valandų kambario temperatūroje. Reakcija užgesinama, pridedant 100 ml prisotinto vandeninio NH₄Cl tirpalo. Gautas mišinys ekstrahuojamas dietilo eteriu, ir organiniai sluoksniai išdžiovinami MgSO₄ bei koncentruojami sumažintame slėgyje. Gryninant silikagelio chromatografija, gaunamas antraštėje nurodytas junginys.

B. 4-(aminometil)tetrahidro-4H-piranas. Į gauto 80 pvz. junginio (10 g, 89.9 mmol) gryname etanolyje (200 ml) pridedama Renėjaus nikelio (2.0 g, 50% masė vandenyje). Mišinys maišomas 24 valandas kambario temperatūroje 275,8 kPa (40 svarų/kv. colių) vandenilio slėgyje. Tirpalas filtruojamas per ceolitą ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Likutis ekstrahuojamas eteriu (21), perplaunamas druskos tirpalu, išdžiovinamas bevandeniu MgSO₄, tada koncentruojamas sumažintame slėgyje, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį.

C. (1S,2R)-N-(1-Benzil-3-(N-(4-(aminometil)tetrahidro-4H-piran))-2-hidroksipropil)-tret-butoksikarbonilaminas. Į gauto 80B pvz. junginio (5 g, 48.5 mmol) tirpalą gryname etanolyje (20 ml) pridedamas XX junginys (A=Boc) (2.55 g, 9.7 mmol). Mišinys maišomas 24 valandas kambario temperatūroje. Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje ir nevalytas produktas praleidžiamas per chromatografinę kolonėlę, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį.

D. XXII junginys (**A = Boc**, **D'=(4-tetrahidro-4H-piranil)metil**, **A' = H**). Į XX (**A = Boc**) junginio tirpalą etanolyje pridedami 3 moliniai ekvivalentiniai gauto
5 80C pvz. junginio. Mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 12 valandų, atšaldomas, ir mišinys koncentruojamas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine atvirkštinės fazės chromatografija, panaudojant 5%-100% acetonitrilo/H₂O tiesinį gradientą
10 kaip eliuentą, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį.

Į XX (**A=Boc**) junginio tirpalą etanolyje pridedami 3 moliniai ekvivalentai N-amino morfolino. Mišinys
15 virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 12 valandų, atšaldomas, ir mišinys koncentruojamas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine atvirkštinės fazės chromatografija, panaudojant 5%-100% acetonitrilo/H₂O tiesinį gradientą kaip eliuentą, taip gaunant antraštėje
20 nurodytą junginį.

E. 80 junginys. Pagal būdą, aprašytą 81 pvz., gauto 80D pvz. junginio tirpalas CH₂Cl₂ yra paveikiamas 4-fluorbenzolsulfonilo chloridu, dalyvaujant vandeniui ir
25 NaHCO₃. Atskiedus papildomu CH₂Cl₂ kiekiu ir apdorojus vandeniu, gautas produktas išdžiovinamas virš MgSO₄, filtruojamas ir koncentruojamas vandeniu. Likutis išgryninamas silikagelio chromatografija, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį.

30

81 pavyzdys

A. XXII junginys. (**A = tret-butoksikarbonilas**, **D'=izobutilas**, **E=3,4-dichlorfenilas**). 316 mg gauto 39A
35 pvz. junginio tirpalas 4:1 CH₂Cl₂/prisotintame vandeniame NaHCO₃ kambario temperatūroje azoto atmosferoje buvo iš eilės veikiamas 275 mg 3,4-dichlor-

benzolsulfonilo chloridu ir 95 g natrio bikarbonatu. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaCl , tada išdžiovintas MgSO_4 , filtruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 490 mg produkto.

PSC: Af = 0.26, 5% dietilo eterio tirpalas CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 18.92 min.; (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

B. XXII (A=H, D'=izobutilas, E=3,4-dichlorofenilas, chloro vandenilio druska). 467 mg gauto 81A pvz. junginio tirpalas etilo acetate buvo veikiamas -20°C temperatūroje HCl dujomis. HCl leidžiamos per mišinį 20 min., per kurias temperatūrai buvo leista pakilti iki 20°C . Tada per tirpalą 15 min. buvo leidžiamas azotas, tirpiklis nugarintas vakuume, taip gaunant 412 mg produkto kaip baltos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama be tolesnio gryninimo.

C. 81 junginys. 91 mg gauto 81B pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje buvo veikiamas iš eilės 25 mg alilo chlorformiato ir 52 mg N,N-diizopropilamino. Mišinys maišomas 4 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N HCl ir prisotintu NaCl , tada išdžiovintas MgSO_4 , filtruotas bei koncentruotas vakuume, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį kaip baltą kietą medžiagą.

PSC: Af = 0.53, 5% dietilo eteris/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 17.95 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

82 pavyzdys**A. (3-Piridil)-metil-4-nitrofenil-karbonatas.**

5

Į 3,65 g bis-(nitrofenil) karbonato tirpalą 25 ml CH_2Cl_2 , 0°C iš eilės pridėta 0.97 ml 3-piridilo karbino-lio ir 1,3 ml 4-metilmorfino. Po maišymo kambario temperatūroje 24 valandas, gautas mišinys atskiestas 10 100 ml CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu natrio bikarbonatu, vandenių ir druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas filtracija per silikagelio filtrą, panaudojant 0-40% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ kaip eliuentą, taip 15 gaunant antraštėje nurodytą produktą.

PSC: Af = 0.19, 50% EtOAc /heksanas.

B. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izobu-

20

tilas, E=3,4-benzofurazanas). Į 498.6 mg gauto 39A pvz. junginio tirpalą 10 ml CH_2Cl_2 iš eilės pridėta 2 ml prisotinto natrio bikarbonato, nedidelis kiekis kieto natrio bikarbonato ir 518.4 mg gauto 64D pvz. junginio. Po 3 valandų maišymo kambario temperatūroje, gautas 25 mišinys atskiestas 60 ml CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu natrio bikarbonatu ir druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas silikagelio chromato-grafija, panaudojant 5% dietilo eterį/heksaną kaip 30 eliuentą, taip gaunant 300 mg baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.80, 50% EtOAc /heksanas.

C. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=3,4-

35

benzofurazanas, chloro vandenilio druska). 60.3 mg gauto 82B pvz. junginio tirpalas 3 ml EtOAc -20°C temperatūroje buvo veikiamas bevandėmis HCl dujomis

5 min. Ledo vonia nuimta, ir po dar 10 minučių i reakcijos mišinį įleistas azotas, ir po to mišinys sukoncentruotas vakuume, o gauta balta kieta medžiaga naudojama be tolesnio gryninimo kitoje reakcijoje.

5

D. 82 junginys. Į gauto 82C pvz. junginio (viso gauto kiekio) tirpalą 2 ml CH_2Cl_2 buvo iš eilės pridėta 45 μl diizopropilamino ir 35.1 mg gauto 82A pvz. junginio. Mišinys maišomas 24 valandas, tada koncentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine plonasluoksne chromatografija, panaudojant 60% eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, po to preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 40%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0,1% TFA tiesinį gradientą. Gauta antraštėje nurodyta TFA druska buvo perplauta prisotintu natrio bikarbonatu, taip gaunant 6,5 mg antraštėje nurodyto junginio.

15

PSC: Af = 0.15, 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

20 DSSC: Il = 13.52 (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

83 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izobutilas, E=4-acetamido-3-chlorofenilas). 339 mg gauto 39A pvz. junginio tirpalas 4:1 CH_2Cl_2 /prisotintame vandeniniame NaHCO_3 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 324 mg 4-acetamido-3-chlorbenzolsulfonilo chloridu ir 102 mg natrio bikarbonato. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukoncentruotas vakuume. Likutis išgrynintas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 20% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 498 mg produkto.

25

30

35

PSC: Af = 0.27, (20% dietilo eterio tirpalas CH_2Cl_2).

DSSC: I1 = 16.20 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

5 **B. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=4-acetamido-3-chlorofenilas, chloro vandenilio druska).** 474 mg gauto 83A pvz. junginio tirpalas etilo acetate -20°C temperatūroje veikiamas HCl dujomis 5 min. HCl leidžiamos per tirpalą 20 min., ir per tą laiką
10 temperatūrai leista pakilti iki 20°C . Tada per tirpalą 15 minučių leidžiamas azotas, tirpiklis atskirtas vakuume, taip gaunant 421 mg produkto kaip baltos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama be tolesnio gryninimo.

15 **C. 83 junginys.** 92 mg gauto 83B junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje veikiamas iš eilės 24 mg alilo chlorformiato ir 52 mg N,N-diizopropilamino. Mišinys maišomas 4 valandas, tad
20 sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N HCl ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas bei sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 106 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

25 PSC: Af = 0.38, (20% dietilo eterio tirpalas CH_2Cl_2).

DSSC: I1 = 15.28 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

30

84 pavyzdys

XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izobutilas, E=3,4-dichlorofenilas). Į 220 mg (0.61 mmol) gauto 51D
35 pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) buvo pridėta 3,4-dichlorbenzolsulfonilo chlorido (300 mg, 1.22 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato (3 ml), paskui 0.1 g

kieto natrio bikarbonato. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tada mišinys atskiestas 100 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , sukoncentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 0.17 g nevalyto produkto. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 0,5:99,5 metanolį/ CH_2Cl_2 tirpalą kaip tirpiklio sistemą, taip gaunant 103 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.56, (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2),

DSSC: I1 = 19.78 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

85 pavyzdys

A. (3-Tetrahidrofuril)-metil-4-nitrofenil-karbonatas. Į 1.21 g p-nitrofenilo chloroformiato 20-tyje ml CH_2Cl_2 iš eilės pridėta 0.51 g tetrahidro-3-furanmetanolio ir 0.66 ml 4-metilmorfolino. Po maišymo kambario temperatūroje 2 valandas, gautas mišinys sukoncentruotas vakuume. Likutis gryninamas filtracija per silikagelio filtra, panaudojant 0-50% EtOAc/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 1.17 g antraštėje nurodyto produkto kaip blyškiai geltonos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.20, 50% EtOAc/heksanas.

30

B. 85 junginys. Į 70 mg gauto 81B pvz. junginio tirpalą 1 ml THF buvo iš eilės pridėta 56 μl diizopropil-etilamino ir 46.6 mg gauto 85A pvz. junginio tirpalo 1 ml THF. Mišinys maišomas 24 valandas, tada sukoncentruotas vakuume. Likutis atskiestas 60 ml CH_2Cl_2 , perplautas 5% natrio bikarbonatu ir druskos tirpalu, išdžiovinamas magnio sulfatu, nufiltruotas ir

35

sukoncentruotas vakuume, taip gaunant 120 mg nevalyto produkto. Likutis gryninamas preparatyvine plonasluoksne chromatografija, panaudojant 20% EtOAc/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, taip gaunant 82 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.4, 20% EtOAc/CH₂Cl₂.

DSSC: Il = 17.08 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko stuktūrą.

86 pavyzdys

86 junginys. 42 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalas CH₂Cl₂ kambario temperatūroje azoto atmosferoje veikiamas iš eilės 41 mg gauto 52A pvz. junginio ir 46 mg N,N-diizopropilamino. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH₂Cl₂, perplautas prisotintu NaHCO₃ ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas bei sukoncentruotas vakuume. Likutis išgrynintas preparatyvine plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant etilo acetatą kaip eliuentą, taip gaunant 43 mg produkto.

PSC: Af = 0.44, (20% etilo acetatas).

DSSC: Il = 13.14 (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

87 junginys

A. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=4-acetamido, 3-fluoro). 25 mg gauto 54 pvz. junginio tirpalas EtOAc (10 ml) 0°C temperatūroje veikiamas bevandenėmis chloro vandenilio dujomis 10 min., tada paliktas stovėti 12 valandų, per tą laiką sušildant iki kambario temperatūros. Gautas mišinys sukoncentruotas vakuume, taip gaunant junginį kaip baltą kietą medžiagą, kuri buvo naudojama be gryninimo tolesnėje reakcijoje.

B. 87 junginys. 0.045 mmol gauto 87A pvz. dalis pridėta į 5 ml CH_2Cl_2 . Į šį tirpalą 0°C temperatūroje pridėta 40 μl diizopropiletilamino bei 6 μl alilo chloroformiato, ir mišinys maišomas 12 valandų, lėtai sušildant iki kambario temperatūros. Gautas mišinys atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu ir filtruotas. Po koncentravimo vakuume likutis gryninamas preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 116 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.20, 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

DSSC: Il = 14.6 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

88 pavyzdys

88 junginys. 0.033 mmol gauto 87A pvz. junginio dalis pridėta į 5 ml CH_2Cl_2 . Į šį tirpalą buvo pridėta 26 μl trietilamino bei 12 ml gauto 48A pvz. junginio, ir mišinys maišomas 12 valandų. Gautas mišinys atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu natrio bikarbonato tirpalu bei prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu ir nufiltruotas. Po mišinio koncentravimo vakuume, likutis gryninamas plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 5% $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ kaip eliuentą, po to preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% tiesinį $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0.1% TFA gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 7,5 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.30, 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

DSSC: Il = 13.38 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

89 pavyzdys

5 **89 junginys.** 28 mg gauto 81B pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje buvo veikiamas iš eilės 8 mg n-propilchloroformiato ir 17 mg N,N-diizopropilamino. Mišinys buvo maišomas 3 valandas, tada koncentruotas vakuume. Likutis buvo ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas prisotintu 0.5 N HCl ir
10 prisotintu NaCl, tada išdžiovintas virš MgSO_4 , filtruotas bei koncentruotas vakuume, taip gaunant 31 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

15 PSC: Af = 0.35, (5% dietilo eterio tirpalas CH_2Cl_2).

DSSC: I1 = 18.12 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

20 90 pavyzdys

25 **90 junginys.** 28 mg gauto 83B pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje buvo veikiamas iš eilės 7 mg n-propilchloroformiato ir 15 mg N,N-diizopropilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada koncentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas prisotintu 0.5 N HCl ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , filtruotas bei koncentruotas vakuume, taip gaunant 30 mg antraštėje
30 nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.47, (20% dietilo eterio tirpalas CH_2Cl_2).

35 DSSC: I1 = 15.41 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

91 pavyzdys

A. 3-Acetamidobenzensulfoninė rūgštis. 1.48 g 3-amino-
benzensulfoninės rūgšties tirpalas 1:1 tetrahydro-
5 furane/vandenyje 0°C temperatūroje veikiamas 1.43 g
natrio bikarbonato. Po 5 min. įlašinta 1.30 g acto
anhidrido, ir reakcijos mišiniui leista sušilti iki
kambario temperatūros azoto atmosferoje per 14 valandų.
Reakcijos mišinys praleistas per Amberlyst 15 jonų
10 mainų dervos kolonėlę, atlikta eliucija vandeniu, ir
koncentruotas vakuume, taip gaunant aliejų, kuri
paveikus benzeno bei atlikus azeotropinį vandens
pašalinimą vakuume, gauta 1.8 g antraštėje nurodyto
produkto kaip baltos kietos kristalinės medžiagos.

15

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

B. 3-Acetamidobenzeno sulfoninė rūgštis, natrio druska.
Gautas 91A pvz. junginio tirpalas vandenyje paveiktas
20 0°C temperatūroje 8.5 ml 1 N natrio hidroksido. Mišinys
maišomas 3 valandas ir sukcentruotas vakuume, gaunant
aliejų, kuri paveikus benzeno bei atlikus azeotropinį
vandens pašalinimą vakuume, gautas antraštėje nurodytas
produktas kaip gelsvai ruda kieta medžiaga, kuri
25 tiesiai buvo panaudota kitoje reakcijoje.

C. 3-Acetamidobenzensulfonilo chloridas. Gautas 91B pvz.
junginio tirpalas CH₂Cl₂ paveiktas 0°C temperatūroje
4,5 g fosforo pentachlorido azoto atmosferoje. Mišinys
30 maišomas 14 valandų, ekstrahuotas CH₂Cl₂ ir sukcon-
centruotas vakuume, gaunant 1.7 g antraštėje nurodyto
junginio kaip rudo aliejaus.

35

PSC: Af = 0.21, (1:1 toluolas/dietilo eteris).

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

D. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izo-butilas, E=3-acetamidofenilas). 280 mg gauto 39A pvz. junginio tirpalas 4:1 CH_2Cl_2 /prisotintame vandeniniame NaHCO_3 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš
5 eilės buvo paveiktas 252 mg gauto 91C pvz. junginio bei 105 mg natrio bikarbonato. Mišinys buvo maišomas 60 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , filtruotas ir koncentruotas vakuume. Likutis buvo gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 20%
10 dietilo eterio tirpalą CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 156 mg antraštėje nurodyto produkto.

PSC: Af = 0.14, (20% dietilo eterio tirpalas CH_2Cl_2).

15 DSSC: I1 = 15.39 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

E. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=3-acetamidofenilas, chloro vandenilio druska). 123 mg gauto 91D
20 pvz. junginio tirpalas etilo acetate -20°C temperatūroje paveiktas bevandenėmis HCl dujomis. HCl leidžiamos per mišinį 20 min., ir per tą laiką temperatūrai leista pakilti iki 20°C . Po to per mišinį 15 min. leidžiamas azotas, paskui tirpiklis pašalintas
25 vakuume, taip gaunant 118 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos, kuri buvo tiesiai naudojama tolesnėse reakcijose.

F. 91 junginys. 49 mg gauto 91E pvz. junginio tirpalas
30 CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje buvo pridėtas į 48 mg gauto 48A pvz. junginio ir 54 mg N,N-diizopropilamino tirpalą CH_2Cl_2 . Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaHCO_3 ir prisotinta NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 ,
35 nufiltruotas bei sukcentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine plonasluoksne chromatografija,

panaudojant 5% CH₃OH tirpalą CH₂Cl₂, taip gaunant 42 mg produkto.

PSC: Af = 0,32 (5% CH₃OH tirpalas CH₂Cl₂).

5

DSSC: Il = 13.27 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

92 pavyzdys

10

92 junginys. Į 63,5 mg gauto 17B pvz. junginio, diastereomero B tirpalą 1 ml THF iš eilės pridėta 52 µl diizopropiletilamino ir 43,3 mg gauto 85A pvz. junginio tirpalo 1 ml THF. Mišinys maišomas 24 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis buvo atskiestas 60 ml CH₂Cl₂, perplautas 5% natrio bikarbonatu ir druskos tirpalu, išdžiovintas virš magnio sulfato, filtruotas ir koncentruotas vakuume, taip gaunant 70.7 mg nevalyto produkto. Likutis buvo gryninamas preparatyvine atvirkštinės fazės C₁₈ DSSC, panaudojant 0.1% TFA kaip eliuentą, taip gaunant 43,9 mg antraštėje nurodyto junginio.

15

20

PSC: Af = 0.29, 100% EtOAc.

25

DSSC: Il = 13.24 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

93 pavyzdys

30

A. N-hidroksisukcinimidil-(R)-3-hidroksitetrahydrofurilo karbonatas. Šioje antraštėje nurodytas junginys gautas, kaip aprašyta 43A pvz., pridedant 81 mg (R)-3-hidroksitetrahydrofurano, taip gaunant 56 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

35

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

B. 93 junginys. Į 43 mg gauto 35A pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėta
5 į 27 mg gauto 93A pvz. junginio ir 39 mg N,N-
diizopropilamino. Mišinys maišomas 14 valandų, atskies-
tas CH_2Cl_2 perplautas prisotintu NaHCO_3 ir prisotintu
NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas bei
sukoncentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparaty-
vine plonasluoksne silikagelio chromatografija,
10 panaudojant 2% CH_3OH tirpalą CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip
gaunant 45 mg produkto.

PSC: Af = 0.52, (5% CH_3OH tirpalas CH_2Cl_2).

15 DSSC: Il = 14.94 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko
struktūrą.

94 pavyzdys

20 **94 junginys.** 47 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalas
 CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje
paveiktas 28 mg gauto 93A pvz. junginio ir 39 mg N,N-
diizoprilamino tirpalo CH_2Cl_2 . Mišinys maišomas
14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu
25 NaHCO_3 ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 ,
nufiltruotas bei sukoncentruotas vakuume. Likutis
gryninamas preparatyvine plonasluoksne silikagelio
chromatografija, panaudojant 5% metanolio tirpalą
 CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 40 mg antraštėje
30 nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.38, (etilo acetatas).

35 DSSC: Il = 13.09 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko
struktūrą.

95 pavyzdys

95 junginys. Į 72.0 mg (0.189 mmol) 51D pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (4 ml) pridėt 19.1 mg (0.227 mmol) vandeninio natrio bikarbonato tirpalo ir 57.1 mg (0.227 mmol) 2,3-dichlorotiofensulfonilo chlorido. Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas EtOAc, perplautas prisotintu druskos tirpalu, filtruotas ir koncentruotas vakuume. Likutis gryninamas silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 5%-12% EtOAc/ CH_2Cl_2 eliuentą, taip gaunant 49.1 mg antraštėje nurodyto produkto.

PSC: Af = 0.62, 25% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 17.3 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

96 pavyzdys

A. (4-Acetamido)-fenilmetil-4-nitrofenil-karbonatas. Į 242,8 mg p-chloroformiato tirpalą 5 ml acetonitrilo 0°C temperatūroje iš eilės pridėta 165.2 mg 4-acetamidobenzilo alkoholio ir 0.13 ml 4-metilo morfolino. Mišinys maišomas 24 valandas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas CH_2Cl_2 ir perplautas 5% natrio bikarbonatu bei druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, filtruotas ir sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 320 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0,23, 50% EtOAc/heksanas.

B. 96 junginys. Į gauto 40A pvz. junginio tirpalą 1 ml THF iš eilės pridėta 56 μl diizopropiletilamino ir 63 mg gauto 96A pvz. junginio. Mišinys maišomas 24 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine plonasluoksne chromatografija, panaudojant 10% metanolį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, po to

atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 30%-100% CH_3CN/H_2O su 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 50.2 mg antraštėje nurodyto junginio.

5 PSC: $A_f = 0.43$, 10% metanolis/ CH_2Cl_2 .

DSSC: $I_1 = 13.54$ min. (1H)-BMR ($CDCl_3$) atitiko struktūrą.

10 97 pavyzdys

97 junginys. Į 60 mg gauto 35A pvz. junginio tirpalą 1 ml THF iš eilės pridėta 54 μ l diizopropiletilamino ir 48.9 mg gauto 85A pvz. junginio tirpalo 1 ml THF.

15 Mišinys maišomas 24 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis atskiestas 60 ml CH_2Cl_2 , perplautas 5% natrio bikarbonatu ir druskos tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis buvo gryninamas preparatyvine
20 plonasluoksne chromatografija, panaudojant 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 46.9 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: $A_f = 0.31$, 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

25

DSSC: $I_1 = 15.18$ min. (1H)-BMR ($CDCl_3$) atitiko struktūrą.

98 pavyzdys

30

98 junginys. Į 61.0 mg gauto 35A pvz. junginio tirpalą 1 ml THF iš eilės pridėta 49 μ l diizopropiletilamino ir 44 mg gauto 82A pvz. junginio tirpalo 1 ml THF. Mišinys maišomas 24 valandas, tada sukonzentruotas vakuume.
35 Likutis gryninamas preparatyvine plonasluoksne chromatografija, panaudojant 5% metanolio/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 61,0 mg baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0,19, 5% metanolis/CH₂Cl₂.

5 DSSC: Il = 13,28 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko
struktūrą.

99 pavyzdys

10 **99 junginys.** 75 mg gauto 51D pvz. junginio ir 45 mg 4-
chlorbenzensulfonilo chlorido tirpalas paveiktas taip
pat, kaip ir 60 pvz. Po apdorojimo ir gryninimo
preparatyvine atvirkštinės fazės C₁₈ DSSC, panaudojant
35%-100% CH₃CN/H₂O su 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip
eliuentą, buvo gauta 24.6 mg norimo junginio.

15

PSC: Af = 0.3, 4% MeOH/CH₂Cl₂.

