

(19)



(10)

LT 4367 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

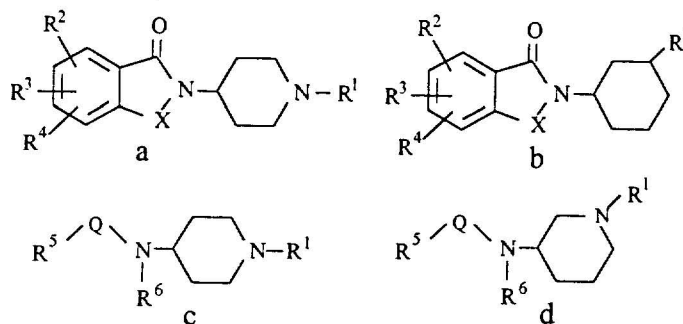
-
- (11) Patento numeris: **4367**
- (21) Paraiškos numeris: **97-152**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1997 09 19**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 04 27**
- (45) Patento paskelbimo data: **1998 08 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US96/00824**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 02 01**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 09 19**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **391901, 1995 02 21, US**
472067, 1995 06 06, US
- (72) Išradėjas:
- John R. Wetterau-II, US**
Daru Young Sharp, US
Richard E. Gregg, US
Scott A. Biller, US
John K. Dickson, US
R. Michael Lawrence, US
David R. Magnin, US
Michael A. Poss, US
Jeffrey A. Robl, US
Richard B. Sulsky, US
Joseph A. Tino, US
John E. Lawson, US
Henry M. Holava, US
Richard A. Partyka, US
- (73) Patento savininkas:
- BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,**
P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
- Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT**
-

(54) Pavadinimas:

Mikrosominio triglicerido pernešimo baltymo inhibitoriai ir inhibavimo būdas

(57) Referatas:

Išradime aprašomi junginiai, kurie inhibuoja mikrosominio triglicerido pernešimo baltymą, ir todėl jie tinka lipidų kiekio sumažinimui serume ir aterosklerozės bei jai giminingų ligų gydymui. Junginių struktūrinės formulės yra:



kuriose R¹-R⁶, Q ir X turi išradimo aprašyme duotas reikšmes.

Šis išradimas yra susijęs su naujais junginiais, kurie inhibuoja mikrosominio triglicerido pernešimo baltymą, ir lipidų kiekio serume sumažinimo būdais bei aterosklerozės gydymu, panaudojant tokius junginius.

Mikrosominio triglicerido pernešimo baltymas (MTP) katalizuoja triglicerido (TG), cholesterilesterio (CE) ir fosfatidilcholino (PC) transportą tarp mažų vienlamelinių pūslelių (SUV) (Wetterau & Zilversmit, *Chem. Phys. Lipids* 38, 205-22 (1985)). Išreiškus pernešimo greitį donoriaus lipido pernešimo procentais per laiko vienetą, aiškiai matoma, kad MTP labiau skatina neutralių lipidų (TG ir CE) transportą, lyginant su fosfolopidų transportu. Buvo išskirtas ir apibūdintas baltymas iš jaučio kepenų (Wetterau & Zilversmit, *Chem. Phys. Lipids* 38, 205-22 (1985)). Išvalyto baltymo analizė poliakrilamido gelio elektroforezės (PAGE) būdu leidžia manyti, kad pernešimo baltymas yra dviejų subvienetų, kurių molekulinės masės yra apie 58000 ir 88000, kompleksas, kadangi vykdant išvalyto MTP elektroforezę nedenaatūruojančiose sąlygose matoma viena juostelė, o vykdant elektroforezę su natrio dodecilsulfatu (SDS), matosi dvi juostelės, atitinkančios apytikriai 58000 ir 88000 molekulinės masės. Šie du polipeptidai toliau bus vadinami atitinkamai 58 kDa ir 88 kDa, arba 58 kDa ir 88 kDa MTP komponentais, arba mažos molekulinės masės ir didelės molekulinės masės MTP subvienetais.

Jaučio MTP 58000 molekulinės masės komponento charakteristikos rodo, kad tai yra anksčiau apibūdintas daugiafunkcinis baltymas - proteindisulfidizomerazė (PDI) (Wetterau *et al.*, *J. Biol. Chem.* 265, 9800-7 (1990)). Tai, kad pernešimo baltyme yra PDI, patvirtina duomenys, kurie rodo, kad (1) jaučio MTP 58000 Da komponento N-galo 25 aminorūgštys yra tokios pačios, kaip ir jaučio PDI, ir (2) jaučio MTP, kai 58 kDa-88 kDa kompleksas disocijuoja, rodo disulfidizomerazės aktyvumą. Be to, antikūnai prieš jaučio PDI - baltymą, kuris neturi TG pernešimo aktyvumo - gali imunonusodinti jaučio TG pernešimo aktyvumą iš tirpalo, turinčio išvalyto jaučio MTP.

PDI paprastai atlieka naujai sintezuotų disulfidinių ryši turinčių baltymų endoplazminio tinklelio liumene struktūrizavimo ir surinkimo vaidmenį (Bulleid &

Freedman, *Nature*, 335, 649-51 (1988)). Ji katalizuoja tinkamą cisteino liekanų suporavimą į disulfidinius ryšius, tokiu būdu katalizuodama reikiamą disulfidiniais ryšiais sujungtų baltymų struktūrizavimą. Be to, buvo rasta, kad PDI yra identiška žmogaus prolil-4-hidroksilazės beta-subvienetui (Koivu *et al.*, *J. Biol. Chem.* 262, 6447-9 (1987)). PDI vaidmuo jaučio pernešimo baltyme yra neaiškus. Atrodo, kad ji yra pernešimo baltymo esminis komponentas, kadangi PDI disociacija nuo jaučio MTP 88 kDa komponento, įvykdyta arba mažomis denatūranto (guanidino HCl) koncentracijomis, chaotropiniu agentu (natrio perchloratu), arba nedenatūruojančiu detergentu (oktilgliukozidu), sukelia pernešimo aktyvumo praradimą. (Wetterau *et al.*, *Biochemistry*, 30, 9728-35 (1991)). Išskirta jaučio PDI neturi pastebimo lipidų pernešimo aktyvumo, kas leidžia manyti, kad arba 88 kDa polipeptidas yra pernešimo baltymas, arba kad jis suteikia pernešimo aktyvumą baltymo kompleksui.

Buvo tyrinėtas MTP audinių ir subląstelinis aktyvumo pasiskirstymas žiurkėse (Wetterau & Zilversmit, *Biochem. Biophys. Acta*, 875, 610-7 (1986)). Lipidų pernešimo aktyvumas buvo rastas kepenyse ir žarnyne. Mažas aktyvumas arba visai jokie aktyvumo nebuvo plazmoje, smegenyse, širdyje arba inkstuose. Kepenyse MTP buvo kaip tirpus baltymas, esantis mikrosominės dalies liumene. Maždaug vienodos jo koncentracijos rastos lygiosiose ir šiurkščiosiose mikrosomose.

Abetalipoproteinemija yra autosominė recesyvinė liga, kuriai būdingas faktiškas plazmos lipoproteinų, kuriuose yra apolipoproteino B (apoB), nebuvimas. (Kane & Havel in *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, Sixth edition, 1139-64 (1989)). TG kiekiai plazmoje gali būti tik keletas mg/dl, ir jie nepadidėja po riebalų suvirškinimo. Cholesterolio kiekiai plazmoje dažniausiai yra tik 20-45 mg/dl. Šie nenormalumai yra genetinio defekto sankaupoje ir/arba labai mažo tankio lipoproteinų (VLDL) sekrecijos kepenyse ir chilomikronų žarnyne rezultatas. Šio defekto molekulinis pagrindas iki šiol nebuvo nustatytas. Tirtų subjektų atveju atrodo, kad trigliceridų, fosfolipidų ir cholesterolio sintezė yra normali. Atlikus autopsiją nustatyta, kad subjektai nesirgo ateroskleroze. (Schaefer *et al.*, *Clin. Chem.* 34, B9-12 (1988)). Buvo atmestas ryšys tarp apoB geno ir abetalipoproteinemijos keleto šeimų atveju. (Talmud *et al.*, *J. Clin. Invest.* 82, 1803-6 (1988) ir Huang *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* 46, 1141-8 (1990)).

Subjektai, sergantys abetalipoproteinemija, yra linkę sirgti įvairiomis ligomis (Kane & Havel, *supra*). Šie subjektai turi riebalų įsiurbimo sutrikimus ir TG susikaupimą jų

enterocituose ir hepatocituose. Dėl to, kad nėra TG-turtingų plazmos lipoproteinų, atsiranda riebaluose tirpių vitaminų, tokių kaip vitaminas E, transporto sutrikimas. Tai sukelia eritocitų akantocitozę, galvos-nugaros smegenų ataksiją su pleištinėmis ir lieknųjų pluoštelių išsigimimu, periferinę neuropatiją, degeneracinę pigmentinę retinopatiją ir ceroidinę miopatiją. Abetalipoproteinemija sergančių subjektų gydymas apima riebalingo maisto apribojimą ir A, E ir K vitaminų skyrimą.

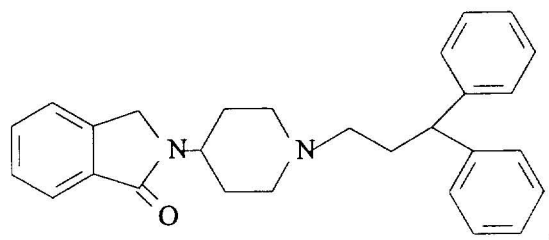
In vitro MTP katalizuoja lipidų molekulių transportą tarp fosfolipidinių membranų. Galima manyti, kad panašų vaidmenį jis vaidina ir *in vivo*, ir tokiu būdu turi tam tikrą vaidmenį lipidų metabolizme. MTP pasiskirstymas subląstelėse (mikrosominės dalies liumene) ir audiniuose (kepenyse ir žarnyne) leido daryti prielaidą, kad jis atlieka vaidmenį plazmos lipoproteinų sandaupoje, kadangi šios vietos yra plazmos lipoproteinų sandaupos vietos. (Wetterau & Zilversmit, *Biochem. Biophys. Acta*, 875, 610-7 (1986)). MTP sugebėjimas katalizuoti TG transportą tarp membranų palaiko šią hipotezę ir leidžia manyti, kad MTP gali katalizuoti TG transportą iš jo sintezės vietos endoplazminio retikulo (ER) membranoje į atsiradusias lipoproteino daleles ER liumeno viduje.

Olofsson ir bendr. tyrė HepG2 ląstelių lipoproteinų sandaupą (Bostrom *et al.*, *J. Biol. Chem.* 263, 4434-42 (1988)). Iš jų rezultatų matyti, kad maži pirmtakai laikui bėgant didėja. Galima manyti, kad vyksta lipido molekulių prisijungimas arba pernešimas prie atsirandančių lipoproteinų jų kaupimosi metu. Šiame procese MTP gali atlikti tam tikrą vaidmenį. Šios hipotezės patvirtinimui Howell ir Palade, *J. Cell Biol.* 92, 833-45 (1982) išskyrė atsirandančius lipobaltymus iš žiurkių kepenų hepatitinės Golgi dalies. Buvo rastas įvairių dalelių dydžių spektras, kuriose buvo įvairios lipidų ir baltymų kompozicijos. Buvo rastos didelio tankio lipoproteino (HLD) dalelės, dar turinčios apoB. Higgins and Hutson, *J. Lipid Res.* 25, 1295-1305 (1984) paskelbė, kad iš Golgi išskirti lipoproteinai yra aiškiai didesni nei lipoproteinai iš endoplazminio retikulo, kas vėlgi leidžia manyti, kad lipoproteinų susikaupimas vyksta laipsniškai.

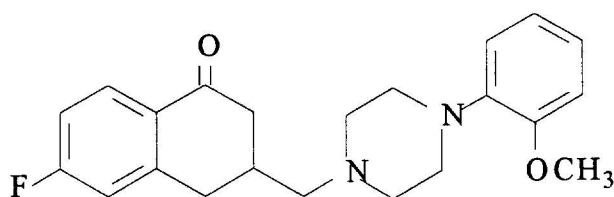
Nesenos publikacijos (*Science*, 256, 999, (1992); D. Sharp *et al.*, *Nature*, 365, 65 (1993)) rodo, kad abetalipoproteinemiją sukeliantis defektas yra MTP gene, o tuo pačiu ir MTP baltyme. Abetalipoproteinemija sergančiuose asmenyse nėra MTP aktyvumo dėl mutacijų MTP gene; keletas iš šių mutacijų buvo apibūdintos. Šie rezultatai rodo, kad MTP yra reikalingas apoB turinčių lipoproteinų, tokių kaip VLDL, LDL pirmtako, sintezei. Iš to

seka, kad MTP inhibitoriai turėtų inhibuoti VLDL ir LDL sintezę, tuo pačiu sumažindami VLDL, LDL, cholesterolio ir triglicerido kiekius gyvulių ir žmogaus organizme.

Kanados patentinėje paraiškoje Nr.2091102, publikuotoje 1994 m. kovo 2 d. (atitinka US paraišką, ser. Nr. 117362, pateiktą 1993 m. rugsėjo 3 d. (registro Nr. DC21b), aprašomi MTP inhibitoriai, kurie taip pat blokuoja apoB turinčių lipoproteinų gaminimąsi žmogaus kepenų ląstelių linijoje (HepG2 ląstelės). Tai yra dar vienas pasiūlymo, kad MTP inhibitorius turėtų mažinti apoB turinčių lipoproteinų ir lipidų kiekius *in vivo*, patvirtinimas. Šioje Kanados patentinėje paraiškoje aprašomas MTP inhibitoriaus

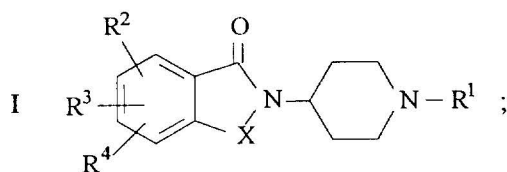


kurio pavadinimas yra 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-3-okso-1H-izoidolo hidrochloridas, ir

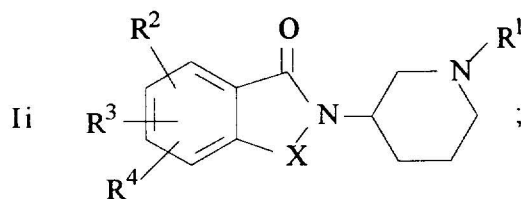


kurio pavadinimas yra 1-[3-(6-fluor-1-tetralanil)metil-4-O-metoksifenilpiperazinas, nustatymo būdas.

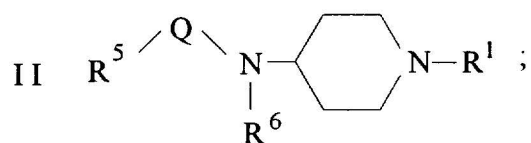
Šiame išradime pateikiami nauji junginiai, kurie yra MTP inhibitoriai ir kurių struktūrinės formulės yra:



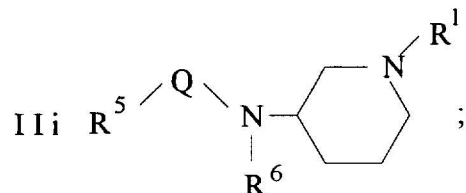
arba



arba



arba

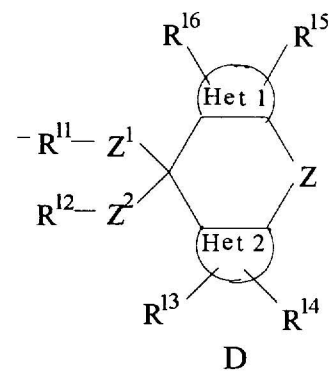
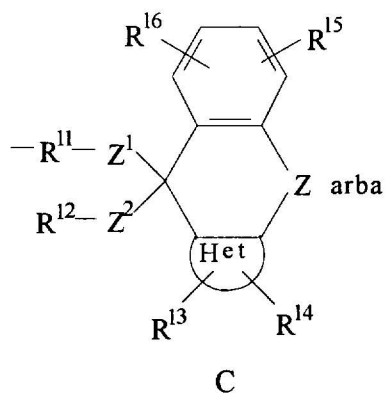
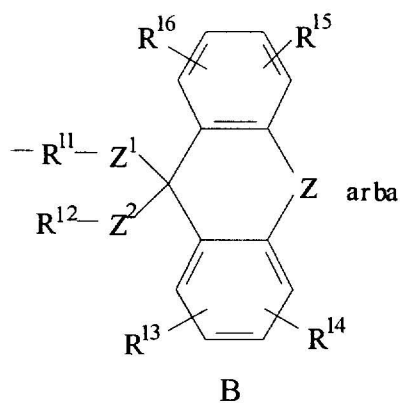


kuriose

Q yra -CO- arba -SO₂-;

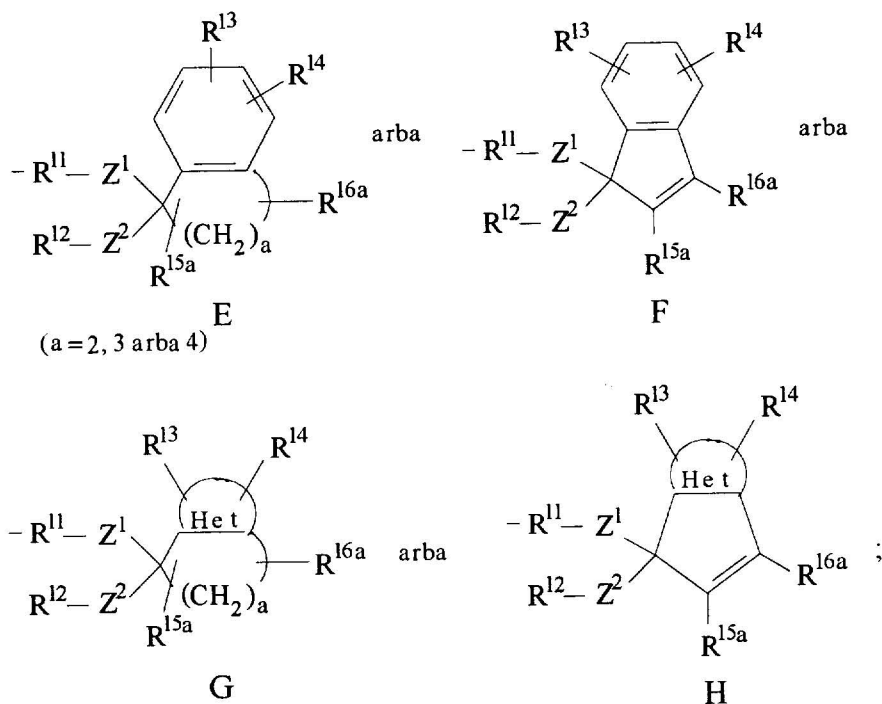
X yra CHR⁸, -CO-, -CHR⁹-CHR¹⁰- arba -CR⁹=CR¹⁰-, kur R⁸, R⁹ ir R¹⁰, nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, alkilas, alkenilas, alkinilas, arilas, arilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, cikloalkilas arba cikloalkilalkilas;

R¹ yra fluorenilo tipo grupė, kurios struktūrinė formulė yra:



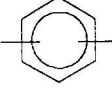
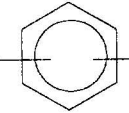
arba

R¹ yra indenilo tipo grupė, kurios struktūrinė formulė yra:



Z^1 ir Z^2 yra tokie patys arba skirtingi ir yra, nepriklausomai vienas nuo kito, jungtis, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-CO-, -N(alkilas)-CO-, -CO- arba -CHOH-, su sąlyga, kad B atveju bent vienas iš Z^1 ir Z^2 yra kitoks negu jungtis;

R^{11} yra jungtis, alkilenas, alkilidenas arba alkinilenas, turintys iki 10 anglies atomų,

arilenas (pavyzdžiui ) arba mišrus arilenalkilenas (pavyzdžiui ) kur n yra 1-6;

R^{12} yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, halogenalkilas, trihalogenalkilas, trihalogenalkilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, arilalkilas, arilalkenilas, cikloalkilas, ariloksigrupė, alkoksigrupė, arilalkoksigrupė arba cikloalkilalkilas, su sąlygomis, kad: (1) kai R^{12} yra H, ariloksi-, alkoksi- arba ariloksigrupės, tada Z^2 yra -NH-CO-, -N(alkilas)-CO-, -CO- arba jungtis, ir (2) kai Z^2 yra jungtis, R^{12} negali būti heteroarilas arba heteroarilalkilas;

Z yra jungtis, O, S, N-alkilas, N-arilas arba alkilenas bei alkenilenas, turintys 1-5 anglies atomus;

R^{13} , R^{14} , R^{15} ir R^{16} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, arilas, cikloalkilas, cikloheteroalkilas, alkenilas, alkinilas, hidroksilas, alkoksi-, nitro-, amino-, tio-, alkilsulfonil-, alkiltio-, ariltio-, aminokarbonil-, alkilkarboniloksi-, arilkarbonilamino-, alkilkarbonilaminogrupė, arilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas arba ariloksigrupė;

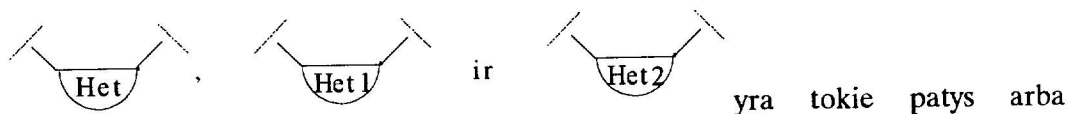
R^{15a} ir R^{16a} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra bet kuri iš R^{15} arba R^{16} grupių, išskyrus hidroksilo, nitro-, amino- arba tiogrupę;

R^2 , R^3 , R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas, alkenilas, alkoksigrupė, ariloksigrupė, arilas, arilalkilas, alkilmerkaptio-, arilmerkaptogrupė, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, hidroksilas arba halogenalkilas;

R^5 yra alkilas, alkenilas, alkinilas, arilas, alkoksigrupė, ariloksigrupė, arilalkoksigrupė, heteroarilas, arilalkilas, heteroarilalkilas, cikloalkilas, cikloheteroalkilas, heteroariloksigrupė, cikloalkilalkilas, policikoalkilas, policikoalkilalkilas, cikloalkenilas, cikloalkenilalkilas, policikloalkenilas, policikloalkenilalkilas, heteroarilkarbonilas, amino-, alkilamino-, arilamino-, heteroarilamino-, cikloalkiloksi-, cikloalkilaminogrupė; visuose R^5 ir R^6 pakaituose (išvardintuose čia ir toliau) gali būti 1, 2, 3 arba 4 pakaitai prie galimų anglies atomų, pasirinkti iš vandenilio, halogeno, alkilo, halogenalkilo, alkoksi-, halogenalkoksigrupės, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, arilcikloalkilo, arilalkenilo, arilalkinilo, ariloksigrupės, ariloksialkilo, arilalkoksi-, arilazo-, heteroariloksogrupės, heteroarilalkilo, heteroarilalkenilo, heteroariloksigrupės, hidroksilo, hitro-, ciano-, amino-, pakeistos aminogrupės (kurioje gali būti 1 arba 2 pakaitai, kurie yra alkilas, arilas arba heteroarilas, arba bet kuris iš paminėtų arilo junginių), tio-, alkiltio-, ariltio-, heteroariltiogrupės, ariltioalkilo, alkilkarbonilo, arilkarbonilo, arilaminokarbonilo, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, alkinilaminokarbonilo, alkilaminokarbonilo, alkenilaminokarbonilo, alkilkarboniloksi-, arilkarboniloksi-, alkilkarbonilamino-, arilkarbonilaminogrupės, arilsulfinilo, arilsulfinilalkilo, arilsulfinilo, alkilsulfinilo, arilsulfonilamino-, heteroarilkarbonilaminogrupės, heteroarilsulfinilo, heteroariltiogrupės, heteroarilsulfinilo arba alkilsulfinilo. Jeigu R^5 yra fenilas, arilas, heteroarilas arba cikloalkilas, geriau kai šioje grupėje orto-padėtyje yra hidrofobinis pakaitas, toks kaip alkilas, halogenalkilas (iki 5

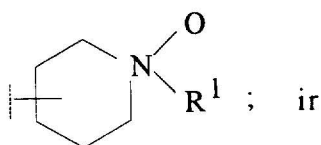
halogeno atomų) alkoksigrupė, halogenalkoksigrupė (iki 5 halogeno atomų), arilas, ariloksigrupė arba arilalkilas;

R^6 yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas arba C_1 - C_4 -alkenilas;



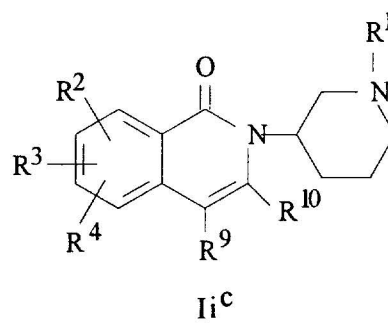
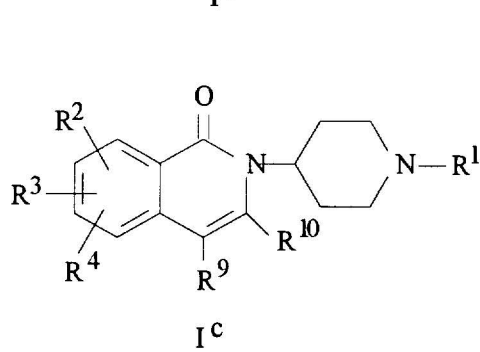
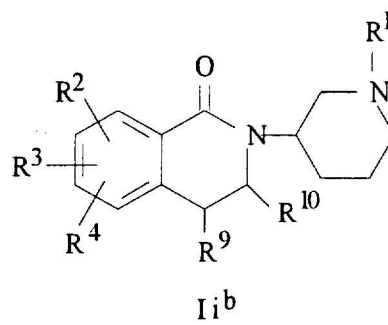
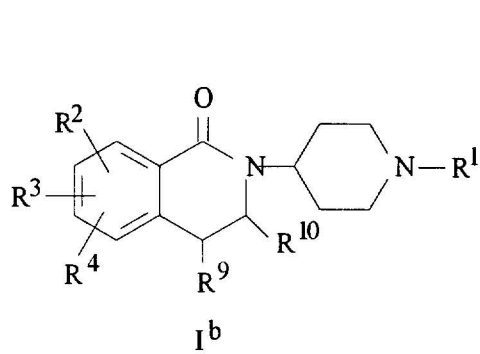
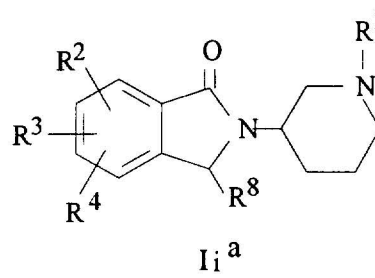
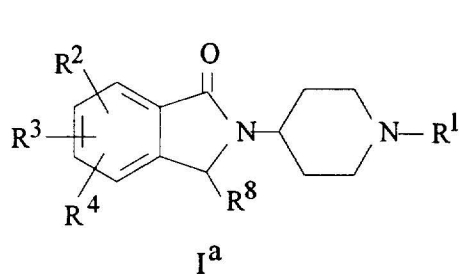
skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš 5- arba 6-narių heteroarilų; ir

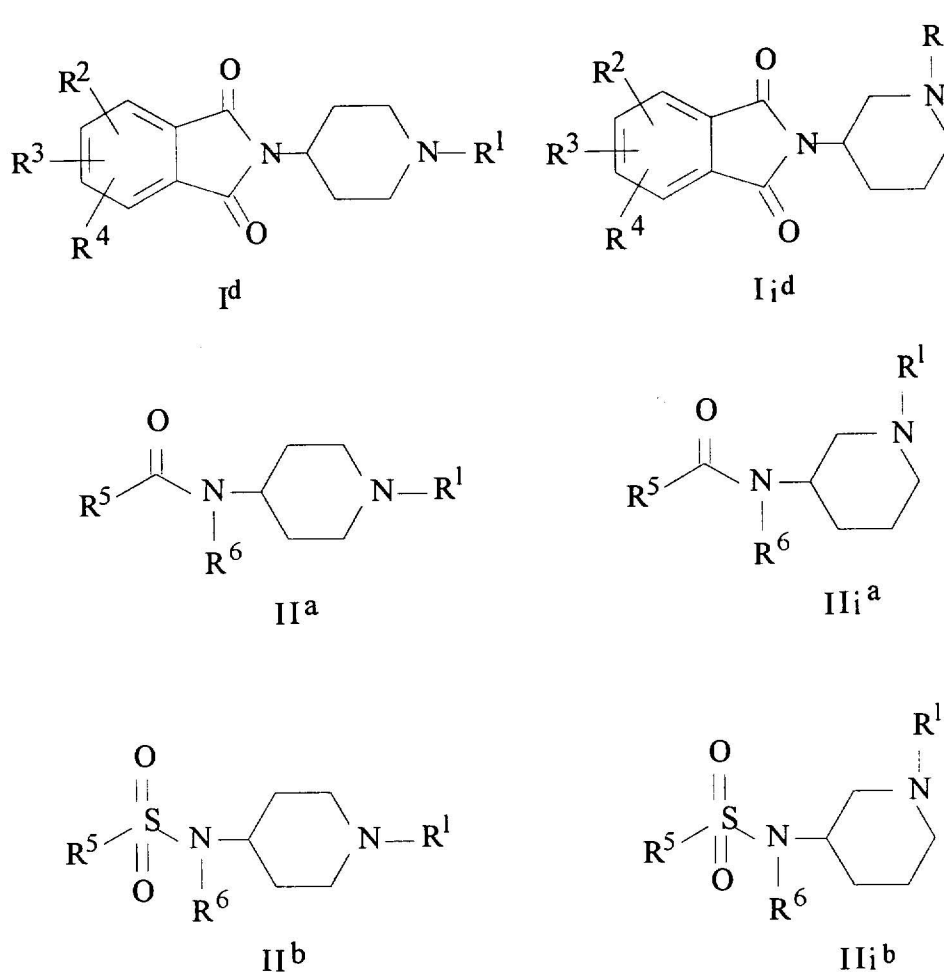
įskaitant I, Ii, II ir Ili junginių N-oksidas, t.y.



