

(19)



(10) **LT 3520 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3520**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 237/26,**
C07D 237/04,
C07D 403/06,
A61K 31/395

(21) Paraiškos numeris: **IP656**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 15**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **SU 5001452, 1991 08 19**

(31,32,33) Prioritetas: **90 10486, 1990 08 20, FR**

(72) Išradėjas:

Robert Boigegrain, FR
Danielle Gully, FR
Francis Jeanjean, FR
Jean-Charles Molimard, FR

(73) Patento savininkas:

ELF SANOFI, 32-34, rue Marbeuf, 75008 Paris, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

3-Amidopirazolo dariniai, jų gavimo būdas ir farmacinė sudėtis jų pagrindu

(57) Referatas:

Šis išradimas apima naujus pirazolo darinius, 3 padėtyje turinčius amino grupę, pakeistą aminorūgštimi arba vienu jos dariniu, ir skirtingai pakeistą 1, 2, 4 arba 5 pirazolo žiedo padėtyse: jų gamybos būdą ir farmacines kompozicijas, sudarytas iš nurodytų pirazolo darinių kaip aktyvių ingredientų.

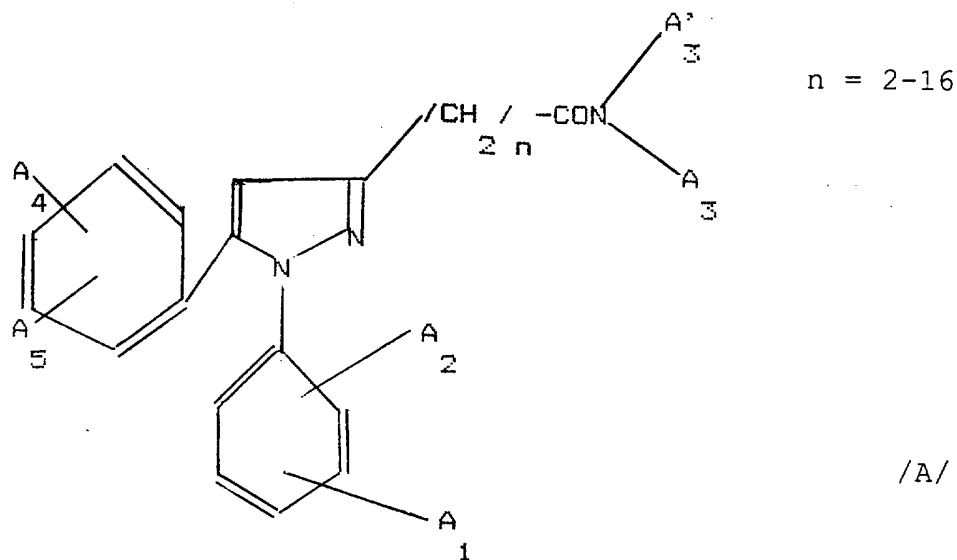
Nauji junginiai, atitinkantys išradimą, aktyviai veikia centrinę nervų sistemą, širdies-kraujagyslių sistemą arba skrandžio ir žarnų sistemą.

Šis išradimas apima: naujus pirazolo darinius, 3-čio-
joje padėtyje turinčius amino grupę, pakeistą amino
rūgštimi arba vienu jos dariniu, ir skirtingai pakeistą
1, 2, 4 arba 5 pirazolo žiedo padėtyse; jų gamybos būdą
5 ir farmacines kompozicijas, sudarytas iš nurodytų pira-
zolo darinių kaip aktyvių ingredientų.

Junginiai, atitinkantys išradimą, aktyviai veikia cent-
rinę nervų sistemą, širdies-kraujagyslių sistemą arba
10 skrandžio ir žarnų sistemą.

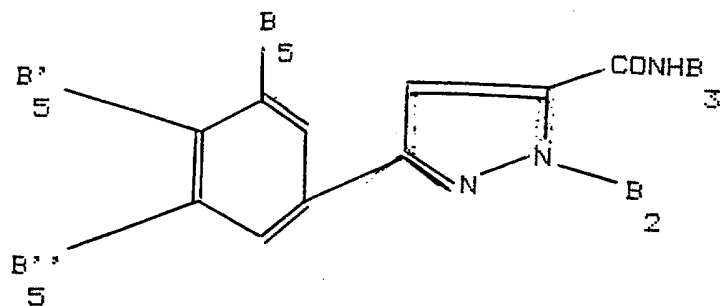
Literatūroje aprašyta daugybė pirazolo darinių.

1,5-Diarilpirazolai, 3 padėtyje pakeisti alkilo gran-
dine, turinčia nuo 2 iki 16 anglies atomų ir įvairiai
15 pakeista, konkrečiai, amidine grupe, ir atitinkantys
formulę:



20 aprašyti EP aprašyme Nr. 0248594, kaip pasižymintys
priešuždegiminiu aktyvumu ir aktyvumu širdies-krauja-
gyslių sistemos atžvilgiu.

Pirazolo darinių formulė:

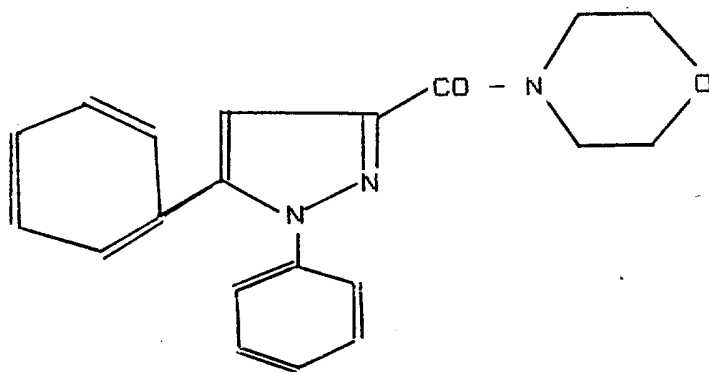


kurioje B₂ yra arba vandenilio atomas arba metilo grupė, B₃ yra, pavyzdžiui, alkilas, o B₅, B'₅ ir B''₅ nepriklausomai viena nuo kitos yra, pavyzdžiui, vandenilis, halogenas, C₁-C₃ - alkoksigrupė, aprašyti Anglijos patente Nr. 2130205, kurie taikomi žinduoliams šlapimo rūgšties kiekio kraujyje sumažinimui.

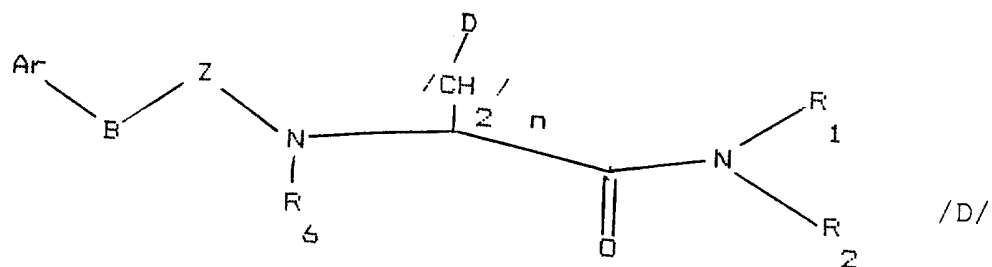
10

Tuo pačiu, Journal of the Chemical Society, 1973, 2532-2534 aprašo, kad 2-morfolino-5-fenil-5-fenilazo-furano druskos persigrupuoja į 3 padėtyje pakeistus 1,5-difenilpirazolus, atitinkančius šią formulę:

15

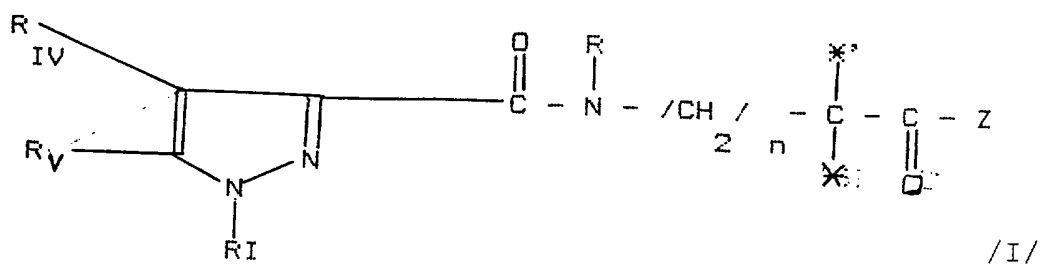


Paraiška patentui W0 Nr. 89/02431 aprašo naujus N-heterociklinius junginius, konkrečiai, pirazolilo, atitinkančius šią formulę:

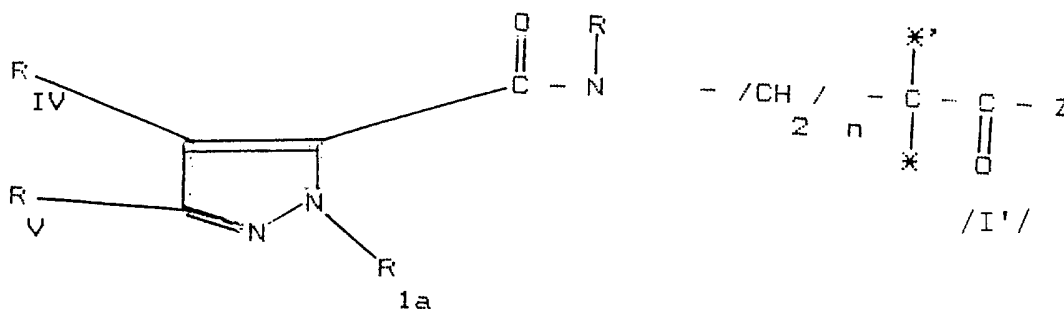


kurioje, pavyzdžiui:

- Ar yra pirazolilas;
- 5 - B yra $/CH_2/m$, čia $m = 0-4$;
- Z yra $-C = 0$; $n = 1-3$;
- R_1 ir R_2 yra vandenilis, alkilas C_1-C_8 arba kartu sukuria ciklinį aminą.
- 10 Šie acilgliutamino arba asparaginės rūgšties amidopirazolo dariniai aprašyti kaip turintys inhibuojančias cholecistokininę savybes.
- 15 Dabartiniu metu atrasta, kad įvairiu būdu pakeisti 3-amidopirazolo dariniai yra efektyvūs centrinės nervų sistemos atžvilgiu, pavyzdžiui, išstumdami tritiam- arba jod-neurotensiną iš jo receptoriaus.
- 20 Tokiu būdu, atitinkamai pagal vieną pateiktą išradimo variantą, jo objektu yra 3-amidopirazolas, atitinkantis /I/ arba /I'/ formulę:

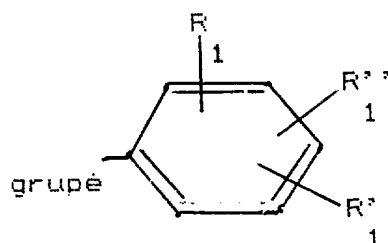


4



kurioje:

- R₁ yra:



Čia R₁, R'₁ ir R''₁ yra nepriklausomai vienas nuo kito vandenilio atomas, halogeno atomas, hidroksilas, linijinė arba išsišakojusi alkilo grupė C₁-C₄, alkoksilo grupė C₁-C₄, trifluormetilo grupė, trifluormetoksigrupė, nitrogrupė, karboksilo grupė arba amino grupė;

: karboksialkilo arba alkoksikarbonilalkilo grupė, kurioje alkilai yra C₁-C₄ liekanos;

: cikloalkilo grupė, kurioje alkilai yra C₃-C₆ liekanos;

: tetrahidronaftilo grupė;

: piridilo grupė;

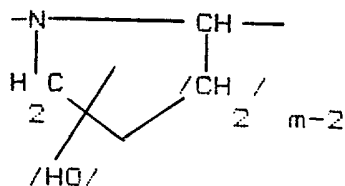
: naftilo grupė, pakeista R₁, R'₁, R''₁, kurie aprašyti anksčiau;

: benzilo grupė, pakeista R₁, R'₁ ir R''₁, kurie aprašyti anksčiau;

- : cinamilo grupė, pakeista, jei būtina, aromatiniam žiede halogenu, hidroksilu arba alkoksigrupe C_1-C_4 ;
- : chinolilo arba izochinolilo grupė, pakeista, jei būtina R_1 , R'_1 ir R''_1 , kurie aprašyti anksčiau;
- : 2-benzotiazolilo grupė;
- : chinoksalinildioninė grupė;
- : 1-ftalazinilo grupė;
- : benzotiadiazolilo grupė;
- : metileno grupė, pakeista 5- arba 6-nare heterocikline grupuote, tokia kaip piridilas arba tienilas;
- R_{1a} yra benzilo grupė, pakeista R_1 , R'_1 ir R''_1 , kurie aprašyti anksčiau;
- R yra vandenilis, linijinis arba išsišakojantis alkilas C_1-C_4 ;
- n prilyginama 0, 1, 2 arba 3;
- arba * yra vandenilis, arba *' yra vandenilis; linijinis arba išsišakojęs alkilas C_1-C_6 ; arilas; aminoalkilas C_1-C_4 ; hidroksialkilas C_1-C_4 ; karboksialkilas, kuriame alkilinė grupė yra C_1-C_4 liekana; acetamidoalkilcisteinas, kurio alkilinė grupė yra C_1-C_4 liekana; guanidino alkilas, kurio alkilinė grupė yra C_1-C_4 liekana; nitroguanidinoalkilas, kurio alkilinė grupė yra C_1-C_4 liekana; cikloalkilas C_3-C_7 ; arilalkilas, kuriame alkilas yra C_1-C_4 liekana ir kuriame arilas, jei būtina, pakeistas halogenu, hidroksilu arba alkilu C_1-C_3 ; heteroarilalkilas, kuriame heteroarilas yra imidazolilas, indolilas, nepakeistas arba pakeistas

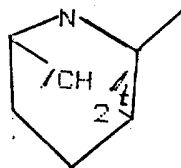
alkilu C_1-C_4 , hidroksilu arba alkoksi grupe C_1-C_4 , ir kuriame alkilas yra C_1-C_4 liekana;

- arba, kai n lygus nuliui, $*$ yra vandenilis, o nagrinėjami kartu $*$ ir $-N-R$ sukuria ciklą, nepakeistą arba pakeistą hidroksilu, atitinkanti formulę:



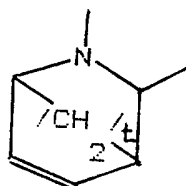
čia $m = 2, 3$ arba 4

arba ciklą, atitinkanti šią formulę:



čia $t = 1$ arba 2

arba ciklą, atitinkanti šią formulę:



čia $t = 1$ arba 2

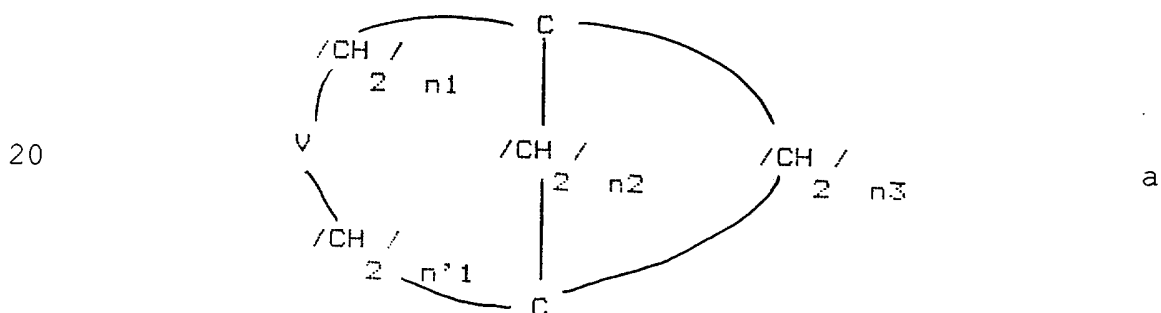
arba indolinilo, perhidroindolo, 4, 5, 6, 7-tetrahidrotieno/2,3-c/-pirid-6-il ciklą;

- arba $*$ ir $*$ yra nepriklausomai vienas nuo kito alkilas C_1-C_4 ; cikloalkilas C_3-C_6 ; fenilas;

- arba * ir *' surišti ir kartu sukuria cikloalkilo grupę su 2-12 anglies atomų, pakeistą, jei būtina, alkilu C_1-C_3 ;

5 - arba *, *' ir anglies atomas, su kuriuo jie surišti, sukuria adamantilų grupę; adamantilų grupę, pakeistą vienu arba dviem metilo grupėmis arba hidroksilu, alkoksi grupe C_1-C_3 ; halogeno atomu; 1-azaadamantilų grupę; chinuklidinilo grupę; 4-piperidilo grupę, N-pakeistą, jei būtina, benzilo grupę; 2,2,6,6-tetrametilpiperidilo grupę; tetrahidronaftilo grupę; tetrahidropiran-4-il arba tetrahidrotiopiran-4-il grupę, 2,3-dihidro-4H-benzopiran-4-il grupę; 2,3-dihidro-4H-benzotiopiran-4-il grupę, atitinkančią a formulę:

15

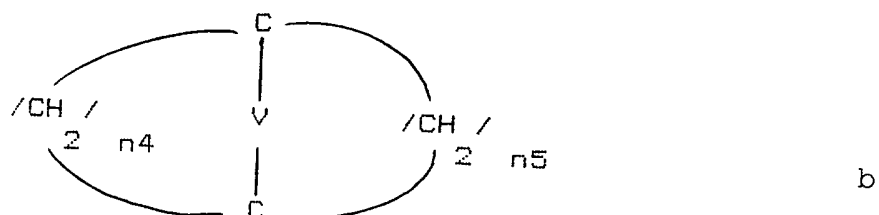


25

kurioje $n_1 = 0, 1$; $n'_1 = 1, 2$; $n_2 = 1$; $n_3 = 2, 3$ ir V yra anglies atomas arba deguonies atomas, be to, ši

30 grupė, atitinkanti a formulę, surišta su grupėmis $-N-$ ir su $-C(O)-Z$, kurios aprašytos anksčiau, per vieno arba kito ciklo anglies atomą, arba grupę, atitinkančią b formulę:

35



kurioje $n_4 = 2, 3, 4$; $n_5 = 2, 3$ ir V yra anglies arba deguonies atomas, be to, ši grupė, atitinkanti b formulę,



5 surišta su grupėmis $-N-R$ ir su $-C(O)-Z$, kurios aprašytos anksčiau, pasitelkus vieno arba kito ciklo anglies atomą; be to, anksčiau nurodytų grupių a ir b ciklai gali būti, jei būtina, pakeisti viename ir/arba kitame cikleose viena arba dviem alkilo grupėmis C_1-C_4 ,
10 o amino rūgštis negali būti alfa - padėtyje prie V, kai V yra deguonis; biciklo/2.2.1/hept-5-en-2-il grupę; 8-oksabiciklo/3.2.1/okt-6-en-3-il grupę; 8-tiabiciklo-/3.2.1/okt-3-il grupę;