DSSC: Il = 15.87 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko
struktūrą.

20

100 pavyzdys

25 **100 junginys.** 40 mg gauto 51D pvz. junginio ir 45 mg 4-
metoksibenzensulfonilo chlorido tirpalas paveiktas taip
pat, kaip ir 60 pvz. Po apdorojimo ir gryninimo
preparatyvine atvirkštinės fazės C₁₈ DSSC, panaudojant
35%-100% CH₃CN/H₂O su 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip
eliuentą, gauta 21.46 mg norimo junginio kaip baltos
kietos medžiagos.

30

PSC: Af = 0.2, MeOH/CH₂Cl₂.

DSSC: Il = 14.85 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko
struktūrą.

35

101 junginys

101 junginys. Šis junginys buvo gautas iš gauto 128 pvz. junginio, paveikiant chloro vandenilio dujomis, paskui atliekant reakciją su gautu 48A pvz. junginiu tuo pačiu būdu, kaip aprašyta 132 pvz. Po apdorojimo ir gryninimo preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% CH_3CN/H_2O su 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip eliuentą nevalyto mišinio daliai, buvo gauta 4.2 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0,2, 4% MeOH/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 11,53 min. (1H)-BMR ($CDCl_3$) atitiko struktūrą.

102 pavyzdys

102 junginys. 36 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės paveiktas 8 mg metilo chloroformiato ir 22 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada sukongcentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N HCl ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas $MgSO_4$, filtruotas ir koncentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 30% dietilo eterio tirpalą CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 27 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.10, (30% dietilo eterio tirpalas CH_2Cl_2).

DSSC: Il = 13.49 min. (1H)-BMR ($CDCl_3$) atitiko struktūrą.

103 pavyzdys

103 junginys. 29 mg gauto 81B pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje buvo iš eilės paveiktas 6 mg metilo chloroformiato ir 17 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N-HCl ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 29 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

15

PSC: Af = 0.24, (5% dietilo eteris CH_2Cl_2).

DSSC: I1 = 17.07 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

20

104 pavyzdys

104 junginys. 31 mg gauto 35A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje buvo iš eilės paveiktas 8 mg metilo chloroformiato ir 21 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada koncentruotas vakuume. Likutis buvo ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N HCl ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 24 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

35

PSC: Af = 0.23, (5% dietilo eteris CH_2Cl_2).

DSSC: I1 = 15.41 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

105 pavyzdys

5

A. N-hidroksisukcinimidilo metalilo karbonatas. Į 2.9 ml 1.93 M fosgeno toluene -10°C temperatūroje pridėta 857 mg metalilo alkoholio. Mišinys maišomas 2 valandas -10°C temperatūroje ir gautas antraštėje nurodytas junginys, kuris buvo tiesiai naudojamas kitose reakcijose.

B. 105 junginys. 39 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės paveiktas 0.05 ml gauto 105A pvz. junginio ir 24 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis buvo ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N HCl ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant etilo acetatą kaip eliuentą, taip gaunant 18 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

25 PSC: Af = 0.67, (etilo acetatas).

DSSC: I1 = 14.97 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

30 106 pavyzdys

106 junginys. 31 mg gauto 81B pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės paveiktas 0.04 ml gauto 105 pvz. junginio ir 18 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N HCl ir prisotintu NaCl, tada

35

išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 19 mg norimo produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: $A_f = 0.34$, (5% dietilo eteris CH_2Cl_2).

DSSC: $I_1 = 18.24$ min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

107 pavyzdys

107 junginys. 28 mg gauto 35A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės paveiktas 0.05 ml gauto 105A pvz. junginio ir 17 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N HCl ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 18 mg norimo produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: $A_f = 0.25$, (5% dietilo eteris CH_2Cl_2).

DSSC: $I_1 = 16.68$ min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

108 pavyzdys

108 junginys. Į gauto 124B pvz. junginio tirpalą 1 ml THF iš eilės pridėta 56 μl diizopropiletilamino ir 49.6 mg gauto 82A pvz. junginio tirpalo 1 ml THF. Mišinys maišomas 24 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine plonasluoksne

chromatografija, panaudojant 50% EtOAc/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, po to preparatyvine atvirkštinės fazės C₁₈ DSSC, panaudojant 30%-100% CH₃CN/H₂O su 0,1% TFA tiesinį gradientą kaip eliuentą nevalyto mišinio daliai, taip gaunant 4.2 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.16, 10% metanolis/CH₂Cl₂.

DSSC: Il 13.67 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

109 pavyzdys

A. (S)-4-Metoksikarbonil-oksazolidin-2-onas. Į 4.88 g serino metilo esterio hidrochlorido tirpalą 25 ml vandens pridėta 6.94 g kalio karbonato. Mišinys atšaldytas iki 0°C temperatūros, ir įlašinta 19.5 ml fosgeno. Po maišymo 0°C temperatūroje 3 valandas, vanduo buvo atskirtas, taip gaunant baltą kietą medžiagą, kuri perplauta dideliu CH₂Cl₂ kiekiu. Organinis tirpalas išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas, taip gaunant 3.26 g antraštėje nurodyto junginio kaip skaidraus aliejaus.

(¹H) BMR (D₂O): δ = 3.82 (s, 3H), 4.4H₃ (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.67 (t, 1H), 6.29 (s, 1H).

B. (S)-4-Hidroksimetil-oksazolidin-2-onas. Į 3.26 gauto 109A pvz. junginio tirpalą 20 ml etanolio 0°C temperatūroje mažomis dalimis pridėta natrio borohidrido. Ledo vonia nuimta, ir dar po papildomų 3 valandų į mišinį pridėta 2.0 N chloro vandenilio, mišinys sukonzentruotas, taip gaunant aliejų. Likutis ekstrahuotas ETOAc ir organinis tirpalas išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas bei sukonzentruotas, taip gaunant 2.50 g norimo junginio.

(¹H) BMR (CDCl₃): δ = 2.48 (s, 1H), 3.69 (dd, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.31 (t, 1H), 4.57 (t, 1H).

5 **C. 4-Nitrofenil-(S)-4-oksazolidin-2-onil)-metilo karbo-**
natas. Į 1.04 g p-nitrofenilo chloroformiato tirpalą
20 ml CH₂Cl₂ 0°C temperatūroje iš eilės pridėta 0.5 g
gauto 109 pvz. junginio ir 0.6 ml 4-metilo morfolino.
Mišinys maišomas 2 valandas – kambario temperatūroje,
tada sukonzentruotas vakuume. Likutis išgrynintas mažo
10 slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 20%
EtOAc/CH₂Cl₂ eliuentą, taip gaunant 0.57 g antraštėje
nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.10, 50% EtOAc/CH₂Cl₂.

15

D. 109 junginys. Į 60 mg gauto 35A pvz. junginio
tirpalą 1 ml THF iš eilės pridėta 56 µl
diizopropiletilamino ir 51.1 mg gauto 109C pvz.
junginio tirpalo 1 ml acetonitrilo. Mišinys maišomas
20 24 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis
gryninamas preparatyvine plonasluoksne chromatografija,
panaudojant 5% metanolį/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, taip
gaunant 60.4 mg antraštėje nurodyto junginio.

25 PSC: Af = 0.38, 5% metanolis/CH₂Cl₂.

DSSC: Il = 14.11 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko
struktūrą.

30 110 pavyzdys

110 junginys. Į 60 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalą
1 ml acetonitrilo iš eilės pridėta 51 µl diizo-
propiletilamino ir 46.8 mg gauto 109C pvz. junginio
35 tirpalo 1 ml acetonitrilo. Mišinys buvo maišomas
48 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis
gryninamas preparatyvine plonasluoksne chromatografija,

panaudojant 10% metanolio/ CH_2Cl_2 eliuentą, po to preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 30%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ su 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 16 mg norimo junginio.

5

PSC: Af = 0.28, 50% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 12.47 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

10

111 pavyzdys

I 0.067 mmol gauto 114D pvz. junginio tirpalą 5 ml tetrahidrofurano pridėta 20 μl diizopropiletilamino, po to per valandą išlašinta gauto 82A pvz. junginio tirpalo 5 ml tetrahidrofurano. Mišinys maišomas 16 valandų, tada sukonzentruotas vakuume. Nevalytas likutis išgrynintas plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 5% MeOH/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 21,8 mg norimo junginio.

20

PSC: Af = 0.45, 5% MeOH/ CH_2Cl_2 .

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

25

112 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izobutilas, E=3-sulfonamidofenilas). I 96.6 mg (0.287 mmol) gauto 39A pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (4 ml) pridėta vandeninio natrio bikarbonato (1 ml), 36.2 mg (0.431 mmol) kieto natrio bikarbonato ir 86.9 mg (1.08 mmol) m-benzono disulfonilochlorido. Mišinys maišomas 1 valandą, tada pridėta 30% amonio hidroksido (10 ml). Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis

35

buvo gryninamas impulsine chromatografija, panaudojant 0%-10% metanolio/ CH_2Cl_2 eliuentą, taip gaunant 49,3 mg antraštėje nurodyto produkto.

5 (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=3-sulfonamidofenilas, chloro vandenilio druska). 49.3 mg (0.089 mmol) gauto 112A pvz. junginio tirpalas EtOAc (10 ml) -20°C temperatūroje veikiamas bevandenėmis HCl dujomis 10 minučių. Ledo vonia nuimta ir po papildomų 15 minučių į reakcijos mišinį buvo įleista azoto, tada mišinys koncentruotas vakuume, gaunant 53.1 mg antraštėje nurodyto junginio kaip HCl druskos.

15 (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

C. 112 junginys. 53.1 mg gauto 112B pvz. junginio (0.089 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (3 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės paveiktas 0.031 ml (0.177 mmol) diizopropiletilamino ir 24.3 mg (0.106 mmol) gauto 48A pvz. junginio. Mišinys maišomas 16 valandų, tada sukongcentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas prisotintu druskos tirpalu, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukongcentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5%-20% EtOAc/ CH_2Cl_2 gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 10,8 mg antraštėje nurodyto produkto.

30

PSC: Af = 0.4, 25% EtOAc tirpalas CH_2Cl_2 .

DSSC: I1 = 13.3 min. (^1H) -BMR(CDCl_3) atitiko struktūrą.

113 pavyzdys

A. 3-Furansulfonilo chloridas. Liepsnoje išdžiovintame stikliniame inde į 428 mg (2.909 mmol) bromofurano
5 tirpalą bevandeniame tetrahidrofurane azoto atmosferoje -78°C temperatūroje pridėta ličio 2,0 ml n-butilo (3.2 mmol 1.6 moliaringumo heksane). Po 45 minučių gautas tirpalas per kaniulę buvo suleistas į 20°C sulfurilo chlorido tirpalą dietilo eteriye (5 ml plus
10 2 ml perskalavimui). Po 1 valandos reakcija užgesinta 0.5 N druskos rūgštimi ir ekstrahuota dietilo eteriu. Eteriniai ekstraktai perplauti prisotintu druskos tirpalu, išdžiovinti magnio sulfatu, nufiltruoti ir sukonzentruoti vakuumė, gaunant 158 mg antraštėje
15 nurodyto tirpalo.

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izobutilas, E=3-furilas). Į 289.7 mg (0.861 mmol) gauto 39A pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (8 mmol) buvo pridėta vandeninio natrio bikarbonato (2 ml), 108 mg kieto natrio bikarbonato (1.292 mmol), ir 157.8 mg gauto 113A pvz. junginio (1.08 mmol). Po 1 valandos maišymo pridėta 30%
25 amonio hidroksido (10 ml). Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuumė. Likutis išgrynintas impulsine chromatografija, panaudojant 1%-15% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

30

C. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=3-furilas, chloro vandenilio druska). 217.3 mg (0.581 mmol) gauto 113B pvz. junginio tirpalas EtOAc (15 ml) -20°C veikiamas 10 min. bevandenėmis HCl dujomis. Ledo vonia
35 nuimta, ir po papildomų 15 minučių į reakcijos mišinį buvo įleista azoto, tada mišinys koncentruotas vakuumė,

taip gaunant 228 mg antraštėje nurodyto junginio kaip HCl druską.

PSC: Af = 0.52, 10% metanolis/CH₂Cl₂.

5

D. 113 junginys. 65.3 mg gauto 113C pvz. junginio (0.162 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (3 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės paveiktas 0.056 mg (0.324 mmol) diizopropiletilamino ir 44.6 mg (0.194 mmol) gauto 48A pvz. junginio. Mišinys maišomas 16 valandų, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas CH₂Cl₂, perplautas prisotintu druskos tirpalu, tada išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 3%-20% EtOAc/CH₂Cl₂ gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 10.8 mg antraštėje nurodyto produkto.

10

15

PSC: Af = 0.6, 25% EtOAc/CH₂Cl₂.

20

DSSC: I1 = 13.9 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

114 junginys

A. Aminometilciklopentanas. Į LiAlH₄ (38 g, 1.0 mol) tirpalą dietilo eterioje (2 l) pridėta ciklopentan-karbonitrilo (73.2 g, 0.77 mol) tirpalo 250-iuose ml eterio. Tirpalas maišomas per naktį kambario temperatūroje, tada užgesintas, įdedant organinį sluoksnį į 3 l prisotinto kalio, natrio tartrato tirpalą. Amino ekstrahuotas 3 l eterio, išdžiovintas bevandeniu K₂CO₃, tada sukonzentruotas distiliacija iki apytikriai 400 ml bendro tūrio. Nevalytas produktas gryninamas distiliacija, taip gaunant 58,2 g antraštėje nurodyto junginio kaip bespalvio aliejaus.

30

35

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

B. XXI junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas, A'=H). Į gautą 114A pvz. junginį (20 g, 0.2 mol) pridėtas XX junginys (A=Boc) (5.84 g), ir mišinys maišomas 24 valandas kambario temperatūroje. Tirpalas sukonzentruotas distiliuojant sumažintame slėgyje. Likutis smulkiai sutrintas su heksanu, kietos medžiagos surinktos nusiurbiant ir perplautos heksanu, gaunant 7,08 g baltos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama be tolesnio gryninimo.

PSC: Af = 0.59, (1:10:90 koncentruotas NH_4OH /metanolis/ CH_2Cl_2).

(^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

C. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas, E=4-fluorofenilas).

Į gauto 114B pvz. junginio (200 mg, 0.55 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) pridėta 4-florobenzolsulfonilo chlorido (210 mg, 1.1 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml), po to kieto natrio bikarbonato (0.1 g, 1.2 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas atskiestas 100 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 0.33 g nevalyto produkto. Ši medžiaga gryninama vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 0.5:99.5 metanolio/ CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 tirpalą kaip tirpiklio sistemą, taip gaunant 120 mg (42% išeiga) antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.48, (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2);

DSSC: $\text{I1} = 18.22 \text{ min.}$ (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

5 **D. XXII junginys (A=H, D'=ciklopentilmetilas, E=4-fluorofenilas, chloro vandenilio druska).**

266 mg gauto 114C pvz. junginio tirpalo etilo acetate -20°C temperatūroje veikiamas-HCl dujomis 20 minučių, per tą laiką leidžiant temperatūrai pakilti iki 20°C .
10 Tada per mišinį 5 minučių leidžiamas azotas, ir tirpiklis atskirtas vakuume, gaunant 224 mg baltos kietos medžiagos, kuri buvo tiesiai naudojama kitoje reakcijoje.

15 **E. 114 junginys.** 31 mg gauto 114D pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 9 mg alilo chloroformiato ir 19 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas
20 etilo acetatu ir perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, ir gauta 34 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

25 PSC: $\text{Af} = 0.34$ (5% dietilo eterio tirpalas CH_2Cl_2);

DSSC: $\text{I1} = 17.21 \text{ min.}$ (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

30 115 pavyzdys

115 junginys. 31 mg gauto 114B pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 8 mg etilo chloroformiato ir 19 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada
35 sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl,

tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 35 mg antraštelėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

5 PSC: $A_f = 0.32$ (5% dietilo eteris/ CH_2Cl_2);

DSSC: $I_1 = 16.86$ min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

10 116 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas, E=4-chlorofenilas).

15 Gautas 114B pvz. junginys (252 mg) paveiktas 4-chlorobenzensulfonilo chloridu (175 mg) būdu, aprašytu 166A pvz. Apdorojimu ir gryninimu silikagelio chromatografija, panaudojant $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ kaip eliuentą, buvo gautas produktas kaip balta kieta medžiaga.

20 (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=H, D'=ciklopentilmetilas, E=4-chlorofenilas, chloro vandenilio druska).

25 320 mg gauto 116A pvz. junginio tirpalas 20-tyje ml EtOAc veikiamas HCl dujomis 5 minutes. Reakcijos mišinys prileidžiamas azoto, tada sukonzentruotas vakuume, gaunant baltą kietą medžiagą, kuri tiesiai
30 buvo naudojama kitoje reakcijoje.

C. 111 junginys. Į 63.4 mg gauto 116B pvz. junginio tirpalą 1 ml THF iš eilės pridėta 54 μl diizopropiletilamino ir 39.9 mg gauto 48A pvz. junginio
35 tirpalo 1 l THF. Mišinys maišomas 24 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 20%

EtOAc tirpalo CH_2Cl_2 eliuentą, taip gaunant 0.62 g antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.71 40% EtOAc/ CH_2Cl_2 ;

5

DSSC: I1 = 16.88 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

117 pavyzdys

10

117 junginys. 66.1 mg gauto 116B pvz. junginio tirpalas 1 ml THF buvo iš eilės veikiamas 56 μl diizopropiletilamino ir 19,3 μl alilo chloroformiato. Mišinys maišomas 4 valandas ir sukonzentruotas vakuume.

15 Likutis ekstrahuotas 50 ml EtOAc ir perplautas 1,0 N HCl, prisotintu natrio bikarbonatu, druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 20%
20 EtOAc/heksanas eliuentą, taip gaunant 69.7 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.20, 20% EtOAc/heksanas.

25 DSSC: I1 = 17.83 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

118 pavyzdys

30 **118 junginys.** Į 65,3 mg gauto 116B pvz. junginio tirpalą THF iš eilės pridėta 55 μl diizopropiletilamino ir 49.2 mg gauto 82A pvz. junginio tirpalo 1 ml THF. Mišinys maišomas 24 valandas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio
35 kolonėlės chromatografija, panaudojant 40% EtOAc/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, po to atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 40%-80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ tiesinį gradientą

eliucijai, taip gaunant 70.7 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.27, 40% EtOAc/CH₂Cl₂.

5

DSSC: Il = 14.85 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

119 pavyzdys

10

119 junginys. 26 g gauto 81B pvz. junginio tirpalas CH₂Cl₂ kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 6 mg etilo chloroformiato ir 15 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, taip gaunant 26 mg antraštėje junginio kaip baltos kietos medžiagos.

15

20

PSC: Af = 0.19 (5% dietilo eterio tirpalas CH₂Cl₂);

25

DSSC: Il = 17.50 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

120 pavyzdys

30

35

120 junginys. 30 mg gauto 40A pvz. junginio tirpalas CH₂Cl₂ kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 8 mg etilo chloroformiato ir 18 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys buvo maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas prepara-

tyvine plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant etilo acetatą kaip eliuentą, taip gaunant 25 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

5

PSC: Af = 0.60 (etilo acetatas);

DSSC: Il = 13.86 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

10

121 pavyzdys

121 junginys. 26 mg gauto 35A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 7 mg etilo chloroformiato ir 17 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 22 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

25

PSC: Af = 0.14 (5% dietilo eteris/ CH_2Cl_2).

DSSC: Il = 15.95 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

30

122 pavyzdys

122 junginys. 27 mg gauto 35A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 8 mg etilo chloroformiato ir 18 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 3 valandas, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, perplautas 0.5 N HCl bei prisotintu NaCl, tada

35

išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 3 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: $A_f = 0.33$ (5% dietilo eterio tirpalas CH_2Cl_2).

DSSC: $I_1 = 16.28$ min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

123 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izobutilas, E=3,4-dimetoksifenilas).

I 401 mg (1.192 mmol) gauto 39A pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (12 ml) pridėta vandeninio natrio bikarbonato (3 ml), 130 mg (1.549 mmol) kieto natrio bikarbonato ir 3,4-dimetoksibenzensulfonilo chlorido (33.8 mg, 1.43 mmol). Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas EtOAc, perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas impulsine chromatografija, panaudojant 5%-25% EtOAc/ CH_2Cl_2 eliuentą, taip gaunant 440.1 mg antraštėje nurodyto produkto.

PSC: $A_f = 0.72$, 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

B. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=3,4-dimetoksifenilas, chloro vandenilio druska).

440 mg (0.820 mmol) gauto 123A pvz. junginio tirpalas EtOAc (15 ml) -20°C temperatūroje veikiamas bevandenis HCl dujomis 10 min. Ledo vonia nuimta ir po papildomų 15 minučių į reakcijos mišinį įleista azoto,

tada mišinys sukoncentruotas vakuume, taip gaunant 610 mg antraštėje nurodyto produkto kaip HCl druskos.

PSC: Af = 0.44, 10% metanolis/CH₂Cl₂.

5

C. 123 junginys. 38.9 mg gauto 123B pvz. junginio (0.170 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (3 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 0.049 ml (0.283 mmol) diizopropiletilamino ir 66.9 mg (169.6 mmol) gauto 48A pvz. junginio. Mišinys maišomas 16 valandų, tada sukoncentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas CH₂Cl₂ ir perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukoncentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 10%-25% dietilo eterio tirpalo CH₂Cl₂ gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 57.6 mg antraštėje nurodyto junginio.

20 PSC: Af = 0.39, 25% dietilo eteris/CH₂Cl₂.

DSSC: I₁ = 14.3 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

124 pavyzdys

25

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izobutilas, E=3,4 difluorofenilas).

I 332.7 mg (1.989 mmol) gauto 39A pvz. junginio tirpalą CH₂Cl₂ (12 ml) pridėta vandeninio natrio bikarbonato (3 ml), 125 mg (1.483 mmol) kieto natrio bikarbonato ir 231 mg (1.088 mmol) 3,4-difluorobenzensulfonilo chlorido. Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas CH₂Cl₂, perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukoncentruotas vakuume. Likutis buvo gryninamas impulsine chromatografija, panaudojant 5%-25% dietilo eterio/CH₂Cl₂

eliuentą, taip gaunant 313.6 mg antraštėje nurodyto produkto.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5

B. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=3,4-difluorofenilas, chloro vandenilio druska).

312.6 mg (0.610 mmol) gauto 124A pvz. junginio tirpalas EtOAc (15 ml) -20°C temperatūroje veikiamas bevandėnėmis HCl dujomis 10 min. Ledo vonia nuimta ir po papildomų 15 minučių, į reakcijos mišinį įleista azoto, tada mišinys sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 280 mg antraštėje nurodyto produkto kaip HCl druskos.

15

PSC: Af = 0.46, 10% metanolis/CH₂Cl₂.

C. 124 junginys. 64.7 mg gauto 124B pvz. junginio (0.144 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (3 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 0.050 ml (0.288 mmol) diizopropiletilamino ir 39.6 mg (172.9 mmol) gauto 48A pvz. junginio. Mišinys maišomas 16 valandų, tada koncentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas CH₂Cl₂ ir perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis buvo gryninamas mažo slėgio silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 5%-20% dietilo eterio/CH₂Cl₂ gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 44 mg antraštėje nurodyto junginio.

25

30

PSC: Af = 0,54, 15% dietilo eteris/CH₂Cl₂.

DSSC: Il = 15.4 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

35

125 pavyzdys

125 junginys. Šis junginys gautas iš gauto 146B pvz. junginio būdu, aprašytu 88 pvz. Po apdirbimo ir
5 gryninimo atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% CH_3CH/H_2O ir 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip eliuentą, gauta 10.5 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

10 PSC: Af = 0.4, 4% MeOH/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 14.06 min. (1H)-BMR ($CDCl_3$) atitiko struktūrą.