įskaitant farmaciškai tinkamas jų druskas, tokias kaip šarminių metalų druskos, pavyzdžiui, ličio, natrio arba kalio, žemės šarminių metalų druskos, pavyzdžiui, kalcio arba magnio, o taip pat cinko arba aliuminio, arba kitų katijonų, tokių kaip amonio, cholino, dietanolamino, etilendiamino, t-butilamino, t-oktilamino, dehidroabietilamino, bei farmaciškai tinkamų anijonų, tokių kaip chlorido, bromido, jodido, vyno rūgšties, acetato, metansulfonato, maleato, sukcinato, glutarato druskas, ir druskas su gamtinėmis aminorūgštimis, tokiomis kaip argininas, lizinas, alaninas ir pan., ir jų esterius, kaip vaisto pirmtakus.

Taigi, šio išradimo I ir II formulių junginiai apima junginius, kurių struktūrinės formulės yra:





Be to, šiame išradime pateikiamas aterosklerozės, pankreatito arba nutukimo profilaktikos, inhibavimo arba gydymo būdas, kuriame pacientui skiriama junginio, kurio formulė I, Ii, II arba Iii, apibrėžta čia ir prieš tai, toks kiekis, kuris mažina mikrosominio triglicerido pernešimo baltymo aktyvumą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas lipidų, cholesterolio ir/arba trigliceridų kiekių serume sumažinimo būdas, arba hiperlipidemijos, hiperlipoproteinemijos, hipercholesterolemijos ir/arba hipertrigliceridemijos inhibavimo ir/arba gydymo būdas, kuriame pacientui skiriama junginio, kurio formulė I, Ii, II arba Iii, apibrėžta čia ir prieš tai, toks kiekis, kuris mažina mikrosominio triglicerido pernešimo baltymo aktyvumą.

Šio išradimo aprašyme, išskyrus ribotus specifinius atvejus, vartojami tokie terminai:

Terminas "MTP" reiškia polipeptidų arba baltymų kompleksą, kuris: (1) jeigu jis yra gaunamas iš organizmo (pvz., karvės, žmogaus ir t.t.), gali būti išskiriamas iš

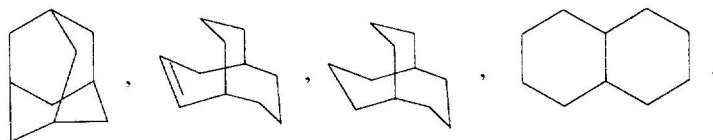
homogenizuoto audinio mikrosominės frakcijos; ir (2) jis stimuliuoja trigliceridų, cholesterolio esterių arba fosfolipidų transportą iš sintetinių fosfolipidų pūslelių, membranų arba lipoproteinų į sintetines pūsleles, membranas arba lipoproteinus, ir jis skiriasi nuo cholesterolio esterio pernešimo baltymo (Drayna *et al.*, *Nature*, 327, 632-634 (1987)), kuris gali turėti panašias katalitines savybes. Tačiau šio išradimo MTP molekulės nebūtinai turi būti katalitiškai aktyvios. Pavyzdžiui, katalitiškai neaktyvus MTP arba jo fragmentai gali būti naudojami antikūnų prieš šį baltymą gavimui.

Šioje paraiškoje naudojama frazė “stabilizuojantis aterosklerozę” reiškia naujų aterosklerotinių pažeidimų susidarymo sulėtinimą ir/arba inhibavimą.

Šioje paraiškoje naudojama frazė aterosklerozės “regresijos sukėlimas” reiškia aterosklerotinių pažeidimų sumažinimą ir/arba pašalinimą.

Jeigu nenurodyta kitaip, terminas “žemesnysis alkilas”, “alkilas” arba “alk”, čia panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, apima ir tiesios ir šakotos grandinės angliavandenilius, turinčius 1-40 anglies atomų, geriau 1-20 anglies atomų, geriausia 1-12 anglies atomų normalioje grandinėje, tokius kaip metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, t-butilas, izobutilas, pentilas, heksilas, izoheksilas, heptilas, 4,4-dimetilpentilas, oktilas, 2,2,4-trimetilpentilas, nonilas, decilas, undecilas, dodecilas, įvairius jų šakotos grandinės izomerus ir pan., o taip pat ir tokias grupes, kuriose yra 1-4 pakaitai, tokie kaip halogenai, pavyzdžiui, F, Br, Cl arba I, arba CF₃, alkoksigrupė, arilas, ariloksigrupė, arilarilas arba diarilas, arilalkilas, arilalkiloksigrupė, alkenilas, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, cikloalkilalkiloksigrupė, aminogrupė, hidroksilas, acilas, heteroarilas, heteroariloksigrupė, heteroarilalkilas, heteroarilakoksigrupė, ariloksialkilas, ariloksiarilas, alkilamidogrupė, alkanoilaminogrupė, arilkarbonilaminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolio grupė, halogenalkilas, trihalogenalikas ir/arba alkiltiogrupė, o taip pat bet kuris iš kitų pakaitų, nurodytų R⁵ ir R⁶.

Jeigu nenurodyta kitaip, terminas “cikloalkilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, apima sočių arba dalinai nesočių (turinčių 1 arba 2 dvigubas jungtis) ciklinių angliavandenilių grupes, turinčias 1-3 žiedus, įskaitant monociklinius, biciklinius ir triciklinius, turinčius iš viso 3-20 žiedus sudarančių anglies atomų, geriau 4-12 žiedus sudarančių anglies atomų (šie žiedai gali būti kondensuoti su 1 arba 2 aromatiniais žiedais, kaip aprašyta arilo atveju), pavyzdžiui, ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, ciklooktilas, ciklododecilas ir ciklododecilas, cikloheksenilas,



bet kurioje iš šių grupių gali būti 1-4 pakaitai, tokie kaip halogenas, alkilas, alkoksigrupė, hidroksilas, arilas, arilkosigrupė, arilalkilas, cikloalkilas, alkilamidogrupė, alkanoilaminogrupė, oksogrupė, acilas, arilkarbonilaminogrupė, aminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolio grupė ir/arba alkiltiogrupė, o taip pat bet kuris iš kitų pakaitų, nurodytų R^5 arba R^6 .

Terminas “cikloalkenilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia ciklinį angliavandenilį, turintį 5-20 anglies atomų, geriau 6-12 anglies atomų, ir 1 arba 2 dvigubas jungtis. Cikloalkenilo grupės pavyzdžiais yra ciklopentenilas, cikloheksenilas, cikloheptenilas, ciklooktenilas, cikloheksadienilas ir cikloheptadienilas, kuriuose gali būti pakaitai, tokie kaip nurodyta cikloalkilo atveju.

Terminas “policikloalkilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia tilteliais sujungtą daugiacyklinę grupę, turinčią 5-20 anglies atomų ir turinčią 0-3 tiltelius, geriau 6-12 anglies atomų ir 1 arba 2 tiltelius. Policikloalkilo grupių pavyzdžiais yra [3.3.0]-biciklooktanilas, adamantilas, [2.2.1]-bicikloheptanilas, [2.2.2]-biciklooktanilas ir pan., ir jose gali būti pakaitai, tokie kaip nurodyta cikloalkilo atveju.

Terminas “policikloalkenilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia tilteliais sujungtą daugiacyklinę grupę, turinčią 5-20 anglies atomų, turinčią 0-3 tiltelius ir 1 arba 2 dvigubas jungtis, geriau 6-12 anglies atomų ir 1 arba du tiltelius. Policikloalkenilo grupių pavyzdžiais yra [3.3.0]-biciklooktenilas, [2.2.1]-bicikloheptenilas, [2.2.2]-biciklooktenilas ir pan., ir jose gali būti pakaitai, tokie kaip nurodyta cikloalkilo atveju.

Terminas “arilas” arba “Ar”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia monociklinę ir biciklinę aromatinę grupę, turinčią 6-10 anglies atomų žiedo dalyje (pav., fenilas arba naftilas), ir reikalui esant, gali turėti vieną arba tris papildomus žiedus, kondensuotus su Ar (pav., arilo, cikloalkilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedus) ir prie galimų anglies atomų gali turėti 1, 2, 3 arba 4 pakaitus, pasirinktus iš vandenilio, halogeno, halogenalkilo, alkilo, alkoksigrupės, halogenalkoksigrupės, alkenilo, trifluormetilo, trifluormetoksigrupės, alkinilo, cikloalkilalkilo, cikloheteroalkilo,

cikloheteroalkilalkilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, ariloksigrupės, ariloksialkilo, arilalkoksigrupės, ariltiogrupės, arilazogrupės, heteroarilalkilo, heteroarilalkenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloksigrupės, hidroksilo, nitrogrupės, cianogrupės, aminogrupės, pakeistos aminogrupės, kurioje yra 1 arba 2 pakaitai (kurie yra alkilas, arilas arba bet koks kitoks paminėtas apibrėžime arilo junginys), tiogrupė, alkiltiogrupė, ariltiogrupė, heteroariltiogrupė, ariltioalkilas, alkoksiariltiogrupė, alkilkarbonilas, arilkarbonilas, alkilaminokarbonilas, arilaminokarbonilas, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, alkilkarboniloksigrupė, arilkarboniloksigrupė, alkilkarbonilaminogrupė, arilkarbonilaminogrupė, arilsulfinilo grupė, arilsulfinilalkilas, arilsulfonilaminogrupė arba arilsulfonilaminokarbonilas, arba bet kuris iš pakaitų aukščiau minėtose R⁵ ir R⁶ grupėse.

Terminas “aralkilas”, “arilalkilas” arba “aril-žemesnysis alkilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia aukščiau aprašytas alkilo grupes, turinčias arilo pakaitą, tokias kaip benzilas arba fenetilas, naftilpropilas arba aukščiau aprašytas arilas.

Terminas “žemesnioji alkoksigrupė”, “alkoksigrupė”, “ariloksigrupė” arba “aralkoksigrupė”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, apima bet kokį aukščiau minėtą alkilą, aralkilą arba arilą, prijungtą prie deguonies atomo.

Terminas “aminogrupė”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, gali turėti vieną arba du pakaitus, tokius kaip alkilas ir/arba arilas.

Terminas “žemesnioji alkiltiogrupė”, “alkiltiogrupė”, “ariltiogrupė” arba “aralkiltiogrupė”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, apima bet kokį aukščiau minėtą alkilą, aralkilą arba arilą, prijungtą prie sieros atomo.

Terminas “žemesnioji alkilaminogrupė”, “alkilaminogrupė”, “arilaminogrupė” arba “arilalkilaminogrupė”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, apima bet kokį aukščiau minėtą alkilą, arilą arba arilalkilą, prijungtą prie azoto atomo.

Terminas “acilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia organinį radikalą, prijungtą prie karbonilo (-CO-) grupės; acilo grupės pavyzdžiais yra alkanoilas, alkenoilas, aroilas, aralkanoilas, heteroaroilas, cikloalkanoilas ir pan.

Terminas “alkanoilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia alkilą, prijungtą prie karbonilo grupės.

Jeigu nenurodyta kitaip, terminas “žemesnysis alkenilas” arba “alkenilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia tiesios arba šakotos

grandinės radikalą iš 2-20 anglies atomų, geriau 3-12 anglies atomų, o geriausia 2-8 anglies atomų normalioje grandinėje, kurioje yra nuo vienos iki šešių dvigubų jungčių, tokį kaip vinilas, 2-propenilas, 3-butenilas, 2-butenilas, 4-pentenilas, 3-pentenilas, 2-heksenilas, 3-heksenilas, 2-heptenilas, 3-heptenilas, 4-heptenilas, 3-oktenilas, 3-nonenilas, 4-decenilas, 3-undecenilas, 4-dodecenilas, 4,8,12-tetradekatrienilas ir pan., ir kuriame gali būti 1-4 pakaitai, būtent halogenas, halogenalkilas, alkilas, alkoksigrupė, alkenilas, alkinilas, arilas, arilalkilas, cikloalkilas, aminogrupė, hidroksilas, heteroarilas, cikloheteroalkilas, alkanoilaminogrupė, alkilamidogrupė, arilkarbonilaminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiogrupė ir/arba alkiltiogrupė, o taip pat bet kuris kitas pakaitas, nurodytas R^5 arba R^6 .

Jeigu nenurodyta kitaip, terminas “žemesnysis alkinilas” arba “alkinilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia tiesios arba šakotos grandinės radikalą iš 2-20 anglies atomų, geriau 3-12 anglies atomų, o geriausia 2-8 anglies atomų normalioje grandinėje, kurioje yra viena iki triguba jungtis, tokį 2-propinilas, 3-butinilas, 2-butinilas, 4-pentinilas, 3-pentinilas, 2-heksinilas, 3-heksinilas, 2-heptinilas, 3-heptinilas, 4-heptinilas, 3-oktinilas, 3-noninilas, 4-decinilas, 3-undecinilas, 4-dodecinilas, ir pan., ir kuriame gali būti 1-4 pakaitai, būtent halogenas, halogenalkilas, alkilas, alkoksigrupė, alkenilas, alkinilas, arilas, arilalkilas, cikloalkilas, aminogrupė, hidroksilas, heteroarilas, cikloheteroalkilas, alkanoilaminogrupė, alkilamidogrupė, arilkarbonilaminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiogrupė ir/arba alkiltiogrupė, o taip pat bet kuris kitas pakaitas, nurodytas R^5 arba R^6 .

Terminas “alkilenas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis (kuris taip pat apima “alkilą”, kaip kitos grupės dalį, tokį kaip arilalkilą arba heteroarilalkilą), reiškia aukščiau apibūdintas alkilo grupės, turinčias viengubas jungtis prie dviejų skirtingų anglies atomų kitoms grupėms prijungti ir gali turėti pakaitus, tokius kaip aprašyti “alkilo” atveju. Alkilenas apibrėžimas taikomas alkilo grupei, kuri jungia vieną funkcinę grupę su kita, tokia kaip arilalkilo pakaitas.

Terminai “alkenilenas” ir “alkinilenas”, panaudoti tiek kaip atskiri, tiek ir kaip kitos grupės dalis (kurie taip pat apima “alkenilą” arba “alkinilą”, kaip kitos grupės dalį, tokį kaip arilalkenilą arba arilalkinilą), reiškia atitinkamai aukščiau apibūdintas alkenilo arba alkinilo grupės, turinčias viengubas jungtis prie dviejų skirtingų anglies atomų kitoms grupėms prijungti.

Tinkamos alkileno, alkenileno arba alkinileno grupės, arba $(\text{CH}_2)_n$ arba $(\text{CH}_2)_p$ (kuriose taip pat gali būti alkileno, alkenileno arba alkinileno grupės), kaip čia apibrėžta, gali taip pat turėti 1, 2 arba 3 pakaitus, tokius kaip alkilas, alkoksigrupė, arilas, heteroarilas, cikloheteroalkilas, alkenilas, alkinilas, oksogrupė, ariloksigrupė, hidroksilas, halogenas, o taip pat ir bet kokią pakaitą, nurodytą R^5 ir R^6 , ir, be to, gali turėti vieną iš anglies atomų grandinėje, pakeistą deguonies atomu, N-H, N-alkilu arba N-arilu.

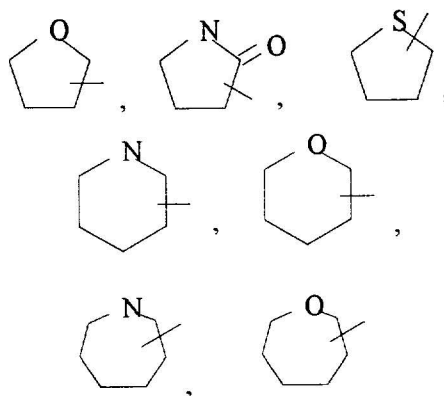
Alkileno, alkenileno, alkinileno, $(\text{CH}_2)_n$ ir $(\text{CH}_2)_p$ grupių pavyzdžiais yra:

-CH=CH-CH₂-, -CH₂CH=CH-, -C≡C-CH₂-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CH₂-CO-,
 -CH₂-C≡C-CH₂-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-,
 -(CH₂)₂-C(CH₃)₂-CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, CH₂CH(C₂H₅)CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-,
 -CH(C₂H₅)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂CH₂O-CO-, -CH₂CH₂NH-CO-,
 -CH₂CH₂-N(CH₃)-CO-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-CF₂-CH₂-,
 -CH₂-CHCl-CH₂-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₃)-C(CH₃)₂-,
 -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-,
 -CH(OH)-CH₂CH₂-, -CH(OCH₃)-CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂-,
 -CH₂NHCH₂-, -NHCH₂CH₂-, -(CH₂)₃-CF₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-,
 -(CH₂)₂-CHF-CH₂-, -(CH₂)₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-CH₂-,
 -(CH₂)₃-C(CH₃)₂- arba -(CH₂)₃-CH(CH₃)-

Čia naudojamas terminas “halogenas” arba “Hal”, tiek atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia chlorą, bromą, fluorą arba jodą, o taip pat CF₃; geriausiai tinka chloras arba fluoras.

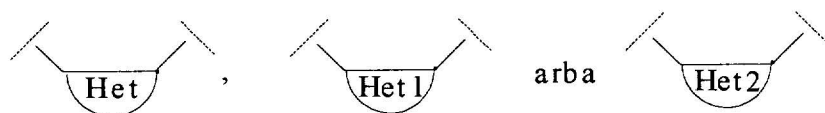
Terminas “metalo jonas” reiškia šarminių metalų, tokių kaip natris, kalis arba litis, jonus ir žemės šarminių metalų, tokių kaip magnis ir kalcis, jonus, o taip pat cinko ir aliuminio jonus.

Terminas “cikloheteroalkilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia 5-, 6- arba 7-narių sotų arba dalinai nesotų žiedą, kuriame yra 1 arba 2 heteroatomai, tokie kaip azotas, deguonis ir/arba siera, sujungti per anglies atomą arba heteroatomą (jeigu galima), esant reikalui, per $(\text{CH}_2)_p$ grupę (ji apibūdinta aukščiau), tokį kaip:

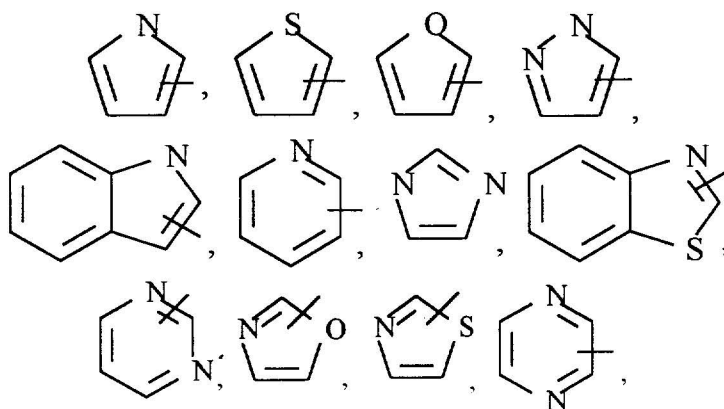


ir pan. Aukščiau minėtose grupėse gali būti 1-3 pakaitai, tokie, kaip bet koks pakaitas iš aukščiau minėtų R^1 , R^5 arba R^6 grupių. Be to, bet kuris aukščiau minėtas žiedas gali būti kondensuotas su 1 arba 2 cikloalkilo, arilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedais.

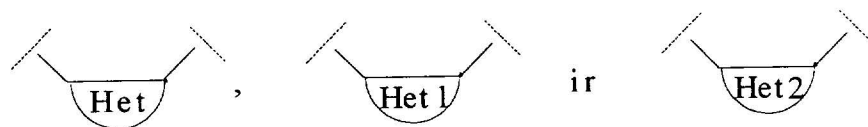
Terminas "heteroarilas" arba



(taip pat priskirtinas heteroarilui), panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia 5- arba 6-narį aromatinį žiedą, kuriame yra 1, 2, 3 arba 4 heteroatomai, tokie kaip azotas, deguonis arba siera, ir tokie žiedai yra kondensuoti su arilo, cikloalkilo, heteroarilo arba cikloheteroarilo žiedu (pvz., benztiofenilas, indolilas), prijungti per anglies atomą arba heteroatomą (jeigu galima), esant reikalui, per $(CH_2)_p$ grupę (ji apibūdinta aukščiau), tokį kaip:

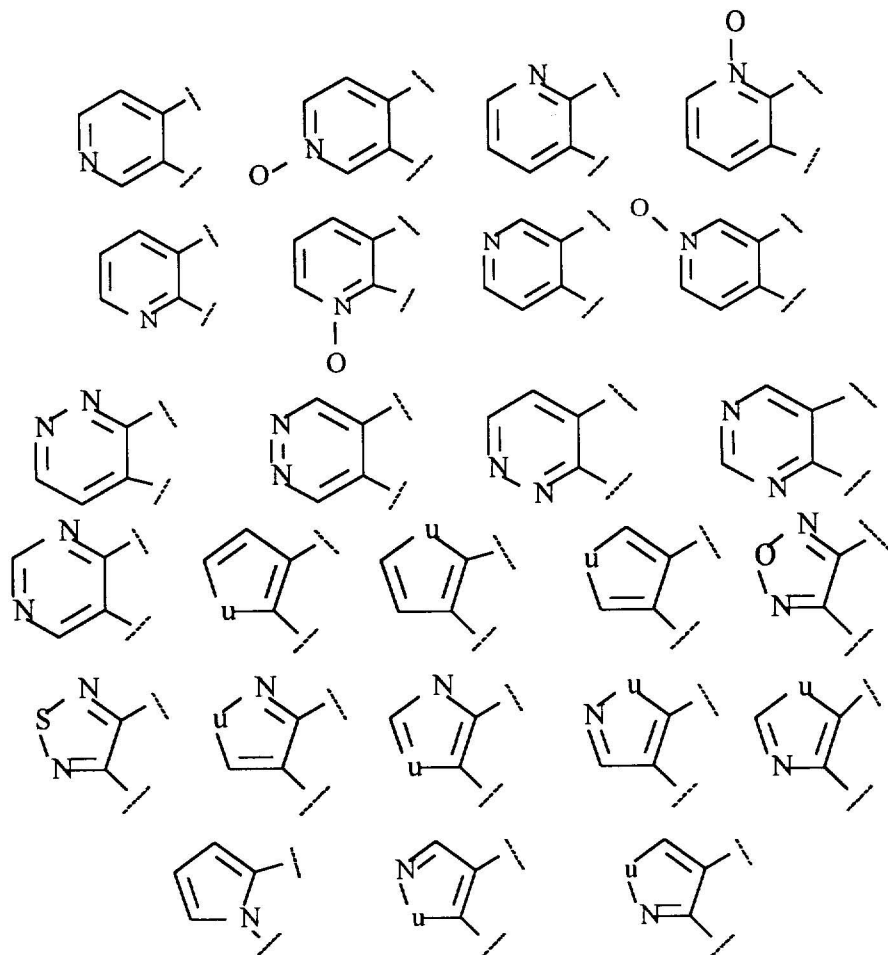


ir pan., ir apima visus galimus N-oksido darinius.



yra toks pats arba skirtingas, kaip apibūdinta aukščiau, ir yra prijungtas prie centrinio indenilo arba fluorenilo tipo grupės žiedo gretimose padėtyse (t.y. orto- arba 1,2-padėtyse).

Tokių grupių pavyzdžiais yra:



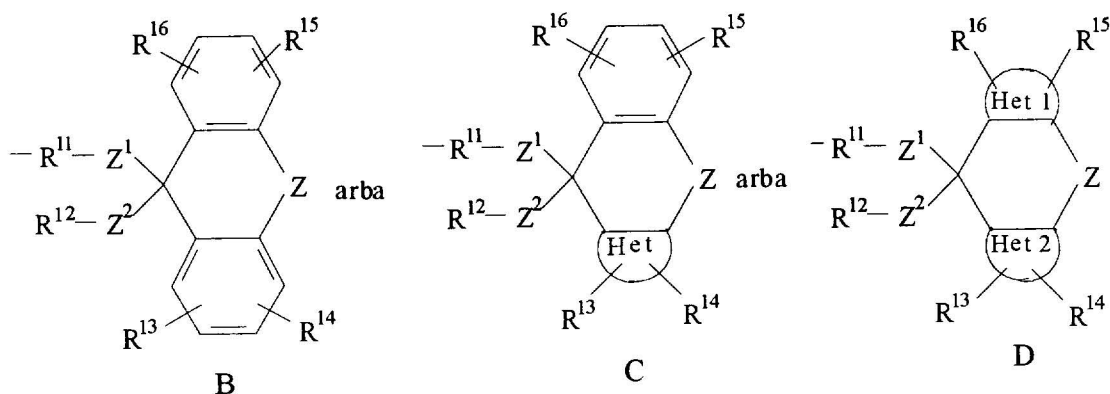
kur u yra pasirinktas iš O, S ir NR^{7a} ; R^{7a} yra H, žemesnysis alkilas, arilas, $-C(O)R^{7b}$, $-C(O)OR^{7b}$; R^{7b} yra alkilas arba arilas, ir apima visus galimus N-oksidas.

Heteroarilo grupėse, įskaitant aukščiau nurodytas, gali būti 1-4 pakaitai, tokie kaip bet kuris iš pakaitų, išvardintų arilo atveju arba pakaitai, nurodyti aukščiau minėtoms R^5 arba R^6 grupėms. Be to, bet kuris iš aukščiau nurodytų žiedų gali būti kondensuotas su cikloalkilo, arilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedu.

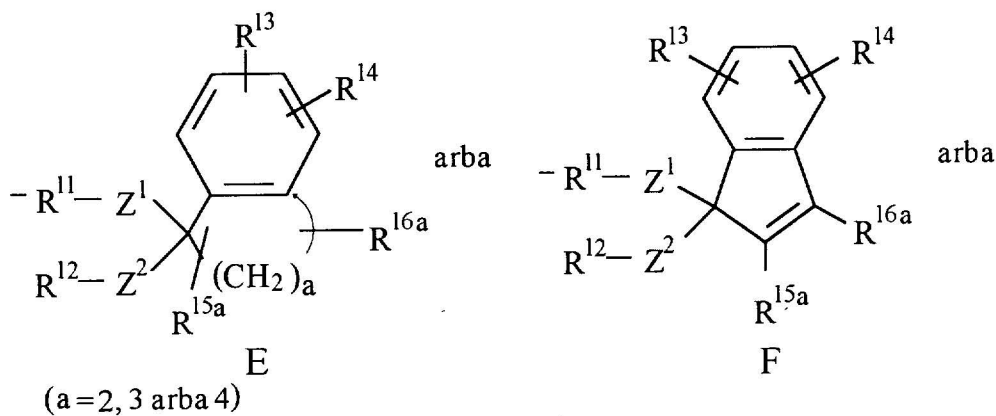
Terminas “cikloheteroalkilalkilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia aukščiau minėtas cikloheteroalkilo grupes, prijungtas per C atomą arba heteroatomą prie $(CH_2)_p$ grandinės.