15 - arba * yra vandenilis, o *' yra adamantilų grupė; adamantilų grupė, pakeista viena arba dviem metilo grupėmis, hidroksilu, alkoksigrupe C_1-C_3 , halogeno atomu; 1-azaadamantilų grupė; a arba b formulę atitinkančią grupę, kurios aprašytos anksčiau, be to,
20 ryšys tarp šių grupių ir anglies, surištos su $-COZ$ ir $-N-R$, negali būti alfa - padėtyje prie V, kai pastasis yra deguonis;

- Z yra hidroksilo grupė; alkoksi grupė C_1-C_6 ; deguonies
25 atomas, pakeistas karboksilo rūgščių apsaugine grupe, tokia, kaip tret-butilo, benzilo, benzilo, pakeisto halogeno atomu, alkilu C_1-C_6 , trifluormetilu, trifluor-
metoksi arba karboksigrupe; amino grupė; azoto atomas, pakeistas karboksialkilu, kuriame alkilas yra linijinė
30 arba išsišakojusi C_1-C_6 liekana, apribojama tuo, kad jei Z yra azoto atomas, pakeistas, kaip aprašyta anksčiau, ir jeigu $n = 0$, kai $*$ = H, tai *' negali būti grupė;

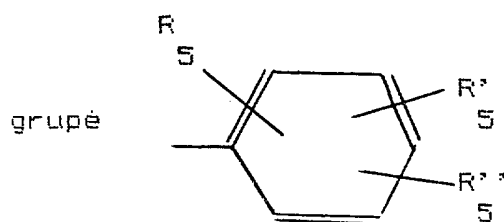


kurioje $x = 1$ arba 2 , o Q yra hidroksilas, amino grupė, laisva arba pakeista dialkilu C_1-C_6 arba alkoksi grupe C_1-C_6 ;

5 - R_{IV} yra vandenilio atomas, halogeno atomas arba C_1-C_6 alkilas;

- R_V yra:

10



15 Čia R_5 , R'_5 ir R''_5 yra nepriklausomai vienas nuo kito vandenilio atomas, halogeno atomas, linijinis arba išsišakojęs alkilas C_1-C_4 , hidroksilas, alkoksigrupė C_1-C_4 , nitrogrupė, trifluormetilas, trifluormetoksigrupė, ciano grupė, amino grupė, karboksilas, karboksialkilas C_1-C_4 arba fenilas;

20

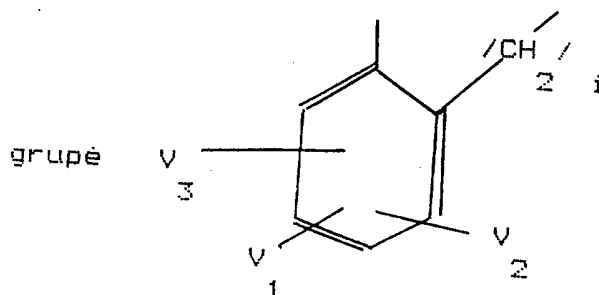
- naftilo grupė, nepakeista arba pakeista alkilu C_1-C_4 ;

- piridilo grupė;

- stirilo grupė, nepakeista arba pakeista alkilu C_1-C_4 ;

25 - arba R_{IV} ir R_V , nagrinėjamos kartu, yra:

30



35 kurioje fenilo grupė 5 padėtyje pakeista pirazolu, o grupė $-CH_2/i-$, kurioje $i = 1$ iki 3 , pakeičia 4 padėtyje pirazolą; V_1 , V_2 ir V_3 pakeičia benzeno žiedą ir yra ne-

priklausomai viena nuo kitos vandenilis, halogenas arba hidroksilo grupė; arba viena galimų jo druskų su organinėmis arba mineralinėmis rūgštimis arba su mineraliniais arba organiniais pagrindais.

5

Pateiktame aprašyme terminas "arilas" suprantamas kaip aromatiniai ciklai, tokie kaip, pavyzdžiui, fenilas.

10

Kai /I/ arba /I'/ junginiai turi asimetrinę anglį, tai dalį išradimo sudaro enantiomerai.

15

Kai /I/ arba /I'/ junginiai turi grupę, atitinkančią a arba b formulę, tai cikloalifatinės amino rūgštys apimtas, kurioms amino funkcija alifatinės ciklinės sistemos atžvilgiu yra endo-padėtyje, tai ir tas, kurių amino funkcija alifatinio ciklo atžvilgiu yra egzopadėtyje.

20

Atitinkamų pateikto išradimo /I/ ir /I'/ formulių produktų galimos druskos apima ne tik mineralinių arba organinių rūgščių druskas, kurios užtikrina atsiskyrimą arba tinkamą /I/ arba /I'/ formulių junginių kristalizaciją, tokių, kaip pikrino rūgštis arba oksalo rūgštis, bet ir druskas, kurios yra farmaciškai tinkamos, tokias, kaip chlorhidratą, bromhidratą, sulfatą, hidrosulfatą, dihidrofosfatą, metansulfonatą, metilsulfatą, maleatą, fumaratą, 2-naftalinsulfonatą.

25

30

/I/ arba /I'/ formulių produktų galimos druskos apima katijonines druskas, pavyzdžiui, šarminių arba šarminių žemės metalų druskas, tokias kaip natrio, kalio, kalcio druskas, be to, natrio druska yra geriausia, kai nurodytas, /I/ arba /I'/ formulę atitinkantis produktas turi karboksirūgšties grupę.

35

Išradimą atitinkanti speciali junginių klasė yra suformuojama iš /I/ arba /I'/ formules atitinkančių jun-

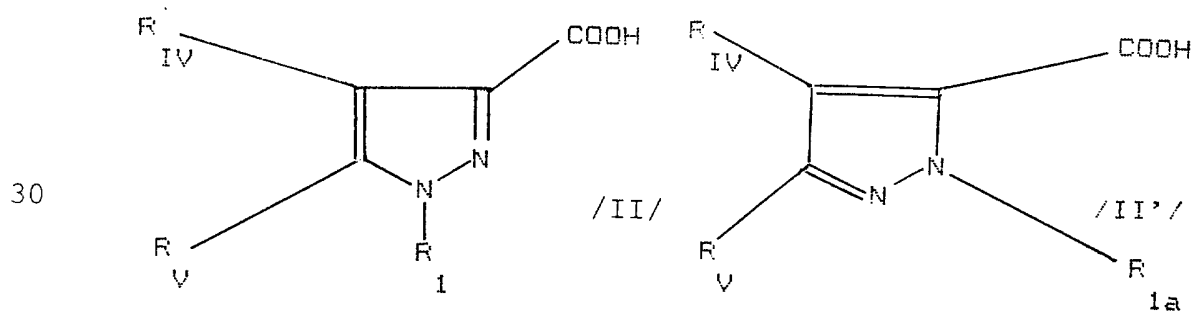
ginių, kuriuose R_1 yra arba naftilo grupė, arba fenilo grupė, pakeista R_1 , R'_1 ir R''_1 , kurie aprašyti anksčiau, be to, kiti pakaitai yra aprašyti anksčiau.

- 5 Kita išradimą atitinkanti tinkamiausia junginių grupė yra suformuota iš /I/ arba /I'/ formules atitinkančių junginių, kuriuose R_v yra naftilo grupė arba fenilo grupė, pakeista R_5 , R'_5 ir R''_5 , kurie aprašyti anksčiau, be to, kiti pakaitai yra aprašyti anksčiau. Dažniausiai ir geriausia, kai R_5 , R'_5 ir R''_5 yra vandenilis arba alkoksi grupė C_1-C_4 .

- 15 Kita atitinkanti išradimą tinkamiausia junginių grupė apima /I/ arba /I'/ formulių junginius, kuriuose R , Z , n , R_{IV} ir R_v yra aprašyti anksčiau, čia * ir *' ir anglies atomas, su kuriuo jie sujungti, suformuoja adamantilų grupę, a formulės grupę arba b formulės grupę, aprašytas anksčiau.

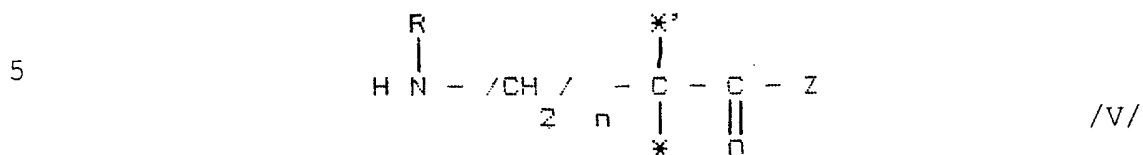
- 20 Atitinkamai pagal kitą aspektą pateiktas išradimas apie junginių, atitinkančių /I/ arba /I'/ formules, gavimo būdą, besiskirianti tuo, kad pirazolokarboksirūgšties funkciniai dariniai atitinka formulę /II/ arba formulę /II'/:

25



- 35 čia R_1 , R_{IV} , R_v ir R_{1a} yra aprašyti anksčiau, bei apdorojami amino rūgštimi, apsaugota, jei būtina, ap-

sauginėmis grupėmis, įprastomis peptidinei sintezei, atitinkančia formule:



10 čia R, n, *, *' ir Z yra aprašyti anksčiau, arba, jei tai būtina, yra pakeisti.

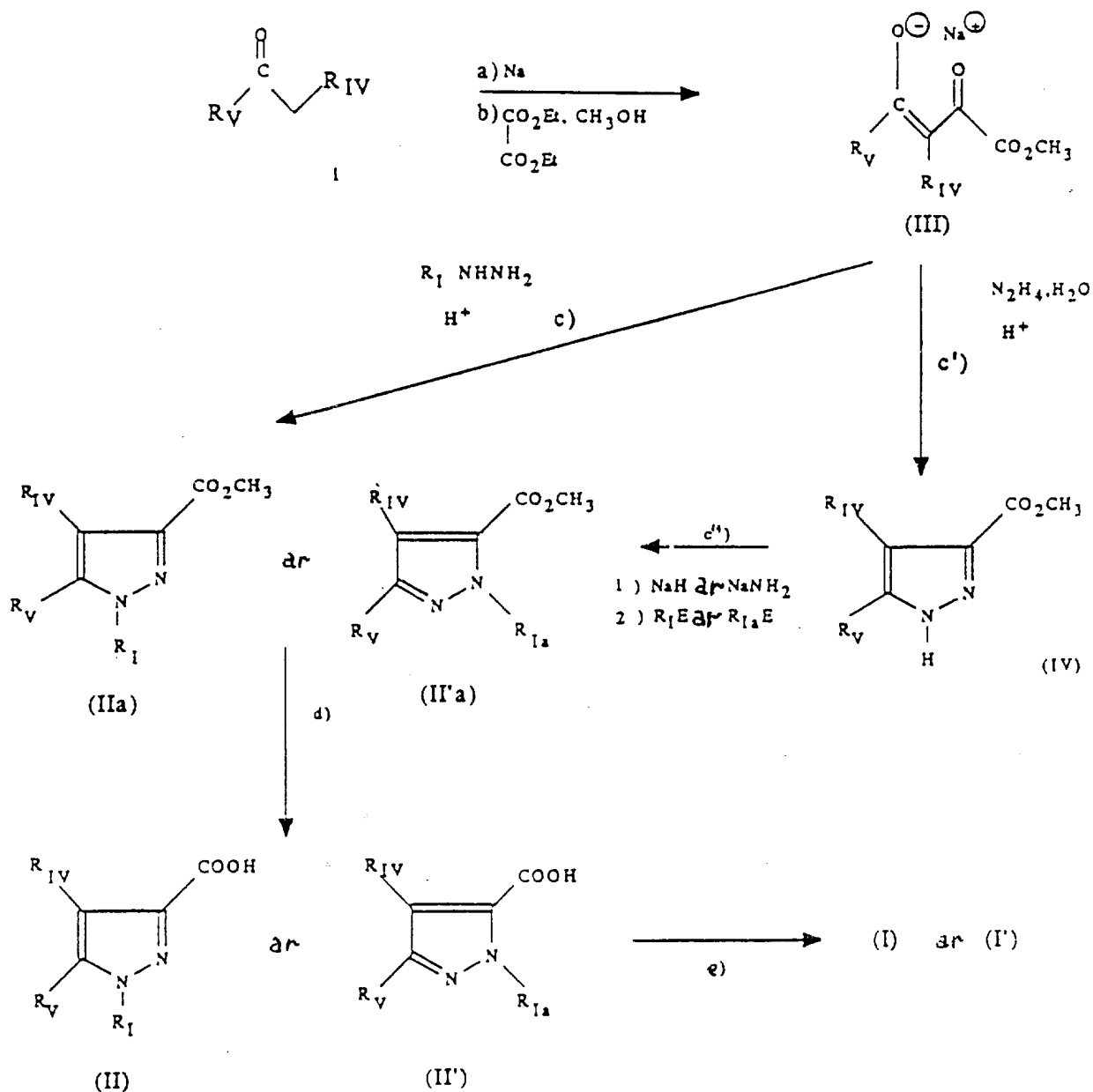
Pirazolkarboksirūgšties funkcinių darinių, atitinkančių /II/ ir /II'/ formulę, galima naudoti rūgšties chloranhidridą, anhidridą, mišrų anhidridą, esterį, aktyvuotą esterį, pavyzdžiui, p-nitrofenilo esterį arba laisvą rūgštį, laiku aktyvuotą, pavyzdžiui, pasitelkus N,N-dicikloheksilkarbodiimidą arba pasitelkus benzo-triazolil-N-oksitris-/dimetilamino/-fosfonio heksafluor-fosfatą (BOF).

20 Siekiant gauti atitinkamas laisvas rūgštis, nuo tokiu būdu gautų /I/ ir /I'/ junginių, jei būtina, gali būti nuimta apsauga.

25 Esteriai /IIa/ ir /II'a/, anksčiau aprašytų karboksirūgščių /II/ ir /II'/ pirmtakai, yra sintezuojami, pasinaudojant metodu, aprašytu Chem, Pharm, Bull, 1984, 32, 4, 1577.

30 Junginių /I/ arba /I'/ gavimo būdas, pasitelkus esterius /IIa/ ir /II'a/, pateiktas sekančioje schemoje:

1 schema

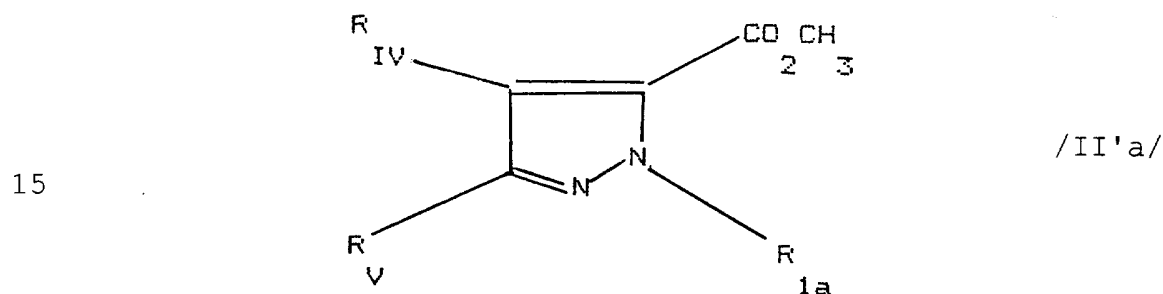


5 Pirma stadija a) apima ketono natrio anoliatų gavimą, atitinkančių 1 formulę, kurioje R_V ir R_{IV} yra aprašyti anksčiau, ir kurie yra veikiami ekvimoliniu etil-oksalo kiekiu (stadija b)) alkoholyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, metanolis, atitinkamai pagal L. CLAISEN, Ber., 1909, 42, 59. Po nusodinimo etilo eteriye filtruojant išsiskiria natrio enoliatai (III).

10

Tokiu būdu gauti natrio enoliatai (III) ir hidrazino arba hidrazino darinių $R_1\text{-NHNH}_2$ perteklius yra šildomi iki susiformuos acto rūgšties flegma (stadija c)).

5 Tuo atveju, jei R_1 yra pakeista benzilo grupuotė arba nepakeista R_{1a} grupė, tai, kondensuojantis benzilhidrazinui su (III) junginiais, gaunamas kintamos sudėties junginių /IIa/ ir jo izomero /II'a/ mišinys (priklausomai nuo pakaitų R_v prigimties ir padėties),
10 atitinkantis šią formulę:



čia R_{1a} , R_{IV} ir R_v yra aprašyti anksčiau.

20 Vėliau du izomerai /IIa/ ir /II'a/ gali būti atskirti chromatografijos kolonėlėje metodu. Po esterių muilimo reakcijos gaunamos švarios izomerinės rūgštys, kurios priverčiamos reaguoti, pavyzdžiui, su sulfinilchloridu. Po to vykdoma rūgščių chloranhidrido kondensacija su /V/ formulės aminorūgštimis, kad gauti
25 atitinkančius išradimą junginius /I/ ir /I'/ (stadija e)).

Būdo variantas tuo atveju, kai R_1 yra benzilo arba cinamilo grupė, sudaryta iš nepakeisto hidrazino ir
30 /III/ junginio kondensacijos (stadija c')), siekiant gauti 1H-pirazolo darinį (IV), kuris vėliau pakeičiamas, dalyvaujant NaH arba NaNH_2 , R_1E arba $R_{1a}E$ grupe (stadija c')), čia E yra atskylanti grupė, tokia, kaip halogenas, p-toluolsulfoniloksigrupė (toziloksigrupė arba metansulfoniloksigrupė (meziloksigrupė)).
35

3-amidopirazolo dariniai /I/ ir /I'//, t.y. išradimo objektai, gaunami vėliau, remiantis pirazolo rūgštimis, kai, veikiant šarminiam agentui, tokiam kaip, pavyzdžiui, kalio hidroksidas (etapas d)) su vėlesniu parūgštinimu, esterių dariniai /IIa/ ir /IIa'// virsta į juos atitinkančias /II/ ir /II'// rūgštis.

Atitinkamai /I/ ir /I'// formulių junginiai gaunami taip, kaip aprašyta anksčiau.

Jei aminorūgštis kaip pakaitą turi hidroksilo grupę, tai pastaroji, atitinkamai pagal įprastinį metodą, gali būti apsaugota paprastai tam naudojama O-apsaugine grupe su vėlesniu apsaugos nuėmimu.