15 126 pavyzdys

A. XXI junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=metilas, A'=H).

20 Į XX junginio (1.7 mmol) tirpalą etanolyje (20 ml) kambario temperatūroje 30 minučių leidžiamos metilamino dujos. Tirpalas maišomas per naktį, tada sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 0.47 g
25 antraštėje nurodyto junginio, kuris buvo naudojamas be tolesnio gryninimo.

PSC: Af = 0.19, 1:10:90 NH_4OH /metanolis/ CH_2Cl_2 .

(1H)-BMR ($CDCl_3$) atitiko struktūrą.

30

B. 126 junginys. Į 126B pvz. junginio (0.15 g, 0.51 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) buvo pridėta prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml), po to kieto natrio bikarbonato (90 mg, 1.1 mmol), po to 3,4-dichlorobenzensulfonilo chlorido (0.25 g, 1.0 mmol).
35 Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Organinis sluoksnis ekstrahuotas 100 ml CH_2Cl_2 ,

išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , sukonzentruotas sumažintame slėgyje, tada išgrynintas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 5:95 eterio/ CH_2Cl_2 gradiento sistemą. Antraštėje nurodyto junginio gauta 210 mg bespalvių putų pavidalu.

PSC: Af = 0.42 (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2).

DSSC: Il = 17,2 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

127 pavyzdys

127 junginys. Į 126A pvz. junginio (0.15 g, 0.51 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) pridėta prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml), po to kieto natrio bikarbonato (100 mg, 1.0 mmol), po to 4-fluoro benzensulfonilo chlorido (0.20 g, 1.0 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Organinis sluoksnis ekstrahuotas 100 ml CH_2Cl_2 , išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , sukonzentruotas sumažintame slėgyje, tada išgrynintas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 5:95 eterio/ CH_2Cl_2 gradiento sistemą. Antraštėje nurodyto junginio gauta 104 mg bespalvių putų pavidalu.

PSC: Af = 0.36 (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2);

DSSC: Il = 15.86 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

128 pavyzdys

128 junginys. Į 126A pvz. junginio (0.15 g, 0.51 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (6 ml) pridėta prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml), po to kieto natrio bikarbonato (90 mg, 1.0 mmol), po to acetamido-benzensulfonilo chlorido (0.24 g, 1.02 mmol). Mišinys

maišomas kambario temperatūroje per naktį. Organinis sluoksnis ekstrahuotas 100 ml CH_2Cl_2 , išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , sukonzentruotas sumažintame slėgyje, tada išgrynintas vidutinio slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 5:95 EtOAc/ CH_2Cl_2 , po to 10:90 EtOAc/ CH_2Cl_2 gradientų sistemą. Antraštėje nurodyto junginio buvo gauta 244 mg baltos kietos medžiagos pavidalu.

10 PSC: Af = 0.13 (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2);

DSSC: I1 = 13.47 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

15 129 pavyzdys

A. XXI junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=(2-tetrahidrofurilas)-metilas, A'=H).

20 Į XX junginio (3.3 mmol) tirpalą etanolyje (30 ml) pridėta tetrahidrofurilamino (1.03 ml, 10 mmol). Mišinys šildomas iki 85°C ir maišomas per naktį. Tirpalas nufiltruotas ir koncentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 1.29 g antraštėje nurodyto
25 junginio, kuris buvo naudojamas be tolesnio gryninimo.

PSC: Af = 0.52, 1:10:90 NH_4OH /metanolis/ CH_2Cl_2 .

B. 129 junginys. Į 129A pvz. junginio (200 mg, 0.55 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (6 ml) pridėta 4-fluorobenzensulfonilo chlorido (320 mg, 1.6 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml), ir kieto natrio bikarbonato (0.1 g, 1.2 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas atskiestas 100 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , organinis sluoksnis sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas
35

produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 5:95 eterio/ CH_2Cl_2 , po to 10:90 eterio/ CH_2Cl_2 gradientų sistema taip gaunant 130 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.35 (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2);

DSSC: I1 = 16.37 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

130 pavyzdys

A. XXI junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=(izobutenilas, A=H)).

I XX junginio (A=tretbutoksikarbonilas) (2.5 mmol) tirpalą etanolyje (30 ml) pridėtas 2-metilalilamino hidroklorido (1.34 g, 12.5 mmol) ir KOH (0.70g, 12.5 mmol) tirpalas etanolyje (20 ml). Mišinys maišomas 30 minučių kambario temperatūroje. Tirpalai buvo sumaišyti ir šildomi iki 85°C 24 valandas. Tirpalas nufiltruotas ir koncentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 0,82 g antraštėje nurodyto junginio, kuris buvo naudojamas be tolesnio gryninimo.

PSC: Af = 0.45, 1:10:90 koncentruotas NH_4OH /metanolis/ CH_2Cl_2 .

B. 130 junginys. I 130A pvz. produkto (0.20 g, 0.60 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (6 ml) pridėta prisotinto natrio bikarbonato (3 ml) tirpalo, paskui p-fluorobenzensulfonilo chlorido (0.35 g, 1.78 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Organinis sluoksnis ekstrahuotas 100 ml CH_2Cl_2 , išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , sukcentruotas sumažintame slėgyje, tada gryninamas vidutinio slėgio

silikagelio chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 gradiento sistemą. Antraštėje nurodytas junginys gautas kaip balta kieta medžiaga.

5 PSC: Af = 0.35 (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2);

DSSC: Il = 16.82 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

10 131 pavyzdys

131 junginys. Į gauto 130A pvz. junginio (200 mg, 0.60 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (6 ml) pridėta 4-acetamido-benzensulfonilo chlorido (410 g, 1.76 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml) ir kieto natrio bikarbonato (0.1 g, 1.2 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas atskiestas 100 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 30:70 EtOAc/ CH_2Cl_2 tirpalo gradiento sistemą taip gaunant 140 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

25

PSC: Af = 0.19 (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2);

DSSC: Il = 15.06 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

30

132 pavyzdys

A. XXII junginys. (A=H, D'=(2-tetrahidrofuril)-metilas, E=4-fluorofenilas, chloro vandenilio druska).

35

Į gauto 129B (30 mg, 0.057 mmol) junginio tirpalą EtOAc (3 ml) pridėta 30% svorio HCl tirpalo EtOAc (1 ml).

Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 16 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos, kuri naudojama be tolesnio gryninimo.

5

PSC: Af = 0.60 (1:10:90 NH₄OH/metanolis/CH₂Cl₂).

B. 132 junginys. Į gauto 132A pvz. junginio (16 mg) tirpalą CH₂Cl₂ (5 ml) pridėta trietilamino (0.1 ml, 0.72 mmol), po to 48A pvz. junginio (20 mg, 0.09 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, ir nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant 20:80 EtOAc/CH₂Cl₂ kaip tirpiklio sistemą, gaunant 7.4 mg.

15

PSC: Af = 0.37 (3:97 metanolis/CH₂Cl₂).

20

DSSC: Il = 14.19 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

133 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=(2-tetrahidrofuril)-metilas, E=4-acetamidofenilas). Į gauto 129A pvz. junginio (200 mg, 0.55 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (6 ml) pridėta 4-acetamidobenzensulfonilo chlorido (380 g, 1.60 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml) ir kieto natrio bikarbonato (0.1 g, 1.2 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas atskiestas 100 ml CH₂Cl₂, organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 10:90 EtOAc/CH₂Cl₂ tirpalo gradiento sistemą, taip

25

30

35

gaunant 120 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.13 (3:97 metanolis/CH₂Cl₂);

5

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=H, D'=(2-tetrahidrofuril)-metilas, E=4-acetamidofenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto 133A pvz. junginio (120 g, 0.22 mmol) tirpalą EtOAc (5 ml) pridėta 30 sv. % HCl tirpalo EtOAc (2 ml). Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Tirpalas koncentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį, kuris naudojamas be tolesnio gryninimo.

15

PSC: Af = 0.50, 1:10:90 NH₄OH/metanolis/CH₂Cl₂.

C. 133 junginys. Į gauto 133B pvz. junginio tirpalą CH₂Cl₂ (5 ml) pridėta trietilamino (0.2 ml, 1.4 mmol), po to 48A pvz. junginio (73 mg, 0.32 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas sukongcentruotas sumažintame slėgyje ir nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 1:99 metanolio/CH₂Cl₂, po to 3:97 metanolio/CH₂Cl₂ gradiento tirpiklio sistemą, taip gaunant 87.8 mg.

20

25

Af = 0.09, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

30

DSSC: I₁ = 12.53 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

134 pavyzdys

35

A. XXII junginys (A=H, D'=izobutenilas, E=4-acetamidofenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto

131 pvz. junginio (40 mg, 0.075 mmol) tirpalą EtOAc (5 ml) pridėta 30 sv. % HCl tirpalo EtOAc (2 ml). Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, gaunant
5 antraštėje nurodytą junginį, kuris buvo naudojamas be tolesnio gryninimo.

PSC: Af = 0.38, 1:10:90 NH₄OH/metanolis/CH₂Cl₂.

10 **B. 134 junginys.** Į gauto 134A pvz. junginio tirpalą CH₂Cl₂ (5 ml) pridėta trietilamino (0.1 ml, 0.72 mmol), po to 48A pvz. junginio (26 mg, 0.11 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas koncentruotas sumažintame slėgyje, ir nevalytas
15 produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 1:91 metanolio/CH₂Cl₂ gradiento tirpiklio sistemą, gaunant 10.1 mg antraštėje nurodyto junginio.

20 PSC: Af = 0.11 (3:97 metanolis/CH₂Cl₂).

DSSC: I1 = 12.86 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

25 135 pavyzdys

A. XXI junginys (A=H, D'=(izobutenilas, E=4-fluorofenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto 130B pvz. junginio (50 mg, 0.10 mmol) tirpalą EtOAc (5 ml)
30 pridėta 30% svorio HCl tirpalo EtOAc (1 ml). Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, gaunant antraštėje nurodytą junginį, kuris buvo naudojamas be tolesnio gryninimo.

35

PSC: Af = 0.48, 1:10:90 NH₄OH/metanolis/CH₂Cl₂.

B. 135 junginys. Į gauto 134A pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) buvo pridėta trietilamino (0.1 ml, 0.72 mmol), po to 48A pvz. junginio (35 mg, 0.15 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, ir nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 20:80 EtOAc/ CH_2Cl_2 gradiento tirpiklio sistemą, gaunant 12 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.34 (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2).

DSSC: I1 = 14.64 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

136 pavyzdys

A. XXI junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=2-furfurilas, A'=H). Į XX junginio (2.5 mmol) tirpalą etanolyje (30 ml) pridėta furfurilamino (0.67 ml, 7.5 mmol), ir mišinys šildomas iki 85°C 24 valandas. Tirpalas nufiltruotas ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 0.80 g antraštėje nurodyto junginio, kuris buvo naudojamas be tolesnio gryninimo.

PSC: Af = 0.38, 1:10:90 koncentruotas NH_4OH /metanolis/ CH_2Cl_2 .

B. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=2-furilas, E=4-fluorofenilas). Į gauto 136A pvz. junginio (0.20 g, 0.60 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (6 ml) pridėta prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml) ir kieto natrio bikarbonato (0.1 g, 1.2 mmol), paskui p-fluorobenzolsulfonilo chlorido (0.32 g, 1.6 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Organinis sluoksnius ekstrahuotas 100 ml CH_2Cl_2 , išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , sukonzentruotas sumažin-

tame slėgyje, tada gryninamas vidutinio slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 tirpalo gradiento sistemą. Antraštėje nurodytas junginys gautas kaip balta kieta medžiaga (86.1 mg).

PSC: Af = 0.17 (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2);

DSSC: Il = 16.5 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

10

C. XXII junginys (A=H, D'=2-furilas, E=4-fluorofenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto 136B pvz. junginio (16 mg, 0.031 mmol) tirpalą EtOAc (3 ml) pridėta 30% svorio HCl tirpalo EtOAc (1 ml). Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, gaunant antraštėje nurodytą junginį, kuris buvo naudojamas be tolesnio gryninimo.

15

PSC: Af = 0.48, 1:10:90 NH_4OH /metanolis/ CH_2Cl_2 .

20

D. 136 junginys. Į gauto 136C pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) pridėta trietilamino (0.1 ml, 0.72 mmol), po to 48A pvz. junginio (11 mg, 0.05 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, ir nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 20:80 EtOAc/ CH_2Cl_2 gradiento tirpiklio sistemą, gaunant 4.9 mg.

25

30

PSC: Af = 0.28 (3:97:metanolis/ CH_2Cl_2).

DSSC: Il = 14.57 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

35

137 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=furilas, E=4-acetamidofenilas). Į gauto 136B pvz. junginio
5 (200 mg, 0.55 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (6 ml) pridėta 4-acetamidobenzensulfonilo chlorido (390 g, 1.70 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml) ir kieto natrio bikarbonato (0.1 g, 1.2 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas
10 atskiestas 100 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 10:90 EtOAc/ CH_2Cl_2 , po to 30:70
15 EtOAc/ CH_2Cl_2 tirpalo gradiento sistemą, taip gaunant 100 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.19 (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2);
20 (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=H, D'=2-furilas, E=4-acetamidofenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto 137B pvz.
25 junginio (30 mg, 0.054 mmol) tirpalą EtOAc (3 ml) pridėta 30 sv. % HCl tirpalo EtOAc (1 ml). Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, gaunant antraštėje nurodytą junginį, kuris buvo naudojamas be tolesnio
30 gryninimo.

PSC: Af = 0.37, (1:10:90 NH_4OH /metanolis/ CH_2Cl_2).

C. 137 junginys. Į gauto 137A pvz. junginio tirpalą
35 CH_2Cl_2 (5 ml) pridėta trietilamino (0.1 ml, 0.72 mmol), po to 48A pvz. junginio (19 mg, 0.083 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas

sukoncentruotas sumažintame slėgyje, ir nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 , po to 3:97 metanolio/ CH_2Cl_2 gradiento
5 tirpiklio sistemą, gaunant 4.9 mg.

PSC: Af = 0.11 (3:97:metanolis/ CH_2Cl_2).

DSSC: Il = 12.69 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko
10 struktūrą.

138 pavyzdys

138 junginys. 75 mg gauto 51D pvz. junginio ir 45 mg 3-chlorobenzensulfonilo chlorido tirpalas veikiamas būdu, aprašytu 60 pvz. Po apdorojimo ir gryninimo preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip eliuentą, gauta 29.7 mg antraštėje nurodyto junginio.
15
20

PSC: Af = 0.3, 4% MeOH/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 15.83 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko
25 struktūrą.

139 pavyzdys

139 junginys. Į 67.9 mg gauto 116B pvz. junginio tirpalą 1 ml THF iš eilės pridėta 57 μl diizopropiletilamino ir 52.6 mg gauto 109C pvz. junginio tirpalo 1 ml THF. Mišinys buvo maišomas 24 valandas, tada koncentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine plonasluoksne silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 7% metanolio tirpalo CH_2Cl_2 eliuentą, taip gaunant 70.0 mg antraštėje nurodyto junginio.
30
35

PSC: Af = 0.30, 5% metanolis/CH₂Cl₂;

DSSC: I1 = 15.78 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5

140 pavyzdys

A. 3(S)-amino-2(sin)-hidroksi-4-fenil-1-chlorobutano formato druska. Į 16.33 10% paladžio/anglies (25% pagal svorį) tirpalo metanolyje ir tetrahidrofurane (400 ml, 1:1) masę azoto atmosferoje pridėta 65.35 g 3(S)-N-(benziloksikarbonil)-amino-1-chloro-2(sin)-hidroksi-4-fenilbutano (195.77 mmol) tirpalo metanolyje ir tetrahidrofurane (1.2 l). Į šią masę pridėta 540 ml skruzdžių rūgšties. Po 15 valandų reakcijos mišinys filtruotas per diatomitą ir sukonzentruotas iki sausumo. Gautas aliejus supiltas į tolueną ir išgarintas, tada sutrintas į miltelius iš eilės su dietilo eteriu ir CH₂Cl₂, taip gaunant 47.64 g produkto kaip granuliuotos gelsvai rudos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.17, 5% acto rūgštis/etilo acetatas.

B. 3(S)-N-(3(S)-tetrahidrofuriloksikarbonil)-amino-1-chloro-2(sin)-hidroksi-4-fenilbutanas. Į gauto 140A pvz. junginio (1.97 g, 7.95 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (20 ml) pridėta prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (5 ml) ir kieto natrio bikarbonato (1.33 g, 17.9 mmol) bei gauto 48A pvz. junginio (2.0 g, 8.7 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas atskiestas 200 ml CH₂Cl₂, organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Likutis perkristalizuotas iš etilo acetato/heksano, taip gaunant 1.01 g antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.35, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂;

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

C. XX junginys. (A=3(s)-tetrahidrofuriloksikarbonilas).

5 Į gauto 140B pvz. junginio (1.0 g, 3.2 mmol) tirpalą
gryname etanolyje (15 ml) pridėta kieto KOH (0.21 g,
3.8 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje
1 valandą. Tirpalas nufiltruotas per ceolito sluoksnį,
tada sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Likutis
10 ekstrahuotas eteriu (100 ml), perplautas druskos
tirpalu, išdžiovintas MgSO₄, tada sukonzentruotas
sumažintame slėgyje, gaunant 0.88 g antraštėje nurodyto
junginio kaip baltos kietos medžiagos.

15 PSC: Af = 0.49, (3:97 metanolis/CH₂Cl₂);

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

D. XXI junginys (A=(S)-3-tetrahidrofuriloksikarbonilas,

20 **D'=ciklopentilmetilas, A'=H).** Gautas 140C pvz. junginys
(0.88 g, 3.2 mol) pridėtas į gautą 114A pvz. junginį
(5.0 g, 50.4 mmol) ir maišoma 24 valandas kambario
temperatūroje. Tirpalas sukonzentruotas distiliacija
sumažintame slėgyje. Likutis smulkiai sutrintas su
25 heksanu ir kieta medžiaga nufiltruota per poringą
filtrą perplauta heksanu, gaunant 0.93 g antraštėje
nurodyto junginio.

30 PSC: Af = 0.44, 1:10:90 koncentruotas NH₄OH/metanolis/
CH₂Cl₂;

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

E. 140 junginys. Į gauto 140D pvz. junginio (0.93 g,
35 2.43 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (20 ml) pridėta prisotinto
natrio bikarbonato tirpalo (5 ml) ir kieto natrio
bikarbonato (0.42 g, 4.94 mmol) bei 4-metoksi-

benzensulfonilo chlorido (0.61 g, 2.96 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 valandas. Tirpalas atskiestas 200 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnius atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 tirpalą kaip eliuento sistemą, taip gaunant 1.28 g antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.26, 3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 ;

DSSC: I1 = 15.66 min., (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

141 pavyzdys

A. XXII junginys (A=H, D'=ciklopentilmetilas, E=4-metoksifenilas, chloro vandenilio druska). 71.3 mg gauto 166A pvz. junginio tirpalas EtOAc (25 ml) 0°C temperatūroje veikiamas bevandenėmis HCl dujomis 10 minučių, tada paliktas stovėti 12 valandų, kol sušilo iki kambario temperatūros, paskui sukonzentruotas sumažintame slėgyje, ir gauta balta medžiaga naudojama be gryninimo tolesnėje reakcijoje.

B. 141 junginys. Gautas 141A pvz. junginys (0.134 mmol) paveiktas alilo chloroformiatu būdu, aprašytu 87B pvz. Mišinys koncentracijos vakuume ir likutis gryninamas plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 5% MeOH/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, po to preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 21,6 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.45, 5% MeOH/ CH_2Cl_2 ;

DSSC: I1 = 16.96 min.

142 pavyzdys

5 **142 junginys.** Į 4.0 g gauto 141A pvz. junginio tirpalą
45 ml THF buvo iš eilės pridėta 1.96 ml diizopropil-
etilamino ir 2.68 g gauto 82A pvz. junginio tirpalo
45 ml THF. Mišinys maišomas 24 valandas, tada
sukoncentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas CH₂Cl₂,
10 perplautas prisotintu natrio bikarbonatu ir druskos
tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir
sukoncentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio
silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant
20%-40% EtOAc tirpalo CH₂Cl₂ eliuentą, taip gaunant
15 3.69 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.41, 50% EtOAc/CH₂Cl₂;

20 DSSC: I1 = 15.78 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko
struktūrą.

143 pavyzdys

25 **143 junginys.** 3.69 g gauto 142 pvz. junginio tirpalas
100 ml etilo eterio veikiamas bevandenėmis HCl dujomis
10 minučių, tada į reakcijos mišinį įleista azoto ir
mišinys nufiltruotas. Kieta medžiaga sudėta į metanolį
ir sukoncentruota, taip gaunant 3.71 g antraštėje
nurodyto junginio.

30

PSC: Af = 0.62, 90/10/1 CH₂Cl₂/MeOH/AcOH.

DSSC: I1 = 13.87 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko
struktūrą.

35

145 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izobutilas, E=2-(5-izoksazoi-3-il)-tiofenas). I 342.5 mg
5 (1.02 mmol) gauto 39A pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (8 ml) pridėta vandeninio natrio bikarbonato (2 ml), kieto natrio bikarbonato (257 mg, 3,1 mmol) ir 5-(izoksazol-3-il)-tiofensulfonilo chlorido (254.2 mg, 1.02 mmol). Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas
10 CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas impulsine chromatografija, panaudojant 5%-25% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ eliuentą, ir perkristalizuotas iš eterio CH_2Cl_2 , taip gaunant
15 228.6 mg antraštėje nurodyto junginio.

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=2-(5-izoksazoi-3-il)-tiofenas, chloro vandenilio druska).
20 228.6 mg (0.416 mmol) gauto 145A pvz. junginio tirpalas EtOAc (15 ml) -20°C temperatūroje veikiamas bevandenėmis HCl dujomis 10 minučių. Ledo vonia nuimta, ir po papildomų 15 minučių į reakcijos mišinį įleista
25 azoto, tada mišinys sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 223.6 mg antraštėje nurodyto junginio kaip HCl druskos.

PSC: Af = 0.48, 10% metanolis/ CH_2Cl_2 .

30

C. 145 junginys. 78.5 mg gauto 145B pvz. junginio (0.162 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (3 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 0.07 ml (0.408 mmol) diizopropiletilamino ir 55.6 mg
35 (0.243 mmol) gauto 48A pvz. junginio. Mišinys maišomas 16 valandų, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis sudėtas į CH_2Cl_2 ir perplautas prisotintu druskos

tirpalu, išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuumu. Likutis buvo gryninamas preparatyvine DSSC, gaunant 48.7 mg antraštėje nurodyto junginio.

5 PSC: $A_f = 0.36$, 25% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

DSSC: $I_1 = 15.2$ min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

146 pavyzdys

10

A. XXI junginys. (A=tret-butoksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas, E=4-acetamidofenilas). Į gauto 114B pvz. junginio (300 mg, 0,83 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (15 ml) pridėta 4-acetamidobenzensulfonilo chlorido (580 mg, 2.48 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (4 ml) ir kieto natrio bikarbonato (0.14 g, 1.67 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas atskiestas 150 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 5:95 EtOAc/ CH_2Cl_2 gradiento tirpalą kaip eliuento sistemą, taip gaunant 310 g antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

25

PSC: $A_f = 0.10.$, 3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 ;

30

DSSC: $I_1 = 15.96$ min., (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

35

B. XXII junginys (A=H, D'=ciklopentilmetilas, E=4-acetamidofenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto 146A pvz. (210 mg, 0.38 mmol) junginio tirpalą pridėtas 30% HCl tirpalas EtOAc (15 ml). Mišinys maišomas 1 valandą kambario temperatūroje. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 180 mg

antraštėje nurodyto junginio, kuris naudojamas be tolesnio gryninimo.