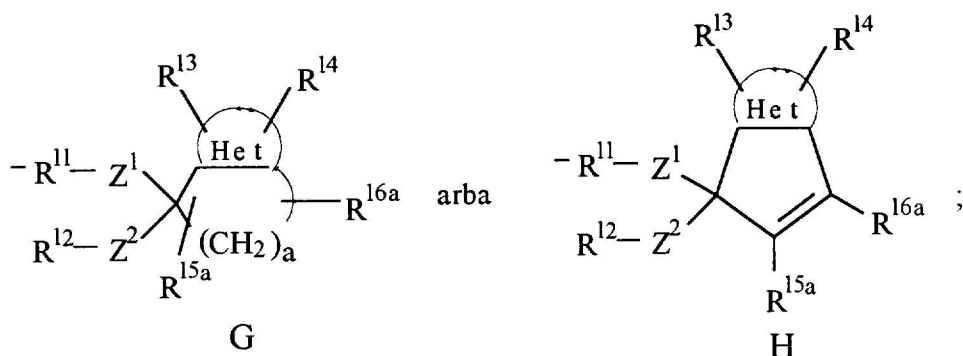
Terminas “heteroarilalkilas” arba “heteroarilalkenilas”, panaudotas tiek kaip atskiras, tiek ir kaip kitos grupės dalis, reiškia aukščiau minėtą heteroarilo grupę, prijungtą per C atomą arba heteroatomą prie $(CH_2)_p$ grandinės, aukščiau minėto alkileno arba alkenileno.

Čia naudojamas terminas “fluorenilas”, “fluorenilo analogas” arba “fluorenilo tipo grupė” reiškia grupę, kurios struktūrinė formulė:



Čia naudojamas terminas “indenilo tipo grupė” reiškia grupę, kurios struktūrinė formulė yra:

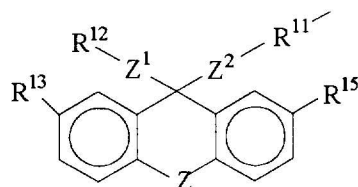




kurioje Z, Z¹, Z², R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R^{15a} ir R^{16a} yra tokie, kaip nurodyta aukščiau A-H junginiams.

Tinkamesni yra I ir II formulių junginiai, kuriuose

R¹ yra



B'

(įskaitant tokius, kuriuose Z¹ yra jungtis, o R¹¹ yra alkilenas arba alkenilenas ir Z² yra -NH-CO-, -SO-, -SO₂- arba -CO-, o R¹² yra C₁-C₃-alkilas arba 1,1,1-trifluoetilais, R¹³ yra H arba F, ir R¹⁵ yra H arba F, o Z yra jungtis arba O; ir kuriuose R¹¹ yra alkilenas arba alkenilenas, arba alkenilenas, turintis pakaitus, tokius kaip oksogrupė, R¹² yra alkilas, alkenilas, aralkilas, aralkenilas, Z yra O, S arba jungtis).

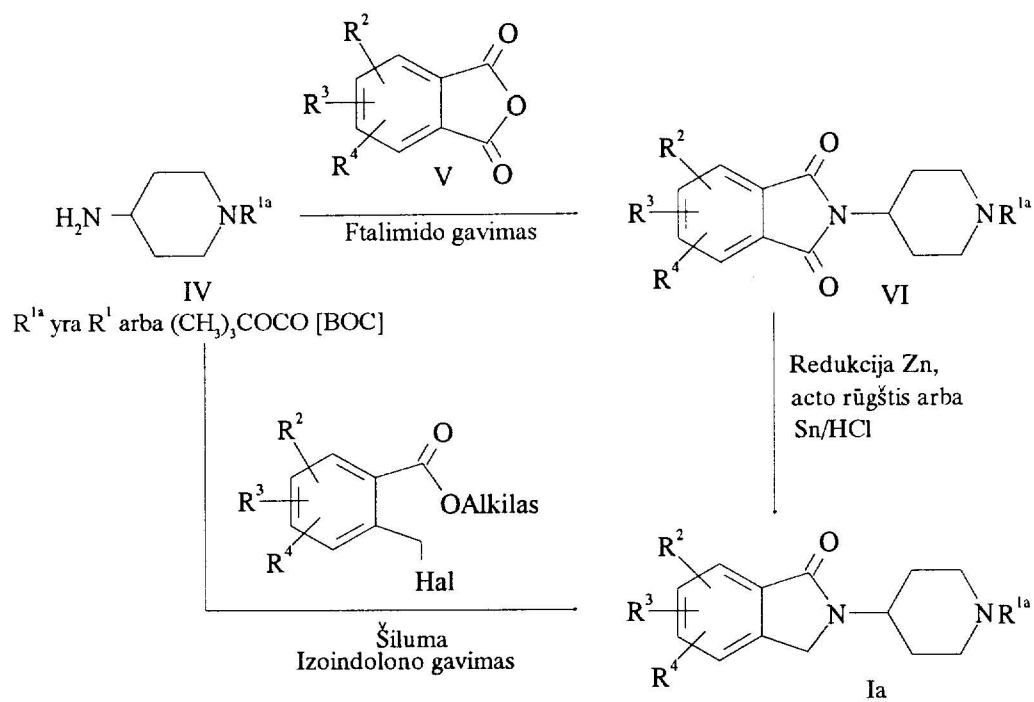
I struktūrinės formulės junginiuose pageidautina, kad R², R³ ir R⁴ būtų H, o X būtų CH₂, CH₂CH₂ arba CH=CH.

II struktūrinės formulės junginiuose pageidautina, kad R⁶ būtų H arba CH₃, o R⁵ būtų cikloalkilas, fenilas, arilas, heteroarilas, turintis orto-padėtyje hidrofobinį pakaitą, kuris yra alkilas, alkoksigrupė, halogenalkilas (turintis iki penkių halogeno grupių), trifluormetilas, arilas, ariloksigrupė, arilalkilas, arilalkoksigrupė, halogenalkoksigrupė (turinti iki penkių halogeno atomų).

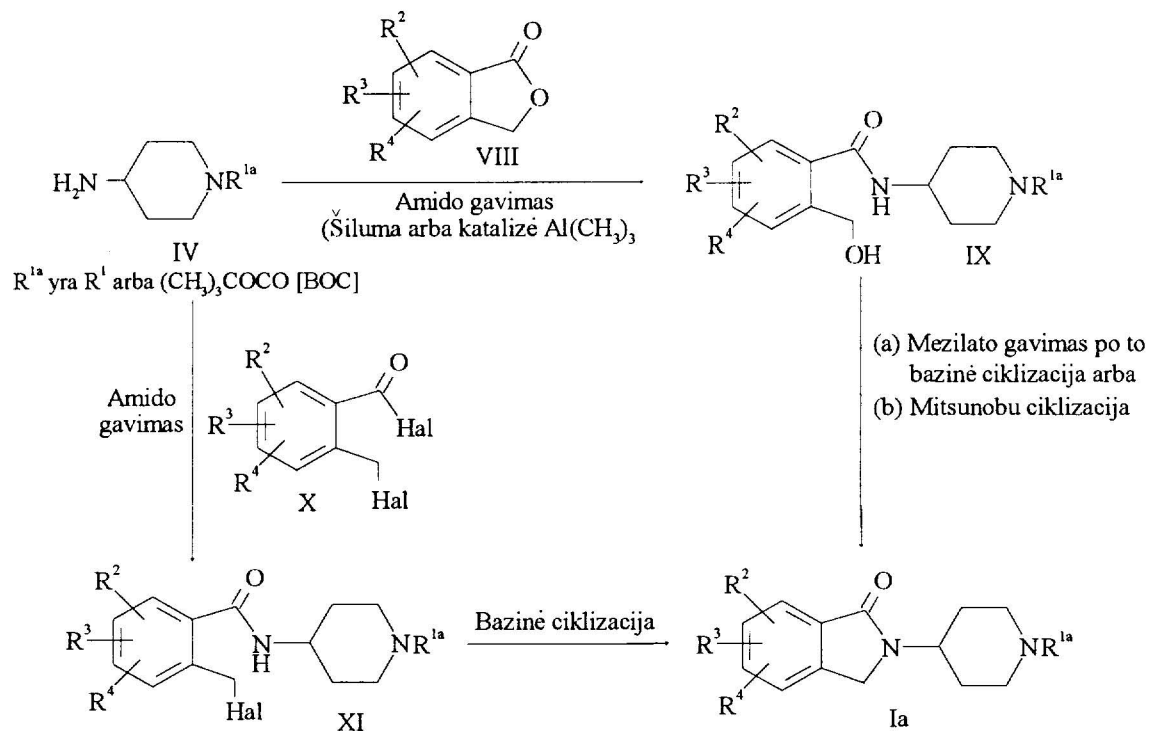
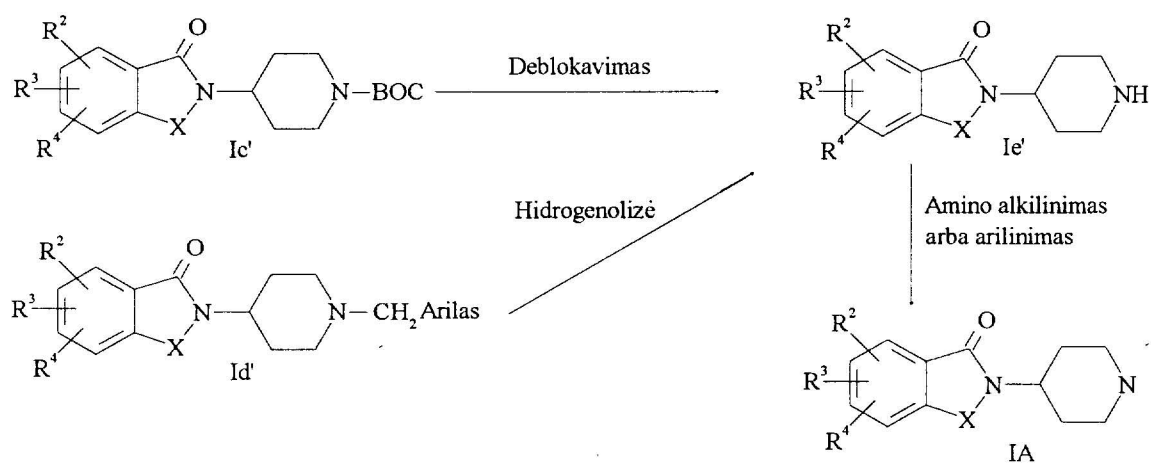
Suprantama, kad pakaitų kombinacija, kuri duoda chemiškai nestabilius junginius, neįeina į šį išradimą; pavyzdžiui, išradimo junginiuose nėra -O-O-, -O-C-OH, N-C-OH ir -S-C-OH atomų grupių.

I, Ii, II ir Ili formulių junginiai gali būti pagaminami pavyzdžiuose duotais būdais pagal toliau duodamas reakcijų schemas. Naudojami reagentai ir šių reakcijų metodikos bus duotos toliau darbiniuose pavyzdžiuose.

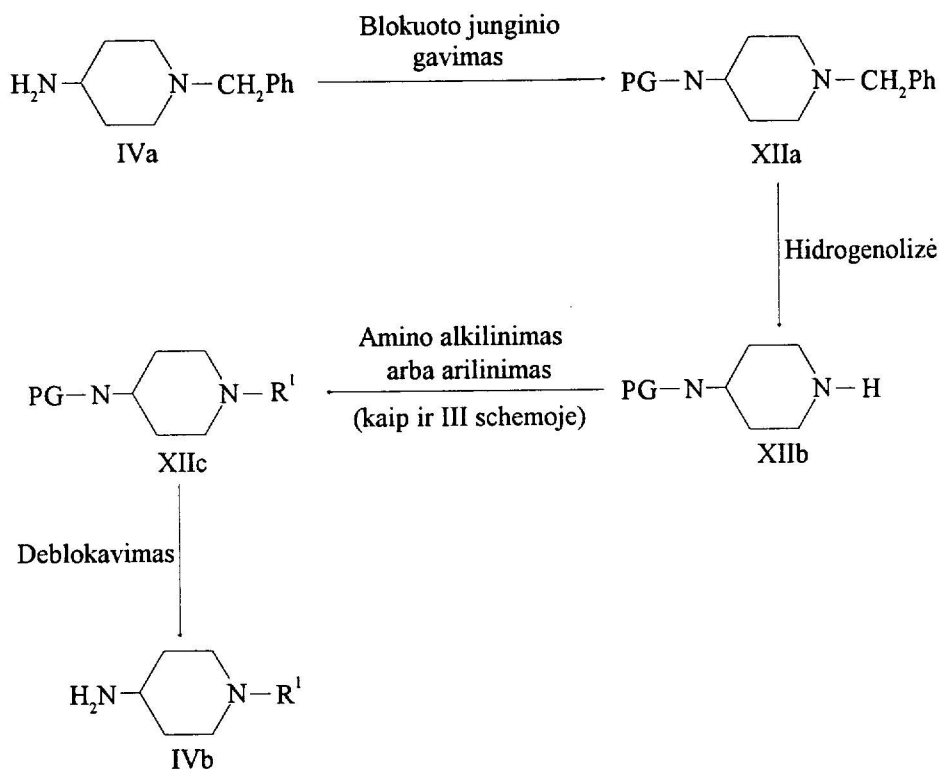
I schema. Izoindolinonpiperidinų I gavimo reakcijų schema



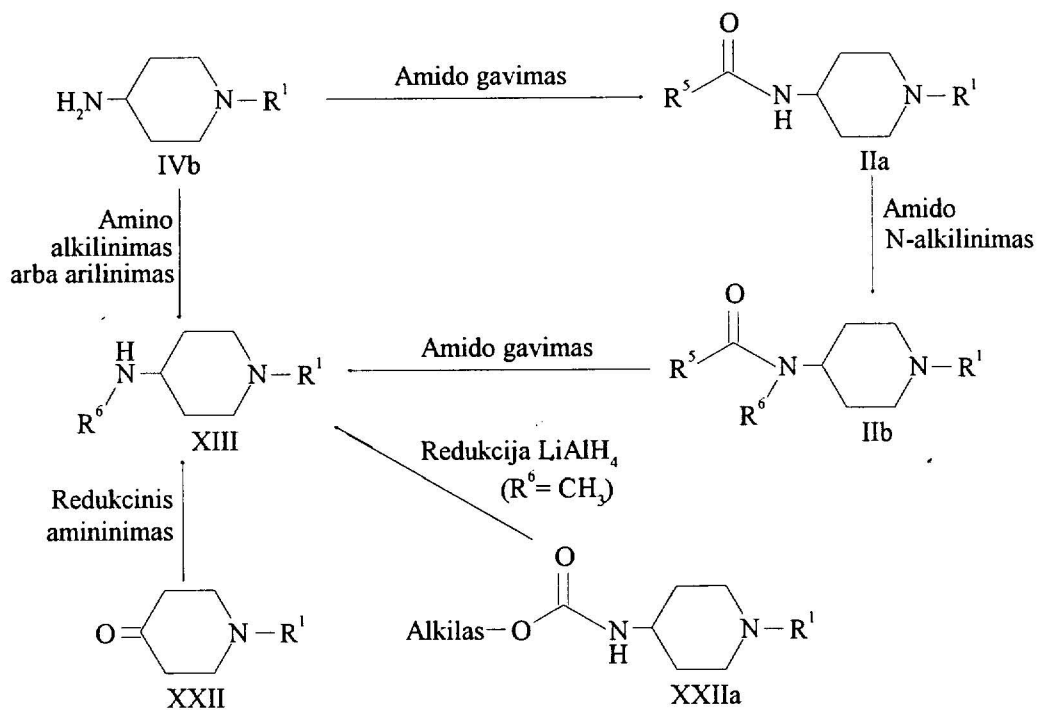
II schema. Izoindolinonpiperidinų I gavimo reakcijų schema

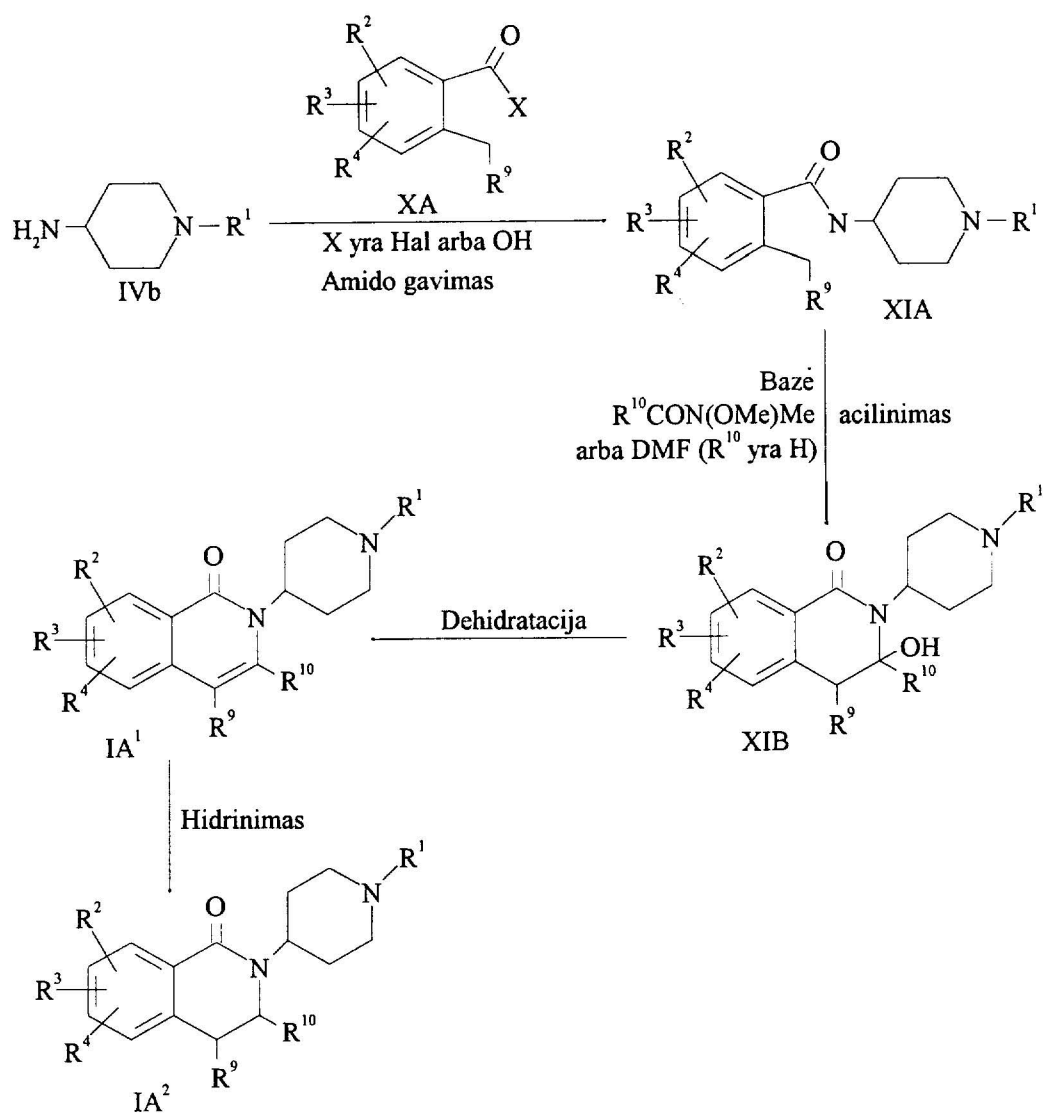
III schema. R¹ įvedimas alkilinio arba arilinio būdu

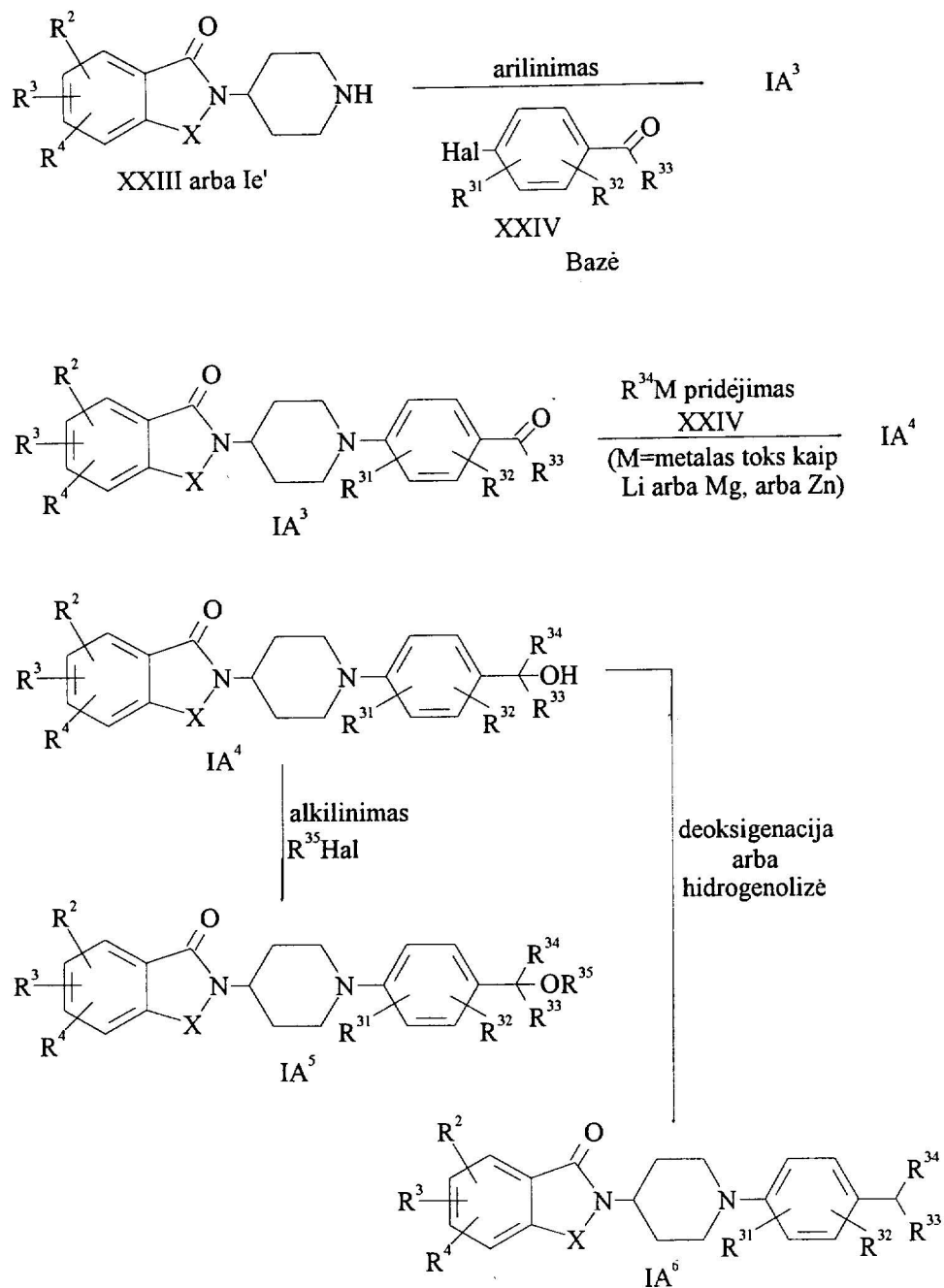
V schema. Pradinių medžiagų IVb gavimo pagrindinė schema



VI ir VII schemas. II pagrindinės gavimo schemas



VIII schema. Junginių IA^1 , IA^2 gavimas

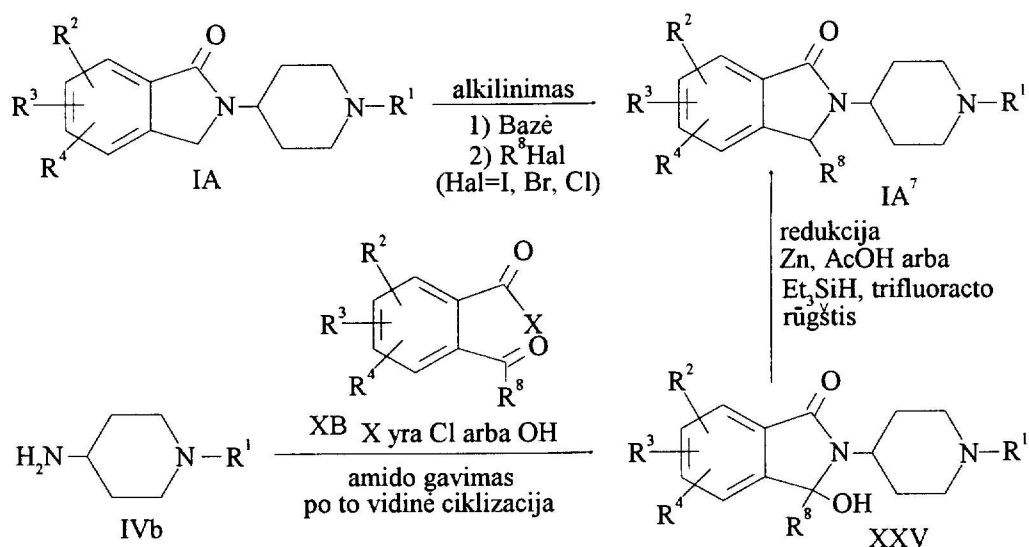
IX schema. Junginių, IA^3 - IA^6 gavimas

R^{31} ir R^{32} yra, nepriklausomai vienas nuo kito, parinkti iš bet kurio iš R^2 , R^3 arba R^4 radikalų;

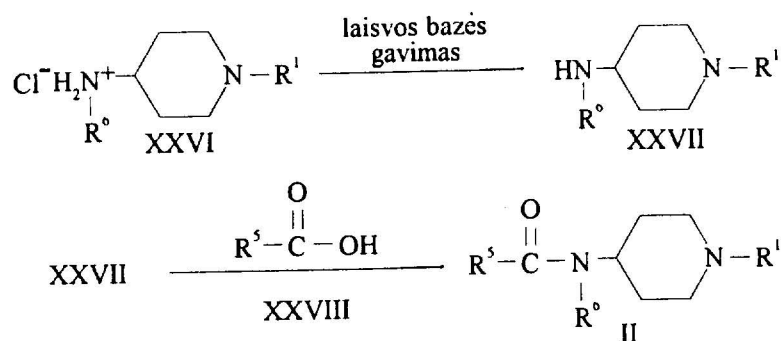
R^{33} ir R^{34} yra, nepriklausomai vienas nuo kito, parinkti iš bet kurio iš R_1 radikalų, o taip pat iš ariloksi-, alkoksi-, arilalkoksi-, heteroarilalkoksi- ir heteroariloksi- grupių, bent vienas iš R^{33} ir R^{34} yra R^1 radikalas.

R^{35} gali būti bet koks iš R^1 radikalų.