Kai /I/ arba /I'// formulės produktas yra šarminio pobūdžio ir yra gaunamas laisvos bazės forma, tai druskų susidarymas vyksta apdorojant išrinkta rūgštimi organiniame tirpiklyje. Laisvą bazę, ištirpintą, pavyzdžiui, alkoholyje, tokiam, kaip izopropanolis, apdorojus išrinktu rūgšties tirpalu tame pačiame tirpiklyje, gaunama atitinkama druska, kuri išskiriama atitinkamai pagal įprastus metodus. Tokiu būdu gaunamas, pavyzdžiui, chlorhidratas, bromhidratas, sulfatas, hidrosulfatas, dihidrofosfatas, metansulfonatas, metil-sulfatas, oksalatas, maleatas, fumaratas, 2-naf-talinsulfonatas.

Kai /I/ arba /I'// formulę atitinkantis junginys turi šarminę funkciją ir išskiriama viena jo druskų, pavyzdžiui, chlorhidrato arba oksalato forma, tai laisva bazė gali būti gauta, neutralizuojant nurodytą druską mineraline arba organine baze, tokia kaip natrio hidroksidas arba trietilaminas, arba šarminio metalo karbonatu arba bikarbonatu, tokiau kaip natrio arba kalio karbonatas arba bikarbonatas.

Kaip produktas, atitinkantis /I/ arba /I'/' formulę, turi rūgšties grupę, tai tokiu būdu gautas junginys pagal klasikinius metodus gali būti paverstas į metalo druską, konkrečiai, šarminio, tokio kaip natriis, arba žemės šarminio, tokio kaip kalcio metalo druską.

Atitinkamai pagal išradimą /I/ arba /I'/' junginiai buvo biocheminių bandymų objektas.

Tie patys /I/ arba /I'/' junginiai ir jų druskos išstumia esant koncentracijoms, mažesnėms nei mikromolis, neurotensiną (jodintą TyR³) iš jūrų kiaulytės galvos smegenų žievėje esančių receptorių atitinkamai pagal metodą, aprašytą SADOUL J.L. et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, 1984, 120, 3, 812-819.

Šio išradimo junginiai yra mažai toksiški; konkrečiai, jų žemas toksiškumas suderinamas su jų, kaip vaistų, naudojimu. Tokiam naudojimui žinduoliams įvedamas junginio, atitinkančio /I/ arba /I'/' formulę arba vienos jo farmaciškai tinkamos druskos efektyvus kiekis.

/I/ arba /I'/' junginiai yra pirmi potencialūs sintetiniai medikamentai (ne peptidiniai), sugebantys susirišti su neurotensino receptoriais, kurie gali būti naudingi patologinėse būsenose, susietose su dopaminerginių sistemų disfunkcija, tokių kaip, pavyzdžiui, antipsichotinių /D.R. HANDRICH et. al., Brain Research, 1982, 231, 216-221 ir C.B. NEMEROFF, Biological Psychiatry, 1980, 15-2, 283-302/. ir esant širdies-kraujagyslių arba skrandžio-žarnų sistemų sutrikimams.

Tokiu būdu, atitinkamai pagal kitą išradimo aspektą, jo objektas yra farmacinės kompozicijos, kuriose aktyvūs komponentai yra junginiai, atitinkantys /I/ arba /I'/' formulę arba jų galimos farmaciškai tinkamos druskos.

Pagal pateiktą išradimą farmacinėse kompozicijose oraliniam, poliežuviniam, į raumenis, į veną, transderminiam arba rektaliniam įvedimui aktyvūs komponentai gyvūnams ir žmonėms gali būti įvesti vienkartinį
5 įvedimo formų pavidalu, mišinyje arba su klasikiniiais farmaciniais nešikliais. Atitinkamos vienkartinės įvedimo formos apima oralinio būdo formas, tokias kaip tabletės, želatininės kapsulės, milteliai, granulės ir oraliniai tirpalai arba suspensijos, poliežuvinio ir
10 per burną įvedimo formas, po oda, į raumenis arba į veną įvedimo formas ir rektalinio įvedimo formas.

Kad pasiekti pageidaujamą efektą, aktyvaus komponento dozė gali būti tarp 1 ir 1000 mg per dieną, geriausia,
15 jei tarp 2 ir 500 mg.

Kiekviena vienkartinė dozė kombinacijoje su farmaciniu nešikliu gali turėti aktyvaus komponento nuo 1 iki 250 mg, geriausia nuo 2 iki 125 mg. Ši vienkartinė dozė gali
20 būti įvesta 1-4 kartus per dieną.

Kai ruošiama kieto pavidalo kompozicija tablečių forma, tai aktyvusis komponentas sumaišomas su farmaciniu nešikliu, tokiu kaip želatina, krakmolas, laktozė, magnio
25 stearatas, talkas, gumiarabikas arba analogiškais. Tabletes galima padengti sacharozės arba kitų atitinkamų medžiagų apvalkalu arba jas galima apdoroti tokiu būdu, kad jos turėtų pratęstą arba sulėtintą veikimą ir nepertraukiamai išlaisvintų iš anksto nu-
30 statytą aktyviojo komponento kiekį.

Aktyvųjį komponentą sumaišydami su tirpikliu ir gautu mišiniu užpildydami minkštas arba kietas želatinines kapsules, gauname preparatą želatininėse kapsulėse.

35

Preparatas, pagamintas kaip sirupas arba eleksyras, gali būti sudarytas iš aktyviojo komponento su pasal-

dintoju, geriausiai, jei nekaloringu, su metilparabenu ir propilparabenu, suteikiančiais antiseptines savybes, su skonio agentu bei atitinkamu dažu.

5 Milteliai ir granulės, disperguojančios vandenyje, gali turėti aktyvųjį komponentą mišinyje su dispergavimo agentais, tokiais kaip polivinilpirolidonu ir panašiais, o taip pat su pasaldintojais arba skonio korektoriais.

10

Oraliniam įvedimui naudojamos žvakės, kurios paruošiamos pasitelkus surišančias, besilydančias prie rektalinę temperatūros, medžiagas, pavyzdžiui, kakavos aliejų arba polietilenglikolius.

15

Parenteraliniam įvedimui naudojamos vandeninės suspensijos, druskiniai izotoniniai tirpalai arba sterilūs tirpalai, tinkami injekcijai, turintys dispergavimo agentus ir/arba drėkinančius agentus, farmaciškai suderinamus, pavyzdžiui, propilenglikolį arba butilenglikolį.

20

Aktyvusis komponentas sudėtyse gali būti mikrokapsulių formoje, jei būtina, su vienu ar keliais nešikliais arba priedais.

25

Pateikti pavyzdžiai iliustruoja išradimą jo neapribodami.

30

Kristalinių produktų lydymosi temperatūros T_{lyd} matavimo momentu buvo nustatytos šildančiajame Koflerio įrenginyje ir yra išreiškiamos Celsijaus laipsniais. Pateiktose lentelėse panaudoti sekantys sutrumpinimai:

CH	cikloheksanas
CH ₂ Cl ₂	dichlormetanas
EtOH	etanolis
Et ₂ O	dietilo eteris
Hx	heksanas
Pn	pentanas
iPr ₂ O	diizopropilo eteris
iPrOH	izopropanolis
AcOEt	etilacetatas
MeOH	metanolis
C*	reiškia asimetrinę anglies konfigūraciją

BMR spektruose naudojami tokie sutrumpinimai:

M	multipletas
S	singletas
BS	platus singletas
D	dubletas
Har	aromatinis H
a	acto
m	meta

5

Tarpinių sintezės junginių gavimas

A. Hidrazino /R₁NHNH₂/ darinių gavimas

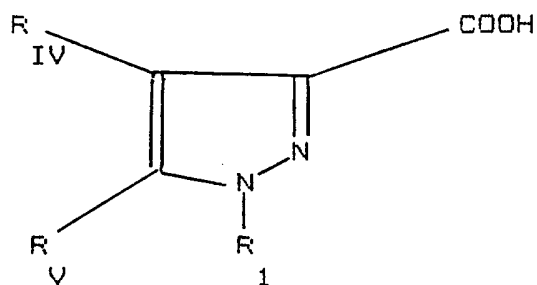
10 Dauguma hidrazino darinių yra komerciniai produktai. Kiti buvo gauti panaudojant žinomus metodus - diazotinant aromatinę aminą su po to sekančiu diazonio druskų redukcija. Kaip pavyzdį galima pateikti gavimą:

15 - 5, 6, 7, 8 - tetrahidro-1-naftilhidrazino pagal R. FUSCO et al., Gazz. Chim. Ital. 1974, 104, 813-817;

- 8 - hidrazinčinolino pagal A. ALBERT et al., J. Chem. Soc., 1967, 1533-1541;

-5-hidrazinčinolino ir 5-hidrazinizochinolino pagal
M.G. FERLIN et al., //Farmaco, 1989, 44 (12), 1141-1155.

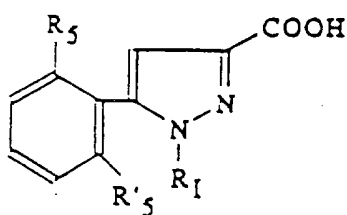
B. Pirazolkarboksirūgščių gavimas /II/:



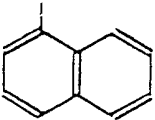
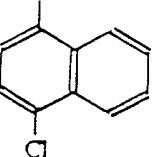
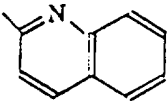
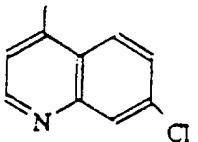
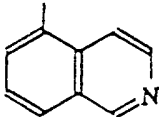
Gavimo būdas aprašytas anksčiau.

Toliau pateikta lentelė A kaip pavyzdį (neapribojanti)
parodo bendras /II/ formulės rūgščių charakteristikas.

A lentelė



R_1	R_5	R'_5	$T_{lyd}, ^\circ C$
	OCH_3	OCH_3	202
	CH_3	CH_3	>260
	OCH_3	OCH_3	211

	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	262
	OCH ₃	OCH ₃	220
	OCH ₃	OCH ₃	241
	OCH ₃	OCH ₃	>260
	OCH ₃	OCH ₃	>260 (skilimas)

C. Amino rūgščių gavimas

5 Nekomerciniai produktai, gaunami atitinkamai pagal sintezę, nurodytą STRECKER (Ann., 75, 27, 1850) arba atitinkamai pagal sintezę, nurodytą H. T. BUCHERER et. al., J. Pract. Chem. 1934, 141, 5, su vėlesne hidrolize aminorūgščių gavimui, pavyzdžiui, 2-amino-2-adamantan-

10 karboksirūgštis gaunama pagal H. T. NASANTA et. al., J. Med. Chem., 1973, 16 (7), 823/

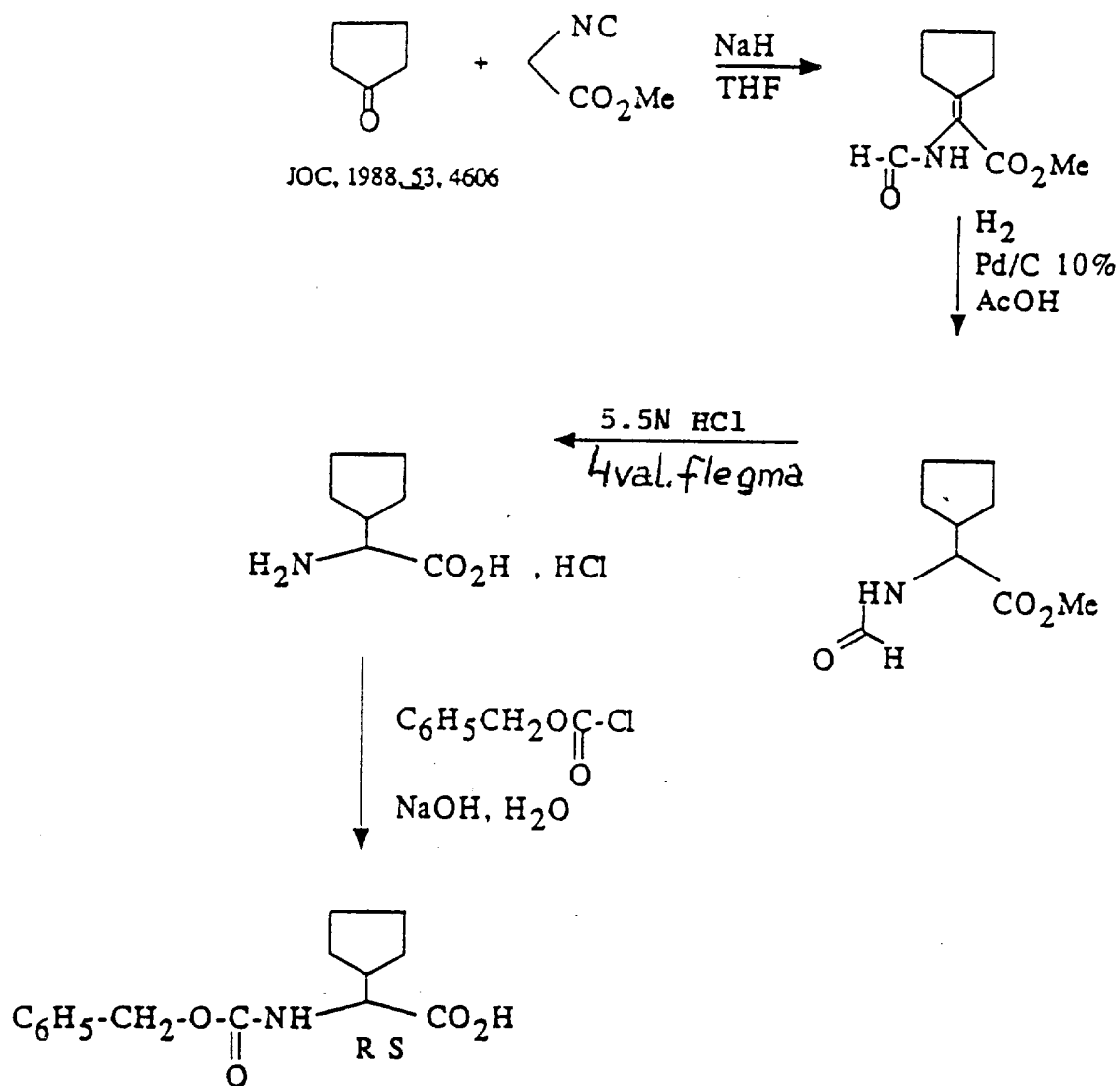
α -aminocikloalkankarboksirūgštys gaunamos pagal J. V. TSANG et. al., J. Med. Chem., 1984, 27, 1663.

15 (R)- ir (S)- ciklopentilglicinai, gaunami skylant benziloksikarbonilciklopentilglicinui.

1) Raceminio benziloksikarbonilciklopentilglicino gavimas.

Šis junginys gaunams pagal 2 schema:

2 Schema



5

2) (RS)-Ciklopentilglicino chlorhidratas.

80% NaH (1,8 g) ištirpina bevandeniam THF (50 ml).
 Maišydami įlašina ciklopentanono (4,2 g) ir metilizo-
 ciano acetato (5 g), esančio THF (50 ml) mišinį. Baigus

10

lašinti, paliekama 2 valandoms. Ataušina iki 5°C temperatūros ir lėtai papildo vandeniniu 10% acto rūgšties /50 ml/ tirpalu. THF išgarina vakuume. Likutį vandenyje ekstrahuoja chloroformu /3x120 ml/. Džiovinama virš Na₂SO₄ ir koncentruoja vakuume. Likutį užpila pentanu, filtruoja ir perplauna pentanu.

Kieta medžiaga /7,6 g/ tirpinama acto rūgštyje (100 ml). Pridedama paladžio virš anglies (10% Pd) (3 g) ir maišoma, atmosferos slėgyje ir kambario temperatūroje, vandenilio atmosferoje 24 valandas (sugeriamas vienas vandenilio litras). Filtruojama per celitą, keletą kartų perplaunama acto rūgštimi. Išgarinama vakuume. Likutis užpilamas 5,5 N chlorvandenilio rūgštimi (70 ml). Šildoma 4 valandas virinant su grįžtamu šaldytuvu. Koncentruojama iki sausumo ir likutis azeotropiškai keletą kartų veikiamas toluenu ir džiovinamas vakuume. Gauna laukiamą produktą.

m = 7,2 g

BMR D₂O: 8H prie 1,6/M, ciklo CH₂/; 1 H prie 2,20 /M, ciklo CH/; 1H prie 3,80/D, J = 7 CHCO₂ H/; 3H prie 8,60 (BS, NH₃⁺).

3) Acilinimas benzilchlorformiatu.

(RS)-Ciklopentilglicino chlorhidratą (7,2 g) ištirpina 2 N natrio hidroksido /65 ml/ tirpale. Aušindami iki 5°C temperatūros įlašina benzilchlorformiato /8,5 g/ tirpalo THF (30 ml). Maišoma visą naktį kambario temperatūroje. Aušinama lede. Parūgštinama koncentruota HCl iki pH = 2 /T ≤ 5°C/. Ekstrahuoja chloroformu, organinę fazę džiovinama ir išgarina. Likutį išskiria pentane. Gauna (RS)-benziloksikarbonilciklopentilgliciną.

$T_{lyd} = 110^{\circ}\text{C}$.

4) Benziloksikarbonilciklopentilglicino skilimas

5 Ištirpina benziloksikarbonilciklopentilgliciną (5,54 g) absoliučiam etanolyje (65 ml). Prideda (-)-(1R,2S)-1,2-difenil-1-etanol-2-aminą, gautą pagal J. WEIJLARD et. al., J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 1216. Pašildo iki ištirpimo. Nakčiai palieka nusistovėti ir filtruoja.
10 Gauna 2,8 g druskos / $T_{lyd} = 175^{\circ}\text{C}$ /. Motininius tirpalus saugo.

Gauta druska užpilama vandeniu /20 ml/, HCl /30 ml/ ir eteriu /100 ml/. Maišo iki ištirpimo. Organinė fazė
15 atskiriama, džiovinama, išgarinama. Gauna benziloksikarbonilciklopentilgliciną, kuri iš karto apdoroja koncentruota HCl /15 ml/, AcOH /15 ml/. Trijų valandų laikotarpyje šildo su grįžtamuoju šaldytuvu. Visiškai išgarinama. Likutis užpilamas sausu eteriu, filtruojamas ir džiovinamas. Gauna /S/ - ciklopentilglicino chlorhidratą.
20

$[\alpha]_D^{25} = +10,4^{\circ}$ ($c = 0,5$ N HCl).