PSC: Af = 0.14, 1:10:90 NH₄OH/metanolis/CH₂Cl₂;

5

C. XXII junginys (A=aliloksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas E=4-acetamidofenilas). Į gauto 146B pvz. junginio (100 mg, 0.20 mmol) CH₂Cl₂ (10 ml) pridėta trietilamino (0.1 ml, 0.72 mmol), po to alilchloroformiato (0.04 ml, 0.3 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas atskiestas 150 ml CH₂Cl₂, perplautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, organinis sluoksnis sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 1:99 metanolio/CH₂Cl₂, po to 3:97 metanolio/CH₂Cl₂ gradiento tirpiklių sistemą, gaunant 103 mg.

10

15

PSC: Af = 0.22, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂).

20

DSSC: = Il 15.29 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

147 pavyzdys

25

147 junginys. Į gauto 146B pvz. junginio (80 mg, 0.16 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (5 ml) pridėta trietilamino (0.07 ml, 0.48 mmol), po to per tris valandas lėtai pridėta gauto 82A pvz. junginio (53 mg, 0.19 mmol) kaip tirpalo CH₂Cl₂ (3 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas atskiestas 100 ml CH₂Cl₂, perplautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, organinis sluoksnis sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 1:99 metanolio/CH₂Cl₂, po to 2:98 metanolio/CH₂Cl₂

30

35

gradiento tirpiklių sistemą, gaunant 71.7 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.06, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

5

DSSC: I1 = 12.61 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

148 junginys

10

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas, E=fenilas). 297 mg gauto 114B pvz. junginio tirpalas 4:1 CH₂Cl₂/prisotintame vandeniniame NaHCO₃ kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 217 g benzensulfonilo chlorido ir 103 mg natrio bikarbonato. Mišinys maišomas 6 valandas, atskiestas CH₂Cl₂, perplautas prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 426 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

20

PSC: Af = 0.32, 5% dietilo eteris/CH₂Cl₂.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

25

B. XXII junginys (A=H, D'=ciklopentilmetilas, E=fenilas, chloro vandenilio druska). 400 mg gauto 148A pvz. junginio tirpalas etilo acetate -20°C temperatūroje veikiamas HCl dujomis 20 minučių, ir per tą laiką temperatūrai leista pakilti iki 20°C. Tada per mišinį 15 minučių leidžiamas azotas, ir tirpiklis pašalintas vakuume, taip gaunant 349 mg baltos kietos medžiagos, kuri buvo tiesiai naudojama reakcijoje.

30

C. 148 junginys. 40 mg gauto 148B pvz. junginio tirpalas CH₂Cl₂ pridėtas kambario temperatūroje azoto atmosferoje į 31 mg gauto 48A pvz. junginio ir 35 mg

35

N,N-diizopropiletilamino tirpalą CH_2Cl_2 . Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaHCO_3 ir prisotintu NaCl , tada išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 20% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 45 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.46, 20% dietilo eteris/ CH_2Cl_2 .

DSSC: I1 = 15.78 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

149 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas, E=3-piridilas). Į 153 mg (0.422 mmol) gauto 114B pvz. junginio tirpalą CH_2Cl_2 (4 ml) pridėta vandeninio natrio bikarbonato, 141.7 mg (1.69 mmol) kieto natrio bikarbonato ir gauto 144A pvz. junginio (156.1 mg, 0.879 mmol). Po 14 valandų gautas mišinys atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas impulsine chromatografija, panaudojant 20%-40% EtOAc/ CH_2Cl_2 eliuentą, gaunant 64.7 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.24, 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

B. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas, E=3-piridilas, chloro vandenilio druska). 273.1 mg (0.572 mmol) gauto 149A pvz. junginio tirpalas EtOAc (15 ml) -20°C temperatūroje veikiamas bevandenėmis HCl dujomis 10 min. Ledo vonia nuimta, ir po papildomų 15 minučių į reakcijos mišinį įleista

azoto, tada mišinys sukonzentruotas vakuume. Į gauto likučio tirpalą CH_2Cl_2 (3 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėta iš eilės 0.076 ml (0.437 mmol) diizopropiletilamino ir 34.3 mg (0.150 mmol) gauto 48A pvz. junginio. Mišinys maišomas 16 valandų, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas CH_2Cl_2 ir perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 20%-50% EtOAc tirpalo CH_2Cl_2 gradiento eliuentą, taip gaunant 11.3 mg antraštėje nurodyto produkto.

PSC: Af = 0.15, 40% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

DSSC: I1 = 13.7 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

150 pavyzdys

A. 1-Piperidinsulfonilo chloridas. 4 g sulfurilo chlorido tirpalas acetonitrile kambario temperatūroje azoto atmosferoje lašinant paveiktas 861 mg piperidino. Sudėjus visą piperidiną, mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 valandų, atšaldytas iki kambario temperatūros ir sukonzentruotas vakuume, taip gaunant antraštėje nurodytą produktą kaip raudoną aliejų.

PSC: Af = 0.86, CH_2Cl_2 .

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izo-butilas, E=piperidilas). 73 mg gauto 39A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje buvo iš eilės veikiamas 121 mg gauto 150A pvz. junginio ir 84 mg N,N-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu

NaCl, tada išdžiovintas bevandeniu $MgSO_4$, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 70 mg
5 antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0,21, (5% dietilo eterio tirpalas CH_2Cl_2).

10 DSSC: Il = 17,40 min. (1H)-BMR ($CDCl_3$) atitiko struktūrą.

C. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=piperidinilas, chloro vandenilio druska). 70 mg gauto 150B pvz.
15 junginio tirpalas etilo acetate $-20^{\circ}C$ temperatūroje veikiamas HCl dujomis 20 minučių, ir per tą laiką temperatūrai leista pakilti iki $20^{\circ}C$. Tada per mišinį 15 minučių leidžiamas azotas, ir tirpiklis pašalintas vakuume, taip gaunant klampų aliejų, kuris buvo tiesiai
20 naudojamas tolesnėje reakcijoje.

D. 150 junginys. Gauto 150C pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėtas į 50 mg gauto 48A pvz. junginio ir 56 mg N,N-diizopropiletilamino tirpalą CH_2Cl_2 . Mišinys maišomas
25 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu $NaHCO_3$ ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas $MgSO_4$, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 20% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip
30 gaunant 16 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0,45, (20% dietilo eteris/ CH_2Cl_2).

35 DSSC: Il = 15.00 min. (1H)-BMR ($CDCl_3$) atitiko struktūrą.

151 pavyzdys

5 **A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas, E=4-trifluormetoksifenilas).** 71 mg gauto 114B pvz. junginio tirpalas 4:1 CH₂Cl₂/prisotintame vandeniniame NaHCO₃ kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 76 mg 4-trifluorometoksibenzensulfonilo chlorido ir 25 mg natrio bikarbonato. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH₂Cl₂, perplautas prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, taip
10
15 gaunant 92 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.34, (5% dietilo eteris/CH₂Cl₂).

20 (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=H, D'=ciklopentilmetilas, E=4-trifluormetoksifenilas, chloro vandenilio druska). 92 mg gauto 151A pvz. junginio tirpalas etilo acetate
25 -20°C temperatūroje veikiamas HCl dujomis 20 minučių, ir per tą laiką temperatūrai leista pakilti iki 20°C. Tada per mišinį 15 minučių leidžiamas azotas, ir tirpiklis pašalintas vakuume, taip gaunant 83 mg baltos kietos medžiagos, kuri tiesiai naudojama tolesnėje
30 reakcijoje.

C. 151 junginys. 22 mg gauto 151B pvz. junginio tirpalas CH₂Cl₂ kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėtas į 15 mg gauto 48A pvz. junginio ir 16 mg N,N-diizopropiletilamino tirpalą CH₂Cl₂. Mišinys maišomas 60 valandų, atskiestas CH₂Cl₂, perplautas prisotintu NaHCO₃ ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas MgSO₄,
35

nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 20% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 23 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: $A_f = 0.44$, (20% dietilo eteris/ CH_2Cl_2).

DSSC; $I_1 = 16.99$ min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

152 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izobutilas, E=4-trifluormetoksifenilas). 97 mg gauto 39A pvz. junginio tirpalas 4:1 CH_2Cl_2 /prisotintame vandeniame NaHCO_3 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 113 mg 4-trifluorometoksi-benzensulfonilo chlorido ir 36 mg natrio bikarbonato. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaCl , tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 120 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: $A_f = 0.34$, 5% dietilo eteris/ CH_2Cl_2 .

DSSC: $I_1 = 18.54$ min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=4-trifluormetoksifenilas, chloro vandenilio druska). 100 mg gauto 152A pvz. junginio tirpalas etilo acetate -20°C temperatūroje veikiamas HCl dujomis 20 minučių, ir per tą laiką temperatūrai leista pakilti iki 20°C . Tada per

mišinį 15 minučių leidžiamas azotas, ir tirpiklis pašalintas vakuume, taip gaunant 89 mg baltos kietos medžiagos, kuri buvo tiesiai naudojama tolesnėje reakcijoje.

5

C. 152 junginys. 41 mg gauto 152B pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėtas į 28 mg gauto 48A pvz. junginio ir 32 mg N,N-diizopropiletilamino tirpalą CH_2Cl_2 . Mišinys maišomas 10 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaHCO_3 ir prisotintu NaCl , tada išdžiovintas virš MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip 15 gaunant 30 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.08, (5% dietilo eteris/ CH_2Cl_2).

20 DSSC: I1 = 16.52 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

153 pavyzdys

25 **A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izo-butilas, E=4-metoksifenilas).** Į gauto 39A pvz. junginio (600 mg, 1.77 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) pridėta 4-trifluorometoksibenzensulfonilo chlorido (0.55 g, 2.66 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato tirpalo 30 (3 ml) ir 0.30 g kieto natrio bikarbonato. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas atskiestas 200 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnius atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas 35 vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 5:95 eterio/ CH_2Cl_2 tirpalo gradiento

sistemą, taip gaunant 630 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.48, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

5

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=4-metoksifenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto 153A pvz. junginio (0.63 g, 1.24 mmol) tirpalą EtOAc (5 ml) pridėta 30% HCl tirpalo EtOAc (5 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 6 valandas. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 0.59 g baltos kietos medžiagos, kuri buvo tiesiai naudojama kitoje reakcijoje.

15

PSC: Af = 0.12, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

C. XXII junginys (A=(3-piridilas)-metiloksikarbonilas, D'=izobutilas, E=4-metoksifenilas). Į gauto 153B pvz. junginio (100 mg, 0.23 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (5 ml) buvo pridėta trietilamino (0.1 ml, 0.72 mmol), po to lėtai per 3 valandas pridėta gauto 82A pvz. junginio (75 mg, 0.27 mmol) kaip tirpalo CH₂Cl₂ (5 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Organinis sluoksnis sukonzentruotas sumažintame slėgyje, ir nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 1:99 metanolio/CH₂Cl₂ gradiento tirpiklio sistemą, o taip gaunant 49,3 mg antraštėje nurodyto junginio.

25

30

PSC: Af = 0,33 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

DSSC: I1 = 13.18 min., (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

35

154 pavyzdys

154 junginys. Į gauto 153B pvz. junginio (100 mg, 0.20 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) buvo pridėta trietilamino (0.25 ml, 1.8 mmol), po to alilchloroformiato (0.1 ml, 0.94 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, ir nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 gradiento tirpiklių sistemą, taip gaunant 94 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.71, 3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 16.12 min., (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

155 junginys

A. N-hidroksisukcinimidil-1-metoksiopropano-3-karbonatas. Į 355 mg 2-metileno-1,3-propandiolio tirpalą acetonitrile (30 ml) kambario temperatūroje iš eilės įdėta 65 mg natrio hidrido ir 0.25 ml jodmetano. Mišinys maišomas 12 valandų ir sukonzentruotas vakuume. Likutis sudėtas į 15 ml acetonitrilo ir kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės paveiktas 1,3 g N,N-disukcinimidilo karbonato bei 1,6 ml trietilamino. Po 14 valandų maišymo, reakcijos mišinys sukonzentruotas vakuume, likutis atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu natrio bikarbonato tirpalu ir prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu ir koncentruotas vakuume. Likutis gryninamas silikagelio chromatografija su EtOAc kaip eliuentu, taip gaunant 95 mg antraštėje nurodyto junginio.

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

5 **B. 155 junginys.** 0.056 mmol gauto 40 pvz. junginio tirpalas paveiktas gautu 155A pvz. junginiu būdu, kuris aprašytas 132 pvz. Po mišinio koncentracijos vakuume ir apdorojimo, likutis gryninamas plonasluoksne silika-
10 gelio chromatografija, panaudojant 7% MeOH/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, po to preparatyvine atvirkštinės fazės C₁₈ DSSC, panaudojant 35%-100% CH₃CN/H₂O ir 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 3,7 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.45, 7% MeOH/CH₂Cl₂.

15 DSSC: I1 = 13.78 min.

156 pavyzdys

20 **A. 1-Acetilindolino-5-sulfonilo chloridas.** 1.02 g 1-acetilindolino paveikta 2 ml chlorosulfoninės rūgšties 0°C temperatūroje. Mišinys šildomas 60°C temperatūroje 2 valandas, tada apdorotas susmulkintu ledu, nufiltruotas ir išdžiovintas, taip gaunant 1.3 g antraštėje nurodyto junginio, kuris tiesiai buvo naudojamas kitoje reakcijoje.

25 PSC: Af = 0.18, 50% EtOAc/heksanas.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

30 **B. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas, E=5-(N-acetil)-indolinas).** Į 60 mg gauto 114B pvz. junginio tirpalą 15 ml CH₂Cl₂ pridėta (5 ml) prisotinto vandeninio natrio bikarbonato tirpalo, 50.0 mg natrio bikarbonato ir 60 mg gauto 156A pvz.
35 junginio. Po 4 valandų gautas mišinys atskiestas CH₂Cl₂, perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu ir nufiltruotas. Mišinys sukonzentruotas

vakuume, taip gaunant pageidaujama produktą, kuris buvo tiesiai naudojamas kitoje reakcijoje.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5

C. 156 junginys. 37 mg gauto 156B pvz. junginio tirpalas EtOAc (15 ml) 0°C temperatūroje veikiamas bevandenėmis chloro vandenilio dujomis 10 minučių, po to jis paliktas stovėti 12 valandų, kol sušyla iki kambario temperatūros. Ši nevalyta medžiaga po to paveikta alilo chloroformiatu būdu, aprašytu 37B pvz. Po mišinio koncentracijos vakuume ir apdorojimo, likutis gryninamas plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 7% MeOH/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, po to preparatyvine atvirkštinės fazės C₁₈ DSSC, panaudojant 35%-100% CH₃CN/H₂O ir 0.1% TFA tiesinį gradientą, kaip eliuentą, taip gaunant 10,5 mg antraštėje nurodyto junginio.

20 PSC: Af = 0.75, 10% MeOH/CH₂Cl₂.

DSSC: I1 = 15.78 min., (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

25 157 pavyzdys

157 junginys. 37 mg gauto 156B pvz. junginio tirpalas EtOAc (15 ml) 0°C temperatūroje veikiamas bevandenėmis chloro vandenilio dujomis 10 minučių, po to jis paliktas stovėti 12 valandų, kol sušyla iki kambario temperatūros. Po to ši nevalyta medžiaga paveikta gautu 48A pvz. junginiu būdu, aprašytu 88 pvz. Po mišinio koncentracijos vakuume ir apdorojimo likutis gryninamas preparatyvine fazės C₁₈ DSSC, panaudojant 35%-100% CH₃CN/H₂O ir 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 17.9 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.6, 10% MeOH/CH₂Cl₂.

DSSC: I1 = 14.68 min., (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5

158 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=cikloheksilmetilas, E=H). Į XX junginio (A=Boc) (5 mmol) 10
tirpalą etanolyje (20 ml) pridėta cikloheksilmetilamino (3.25 ml, 2.83 mmol) ir mišinys maišomas 3 valandas kambario temperatūroje. Tirpalas nufiltruotas ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 1.49 g baltos kietos medžiagos, kuri naudojama tiesiai 15
kitoje reakcijoje.

PSC: Af = 0.14, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

20

B. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=cikloheksilmetilas, E=4-metoksifenilas). Į gauto 158A pvz. junginio (400 mg, 1.06 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (10 ml) pridėta 4-metoksibenzensulfonilo chlorido (0.66 g, 3,1 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml) bei 0.18 g kieto natrio bikarbonato. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas atskiestas 200 ml CH₂Cl₂, organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 1:99 metanolio/CH₂Cl₂ kaip tirpiklio sistemą, taip gaunant 340 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

35

PSC: Af = 0.39, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

C. **XXI junginys** (A=H, D'=cikloheksilmetilas, E=4-metoksifenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto 158B pvz. junginio (0.34 g, 0.62 mmol) tirpalą EtOAc (10 ml) pridėta 30% HCl tirpalo EtOAc (5 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 0.3 g baltos kietos medžiagos, kuri buvo tiesiai naudojama kitoje reakcijoje.

PSC: Af = 0.12, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

D. **158 junginys**. Į gauto 158C pvz. junginio (100 mg, 0.21 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (8 ml) pridėta trietilamino (0.2 ml, 1.44 mmol), po to gauto 48A pvz. junginio (71 mg, 0.31 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 6 valandas. Tirpalas atskiestas 200 ml CH₂Cl₂, perplautas prisotintu natrio bikarbonato tirpalu (30 ml), organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 10:90 EtOAc/CH₂Cl₂ kaip tirpiklio sistemą, taip gaunant 84.9 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.48, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

DSSC: I₁ = 16.35 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

159 pavyzdys

A. **XXII junginys** (A=tret-butoksikarbonilas, D'=cikloheksilmetilas, E=4-fluorofenilas). Į gauto 158A pvz. junginio (400 mg, 1.06 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (10 ml) pridėta 4-fluorobenzensulfonilo chlorido (0.62 g,

3.2 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml) bei 0.18 g kieto natrio bikarbonato. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas atskiestas 200 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 ir koncentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 kaip tirpiklio sistemą, taip gaunant 280 mg baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.47, 3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 .

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=H, D'=cikloheksilmetilas, E=4-fluorofenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto 159A pvz. junginio (0.28 g, 0.52 mmol) tirpalą pridėta 30% HCl tirpalo EtOAc (10 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Tirpalas sukongcentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 0.23 g baltos kietos medžiagos, kuri buvo tiesiai naudojama kitoje reakcijoje.

PSC: Af = 0.13 (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2).

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

C. 159 junginys. Į gauto 159C pvz. junginio (100 mg, 0.21 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (8 ml) pridėta trietilamino (0.2 ml, 1.44 mmol), po to gauto 48A pvz. junginio (73 mg, 0.32 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 6 valandas. Tirpalas atskiestas 200 ml CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu natrio bikarbonato tirpalu (30 ml), išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , organinis sluoksnis sukongcentruotas sumažintame slėgyje, o nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to

10:90 EtOAc/CH₂Cl₂ kaip tirpiklio sistemą, taip gaunant 54 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.46, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

5

DSSC: I1 = 16.48 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

160 pavyzdys

10

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=cikloheksilmetilas, E=4-acetamidofenilas). Į gauto 158A pvz. junginio (400 mg, 1.06 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (10 ml) pridėta 4-acetamidobenzensulfonilo chlorido (0.75 g, 3.2 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml) bei 0.18 g kieto natrio bikarbonato. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas atskiestas 200 ml CH₂Cl₂, organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 1:99 metanolio/CH₂Cl₂ ir 2:98 metanolio/CH₂Cl₂ kaip tirpiklių sistemą, taip gaunant 290 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

25

PSC: Af = 0.14, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

30

B. XXII junginys (A=H, D'=cikloheksimetilas, E=4-acetamidofenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto 160A pvz. junginio (0.29 g, 0.51 mmol) tirpalą pridėta 30% HCl tirpalo EtOAc (10 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 0.28 g baltos kietos medžiagos, kuri buvo tiesiai naudojama kitoje reakcijoje.

35

PSC: Af = 0.10, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

5 **C. 160 junginys.** Į gauto 160B pvz. junginio (100 mg, 0.20 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (8 ml) pridėta trietilamino (0.2 ml, 1.44 mmol), po to gauto 48A pvz. junginio (67 mg, 0.30 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 6 valandas. Tirpalas atskiestas 200 ml CH₂Cl₂, perplautas prisotintu natrio bikarbonato tirpalu
10 (30 ml), išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, organinis sluoksnis sukonzentruotas sumažintame slėgyje, o nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 10:90 EtOAc/CH₂Cl₂, po to 20:80 EtOAc/CH₂Cl₂ kaip
15 tirpiklio sistemą, taip gaunant 56.8 mg baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.17, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

20 DSSC: I1 = 14.65 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

161 pavyzdys

25 **A. 4-Morfolinsulfonilo chloridas.** 4.6 g sulfurilo chlorido tirpalas acetonitrile veikiamas lašinant 996 mg morfolino kambario temperatūroje azoto atmosferoje. Sudėjus visą morfoliną, mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 valandų, po to atšaldytas iki
30 kambario temperatūros, sukonzentruotas vakuume, taip gaunant antraštėje nurodytą produktą kaip raudoną aliejų.

PSC: Af = 0.65, CH₂Cl₂.

35

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=izobutilas, E=morfolinilas). 98 mg gauto 39A pvz. junginio tirpalas 4:1 CH_2Cl_2 /prisotintame NaHCO_3 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas
5 270 mg gauto 161A pvz. junginio ir 122 mg natrio bikarbonato. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 kaip
10 eliuentą, po to preparatyvine DSSC, taip gaunant 22 mg antraštėje nurodyto produkto kaip aliejingo kieto produkto.

PSC: Af = 0.46, 20% dietilo eterio/ CH_2Cl_2 .

15 DSSC: Il = 15.50 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

C. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=morfolinilas, chloro vandenilio druska). 22 mg gauto 161B pvz. junginio tirpalas etilo acetate veikiamas -20°C temperatūroje HCl dujomis 20 min. Tada per mišinį 15 min. leidžiamas azotas, tirpiklis atskirtas vakuume, taip gaunant aliejingą pusiau kietą masę, kuri buvo
25 tiesiai naudojama kitoje reakcijoje.

D. 161 junginys. Gauto 161C pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 (8 ml) pridėtas kambario temperatūroje azoto atmosferoje į 16 mg gauto 48A pvz. junginio ir N,N-diizopropiletilamino tirpalą CH_2Cl_2 . Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaHCO_3 ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine DSSC, taip gaunant 21 mg
35 antraštėje nurodyto produkto kaip aliejingos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.22, 20% dietilo eteris/CH₂Cl₂.

DSSC: Il = 13.01 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5

162 pavyzdys

162 junginys. 30 mg gauto 166A pvz. junginio tirpalas deblokuotas chloro vandenilio dujomis, ir gautas junginys paveiktas gautu 155A pvz. junginiu būdu, aprašytu 155B pvz. Po mišinio koncentracijos vakuume ir apdorojimo likutis gryninamas plonalsuoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 5% MeOH/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, po to preparatyvine atvirkštinės fazės C₁₈ DSSC, panaudojant 35%-100% CH₃CN/H₂O ir 0.1% TFA kaip eliuentą, taip gaunant 6.2 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.65, 5% MeOH/CH₂Cl₂.

20

DSSC: Il = 15.93 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

163 pavyzdys

25

163 junginys. 120.3 mg gauto 153B pvz. junginio buvo paveikta gautu 82A pvz. junginiu būdu, aprašytu 82B pvz. Po apdorojimo ir mišinio sukonzentravimo vakuume, gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 50% EtOAc tirpalą CH₂Cl₂ kaip eliuentą, po to preparatyvine atvirkštinės fazės C₁₈ DSSC, panaudojant 40%-100% acetonitrilo/vandens tiesinį gradientą eliuacijai, taip gaunant 44,3 mg antraštėje nurodyto junginio.

35

PSC: Af = 0.18, 50% EtOAc/CH₂Cl₂.

DSSC: $I_1 = 13.13$ min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

164 pavyzdys

5 **A. N-hidroksisukcinimidil-(2-fenil)etilo karbonatas.**
306 mg fenetilo alkoholio ir 535 mg N,N'-disukcinimidilo karbonato tirpalas acetonitrile kambario temperatūroje azoto atmosferoje paveiktas 810 mg N,N'-diizopropiletilamino. Mišinys maišomas
10 60 valandų ir sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas prisotintu NaHCO_3 , prisotintu NaCl , tada išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį kaip geltoną aliejų.