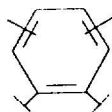
X ir XI schemos. IA^7 junginio gavimas



XII schema. Junginio II gavimas
(Robotinis amido kopuliavimas)

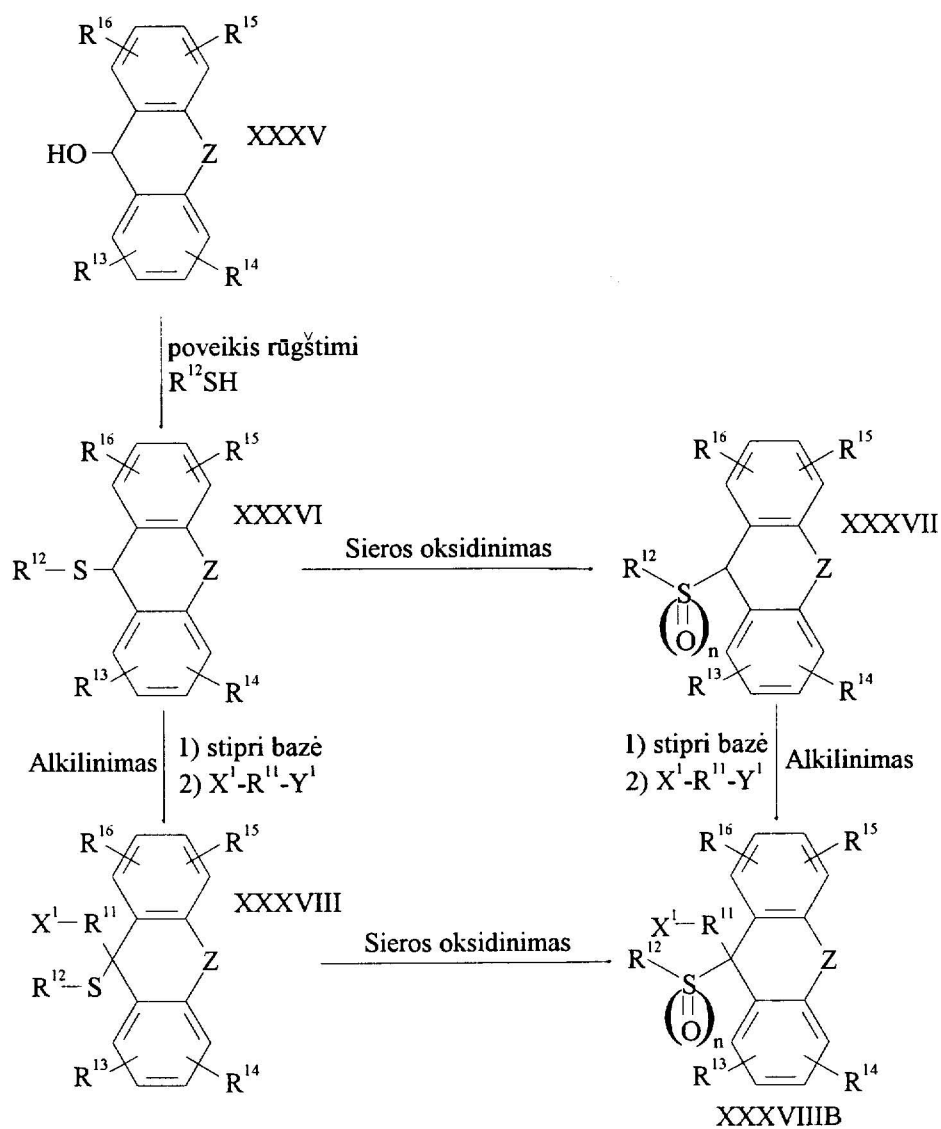


XII ir kitose schemose fluoreno žieduose arba fluoreno analoguose kondensuotos arilo grupės:



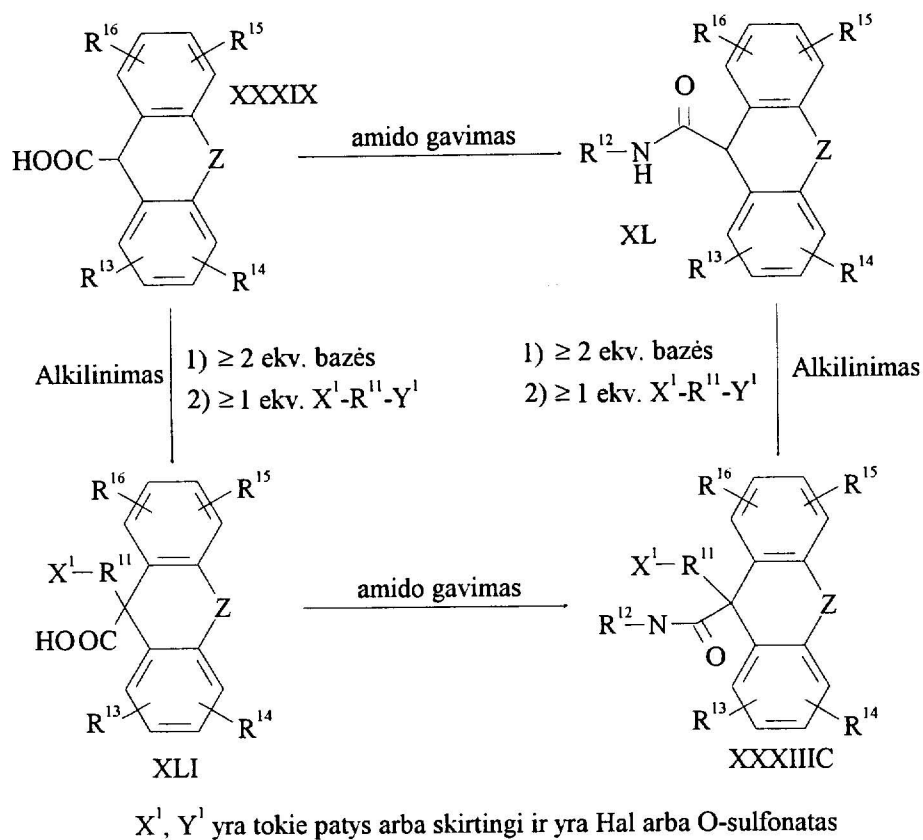
gali būti pakeistos 5- arba 6-nariu aukščiau nurodytu heterocikliniu žiedu.

XIII schema. Tarpinių medžiagų, kuriose Z^2 yra S, SO arba SO_2 , gavimas

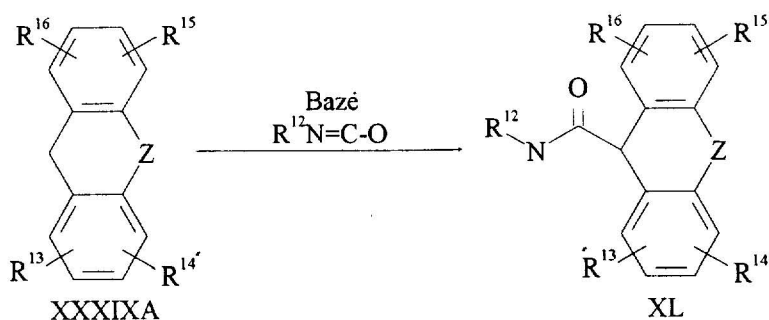


X^1, Y^1 yra tokie patys arba skirtingi ir yra Hal arba O-sulfonatas
 $n = 1$ arba 2

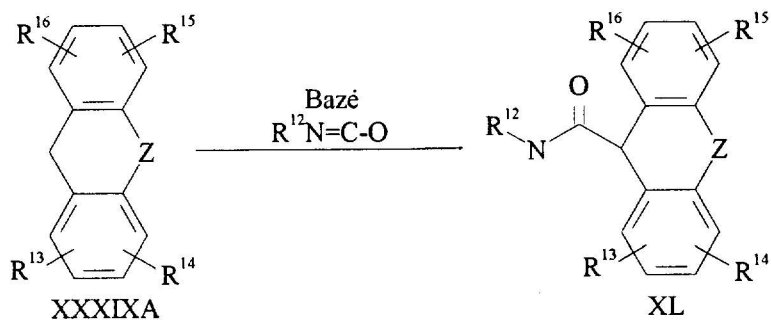
XIV schema. A gavimas (tarpinės medžiagos, kuriose Z^2 yra NHCO)



XIVA schema. Kita tarpinės medžiagos XL (parodytos XIV scheme) gavimo metodika



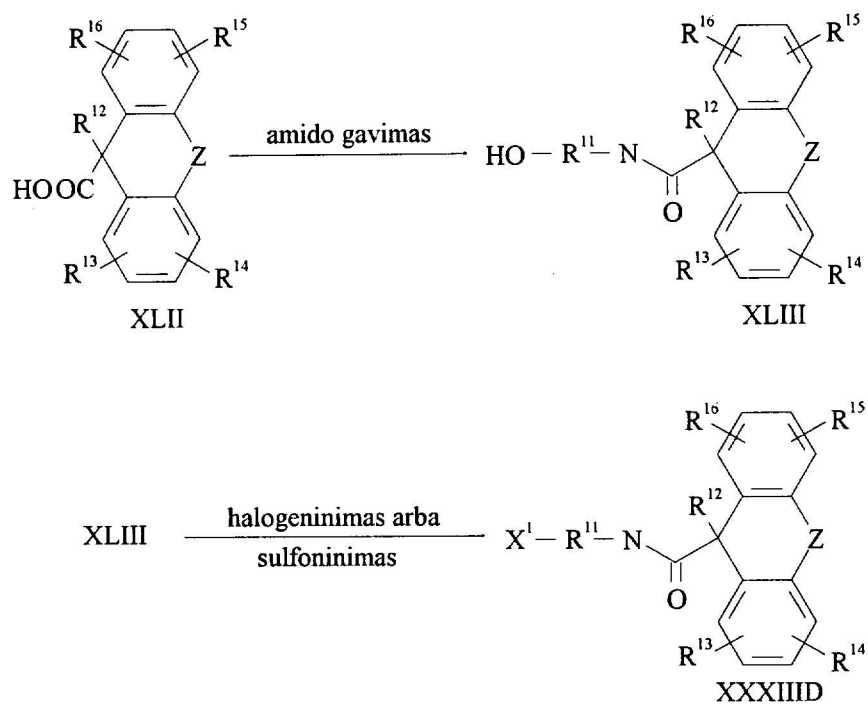
XIVA schema. Kita tarpinės medžiagos XL
(parodytos XIV schemoje) gavimo metodika



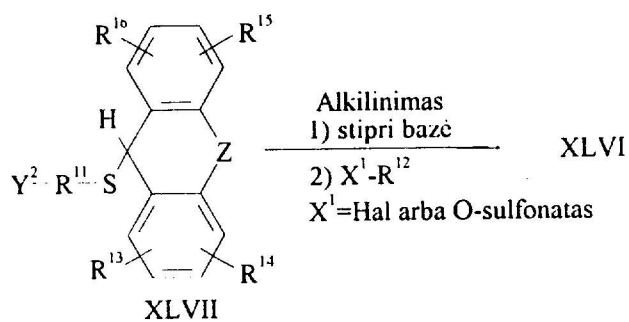
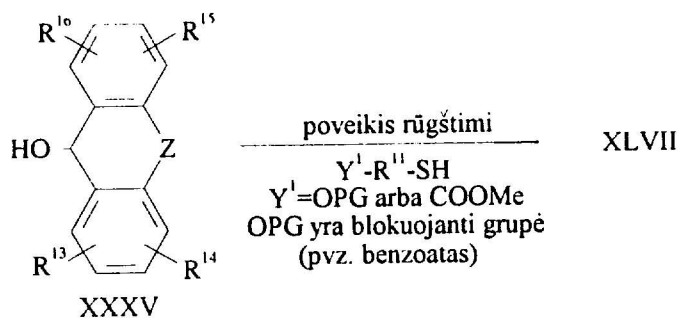
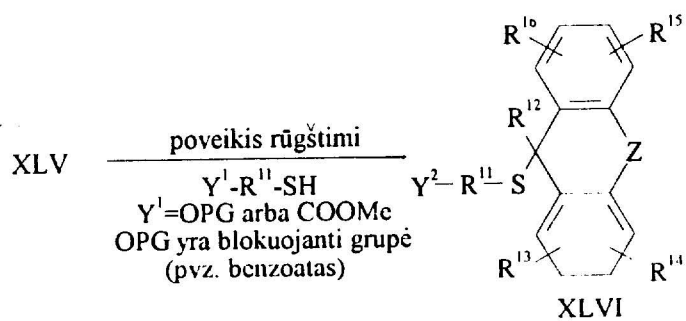
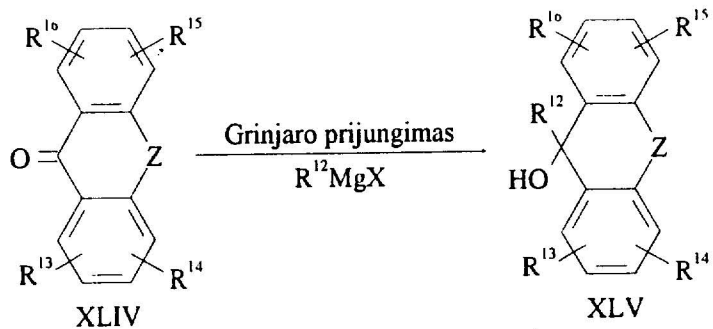
Atliekant šią reakciją gali būti panaudotos bazės, tokios kaip n-butillitis, ličio bis(trimetilsilil)amidas ir natrio bis(trimetilsilil)amidas aprotoniniame tirpiklyje, tokiame kaip THF, $-78-35^{\circ}\text{C}$ temperatūrų intervale.

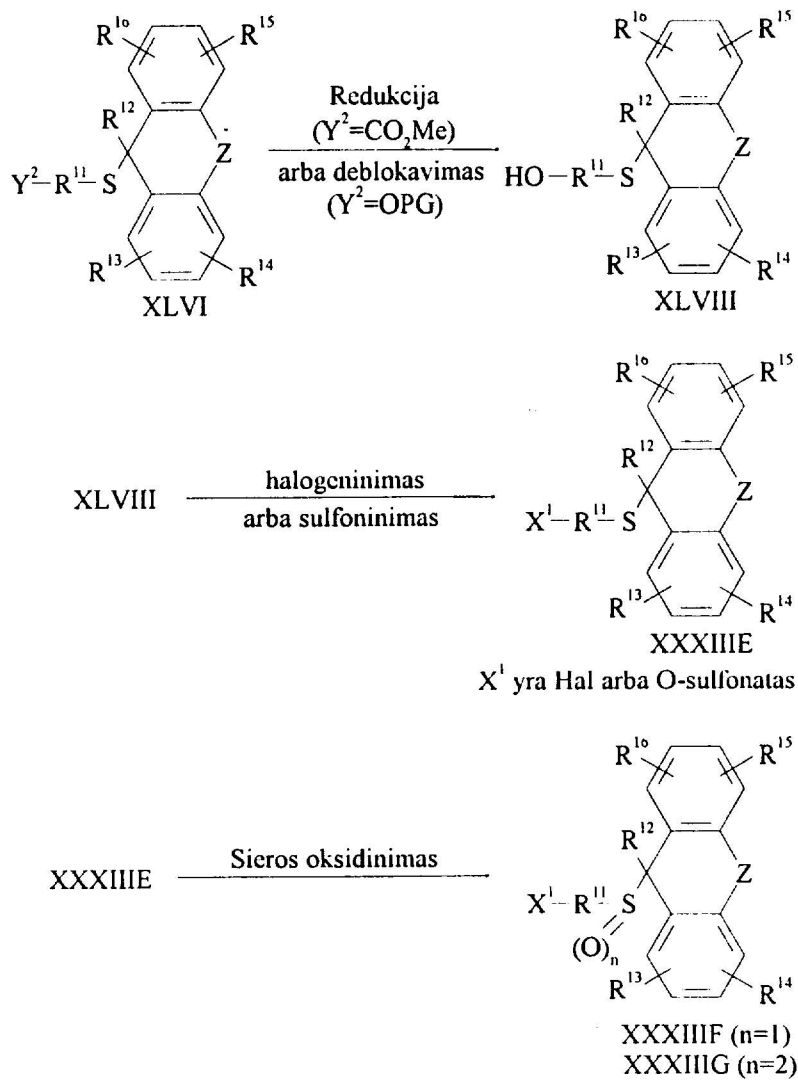
Geriau, kai pradinė medžiaga ir izocianatas ($\text{R}^{12}\text{N}=\text{C}=\text{O}$) yra kartu tirpiklyje, o po to pridedama bazė ir, esant reikalui, po to pridedamas izocianato perteklius.

XV schema. Tarpinės medžiagos gavimas, kur Z^1 yra $-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{N}}}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$

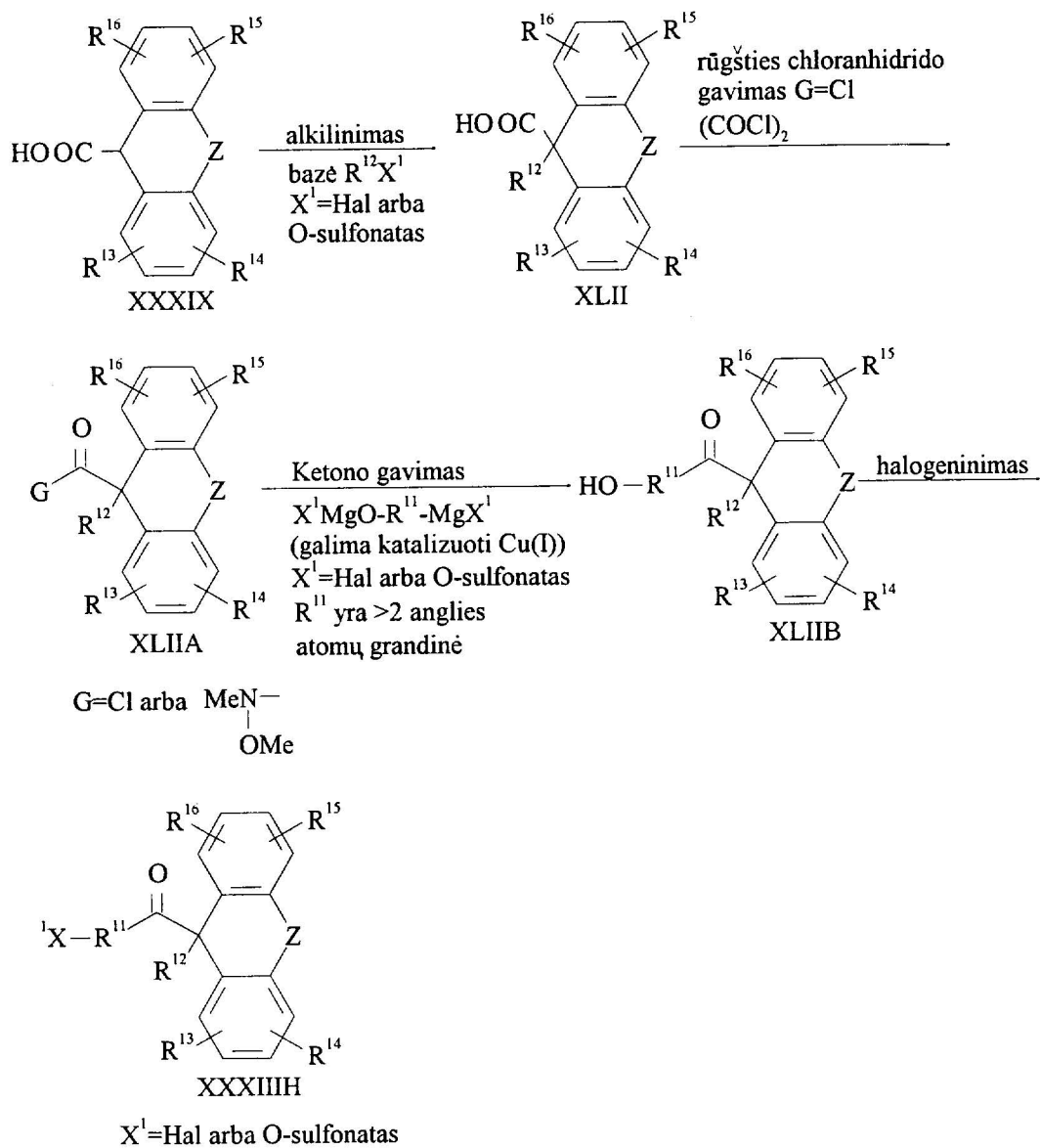


XVI schema

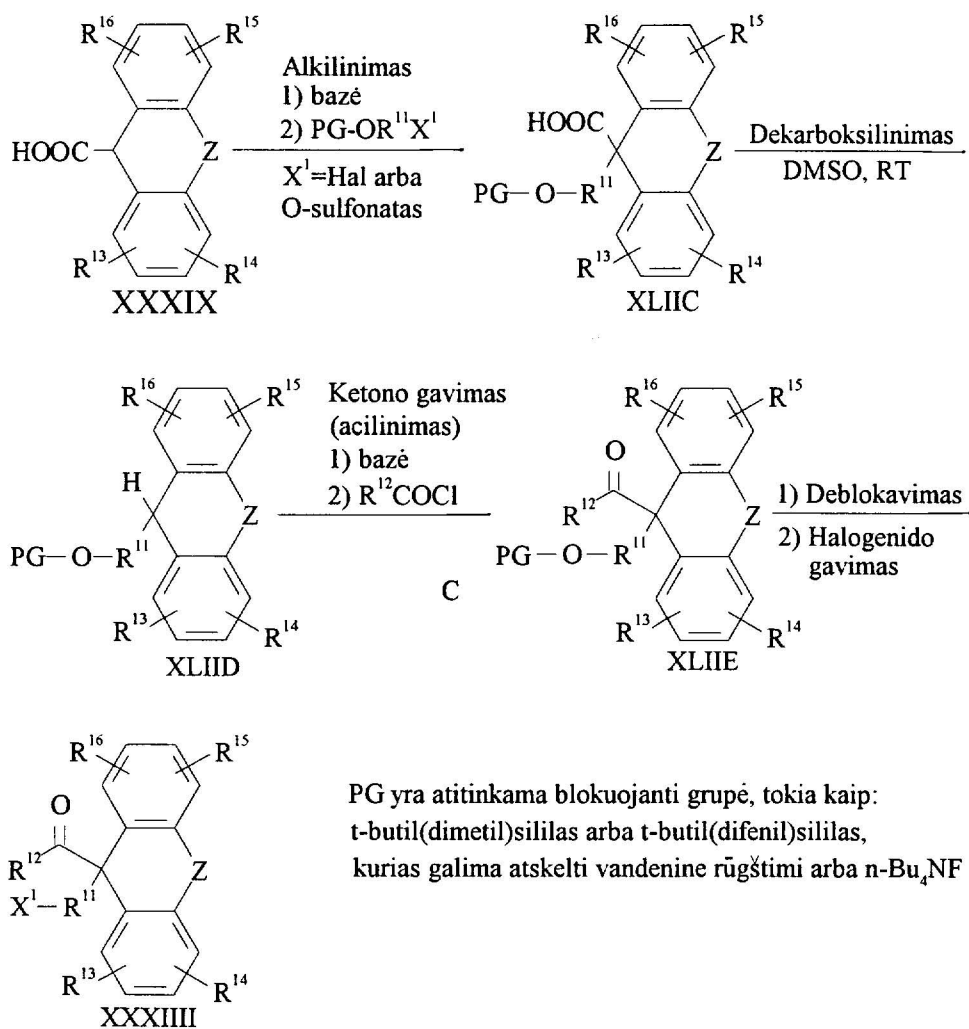




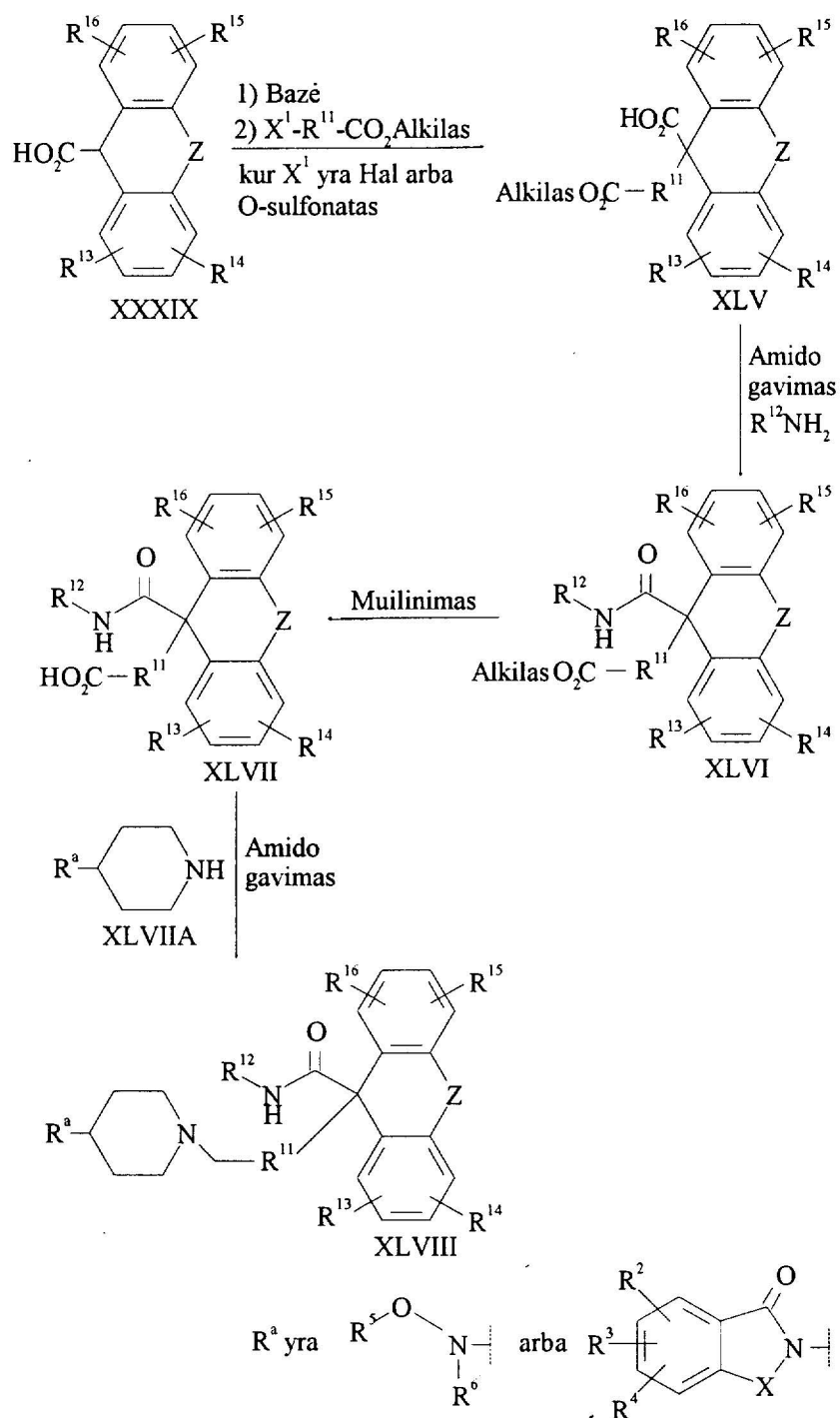
XVIA schema. Ketonų gavimas



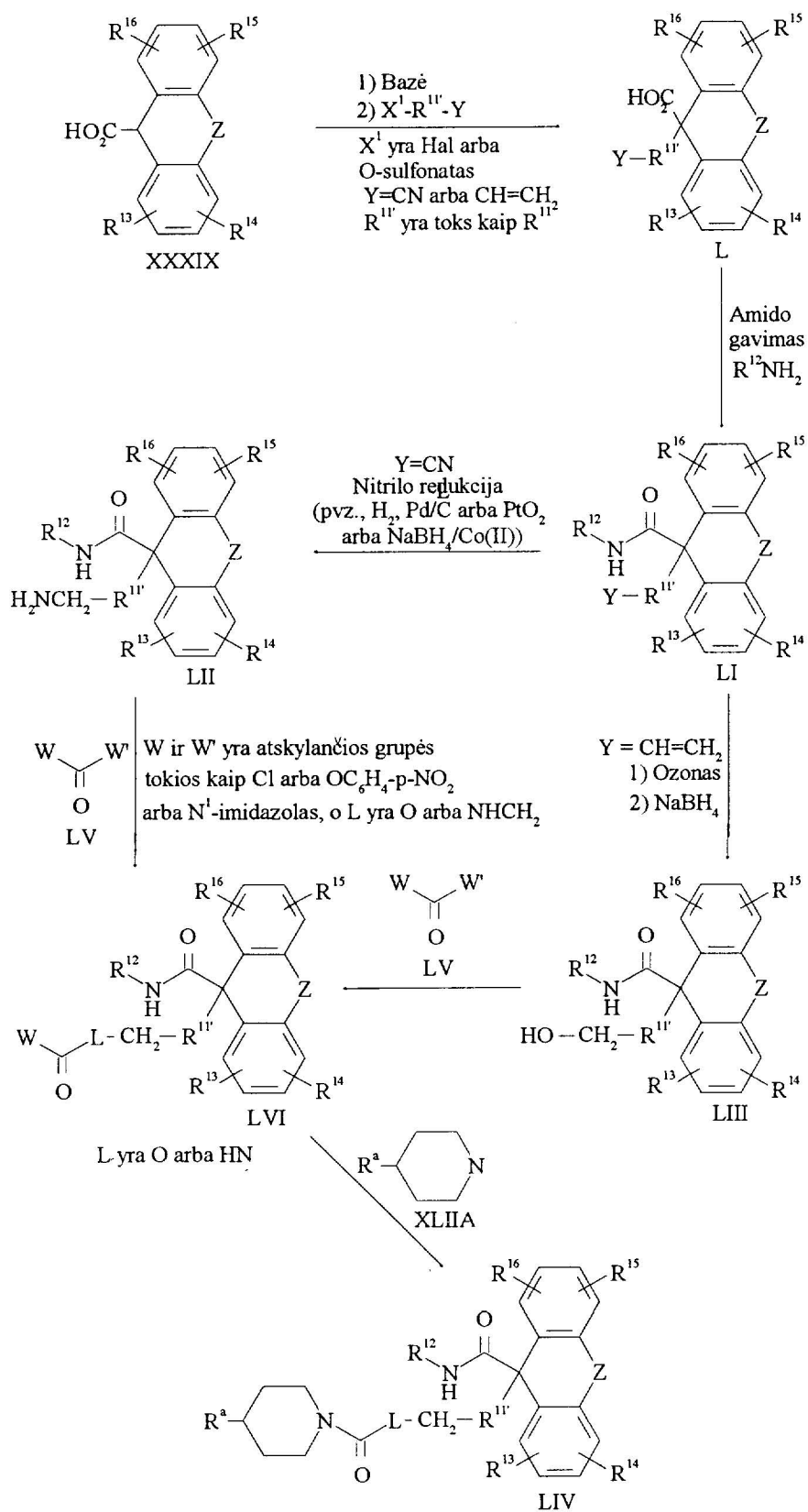
XVIB schema. Ketonų gavimas (tinkamesnis būdas)