25 $m = 0,6$ g

Motininiai tirpalai visiškai išgarinami ir užpilami vandeniu (50 ml), HCl (60 ml), Et₂O (300 ml). Išmaišoma, viskas ištirpsta. Eterinė fazė atskiriama,
30 džiovinama ir išgarinama. Išskiria benziloksikarbonilciklopentilgliciną (4,3 g), perneša jį į absoliutų etanolį (50 ml), su (+)-(1S,2R)-1,2difenil-1-etanol-2-aminu /3,30 g/. Šildo iki ištirpimo, nakčiai palieka ramybėje, filtruoja. Gauna 4,15 g druskos.
35

$T_{lyd} = 175^{\circ}\text{C}$.

Ši druska užpilama vandeniu (20 ml), N HCl (40 ml), eteriu (200 ml). Išmaišoma. Eterinė fazė džiovinama, išgarinama, vėliau likutis apdorojamas koncentruota HCl (10 ml), acto rūgštimi (100 ml). Trijų valandų laikotarpyje mišinys šildomas su grįžtamuoju šaldytuvu, koncentruojamas vakuume, užpilamas bevandeniu eteriu, kad gautų /R/ - ciklopentilglicino chlorhidratą.

m = 1,2 g.

$[\alpha]_D^{25} = -10,5$ (c = 0,85, N HCl)

R-ciklopentilglicino optinis grynumas

Anksčiau gautus 0,10 g chlorhidrato ištirpinama absoliučiamame metanolyje. Ataušina iki -40°C temperatūros, prideda 0,5 ml tionilchlorido ir palieka mišinį 24 valandų laikotarpyje kambario temperatūroje. Koncentruoja vakuume, likutį užpila bevandeniu chloroformu (20 ml), prideda trietilaminą /0,2 ml/ ir /S/-fenilmetilizocianatą /0,074 ml/. 24 valandų laikotarpyje palieka, po to chloroformą išgarina. Likutis chromatografuojamas silikagelyje, eliuentas - etilacetatas. Švarių frakcijų koncentravimas duoda 0,1 g metilo esterio.

BMR spektras CDCl_3 rodo apie 3,8 ppm dviejų signalų buvimą dėl $-\text{CO}_2\text{CH}_3$. Integravimas parodo, kad silpniausias signalas sudaro 4%, o stipriausias signalas - 96%.

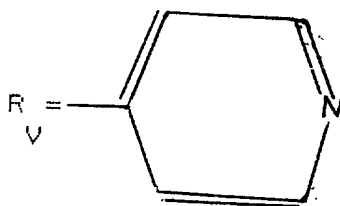
Tokiu būdu enantiomerinis perteklius lygus 92%.

Taip pat galima gauti stereospecifiniu atitinkamų raceminių N-acetilintų darinių enzimatinio hidrolizės būdu R arba S konfigūracijos cikloalkil- α -amino rūgštis pagal HILL et. al., J. Org. Chem. 1965, 1321.

1 pavyzdys.

(S)-2-(/1-Fenil-5-(4-piridil)-3-pirazolil/karbonil-amino)-4-metilpentano rūgšties metilo esteris.

/I/: R = H; n = 0; *' = H; * = -CH₂-CH-/CH₃/₂; Z = OCH₃;
R_I = C₆H₅; R_{IV} = H;



0,35 g 1-Fenil-5-/4-piridil/-3-pirazolkarboksirūgšties ištirpinama 5 ml dimetilformamido, dalyvaujant 0,45 ml diizopropiletilamino /DIPEA/ ir 0,59 g benzotriazolil - N-oksi-tris(dimetilamino)-fosfonio heksafluorfosfato (BOF). Po to pridedama 0,23 g /1 ekvivalentas/ (S-) leicino metilo esterio chlorhidrato, ištirpinto 0,4 ml DIPEA, ir reakcijos mišinys paliekamas per naktį, esant kambario temperatūrai. Tirpikliai koncentruojami vakuume, liekanti alyva ekstrahuojama dichlormetanu, šis tirpalas perplaunamas vandeniu, po to natrio bikarbonato tirpalu ir vėl vandeniu. Organinė fazė džiovinama virš natrio sulfato, po to koncentruojama vakuume. Likutis chromatografuojamas silikagelyje, eliuentas - etilacetatas.

m = 0,18 g

1 Junginio H BMR spektras: 3 H prie 8,82/M, Har a N ir CONH/; 5H prie 7,50/M, Phe Har/; 3H prie 7,27/Har m N ir pirazolo H₄; 1H prie 4,60/M, α-Leu H/; 3H prie 3,77/S, CO₂ CH₃/; 1H prie 2,00/M, γ-Leu H/; 2H prie 1,70/M, β-Leu H/; 6H prie 1,00/2D, Leu CH₃/.

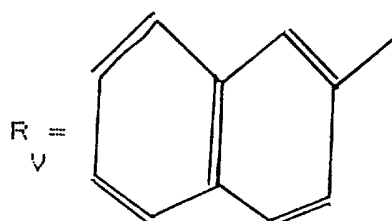
2 pavyzdys

(S)-2-([1-Fenil-5-(2-naftil)-3-pirazolil]-karbonil-amino)-3-fenil-propano rūgštis.

5

/I/: R = H; n = 0; *' = H; * = -CH₂-/CH₆/₅; Z = OH;
R_I = C₆H₅; R_{IV} = H;

10



15 5-(2-Naftil)-1-fenil-3-pirazol-karbonilchlorido gavimas

5 g 5-(2-naftil)-1-fenil-3-pirazol-karboksirūgšties iš-tirpinama 56 ml tolueno ir į šį tirpalą lašina 3,5 ml sulfinilchlorido. Mišinys išyla, esant 90°C tem-peratūrai, 2,5 valandos laikotarpyje, po to koncentruojamas vakuume. Liekanti alyva du kartus užpilama toluenu ir vakuume koncentruojama.

25

m = 5 g

2 junginio gavimas

Į 60 ml 2H natrio hidoksido tirpalą prideda 4,9 g /S/-fe-nilalanino, po to lašina tirpalą, turintį 4 g prieš tai gauto rūgšties chloranhidrido 65 ml tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys paliekamas nakčiai vakuume kambario temperatūroje. Likutis užpilamas vandenyje ir pH iki 1 reguliuojamas, pridedant chlorvandenilinę rūgštį. Tir-palas ekstrahuojamas dichlormetanu ir organinė fazė perplaunama vandeniu, prisotintu natrio chlorido tir-palu, džiovinama virš natrio sulfato, filtruojama ir

koncentruojama vakuume. Likuti perkristalina iš pentano.

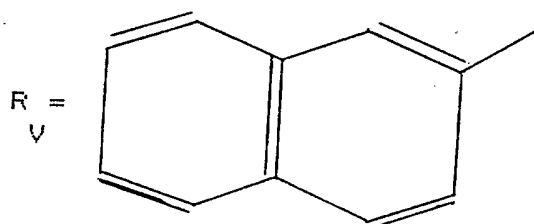
$m = 2 \text{ g.}$

$T_{\text{lyd}} = 226^{\circ}\text{C.}$

3 pavyzdys

(S)-N,N-Dietil-2-(/1-fenil-5-(2-naftil)-3-pirazolil/-karbonilamino)-3-fenilpropanamidas.

/I/: $R = \text{H}; n = 0; *' = 4; * = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5; Z = -\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5/2;$
 $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5; R_{\text{IV}} = \text{H};$



2 g produkto, gauto pagal 2 pavyzdį, 0,88 g dicikloheksilkarbodimido /DCKI/ ir 1,14 g 1-hidroksibenzotriazolo /HOBT/ ištirpina 68 mililitruose tetrahydrofurano ir mišinį maišo 3/4 valandos kambario temperatūroje. Po to prideda 0,4 g dietilamino ir reakcijos mišinį palieka 24 valandas kambario temperatūroje.

Filtruojant atsiskiria dicikloheksilkarbamidas, o motininiai tirpalai koncentruojami vakuume. Likutis chromatografuojamas silikagelyje, eliuentas - etilacetatas. Švaraus produkto frakcijos koncentruojamos vakuume, o likutį perkristalina iš pentano.

$m = 1,46 \text{ g.}$

$T_{\text{lyd}} = 70^{\circ}\text{C.}$

4 pavyzdys

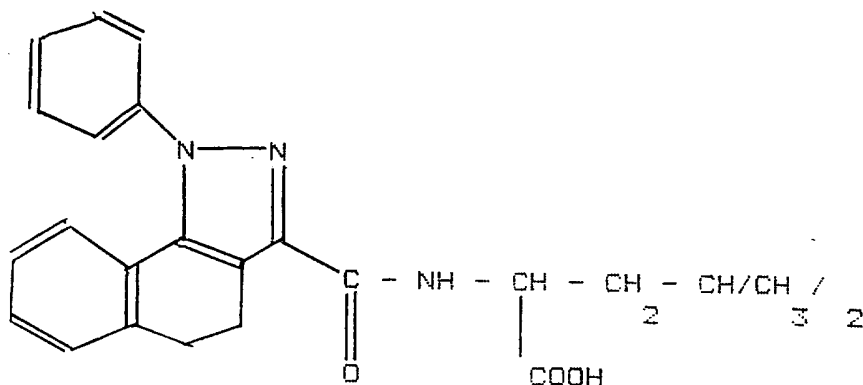
(S)-2-(/1-Fenil-4,5-dihidrobenz(g)indazol-3-il/-karbo-
nilamino)-4-metilpentano rūgštis.

5

/I/:

10

15



A) β -Ketokarbetoksi- α -tetralono natrio druska.

20 Šis tarpinis junginys gaunamas pagal metodą, aprašytą
D. RAMESH et. al., Indian Journal of Chemistry, 1989,
28B, 76-78.

25 B) 1-Fenil-4,5-dihidrobenz[g] indazol-3-karboksirūgšties
etilo esteris.

8,04 g prieš tai gautos natrio druskos ištirpina 100 mi-
lilitrų acto rūgšties. Prideda 3,3 ml fenilhidrazino ir
reakcijos mišinį 8 valandas virina su grįžtamuoju šal-
dytuvu. Ataušintas mišinys supilamas į ledinį vandenį,
30 filtruojant atsiskiria nuosėdos, išplaunama vandeniu, o
po to pentanu.

m = 10,5 g.

35

C) 1-Fenil-4,5-dihidrobenz(g)indazol-3-karboksirūgštis.

5 9,5 g prieš tai gauto produkto ištirpina 100 mililitrų metanolio ir 100 mililitrų vandens. Prideda 4,2 g kalio hidroksido ir reakcijos mišinį virina 5 valandas su grįžtamuoju šaldytuvu. Mišinį supila į ledinį vandenį, po to perplauna etilacetatu. Vandeningą fazę parūgština iki $\text{pH} = 2$, pridėdami chlorvandenilinės rūgšties, filtruojant atskiria likutį, perplauna vandeniu, po to pentanu.

10 $m = 7,3 \text{ g}$.

15 D) 1-Fenil-4,5-dihidrobenz[g] indazol-3-karbonilchloridas.

2,8 g prieš tai gautos rūgšties ištirpina 100-te ml tolueno, po to prideda 2,2 ml sulfinilchlorido ir 5 valandas šildo iki 100°C . Tirpalas koncentruojamas vakuume, pridedama 20 ml tolueno ir koncentruojama vakuume. Tą pačią operaciją pakartoja du sykius.

E) 4 junginys.

25 0,88 g S-leicino ištirpina tirpale, gautame 1,33 g natrio hidroksido ištirpinus 20 mililitrų vandens. Šis tirpalas ataušinamas. Po to į jį prideda 0,99 g prieš tai gauto rūgšties chloranhidrido, ištirpinto 16 mililitrų tetrahidrofurano ir reakcijos mišinį 18 valandų maišo kambario temperatūroje. Tirpalas koncentruojamas vakuume, likutis išpilamas ant ledo ir, pridedant chlorvandenilinę rūgštį, parūgštinamas iki $\text{pH} = 2$, po to ekstrahuojama etilacetatu. Organinė fazė džiovinama virš natrio sulfato, filtruojama ir koncentruojama vakuume. Likutis perkristalinamas iš izopropilo eterio.

35 $m = 1 \text{ g}$

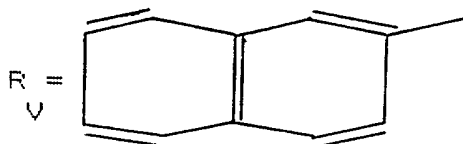
$T_{lyd} = 100^{\circ}C$.

5 pavyzdys.

5 (S)-2-(/1-Benzil-3-(2-naftil)-5-pirazolil/-karbonil-amino)-3-fenil-propano rūgštis.

/I'/: $R = H$; $n = 0$; $*' = H$; $* = -CH_2-C_6H_5$; $Z = OH$;
 $R_{1a} = -CH_2-C_6H_5$; $R_{IV} = H$;

10



15

A) Reaguojant metilo 2-naftoilpiruvatui su benzilhidrazino chlorhidratu, gaunamas tokių esterių mišinys:
 20 1-benzil-5-/2-naftil/-3-pirazolkarboksirūgšties metilo esteris ir 1 benzil-3-/2-naftil/-5-pirazolkarboksirūgšties metilo esteris.

25 Chromatografija silikagelyje leidžia atskirti du izomerus.

Etilacetato/heksano 50:50 (V/V) mišiniu pirmuoju eliuuojamas 1-benzil-5-/2-naftil/-3-pirazolkarboksirūgšties metilo esteris. 1-benzil-3-/2-naftil/-5-pirazolkarboksirūgšties metilo esteris eliuojamas antrojoje
 30 frakcijoje.

B) 1-Benzil-3-/2-naftil/-5-pirazolkarboksirūgštis

35 Įvykus prieš tai gauto esterio muilinimo reakcijai, buvo gauta rūgštis.

C) 1-Benzil-3-/2-naftil/-5-pirazolkarbonilchloridas.

Rūgšties chloranhidridą gauna sulfinilchloridu veikiant prieš tai gautą rūgštį, produkto neišsiskiria.

5

D) 5 junginys.

0,28 g (S)-fenilalanino ištirpina atšaldytame natrio hidroksido tirpale. Po to prideda tirpalo, turinčio 0,3 g prieš tai gauto rūgšties chloranhidrido 5 mililitruose THF, ir palieka reakcijos mišinį 24 valandoms kambario temperatūroje. THF koncentruojamas vakuume, likutis užpilamas vandeniu, neutralizuojamas, pridedant koncentruotą chlorvandenilinę rūgštį. Ekstrahuoja etilacetatu, džiovina virš natrio sulfato ir koncentruoja vakuume. Likutį perkristalina iš cikloheksano.

15

m = 1 g

20 $T_{lyd} = 100^{\circ}\text{C}$.

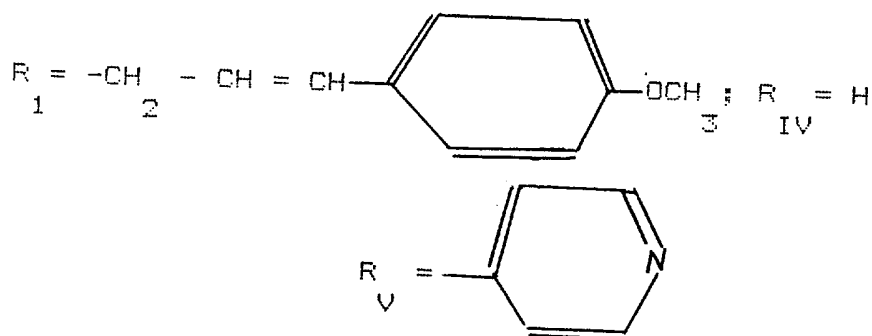
6 pavyzdys.

(S)-2-/(1-(4'-Metoksicinamil)-5-(4-piridil)-3-pirazolil/-karbonilamino)-4-metilpentano rūgšties metilo esters.

25

/I'/: R = H; n = 0; *' = H; * = $-\text{CH}_2-\text{CH}-/\text{CH}_3/_2$; Z = OCH_3 ;

30



A) 1-(4'-Metoksicinamil)-5-(4-piridil)-3-pirazolkarboxi- rūgšties metilo esteris.

5 4,6 g 5-/4-piridil/-1H-pirazol-3-karboksirūgšties me-
tilo esterio ištirpina 60 mililitrų dimetilformamido,
po to prideda 0,63 g 80% natrio hidrido suspensijos
alyvoje ir reakcijos mišinį vieną valandą pašildo iki
40°C. Po to į atšaldytą mišinį pripila 5,2 g 4'-me-
toksicinamilo bromido tirpalą 60 mililitrų dimetil-
10 formamido ir reakcijos mišinį palieka 12 valandų
kambario temperatūroje. Dimetilformamidą koncentruoja
vakuume, likutį užpila vandeniu, ekstrahuoja etil-
acetatu, organinę fazę džiovina virš natrio sulfato,
filtruoja ir koncentruoja vakuume. Likusi alyva chro-
15 matografuojama silikagelyje, eliuentas - etilaceta-
tas/cikloheksanas 50:50 (tūris:tūris). Švaraus produkto
frakcijas koncentruoja vakuume.

m = 2,6 g

20

$T_{lyd} = 118^{\circ}\text{C}$

B) 6 junginys.

25 0,4 g prieš tai gautos rūgšties ištirpina 12 mililitrų
dimetilformamido dalyvaujant 0,63 ml DIPEA ir 0,53 g
BOF. Po to prideda 0,22 g (S)-leicino metilo esterio
hidrochloridą, ištirpintą 0,63 mililtruose DIPEA, ir
reakcijos mišinys paliekamas nakčiai kambario tempe-
30 ratūroje. Dimetilformamidas koncentruojamas vakuume ir
likutis užpilamas vandeniu. Ekstrahuoja etilacetatu,
organinę fazę džiovina virš natrio sulfato, filtruoja
ir koncentruoja vakuume. Likutis sukietėja diizopropilo
eteryje.

35

m = 0,15 g

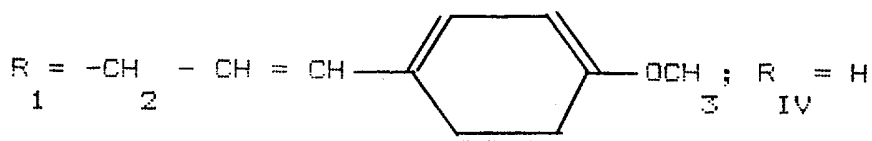
$T_{lyd} = 172^{\circ}\text{C}$

7 pavyzdys.

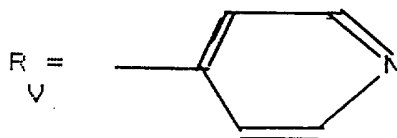
- 5 (S)-2-(3-[1-4'-Metoksicinamil)-5-(4-piridil)-3-pirazolil]-karbonilamino)-3-fenilpropano rūgšties natrio druska.