15

PSC: $A_f = 0.40$, 5% metanolio tirpalas CH_2Cl_2 .

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

20 **B. 164 junginys.** 81 mg gauto 164A pvz. junginio tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėtas į 41 mg gauto 40A pvz. junginio ir 45 mg N,N'-diizopropiletilamino tirpalą CH_2Cl_2 . Mišinys maišomas
25 4 valandas, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaHCO_3 ir prisotintu NaCl bei sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine DSSC, taip gaunant antraštėje nurodytą produktą.

PSC: $A_f = 0.83$, 5:10:85 $\text{NH}_4\text{H}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

30

DSSC: $I_1 = 15.76$ min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

165 pavyzdys

35

165 junginys. 36 mg gauto 51D pvz. junginio tirpalas 4:1 CH_2Cl_2 /prisotintame NaHCO_3 kambario temperatūroje

azoto atmosfetoje iš eilės veikiamas 20 mg p-toluolsulfonilo chloridu ir 18 mg natrio bikarbonato. Mišinys maišomas 3 valandas, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaCl , išdžiovintas MgSO_4 ,
5 nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterio/ CH_2Cl_2 eliuentą, taip gaunant 38 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

10

PSC: Af = 0.15, 5% dietilo eterio/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il 15.27 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

15

166 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=cikloheksilmetilas, E=4-metoksifenilas). Į gauto 114B pvz. junginio (1.8 g, 4.96 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml)
20 pridėta 4-metoksibenzolsulfonilo chlorido (2.10 g, 9.93 mmol), po to prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (3 ml) bei 0.83 g kieto natrio bikarbonato. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas atskiestas 200 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnis atskirtas,
25 išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolį/ CH_2Cl_2 ir 2:98 metanolį/ CH_2Cl_2 kaip tirpiklio sistemą, taip gaunant 1.49 g antraštėje
30 nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.37, 3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 .

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

35

B. XXII junginys (A=H, D'=ciklopentilmetilas, E=4-hidroksifenilas). Gauto 166A pvz. junginio (1.11 g,

2.08 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (20 ml) pridėtas į boro tribromido tirpalą CH_2Cl_2 (1.0 M, 10.4 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Gautas tirpalas užpildtas į 40 ml prisotinto natrio bikarbonato tirpalą. Vandens sluoksnis ekstrahuotas 250 ml CH_2Cl_2 , po to 250 ml EtOAc sujungti organiniai sluoksniai buvo išdžiovinti bevandeniu MgSO_4 , koncentruota sumažintame slėgyje, ir nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolį/ CH_2Cl_2 ir 2:98 metanolį/ CH_2Cl_2 , po to 1:5:95 koncentruotą NH_4OH /metanolį/ CH_2Cl_2 kaip tirpiklių sistemą, taip gaunant 0.38 g antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.37, 3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 .

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

C. 166 junginys. Į gauto 166B pvz. junginio (300 mg, 0.69 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) pridėta trietilamino (0.12 ml, 8.6 mmol), po to lėtai per 3 valandas pridėta gauto 82A pvz. junginio (0.21 g, 0.77 mmol) kaip tirpalo CH_2Cl_2 (5 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas atskiestas 250 ml CH_2Cl_2 , perplautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 ir organinis sluoksnis sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio kolonėlės chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolį/ CH_2Cl_2 , po to 2:98 metanolį/ CH_2Cl_2 kaip tirpiklių sistemą, taip gaunant 110 mg baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.14, (3:97 metanolis/ CH_2Cl_2).

DSSC: I1 = 12.69 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

167 pavyzdys

5 **167 junginys.** 102 mg gauto 51D pvz. junginio tirpalas 4:1 CH_2Cl_2 /prisotintame NaHCO_3 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės buvo veikiamas 65 mg p-nitrobenzensulfonilo chlorido ir 51 mg natrio bikarbonato. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas prisotintu NaCl , išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis
10 gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 20% dietilo eterio/ CH_2Cl_2 eliuentą, taip gaunant 124 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

15 PSC: Af = 0.36, 20% dietilo eterio/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 15.15 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

20 168 pavyzdys

168 junginys. 124 mg gauto 167 pvz. junginio tirpalas etilo acetate kambario temperatūroje paveiktas 13 mg 10% paladžio/anglies. Mišinys maišomas vandenilio
25 atmosferoje 14 valandų, filtruotas per ceolito filtro sluoksnį ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine DSSC, gaunant 82 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

30 PSC: Af = 0.10, 20% eteris/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 13.16 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

35 169 pavyzdys

169 junginys. Į gauto 166B pvz. junginio (80 mg, 0.18 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (15 ml) pridėta prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (5 ml) bei gauto 48A pvz. junginio (55 mg, 0.24 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 5 valandas. Tirpalas atskiestas 200 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 kaip tirpiklių sistemą, taip gaunant 56 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.24, 3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il = 14.29 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

170 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas, E=4-nitrofenilas). Į gauto 114B pvz. junginio (250 mg, 0.69 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (15 ml) buvo pridėta prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (5 ml), kieto natrio bikarbonato (0.12 g, 1.37 mmol) ir 4-nitrobenzensulfonilo chlorido (200 mg, 0.9 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas atskiestas 200 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 , taip gaunant 360 mg antraštėje nurodyto junginio kaip oranžinės kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.45, 3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 .

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A=H, D'=ciklopentilmetilas, E=4-nitrofenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto 170A pvz. junginio (360 mg, 0.66 mmol) tirpalą pridėta 10% HCl tirpalo EtOAc (15 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 310 mg baltos kietos medžiagos, kuri tiesiai naudojama kitoje reakcijoje.

PSC: Af = 0.70, 1:10:90 NH₄OH/metanolis/CH₂Cl₂.

C. 170 junginys. Į gauto 170B pvz. junginio (310 mg, 0.64 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (15 ml) pridėta prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (5 ml), kieto natrio bikarbonato (0.11 g, 1.3 mmol) ir gauto 48A pvz. junginio (0.18 g, 0.77 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas atskiestas 150 ml CH₂Cl₂ organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 1:99 metanolio/CH₂Cl₂ kaip tirpiklio sistemą, taip gaunant 0.32 g antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.28, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

DSSC: I1 = 16.06 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

171 pavyzdys

171 junginys. Gauto 170C pvz. junginio (0.19 g, 0.34 mmol) tirpalas EtOAc (10 ml) kambario temperatūroje paveiktas 50 mg 10% paladžio/anglies ir hidrinamas 72 valandas nedideliame teigiamame

vandenilio slėgyje. Mišinys nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, o nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 , po to 3:97 metanolio/ CH_2Cl_2 , po to 10:90 metanolio/ CH_2Cl_2 kaip tirpiklių sistemą, taip gaunant 97 mg baltos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.25, 3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il 14.28 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

172 pavyzdys

A. XXII junginys (A=tret-butoksikarbonilas, D'=ciklopentilmetilas, E=dinitrofenilas). Į gauto 114B pvz. junginio (500 mg, 1.38 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (15 ml) pridėta prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (5 ml), kieto natrio bikarbonato (0.23 g, 2.76 mmol) ir 2,4-dinitrobenzolsulfonilo chlorido (440 mg, 1.65 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 valandas. Tirpalas atskiestas 200 ml CH_2Cl_2 , organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH_2Cl_2 , po to 1:99 metanolio/ CH_2Cl_2 gradiento sistemą, taip gaunant 700 mg antraštėje nurodyto junginio kaip rudos kietos medžiagos.

PSC: Af = 0.48, 3:97 metanolis/ CH_2Cl_2 .

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

B. XXII junginys (A+H, D'=ciklopentilmetilas, E=2,4-dinitrofenilas, chloro vandenilio druska). Į gauto 172A pvz. junginio (700 mg, 1.18 mmol) tirpalą buvo pridėta 10% HCl tirpalo EtOAc (20 ml). Mišinys maišomas

kambario temperatūroje 3 valandas. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje, taip gaunant 590 mg antraštėje nurodyto junginio kaip rudos kietos medžiagos, kuri naudojama be tolesnio gryninimo.

5

PSC: Af = 0.55, 1:10:90 NH₄OH/metanolis/CH₂Cl₂.

C. 172 junginys. Į gauto 172B pvz. junginio (590 mg, 1.11 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (15 ml) pridėta prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (5 ml), kieto natrio bikarbonato (0.19 g, 2.2 mmol) ir gauto 48A pvz. junginio (0.31 g, 1.3 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas atskiestas 150 ml CH₂Cl₂, organinis sluoksnius atskirtas, išdžiovintas virš bevandenio MgSO₄, koncentruotas sumažintame slėgyje. Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH₃OH/CH₂Cl₂ gradientą kaip eliuentą taip gaunant 0.59 g antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

15

DSSC: I1 = 16.36 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

20

173 pavyzdys

25

173 junginys. Gauto 172C pvz. junginio (0.20 g, 0.33 mmol) tirpalas EtOAc (10 ml) kambario temperatūroje paveiktas 50 mg 10% paladžio/anglies ir buvo hidrinamas 72 valandas nedideliame teigiamame vandenilio slėgyje. Mišinys nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, o nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to 1:99 metanolį/CH₂Cl₂, po to 3:97 metanolį/CH₂Cl₂, po to 10:90 metanolį/CH₂Cl₂ kaip tirpiklio sistemą, taip gaunant 120.2 mg šviesiai rudos kietos medžiagos.

30

35

PSC: Af = 0.17, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

DSSC: I1 = 13.47 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5

174 pavyzdys

A. 4-Benziloksibenzolsulfonilo - chloridas. Į 0.87 g dimetilformamido 0°C temperatūroje azoto atmosferoje pridėta 1,61 g sulfurilo chlorido. Mišinys maišomas 15 minučių ir paveiktas 2.00 g benzilo fenilo eteriu. Tada mišinys pašildytas iki 100°C 1.5 valandos, atšaldytas iki 40°C, išpiltas ant ledo, ekstrahuotas CH₂Cl₂, išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 10% etilo acetato tirpalo heksane eliuentą, taip gaunant 0.78 g antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

15
20

PSC: Af = 0.46, 10% etilo acetato tirpalas heksane.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

B. 174 junginys. 30 mg gauto 51D pvz. junginio tirpalas 4:1 CH₂Cl₂/prisotintame NaHCO₃ kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 24 mg gauto 174A pvz. junginio ir 18 mg natrio bikarbonato. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas CH₂Cl₂, perplautas prisotintu NaCl, išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 20% dietilo eterį/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, taip gaunant 14 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

30
35

PSC: Af = 0.43, 20% dietilo eteris/CH₂Cl₂.

DSSC: I_1 = 17.01 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

5 175 pavyzdys

175 junginys. 11 mg gauto 174B pvz. junginio tirpalas etilo acetate kambario temperatūroje paveiktas 2 mg 10% paladžio/anglies. Mišinys maišomas 14 valandų vandenilio atmosferoje, filtruotas per ceolito filtro sluoksni, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas vidutinio slėgio skystine chromatografija, panaudojant 10% metanolio tirpalą CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant 9 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: A_f = 0.38, 10% metanolio tirpalas CH_2Cl_2 .

20 DSSC: I_1 = 13.37 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

176 pavyzdys

25 **A. 1,3-Benzodioksolo-5-sulfonilo chloridas.** Į 3.50 g dimetilformamido 0°C temperatūroje azoto atmosferoje pridėta 6.47 g sulfurilo chlorido. Mišinys maišomas 15 min. ir paveiktas 5.32 g 1,3-benzodioksolu. Po to mišinys pašildytas iki 120°C 45 min., atšaldytas iki 40°C , išpiltas ant ledo, ekstrahuotas CH_2Cl_2 , išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 40% CH_2Cl_2 tirpalo heksane eliuentą, taip gaunant 2.70 g antraštėje nurodyto produkto kaip geltonos kietos medžiagos.

35

PSC: A_f = 0.37, 40% CH_2Cl_2 tirpalas heksane.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5 **B. XXII junginys (A=tret-butoksi, D'=izobutilas, E=3,4-benzodioksolas).** 49 mg gauto 39A pvz. junginio tirpalas 4:1 CH₂Cl₂/prisotintame NaHCO₃ kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 25 mg gauto 176A pvz. junginio ir 28 mg natrio bikarbonato. Mišinys maišomas 14 valandų atskiestas CH₂Cl₂, perplautas prisotintu NaCl, išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir
10 sukoncentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 20% dietilo eterį/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, taip gaunant 71 mg antraštėje nurodyto produkto kaip panašios į vašką kietos medžiagos.

15

PSC: Af = 0.65, 20% dietilo eteris/CH₂Cl₂.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

20 **C. XXII junginys (A=H, D'=izobutilas, E=3,4-benzodioksolas, chloro vandenilio druska).** 71 mg gauto 176B pvz. junginio tirpalas etilo acetate veikiamas -20°C temperatūroje HCl dujomis. HCl leidžiamos per mišinį 20 minučių, ir per tą laiką temperatūrai leista pakilti
25 iki 20°C. tada per mišinį 15 min. leidžiamas azotas, tirpiklis pašalintas vakuume, taip gaunant 66 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos, kuri buvo tiesiai naudojama kitose reakcijose.

30

D. 176 junginys. 18 mg gauto 176 C pvz. junginio tirpalas CH₂Cl₂ pridėtas kambario temperatūroje azoto atmosferoje į 13 mg gauto 48A pvz. junginio ir 14 mg N,N-diizopropiletilamino tirpalą CH₂Cl₂. Mišinys
35 maišomas 16 valandų, atskiestas CH₂Cl₂, perplautas prisotintu NaHCO₃ ir prisotintu NaCl, tada išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, nufiltruotas ir sukoncentruotas

vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 5% dietilo eterį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, gaunant 9 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

5

PSC: Af = 0.14, 5% dietilo eteris/ CH_2Cl_2 .

DSSC: I1 = 15.52 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

10

177 pavyzdys

A. (4-Metoksifenil)-metil-4-nitrofenilo karbonatas. Į 1.50 g p-nitrofenilo chloroformiato tirpalą 30 ml CH_2Cl_2 0°C temperatūroje iš eilės pridėta 0.77 ml 4-metoksibenzilo alkoholio ir 0.82 ml 4-metilo morfolino. Po pusės valandos maišymo kambario temperatūroje, gautas mišinys atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas vandeniu, druskos tirpalu, išdžiovintas virš magnio sulfato, nufiltruotas ir sukonzentruotas, taip gaunant blyškiai geltoną kietą medžiagą, kuri smulkiai sutrinta su CH_2Cl_2 /heksanu ir nufiltruota, taip gaunant 1.51 g antraštėje nurodyto junginio.

15

20

25

PSC: Af = 0.40, 20% EtOAc/heksanas.

B. 177 junginys. Į gauto 141A pvz. junginio tirpalą 2 ml CH_2Cl_2 iš eilės pridėta 90 μl diizopropiletilamino ir 81.3 mg gauto 178A pvz. junginio. Mišinys maišomas 24 valandas, atskiestas CH_2Cl_2 , perplautas vandeniu ir prisotintu druskos tirpalu, tada išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine plonasluoksne chromatografija, panaudojant 5% metanolio tirpalo CH_2Cl_2 eliuentą, taip gaunant 104,8 mg antraštėje nurodyto junginio.

30

35

PSC: Af = 0.4, 20% EtOAc/heksanas.

DSSC: Il = 17.66 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5

178 pavyzdys

A. (3-Metoksifenil)-metil-4-nitrofenilo karbonatas. Šis junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip aprašyta 177A pvz., išskyrus tai, kad 3-metoksibenzilo alkoholis panaudotas reakcijoje su p-nitrofenilo chloroformiatu, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį kaip blyškiai geltoną kietą medžiagą.

15 PSC: Af = 0.4, 20% EtOAc/heksanas.

B. 178 junginys. Į gauto 141A pvz. junginio tirpalą 2 ml CH₂Cl₂ iš eilės pridėta 91 μl diizopropiletilamino ir 82.2 mg gauto 178A pvz. junginio. Mišinys maišomas 24 valandas, atskiestas CH₂Cl₂, perplautas vandeniu ir prisotintu druskos tirpalu, tada išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuumu. Likutis gryninamas preparatyvine plonasluoksne chromatografija, panaudojant 5% metanolio CH₂Cl₂ eliuentą, taip gaunant 25.7 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.4, 20% EtOAc/heksanas.

DSSC: Il = 17.75 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

30

179 pavyzdys

A. (2-Metoksifenil)-metil-4-nitrofenilo karbonatas. Šis junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip aprašyta 177A pvz., išskyrus tai, kad 2-metoksibenzilo alkoholis panaudotas reakcijoje su p-nitrofenilo chloroformiatu,

35

taip gaunant antraštėje nurodytą junginį kaip blyškiai geltoną kietą medžiagą.

PSC: Af = 0.4, 20% EtOAc/heksanas.

5

B. 179 junginys. Į 97.8 mg gauto 141A pvz. junginio tirpalą 2 ml CH_2Cl_2 iš eilės buvo pridėta 99 μl diizopropiletilamino ir 89.2 mg gauto 179A pvz. junginio. Mišinys maišomas 24 valandas, atskiestas 10 CH_2Cl_2 , perplautas vandeniu ir prisotintu druskos tirpalu, tada išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine plonasluoksne chromatografija, panaudojant 5% metanolio tirpalo CH_2Cl_2 eliuentą, taip gaunant 107.0 mg 15 antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af = 0.4, 20% EtOAc/heksanas.

20 DSSC: I1 = 17.58 min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

180 pavyzdys

A. 2,3-dihidrobenzofuran-5-sulfonilo chloridas. Į 25 3.35 g dimetilformamido 0°C temperatūroje azoto atmosferoje buvo pridėta 6.18 g sulfurilo chlorido. Mišinys maišomas 15 min. ir paveiktas 4.69 g 2,3-dihidrobenzofurano. Po to mišinys šildomas 120°C temperatūroje 1.5 val., atšaldytas iki 40°C išpiltas 30 ant ledo, ekstrahuotas CH_2Cl_2 , išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu, šaldomas iki 5°C 16 valandų, ir gauti rožinės spalvos kristalai surinkti vakuuminė filtracija, taip gaunant 6.12 g antraštėje 35 nurodyto produkto.

PSC: Af = 0.41, 10% etilo acetato tirpalas heksane.

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

5 **B. 180 junginys.** 32 mg gauto 140D pvz. junginio
tirpalas 4:1 CH₂Cl₂/prisotintame NaHCO₃ kambario
temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas
22 mg gauto 180A pvz. junginio ir 18 mg natrio
bikarbonato. Mišinys maišomas 14 valandų, atskiestas
10 CH₂Cl₂, perplautas prisotintu NaCl, išdžiovintas MgSO₄,
nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis
gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija,
panaudojant 20% dietilo eterį/CH₂Cl₂ kaip eliuentą, taip
gaunant 20 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos
kietos medžiagos.

15

PSC: Af = 0.52, 20% dietilo eteris/CH₂Cl₂.

DSSC: Il = 15.49 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko
struktūrą.

20

181 junginys. Į gauto 140D pvz. junginio (150 mg,
0.4 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (10 ml) pridėta prisotinto
natrio bikarbonato tirpalo (5 ml), kieto natrio
bikarbonato (0.1 g, 1.2 mmol) ir 4-cianobenzensulfonilo
25 chlorido (0.1 g, 0.48 mmol). Mišinys maišomas kambario
temperatūroje 4 valandas. Tirpalas atskiestas 200 ml
CH₂Cl₂, organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas
bevandeniū MgSO₄, sukonzentruotas sumažintame slėgyje.
Nevalytas produktas gryninamas vidutinio slėgio
30 skystine chromatografija, panaudojant CH₂Cl₂, po to
1:99 metanolio/CH₂Cl₂ kaip tirpiklių sistema, taip
gaunant 0.19 g (86% išeiga) antraštėje nurodyto
junginio kaip baltos kietos medžiagos.

35

PSC: Af = 0.40, 3:97 metanolis/CH₂Cl₂.

DSSC: Il=15.02 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą

182 pavyzdys

5 **182 junginys.** Šis junginys gautas iš 114D pvz. gauto junginio ir 48A pvz. gauto junginio tuo pačiu būdu, kuris aprašytas 88 pvz. Po apdorojimo ir gryninimo preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% CH_3CN/H_2O ir 0.1% TFA tiesinį gradientą kaip eliuentą, buvo gauta 32,8 mg antraštėje nurodyto junginio.

PSC: Af=0.25, 4% MeOH/ CH_2Cl_2 .

15 DSSC: Il=16.06 min. (1H)-BMR ($CDCl_3$) atitiko struktūrą.

183 pavyzdys

20 **183 junginys.** Šis junginys gautas iš 84 pvz. gauto junginio, paveikiant chloro vandenilio dujomis, ir po to reakcija su gautu 48A pvz. junginiu būdu, aprašytu 132 pvz. Po apdorojimo ir kristalizacijos iš EtOAc, gauta 33.0 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

25 PSC: Af=0.25, 4% MeOH/ CH_2Cl_2 .

DSSC: Il=17.71 min. (1H)-BMR ($CDCl_3$) atitiko struktūrą.

184 pavyzdys

30

A. (N-tret-butoksikarbonil)-(R)-3-pirolidinil-N-hidroksisukcinimidilo karbonatas. Į 1.0 g (R)-3-hidroksi-pirolidino tirpalą tetrahidrofurane (50 ml) kambario temperatūroje iš eilės įdėta 3.75 g di-tret-butilo dikarbonato ir 1 ml 2N natrio hidroksido. Mišinys maišomas 1 valandą, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuumė. Gautas junginys paveiktas N,N-disukcinimidilo

35

karbonatu būdu aprašytu 155A pvz. Apdirbimu ir gryninimu plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant EtOAc eliuentą, gautas antraštėje nurodytas junginys kaip balta kieta medžiaga.

5

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

10 **B. 194 junginys.** 350 mg gauto -166A junginio tirpalas deblokuotas chloro vandenilio dujomis, ir gautas junginys paveiktas gautu 184A pvz. junginiu būdu, aprašytu 88 pavyzdyje. Po mišinio koncentracijos vakuume ir apdirbimo likutis gryninamas plonasluoksne silikagelo chromatografija, panaudojant 7% MeOH/CH₂Cl₂ eliuentą, taip gaunant 120 mg antraštėje nurodyto
15 junginio.

PSC: Af=0.45, 5% MeOH/CH₂Cl₂ .

20

DSSC: Il=16.97 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

185 junginys

25 **185 junginys.** 120 mg gauto 184B pvz. junginio tirpalas EtOAc paliktas stovėti 12 valandų, kol sušilo iki kambario temperatūros. Koncentruojant vakuume gauta 110 mg antraštėje nurodyto produkto.

PSC: Af=0.35, 10% MeOH/89%CH₂Cl₂ /1% NH₄OH.

30

DSSC: Il=13.72 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

186 pavyzdys

35 **A. XXX junginys ((sin, anti)-OH, A=karbobenziloksi, R³=(s)-sek-butilas, R^{3'}=H, D' = benzilas, A'=tret-butoksikarbonilas).** 1.37 g gauto 1B pvz. junginio tirpalas 150 ml metileno chlorido paveiktas 1.03 mg

Cbz-Ile, 523 mg HOBT.H₂O ir 742 mg EDC. Mišinys maišomas 18 valandų, atskiestas 3 tūriais dietilo eterio ir iš eilės perplautas vandeniu, prisotintu NaHCO₃ tirpalu, 10% KNSO₄ tirpalu ir druskos tirpalu. Po džiovinimo MgSO₄ ir koncentravimo vakuume, likutis gryninamas silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 1%-5% MeOH tirpalo CH₂Cl₂ gradientą kaip eliuentą, taip gaunant 2.19 g antraštėje nurodyto junginio kaip baltų putų.