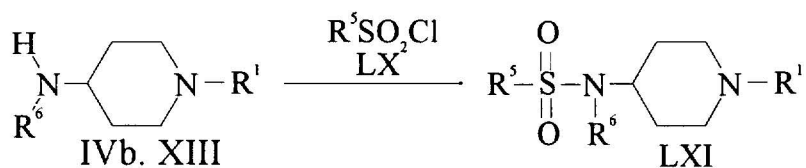
XVIIA schema. Amidinę jungtį turinčių junginių gavimas



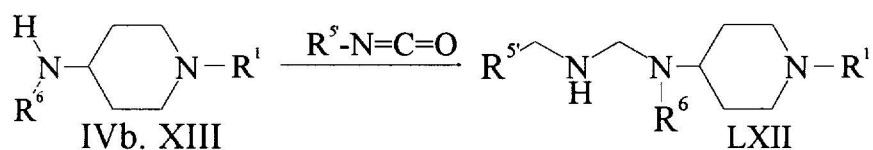
XVIIIB schema. Karbamatų, ir karbamidų, gavimas



XVIII A schema. Sulfonamidu gavimas

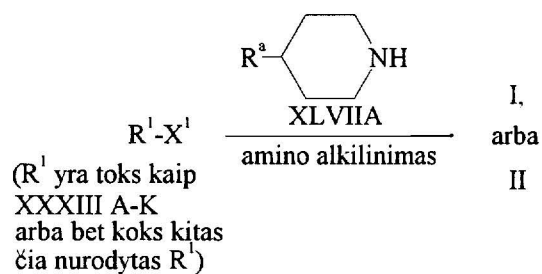


(Reakcija vykdoma įvairiuose tirpikliuose (CH_2Cl_2 , THF, piridinas) arba esant tretinio amino bazei, tokiai kaip piridinas ir trietilaminas)

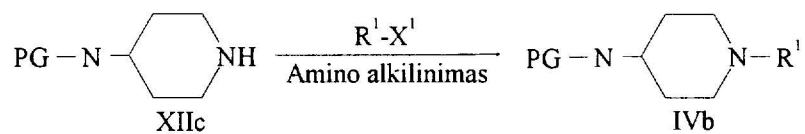
XVIII B schema. Karbamidu gavimas (R^5 yra amino grupė)

(1-10 ekv. $\text{R}-\text{C}=\text{N}=\text{O}$ aprotoniniame tirpiklyje tokiame kaip toluenas, 0-150°C temperatūroje)
(R^5 yra alkilas, arilas, heteroarilas arba arilalkilas)

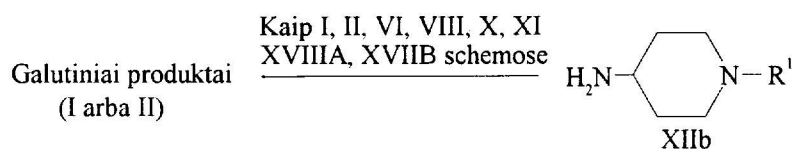
XIX A schema. Pagrindinė galutinių produktų gavimo schema



XIXB schema. Pagrindinė galutinių produktų (I arba II) gavimo schema

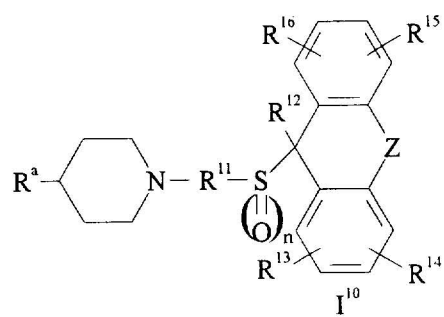
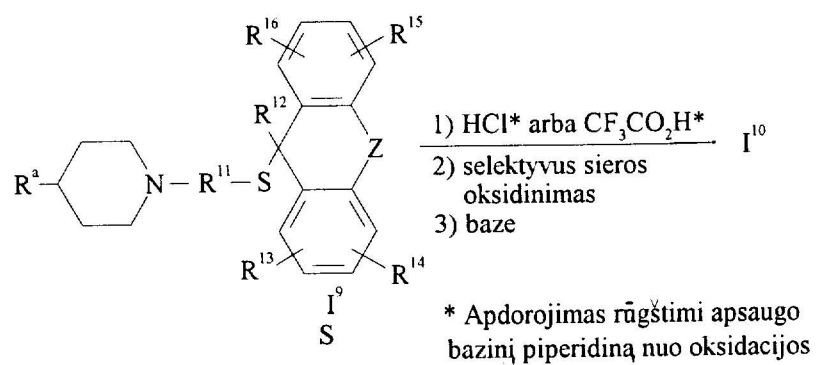


(R¹ yra toks kaip
XXXIII A-K
arba bet koks kitas
čia nurodytas R¹)



(Blokuito azoto (PG-N) pavyzdys yra t-BuOC(=O)NH (BOC-amino) grupė,
kuri gali būti deblokuojama sėltniose sąlygose, pvz., bevandeniu HCl
dioksane arba gryna trifluoracto rūgštimi)

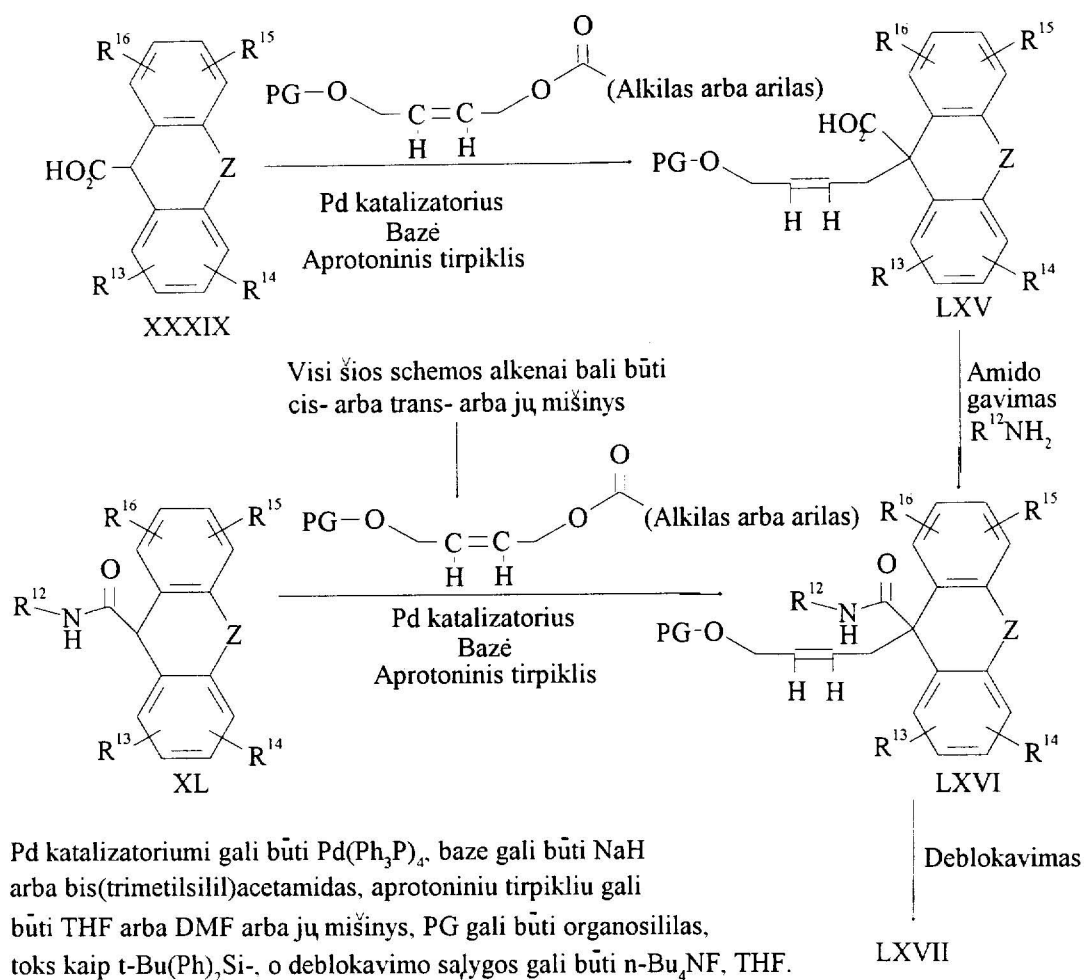
XX schema. Sieros oksidinis reakcijų sekos gale



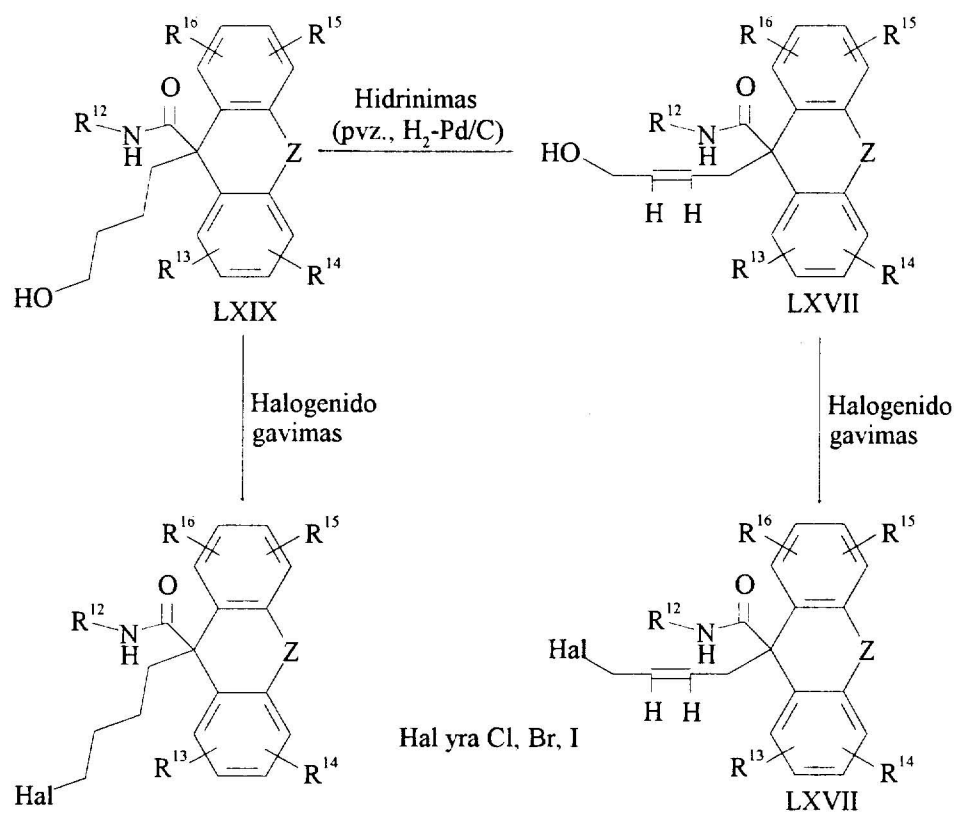
n = 1 arba 2

(R^a kaip XVIIA schemeje)

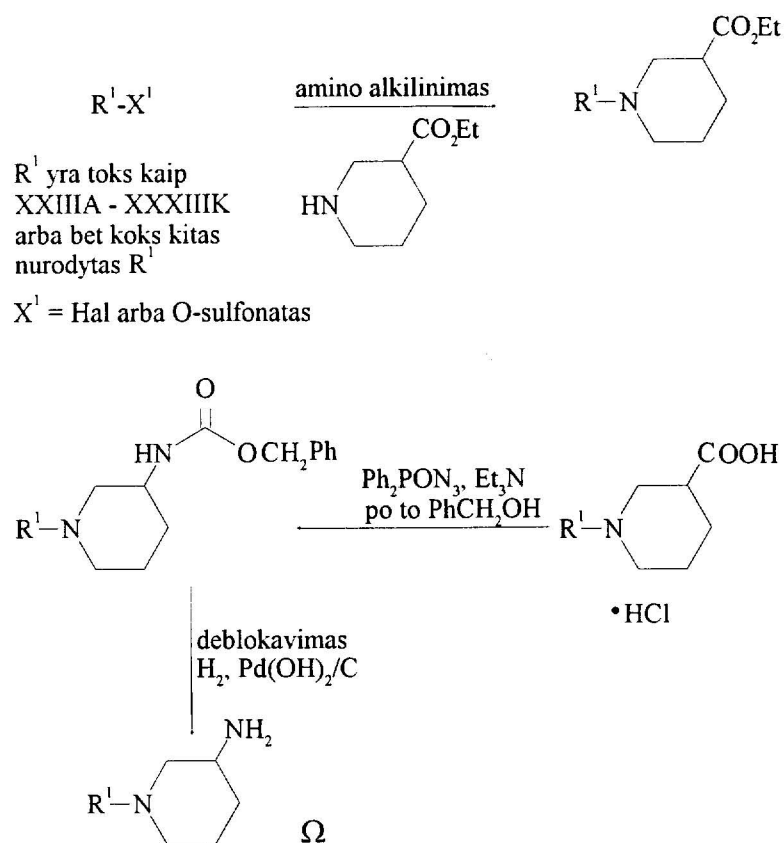
XXi schema. Tarpinių halogenidų gavimas



Pd katalizatoriumi gali būti $Pd(Ph_3P)_4$, baze gali būti NaH arba bis(trimetilsilil)acetamidas, aprotininis tirpiklis gali būti THF arba DMF arba jų mišinys, PG gali būti organosililas, toks kaip $t-Bu(Ph)_2Si-$, o deblokavimo sąlygos gali būti $n-Bu_4NF$, THF.

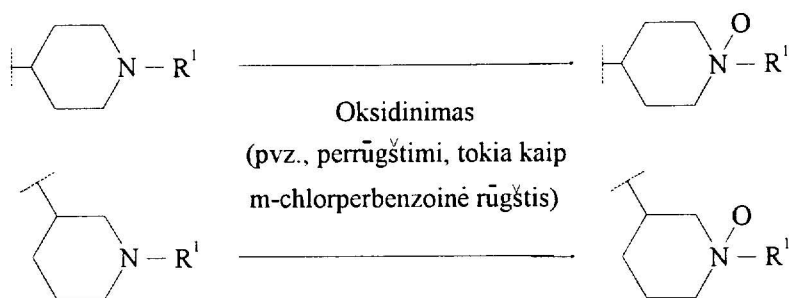


XXII schema. Pradinių 3-pakeistų piperidinių gavimas



Tarpinė medžiaga Ω gali būti pradine 3-pakeistiems izomerams Ii ir Ili gauti, panaudojant tą pačią metodiką, kaip ir duotose schemose, būtent I, II, IV, V, VI, VII, VIII, X, XI, XII, XVIII A, XVIII B, XIX B, XX, XXIII.

XXIII schema. I ir II Formulių junginių N-oksido gavimas



Suprantama, kad I-VI, VI, VII-XII, XVIIA, XVIIIB, XVIIIA, XVIIIIB, XIXA, XIXB, XX ir XXI schemose (kurios yra susijusios su šio išradimo I ir II formulės junginių gavimu) pradinės medžiagos, kurios yra atvaizduotos kaip 4-je padėtyje turinčio pakaitą piperidino izomerai, gali būti pakeisti atitinkamais 3-je padėtyje turinčio pakaitą piperidino izomerais, susidarant atitinkamiems šio išradimo II ir III formulių junginiams, kuriuose yra 3-je padėtyje turintis pakaitą piperidino izomeras.

Aukščiau duotose XII-XXI reakcijų schemose pradinės fluorenilo tipo rūgštis XXVIII, alkoholio XXXV, rūgščių XXXIX ir XLII, ketono XLIV, hidrido XXXIXA ir amido XL grupės gali būti pakeistos atitinkama rūgštimi, alkoholiu, ketonu, hidridu ir amidu, turinčiu B, C ir D formulėse parodytas fluorenilo tipo grupes, arba E, F, G ir/arba H formulėse parodytas indenilo tipo grupes, gaunant tarpinius junginius, skirtus šio išradimo I, I', II arba II' formulių junginiams gauti pagal I-XXII reakcijų schemas.

Ftalimidą galima gauti (I, IV reakcijų schemas), šildant maždaug 80-150 °C temperatūroje alyvos vonioje, esant reikalui, inertiniame tirpiklyje arba pagal įvairias kitas žinomas metodikas.

Redukciją (I reakcijų schema) galima atlikti, veikiant tokiais redukuojančiais agentais, kaip cinkas, esant acto rūgščiai, arba alavas, esant druskos rūgščiai, inertinių dujų (pvz., argono) atmosferoje.

Izoindoloną galima gauti (I reakcijų schema), šildant maždaug 50-150 °C temperatūrų intervale organiniame tirpiklyje (pvz., toluene, etanolyje, dimetilformamide), esant reikalui, pridėjus druskos (pvz., kalio karbonato) arba tretinio amino bazės (pvz., 2,6-di-t-butilpiridino arba trietilamino).

Amidą galima gauti (II, VI, VII, VII, X, XI, XII, XIV, XIVa, XV, XVI, XVIIA, XVIIIB reakcijų schemas) pagal visą eilę žinomų metodikų. Pavyzdžiui, amino substratas gali būti veikiamas (1) halogenanhidridu (R^5COHal), junginiu X arba XA

aprotoniniame tirpiklyje, esant reikalui, pridėjus tretinio amino bazės (pvz., trietilamino); (2) halogenanhidridu, esant vandeninei bazei Šoten-Baumano sąlygomis; (3) laisva karboksirūgštimi (R^5CO_2H), esant kopuliavimo reagentui, tokiam kaip dicikloheksilkarbodiimidis (DCC), diizopropilkarbodiimidis (DIC) arba 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridas (WSC), jeigu reikia, esant 1-hidroksibenzotriazolui (HOBt); (4) laisva rūgštimi, esant N,N-karbonildiimidazolo aprotoniniame tirpiklyje, o po to veikiant amino substratu; (5) trialkilaliuminiu (pvz., $Al(CH_3)_3$) aprotoniniame tirpiklyje, o po to esteriu (pvz., R^5CO_2Alk ilas arba junginiu VIII) arba (6) pagaminant mišrų anhidridą, veikiant rūgštį chloranhidridu (pvz., izobutilechloroformatu arba bis(2-okso-3-oksazolidinil)fosfino chloridu (Bop-Cl)), esant tretinio amino bazei (pvz., trietilaminui), o po to paveikiant amino substratu.

Mezilatą galima gauti (II reakcijų schema), veikiant aminoalkoholio substratą metansulfonilchloridu ir trietilaminu arba piridinu, arba aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime kaip dichlormetanas.

Bazinė ciklizacija (II, VIII reakcijų schemas) gali būti vykdoma, veikiant baze (pvz., kalio t-butoksidu arba natrio hidridu) inertiniame tirpiklyje (pvz., dimetilformamide, tetrahidrofurane, dimetoksimetane arba toluene). Mitsunobu ciklizacija (II reakcijų schema) gali būti atliekama pagal žinomas metodikas. Žr. pvz., R.K. Olsen, *J. Org. Chem.*, **49**, 3527 (1984); Genin, M.J., *et al.*, *J. Org. Chem.*, **58**, 2334-7 (1993).

Kitu būdu, junginių IV ir VIII mišinys gali būti paverčiamas į junginį Ia, be tarpinių produktų išskyrimo, šildant mišinį protoniniame tirpiklyje (pvz., vandenyje, metanolyje, etanolyje arba izopropanolyje arba jų mišiniuose) 100-200 °C temperatūroje. Žr. pvz., Europos patento paraišką 81/26746, FR 2, 548666 (1983).

Blokavimas ir deblokavimas (II, IV, V, XVI, XVIB, XIXB, XXI reakcijų schemas) gali būti atliekamas pagal žinomas metodikas. Žr. pvz., T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second edition, 1991. V schemeje PG reiškia azotą blokuojančią grupę. Viena ypatingai tinkama grupė yra tret-butoksikarbonilas (BOC), kurią galima gauti iš atitinkamo anhidrido, kaip parodyta IV schemeje. BOC-blokuoti aminai paprastai gali būti deblokuojami veikiant rūgštimi (pvz., trifluoracto arba druskos rūgštimi) pagal šios srities specialistams gerai žinomas metodikas.

Hidrinimą (III, IV, V reakcijų schemas) galima atlikti H_2 , naudojant baliono tipo prietaisą arba Parr Shaker prietaisą, esant katalizatoriui (pvz., paladžiui ant aktyvuotos anglies).

Amino alkilinimą ir arilinimą (III, IV, V, IX, XII, XIXA, XIXB reakcijų schemas) galima atlikti žinomais metodais. Tinkamos metodikos yra aprašytos Cortizo, L., *J. Med. Chem.*, **34**, 2242-2247 (1991). Pavyzdžiui, alkilinimą arba arilinimą galima atlikti, veikiant amino substratą halogenidu (pvz., $R^1\text{-Hal}$) arba oksitozilatui (pvz., $R^1\text{-O-tozilatui}$) aprotoniniame tirpiklyje (pvz., dimetilformamide), jeigu reikia, esant tretinio amino (pvz., trietilamino) arba neorganinės bazės (pvz., kalio karbonato).

Galima naudoti redukcinių amininimą, kaip alternatyvą aukščiau duotoms amino alkilinimo ir arilinimo metodikoms, kai R^1 , R^6 arba R^7 yra $R^9R^{10}\text{CH-}$ ir R^9 bei R^{10} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, heteroarilas, arilalkilas, heteroarilalkilas, cikloalkilas arba cikloalkilalkilas, arba R^9 ir R^{10} kartu yra alkilenas (t.y. $R^9R^{10}\text{CH-}$ sudaro cikloalkilo grupę). Toks redukcinis amininimas gali būti atliekamas, veikiant aminą (a) ketonu arba aldehidu ($R^9\text{-CO-}R^{10}$), (b) NaBH_4 , NaBH_3CN arba $\text{NaB(acetoksi)}_3\text{H}$, (c) protoniniu tirpikliu (pvz., metanolio) arba poliniu aprotoniniu tirpikliu (pvz., acetonitrilo) ir, esant reikalui, (d) rūgštimi (pvz., acto, trifluoracto, druskos rūgštimi arba titano izopropoksidu). Jeigu R^1 yra arilas arba heteroarilas, arilinimo reakcijos skatinimui galima naudoti pereinamuosius metalus (pvz., paladžio arba vario druskas arba kompleksus).

Izoindolono alkilinimas (X reakcijų schema) gali būti atliekamas, veikiant izoindoloną stipria baze (t.y. natrio bis(trimetilsilil)amidu arba ličio diizopropilamidu), o po to veikiant alkilhalogenidu (pvz., $R^8\text{Hal}$) arba alkilsulfonatu (pvz., $R^8\text{-tozilatui}$) inertiniame tirpiklyje (pvz., tetrahidrofurane arba dimetoksietane). Kitu būdu, kaip matyti iš X ir XI schemų, aminas IVb amido susidarymo sąlygomis gali būti veikiamas ketonu, kurio struktūrinė formulė Xb, ir gaunamas hidroksilaktamas XXV, kuris gali būti redukuojamas tokiais redukuojančiais reagentais, kaip cinkas acto rūgštyje arba trietilsilanas trifluoracto rūgštyje, ir gaunamas IA⁷.

Ftalimidų hidrazinolizė gali būti atliekama standartiniais žinomais būdais. Žr. pvz., T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second edition, 1991.

Amido N-alkilinimas (VI reakcijų schema) gali būti vykdomas, veikiant baze (pvz., NaH , KH , $\text{KN[Si(CH}_3)_3]_2$, K_2CO_3 , P4-fosfazeno baze arba butilo ličiu) aprotoniniame

organiniame tirpiklyje, o po to veikiant $R^6\text{Hal}$ arba $R^6\text{-O-tozilatu}$. P-fosfazeno bazės panaudojimas aprašytas T. Pietzonka, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **3**, 1481 (1992).

Dehidrataciją (VIII schema) galima atlikti, naudojant stiprią rūgštį, tokią kaip vandenilio chloridas, sieros rūgštis arba trifluoracto rūgštis.

Hidrinimą (VIII schema) galima vykdyti, esant įprastam katalizatoriui, tokiam kaip Pd/C, Pt arba Ru H_2 atmosferoje.

IX schemoje parodytą prijungimo reakciją galima atlikti, veikiant IA^3 metaloorganiniu reagentu XXIV, tokiu kaip ličio arba magnio organiniu junginiu, kuriuose organinis radikalas yra alkilas arba arilas.

Deoksigeninimo arba hidrinimo reakcijos (IX schema) yra atliekamos, dalyvaujant stipriai rūgščiai, tokiai kaip trifluoracto rūgštis arba bortrifluorido eteratas ir esant hidrido šaltiniui, tokiam kaip trietilsilanas arba tris(trimetilsilil)silanas.

XIII, XIV, XVI, XVIA ir XVII schemose parodytą alkilinimą galima atlikti, esant bazei, tokiai kaip butillitis arba natrio bis(trimetilsilil)amidas. Suprantama, kad R^{12} junginyje R^{12}Q yra bet koks iš aukščiau nurodytų R^{12} grupių.

Kitu būdu, alkilinimą aukščiau nurodytose schemose, kai vienas iš Z^1 ir Z^2 , arba abu reiškia jungtį, galima atlikti panaudojant paladžio katalizuojamą alilinio alkilimo metodiką. Šioje reakcijoje fluorenilo tipo arba indenilo tipo pirmtakai (junginiai XXVIII, XXXVI, XXXVII, XXXIX, XL, XLVII) veikiami baze (natrio hidridu, natrio bis(trimetilsilil)amidu arba bis(trimetilsilil)acetamidu), paladžio katalizatoriumi (pavyzdžiui, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$) ir alilacetatu ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$) arba $(\text{CH}_3\text{CO}_2\overset{\text{I}}{\text{CH}}\text{CH=CH}_2)$ inertiniame tirpiklyje (pavyzdžiui THF). Ši reakcija yra skirta arba $-\text{R}^{12}$ (XII schema), arba $-\text{R}^{11}\text{-X}^1$ (XIII, XIV, XVI, XVIA schemas), arba $-\text{R}^{11}\text{-OPG}$ (XVII ir XXI schemas) įvedimui. Šios reakcijos produkte yra $-\text{R}^{12}$ grupė arba $-\text{R}^{11}\text{-X}^1$ grupė (arba $-\text{R}^{11}\text{-OPG}$ grupė), kuri prasideda $-\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$. R^{11} arba R^{12} alkeno prisotinimą galima atlikti standartinėse katalitinio hidrinimo sąlygose.

Sieros oksidimas XIII, XIV ir XVIII schemose vykdomas tokiu būdu:

XXXVI, XXXVIII, XXXIIIE ir I⁹ struktūrinių formulių sulfidai gali būti selektyviai suoksidinti iki sulfoksidų 1 mol.-ekvivalentu žinomo šiam tikslui skirto reagento, tokio kaip 30 % H_2O_2 , NaIO_4 ir perrūgštis (pvz., meta-chlorperbenzoinės

rūgšties). Gauti sulfoksidai gali būti toliau paverčiami į atitinkamus sulfonus kitu mol.-ekvivalentu arba pertekliumi 30 % H_2O_2 , KMnO_4 , KHSO_5 arba perrūgšties (pvz., meta-chlorperbenzoinės rūgšties). Tais atvejais, kai yra oksidinamas aminas (toks kaip piperidinas I^9), jo bazinį azotą galima blokuoti, paveikiant rūgštimi, tokia kaip HCl arba $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (žr. XIX schemą).

Norint pagaminti junginius, kuriuose Z^1 arba Z^2 yra $-\text{CHOH}$, galima redukuoti I, II, II ir III formulių junginius, kuriuose Z^1 arba Z^2 yra $\text{C}=\text{O}$, hidridiniu reagentu, pavyzdžiui, NaBH_4 .

Šio išradimo junginius galima panaudoti žinduolių aterosklerozės profilaktikai, stabilizavimui arba regresijos sukėlimui, skiriant junginio terapiškai efektyvų kiekį MTP aktyvumo sumažinimui.

Išradimo junginių MTP inhibicinį aktyvumą galima nustatyti pagal US patentinėje paraiškoje ser. Nr.117362, paduotoje 1993 m. lapkričio 3 d., aprašytą metodiką, naudojant MTP, išskirtą iš tokių šaltinių:

- (1) jaučio kepenų mikrosomų,
- (2) HepG_2 ląstelių (žmogaus hepatomos ląstelių) arba
- (3) rekombinantinių žmogaus HPT, ekspresuotą bakulovirusuose.

Šio išradimo junginius taip pat galima panaudoti lipidų, tokių kaip cholesterolis ir trigliceridas (TG), kiekių sumažinimui žinduolių serume, skiriant junginio terapiškai efektyvų kiekį MTP aktyvumui sumažinti.

Šio išradimo junginiai gali būti panaudoti įvairių kitų būsenų arba ligų gydymui, naudojant agentus, kurie mažina MTP aktyvumą. Pavyzdžiui, šio išradimo junginiai mažina MTP kiekį arba aktyvumą ir dėl šios priežasties jie mažina cholesterolio ir TG kiekius serume, TG, riebalų rūgščių ir cholesterolio sugertį ir todėl tinka hipercholesterolemijos, hipertrigliceridemijos, hiperlipidemijos, pankreatito, hiperglikemijos ir nutukimo gydymui.