/I/: $R = H$; $n = 0$; $*' = H$; $* = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; $Z = \text{O}^-\text{Na}^+$

10



15



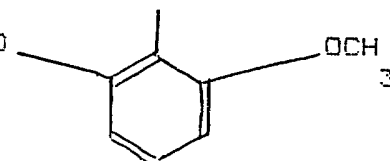
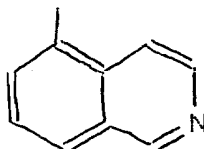
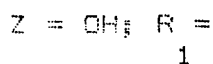
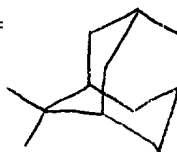
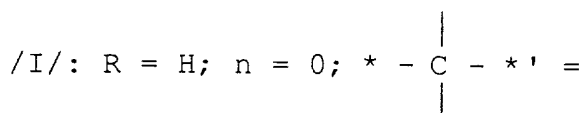
- 20 Sekdami 6 pavyzdžiu, pakeisdami /S/ - leicino metilo esterio hidrochloridą į /S/ - fenilalanino metilo esterio hidrochloridą, gauna metilo esterį, kurį hidrolizuoja iki natrio druskos, padedan: 0,9 natrio hidroksido ekvivalento 10 mililitrų 96° etanolio. Mišinys paliekamas per naktį kambario temperatūroje, 25 koncentruojamas vakuume ir likutis perplaunamas eteriu. Nufiltravus gaunamas 7 junginys.

$T_{lyd} = 137^{\circ}\text{C}$.

- 30 8 pavyzdys.

2-([1-(5-Izochinolil)-5-(2,6-dimetoksifenil)-3-pirazolil]-karbonilamino)-2-adamantankarboksirūgštis.

35



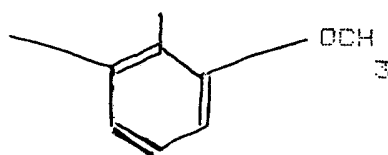
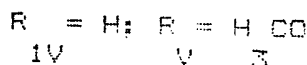
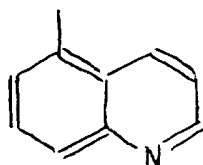
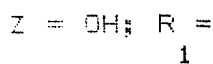
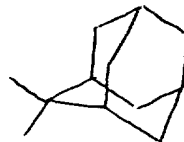
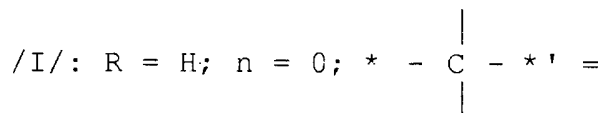
0,75 g 2-amino-2-adamantankarboksirūgštis ištirpina 20 ml-lilitrų piridino. Pridedama 1,4 g 1-5-izochinolinil/-5-/2,6-dimetoksifenil/-3-pirazolkarbonilchlorido, ištir-pinto 20 mililitrų dichlormetano, ir reakcijos mišinys paliekamas nakčiai kambario temperatūroje. Koncen-truojamas vakuumė, likutis užpildomas buferiniu tirpalu su pH = 2, išmaišoma, iškritusios nuosėdos nufilt-ruojamos ir perplaunamos diizopropilo eteriu.

m = 0,4 g

T_{lyd} > 60°C

9 pavyzdys.

2-([1-(5-Chinolinil)-5-(2,6-dimetoksifenil)-3-pirazolil]-karbonilamino)-2-adamantankarboksirūgštis.



25 mililitruose dichlormetano, dalyvaujant 0,1 g Aliuat 336®, ištirpinama 0,23 g 2-amino-2-adamantankarboksirūgštis, 0,5 g 1-/5-chinolil/-5-/2,6-dimetoksifenil/-3-pirazolkarbonilchlorido ir 0,7 g kalio hidroksido.

Per naktį kambario temperatūroje reakcijos mišinį maišo, prideda 0,7 g kalio hidroksido ir 4 valandas vėl maišo. Mišinį filtruoja ir gauna 0,2 laukiamo produkto.

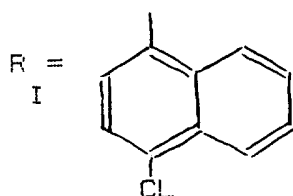
$T_{lyd} > 260^{\circ}\text{C}$

10 pavyzdys.

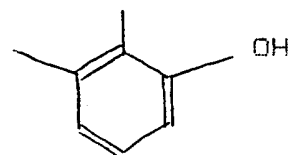
15 (S)-2-([1-(4-Chlor-1-naftil)-5-(2,6-dihidroksifenil)-3-pirazolil]-karbonilamino)heksano rūgštis.

/I/: R = H; n = 0; *' = H; * = $-\text{CH}_2/\text{CH}_3$; Z = OH

20



; R = H; R = HO
IV V



25 0,3 g 2-([1-(4-Chlor-1-naftil)-5-(2,6-dimetoksifenil)-3-pirazolil]-karbonilamino)heksano rūgštis ištirpina 6,7 mililitruose dichlormetano ir aušina iki -70°C temperatūros. Įlašina 5,7 ml boro tribromido, ištirpinto 20 mililitrų dichlormetano, ir reakcijos mišinys 2 valandas paliekamas -70°C temperatūroje. Leidžia pakilti iki kambario temperatūros, po to aušindami prideda 12 ml vandens. Pridedama koncentruoto NaOH iki pH = 14. Vandeninė fazė perplaunama eteriu, pasiekama, kad jos pH = 2, etilacetatu ekstrahuoja, organinę fazę džiovina virš natrio sulfato, filtruoja ir išgarina.

35 Likutį perkristalina iš diizopropileninio eterio.

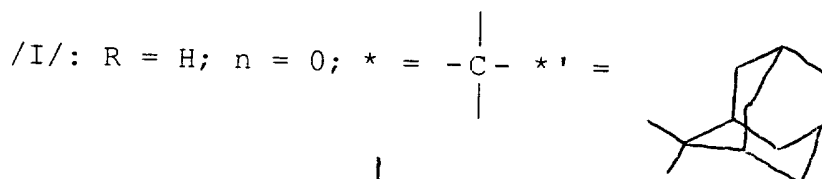
$m = 0,13 \text{ g}$

$T_{\text{lyd}} > 260^{\circ}\text{C}$

5 11 pavyzdys.

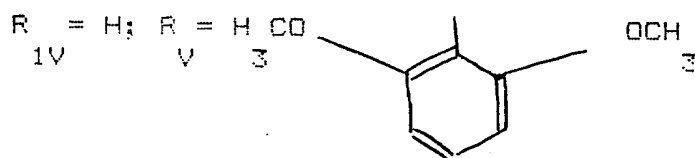
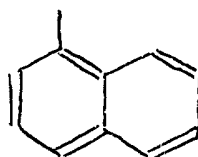
2-([1-(1-Naftil)-5-(2,6-dimetoksifenil)-3-pirazolil]-karbonilamino)-2-adamantankarboksirūgštis

10



15

$Z = OH$; $R =$



20

0,107 g natrio hidroksido 1,36 mililitruose vandens ir 0,51 ml tetrahidrofurano ataušina iki 0°C temperatūros. Viena porcija pridedama 0,52 g 2-amino-2-adamantan-karboksirūgšties, po to įlašina 0,53 g 1-/1-naftil/-5-/2,6-dimetoksifenil/-3-pirazolkarbonil-chlorido, ištirpinto 3 mililitruose tetrahidrofurano. Mišinys paliekamas 10 minučių, po to vėl pridedamas toks pat prieš tai buvusios rūgšties chloranhidrido kiekis 3 ml tetrahidrofurano; tuo pačiu metu pridedama 1,32 ml 2 N koncentracijos natrio hidroksido. Reakcijos mišinys paliekamas 4 dienoms kambario temperatūroje; palaipsniui prideda ledinio vandens, koncentruotos chlorovandenilio rūgšties iki $\text{pH} = 1$ ir likutį nufiltruoja. Kristalai išplaunami diizopropilo eteriu.

35

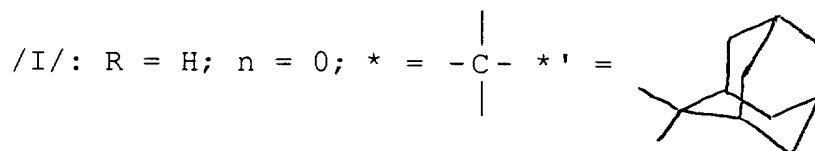
$m = 0,48 \text{ g}$

$T_{\text{lyd}} > 260^{\circ}\text{C}$

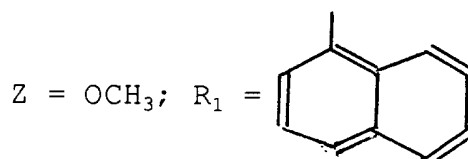
12 pavyzdys.

Metilo 2-([1-(1-Naftil)-5-(2,6-dimetoksifenil)-3-pirazolil] karbonilamino)-2-adamantankarboksilatas.

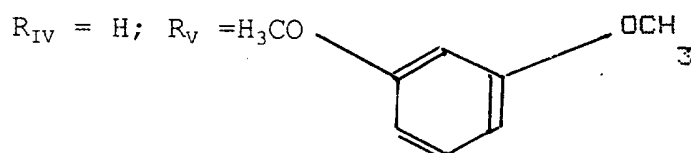
5



10



15



20 0,5 g junginio, gauto 11 pavyzdyje, ištirpinta 34,6 mililitruose bevandenio tetrahidrofurano ir 4 mililitruose dimetilformamido. Prideda 3,5 ml vandens ir 0,208 g cezio karbonato ir reakcijos mišinį palieka 1 valandą kambario temperatūroje. Koncentruoja vakuume
25 ir aceotropiškai distiliuoja su toluenu. Likutis užpilamas 5 ml tetrahidrofurano. Pridedama 0,6 ml metiljodido ir reakcijos mišinys paliekamas vieną valandą kambario temperatūroje. Koncentruojama vakuume, likutis užpilamas vandeniu, išmaišoma ir filtruojant atskiriamos nuosėdos. Nuosėdos perplaunamos vandeniu ir
30 pentanu.

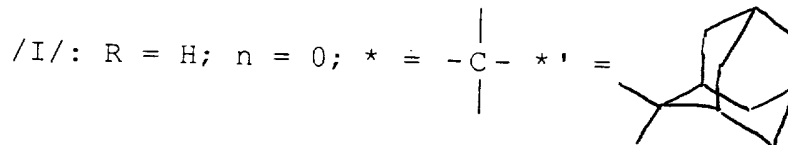
$m = 0,38 \text{ g}$

35 $T_{\text{lyd}} = 242 - 244^\circ\text{C}$

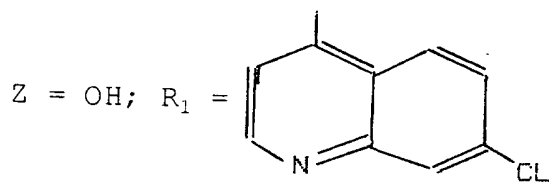
13 pavyzdys.

2-([1-(7-Chlor-4-chinolil)-5-(2,6-dimetoksifenil)-3-pirazolil]-karbonilamino)-2-adamantankarboksi rūgštis.

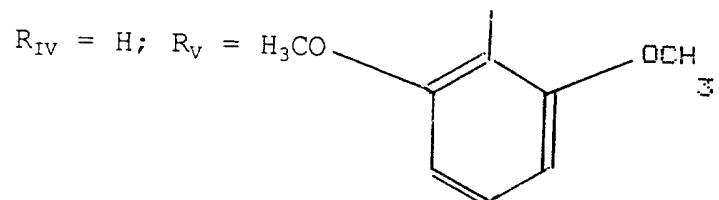
5



10

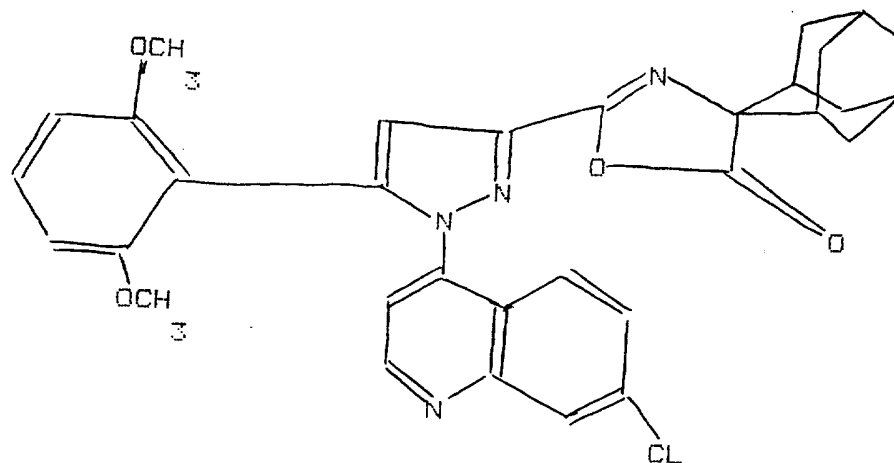


15



20

Darydami pagal 8 pavyzdį, bet pakeisdami rūgšties chloranhidridą 1-/7-chlor-4-chinolil/-5-(2,6-dimetoksi-fenil)-3-pirazolkarbonilchloridu, gauname tarpinį junginį, atitinkantį formulę;



25

kurio lydymosi temperatūra lygi 249°C.

0,1 g šio tarpinio junginio ištirpinama 5 ml dichlorometano, pridedama 5 ml trifluoroacto rūgšties ir mišinys

kambario temperatūroje 30 minučių paliekamas. Koncentruojama vakuume, norint gauti laukiamą junginį.

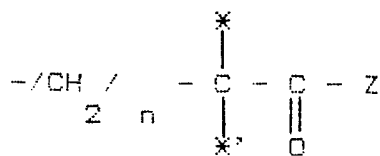
$$m = 0,080 \text{ g}$$

5

$$T_{\text{lyd}} > 260^{\circ}\text{C}$$

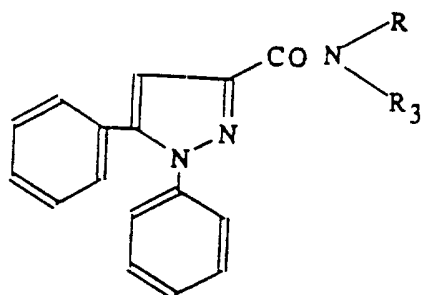
Kartodami kuri nors variantą, aprašytą 1-13 punktuose, gavome junginius, nurodytus 1-15 lentelėse. Šiose lentelėse R_3 reiškia pakaitą:

10

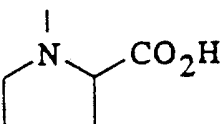
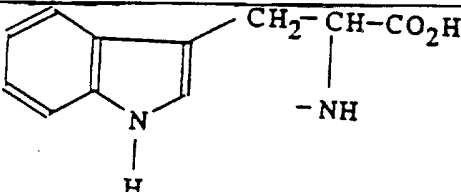
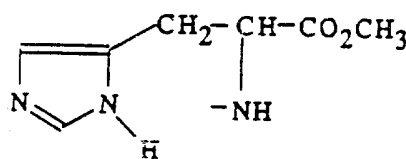
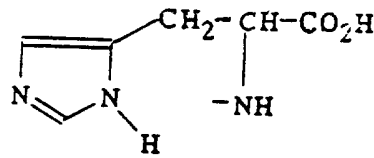
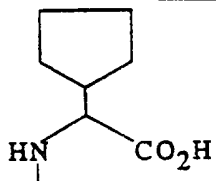


I lentelė

5



Pavyzdžio Nr.	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_3 \end{array}$	C*	T _{lyd} , °C kristalizacijos tirpiklis
14	-NH-CH ₂ -CO ₂ H	-	170 iPr ₂ O
15	-NH-CH ₂ -CO ₂ Et	-	116 iPr ₂ O
16	-NH-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	-	170 iPr ₂ O
17	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ -\text{NH} \end{array}$	S	70 CH
18	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2-\text{CH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ -\text{NH} \end{array}$	S	152 iPr ₂ O
19	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ -\text{NH} \end{array}$	S	214 iPr ₂ O
20	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ -\text{NH} \end{array}$	S	79 CH

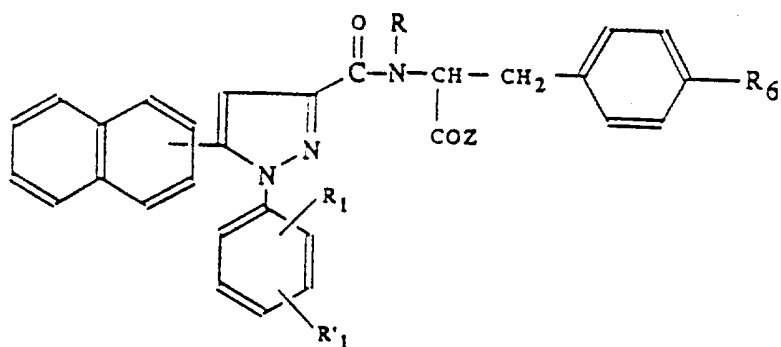
21	$\text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\substack{ \\ -\text{NH}}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$	S	242 iPr ₂ O
22	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\underset{\substack{ \\ -\text{NH}}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$	S	150 iPr ₂ O (HCl)
23	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \end{array} -\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\substack{ \\ -\text{NH}}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$	S	125 CH (HCl)
24	$\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\underset{\substack{ \\ -\text{NH}}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$	S	100 iPr ₂ O
25		S	212 iPr ₂ O
26		S	207 iPr ₂ O
27		S	90 iPrOH
28		S	220 EtOH, H ₂ O
29		RS	84 Pn, Et ₂ O

41	4-CH ₃	H	4-OCH ₃	H	H	OH	94 iPr ₂ O
42	4-OCH ₃	H	4-Cl	H	H	OH	84 Pn
43	4- OCF ₃	H	2-F	H	H	OH	86 iPr ₂ O
44	2-Cl	4-Cl	4-Cl	H	H	OH	110 Pn
45	2-Cl	5-Cl	4-CH ₃	H	H	OH	90 Pn
46	2-CH ₃	5-F	2-Cl	H	H	OH	100 Pn
47	3-Cl	4-Cl	H	H	H	OH	83 Hx
48	3-Cl	4-Cl	4-CH ₃	H	H	OH	100 Pn
49	4-t- Bu	H	H	H	H	OH	88 CH
50	4-NO ₂	H	H	H	H	OCH ₃	69 Hx
51	4-NH ₂	H	H	H	H	OCH ₃	97 Hx
52	4-NH ₂	H	H	H	H	ONa	155 H ₂ O

Visi lentelės junginiai yra /S/ konfigūracijos.