10

PSC: Af=0.51, 5% MeOH/CH₂Cl₂.

B. XXX junginys ((sin, anti)-OH, A=karbobenziloksi, R³=(S)-sek-butilas, R³'=H, D'=benzilas, A'=H), chloro vandenilio druska. 650 mg gauto 12A pvz. junginio tirpalas etilo acetate atšaldytas ledo/vandens vonioje ir paveiktas lėta HCl dujų srove maždaug 6 minutes, smarkiai maišant. Mišinys uždengtas ir maišomas dar 10 minučių, tada 15 minučių per jį leidžiama azoto srovė, gautas mišinys sukonzentruotas vakuume, taip gaunant baltą kietą medžiagą, kuri buvo naudojama be tolesnio gryninimo.

20

PSC: Af=0.18, 95:5:0,5 CH₂Cl₂/metanolis/konzentruotas NH₄OH.

25

C. 186 junginys. 20 mg gauto 186B pvz. junginio tirpalas 8 ml metileno chlorido buvo atšaldytas ledo/metanolio mišinyje (maždaug 15°C), tada paveiktas 13.8 µl DIEA, po to 7.6 mg α-tolueno šildant iki kambario temperatūros. Mišinys sukonzentruotas iki mažo tūrio, sudėtas į 0.5 mm storio lėkštelę ir atlikta eliucija 3.5% MeOH/CH₂Cl₂. Sluoksnis, turintis pageidaujamą diastereomerą, atskirtas, o atlikus eliuciją 3.5% MeOH/CH₂Cl₂, buvo gauta 4.8 mg antraštėje nurodyto junginio.

30

35

PSC: Af=0.42, 15% dietilo eteris/CH₂Cl₂.

DSSC: Il=17.81 min.

5 (¹H)-BMR (CDCl₃): 0.78 (dd, 6H); 0,84 (m, 1H); 1.07 (m,
1H); 1.76-1.86 (m, 2H); 2.72 ((m, 2H); 3.14 (s, 2H);
3.49 (dd, 1H); 3.87 (dd, 1H); 3.58 (m, 1H); 4.01 (d,
1H); 4.14 (d, 1H); 4.26 (d, 1H); 4.35 ((d, 1H);
4.90 (m, 1H); 5.08 (s, 2H); 5.97 (d, 1H); 7.08 (d, 2H);
10 7.17 (t, 1H); 7.20-7.40 (m, 17H).

187 pavyzdys

187 junginys. 100 mg gauto 54A pvz. junginio pavekta
15 1 ml 90% vandenilio TFA tirpalo ir palikta stovėti
12 valandų. Mišinys sukonzentruotas vakuume ir likutis
ekstrahuotas 10 ml sauso CH₂Cl₂, paveiktas 65 mg N-Cbz-
L-izoleucino (0.235 mmol), 50 μl DIEA (0.27 mmol),
30 mg HOBt (0.22 mmol) ir 42 mg 1-(3-dimetilamino-
20 propil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (0.22 mmol).
Mišinys maišomas 3 valandas, tada atskiestas CH₂Cl₂ ir
perplautas iš eilės vandeniu, prisotintu NaHCO₃ tirpalu
ir druskos tirpalu. Po džiovinimo MgSO₄ ir koncen-
travimo vakuume, mišinys gryninamas chromatografija
25 silikagelio kolonėje, panaudojant 5% CH₃OH CH₂Cl₂ kaip
eliuentą, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį,
kurio dalis gryninama preparatyvine atvirkštinės fazės
C₁₈ DSSC, panaudojant 35%-100% CH₃CN/H₂O ir 0.1% TFA
tiesinį gradientą eliucijai, ir gauta 36.0 mg 99.0%
30 gryno junginio.

PSC: Af=0.25, 5% CH₃OH/CH₂Cl₂.

DSSC: Il=16.45 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

188 pavyzdys

5 **187 junginys.** 51 g gauto 187A pvz. junginio tirpalas 15 ml metanolio hidrinamas nedideliame teigiamame vandenilio slėgyje, dalyvaujant 10 mg 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2$, 14 valandų. Po filtravimo ir koncentracijos vakuume, nevalytas mišinys sudėtas į 10 ml CH_2Cl_2 ir paveiktas 0.203 ml DIEA bei 19.0 mg 2-chinoksaloilo chlorido. Mišinys maišomas 6 valandas, tada atskiestas CH_2Cl_2 ir 10 perplautas vandeniu. Išdžiovinus MgSO_4 ir sukonzentravus vakuume, mišinio dalis gryninama preparatyvine atvirkštinės fazės C_{18} DSSC, panaudojant 35%-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir 0.5% TFA tiesinį gradientą eliucijai, ir 15 gauta 2.1 mg atraštėje nurodyto junginio.

PSC: $\text{Af}=0.15$, 6% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

DSSC: $\text{I}_1=16.21$ min. (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

20 189 pavyzdys

25 **A. XXII junginys** ($\text{D}'=\text{izobutilas}$, $\text{A}=\text{H}$, $\text{E}=4$ -acetamido-fenilas, trifluoracetato druska). Į gauto 39B pvz. junginio (89.3 mg, 0.167 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (1 ml) 0°C - 5°C temperatūroje pridėta trifluormetansulfoninės rūgšties (1 ml). Po 0.5 valandos maišymo gautas mišinys sukonzentruotas vakuume, ir gauta geltona derva buvo naudojama be tolesnio gryninimo.

30 **B. 189 junginys.** Gauto 189A pvz. junginio (0.167 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 44.2 mg (0.217 mmol) N-Boc- α -aminoizosviesto rūgšties 0.044 ml (0.251 mmol) diizopropiletilamino, 27.1 mg (0.201 mmol) 1-hidroksibenzotriazolo hidrato, 38.5 mg (0.201 mmol) 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido. 35 Mišinys maišomas 16 valandų ir tada sukonzentruotas

vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas vandeniu, 0.5 N druskos rūgštimi, natrio bikarbonatu, prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 10%-35% etilo acetato/CH₂Cl₂ gradientą kaip eliuentą, gaunant 69.3 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

10

PSC: Af=0.46, 60% etilo acetatas/CH₂Cl₂.

DSSC: I₁=15.0 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

15

190 pavyzdys

A. XXXI junginys (A=H, R³=metilas, R^{3'}=metilas, D'=izobutilas, E=4=acetamidofenilas, chloro vandenilio druska). Į 60.1 mg gauto 189B pvz. junginio tirpalą CH₂Cl₂ (1 ml) 0°C-5°C temperatūroje pridėta trifluor-metansulfoninės rūgšties (1 ml). Po maišymo 0.75 val. gautas mišinys sukonzentruotas vakuume ir gauta balta kieta medžiaga tiesiai panaudota tolesnėje reakcijoje.

20

B. 190 junginys. Į 37 mg (0.059 mmol) gauto 190A pvz. junginio tirpalą 3 ml CH₂Cl₂ kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėta 15.4 mg (0.089 mmol) 1-hidroksibenzotriazolo hidrato ir 17.8 mg (0.038 mmol) EDC. Mišinys maišomas 16 valandų, tada sukonzentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas EtOAc, perplautas prisotintu druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis buvo gryninamas plonasluoksne silikagelio chromatografija, panaudojant 50% EtOAc/CH₂Cl₂ eliuentą, taip gaunant 32.5 mg antraštėje nurodyto junginio.

30

35

PSC: Af=0.35, 50% EtOAc/CH₂Cl₂.

DSSC: $t_r=15.65$ min. (^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

191 pavyzdys

5

A. (2S,3RS)-S-Amino-1-chloro-2-hidroksi-4-fenilbutanas.

2.24 g (6.71 mmol) (1S,2RS)-N-(1-benzil-3-chloro-2-hidroksipropil)-benziloksikarbonilamino tirpalas 5 ml metanolio kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėtas į 0.22 g (10% pagal svorį) 10% paladžio/anglies 60-tyje ml metanolio masę ir hidrinamas 24 valandas nedideliame teigiamame vandenilio slėgyje. Mišinys nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 1.34 g mišrių diastereomerinių produktų.

15

PSC: $A_f=0.33$, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

B. (2S)-2-Benziloksikarbonilamino-N'-((1S,2RS)-1-benzil-3-chloro-2-hidroksipropil)-N⁴-tritilo sukcinamidas.

1.34 g (6.71 mmol) gauto 191A pvz. junginio tirpalas 60 ml dichlormetano kambario temperatūroje azoto atmosferoje iš eilės veikiamas 3.58 g (7.05 mmol) Cbz-N⁶-tritil-asparagino, 0.95 g (7.05 mmol) 1-hidroksibenzotriazolo hidrato ir 1.35 g (7.05 mmol) EDC. Mišinys maišomas 24 valandas, tada sukonzentruotas vandeniu vakuume. Likutis ekstrahuotas etilo acetatu ir perplautas vandeniu, prisotintu NaHCO_3 , prisotintu NaCl , išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 10% etilo acetatą/dichlormetaną kaip eliuentą, taip gaunant iš viso 3.08 g mišrių diastereomerinių produktų.

35

PSC: $A_f=0.75$, 0.83, 40% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

C. **(2S)-2-Amino-N¹-((1S,2RS)-1-benzil-3-chloro-2-hidroksi-propil)-N⁴-tritilo sukcinamidas.** 2.80 g (4.06 mmol) gautų 191B junginių tirpalas 5 ml metanolio kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėtas į 0.28 g (10% pagal svorį) 10% paladžio/anglies 100e ml metanolio masę ir hidrinamas 24 valandas nedideliame teigiamame vandenilio slėgyje. Mišinys nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, taip gaunant 2.26 g mišrių diastereomerinių produktų.

10

PSC:Af=0.47, 10% CH₃OH/CH₂Cl₂.

D. **(2S)-2-((1S,2RS)-1-Benzil-3-chloro-2-hidroksipropil)-N¹-((chinolino-2-karbonil)-amino)-N⁴-tritilo sukcinamidas.** 2.26 g (4.06 mmol) gautų 191C pvz. junginių tirpalas 60 ml dichlormetano kambario temperatūroje azoto atmosferoje veikiamas 0.74 g (4.27 mmol) chinaldino rūgšties. 0.58 g (4.27 mmol) 1-hidroksibenzoltriazolo hidrato ir 0.82 g (4.27 mmol) EDC. Po 24 valandų pridėta 30 ml dichlormetano. Mišinys perplautas vandeniu, 5% NaHCO₃ tirpalu, prisotintu NaCl, išdžiovintas MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis ištirpintas 50% etilo acetate/heksane ir nufiltruotas per silikagelio tirpiklį. Atskyrus tirpiklį, gauta 2.30 g mišrių diastereomerinių produktų.

20

25

PSC: Af=0.53, 0.58, 40% EtOAc/CH₂Cl₂.

30

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

35

E. **(2S)-1-((1S,2RS)-1-Benzil-2-hidroksi-3-jodopropil)-N¹-((chinolino-2-karbonil)-amino)-N⁴-tritilo sukcinamidas.** 1.05 g (1.48 mmol) gautų 191D pvz. junginių ir 0.36 g (2.37 mmol) natrio jodido tirpalas 15 ml metilo etilo ketone šildomas su grįžtamu šaldytuvu 24 valandas. Mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, tada

5 kocentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas dichlor-
metanu, perplautas vandeniu, prisotintu NaCl,
išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukongcentruotas
vakuume, taip gaunant 1.3 g mišrių diastereomerinių
produktų.

PSC: Af=0.58, 0.65, 40% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

10 (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

**F. (2S)-2-((1S, 2 sin, anti)-3-(2-metilpropil)amino-1-
benzil-2-hidroksipropil)-N¹-(chinolino-2-karbonil)-
amino)-N⁴-tritilo sukcinamidas.** 207.6 mg (0.26 mmol)
gautų 191E pvz. junginių ir 0.5 ml (5.17 mmol)
15 izobutilamino tirpalas 9 ml acetonitrilo uždareme
vamzdelyje šildomas su grįžtamu šaldytuvu 24 valandas.
Mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, tada
sukongcentruotas vakuume. Likutis ekstrahuotas dichlor-
metanu, perplautas vandeniu, prisotintu NaCl, išdžio-
20 vintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukongcentruotas vakuume,
taip gaunant 209.2 mg mišrių diastereomerinių produktų.

PSC: Af=0.11, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

25 (^1H) -BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

**G. XVI junginys ((sin,anti)-OH, A=chinolino-2-
karbonilas, D'=izobutilas).** 192.9 mg (0.26 mmol) gautų
191F junginių ir 0.07 ml (0.388 mmol) diizopro-
30 piletilamino tirpalas 5 ml dichlormetano paveiktas
112.9 mg (0.517 mmol) di-tret-butildikarbonato. Po
24 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Mišinys
perplautas vandeniu, 5% NaHCO_3 , 0.5 N HCl, prisotintu
NaCl, išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukongcen-
35 truotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio
silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 40%

etilo acetatą/dichlormetaną kaip eliuentą, taip gaunant 147.3 mg mišrių diastereomerinių produktų.

PSC: Af=0.60, 0.67, 40% EtOAc/CH₂Cl₂.

5

(¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

10 **H. 191 junginys.** 147.3 mg (0.174 mmol) gautų 191G pvz. junginių tirpalas 2 ml dichlormetano buvo paveiktas 2 ml trifluoracto rūgšties. Po 4 valandų mišinys buvo koncentruotas vakuume. PSC: Af=0.11, 10% CH₃OH/CH₂Cl₂. Į gauto junginio tirpalą 2 ml dichlormetano buvo iš eilės pridėta 0.5 ml prisotinto NaHCO₃, nedidelis kiekis kieto NaHCO₃ ir 67 mg (0.226 mmol) 4-acetamido-3-
15 fluorobenzensulfonilo chlorido bei 3-acetamido-4-fluorobenzensulfonilo chlorido. Po 3 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Du sluoksniai atskirti ir vandeninis sluoksnis ekstrahuotas dichlormetanu. Sujungti organiniai sluoksniai perplauti prisotintu
20 NaCl, tada išdžiovinta MgSO₄, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis buvo gryninamas mažo slėgio silikagelio chromatografija, panaudojant 2% metanolį/dichlormetaną kaip eliuentą, taip gaunant 64 mg mišrių diasteromerų ir regioizomerų, kurie buvo
25 toliau gryninami preparatyvine DSSC, taip gaunant 18.9 mg mišrių regioizomerų, turinčių sudėtyje 191 junginius kaip baltą kietą medžiagą.

PSC: Af=0.14, 5% CH₃OH/CH₂Cl₂.

30

DSSC: Il=13.36 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

193 pavyzdys

35 **193 junginys.** 81.2 mg (0.096 mmol) gauto 9/192 pvz. mažesnės Af diastereohero tirpalas 3 ml dichlormetano paveiktas 3 ml trifluoracto rūgšties. Po 4 valandų

mišinys sukoncentruotas vakuume. PSC: Af=0.11, 10% CH₃OH/CH₂Cl₂. Į 20.6 mg (0.0431 mmol) gauto likučio tirpalą 1 ml dichlormetano iš eilės pridėta 0.3 ml prisotinto NaHCO₃, nedidelis kiekis kieta NaHCO₃ ir 12.4 mg (0.053 mmol) 4-acetamidobenzensulfonilo chlorido. Po 3 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Du sluoksniai atskirti ir vandens sluoksnis vieną kartą ekstrahuotas dichlormetanu. Sujungti organiniai sluoksniai buvo perplauti druskos tirpalu, išdžiovinta MgSO₄, nufiltruota ir sukoncentruota vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine DSSC, taip gaunant 8.3 mg norimo junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af=0.10, 5% CH₃OH/CH₂Cl₂.

DSSC: Il=12.7 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

194 pavyzdys

194 junginys. Į 13.0 mg (0.026 mmol) trifluoracto rūgšties deblokavimo produkto, aprašyto 193 pvz., tirpalą 1 ml dichlormetano iš eilės pridėta 0.3 ml prisotinto NaHCO₃, nedidelis kiekis kieta NaHCO₃ ir 8.4 mg (0.33 mmol) 5-(izoksazol-3-il)-tiofen-2-sulfonilo chlorido. Po 3 valandų mišinys atskiestas dichlormetanu. Du sluoksniai atskirti ir vandens sluoksnis vieną kartą ekstrahuotas dichlormetanu. Sujungti organiniai sluoksniai buvo praplauti druskos tirpalu, tada išdžiovinta MgSO₄, nufiltruota ir sukoncentruota vakuume. Likutis gryninamas preparatyvine DSSC, taip gaunant 5.1 mg antraštėje nurodyto produkto kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af=0.27, 5% CH₃OH/CH₂Cl₂.

DSSC: Il=14.4 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

195 pavyzdys

A. XXII junginys (A=(S)-3-tetrahidrofurilas, D'=ciklopentilmetilas, A'=tret-butoksikarbonilas). Į 264 mg gauto 140D junginio tirpalą 10 ml CH_2Cl_2 pridėta 0.14 ml diizopropilamino ir 175 mg di-tret-butilpirokarbonato. Po 4 valandų maišymo mišinys atskiestas 50 ml CH_2Cl_2 , perplautas 0.5 N HCl ir druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuumu, taip gaunant 364 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama be tolesnio gryninimo.

PSC: Af=0.58, 40% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

15

B. 334 mg gauto 195A pvz. junginio tirpalas etanolyje hidrinamas 206,8 kPa (30 svarų/1 kv. colį) vandenilio slėgyje, dalyvaujant platinos (IV) oksidui, 24 valandas. Mišinys nufiltruotas ir sukonzentruotas. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 eliuentą, taip gaunant 268 mg norimo junginio.

20

PSC: Af=0.55, 40% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

25

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

C. 268 mg gauto 195B pvz. junginio tirpalas 10 ml EtOAc 5 min. veikiamas bevandenėmis HCl dujomis. Į reakcijos mišinį įleista azoto, tada mišinys sukonzentruotas vakuumu ir gauta balta kieta medžiaga buvo naudojama be tolesnio gryninimo kitoje reakcijoje.

30

D. 195 junginys. Į 233 mg gauto 195C junginio tirpalą 10 ml CH_2Cl_2 buvo pridėta 2 ml prisotinto vandeninio natrio bikarbonato ir 149 mg 4-metiloksibenzensulfonilo chlorido. Po 3 valandų gautas mišinys atskiestas CH_2Cl_2 ,

35

perplautas natrio bikarbonatu, druskos tirpalu, išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Likutis gryninamas mažo slėgio silikagelio kolonėlės chromatografija, panaudojant 0%-20% EtOAc/CH₂Cl₂, taip gaunant 147,3 mg antraštėje nurodyto junginio kaip baltos kietos medžiagos.

PSC: Af=0.40, 20% EtOAc/CH₂Cl₂.

10 DSSC: Il=15.65 min. (¹H)-BMR (CDCl₃) atitiko struktūrą.

196 pavyzdys

15 **A. (1S,2S)-N-(1-Izobutil-3-chloro-2-hidroksipropil)benziloksikarbonilamino.** Į N-Cbz-leucino chlormetilo ketono (2.0 g) tirpalą 20 ml metanolio 0°C temperatūroje pridėta 1.0 g natrio borohidrido, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje ir likutis padalintas tarp 20 ml prisotinto vandeninio NH₄Cl tirpalo ir 500 ml dietilo eteriui. Organinė frakcija atskirta, išdžiovinta MgSO₄ ir sukonzentruota vakuume, o likutis išgrynintas silikagelio chromatografija, taip gaunant 1.8 g baltos kietos medžiagos.

25 **B. (1S)-1-1(S) (Karbobenziloksi) amino-2-izobutil-oksi-ranas.** Į gauto 196A pvz. junginio (300 mg) tirpalą gryname etanolyje pridėta 67 mg miltelių pavidalo KOH. Mišinys maišomas 3 valandas kambario temperatūroje, nufiltruotas per diatomitą ir sukonzentruotas vakuume. Likutis ištirpintas dietilo eteri, išdžiovintas MgSO₄ ir sukonzentruotas, taip gaunant 230 mg bespalvio aliejaus, kuris buvo naudojamas tiesiai kitoje reakcijoje.

35 **C. (2R,3S)-N³-Karbobenziloksi-N¹-izobutil-1,3-diamino-2-hidroksi-5-metilheksanas.** 230 g gauto 196B pvz. junginio suspenduota 5 ml izobutilamino, ir mišinys

maišomas per naktį kambario temperatūroje, po to sukonzentruotas vakuume, taip gaunant antraštėje nurodytą produktą kaip 179 mg baltos kietos medžiagos, kuri buvo tiesiai naudojama kitoje reakcijoje.

5

D. I junginys (A=tret-butoksikarbonilas, x=0, D=izobutilas, E=4-metoksifenilas, (s)-hidroksi). Kaip aprašyta 81 pvz., gauto 196C pvz. junginio (170 mg) tirpalas CH_2Cl_2 buvo paveiktas 4-metoksibenzensulfonilo chloridu (150mg), esant vandeniniam NaHOC_3 tirpalui. Po apdorojimo ir silikagelio chromatografijos, gauta 90 mg produkto kaip baltos kietos medžiagos.

10

E. I junginys (A=H, x=0, D=izobutilas, E=4-metoksifenilas, (S)-hidroksi). Gauto 196D pvz. junginio (90 mg) tirpalas etanolyje paveiktas 50 mg 10% paladžio/anglies, ir mišinys maišomas vandenilio atmosferoje. Reakcijai pasibaigus, mišinys nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, taip gaunant antraštėje nurodytą junginį, kuris buvo tiesiai naudojamas kitoje reakcijoje.

15

20

F. 196 junginys. Gauto 196 pvz. junginio (60 mg) tirpalas CH_2Cl_2 buvo paveiktas gautu 48A pvz. produktu (150 mg), kaip aprašyta anksčiau, po to apdorotas vandeniu, išdžiovintas MgSO_4 , nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, o likutis gryninamas silikagelio chromatografija, panaudojant metanolį/ CH_2Cl_2 kaip eliuentą, taip gaunant antraštėje nurodytą produktą kaip 40 mg baltos kietos medžiagos.

25

30

(^1H)-BMR (CDCl_3) atitiko struktūrą.

197 pavyzdys

Mes matavome junginių, pateiktų VII lentelėje, ŽIV-1 aspartilo proteazės inhibicijos konstantas, naudodami aukščiau cituotus Pennigton ir kt. metodus.

35

5 Mes taip pat matavome šių junginių antivirusinę
potenciją CCRM-CEM ląstelėse aukščiau cituotu Meek ir
kt. metodu. Lentelėse žemiau K_1 ir IC_{90} dydžiai yra
išreikšti nM.

VII lentelėje naudojama tokia klasifikacija:

10 A: inhibuoja ŽIV replikaciją, esant 100 nM ir mažesnei
koncentracijai.

B: inhibuoja ŽIV replikaciją, esant 101-1000 nM
koncentracijai.

15 C: inhibuoja ŽIV replikaciją, esant 1001-10000 nM
koncentracijai.

D: inhibuoja ŽIV replikaciją, esant 10001-40000 nM
koncentracijai.

20

ND: netirta.

25 Kaip rodo VII ir VIII lentelės, visi tirti junginiai
pasižymi inhibiciniu ir antivirusiniu aktyvumu. Be to,
keli iš šių junginių parodė žymiai didesnę aktyvumą
negu žinomų ŽIV aspartilo proteazės inhibitorių
aktyvumas.

30 Nors mes aprašėme tam tikrus šio išradimo
įgyvendinimus, akivaizdu, kad mūsų bazinės
konstrukcijos gali būti keičiamos, taip gaunant kitus
įgyvendinimus, kurie panaudoja šio išradimo produktus.
Tuo būdu suprantama, kad šio išradimo sritis
apibrėžiama pridedama išradimo apibrėžtimi, o ne
35 konkrečiais įgyvendinimais, kurie buvo pateikti kaip
pavyzdžiai.