Šio išradimo junginiai yra MTP aktyvumą mažinantys agentai ir gali būti skiriami įvairiems žinduoliams, tokiems kaip beždžionės, šunys, katės, žiurkės, žmonės ir t.t., kuriems reikalingas toks gydymas. Šie agentai gali būti vartojami sistemingai peroraliniu arba parenteriniu būdu.

Agentai, mažinantys MTP aktyvumą arba kiekį, gali būti įterpti į įprastas sisteminės dozuotas formas, tokias kaip tabletė, kapsulė, eleksyras arba injekcijoms skirta kompozicija. Šiose dozuotose formose taip pat gali būti reikiamas fiziologiškai tinkamas

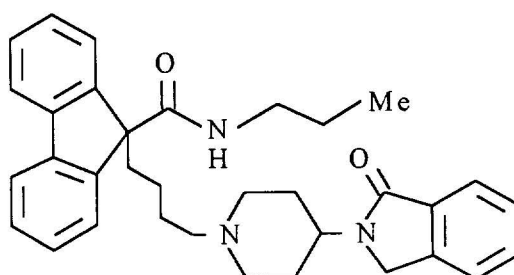
nešiklis, pagalbinės medžiagos, tepalas, buferis, antibakterinis agentas, turį padidinantis agentas (toks kaip manitolis), antioksidantas (askorbo rūgštis arba natrio bisulfitas) arba pan. Tinkamiausios yra peroralinio vartojimo dozuotos formos, nors taip pat gana tinkamos yra ir parenterinio vartojimo formos.

Skiriama dozė turi būti rūpestingai pritaikyta, atsižvelgiant į amžių, svorį ir paciento stovį, o taip pat į vartojimo būdą, dozuotą formą ir režimą, ir į norimą rezultatą. Bendrai imant, aukščiau aprašytos dozuotos formos gali būti skiriamos 5-500 mg per dieną kiekiais kaip vienkartinė dozė arba kaip padalintos dozės 1-4 kartus per dieną.

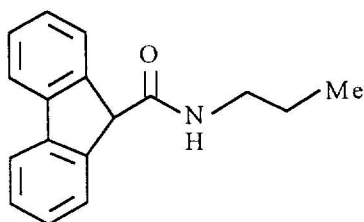
Toliau duodami pavyzdžiai atstovauja tinkamiausius šio išradimo realizavimo variantus. Visos temperatūros, jeigu nepamėta kitaip, yra duotos °C.

1 pavyzdys

9-[3-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]propil-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas



A.

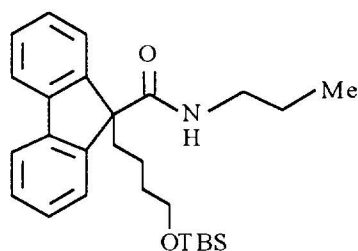


Į 10 g (47,57 mmol) 9-fluorenkarboksirūgšties (Aldrich) suspensiją 80 ml CH_2Cl_2 argono atmosferoje, 0 °C temperatūroje pridedamas kataližinis kiekis DMF (0,5 ml), o po to sulašinama 36 ml (71,35 mmol) oksalilo chlorido (2M, CH_2Cl_2). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišoma 45 minutes (reakcijos mišinys pasidaro skaidrus geltonas tirpalas), po to sausai nugarinama ir siurbama gerame vakuume 0,5 val. Geltona liekana ištirpinama 50 ml CH_2Cl_2 , atšaldoma iki 0 °C, ir į ją sulašinama 7,8 ml

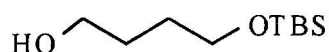
(95,14 mmol) propilamino (reakcija labai egzoterminė), o po to 7 ml piridino HCl pertekliui sugerti. Sukietėjęs reakcijos mišinys veikiamas 1:1 CH_2Cl_2 /vandeniu (200 ml) ir maišoma tol, kol viskas pilnai ištirpsta. Organinis sluoksnis perplaunamas vandeniu (2x), džiovinamas (NaSO_4) ir nugarinus tirpiklį, gaunama geltona kieta medžiaga. Perkristalinus iš karšto metanolio, gaunama 4,0 g (33 %) norimo junginio, kuris yra gelsva kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 198-200 °C.

B.



B(1).

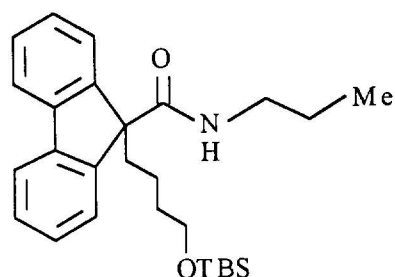


Į 49 ml (0,55 mol) 1,4-butandiolio tirpalą 25 ml DMF argono atmosferoje 0 °C temperatūroje pridedama 10,5 g (0,15 mol) imidzolo, o po to 20,7 g (0,14 mol) t-butildimetilsililchlorido. Reakcijos mišinys lėtai sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 18 val. Po to, mišinys praskiedžiamas eteriu, plaunamas NH_4Cl , vandeniu, Na_2CO_3 , sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas (MgSO_4). Gautame skysčio pavidalo bespalviame norimame junginyje (50 g) yra apie 15 % disililinto junginio.

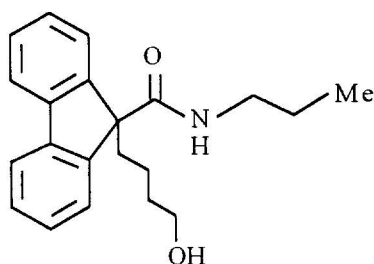
B(2).



Į 8,5 g B(1) skyrelio junginio tirpalą 50 ml THF argono atmosferoje 0 °C temperatūroje pridedama 7,3 g (108 mmol) imidazolo ir 16,7 g (64 mmol) trifenilfosfino. Šis mišinys maišomas 45 min. (tirpalas pasidaro homogeninis), o po to per 20 min. sulašinamas 16,2 g (64 mmol) jodo tirpalas 50 ml THF. Reakcijos mišinys maišomas 1 val., praskiedžiamas heksanu ir plaunamas 1N natrio bisulfitu, Na_2CO_3 , sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas (Na_2SO_4). Gauta liekana trinama su eteriu (3x), nufiltruojama (trifenilfosfino oksidui pašalinti), ir nugarinus tirpiklį, gaunama 10 g (61 %) norimo junginio, kuris yra gelsva alyva.

B(3).

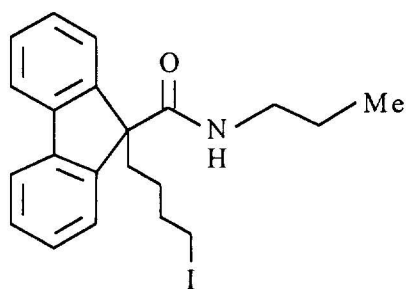
Į 300 mg (1,20 mmol) A skyrelio junginio mišinį 10 ml THF argono atmosferoje 0 °C temperatūroje sulašinama 960 ml (2,40 mmol) n-BuLi (2,5 M heksanuose). Susidaręs oranžinis dianijonas maišomas 0 °C temperatūroje 0,5 val., o po to sulašinama 452 mg (1,44 mmol) B(2) skyrelyje aprašyto junginio. Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros, pamaišomas 18 val., po to veikiamas etilacetato/vandens (1:1) mišiniu. Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4), nugarinamas ir chromatografuojamas sparčiosios chromatografijos būdu per 50g silikagelio, eliuuojant heksanu/etilacetatu (4:1). Gaunama 460 mg (87 %) norimo junginio, kuris yra gelsva kieta medžiaga.

C.

Į 5,6 g (12,80 mmol) B skyrelyje aprašyto junginio pridedama 14,1 ml (14,10 mmol) 1M tetrabutilamonio fluorido THF. Reakcijos mišinys maišomas argono atmosferoje kambario temperatūroje 18 val., po to praskiedžiamas eteriu ir reakcija stabdoma NH_4Cl . Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas tirpiklis. Atlikus sparčiąją chromatografiją per 250 g silikagelio, eliuuojant dichlormetano/izopropanolio (95:5) mišiniu, gaunama 4,09 g (99 %) norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 73-75 °C.

D.



Į 1 g (3,10 mmol) C skyrelyje aprašyto junginio tirpalą 20 ml THF argono atmosferoje 0 °C temperatūroje pridedama 463 mg (6,81 mmol) imidazolo, o po to 1,0 g (4,03 mmol) trifenilfosfino. Po 15 min. mišinys pasidaro homogeninis, tada į jį per 20 min. sulašinamas 1,0 g (4,03 mmol) jodo tirpalas 20 ml THF. Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 1 val. Po to, mišinys praskiedžiamas heksanų mišiniu, organinis tirpalas plaunamas natrio bisulfitu, NaHCO_3 , prisotintu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas (Na_2SO_4). Atlikus sparčiąją chromatografiją per 100 g silikagelio, eliuuojant heksanų/etilacetato (1:1) mišiniu, gaunama 1,1 g (85 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė alyva.

E. 2-[1-Fenilmetil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1,3(2H)-dionas

Ftalio anhidrido (15,0 g, 101 mmol) ir 4-amino-1-benzilpiperidino (19,3 g, 101 mmol) mišinys šildomas alyvos vonioje maišant, kol mišinys išsilydo (apie 125 °C). Reakcijos mišinys laikomas šioje temperatūroje tol, kol mišinys vėl sukietėja (apie 30 minučių). Tada mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Valoma, panaudojant sparčiąją chromatografiją per 1 kg silikagelio; kolonėlės užpildymui ir eliuavimui vartotas 30 % etilacetatas heksane. Sumaišius grynas frakcijas ir nugarinus tirpiklius, gaunamas junginys E (25 g, 77 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 151-154 °C.

F. 2,3-Dihidro-2-[1-fenilmetil]-4-piperidinil-1H-izoindol-1-onas

Į junginio E (20,0 g, 62,5 mmol) tirpalą acto rūgštyje (248 ml) argono atmosferoje pridedama cinko dulkių (28,6 g, 438 mmol). Maišant mechaniniu maišikliu, reakcijos mišinys per naktį virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tada mišinys nufiltruojamas per celitą (Celite®) ir sausai nugarinamas. Pridedama dichlormetano (500 ml), organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2x100 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (100 ml) ir džiovinamas MgSO_4 . Nugarinus tirpiklį, gaunama neišvalyta alyva. Gauta liekana

valoma azeotropinio distiliavimo su toluenu (2 x 30 ml) būdu, ir gaunama balta kieta medžiaga. Perkristalinus produktą iš izopropanolio, gaunamas junginys B (16 g, 80 %), kuris yra balta kieta medžiaga (lyd. temp.: 130-133 °C).

G. 2-(4-Piperidinil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onas

Į F skyrelio junginio (8,5 g, 26,4 mmol) tirpalą etanolyje (65 ml) pridedama acto rūgšties (3,5 ml, 52,8 mmol), o po to argono atmosferoje 10 % paladžio ant aktyvuotos anglies (0,7 g). Suspensija prapučiama azotu ir maišoma, esant 45 psi vandenilio dujų slėgiui, 48 valandas. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą (Celite®) ir plaunamas etanoliu. Filtratas sausai nugarinamas. Gauta liekana ištirpinama chloroforme (100 ml), plaunama 1N KOH, prisotintu natrio chlorido tirpalu (2x30 ml), ir džiovinama MgSO₄. Gautas skaidrus tirpalas sausai nugarinamas, o liekana valoma azeotropinio distiliavimo su toluenu (2 x 30 ml) būdu; gaunamas junginys G (5,0 g, 77 %), kuris yra balta kieta medžiaga (lyd. temp.: 137-140 °C).

H. 9-[3-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]propil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas

Į 330 mg (0,76 mmol) D skyrelyje aprašyto junginio tirpalą 5 ml DMF kambario temperatūroje ir argono atmosferoje pridedama 210 mg (1,52 mmol) K₂CO₃, o po to 198 mg (0,76 mmol) G skyrelyje aprašyto junginio. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 72 val., po to reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu ir plaunamas vandeniu, sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas. Perkristalinus iš karšto heksano, gaunama 270 mg (68 %) norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 136-138 °C.

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₄H₃₉N₃O₂:
C 78,28; H 7,53; N 8,05.
Rasta: C 78,11; H 7,62; N 8,09.

1A pavyzdys

Kitas 310 pavyzdžio junginio hidrochlorido sintezės būdas

Į 5 pavyzdžio laisvo amino (12 g, 23,1 mmol) tirpalą absoliučiam EtOH (400 ml) pridedama 10 % paladžio ant aktyvuotos anglies (1,2 g). Mišinys hidrinamas Paro prietaise, esant 40 psi slėgiui, 2 valandas, po to filtruojamas per celitą (Celite®).

Sukoncentravus filtratą vakuume, gaunama bespalvė alyva. Produktas ištirpinamas MeOH (100 ml) ir lašinama 1,0 M HCl eteryje (20 ml, 20 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 10 min., o po to koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama CH₃CN (2 ml) ir pridedama vandens (25 ml). Šiek tiek drumstas tirpalas liofilizuojamas per naktį, ir gaunamas norimas junginys (11,1 g, 86 %), kuris yra balti liofilizuoti milteliai.

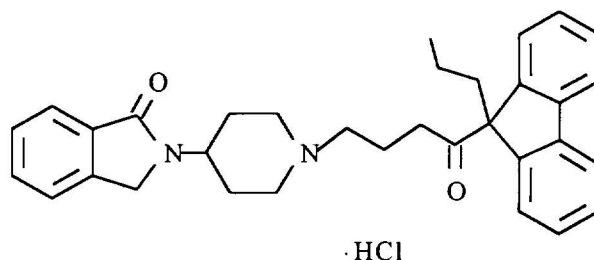
Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₄H₃₉N₃O₂ · 1,3 HCl · 1,6 H₂O:

C 68,24; H 7,33; N 7,02; Cl 7,76

Rasta: C 68,27; H 7,31; N 6,99; Cl 7,77.

2 pavyzdys

2,3-Dihidro-2-[1-[4-okso-4-(9-propil-9H-fluoren-9-il)butil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas (monohidrochloridas)

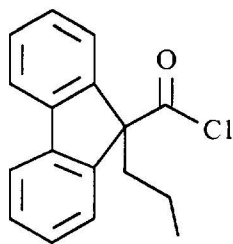


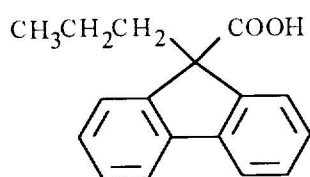
A.



Į maišomą 28,55 g (301,9 mmol) 3-chlor-1-propano (Aldrich) tirpalą 300 ml THF per 20 minučių -20 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinamas 101 ml (303 mmol) 3,0 M metilmagnio chlorido tirpalas THF. Palaikius 0,5 val. -20 °C temperatūroje, reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, pridedama magnio drožlių, ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Pradėjus virinti, pridedama 0,60 ml (6,94 mmol) 1,2-dibrometano, o pavirinus 1 val. - dar 0,60 ml. Pavirinus 2 valandas, reakcijos mišinys paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros.

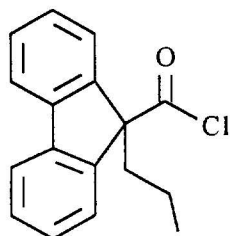
B.



B(1). 9-Propil-9H-fluoren-9-karboksirūgštis

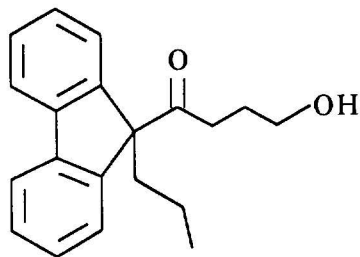
9-Fluorenkarboksirūgštis (12 g, 57 mmol) tirpalas 250 ml sauso THF atšaldomas iki 0 °C temperatūros argono atmosferoje, į jį įpilama 2 ekv. (71,25 ml) 1,6 M n-butillio tirpalo heksane, o po to pridedama n-propiljodido (7,5 ml, 13,1 g, 77 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 6 valandas. Pridedama dar 1 ml n-propiljodido, ir reakcijos mišinys maišomas dar 4 val. 0 °C temperatūroje. Tada reakcija stabdoma, pridedant 75 ml vandens, ir parūgštinama iki pH=1 su 3N HCl. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas heksanu (3x200 ml), heksano ekstraktai plaunami vandeniu, sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinami bevandeniu natrio sulfatu. Nugarinus tirpiklį, gaunamas negrynas produktas, kuris yra geltona alyva. Alyva ištirpinama ~250 ml etanolio, ir tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu su Darco-60, nufiltruojamas per celitą (Celite®) ir sukonzentruojamas apytikriai iki pusės pradinio tūrio. Lėtai pilama vandens tol, kol tirpalas pradeda drumstis. Mišinys vėl pašildomas ir paliekamas lėtai atvėsti iki kambario temperatūros. Gaunama 10,5 g (73%) norimo junginio, kuris yra bespalviai kristalai.

Lyd. temp.: 120-122 °C.

B(2).

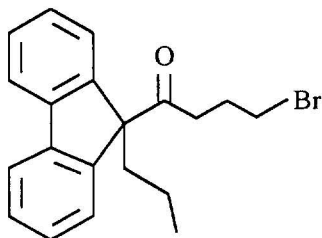
Į B(1) skyrelyje aprašyto junginio tirpalą CH₂Cl₂ (10 ml), turinčio 2 lašus DMF per 20 minučių supilamas oksalilchlorido (4,5 ml, 8,93 mmol) tirpalas. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 valandas, po to koncentruojamas vakuume, ir gaunama 1,6 g nevalyto chloranhidrido, kuris yra tamsiai geltona kieta medžiaga.

C.



B skyrelyje aprašyto junginio (1,07 g, 3,97 mmol) tirpalas THF (10 ml) argono atmosferoje atšaldomas iki 0 °C. Pridedama vario(I) jodido (38 mg, 0,20 mmol), o po to per 10 min. sulašinamas A skyrelyje aprašytas junginys (14,5 ml, 0,3 M tirpalas THF, 4,37 mmol). Lašinant tirpalą, pasirodo ryškiai raudona spalva, bet maišant ji greitai nyksta. Neskaidrus geltonas reakcijos mišinys pamašomas 0 °C temperatūroje 45 min., po to reakcija stabdoma pridedant prisotinto NH_4Cl (10 ml). Mišinys praskiedžiamas vandeniu (10 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (3 x 30 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami prisotintu NH_4Cl , vandeniu, prisotintu natrio chlorido tirpalu (po 10 ml) ir džiovinami MgSO_4 . Nugarinus tirpiklį, gaunama 1,3 g geltonos alyvos, kuri valoma sparčiosios chromatografijos būdu per silikagelį (150 g), įvedant medžiagą, ištirpintą 50 % EtOAc/heksane, o eliuuojant 25 % EtAc/heksane. Gaunamas norimas junginys (885 mg, 76 %), kuris yra bespalvė alyva.

D.



I C skyrelyje aprašyto junginio (647 mg, 2,42 mmol) ir trifenilfosfino (634 mg, 2,42 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (7 ml) 0 °C argono atmosferoje pridedama N-bromosukcinimido (431 mg, 2,42 mmol). Mišinys maišomas 0 °C 1 valandą, praskiedžiamas CH_2Cl_2 (20 ml), plaunamas 10 % vandeniniu kalio sulfitu (5 ml), vandeniu (5 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (5 ml) ir džiovinamas MgSO_4 . Mišinys nufiltruojamas, ir į filtratą pridedama silikgelio (3 g). Nugarinus tirpiklį, gaunami žali milteliai, kurie valomi sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (50 g), eliuojant 30 % CH_2Cl_2 heksane. Gaunamas norimas junginys (733 mg, 93 %), kuris yra bespalvė alyva.

E. 2,3-Dihidro-2-[1-[4-okso-4-(9-propil-9H-fluoren-9-il)butil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas (monohidrochloridas)

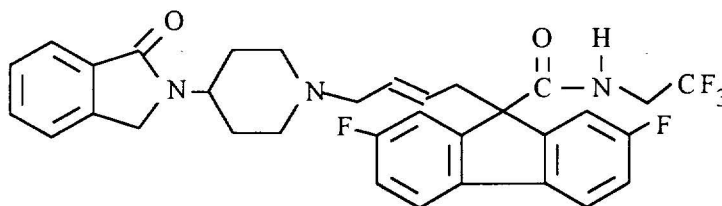
D skyrelyje aprašyto junginio (336 mg, 0,941 mmol) ir 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio (225 mg, 1,04 mmol) tirpalas absoliučiam etanolyje (3 ml) argono atmosferoje virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį (20 val) ir atšaldomas iki kambario temperatūros (iškrenta kieta medžiaga). Mišinys koncentruojamas vakuume, ir gauta liekana paskirstoma tarp EtOAc (20 ml) ir prisotinto NaHCO₃ (10 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (5 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (5 ml) ir džiovinamas Na₂SO₄. Nugarinus, gaunama 415 mg bespalvės alyvos, kuri valoma sparčiosios chromatografijos būdu per silikagelį (50 g), eliuuojant 25 % acetonu/CH₂Cl₂. Gaunama 205 mg norimo laisvo amino, kuris yra bespalvė alyva.

Į aukščiau pagaminto amino tirpalą Et₂O (3 ml) pridedama 1N HCl/Et₂O (3 ml, 3 mmol). Mišinys, kuriame yra dervinga kieta medžiaga, sukcentruojamas iki stiklo pavidalo dervos. Produktas ištirpinamas izopropanolyje (2 ml) ir produktui nusodinti pilama heksano (15 ml). Sukcentravus mišinį vakuume, gaunama putų pavidalo kieta medžiaga, kurią išdžiovinus 60 °C gerame vakuume per naktį, gaunamas baltų putų pavidalo norimas junginys (206 mg, 41 %).

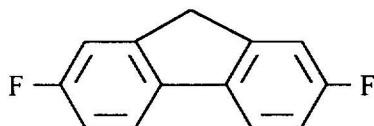
Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₃H₃₇ClN₂O₂ · H₂O:
C 72,27; H 7,19; N 5,11; Cl 6,46
Rasta: C 72,36; H 7,21; N 5,02; Cl 6,59.

3 pavyzdys

(E)-9-[4-(1,3-Dihidro-1-okso-2H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]-2-butenil-2,7-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas



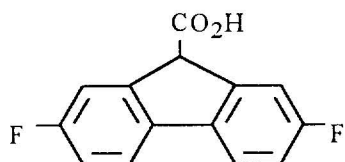
A.



I 2,7-diaminofluoreno (Aldrich) (7,17 g, 0,036 mol) suspensiją THF (25 ml) -10 °C temperatūroje argono atmosferoje pilamas vandeninis HBF_4 (71 ml, 1,13 mol, 48-50 %). Bebaigiant supilti, maišyti darosi sunku, nes susidaro kieta medžiaga, tačiau didžioji dalis kietos medžiagos ištirpsta, pilnai supylus rūgštį. Įpilama sotaus vandeninio natrio nitrito tirpalo (7,1 g 11-je ml, 0,103 mol) ir po 1,5 val. mišinys nufiltruojamas, plaunamas 5 % vandeniniu HBF_4 , MeOH, po to eteriu, ir nufiltruota kieta medžiaga trumpai padžiovinama siurbimo piltuve. Gauta ruda kieta medžiaga (9,7 g) naudojama tolesnėje reakcijoje.

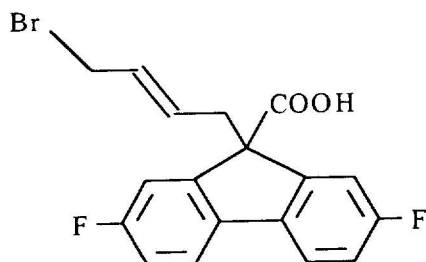
Aukščiau aprašyta kieta medžiaga suspenduojama ksilenuose (100 ml) ir šildoma iki 110 °C 2 val. (matosi besiskiriančios dujos), po to virinama su grįžtamu šaldytuvu dar 2 valandas. Tirpalas nudekantuojamas nuo juodos dervos reakcijos kolboje, o lakios medžiagos pašalinamos gerame vakuume, ir gaunama tamsiai ruda kieta medžiaga (7,5 g). Perkristalinus iš karšto EtOH, gaunamas norimas junginys (1,4 g), kuris yra bespalvė kieta medžiaga. Juodos dervos plovimo eteriniai tirpalai sumaišomi su pokristalizaciniu tirpalu ir koncentruojami vakuume. Kieta alyvinga liekana (4,3 g) valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SiO_2 , 9x16 cm), eliuuojant heksanais, o po jų 2,5 % EtOAc/heksanuose, ir gaunamas norimas junginys (2,44 g, iš viso 3,84 g, 52 % išeiga), kuris yra bespalvė kieta medžiaga.

B.



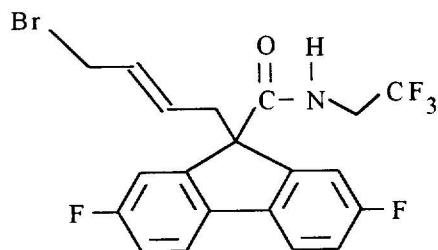
I A skyrelio junginio (1,38 g, 6,82 mmol) tirpalą THF (15 ml) -5 °C temperatūroje (ledo/druskos vonia) argono atmosferoje sulašinamas n-BuLi (3,4 ml, 8,50 mmol, 2,5 M heksanuose). Po 1,15 val. pridedama kieto CO_2 gabaliukų (perteklius), po to Et_2O (~5 ml), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 19 val. Rudos spalvos reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C, skaldomas 2N HCl, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus EtAc. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 , ir vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas nevalytas norimas junginys (1,64 g), kuris yra bespalvė kieta medžiaga, tinkama tolimesnei reakcijai. Trinant su heksanais, galima pašalinti nesureagavusį pradinį A skyrelyje aprašytą junginį.

C.



B skyrelyje aprašyto junginio (2,7-difluorfluoren-9-karboksirūgšties) (500 mg, 2,05 mmol) tirpalas 5 ml THF atšaldomas iki $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ argono atmosferoje ir pridedama 2 ekv. 2,5 M n-butillio tirpalo heksane (1,64 ml, 4,1 mmol). Mišinys maišomas 5 min. $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, o po to supilamas į šaltą ($-30\text{ }^{\circ}\text{C}$) 1,4-dibrom-2-buteną (2,14 g, 10 mmol) tirpalą 4 ml THF. Reakcijos mišinys maišomas $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 30 min., po to skaldomas 1 N HCl ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x10 ml). Etilacetato ekstraktas plaunamas vandeniu, sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per Merck EM silicio dioksido kolonėlę, eliuuojant 5 % izopropanoliu/dichlormetane, ir gaunama 480 mg (62 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė kieta medžiaga. Lyd. temp. $142\text{--}146\text{ }^{\circ}\text{C}$.

D.

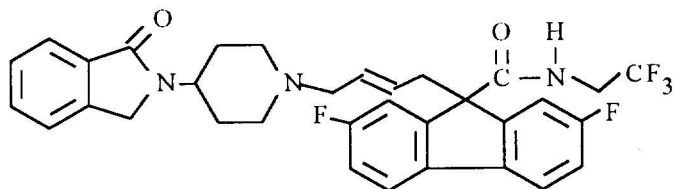


C skyrelyje aprašyta karboksirūgštis (465 mg, 1,23 mmol) ištirpinama 10 ml dichlormetano ir pridedama DMF (50 ml). Mišinys atšaldomas iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ argono atmosferoje, pridedama oksalilchlorido (165 mg, 1,3 mmol), mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 2,5 val. Nugarinama keletą kartų, pridedant dichlormetano, ir gaunamas nevalytas chloranhidridas, kuris yra gelsvas skystis.

Chloranhidridas ištirpinamas 5 ml THF, ir tirpalas atšaldomas iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ argono atmosferoje. Pridedama trietilamino (142 mg, 1,4 mmol), o po to 2,2,2-trifluoretilamino (139 mg, 1,4 mmol). Reakcijos mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros ir maišomas per naktį. Tada reakcija stabdoma, pridedant sotaus natrio bikarbonato, ir

ekstrahuojama etilacetatu (3x20 ml). Nevalytas produktas gryninamas chromatografuojant per Merck EM silicio dioksido kolonėlę, eliuuojant 10 % etilacetatu/heksane, ir gaunama 230 mg (38 %) norimo junginio, kuris yra gelsva kieta medžiaga.

E.



D skyrelyje aprašyto junginio (184 mg, 0,4 mmol) tirpalas dimetilformamide (3 ml) maišomas argono atmosferoje, pridedama kalio karbonato (55 mg, 0,4 mmol), po to pridedama 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio (95 mg, 0,44 mmol), ir gautas mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas vandeniu, sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Nugarinus tirpiklius ir negryną liekaną išvalius, chromatografuojant per Merck EM silicio dioksido kolonėlę, kuri eliuuojama 5 % izopropanoliu/dichlormetane, gaunama 230 mg (96 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė kieta medžiaga.