3 lentelė

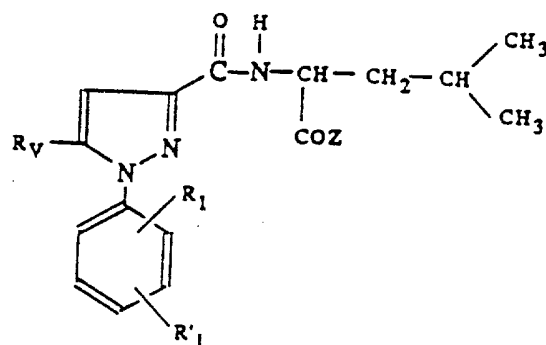
5



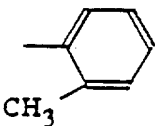
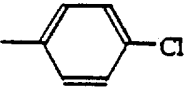
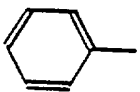
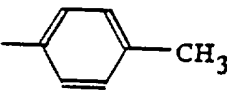
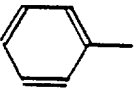
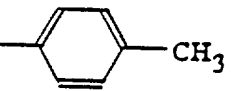
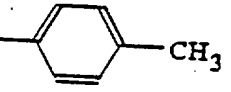
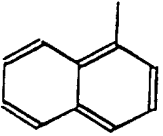
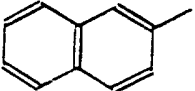
Pvz. Nr.	R ₁	R' ₁	R	Z	R ₆	Nafti -lo pa- dėtis	C*	T _{lyd.} °C krist. tirpik.
53	H	H	H	OH	H	1	S	221 iPr ₂ O
54	H	H	H	OH	H	2	R	224 iPr ₂ O
55	H	H	CH ₃	OH	H	2	S	84 Hx
56	H	H	H	OH	Cl	1	R S	212 iPr ₂ O
57	H	H	H	OH	Cl	2	R S	196 iPr ₂ O
58	H	H	H	OH	OH	2	S	96 Hx
59	H	H	H	OCH ₃	H	2	S	69 Pn
60	2-Cl	5-Cl	H	OH	H	1	S	115 Hx
61	2-Cl	5-Cl	H	OH	H	2	S	105 Hx
62	2-Cl	5-Cl	H	OH	Cl	1	R S	139 Hx
63	2-Cl	5-Cl	H	OH	Cl	2	R S	221 iPr ₂ O
64	3-Cl	4-Cl	H	OH	H	1	S	224 iPrO ₂
65	3-Cl	4-Cl	H	ONa	H	2	S	140 EtOH

4 lentelė

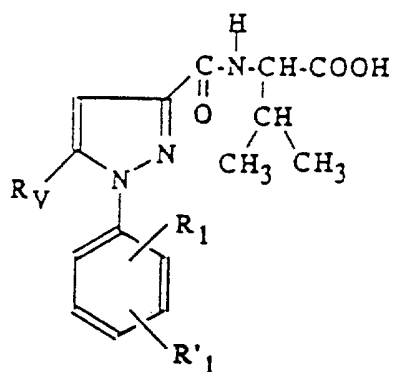
5



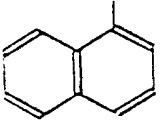
Pvz. Nr.	R ₁	R' ₁	Z	R _v	C*	T _{lyd} , °C krist. tirpik.
66	H	H	OH		S	86 Hx
67	H	H	OH		S	107 Hx
68	H	H	OH		S	96 CH
69	H	H	OH		S	165 Hx (HCl)
70	4-F	H	OH		S	174 iPr ₂ O
71	4-F	H	OH		S	92 Hx

72	4-F	H	OH		S	96 Hx
73	4-Cl	H	OH		S	89 Hx
74	4-t-Bu	H	OH		S	88 CH
75	2-Cl	5-Cl	OH		S	225 iPr ₂ O
76	3-Cl	4-Cl	OH		S	72 Hx
77	3-Cl	4-Cl	OH		R	98 Hx
78	3-Cl	4-Cl	OH		S	94 Pn
79	3-Cl	4-Cl	OH		S	135 Hx
80	2-Cl	5-Cl	OH		S	225 Hx

5 lentelė



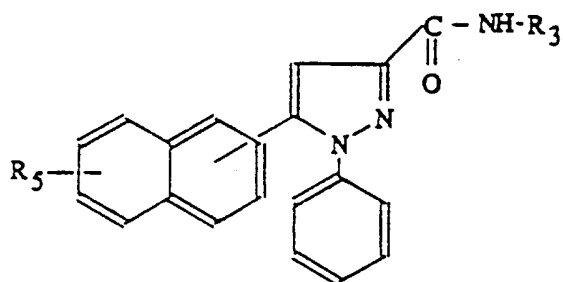
Pvz. Nr.	R ₁	R' ₁	R _v	T _{lvd} , °C krist. tirpik.
81	H	H		161 iPr ₂ O
82	H	H		201 AcOEt
83	H	H		190 iPr ₂ O
84	4-F	H		99 Hx
85	4-Cl	H		100 Hx
86	4-t-Bu	H		88 Hx
87	3-Cl	4-Cl		83 Hx

88	3-Cl	4-Cl		90 Hx
----	------	------	---	----------

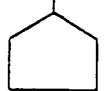
Junginiai nuo 81 iki 88 yra /S/ konfigūracijos.

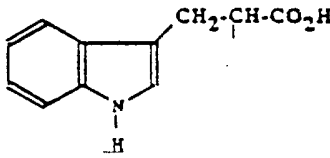
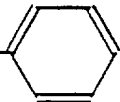
6 lentelė

5



10

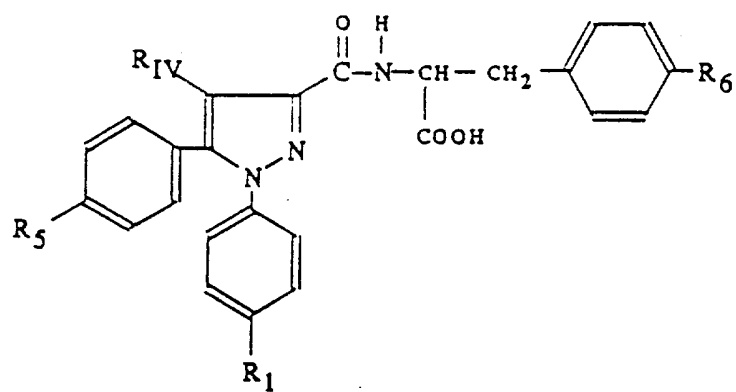
Pvz. Nr.	R ₃	R ₅	Naftilo padėtis	C*	T _{lyd.} , °C krist. tirpik.
89	HO-CH ₂ -CH-CO ₂ H 	H	2	S	170 AcOEt
90	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -CH-CO ₂ H 	H	1	S	88 Hx
91	CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH-CO ₂ H 	H	1	S	206 iPr ₂ O
92	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CH-CO ₂ H 	H	1	S	198 iPr ₂ O
93	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CH-CO ₂ H 	H	1	RS	92 CH
94	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CH-CO ₂ H 	H	1	R	190 iPr ₂ O
95	-CH-CO ₂ H 	H	1	RS	226 iPr ₂ O

96	$(\text{CH}_3)_3\text{-C-CH-CO}_2\text{H}$ 	H	1	S	230 iPr ₂ O
97	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CH-CO}_2\text{H}$ 	6-OCH ₃	2	S	92 Hx
98	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH-CO}_2\text{H}$ 	6-OCH ₃	2	S	98 Hx
99	$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH-CO}_2\text{H}$ 	6-OCH ₃	2	S	95 Hx
100	$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{H}$ 	6-OCH ₃	2	S	95 Hx
101	$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{H}$ 	H	2	S	100 Hx
102	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_2\text{-CH-CO}_2\text{H}$ 	H	2	S	120 CH
103	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{H}$ 	6-OCH ₃	2	S	95 Hx
104	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{C-NH-(CH}_2)_3\text{-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	H	2	S	175 AcOEt
105	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{C-NH-(CH}_2)_3\text{-CH-CO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	H	2	S	110 CH
106		H	2	S	200 AcOEt
107	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-NH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CO}_2\text{Na} \qquad \qquad \text{COCH}_3 \end{array}$	H	2	S	217 EtOH
108	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \end{array}$  CO ₂ H	H	1	S	100 Hx

7 lentelė

5

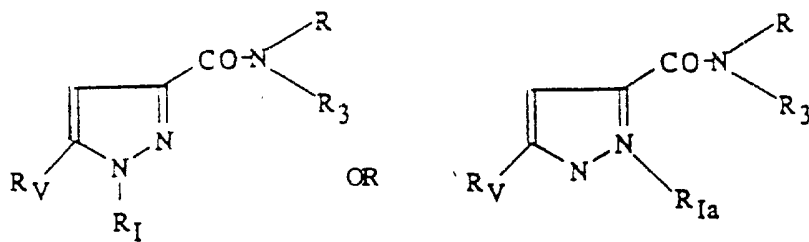
10



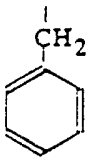
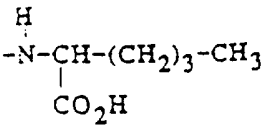
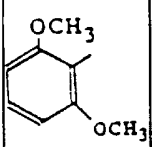
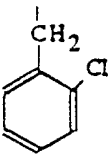
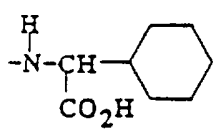
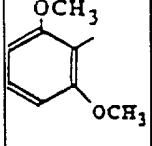
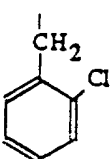
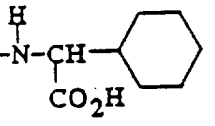
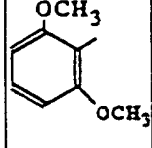
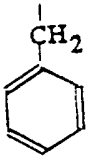
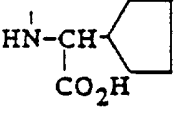
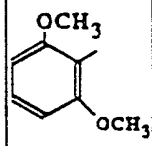
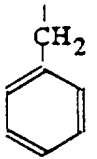
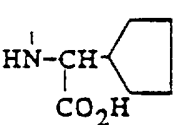
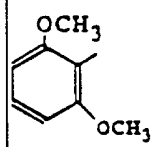
Pvz. Nr.	R ₁	R ₆	R _{IV}	R ₅	C*	T _{lvd} , °C krist. tirpik.
109	H	Cl	Cl	Cl	RS	120 Hx
110	F	H	Cl	Cl	S	110 Hx
111	F	Cl	Cl	Cl	RS	100 Hx

8 lentelė

5

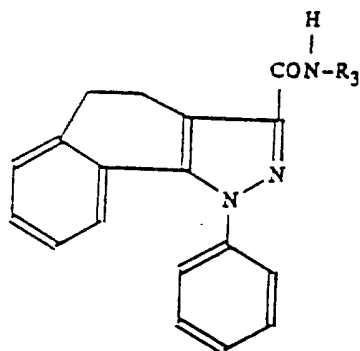


Pvz. Nr.	R _I	R _{Ia}		R _V	C*	T _{lvd} , °C krist. tirpik.
112		-			S	158 iPr ₂ O
113	-				S	130 iPr ₂ O
114	-				S	80 Hx
115	-				RS	120 CH
116	-				S	60 Hx
117		-			S	69 Hx

118	-				S	150 Hx
119	-				S	214 CH
120		-			S	94 CH
121		-			RS	109 Hx
122	-				RS	173 Hx

9 lentelė

5

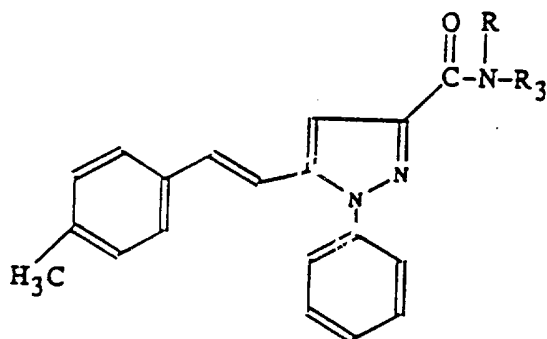


Pvz. Nr.	-R ₃	C*	T _{lyd} , °C krist. tirpik.
123	$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH-CO}_2\text{H}$	S	200 iPr ₂ O
124	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{H}$	S	110 iPr ₂ O

10

10 lentelė

15



Pvz. Nr.	$\begin{matrix} \text{R} \\ \\ \text{-N-R}_3 \end{matrix}$	T _{lyd} , °C krist. tirpik.
125	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH-} \end{matrix}$	115 Pn
126	$\begin{matrix} (\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH-} \end{matrix}$	110 Hx
127	$\begin{matrix} \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH-} \end{matrix}$	90 Pn

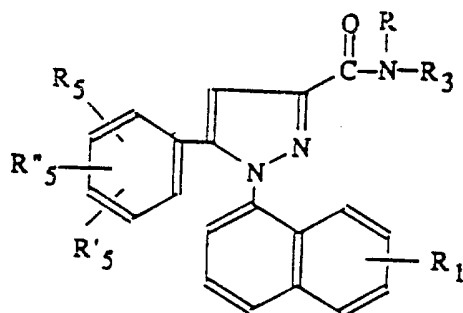
128	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH-} \end{array}$	100 Hx
129	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH-} \end{array}$	95 Pn
130	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH-} \end{array}$	100 Pn

Junginiai nuo 125 iki 130 yra /S/ konfigūracijos.

11 lentelė

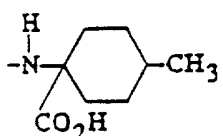
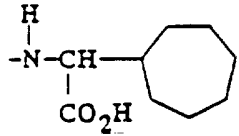
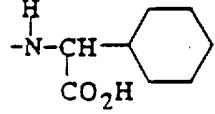
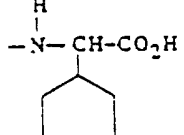
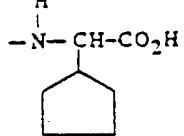
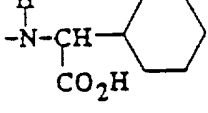
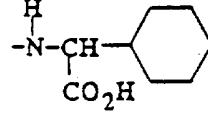
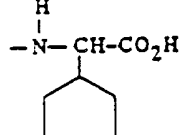
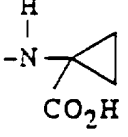
5

10

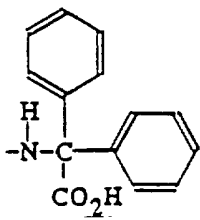
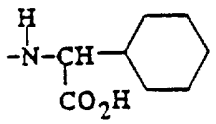
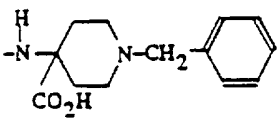
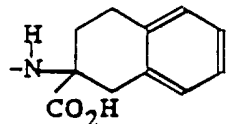
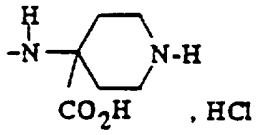
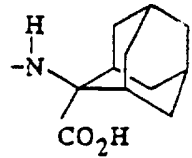
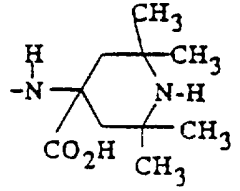
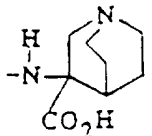


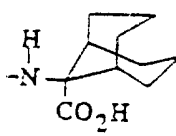
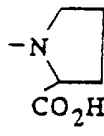
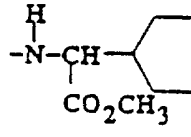
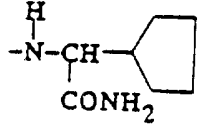
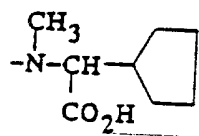
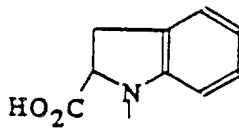
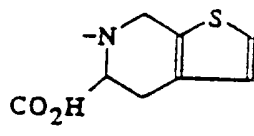
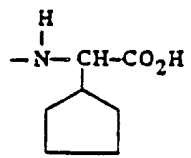
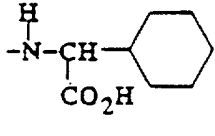
Pvz. Nr.	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{-N-R}_3 \end{array}$	R ₁	R ₅	R' ₅	R'' ₅	C*	T _{lvd} , °C krist. tirpik.
131	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH-} \end{array}$	H	H	H	H	S	130 Hx
132	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH-} \end{array}$	H	H	H	H	S	100 Pn
133	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH-} \end{array}$	H	H	H	H	S	220 Pn
134	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH-} \end{array}$	H	H	H	H	S	110 Pn
135	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH-} \end{array}$	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	113

136	$\text{HN}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ 	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	250 Pn
137	$\text{HN}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ 	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	136 Pn
138	H $ \text{N}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ $ \text{CO}_2\text{H}$	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	125 iPr ₂ O
139	H $ \text{N}-\text{C}_4\text{H}_8$ $ \text{CO}_2\text{H}$	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	122 Hx
140	H $ \text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ $ \text{CO}_2\text{H}$	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	>260 Hx
141	H $ \text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $ \text{CO}_2\text{H}$	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	112 iPr ₂ O
142	H $ \text{N}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$ $ \text{CO}_2\text{H}$	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	110 iPr ₂ O
143	H CH_3 $ \text{N}-\text{C}-\text{C}_3\text{H}_5$ $ \text{CO}_2\text{H}$	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	116 iPr ₂ O
144	H $ \text{N}-\text{C}_7\text{H}_{13}$ $ \text{CO}_2\text{H}$	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	>260 Hx

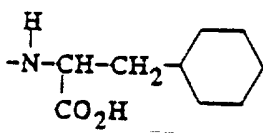
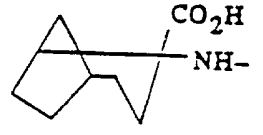
145		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	>260 Hx
146		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R S	>260 Hx
147		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	>260 Hx
148		H	2-OCH ₃	5-OCH ₃	H	RS	99 iPr ₂ O
149		H	2-OCH ₃	4-OCH ₃	H	RS	110 iPr ₂ O
150		H	2-OCH ₃	5-OCH ₃	H	S	223 iPr ₂ O
151		H	2-OCH ₃	4-OCH ₃	H	S	109 iPr ₂ O
152		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R	247 iPr ₂ O
153		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	128 Hx