VII LENTELE

Junginys	K _i	Junginys	K _i	Junginys	K _i
1	4.0	55	430	109	6.0
2	2.0	56	60	110	28
3	32	57	200		
4	19	58	34	111	0.3
5	2.0	59	206	112	4.0
6	3.0	60	4.0	113	3.0
7	8.0			114	0.35
8	850	61	4.0	115	0.5
9	4.0	62	72	116	<0.1
10	4.0	63	7.0	117	0.26
		64	3.0	118	<0.1
11	34	65	0.7	119	1.8
12	0.1	66	0.4	120	11
13	0.2	67	7,400		
14	0.1	68	120	121	2.0
15	<0.1	69	42	122	1.2
16	<0.1	70	25	123	10
17	<0.1			124	1.1
18	<0.1	71	470	125	0.3
19	<0.1	72	4000	126	310
20	0.1	73	140	127	650
		74	11	128	>5000

VII LENTELĖ (tęsinys)

Junginys	K _i	Junginys	K _i	Junginys	K _i
21	0.7	75	290	19	
22	1.0	76	ND	130	14
23	1.5	77	ND		
24	32,500	78	ND	131	60
25	3,000	79	ND	132	6.0
26	0.1	80	ND	133	24
27	8.0			134	8.4
28	17	81	2.3	135	2.7
29	17	82	1.5	136	18
30	61	83	ND	137	26
		84	1.4	138	1.4
31	ND	85	4.0	139	1.2
32	2.5	86	5.0	140	<0.1
33	80	87	10		
34	17	88	1.4	141	0.1
35	4.0	89	2.0	142	<0.1
36	19	90	93	143	<0.1
37	0.1		144	8.0	
38	1.5	91	2.5	145	1.4
39	17	92	20	146	2.0
40	1,100	93	0.8	147	1.6
		94	1.7	148	0.2
41	220	95	1.3	149	1.7
42	46	96	8.0	150	6.0
43	4,200	97	2.5		

VII LENTELE (tęsinys)

Junginys	K _i	Junginys	K _i	Junginys	K _i
44	5.0	98	0.5	151	0.8
45	6.0	99	0.24	152	2.5
46	154	100	0.16	153	0.2
47	4.0			154	0.5
48	1.4	101	250	155	1.7
49	9.0	102	33	156	2.8
50	11	103	4.5	157	0.7
		104	5.5	158	<0.1
51	ND	105	7.5	159	0.2
52	0.4	106	1.4	160	1.0
53	27	107	1.4		
54	22	108	2.0	161	20
162	0.5				
163	0.5				
164	130				
165	0.4				
166	<0.1				
167	0.45				
168	0.6				
169	<0.1				
170	0.2				
171	0.2				
172	21				
173	0.6				
174	10				

VII LENTELĖ (tęsinys)

Junginys	K _i	Junginys	K _i	Junginys	K _i
175	0.1				
176	<0.1				
177	<0.1				
178	0.1				
179	0.4				
180	<0.1				
181	0.3				
182	0.2				
183	0.1				
184	5.0				
185	3.5				
186	140				
187	0.3				
188	11.5				
189	5,500				
190	ND				
191	33				
192	67				
193	400				
194	350				
195	0.2				
196	ND				

VIII LENTELE

Junginys	IC ₉₀	Junginys	IC ₉₀
1	C	55	ND
2	B	56	ND
3	C	57	ND
4	C	58	ND
5	B	59	ND
6	B	60	C
7	D		
8	ND	61	C
9	B	62	ND
10	B	63	C
11	ND	64	C
12	A	65	C
13	A	66	B
14	A	67	ND
15	A	68	ND
16	B	69	ND
17	B	70	ND
18	B		
19	A	71	ND
20	A	72	ND
21	A	73	ND
22	B	74	ND
23	B	75	ND
24	ND	76	ND
25	ND	77	ND

VIII LENTELĖ (tęsinys)

Junginys	IC ₉₀	Junginys	IC ₉₀
26	B	78	ND
27	C	79	ND
28	ND	80	ND
29	C		
30	ND	81	C
31	ND	82	C
32	C	83	ND
33	ND	84	C
34	ND	85	C
35	B	86	B
36	ND	87	C
37	B	88	B
38	C	89	C
39	C	90	ND
40	ND	91	B
41	ND	92	ND
42	ND	93	B
43	ND	94	B
44	B	95	C
45	C	96	ND
46	ND	97	B
47	C	98	B
48	B	99	B
49	B	99	B
49	C	100	A

VIII LENTELE (tesinys)

Junginys	IC ₉₀	Junginys	IC ₉₀
50	C	101	ND
51	C	102	ND
52	B	103	C
53	ND	104	C
54	C	105	ND
		106	C
		107	C
		108	C
109	B	163	B
110	ND	164	ND
		165	B
111	C	166	A
112	B	167	B
113	B	168	A
114	B	169	A
115	B	170	A
116	A		
117	C	171	A
118	B	172	ND
119	C	173	A
120	ND	174	ND
		175	A
121	C	176	ND
122	C	177	ND
123	ND	178	ND

VIII LENTELE (tęsinys)

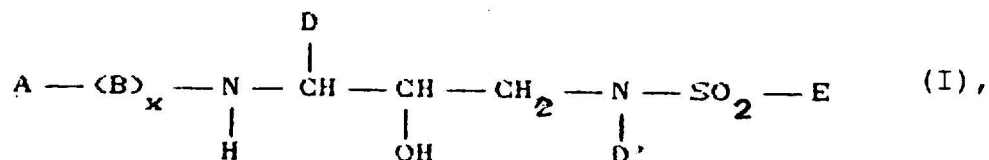
Junginys	IC ₉₀	Junginys	IC ₉₀
124	D	179	ND
125	B	180	ND
126	ND		
127	ND	181	ND
128	ND	182	B
129	ND	183	B
130	ND	184	ND
		185	ND
131	ND	186	ND
132	ND	187	B
133	ND	188	C
134	ND	189	ND
135	C	190	ND
136	ND		
137	ND	191	C
138	B	192	C
139	B	193	ND
140	A	194	ND
		195	A
141	B	196	ND
142	A		
143	A		
144	B		
145	B		
146	B		

VIII LENTELE (tęsinys)

Junginys	IC ₉₀	Junginys	IC ₉₀
147	B		
148	A		
149	B		
150	B		
151	C		
152	ND		
153	ND		
154	ND		
155	B		
156	B		
157	B		
158	A		
159	B		
160	A		
161	ND		
162	C		

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, formulės I



kurioje

A yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš H; Het;
 5 -R¹-Het; -R¹-C₁-C₆ alkilo, kuris pasirinktinai gali būti
 pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės,
 susidedančios iš hidroksilo, C₁-C₄ alkoksilo, Het,
 -O-Het, -NR²-CO-N(R²)(R²) ir -CO-N(R²)(R²); ir
 -R¹-C₂-C₆ alkenilo, kuris pasirinktinai gali būti
 10 pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės,
 susidedančios iš hidroksilo, C₁-C₄ alkoksilo, Het,
 -O-Het, -NR²-CO-N(R²)(R²) ir -CO-N(R²)(R²);

kiekvienas R¹ yra nepriklausomai parenkamas iš grupės,
 15 susidedančios iš -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-C(O)-, -O-C(O)-,
 -O-S(O)₂, -NR²-S(O)₂-, -NR²-C(O)- ir -NR²-C(O)-C(O)-;

kiekvienas Het yra nepriklausomai parinktas iš grupės,
 susidedančios iš C₃-C₇ cikloalkilo; C₅-C₇ cikloalkenilo;
 20 C₆-C₁₀ arilo; ir 5-7 narių prisotinto arba neprisotinto
 heterociklo, turinčio vieną arba daugiau heteroatomų,
 parinktų iš N, N(R²), O, S ir S(O)_n, kur minėtas
 heterociklas gali būti benzokondensuotas; ir kur bet
 kuris minėto Het narys gali būti pakeistas vienu ar
 25 daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš
 okso, -OR², -R², -N(R²)(R²), -R²-OH, -CN, -CO₂R²,
 -C(O)-N(R²)(R²), -S(O)₂-N(R²)(R²), -N(R²)-C(O)-R²,
 -C(O)-R², S(O)-R², -OCF₃, -S(O)_n-Ar, metilendioksi,
 -N(R²)-S(O)₂(R²), halogeno, -CF₃, -NO₂, Ar ir -O-Ar;

kiekvienas R^2 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš H ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto arilu;

5 B, kai ji yra, yra $-N(R^2)-C(R^3)(R^3)-C(O)-$;

x yra 0 arba 1;

10 kiekvienas R^3 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš H, Het, C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_5-C_6 cikloalkenilo, kur bet kuris minėto R^3 narys, išskyrus H, gali būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$, Het, $-CN$, $-SR^2$,
15 $-CO_2R^2$, $NR^2-C(O)-R^2$;

kiekvienas n yra nepriklausomai 1 arba 2;

20 D ir D' yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš Ar, C_1-C_4 alkilo, kuris gali būti pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš C_3-C_6 cikloalkilo, $-OR^2$, $-R^3$, $-O-Ar$ ir Ar; C_2-C_4 alkenilo, kuris gali būti pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš C_3-C_6 cikloalkilo, $-OR^2$, $-R^3$, $-O-Ar$ ir Ar; C_3-C_6 cikloalkilo,
25 kuris gali būti pakeistas arba kondensuotas su Ar; ir C_3-C_6 cikloalkenilo, kuris gali būti pakeistas arba kondensuotas su Ar;

30 kiekvienas Ar yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš fenilo; 3-6 narių karbociklinio žiedo ir 5-6 narių heterociklinio žiedo, kuriame yra vienas arba daugiau heteroatomų, parinktų iš O, N, S, $S(O)_n$ ir $N(R^2)$, kur minėtas karbociklinis arba heterociklinis
35 žiedas gali būti prisotintas arba neprisotintas ir pasirinktinai pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš okso, $-OR^2$, $-R^2$,

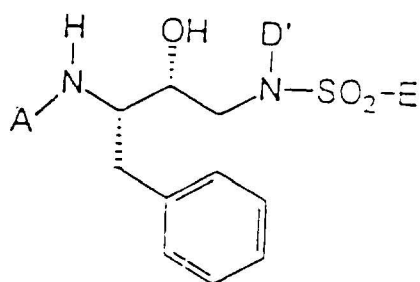
$-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)-C(O)-R^2$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$,
 $-C(O)-N(R^2)(R^2)$, halogeno ir $-CF_3$;

5 E yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš Het;
 O-Het; Het-Het; $-O-R^3$; $-NR^2R^3$; C_1-C_6 alkilo, kuris gali
 būti pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš
 grupės, susidedančios iš R^4 ir Het; C_2-C_6 alkenilo,
 kuris gali būti pakeistas viena ar daugiau grupių,
 parinktų iš grupės, sudarytos iš R^4 ir Het;
 10 C_3-C_6 prisotinto karbociklo, kuris gali būti pakeistas
 viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės,
 susidedančios iš R^4 ir Het; ir C_5-C_6 neprisotinto
 karbociklo, kuris gali būti pakeistas viena ar daugiau
 grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš R^4 ir Het;
 15 ir

kiekvienas R^4 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės,
 susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NHR^2$, $-S(O)_2-NHR^2$,
 halogeno, $NR^2-C(O)-R^2$ ir $-CN$.

20

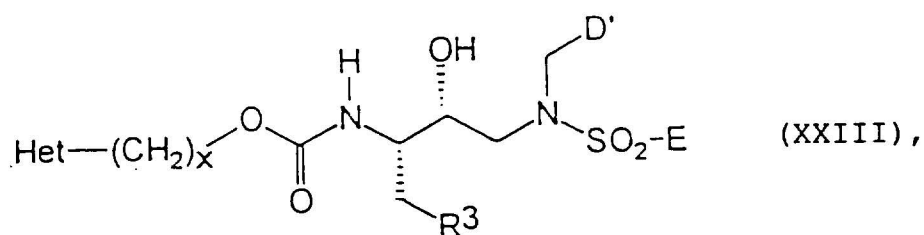
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 tuo, kad jo struktūra atitinka XXII formulę



(XXII),

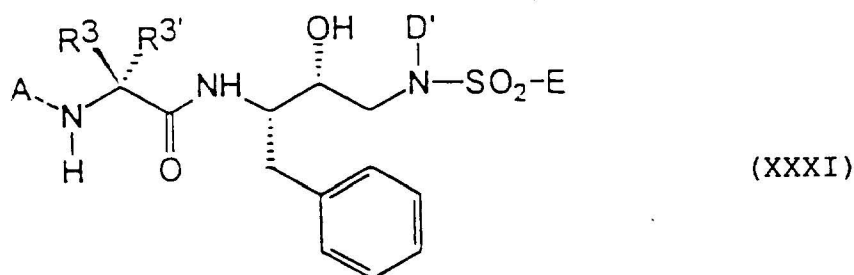
kurioje A, D' ir E yra tokie, kaip apibrėžta 1 punkte.

25 3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 tuo, kad jo struktūra atitinka XXIII formulę



kurioje x , Het, R^3 , D' ir E yra tokie, kaip apibrėžta 1 punkte.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
5 tuo, kad jo struktūra atitinka XXXI formulę



kurioje A, R^3 , D' ir E yra tokie, kaip apibrėžta 1 punkte.

5. Junginys formulės I, kurioje

10

- A yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš H;
- R^1 -Het; - R^1 - C_1 - C_6 alkilo, kuris pasirinktinai gali būti
pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės,
susidedančios iš hidroksilo, C_1 - C_4 alkoksilo, Het,
15 -O-Het, ir - R^1 - C_2 - C_6 alkenilo, kuris paprastai gali būti
pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės,
susidedančios iš hidroksilo, C_1 - C_4 alkoksilo, Het, ir
-O-Het;

kiekvienas R^1 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-S(O)_2$ ir $-NR^2-S(O)_2-$;

- 5 kiekvienas Het yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_3-C_7 cikloalkilo; C_5-C_7 cikloalkenilo; C_6-C_{10} arilo; ir 5-7 narių prisotinto arba neprisotinto heterociklo, turinčio vieną arba daugiau heteroatomų, parinktų iš N, O ir S, kuris gali būti benzokondensuotas; kur bet kuris minėto Het narys gali būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš okso, $-OR^2$, $-R^2$, $-N(R^2)_2$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^2)_2$ ir $-S(O)_2-N(R^2)_2$;
- 10

- 15 kiekvienas R^2 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš H ir C_1-C_3 alkilo;

B, kai yra, yra $-NH-CH(R^3)-C(O)-$;

- 20 x yra 0 arba 1;

- R^3 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš Het, C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_5-C_6 cikloalkenilo, kur bet kuris minėto R^3 narys gali būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)_2$, Het ir $-CN$;
- 25

n yra 1 arba 2;

- 30 D ir D' yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš Ar, C_1-C_4 alkilo, kuris gali būti pakeistas C_3-C_6 cikloalkilu arba Ar; C_2-C_4 alkenilo, kuris gali būti pakeistas C_3-C_6 cikloalkilu arba Ar;
- 35 C_3-C_6 cikloalkilo, kuris gali būti pakeistas arba kondensuotas su Ar; ir C_5-C_6 cikloalkenilo, kuris gali būti pakeistas arba kondensuotas su Ar; su sąlyga, kad

kai D yra prijungtas prie N, D gali nebūti metilas arba C_2 alkenilas;

Ar yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš fenilo;
 5 3-6 narių karbociklinio žiedo ir 5-6 narių heterociklinio žiedo, kuriame yra vienas arba daugiau heteroatomų, parinktų iš O, N, S, kur minėtas karbociklinis arba heterociklinis žiedas gali būti prisotintas arba neprisotintas ir pasirinktinai
 10 pakeistas viena ar daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš okso, $-OR^2$, $-R^2$, $-N(R^2)_2$, $-N(R^2)-C(O)R^2$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^2)_2$, halogeno ir $-CF_3$;

E yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš Het;
 15 $-O-R^3$, $-NR^2R^5$; C_1-C_6 alkilo, kuris gali būti pakeistas vienu ar daugiau R^4 arba Het; C_2-C_6 alkenilo, kuris gali būti pakeistas vienu ar daugiau R^4 arba Het; C_3-C_6 prisotinto karbociklo, kuris gali būti pakeistas vienu ar daugiau R^4 arba Het; ir C_5-C_6 neprisotinto
 20 karbociklo, kuris gali būti pakeistas vienu ar daugiau R^4 arba Het;

kiekvienas R^4 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NHR^2$, $-S(O)-NHR^2$, halogeno
 25 ir $-CN$; ir

kiekvienas R^5 yra nepriklausomai parenkamas iš grupės, sudarytos iš H ir R^3 , su sąlyga, kad bent vienas R^5 yra ne H.
 30

6. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

A yra R^1 -Het; ir
 35

D' yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš C_1-C_3 alkilo ir C_3 alkenilo, kur minėtas alkilas arba

alkenilas gali būti pakeisti viena ar daugiau grupių, parinktu iš C_3-C_6 cikloalkilo, $-OR^2$, $-O-Ar$ ir Ar .

5 7. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

R^3 yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_5-C_6 cikloalkilo, C_5-C_6 cikloalkenilo ir 5-6 narių prisotinto arba
10 neprisotinto heterociklo, kur bet kuris minėto R^3 narys gali būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, parinktu iš grupės, susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)_2$, Het, $-CN$, $-SR^2$, $-C(O)_2R^2$, $NR^2-C(O)-R^2$; ir

15

D' yra parenkamas iš grupės, susidedančios iš C_1-C_3 alkilo ir C_3 alkenilo, kur minėtas alkilas arba alkenilas gali būti pakeisti viena ar daugiau grupių, susidedančių iš C_3-C_6 cikloalkilo, $-OR^2$, $-O-Ar$ ir Ar .

20

8. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

A yra R^1-Het ;

25

kiekvienas R^3 yra nepriklausomai C_1-C_6 alkilas, kuris gali būti pakeistas pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)_2$, Het, $-CN$, $-SR^2$, $-CO_2R^2$, $NR^2-C(O)-R^2$; ir

30

D' yra C_1-C_4 alkilas, kuris gali būti pakeistas grupe, parinkta iš grupės, susidedančios iš C_3-C_6 cikloalkilo, $-OR^2$, $-O-Ar$ ir Ar ; ir

35

E parenkamas iš grupės, susidedančios iš Het, Het-Het ir $-NR^2R^3$.

9. Junginys, parenkamas iš grupės, kurią sudaro šie junginiai:

- 5 (S)-N-1-(3-((3-Acetilamino-4-fluoro-benzosulfonil)-benzilamino)-(1s,2 sin)-1-benzil-2-hidroksi-propil)-2-((chinolin-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas ir (S)-N-1-(3-((4-Acetilamino-3-fluoro-benzosulfonil)-benzilamino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-((chinolin-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (2 junginys);
- 10 (S)-N-1-(3-((5-Acetilamino-3-metiltiofeno-2-sulfonil)-benzilamino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksi-propil)-2-((chinolin-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (5 junginys);
- 15 (S)-N-1-(1-Benzil-3-(Benzil-(5-izoksazol-3-il-tiofeno-2-sulfonil)-amino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksi-propil)-2-((chinolin-2-karbinil)-amino)-sukcinamidas (6 junginys);
- 20 (S)-N-1-(3-((Benzo(1,2,5)oksadiazolo-4-sulfonil)-benzilamino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksi-propil)-2-((chinolin-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (9 junginys);
- 25 N-1-(1-(S)-Benzil-3-(benzil-(3-sulfamoilbenzosulfonil)-amino)-2-(sin)-hidroksi-propil)-2-((chinolin-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (10 junginys);
- 30 (S)-N-1-(1-(S)-Benzil-2-(sin)-hidroksil-3-(izobutil-(5-piridin-2-il-tiofen-2-sulfonil)-amino)-propil)-2-((chinolin-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (12 junginys);
- 35 (S)-N-1-(3-((4-Benzosulfonil-tiofen-2-sulfonil)-izobutilamino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-((chinolin-2-karbinil)-amino)-sukcinamidas (13 junginys);

- (S)-N-1-(1-(S)-Benzil-3-((4-fluorobenzosulfonil)-
izobutilamino)-2-(sin)-hidroksipropil)-2-((chinolin-2-
karbonil)-amino)-sukcinamidas (14 junginys);
- 5 (S)-N-1-(3-((4-Acetilamino-3-fluorobenzolsulfonil)-
izobutilamino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-
((chinolin-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (15 junginys);
- 10 (S)-N-1-(3-((3-Acetilamino-4fluorobenzosulfonil)-
izobutilamino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-
((chinolin-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (16 junginys);
- 15 (S)-N-1-(1-(S)-Benzil-3-((4-acetilaminobenzosulfonil)-
izobutilamino)-2-(sin)-hidroksipropil)-2-((chinolin-2-
karbonil)-amino)-sukcinamidas (17 junginys);
- 20 (S)-N-1-(3-((5-Acetilamino-3-metil-tiofen-2-sulfonil)-
izobutilamino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-
((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (18 junginys);
- 25 (S)-N-1-(3-((Benzo(1,2,5)oksadiazolo-4-sulfonil)-
izobutilamino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksi-propil)-2-
((chinolin-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (20 junginys);
- 30 N-1-((1S-2 sin)-1-Benzil-2-hidroksi-3-(1-izobutil-3,3-
dimetilsulfonilkarbamido)-propil)-2-((chinolino-2-
karbonil)-amino)-sukcinamidas (21 junginys);
- 35 N-1-(3-((4-Acetilamino-benzosulfonil)-izobutilamino)-
(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-(piridin-2-il-
metoksikarbonil)-sukcinamidas (22 junginys);

- N-1-(3-((4-Acetilamino-benzosulfonil)-izobutilamino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-(piridin-4-il-metoksikarbonil)-sukcinamidas (23 junginys);
- 5 N-1-(3-((4-Fluorobenzosulfonil)-izobutilamino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-(piridin-2-il-metoksikarbonil)-sukcinamidas (26 junginys);
- 10 4-Fluoro-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (35 junginys);
- 15 3,4-Dichloro-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (37 junginys);
- 20 N-(4-(((2 sin,3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-(piridin-3-ilmetoksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (44 junginys);
- 2,4-Dimetil-tiazolo-5-sulforūgštis-(1,1-dimetiletoksikarbonilamino)-(2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenilbutil)-izobutilamidas (46 junginys);
- 25 N-(4-(((2 sin,3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutil-sulfamoil)-fenil)-acetamidas (48 junginys);
- 30 4-Fluoro-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((R)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas ir
- 35 4-Fluoro-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((R)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (52 junginys);

Benzo(1,2,5)oksadiazolo-5-sulforūgšties((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-(piridin-3-ilmetoksikarbonilamino)-butil)-izobutilamidas (66 junginys);

- 5 N-(4-(((2 sin,3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((R)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil-fenil)-acetamidas ir N-(4-(((2 sin,3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (86 junginys);
- 10 N-(2-Fluoro-5-(((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (88 junginys);
- 15 N-(3-(((2 sin,3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (91 junginys);
- 20 4-Fluoro-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((R)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-benzosulfamidas (93 junginys);
- 25 N-(4-(((sin)-2-Hidroksi-(S)-4-fenil-3-((tetrahidrofuran-(R)-3-il)-oksikarbonilamino)-butil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (94 junginys);
- 30 4-Fluoro-N-(2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((tetrahidrofuran-(R)-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas ir 4-Fluoro-N-(2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((tetrahidrofuran-(S)-3-ilmetoksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (97 junginys);
- 35 4-Fluoro-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-piridin-3-ilmetoksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (98 junginys);