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{33}H_{30}N_3F_5O_2 + 1,7 H_2O$:

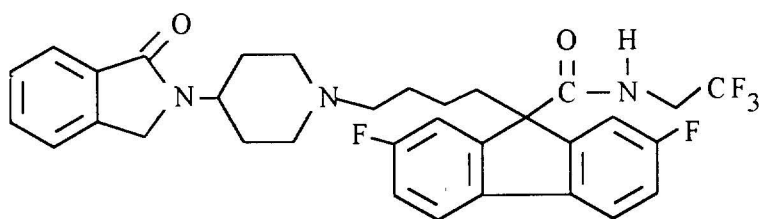
C 63,35; H 5,37; N 6,72; F 15,18

Rasta: C 63,24; H 5,34; N 6,45; F 15,14.

Lyd. temp.: 168-170 °C.

4 pavyzdys

9-[4-[4-(1,3-Dihidro-1-okso-2H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-2,7-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas



3 pavyzdyje aprašyto junginio (100 mg, 0,17 mmol) tirpalas 2 ml DMF ir 2 ml metanolio, kuriame yra 30 mg 10 % paladžio ant anglies, maišomas vandenilio atmosferoje (iš baliono) 18 valandų. Katalizatoriui pašalinti reakcijos mišinys nufiltruojamas per 0,2 mm neilono filtrą, ir nugarinus tirpiklį, gaunamas bespalvės alyvos pavidalo nevalytas

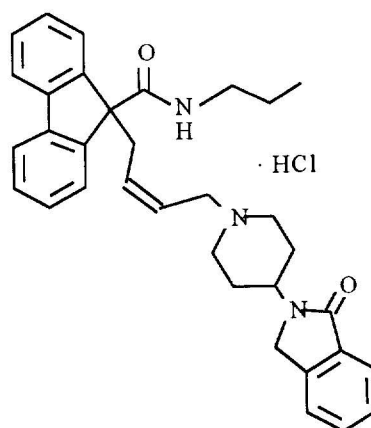
produktas. Išvalius produktą chromatografuojant per Merck EM silicio dioksido kolonėlę, kuri plaunama 5 % izopropanoliu dichlormetane, gaunama 91 mg (90 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 150-152 °C.

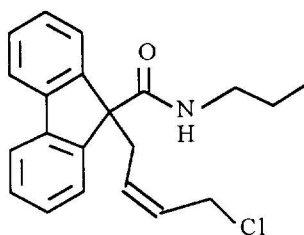
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{33}H_{32}N_3F_5O_4 + 1,75 H_2O$:
C 63,01; H 5,69; N 6,68; F 15,10
Rasta: C 63,05; H 5,50; N 6,48; F 14,99.

5 pavyzdys

(Z)-9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]-2-butenil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



A.



Į fluorenkarboksirūgšties (Aldrich Chemical Co.) (2,10 g, 10 mmol) tirpalą THF (50 ml) 0°C temperatūroje argono atmosferoje per 10 minučių sulašinamas butyllitis (8,4 ml, 2,5 M heksane, 21 mmol). Lašinant pirmąjį BuLi ekvivalentą, reakcijos mišinys sutirštėja, nes atsiranda baltos nuosėdos, kurios pageltonuoja ir ištirpsta pridėjus antrąjį ekvivalentą. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 20 minučių, po to per 5 minutes sulašinamas *cis*-1,4-dichlor-2-butenas (1,2 ml, 11 mmol). Lašinant reakcijos mišinio spalva išnyksta; mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 3 valandas, po to išpilamas į

1N HCl (50 ml) ir ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3x50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu (30 ml) ir džiovinami MgSO_4 . Nugarinus tirpiklį, gaunama 3,5 g geltonos alyvos, kurioje yra kristalinės medžiagos. Nevalyta liekana trinama su heksanu (20 ml). Nudekantuojamas nuopilas, o liekana nusiurbama gerame vakuume, ir gaunama 2,93 g gelsvai rudos kietos medžiagos.

I aukščiau aprašytos nevalytos rūgšties (1,42 g, 4,77 mmol) ir N,N-dimetilformamido (5 lašai) suspensiją CH_2Cl_2 (15 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama oksalilchlorido (3,6 ml, 2,0 M CH_2Cl_2 , 7,16 mmol). Reakcijos mišinys 10 minučių virinamas, po to maišomas kambario temperatūroje 1,5 val. Per šį laiką ištirpsta visos kietos medžiagos. Sukoncentravus reakcijos mišinį vakuume, gaunama oranžinė alyva. Nevalytas chloranhidridas ištirpinamas CH_2Cl_2 (15 ml) ir atšaldomas iki 0 °C. Per 1 min. sulašinamas propilaminas (1,2 ml, 14,3 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 10 min. Tada jis paskirstomas tarp EtOAc (50 ml) ir vandens (20 ml). Organinis sluoksnis plaunamas 1N HCl (2x20 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (20 ml) ir džiovinamas MgSO_4 . Nugarinus, gaunama 1,7 g oranžinės alyvos, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (150 g), eliuuojant CH_2Cl_2 . Gaunamas norimas junginys (1,38 g, 84 %), kuris yra šiek tiek gelsva alyva.

B. 9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]-2-butenil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

A skyrelyje aprašyto junginio (440 mg, 1,30 mmol) ir 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio (337 mg, 1,56 mmol) mišinys DMF (3 ml) argono atmosferoje šildomas 50 °C temperatūroje per naktį, atšaldomas iki kambario temperatūros ir gerame vakuume kambario temperatūroje nudistiliuojamas tirpiklis. Liekana paskirstoma tarp CH_2Cl_2 (20 ml) ir prisotinto NaHCO_3 (7 ml). Organinis sluoksnis plaunamas prisotintu natrio chlorido tirpalu (5 ml) ir džiovinamas Na_2SO_4 . Nugarinus gaunama 900 mg gelsvos alyvos, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (75 g), eliuuojant 3 % MeOH/ CH_2Cl_2 . Gaunama 467 mg baltų putų pavidalo laisvos bazės.

Aukščiau aprašytas laisvas aminas ištirpinamas MeOH (3 ml) ir veikiamas 1N HCl/ Et_2O (3 ml), po to koncentruojamas vakuume. Gautos putos šildomos 50 °C temperatūroje per naktį, po to dar 6 valandas 60 °C temperatūroje. Gaunamas norimas junginys (420 mg, 58 %), kuris yra balta putų pavidalo kieta medžiaga.

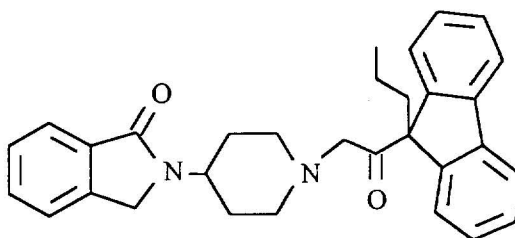
Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$:

C 71,81; H 6,98; N 7,39; Cl 6,23.

Rasta: C 71,86; H 7,34; N 7,34; Cl 6,16.

Pagal 1-5 pavyzdžiuose aprašytą metodiką pagaminti dar ir tokie junginiai:

6. **2,3-Dihidro-2-[1-[2-okso-2-(9-propil)-9H-fluoren-9-il)etil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas (monohidrochloridas)**



MS (ES) 465 (M+H).

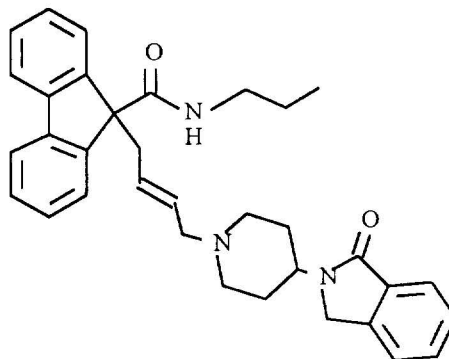
Lyd. temp.: 146-149 °C.

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{31}H_{33}ClN_2O_2 \cdot 0,95 H_2O$:

C 71,85; H 6,79; N 5,41

Rasta: C 72,29; H 7,22; N 5,37.

7. **(E)-9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]-2-butenil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)**



MS (CI) 520 (M+H).

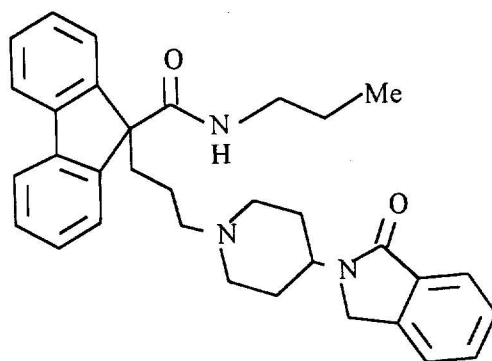
Lyd. temp.: 115-116,5 °C.

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{34}H_{37}N_3O_2$:

C 78,58; H 7,18; N 8,09

Rasta: C 78,49; H 7,26; N 8,06.

8. **9-[3-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]-propil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas**

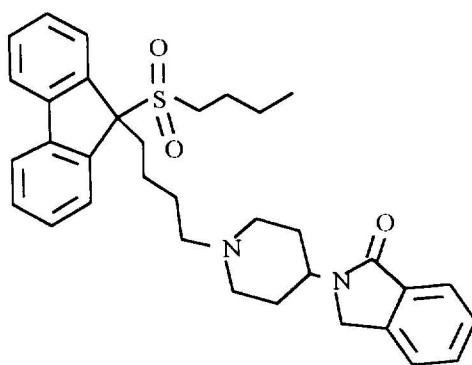


MS (ES, + jonai) m/e 508 (M+H).

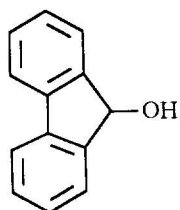
Lyd. temp.: 172-175 °C.

Analizė: Išskaičiuota: C 78,07; H 7,34; N 8,28
Rasta: C 77,80; H 7,50; N 8,10.

9 pavyzdys

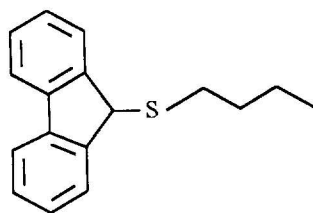


A.



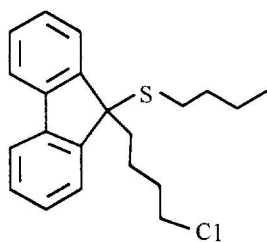
Šis junginys gautas iš Aldrich Chemical Co.

B.



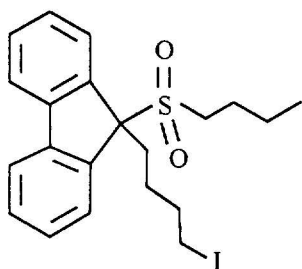
A skyrelyje aprašyto alkoholio (1,58 g, 10,0 mmol) ir butantiolio (0,72 g, 8,00 mmol) tirpalas 10 ml dichlormetano $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje veikiamas boro trifluorido eteratu (1,28 g, 9,00 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, po to sušildomas iki kambario temperatūros. Pamašius 18 val., mišinys koncentruojamas vakuumu, ir nevalytas produktas valomas kolonėlių chromatografijos būdu per silikagelį (100 g), eliuuojant heksanais, o po to dichlormetanu/heksanais (1:9). Gaunama 1,54 g (75 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė alyva.

C.



B skyrelyje aprašyto junginio (1,0 g, 3,93 mmol) tirpalas 10 ml THF $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje veikiamas n-butilličiu heksanuose (1,75 ml, 4,40 mmol), o po to 1-chlor-4-brombutanu (0,81 g, 4,70 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0,5 val, sušildomas iki kambario temperatūros ir palaikomas 18 val. Tada mišinys praskiedžiamas 30 ml vandeninio NH_4Cl tirpalo ir 30 ml etilacetato. Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4) ir koncentruojamas. Nevalytas produktas valomas kolonėlių chromatografijos metodu per silikagelį (50 g), eliuojant acetonu/dichlormetanu (2:98) (500 ml), po to dichlormetanu/heksanais (15:85), ir gaunama 1,00 g (73 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė alyva.

D.

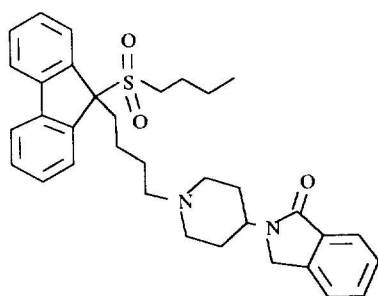


I C skyrelyje aprašyto sulfido (0,30 g, 0,86 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) 0°C temperatūroje iš karto pridedama 3-chlorperoksibenzoinės rūgšties (0,37 g, 80 masės% = 1,72 mmol). Mišinys maišomas 1 val., po to paskirstomas tarp 0,1 M K_2CO_3 (20 ml) ir eterio (30 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4) ir koncentruojamas. Nevalytas

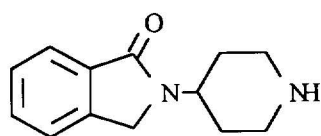
produktas valomas kolonėlių chromatografijos metodu per silikagelį (50 g), eliuuojant etilacetatu/heksanais (15:85), ir gaunama 0,24 g sulfono, kuris yra bespalvė alyva.

Į sulfono chlorido (0,24 g, 0,64 mmol) tirpalą 2-butanone (10 ml) kambario temperatūroje iš karto pridedama natrio jodido (1,00 g, 6,66 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 30 val., po to skiedžiamas vandeniu (20 ml) ir eteriu (30 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4) ir koncentruojamas. Nevalytas produktas valomas kolonėlių chromatografijos metodu per silikagelį (50 g), eliuuojant etilacetatu/heksanais (15:85), ir gaunama 0,24 g (81 %) norimo produkto, kuris yra bespalvė alyva.

E.



Į maišomą 0,70 g (1,49 mmol) D skyrelyje aprašyto junginio tirpalą 6 ml DMF kambario temperatūroje pridedama 0,38 g (1,80 mmol)



(pagaminto pagal 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašytą metodiką).

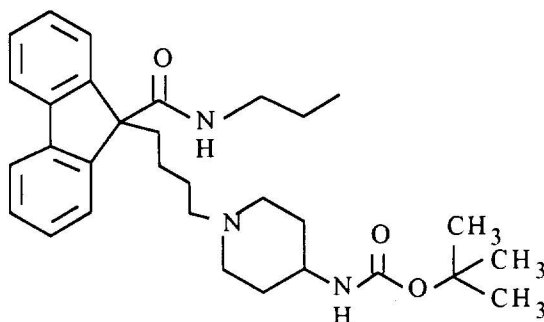
Reakcijos mišinys sušildomas iki 55 °C ir maišomas 24 val. Tada mišinys praskiedžiamas NaHCO_3 tirpalu (50 ml) ir etilacetatu (50 ml). Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4) ir koncentruojamas. Liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu per silikagelį (100 g), eliuuojant metanoliu/dichlormetanu/ NH_3 (5:95:0,5) (1 l). Grynios frakcijos supilamos kartu, ir sukonzentravus, gaunama 0,70 g (85 %) tirštos alyvos pavidalo norimo junginio, kuris bestovėdamas pavirsta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 128-131 °C.

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0,45 \text{ H}_2\text{O}$;
C 72,29; H 7,30; N 4,96; S 5,76
Rasta: C 72,25; H 7,15; N 5,00; S 5,69.

10 pavyzdys

9-[4-[4-[[1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas



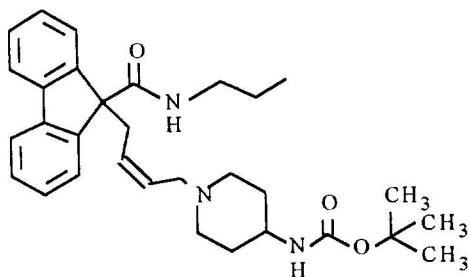
A. [1-(Fenilmetil)-4-piperidinil]karbamo rūgšties 1,1-dimetiletilo esteris

Į 4-amino-benzilpiperidino (20,0 g, 105 mmol) tirpalą dichlormetane (150 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas di-tret.-butildikarbonato (25,2 g, 116 mmol) tirpalas dichlormetane (50 ml). Po sulašinimo, reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros. Šioje temperatūroje palaikoma 2 valandas. Tada mišinys sausai nugarinamas. Gauta liekana perkristalinama iš etilo eterio, ir gaunamas junginys A (23,5 g, 76 %), kuris yra balta kieta medžiaga (lyd. temp. 119-121 °C).

B. 4-Piperidinilkarbamo rūgšties 1,1-dimetilo esteris

Junginio A (64,94 g, 0,224 mmol) ir acto rūgšties (25,6 ml, 0,447 mmol) suspensija 500 ml absoliutaus etanolio pašildoma, kad ištirptų kietos medžiagos. Atšaldžius, pridedama 6,5 g (1 masės %) 10 % paladžio ant aktyvuotos anglies, ir mišinys purtomas Paro prietaise, esant 45 psi pradiniam vandenilio slėgiui, 23 valandas. Katalizatorius nufiltruojamas, o tirpalas koncentruojamas iki skaidrios alyvos, kuri po to ištirpinama 1,5 l chloroformo. Organinis sluoksnis plaunamas 3N KOH tirpalu, prisotintu NaCl (2x75 ml). Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas chloroformu (5x200 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (natrio sulfatu) ir sukonzentravus gaunama 65 g baltos kietos medžiagos, kuri vėl ištirpinama 1,5 l chloroformo ir plaunama sočiu natrio chlorido tirpalu (2x200 ml), kad būtų pašalintas likęs acetatas. Sumaišyti vandeniniai sluoksniai vėl ekstrahuojami, ir sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (natrio sulfatu). Sukonzentravus gaunama 40,15 g (90 %) junginio B, kuris yra balta kieta medžiaga (lyd. temp. 156-159 °C).

C.



5 pavyzdžio A skyrelyje aprašyto junginio (6,0 g, 17,6 mmol) ir B skyrelyje aprašyto junginio (2,88 g, 16,0 mmol) tirpalas DMF (3 ml) maišomas 50 °C temperatūroje per naktį. Tada pridedama etilacetato (150 ml), ir organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2x30 ml), vandeniu (2x50 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (2x50 ml) ir džiovinamas MgSO_4 . Valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (300 g), įkraunant medžiagą ir eliuuojant 2,5 % metanoliu dichlormetane. Grynios frakcijos sumaišomos, ir nugarinus, gaunamas norimas junginys (3,0 g, 34 %), kuris yra bespalvė alyva.

D. 9-[4-[4-[(1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas

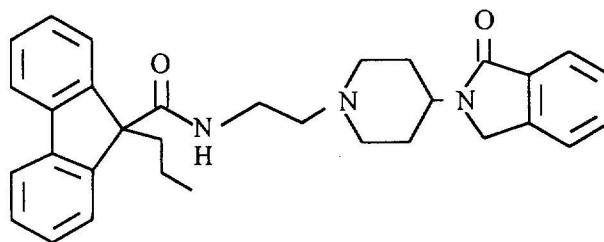
Į C skyrelyje aprašyto junginio (3,0 g, 5,89 mmol) tirpalą metanolyje (10 ml) kambario temperatūroje pridedama paladžio ant aktyvuotos anglies (10 %, 300 mg). Reakcijos mišinys hidrinamas (iš baliono) kambario temperatūroje 18 valandų. Mišinys nufiltruojamas, ir nugarinus filtratą, gaunama balta kieta medžiaga. Gauta medžiaga perkristalinama iš etilacetato/heksano ir gaunamas norimas junginys (2,90 g, 97 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 118-120 °C.

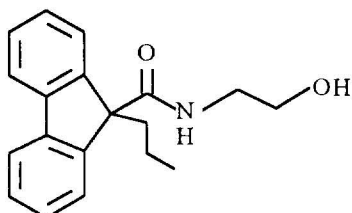
Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2,4 \text{ H}_2\text{O}$:
C 67,83; H 8,78; N 7,65
Rasta: C 67,45; H 8,33; N 7,52.

11 pavyzdys

N-[2-[4-(1,3-Dihidro-1-okso-2H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]etil]-9-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas

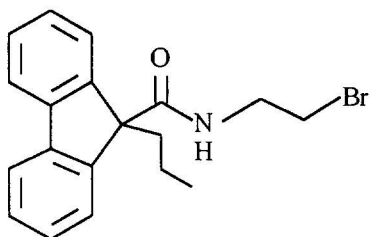


A.



Į 2 pavyzdžio b(1) skyrelyje aprašyto junginio (2 g, 7,93 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (30 ml) azoto atmosferoje pridedama 1,1'-karbonildiimidazolo (1,35 g, 8,32 mmol). Po 1 val., pridedama etanolamino (0,486 g, 7,95 mmol), o po to DMF (1,5 ml), kad lengviau ištirtų aminos, ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Po 24 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu NaHCO_3 , ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus CH_2Cl_2 . Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu, džiovinami Na_2SO_4 , ir vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama alyvos pavidalo liekana (2,55 g). Ši liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SiO_2 , 350 ml), eliuuojant 30 % $\text{EtAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Gaunamas norimas junginys (1,73 g, 74 %), kuris yra bespalvė kieta medžiaga.

B.



Į A skyrelyje aprašyto junginio (1,4 g, 4,74 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (30 ml) tirpalą 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama trifenilfosfino (1,39 g, 5,30 mmol) ir N-bromosukcinimido (0,930 g, 5,22 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 2 val. Mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir išpilamas į 10 % vandeninį natrio bisulfitą. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 4 kartus CH_2Cl_2 , sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 , ir nugarinus vakuume, gaunama alyvinga ruda liekana (3,4 g). Liekana valoma sparčiosios

kolonėlių chromatografijos metodu (SiO_2 , 5 x 18,5 cm), eliuuojant CH_2Cl_2 :heksanais (4:1). Gaunamas norimas junginys (1,52 g, 89,5 %), kuris yra bespalvė kieta medžiaga.

C. N-[2-[4-(1,3-Dihidro-1-okso-2H-izindol-2-il)-1-piperidinil]etil]-9-propil-9H-fluore-9-karboksamidas

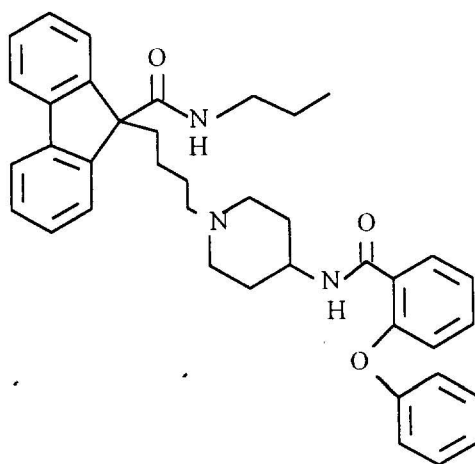
B skyrelyje aprašyto junginio (520 mg, 1,45 mmol) ir 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio (315 mg, 1,45 mmol) tirpalas DMF (1,5 ml) argono atmosferoje maišomas 1 val., po to pridedama K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) ir DMF (0,5 ml). Po 24 val. reakcijos mišinys paskirstomas tarp sotaus NaHCO_3 ir EtOAc. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc, CHCl_3 , ir du kartus CH_2Cl_2 . Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 , ir nugarinus lakias medžiagas vakuume, gaunama alyvinga kieta liekana (720 mg). Liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SiO_2 , 5 x 8 cm), eliuuojant 1 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, po to 5 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Gaunamas norimas junginys (184 mg, 25 %), kuris yra bespalvė kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 219-221 °C.

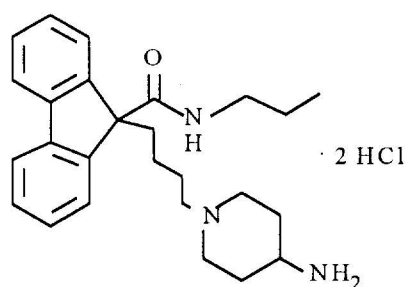
Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,32 \text{ H}_2\text{O}$:
C 76,97; H 7,19; N 8,42
Rasta: C 76,88; H 7,16; N 8,51.

12 pavyzdys

9-[4-[4-[[2-(Fenoksifenil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas



A.



Į 10 pavyzdžio A skyrelyje aprašyto junginio (2,65 g, 5,20 mmol) tirpalą dioksane (10 ml) kambario temperatūroje supilamas vandenilio chlorido tirpalas dioksane (4N, 10 ml, 40 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3,5 val. Nugarinus, gaunama balta kieta medžiaga. Ši medžiaga perkristalinama iš metanolio/vandens, ir gaunamas norimas junginys (2,4 g, 97 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 156-160 °C.

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{26}H_{37}Cl_2N_3O \cdot 1,1 H_2O$:

C 62,67; H 7,93; N 8,43

Rasta: C 62,63; H 7,87; N 8,46.

B. 9-[4-[4-[[2-(Fenoksifenil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas

Į 2-fenoksibenzoinės rūgšties (gauta iš Alrich) (500 mg, 2,33 mmol) ir DMF (1 lašas) tirpalą dichlormetane (10 ml) kambario temperatūroje sulašinamas oksalilo chlorido tirpalas dichlormetane (2,0 M, 1,28 ml, 2,56 mmol). Po sulašinimo dar 10 min. burbuliuoja išsiskiriančios dujos. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 60 min., tada koncentruojamas vakuume, ir gaunama nevalyta alyva. Į šio nevalyto chloranhidrido ir trietilamino (1,14 ml, 8,16 mmol) tirpalą dichlormetane (10 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinamas A skyrelyje aprašyto junginio (1,12 g, 2,33 mmol) tirpalas dichlormetane (2 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. Mišiniui praskiesti pridedama etilacetato (100 ml), ir gautas tirpalas plaunamas H_2O (2x30 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (2x30 ml) ir džiovinamas $MgSO_4$. Nugarinus gaunama nevalyta derva. Valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (100 g), medžiagos įkrovimui ir eliuavimui naudojant 2,5 % metanolį dichlormetane. Gynos frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunama bespalvė derva. Gautas produktas trinamas su etilo eteriu ir gaunamas norimas junginys (720 mg, 51 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

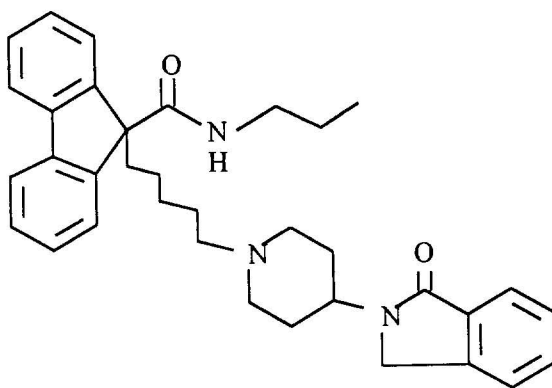
Lyd. temp.: 149-152 °C.

Analizē: Išķaičiuota pagal $C_{39}H_{43}N_3O_3 \cdot 0,2 H_2O$:
C 77,38; H 7,23; N 6,94
Rasta: C 77,37; H 7,39; N 6,89.

13 - 20 pavyzdžiai

Pagal 1-12 pavyzdžiuose aprašytas metodikas pagaminti tokie šio išradimo junginiai:

13. 9-[5-4-(1,3-Dihidro-1-okso-2H-izindol-2-il)-1-piperidinil]pentil-N-propil- 9H-fluoren-9-karboksamidas

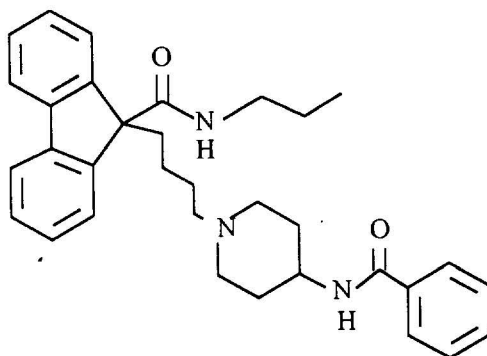


Lyd. temp.: 146-148 °C.

MS (ES, + jonai): 536 (M+H)

Analizē: Išķaičiuota pagal $C_{35}H_{42}ClN_3O_2 \cdot 1,8 H_2O$:
C 69,76; H 7,29; N 6,97; Cl 5,88
Rasta: C 69,70; H 7,39; N 7,00; Cl 5,74.

14. 9-[4-[4-(Benzilamino)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas

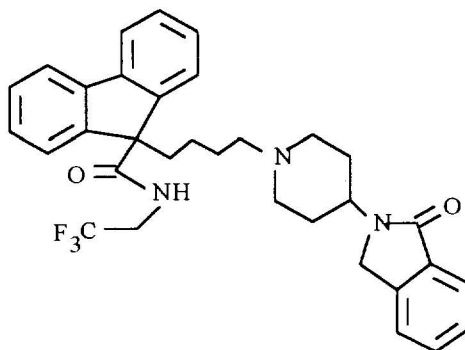


Lyd. temp.: 157-160 °C.