154		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	132 iPr ₂ O
155		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	114 Hx
156		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	149 iPr ₂ O
157		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	244 iPr ₂ O
158		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R S	106 Hx
159		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	>260 Hx
160		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R	>260 Hx
161		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	174 Hx
162		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	>260 EtOH

163		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	244 iPr ₂ O
164		H	2- OC ₂ H ₅	6- OC ₂ H ₅	H	S	222 Hx
165		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	190 Et ₂ O
166		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	170 CH ₂ Cl ₂
167		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	280 Et ₂ O
168		H	2- OC ₂ H ₅	6- OC ₂ H ₅	H	-	>260 iPr ₂ O
169		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	>260 H ₂ O
170		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	>260 CH ₂ Cl ₂ - Et ₂ O

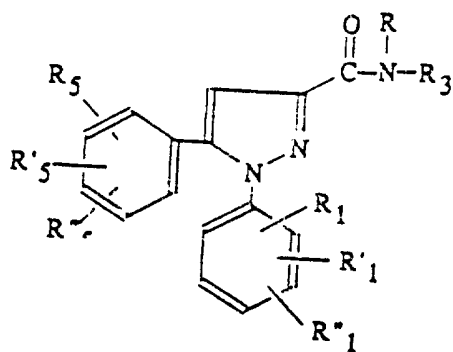
171		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	>260 iPr ₂ O
172		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	120 Pn
173		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	81 Pn
174		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	>260 iPr ₂ O
175		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	217 Hx
176		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	>260 iPr ₂ O
177		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	130 iPr ₂ O
178		H	2-OCH ₃	4-OCH ₃	6-OC H ₃	RS	229 iPr ₂ O
179		H	2-OCH ₃	4-OCH ₃	6-OC H ₃	S	>260 iPr ₂ O

180		4- Cl	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	125 Hx
181		4- Cl	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	120 Hx
182		4- Cl	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	140 CH
183		H	2-CH ₃	6-CH ₃	H	-	28 Et ₂ O
184		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	225 Hx
185		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	206 iPr ₂ O
186		4- Cl	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	>260 iPr ₂ O
187		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	180 MeOH- H ₂ O
188		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	>260 Et ₂ O

189		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	109 CH
190		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	130 CH

12 lentelė

5



10

Pvz. Nr.	R ₁	R' ₁	R'' ₁	$\begin{matrix} R \\ -N-R_3 \end{matrix}$	R ₅	R' ₅	R'' ₅	C*	T _{lyd} , °C krist. tirpik.
191	H	H	H	$\begin{matrix} CO_2H \\ \\ CH_3-(CH_2)_3-CH \\ \\ NH- \end{matrix}$	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	S	79 Hx
192	H	H	H	$\begin{matrix} CO_2H \\ \\ CH_3-(CH_2)_3-CH \\ \\ NH- \end{matrix}$	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	S	69 Hx
193	H	H	H	$\begin{matrix} CO_2H \\ \\ CH_3-(CH_2)_3-CH \\ \\ NH- \end{matrix}$	2-OCH ₃	4-OCH ₃	6-OCH ₃	S	90 Hx

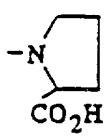
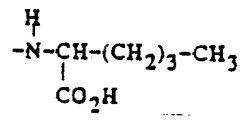
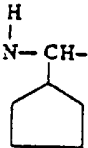
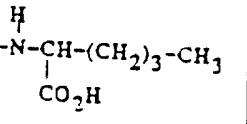
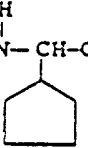
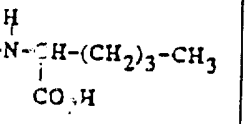
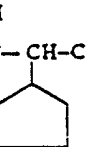
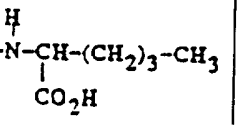
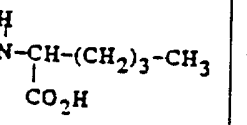
194	H	H	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-CO}_2\text{H}$ $\quad\quad\quad\text{CH}_2\text{-NH-}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	94 Hx
195	3-Cl	4-Cl	H	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}$ $\quad\quad\quad\text{CO}_2\text{H}$ $\quad\quad\quad\text{NH-}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	94 Hx
196	3-Cl	4-Cl	H	 -CH-CO ₂ H $\quad\quad\quad\text{NH-}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	100 CH
197	2-Cl	6-Cl	H	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}$ $\quad\quad\quad\text{CO}_2\text{H}$ $\quad\quad\quad\text{NH-}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	223 Pn
198	2-Cl	5-Cl	H	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}$ $\quad\quad\quad\text{CO}_2\text{H}$ $\quad\quad\quad\text{NH-}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	90 Pn
199	3-Cl	4-Cl	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_2\text{-CH-NH-}$ $\quad\quad\quad\text{CO}_2\text{H}$	H	H	H	S	85 CH
200	3-Cl	4-Cl	H	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}$ $\quad\quad\quad\text{CO}_2\text{H}$ $\quad\quad\quad\text{NH-}$	H	H	H	S	78 Hx
201	3-Cl	4-Cl	H	 -CH-CO ₂ H $\quad\quad\quad\text{NH-}$	H	H	H	RS	84 Hx
202	4- t-Bu	H	H	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}$ $\quad\quad\quad\text{CO}_2\text{H}$ $\quad\quad\quad\text{NH-}$	H	H	H	S	85 Hx

203	H	H	H	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N-C-CH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH-} \end{array}$	H	H	H	S	66 Hx
204	3-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{NH-} \\ \\ \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH} \\ \\ \text{NaOOC} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	146 H ₂ O
205	3-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH} \\ \\ \text{NH-} \end{array}$	2-OCH ₃	4-OCH ₃	6-OCH ₃	S	98 CH
206	2-Cl	5-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-N-CH-(CH}_2)_3\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	64 Pn
207	2-Cl	3-Cl	4-Cl	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-N-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	120 CH
208	2-Cl	3-Cl	4-Cl	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-N-CH-(CH}_2)_3\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	219 Pn
209	2-Cl	4-Cl	6-Cl	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-N-CH-(CH}_2)_3\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	220 Pn
210	2-Cl	4-Cl	6-Cl	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-N-CH-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	210 CH
211	3-CF ₃	5-CF ₃	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-N-CH-(CH}_2)_3\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	79 Pn

212	3-CF ₃	5-CF ₃	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	181 Hx
213	2-Cl	3-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	112 Hx
214	2-Cl	3-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	108 Pn
215	2-Cl	5-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	4-NO ₂	H	H	R S	115 Hx
216	2-Cl	3-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{Cyclobutyl} \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	114 Hx
217	3-CF ₃	5-CF ₃	H	$\begin{array}{c} \text{Cyclobutyl} \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	94 Hx
218	3-CF ₃	5-CF ₃	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	70 CH
219	2-Cl	4-Cl	6-Cl	$\begin{array}{c} \text{Cyclobutyl} \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	110 Hx
220	3-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array} \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-Cl	6-Cl	H	-	240 iPr ₂ O

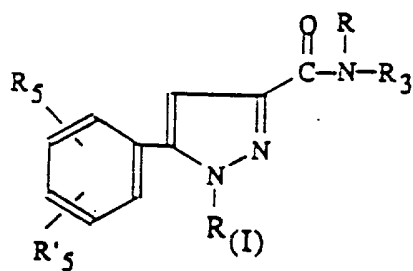
221	3-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-Cl	6-Cl	H	S	98 Pn
222	3-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-Cl	6-Cl	H	S	120 CH
223	3-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	2-Cl	6-Cl	H	RS	212 Pn
224	2-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	124 Hx
225	2-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	196 Hx
226	3-Cl	4-F	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	110 CH
227	3-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	2-F	6-F	H	RS	86 iPr ₂ O
228	3-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-F	6-F	H	S	76 Hx
229	2-Cl	5-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	86 iPr ₂ O

230	2-Cl	6-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	268 iPr ₂ O
231	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	4-OCH ₃	H	S	76 Hx
232	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	4-NO ₂	H	H	S	100 Hx
233	4-Cl	H	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9 \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	116 CH
234	4-Cl	H	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	169 Hx
235	2-Cl	H	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9 \end{array}$	2-OCH ₃	H	H	RS	90 CH
236	2-Cl	H	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	H	H	S	87 Hx
237	3-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9 \end{array}$	2-OCH ₃	H	H	RS	100 Hx
238	3-Cl	4-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	2-OCH ₃	H	H	S	85 Pn

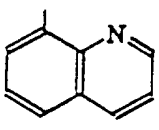
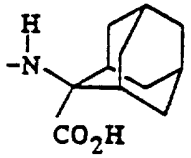
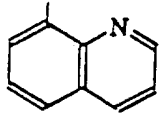
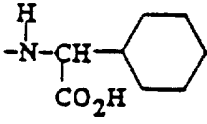
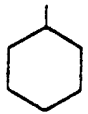
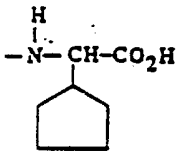
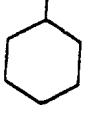
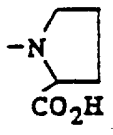
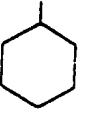
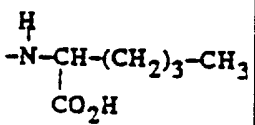
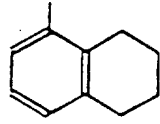
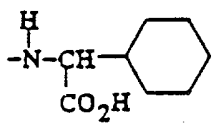
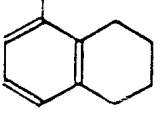
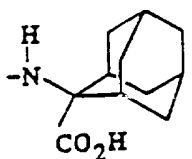
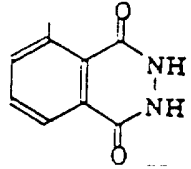
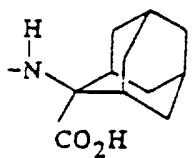
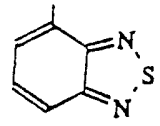
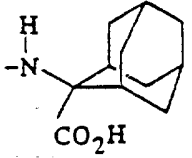
239	2-Cl	5-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	107 Hx
240	3-Cl	4-F	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	96 iPr ₂ O
241	3-Cl	H	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	103 CH
242	3-Cl	H	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	83 CH
243	3-Cl	4-Cl	H		2-CH ₃	H	H	RS	86 Hx
244	3-Cl	4-Cl	H		2-CH ₃	H	H	S	85 Pn
245	3-Cl	5-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	RS	109 Hx
246	3-Cl	5-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	97 Pn
247	H	H	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	92 Pn

13 lentelė

5

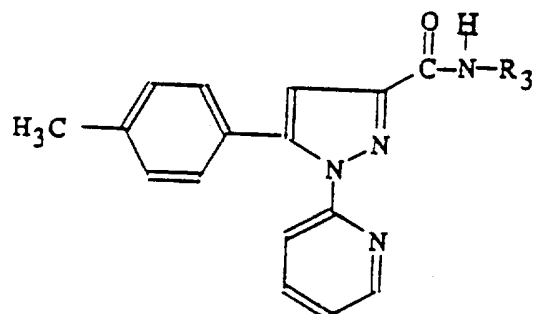


Pvz. Nr.	R ₅	R' ₅	R _(I)	$\begin{array}{c} R \\ \\ -N-R_3 \end{array}$	C*	T _{lyd} , °C krist. tirpik.
248	2-CCH ₃	6-OCH ₃		$\begin{array}{c} H \\ \\ -N-CH- \\ \\ CO_2CH_3 \end{array}$	RS	107 Pn
249	2-OCH ₃	6-OCH ₃		$\begin{array}{c} H \\ \\ -N-CH-CO_2H \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	RS	131 iPr ₂ O
250	2-OCH ₃	6-OCH ₃		$\begin{array}{c} H \\ \\ -N-CH- \\ \\ CO_2CH_3 \end{array}$	RS	111 Pn
251	2-OCH ₃	6-OCH ₃		$\begin{array}{c} H \\ \\ -N-CH-CO_2H \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	RS	112 iPr ₂ O
252	2-OCH ₃	6-OCH ₃		$\begin{array}{c} H \\ \\ -N-CH- \\ \\ CO_2H \end{array}$	S	117 iPr ₂ O
253	2-OCH ₃	6-OCH ₃		$\begin{array}{c} H \\ \\ -N-CH- \\ \\ CO_2H \end{array}$	S	142 iPr ₂ O

254	2-OCH ₃	6-OCH ₃			-	200 iPr ₂ O
255	2-OCH ₃	6-OCH ₃			S	260 iPr ₂ O
256	2-OCH ₃	6-OCH ₃			RS	118 Pn
257	2-OCH ₃	6-OCH ₃			S	128 Pn
258	2-OCH ₃	6-OCH ₃			S	110 Pn
259	2-OCH ₃	6-OCH ₃			S	>260 iPr ₂ O
260	2-OCH ₃	6-OCH ₃			-	>260 iPr ₂ O
261	2-OCH ₃	6-OCH ₃			-	>260 iPr ₂ O
262	2-OCH ₃	6-OCH ₃			-	>260 iPr ₂ O

14 lentelė

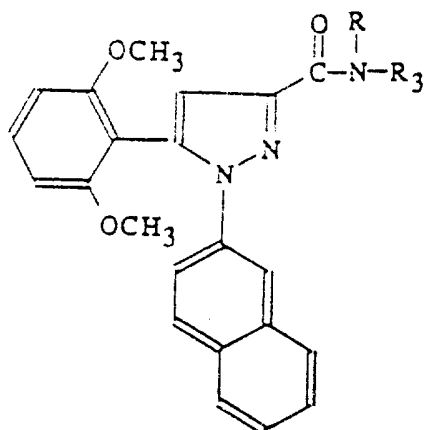
5



10

Pvz. Nr.	R ₃	C*	T _{lyd} , °C krist. tirpik.
263	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{H}$ 	S	105 Pn
264	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{CH}_3$ 	S	80 Pn

15 lentelė



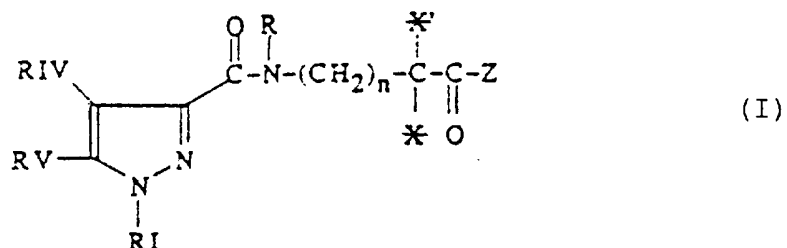
Pvz. Nr.	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_3 \end{array}$	C*	T _{lvd} , °C krist. tirpik.
265	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	S	110 iPr ₂ O
266	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	RS	120 iPr ₂ O
267	$\begin{array}{c} \text{Cyclobutyl} \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	S	125 CH

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

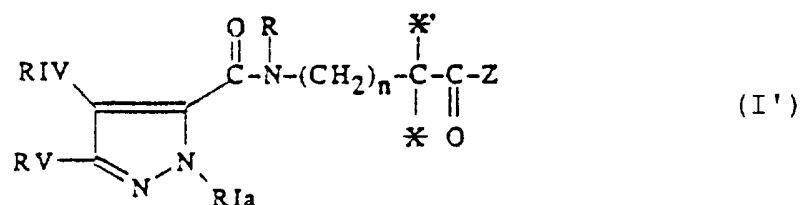
1. 3-Amidopirazolas pagal (I) arba (I') formulę:

5

10



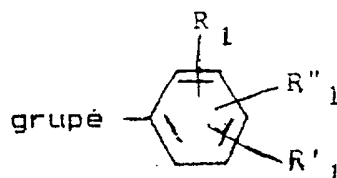
15



kurioje

20

- R₁ yra :



25

kurioje R₁, R'₁ ir R''₁ nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilio atomas, halogeno atomas, hidroksilas lini-jinė arba išsišakojusi alkilo grupė C₁-C₄, alkoksigrupė C₁-C₄, trifluormetilo grupė, trifluormetoksigrupė, nit-rogrupė, karboksilo grupė, aminogrupė; karboksialkilo arba alkoksikarbonilalkilo grupė, kurioje alkilai yra liekanos C₁-C₄;

30

cikloalkilo grupė, kurioje alkilai yra liekanos C₃-C₆;

35

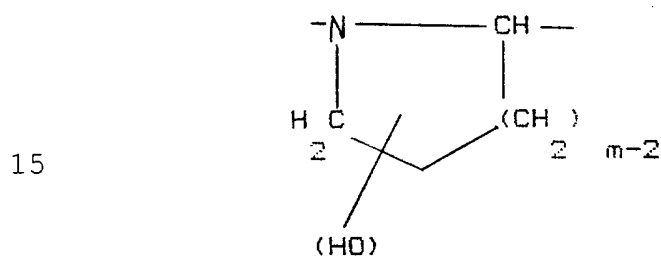
tetrahidronaftilo grupė;

piridilo grupė;

- naftilo grupė, pakeista R_1 , R'_1 ir R''_1 , kurie aprašyti anksčiau;
- 5 benzilo grupė, pakeista R_1 , R'_1 ir R''_1 , kurie aprašyti anksčiau;
- cinamilo grupė, pakeista, jei būtina, aromatiname žiede halogenu, hidroksilu, alkoksigrupe C_1-C_4 ;
- 10 chinolilo arba izochinolilo grupė, jei būtina, pakeista R_1 , R'_1 , R''_1 , kurie aprašyti anksčiau;
- 2-benzotiazolilo grupė;
- 15 chinoksalinildiono grupė; 1-ftalazinilo grupė;
- metileno grupė, pakeista 5-nare arba 6-nare heterocikline grupuote, tokia, kaip, šiuo atveju, piridilu arba tienilu;
- 20 - R_{1a} yra benzilo grupė, pakeista R_1 , R'_1 , R''_1 , kurie aprašyti anksčiau;
- R yra vandenilis, linijinis arba išsišakojęs alkilas
- 25 C_1-C_4 ;
- n yra 0, 1, 2 arba 3;
- arba * yra vandenilis, arba *' yra vandenilis,
- 30 linijinis arba išsišakojęs alkilas C_1-C_6 ; arilas; aminoalkilas C_1-C_4 ; hidroksialkilas C_1-C_4 ; karboksi-alkilas, kuriame alkilo grupė yra liekana C_1-C_4 ; acetamidoalkilcisteinas, kurio alkilo grupė yra liekana C_1-C_4 ; guanidinoalkilas, kurio alkilo grupė yra liekana
- 35 C_1-C_4 ; nitroguanidino alkilas, kurio alkilo grupė yra liekana C_1-C_4 ; cikloalkilas C_3-C_7 ; arilalkilas, kuriame alkilas yra liekana C_1-C_4 ir kuriame arilas pasi-