- 4-Chloro-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-
tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-
izobutilbenzosulfamidas (99 junginys);
- 5 N-((2 sin,3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-
tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-
izobutil-4-metoksibenzosulfamidas (100 junginys);
- 10 4-Fluoro-N-(2-(sin)-hidroksi-3-((2-oksazolidon-(S)-4-
il)-metoksikarbonilamino)-4-(S)-fenilbutil)-N-
izobutilbenzosulfamidas (109 junginys);
- 15 Benzen-1,3-disulforūgštis 1-amido 3-((2 sin,3S)-2-
hidroksi-4-fenil-3-(3-(S)-tetrahidrofuran-3-iloksi-
karbonilamino)-butil)-izobutilamidas (112 junginys);
- 20 Furan-3-sulforūgštis (2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-
((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-
izobutilamidas (113 junginys);
- N-((3-Aliloksikarbonilamino)-(2 sin,3S)-2-hidroksi-4-
fenilbutil)-N-ciklopentilmetil-4-fluorobenzosulfamidas
(114 junginys);
- 25 N-Ciklopentilmetil-N-((3-etoksikarbonilamino)-
(2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenilbutil)-4-
fluorobenzosulfamidas (115 junginys);
- 30 4-Chloro-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-
fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-
butil)-benzosulfamidas (116 junginys);
- 35 4-Chloro-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-
fenil-3-(piridin-3-il-metoksikarbonil)-
butil)benzosulfamidas (118 junginys);

- N-(4-(Ciklopentilmetil-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-sulfamoil)-fenil)-acetamidas (125 junginys);
- 5 3-Chloro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (138 junginys);
- 10 4-Chloro-N-ciklopentilmetil-N-(2-(sin)-hidroksi-3-((2-oksazolidon-4-(S)-il-metil)-oksikarbonilamino)-4-fenilbutil)-benzosulfonamidas (139 junginys);
- 15 N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-4-metoksibenzosulfamidas (140 junginys);
- 20 N-((3-aliloksikarbonilamino)-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenilbutil)-N-ciklopentilmetil-4-metoksibenzosulfamidas (141 junginys);
- N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-(3-piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil-4-metoksibenzosulfamidas (142 junginys);
- 25 Piridin-3-sulforūgšties ((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutilamidas, trifluoracto rūgšties druska (144 junginys);
- 30 5-Izoksazol-3-il-tiofen-2-sulforūgšties ((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksi-karbonilamino)-butil)-izobutilamidas (145 junginys);
- 35 N-(4-((-Aliloksikarbonilamino)-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenilbutil)-ciklopentilmetilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (146 junginys);

- N-(4-(Ciklopentilmetil)-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-(piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil)-sulfamoil)-fenil)-acetamidas (147 junginys);
- 5 N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (148 junginys);
- 10 Piridin-3-sulforūgšties ciklopentilmetil-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-amidas (149 junginys);
- 15 Piperidino-1-sulforūgšties ((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-izobutil-amidas (150 junginys);
- N-4-((-sin)-Hidroksi-3-((2-metoksimetil-aliloksi-karbonilamino)-4-(S)-fenilbutil)-izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (155 junginys);
- 20 1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indolo-6-sulforūgšties ((aliloksikarbonilamino)-(2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenilbutil)-ciklopentilmetilamidas (156 junginys);
- 25 1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulforūgšties ciklopentilmetil-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-amidas (157 junginys);
- 30 N-Cikloheksilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-4-metoksibenzosulfamidas (158 junginys);
- 35 N-Cikloheksilmetil-4-fluoro-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (159 junginys);

- N-(4-(Cikloheksilmetil)-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-sulfamoilfenil)-acetamidas (160 junginys);
- 5 N-((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-(piridin-4-il-metoksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-4-metoksibenzosulfamidas (163 junginys);
- 10 N-((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((sin)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-4-metilbenzosulfamidas (165 junginys);
- 15 N-Ciklopentilmetil-4-hidroksi-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-(piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (166 junginys);
- 20 N-((2 sin, 3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-4-nitrobenzosulfamidas (167 junginys);
- 4-Amino-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutil-benzosulfamidas (168 junginys);
- 25 N-Ciklopentilmetil-4-hidroksi-N((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (169 junginys);
- 30 N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-4-nitrobenzosulfamidas (170 junginys);
- 35 4-Amino-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin, 3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (171 junginys);

- 2,4-Diamino-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksi-karbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (173 junginys);
- 5 4-Hidroksi-N-(2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-izobutilbenzosulfamidas (175 junginys);
- 10 N-Ciklopentilmetil-4-fluoro-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (182 junginys);
- 15 3,4-Dichloro-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksi-karbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (183 junginys);
- ir
- 20 Benziloksikarbonil-(L)-izoleucino-N-(5-((3-amino-(2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenilbutil)-izobutil-sulfamoil)-2-fluoro-fenil)-acetamidas (187 junginys);
- 25 N-((2 sin,3S)-4-Cikloheksil-2-hidroksi-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksokarbonilamino)-butil)-N-ciklopentilmetil-4-metoksibenzosulfamidas (195 junginys).
10. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad šis junginys parenkamas iš grupės,
kuria sudaro šie junginiai:
- 30 (S)-N-1-(1-(S)-Benzil-2-(sin)-hidroksil-3-(izobutil-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonyl)-amino)-propil)-2-((chinolin-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (12 junginys);
- 35 (S)-N-1-(1-(S)-Benzil-3-((4-fluoro-benzosulfonyl)-izobutilamino)-2-(sin)-hidroksipropil)-2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (14 junginys);

- 5 (S)-N-1-(3-((4-Acetilamino-3-fluoro-benzolsulfonilo)-
izobutilamino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksipropil)-2-
((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas (15 junginys);
- 10 (S)-N-1-(3-((Benzo(1,2,5)oksadiazolo-4-sulfonil)-
izobutil-amino)-(1S,2 sin)-1-benzil-2-hidroksi-
propil)-2-((chinolino-2-karbonil)-amino)-sukcinamidas
(20 junginys);
- 15 N-1-((1S-2 sin)-1-Benzil-2-hidroksi-3-(1-izobutil-3,3-
dimetilsulfonilkarbamido)-propil)-2-((chinolino-2-
karbonil)-amino)-sukcinamidas (21 junginys);
- 20 N-(4-((2 sin,3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-
tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-
izobutilsulfamoil)-fenil)-acetamidas (48 junginys);
- 25 N-((2 sin,3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-
tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-
izobutil-4-metoksibenzosulfamidas (100 junginys);
- 30 4-Chloro-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-
fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-
butil)-benzosulfamidas (116 junginys);
- 35 N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-
((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-4-
metoksibenzosulfamidas (140 junginys);
- 40 N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-
(3-piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-butil-4-
metoksibenzosulfamidas (142 junginys);
- 45 N-Ciklopentilmetil-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-
((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-
benzosulfamidas (148 junginys);

N-Cikloheksilmetil-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-
((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-4-
metoksibenzosulfamidas (158 junginys);

5

N-(4-(Cikloheksilmetil)-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-
fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-
butil)-sulfamoilfenil)-acetamidas (160 junginys);

10

N-ciklopentilmetil-4-hidroksi-N-((2 sin,3S)-2-
hidroksi-4-fenil-3-(piridin-3-il-metoksikarbonilamino)-
butil)-benzosulfamidas (166 junginys);

15

4-Amino-N-((2 sin,3S)-2-Hidroksi-4-fenil-3-((S)-
tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-
izobutil-benzosulfamidas (168 junginys);

20

4-Amino-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin,3S)-2-hidroksi-4-
fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-
butil)-benzosulfamidas (171 junginys);

25

2,4-Diamino-N-ciklopentilmetil-N-((2 sin,3S)-2-
hidroksi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksi-
karbonilamino)-butil)-benzosulfamidas (173 junginys);

30

4-Hidroksi-N-(2 sin,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-((S)-
tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-
izobutilbenzosulfamidas (175 junginys);

N-((2 sin,3S)-4-Cikloheksil-2-hidroksi-3-((S)-
tetrahidrofuran-3-iloksikarbonilamino)-butil)-N-
ciklopentilmetil-4-metoksibenzosulfamidas (195 junginys).

35

11. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jo molekulinė masė yra mažesnė arba
lygi 700.

12. Junginys pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jo molekulinė masė yra mažesnė arba
lygi 600.

- 5 13. Junginys pagal bet kurią iš prieš tai einantių
punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo
struktūra atitinka XL formulę



- 10 kurioje

15 Q^1 ir Q^2 nepriklausomai yra vandenilinės jungties
akceptorius dalys, sugebančios prisijungti ŽIV
aspartilo proteazės prisijungusios vandens molekulės
vandenilio atomus su sąlyga, kad bent viena iš Q^1 ir
 Q^2 yra labiau poliarizuota negu karbonilas;

20 M yra vandenilinę jungtį sudaranti dalis, kuri gali
būti arba vandenilinės jungties donoras, arba
akceptorius, sugebantis vienalaikiai sudaryti
vandenilinę jungtį su ŽIV aspartilo proteazės Asp25 ir
Asp25';

25 L^1 ir L^2 yra nepriklausomai aciklinė arba ciklinė
jungties dalys; ir

30 kiekvienas iš Z^1 ir Z^2 gali nebūtinai būti ir, jeigu
yra, yra nepriklausomai parenkami iš grupių, kurios
užima tūrį erdvės, persidengiančios su tūriu erdvės,
kuri turėtų būti užpildyta natyvaus ŽIV aspartilo
proteazės substrato.

- 35 14. Junginys pagal 13 punktą, b e s i s k r i a n t i s
tuo, kad jis pasižymi tokiomis struktūrinėmis ir
fizikinėmis-cheminėmis savybėmis:

- (1) pirma ir antra vandenilinės jungties akceptoriaus dalys, iš kurių bent viena yra labiau poliarizuojama negu karbonilas, minėtoms dalims esant tapačioms arba skirtingoms, sugeba sudaryti vandenilinę jungtį su prie
- 5 ŽIV aspartilo proteazės prisijungusios vandens molekulės vandenilio atomais, kai junginys yra surištas su minėta ŽIV aspartilo proteaze;
- (2) dalys, kurios jungiasi su minėtos ŽIV aspartilo proteazės P_1 ir $P'1$ jungiančiomis sritimis, kai šis
- 10 junginys yra su ja surištas, yra iš esmės hidrofobinės;
- (3) trečia vandenilinę jungtį sudaranti dalis, kuri gali būti vandenilinės jungties donoras arba
- 15 akceptorius, sugeba tuo pat metu sudaryti vandenilinę jungtį su minėtos ŽIV aspartilo proteazės Asp25 ir Asp25', kai junginys yra su ja surištas;
- (4) papildomas užimtas erdvės tūris yra mažiausiai
- 20 100 Å, kai junginys yra surištas su minėtos ŽIV aspartilo proteazės aktyviu centru, minėtai erdvei persidengiant su tūriu erdvės, kuri būtų užpildyta natyviu minėtos ŽIV aspartilo proteazės arba jos nehidrolizuojamo izostero substratu;
- 25 (5) šio junginio prisijungimo prie minėtos ŽIV aspartilo proteazės aktyvacijos energija ne didesnė kaip 10 kkal/mol; ir
- 30 (6) Visų elektrostatinų sąveikų tarp junginio ir proteazės sumos, kai junginys yra surištas su minėta ŽIV aspartilo proteaze, entalpinis indėlis yra neutralus arba palankus.
- 35 15. Junginys pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad bent vienas iš Q^1 ir Q^2 yra pakeistas sulfamidas.

16. Junginys pagal bet kurią iš 1-4 ir 13-14 punktų, skirtas naudoti kaip terapinė medžiaga prieš virusines infekcijas, kai šių virusų obligatiniams gyvenimo ciklo įvykiams reikalinga aspartilo proteazė.
17. Junginys pagal 16 punktą, skirtas naudoti kaip terapinė medžiaga prieš virusines infekcijas, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtais virusais yra ŽIV-1, ŽIV-2 ir žmogaus T limfocitų > leukemijų virusas (HTLV).
18. Junginys pagal bet kurią iš 1-4 ir 13-14 punktų, skirtas naudoti aspartilo proteazės fermentinio aktyvumo inhibicijai.
19. Junginys pagal 18 punktą, skirtas naudoti prieš minėtą aspartilo proteazę, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aspartilo proteaze yra ŽIV proteazė.
20. Farmacinė kompozicija, efektyvi prieš virusines infekcijas, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį įeina terapiškai aktyvus bet kuris junginys pagal 1-4 ir 13-14 punktus ir farmaciškai priimtinas nešiklis, adjuvantas arba tirpiklis.
21. Farmacinė kompozicija pagal 20 punktą, b e s i s - k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį dar papildomai įeina priešvirusinė medžiaga.
22. Farmacinė kompozicija pagal 20 ir 21 punktus, b e - s i s k i r i a n t i tuo, kad ji turi aktyvaus junginio pagal 1-4 ir 13-14 punktus kiekį, skirta naudoti žinduolių apsaugojimui nuo ŽIV infekcijos.
23. Farmacinė kompozicija pagal 20 ir 21 punktus, b e - s i s k i r i a n t i tuo, kad ji turi terapiškai

aktyvaus junginio pagal 1-4 ir 13-14 punktus kiekį, skirtą naudoti žinduolių gydymui nuo ŽIV infekcijos.

5 24. Farmacinė kompozicija pagal 22 arba 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji skiriama naudoti oraliai arba injekcijomis.

10 25. ŽIV proteazės inhibitoriaus identifikavimo ir kūrimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis susideda iš šių stadijų :

15 (a) parenka apibrėžtos cheminės struktūros junginių-kandidatą, turintį pirmą ir antrą vandenilinės jungties acceptoriaus dalis, iš kurių bent viena yra labiau poliarizuota negu karbonilas, minėtoms dalims esant tapačioms arba skirtingoms; trečią vandenilinę jungtį sudarančią dalį, kuri gali būti vandenilinės jungties donoras arba akceptorius; ir bent dvi iš esmės hidrofobines dalis;

20

(b) nustato mažos energijos konformaciją minėto junginio prisijungimui prie ŽIV aspartilo proteazės aktyvaus centro;

25 (c) įvertina pirmos ir antros vandenilinės jungties akceptorius dalių sugebėjimą sudaryti vandenilines jungtis su prie minėtos ŽIV aspartilo proteazės prisijungusia vandens molekule, kai junginys surištas su minėta ŽIV aspartilo proteaze minėtoje
30 konformacijoje;

(d) įvertina minėtų iš esmės hidrofobinių dalių sugebėjimą jungtis prie minėtos ŽIV aspartilo proteazės P_1 ir P_1' jungimosi sričių, kai minėtas junginys yra
35 surištas su ja minėtoje konformacijoje;

(e) ivertina minėtos trečios vandenilinę jungtį sudarančios dalies sugebėjimą sudaryti vandenilines jungtis su minėtos ŽIV aspartilo proteazės Asp25 ir Asp25', kai junginys yra su ja surištas minėtoje konformacijoje;

(f) ivertina minėto junginio užimto tūrio, kai šis junginys yra surištas su ŽIV aspartilo proteaze minėtoje konformacijoje ir natyvaus ŽIV aspartilo proteazės arba nehidrolizuojamo jos izostero substrato užimto tūrio, persidengimą, kai šis polipeptidas yra surištas su minėta ŽIV aspartilo proteaze;

(g) ivertina minėto junginio prisijungimo prie minėtos ŽIV aspartilo proteazės aktyvacijos energiją;

(h) ivertina visų elektrostadinių sąveikų tarp minėto junginio ir minėtos ŽIV aspartilo proteazės sumos entalpinį indėlį, kai minėtas junginys yra su ja surištas minėtoje konformacijoje; ir

(i) naudoja nustatymus ir įvertinimus minėto junginio-kandidato, kaip ŽIV proteazės inhibitoriaus, priėmimą arba atmetimą, atliktus pagal (b)-(h) punktus.

26. ŽIV proteazės inhibitorius, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad jis identifikuotas ir sukurtas pagal 25 punktą.

27. ŽIV proteazės inhibitorius pagal 26 punktą, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo struktūra atitinka XL formulę:



kurioje

Q^1 ir Q^2 nepriklausomai yra vandenilinės jungties akceptorius dalys, sugebančios prisijungti ŽIV aspartilo proteazės prisijungusios vandens molekulės vandenilio atomus su sąlyga, kad bent viena iš Q^1 ir Q^2 yra labiau poliarizuota negu karbonilas;

M yra vandenilinę jungtį sudaranti dalis, kuri gali būti arba vandenilinės jungties donoras, arba akceptorius, sugebantis vienalaikiai sudaryti vandenilinę jungtį su ŽIV aspartilo proteazės Asp25 ir Asp25';

L^1 ir L^2 yra nepriklausomai aciklinė arba ciklinė jungties dalys; ir

kiekvienas iš Z^1 ir Z^2 gali nebūtinai būti ir, jeigu yra, yra nepriklausomai parenkami iš grupių, kurios užima turį erdvės, persidengiančios su tūriu erdvės, kuri turėtų būti užpildyta natyvaus ŽIV aspartilo proteazės substrato.

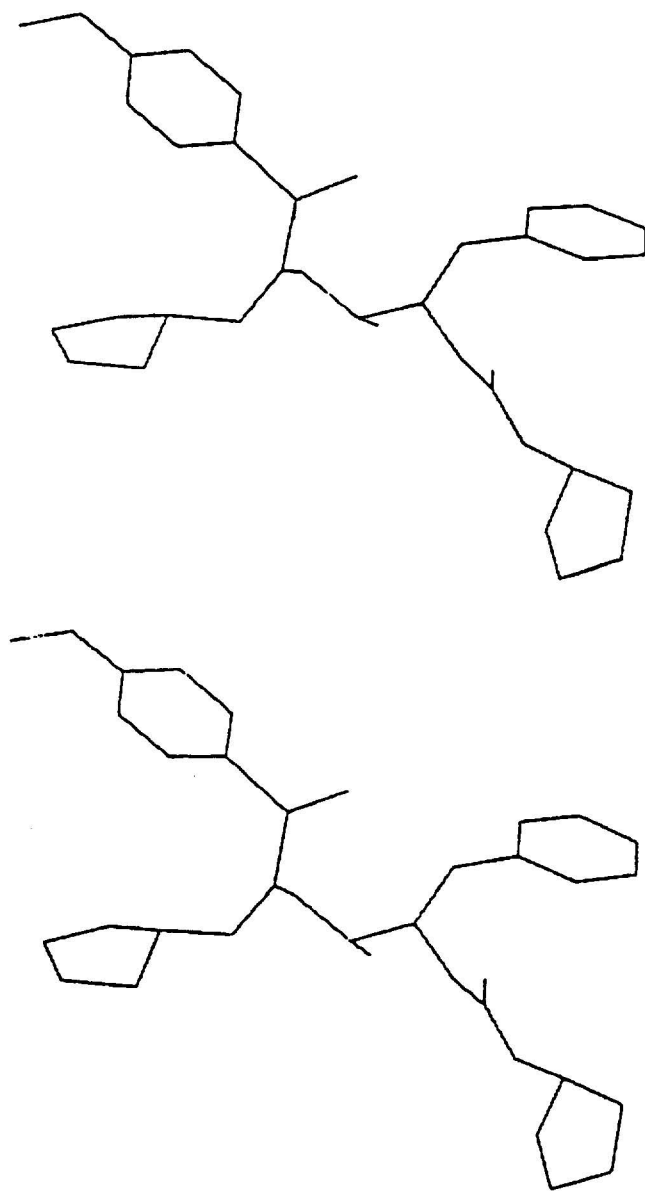


Fig. 1

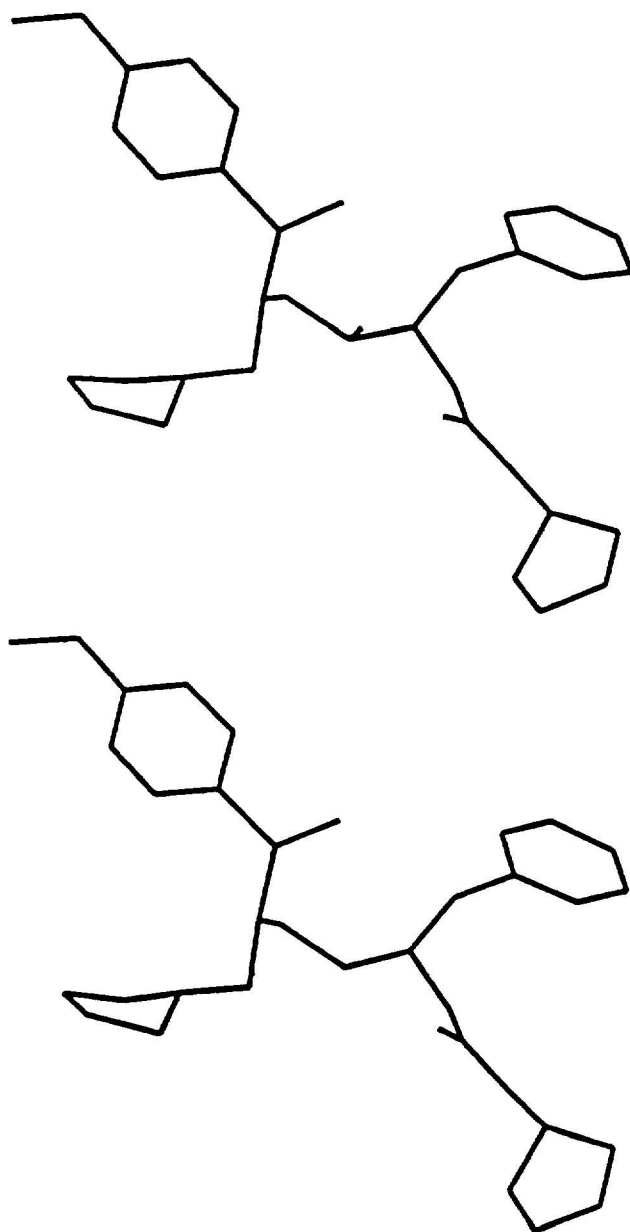


Fig. 2

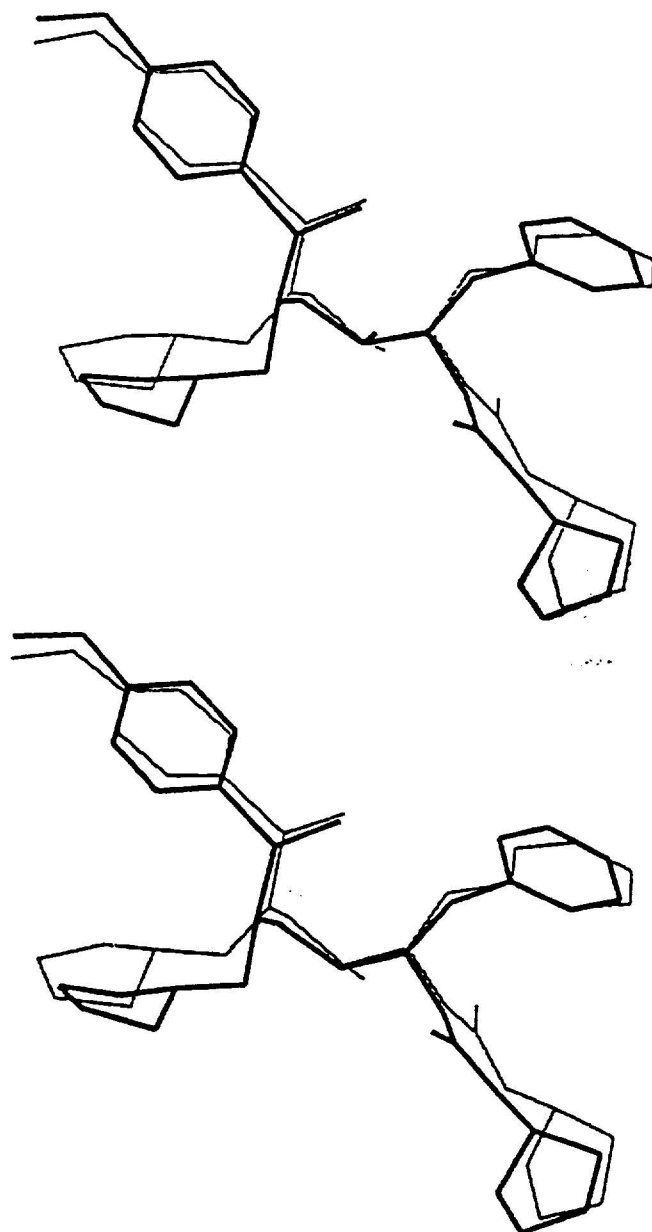


Fig. 3