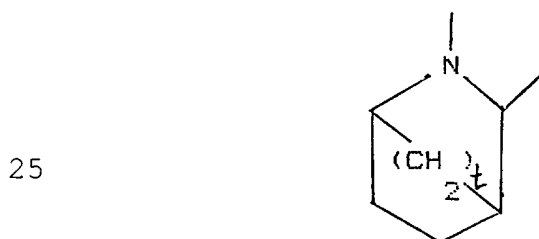
rinktinai pakeistas halogenu, hidroksilu arba alkilu C_1-C_3 ; heteroarilalkilas, kuriame heteroarilas yra imidazolilas, indolilas, nepakeistas arba pakeistas alkilu C_1-C_4 , hidroksilo grupė arba alkoksigrupė C_1-C_4 , ir kuriame alkilas yra liekana C_1-C_4 ;

- arba kai n yra nulis, $*$ yra vandenilis, o $*$ ' ir $-N-R$ kartu suformuoja ciklą, nepakeistą arba pakeistą hidroksilu, atitinkanti šią formulę:



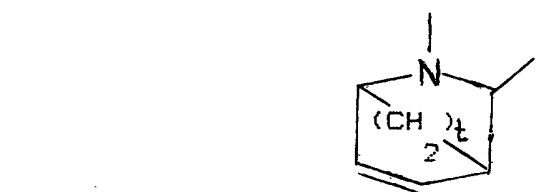
kurioje $m = 2, 3$ arba 4 ,

arba ciklą, atitinkanti šią formulę:



kurioje $t = 1$ arba 2 ,

arba ciklą, atitinkanti šią formulę:



35

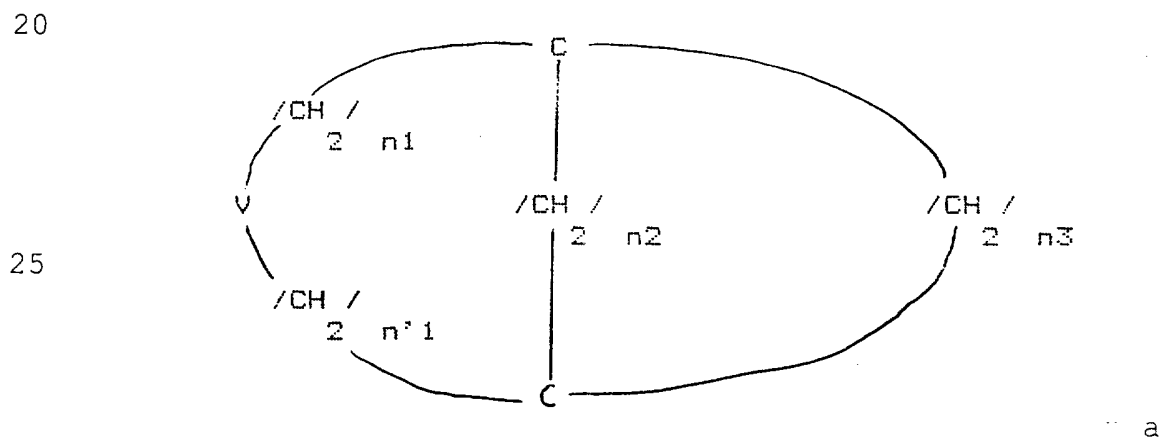
kurioje $t = 1$ arba 2 ,

arba indolinilo, perhidroindolo, 4, 5, 6, 7-tetrahidrotieno(2, 3-s)pirid-6-il) ciklą;

- arba $\times$, $\times'$ yra nepriklausomai vienas nuo kito alkilas C_1-C_4 , cikloalkilas C_3-C_6 , fenilas;

5 - arba $\times$ ir $\times'$ susijungia ir kartu suformuoja cikloalkilo grupę su 2-12 anglies atomų, jei būtina, pakeistą alkilu C_1-C_3 ;

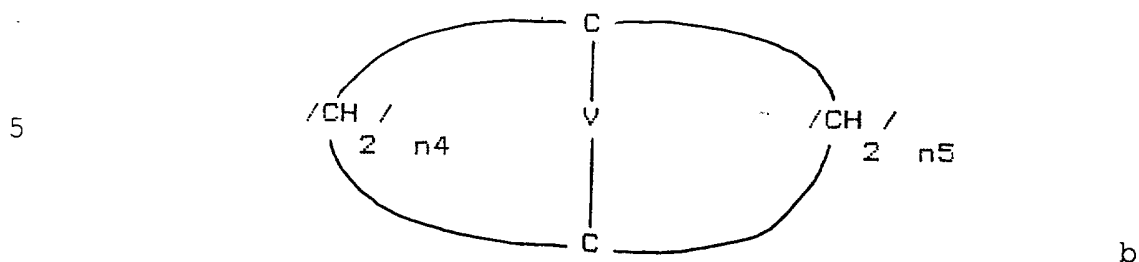
10 - arba $\times$ ir $\times'$ ir anglies atomas, su kuriuo jie sujungti, suformuoja adamantilų grupę, adamantilų grupę, pakeistą viena arba dviem metilų grupėmis arba hidroksilu, alkoksigrupe C_1-C_3 , halogeno atomu; 1-azaadamantilų grupę; chinuklidinilo grupę; 4-piperidinilo grupę, N-pakeistą, jei būtina, benzilo grupę; 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo grupę; tetrahidronaftilo grupę; 15 tetrahidropiran-4-ilo arba tetrahidroticpiran-4-ilo grupę; 2,3-dihidro-4H-benzopiran-4-ilo grupę; 2,3-dihidro-4H-benzotiopiran-4-ilo grupę, atitinkančią formulę a:



30 kurioje $n_1 = 0, 1$, $n'1 = 1, 2$, $n_2 = 1$, $n_3 = 2, 3$, o V yra anglies atomas

35 arba deguonies atomas, be to, ši grupė sujungta su $-N-$ ir su $-C(O)-Z$, kurie aprašyti anksčiau, per vieno arba kito ciklo anglies atomą; arba grupę, atitinkančią formulę b:

R
|



10 kurioje $n_4 = 2, 3, 4$, $n_5 = 2, 3$, o V yra anglies arba deguonies atomas, be

15 to, ši grupė surišta su $\begin{matrix} R \\ | \\ -N- \end{matrix}$ ir su $-C(O)-Z$, kurie aprašyti anksčiau, per vieno arba kito ciklo anglies atomą; be to, anksčiau nurodytų grupių a ir b ciklai pasirinktinai pakeisti viename ir/arba kitame cikle viena arba dviem alkilo grupėmis C_1-C_4 , o aminorūgštis negali būti alfa-padėtyje prie V, kai V yra deguonis; bi-

20 ciklo(2,2,1)hept-5-en-2-ilo grupę; 8-oksabiciklo-(3,2,1)okt-6-en-3-ilo grupę; 8-tiabiciklo-(3,2,1)okt-3-ilo grupę;

25 - * yra vandenilis, o *' yra adamantilų grupė; adamantilų grupė, pakeista viena arba dviem metilo grupėmis, hidroksilu, alkoksigrupe C_1-C_3 , halogeno atomu; 1-azaadamantilų grupė; grupė, atitinkanti formulę a ir b, kurios aprašytos anksčiau, be to, ryšys tarp šių ciklų ir anglies, nešančios $-COZ$ ir $-N-R$, negali būti alfa-padėtyje V atžvilgiu, kai pastarasis yra deguonies atomas;

30 - Z yra hidroksilo grupė; alkoksigrupė C_1-C_6 ; deguonies atomas, pakeistas karboksirūgščių apsaugine grupe, tokia kaip tret-butilas, benzilas, pakeistas halogeno atomu, alkilu C_1-C_6 , trifluormetilu, trifluormetoksigrupe arba karboksilo grupė; aminogrupė; azoto atomas, pakeistas karboksialkilu, kuriame alkilas yra liekana C_1-C_6 , linijinė arba išsišakojusi, apribota tuo,

35

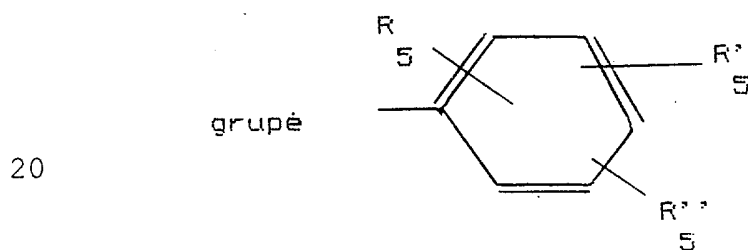
kad, jei Z yra pakeistas azoto atomu, tokiu, kaip
aprašyta anksčiau, ir jei $n = 0$, tai kada $\ast = H$, tada
 $\ast'$ negali būti grupė



kurioje $X = 1$ arba 2 , o O yra hidroksilas, aminogrupė,
10 laisva arba pakeista dialkilo C_1-C_6 , alkoksigrupė C_1-C_6 ;

- R_{IV} yra vandenilio atomas, halogeno atomas, alkilas C_1-
 C_6 ;

15 - R_V yra:



kurioje kiekvienas R_5 , R'_5 ir R''_5 nepriklausomai vienas
nuo kito yra vandenilio atomas, halogeno atomas,
25 linijinis arba išsišakojęs alkilas C_1-C_4 , hidroksilas,
alkoksigrupė C_1-C_4 , nitrogrupė, trifluormetilas, tri-
fluormetoksigrupė, ciano grupė, aminogrupė, karbok-
silas, karboksialkilo grupė C_1-C_4 , fenilas;

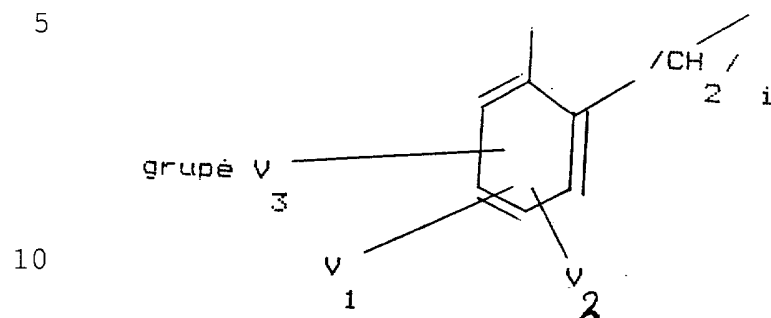
30 naftilo grupė, nepakeista arba pakeista alkilo C_1-C_4 ;

piridilo grupė;

stirilo grupė, nepakeista arba pakeista alkilo C_1-C_4 ;

35

- arba R_{IV} ir R_V kartu yra:

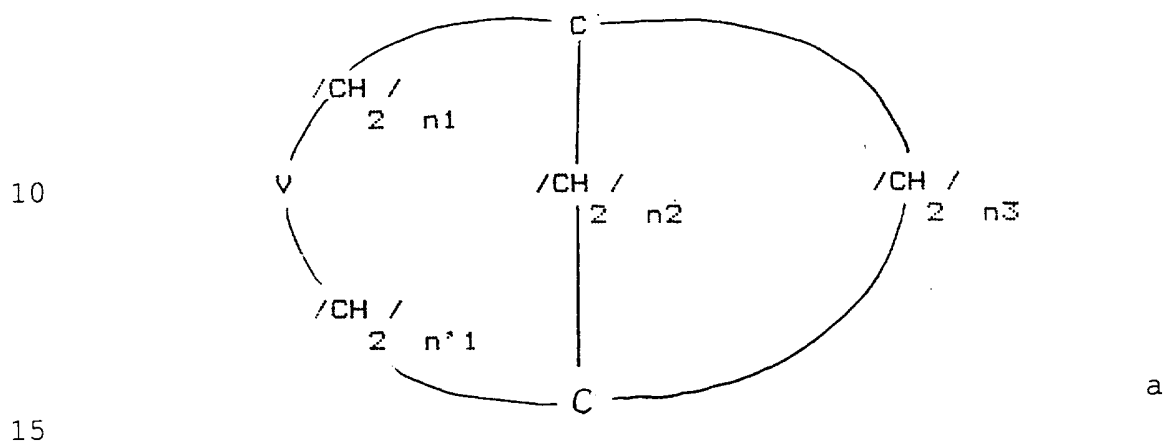


kurioje fenilo grupė pakeičia pirazolą 5 padėtyje, o grupė $-(CH_2)_i-$, kurioje $i = 1-3$, pakeičia pirazolą 4 padėtyje; V_1 , V_2 ir V_3 pakeičia benzeno žiedą ir nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, halogenas arba hidroksilo grupė; arba viena iš jo galimų druskų su organinėmis arba mineralinėmis rūgštimis arba su mineralinėmis arba organinėmis bazėmis.

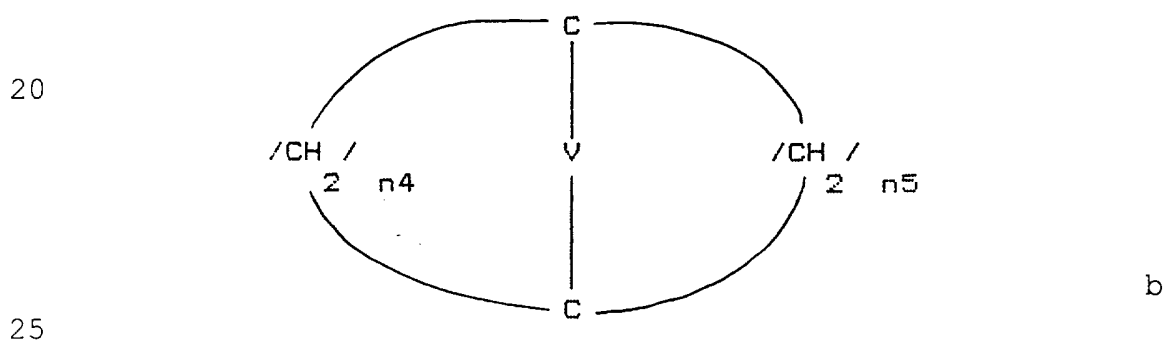
2. (I) formulę, kurioje R , $\ast$, $\ast'$, n , Z , R_{IV} ir R_V yra tokie, kaip aprašyta 1 punkte, atitinkantis 3-amidopirazolas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra fenilo arba naftilo grupė, pakeista R_1 , R'_1 ir R''_1 , kurie aprašyti 1 punkte, arba viena iš jo galimų druskų su organinėmis arba mineralinėmis rūgštimis arba su organinėmis arba mineralinėmis bazėmis.

3. (I) arba (I') formulę, kuriose R , $\ast$, $\ast'$, n , Z , R_1 arba R_{1a} ir R_{IV} yra aprašyti 1 punkte, atitinkantis 3-amidopirazolas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_V yra fenilo arba naftilo grupė, pakeista R_5 , R'_5 , ir R''_5 , kurie aprašyti 1 punkte, be to, tinkamiausia, kai R_5 , R'_5 ir R''_5 yra vandenilis arba alkoksigrupė C_1-C_4 ; arba viena jo galimų druskų su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis arba su organinėmis arba mineralinėmis bazėmis.

4. (I) arba (I') formulę, kurioje R, Z, n, R_{IV} ir R_V yra aprašyti 1 punkte, atitinkantis 3-amidopirazolas, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad *, *' ir anglies atomas, su kuriuo jie surišti, formuoja adamantilų grupę, atitinkančią formulę:



kurioje n'1, n2, n3 ir V yra aprašyti 1 punkte, arba grupę, atitinkančią formulę:



kurioje n4, n5 ir V yra aprašyti 1 punkte, be to, nurodytos grupės a ir b

gali būti surištos per vieną ir tą patį anglies atomą

30



su -N- ir su-C(O)-Z, kurie aprašyti anksčiau, į vieną iš dviejų ciklų, be to, anksčiau nurodytų grupių a ir b ciklai pasirinktinai gali būti pakeisti viename ir/arba kituose cikluose viena arba dviem alkilo grupėmis C₁-C₄, o aminorūgštis negali būti alfa padėtyje V atžvilgiu, kai V yra deguonis; arba viena jo druskų su organinėmis

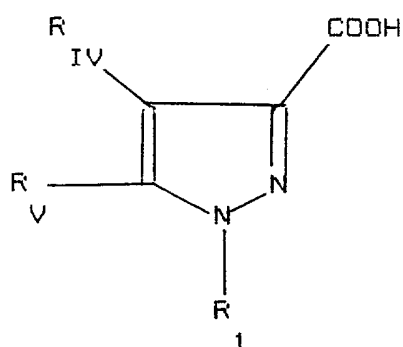
35

arba mineralinėmis rūgštimis arba su organinėmis arba mineralinėmis bazėmis.

5. Junginių, atitinkančių (I) ir (I') formules, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirazolkarboksirūgščių funkcionalūs dariniai, atitinkantys (II) arba (II') formules:

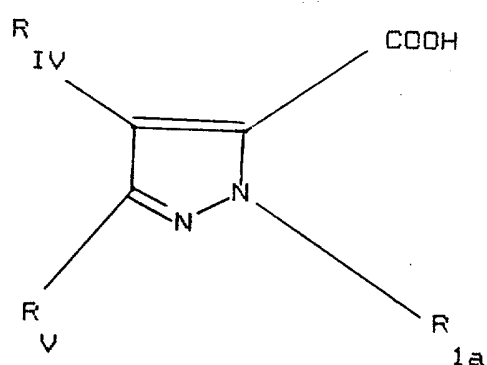
10

15



20

(II)

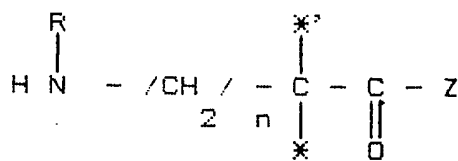


(II')

kuriose R_I , R_{IV} , R_V ir R_{Ia} yra aprašyti anksčiau, apdorojami aminorūgštimi, pasirinktinai apsaugota apsauginėmis grupėmis, įprastomis peptidinei sintezei, atitinkančia formulę:

25

30



(V)

kurioje R , n , $*$, $*'$ ir Z yra aprašyti anksčiau ir tokiu būdu gautą junginį pasirinktinai paverčia į vieną jo druskų.

35

6. Farmacinė kompozicija, turinti aktyvųjį pradą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyviuoju pradų ji turi junginį, atitinkantį kurį nors vieną iš 1-4 punktų, arba vieną jo galimų farmaciškai tinkamų druskų.

5

7. Farmacinė kompozicija pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos dozavimo forma yra vienkartinė.

10

8. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji mišinyje su mažų mažiausiai viena farmaciškai indiferentiška medžiaga turi aktyviojo komponento nuo 1 iki 250 mg.

15