MS (Cl, + jonai): 510 (M+H)

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{33}H_{39}N_3O_2 \cdot 0,5 H_2O$:
 C 76,41; H 7,77; N 8,10
 Rasta: C 76,37; H 7,70; N 8,02.

15. 9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

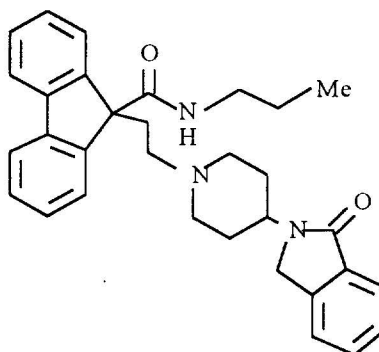


Lyd. temp.: 143-146 °C.

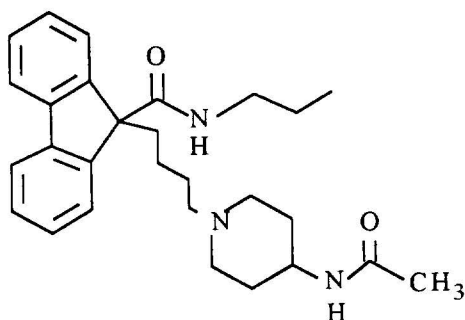
MS (ES, + jonai): m/z 562 (M+H)

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{33}H_{34}N_3F_3O_2$:
 C 70,57; H 6,10; N 7,48; F 10,15
 Rasta: C 70,04; H 6,18; N 7,34; F 9,87.

16. 9-[2-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



17. 9-[4-[4-(Acetilamino)-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas



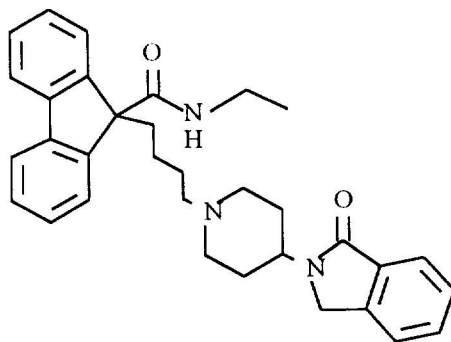
Lyd. temp.: 133-135 °C

MS (Cl, + jonai) (M+H) 488

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{28}H_{37}N_3O_2 \cdot 1,0 H_2O$
C 72,23; H 8,44; N 9,02

Rasta: C 71,94; H 7,90; N 8,88.

18. **N-Etil-9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-9H-fluoren-9-karboksamidas**



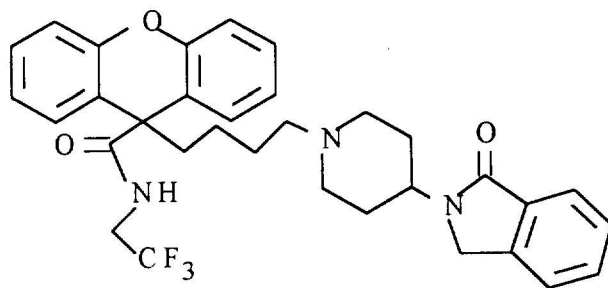
Lyd. temp.: 137-140 °C

MS (Cl, (M+H) m/z 508⁺

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{33}H_{37}N_3O_2 \cdot 0,29 H_2O$:
C 77,27; H 7,39; N 8,19

Rasta: C 77,05; H 7,38; N 8,41.

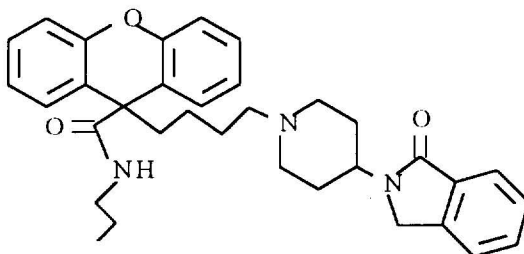
19. **9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-2,2,2-trifluoretil-9H-ksanten-9-karboksamidas**



Lyd temp.: 164-166 °C (skyla)

MS (FAB) m/z 578 (M+H)

20. 9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-ksanten-9-karboksamidas



Lyd. temp.: 62-65 °C

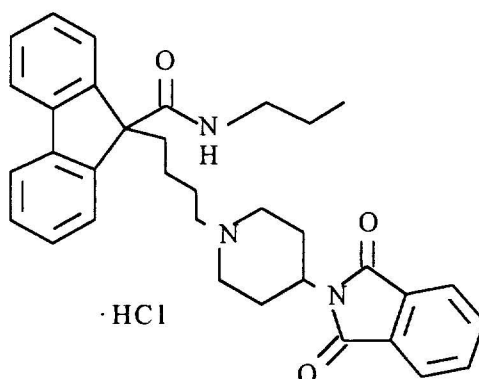
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{34}H_{39}N_3O_2 \cdot 0,5 H_2O$:

C 74,70; H 7,37; N 7,69

Rasta: C 74,45; H 7,32; N 7,56.

21 pavyzdys

9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1,3-diokso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloratas)



12 pavyzdžio A skyrelyje aprašyto junginio (500 mg, 1,05 mmol), diizopropiletilamino (0,4 ml, 2,31 mmol) ir ftalio anhidrido (170 mg, 1,15 mmol) tirpalas toluene (3 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Pridedama dichlormetano (80 ml), tirpalas plaunamas vandeniu (2x30 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (2x30 ml) ir džiovinamas $MgSO_4$. Valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (50 g), įkraunant medžiagą ir eliuuojant 2,5 % metanoliu dichlormetane. Grynios frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunama balta kieta medžiaga. Gautas produktas ištirpinamas etilo eteriye (5 ml) ir pridedama vandenilio

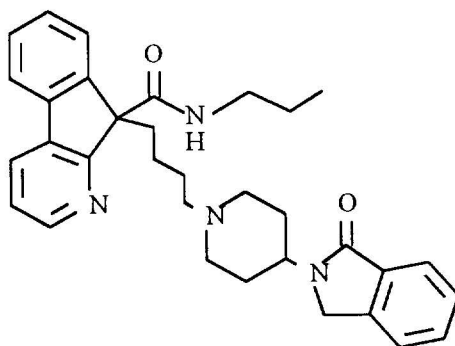
chlorido tirpalo etilo eteryje (0,77 M, 2,0 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min., po to sausai nugarinamas. Išdžiovinus vakuuminėje krosnyje (50 °C, 18 val.), gaunamas norimas junginys (440 mg, 73 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 125-130 °C.

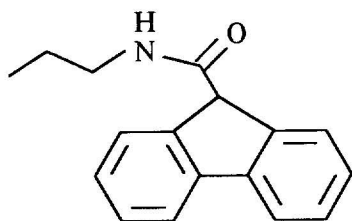
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{34}H_{38}ClN_3O_3 \cdot 1,3 H_2O$:
C 68,57; H 6,87; N 7,06; Cl 5,95
Rasta: C 68,71; H 6,66; N 7,01; Cl 5,82.

22 pavyzdys

9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-indeno[2,1-b]piridin-9-karboksamidas



A.

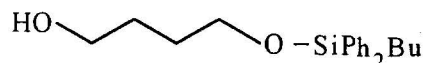


1-Azafluoreno (233 mg, 1,39 mmol), pagaminto iš benzo(f)chinolino pagal žinomas metodikas (Kloc, K. *Journal f. prakt. Chemie*, 319, 959-967 (1977) ir Kloc, K. *Heterocycles*, 9, 849-852 (1978)) ir n-propilizocianato (0,13 ml, 1,39 mmol) tirpalas THF (5 ml) degazuojamas tris kartus, atšaldant iki -78 °C, vakuumuojant ir leidžiant šuilti iki kambario temperatūros, o gale prapučiamas argonu. Į šį degazuotą tirpalą -10 °C temperatūroje sulašinamas natrio bis(trimetilsilil)amidas (1,4 ml, 1 M THF). Po 5 minučių į raudoną tirpalą pridedama antra n-propilizocianato porcija (0,13 ml, 1,39 mmol). Dar po 15 min. žaliai nusispalvinęs reakcijos mišinys skaldomas sočiu NH_4Cl . Vandėnis sluoksnis ekstrahuojamas EtAc, organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu,

džiovinamas Na_2SO_4 , ir nugarinus vakuume, gaunama raudona alyvinga kieta liekana (535 mg). Liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SilicAR buferintas silikagelis, 5 x 7 cm), eliuuojant 20 % $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, ir išstumiant iš kolonėlės 5 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Gaunamas norimas junginys (202 mg, 58 %), kuris yra oranžinės spalvos kieta medžiaga.

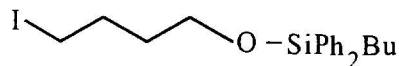
Lyd. temp. 131-133 °C.

B.



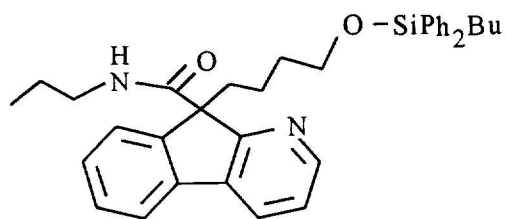
Į natrio hidrido (4 g, 60 % dispersija alyvoje, 0,10 mol) suspensiją THF (100 ml) 18 °C temperatūroje (šalto vandens vonia) argono atmosferoje pridedama 1,4-butandiolio. Pamašius kambario temperatūroje 14 val., greitai sulašinamas t-butilchlordifenilsilanas (26 ml, 0,1 mol). Po 30 min. reakcija stabdoma H_2O , ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas heksanais. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir nugarinamas, susidarant alyvai (33 g). Liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis, 10 x 26 cm), eliuuojant CH_2Cl_2 , 5, 7,5 ir po to 10 % $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Gaunamas norimas junginys (24,5 g, 74 %), kuris yra bespalvė alyva.

C.



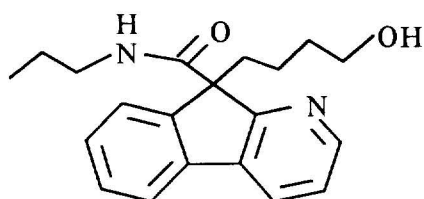
Į B skyrelyje aprašyto junginio (5,48 g, 0,0167 mol), trifenilfosfino (4,3 g, 0,0164 mol) ir imidazolo (2,49 g, 0,0366 mol) tirpalą THF (70 ml) 0 °C temperatūroje per 10 min. supilamas jodo (4,23 g, 0,0167 mol) tirpalas THF (15 ml). Po 1 val. kambario temperatūroje, reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C, ir reakcija stabdoma 5 % vandeniniu natrio bisulfitu. Mišinys praskiedžiamas vandeniu ir heksanais, organinis sluoksnis plaunamas H_2O , sočiu NaHCO_3 ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir nugarinamas, susidarant alyvingai kietai medžiagai. Liekana trinama su heksanais, atšaldoma iki 0 °C, nufiltruojama ir vakuume pašalinus lakias medžiagas, gaunama alyva (7,35 g). Ši liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SilicAR buferintas silikagelis, 5 x 10 cm), eliuuojant 30 % CH_2Cl_2 /heksanais, ir gaunamas norimas junginys (6,2 g, 84 %), kuris yra bespalvė alyva.

D.



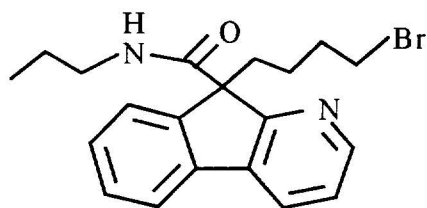
A skyrelyje aprašyto junginio (400 mg, 1,58 mmol) tirpalas THF (9 ml) degazuojamas tris kartus, atšaldant iki $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, išsiurbiant dujas ir leidžiant sušilti iki kambario temperatūros, ir ant galo prapučiant argonu. Į šį degazuotą tirpalą $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,3 ml, 2,5 M heksanuose). Po kelių minučių į šį raudoną tirpalą pridedama C skyrelyje aprašyto junginio (0,63 ml, 1,82 mmol). Dabar rudai nusispalvinęs reakcijos mišinys dar po 1 valandos skaldomas sočiu NH_4Cl . Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus EtOAc, organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 , ir nugarinus vakuume, gaunama oranžinė alyva (1,07 g). Liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos būdu (SilicAR[®] buferintas silikagelis, $5 \times 8,5\text{ cm}$), eliuuojant 8 % EtOAc: CH_2Cl_2 , ir gaunamas norimas junginys (817 mg, 92 %), kuris yra bespalvė alyva.

E.



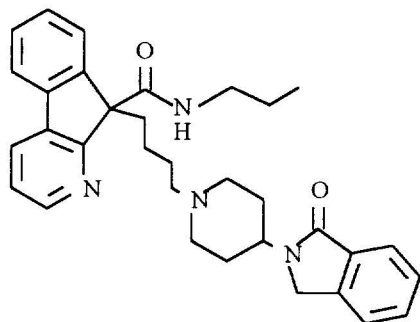
Į D skyrelyje aprašyto junginio (800 mg, 1,42 mmol) tirpalą THF (3,5 ml) argono atmosferoje sulašinamas tetrabutilamonio fluoridas (1,5 ml, 1 M THF). Po 2 val. pridedama antra tetrabutilamonio fluorida porcija (0,15 ml, 1 M THF), ir reakcijos mišinys maišomas dar 1 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp H_2O ir EtOAc. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas tris kartus EtOAc, ir organiniai ekstraktai plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu. Pirmasis organinis sluoksnis turi mažiau amonio druskų, jis džiovinamas Na_2SO_4 , ir nugarinus vakuume, gaunama alyva (885 mg). Liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SilicAR[®] buferintas silikagelis, 90 g), eliuojant 4,5 % MeOH: CH_2Cl_2 , ir gaunamas norimas junginys (437 mg, 95 %), kuris yra bespalvė alyva.

F.



I E skyrelyje aprašyto junginio (231 mg, 0,712 mmol) ir trifenilfosfino (285 mg, 1,09 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama N-bromosukcinimido (153 mg, 0,860 mmol). Po 2,15 val. pridedama antra N-bromosukcinimido (18 mg, 0,101 mmol) porcija, ir reakcijos mišinys maišomas 45 min. 0 °C temperatūroje ir 15 min. kambario temperatūroje. Tada reakcija stabdoma 10 % natrio bisulfitu, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus CH_2Cl_2 . Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinami Na_2SO_4 , ir nugarinus vakuume, gaunama alyvinga kieta liekana (653 mg). Ši liekana valoma sparciosios kolonėlių chromatografijos metodu (SilicAR[®] buferintas silikagelis, 68 g), eliuuojant 10,5 % $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, ir gaunamas nestabilus norimas junginys (217 mg, 78 %), kuris yra bespalvė alyva.

G.



I F skyrelyje aprašyto junginio (180 mg, 0,465 mmol) ir 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio (135 mg, 0,624 mmol) tirpalą DMF (1,6 ml) argono atmosferoje pridedama K_2CO_3 (65 mg, 0,47 mmol). Po 18,15 val. ryškiai raudonos spalvos reakcijos mišinys paskirstomas tarp praskiesto NaHCO_3 ir EtOAc . Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus EtOAc , sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami H_2O , sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinami Na_2SO_4 , ir nugarinus lakias medžiagas vakuume, gaunama ryškiai raudona alyva (230 mg). Liekana valoma sparciosios kolonėlių chromatografijos metodu (SilicAR[®] buferintas silikagelis, 26,5 g), eliuuojant 5 %, o po to 6 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, ir gaunamas norimas junginys (83 mg, 34 %), kuris yra bespalvės putos.

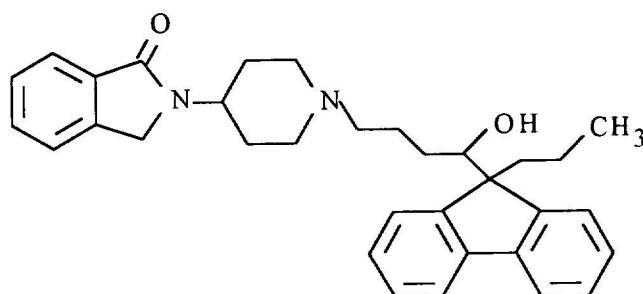
Dar šiek tiek norimo junginio gaunama mišinio pavidalu (96 mg, 92 % grynumas pagal HPLC, 72 % išeiga).

Lyd. temp.: 52-54 °C.

MS: (elektronų srautas, $M+H^+$: m/z 523⁺).

23 pavyzdys

2,3-Dihidro-2-[1-[4-hidroksi-4-(9-propil-9H-fluoren-9-il)butil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas



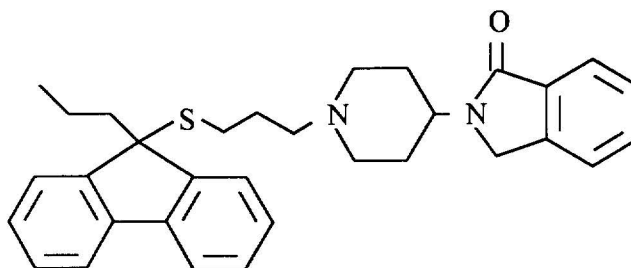
2 pavyzdžio A skyrelyje aprašyto laisvo amino (300 mg, 0,61 mmol) tirpalas 12 ml metanolio atšaldomas iki 0 °C argono atmosferoje ir pridedami 2 ekv. natrio borhidrido (48,5 mg, 1,28 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 45 min. Tada reakcija stabdoma 1 N druskos rūgštimi ir ekstrahuojama etilacetatu (3 x 20 ml). Ekstraktas plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas natrio sulfatu. Nugarinus gaunama alyvos pavidalo liekana, kuri ištirpinama dichlormetane, džiovinama Na_2SO_4 , ir nugarinus gaunama 550 mg bespalvės kietos medžiagos. Negrynas produktas valomas, chromatografuojant per Merck EM silicio dioksido kolonėlę, eliuuojant 5 % metanoliu dichlormetane, ir gaunama 290 mg (96 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė kietą medžiaga.

Lyd. temp.: 75-78 °C.

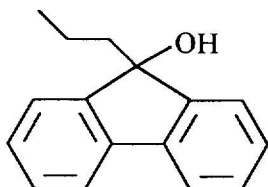
MS (CI) m/z 495 ($M+H$).

24 pavyzdys

2,3-Dihidro-2-[1-[3-[(9-propil-9H-fluoren-9-il)tio]propil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas

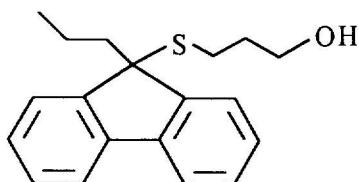


A.

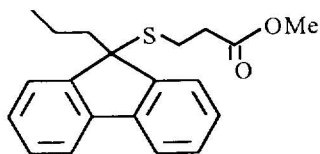


Į fluoren-9-ono (9,12 g, 0,051 mol) tirpalą THF (100 ml) argono atmosferoje sulašinamas n-propilmagnio chloridas (25,4 ml, 2M eteryje). Po 1,15 val. oranžinės spalvos reakcijos mišinys skaldomas sočiu NH_4Cl . Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus EtOAc, organiniai ekstraktai plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinami Na_2SO_4 , ir nugarinus vakuume, gaunama alyvinga kieta liekana (11,1 g). Ši liekana valoma, perkristalinant iš EtOH:H₂O, ir gaunamas norimas junginys, užterštas 14 masės % 9-hidroksifluoreno, (4 g, 30 % išeiga), kuris yra bespalvė kieta medžiaga. Medžiagos grynumo pakanka tolimesnei reakcijai.

B.



Į A skyrelyje aprašyto junginio (3,64 g, 0,014 mol) ir metilo 3-merkaptopropionato (1,62 ml, 0,015 mol) tirpalą AcOH (25 ml) argono atmosferoje pridedama konc. H_2SO_4 (7 lašai). Pamašius kambario temperatūroje 24 val., reakcijos mišinys koncentruojamas iki 1/3 jo pradinio tūrio ir praskiedžiamas vandeniu. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc, ir organinis sluoksnis plaunamas 1 N NaOH. Šarminis perplovimo tirpalas ekstrahuojamas 3 kartus EtOAc, sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinami Na_2SO_4 , ir nugarinus gaunama alyvinga kieta medžiaga, kurios struktūrinė formulė yra (B1):

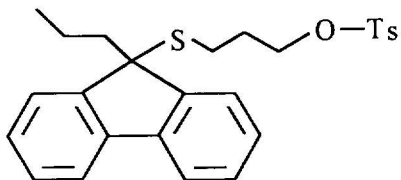


(5,55 g). Junginys (B1) yra pakankamai švarus tolimesnei reakcijai.

$R_f = 0,49$ (25 % EtOAc:heksanuose)

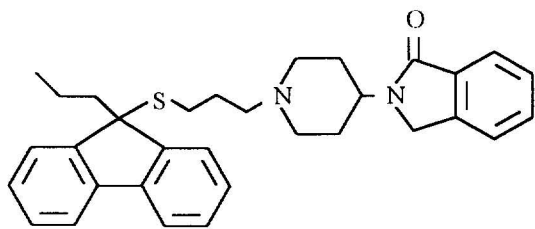
Į junginio (B1) (385 mg, 0,956 mmol) tirpalą EtOH (15 ml) pridedama NaBH_4 (470 mg, 0,012 mol). Pamašius per naktį, reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C ir reakcija stabdoma sočiu NH_4Cl . Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc, organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas N_2SO_4 ir nugarinamas iki alyvingos liekanos (390 mg). Ši liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis, 3 x 10 cm), eliuuojant 3 % EtOAc: CH_2Cl_2 , ir gaunamas norimas junginys (110 mg, 38 % išeiga, skaičiuojant pagal A skyrelio junginį), kuris yra bespalvė alyva.

C.



Į B skyrelyje aprašyto junginio (110 mg, 0,369 mmol) tirpalą piridine (0,75 ml) 0 °C temperatūroje pridedama p-toluensulfonilchlorido (80 mg, 0,42 mmol), ir reakcijos mišiniui duodama lėtai sušilti iki kambario temperatūros. Po 4 val. ir 7,5 val. dar pridedama p-toluensulfonilchlorido (60 mg, po to 40 mg, 0,52 mmol) kambario temperatūroje, ir reakcijos mišinys maišomas 5 °C temperatūroje per naktį. Tada pridedama paskutinė p-toluensulfonilchlorido porcija (40 mg, viso 1,15 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 8 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp EtOAc ir prisotinto NaHCO_3 . Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 3 kartus EtOAc, organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas Na_2SO_4 ir nugarinamas iki alyvingos kietos medžiagos (200 mg). Ši liekana iš pradžių perleidžiama per celitą, po to valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis, 3 x 8 cm), eliuuojant 15 % EtOAc:heksanuose, ir gaunamas norimas junginys (110 mg, 66 % išeiga), kuris yra bespalvė alyva.

D.



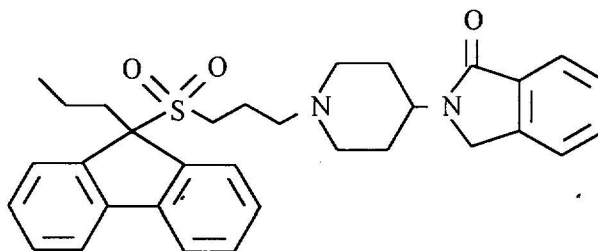
C skyrelyje aprašyto junginio (102 mg, 0,227 mmol), 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio (64 mg, 0,296 mmol) ir K_2CO_3 (34 mg, 0,246 mmol) mišinys izopropanolyje (1,5 ml) argono atmosferoje virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 val. Atšaldžius, reakcijos mišinys paskirstomas tarp sotaus $NaHCO_3$ ir EtOAc. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus EtOAc, sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 , ir vakuume pašalinus lakias medžiagas, gaunama alyva (126 mg). Ši liekana sumaišoma su kita nevalyta liekana iš tokios pačios reakcijos, naudojant 48,6 mmol C skyrelyje aprašyto junginio (viso 146 mg). Mišinys valomas sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis, 3 x 5,5 cm), eliuuojant 4 % MeOH: CH_2Cl_2 , ir gaunamas negrynas norimas junginys (108 mg). Šis mišinys vėl valomas sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis, 12 g), eliuuojant 4 % MeOH: CH_2Cl_2 , ir gaunamas norimas junginys (101 mg, 74 % išeiga), kuris yra putų pavidalo alyva.

MS: (elektronų srautas, $M+H^+$): m/z 497⁺.

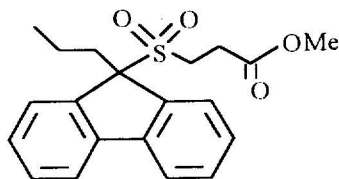
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{32}H_{36}N_2OS \cdot 0,26 H_2O$:
C 76,64; H 7,34; N 5,59
Rasta: C 76,73; H 7,27; N 5,51.

25 pavyzdys

2,3-Dihidro-2-[1-[(9-propil-9H-fluoren-9-il)-sulfonil]propil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas



A.



I 24 pavyzdžio A skyrelyje aprašyto junginio (3,64 g, 0,014 mol) ir metilo 3-merkaptopropionato (1,62 ml, 0,015 mol) tirpalą AcOH (25 ml) argono atmosferoje pridedama konc. H_2SO_4 (7 lašai). Pamašius kambario temperatūroje 24 val., reakcijos mišinys koncentruojamas iki 1/3 jo pradinio tūrio ir praskiedžiamas vandeniu. Vandeningis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc, ir organinis sluoksnis plaunamas 1 N NaOH. Šarminis perplovimo tirpalas ekstrahuojamas 3 kartus EtOAc, sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinami Na_2SO_4 , ir nugarinus gaunama alyvinga kieta medžiaga (5,55 g, >100 % regeneracija).

I aukščiau pagaminto nevalyto junginio (1 g, 2,63 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (25 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama 3-chlorperoksibenzoinės rūgšties (1,41 g, 6,13 mmol, 75 %), ir reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros. Po 1,45, 4,1 ir 6 val. pridedama daugiau 3-chlorperoksibenzoinės rūgšties (0,25, 0,3 ir 0,2 g, viso 9,39 mmol). Po 8 val. reakcijos mišinys laikomas -80 °C temperatūroje. Atšildžius, reakcijos mišinys paskirstomas tarp 1 N NaOH ir EtOAc. Vandeningis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus EtOAc, organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas Na_2SO_4 ir nugarinamas iki alyvingos kietos liekanos. Ši liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis, 5 x 9 cm), eliuuojant 18 % EtOAc:heksanais, ir gaunamas norimas junginys (630 mg, 67 % išeiga pagal 24 pavyzdžio A skyrelio junginį), kuris yra bespalvė kieta medžiaga.

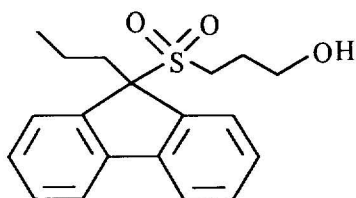
Lyd. temp.: 74-77 °C.

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{SO}_4 \cdot 0,29 \text{ H}_2\text{O}$:

C 66,04; H 6,26; S 8,81

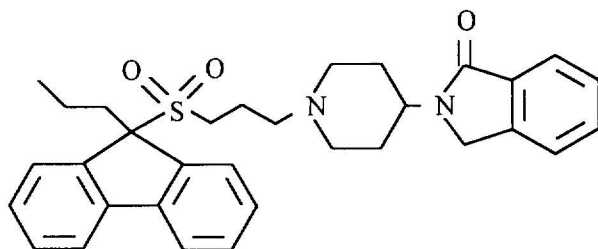
Rasta: C 66,04; H 6,11; S 8,45.

B.

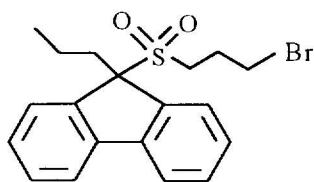


I A skyrelyje aprašyto junginio (559 mg, 1,56 mmol) suspensiją EtOH (14 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama NaBH₄ (80 mg, 3,36 mmol), ir mišinys sušildomas iki kambario temperatūros. Po 1 val. reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C ir pridedama antroji NaBH₄ porcija (80 mg, 3,36 mmol). Po 5 val. laikymo kambario temperatūroje, reakcija stabdoma 0 °C temperatūroje sočiu NH₄Cl, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus EtOAc, ir sumaišyti organiniai sluoksniai nugarinami iki alyvos pavidalo liekanos. Ši liekana nugarinama tris kartus, vis pridedant MeOH, ir gaunama 500 mg alyvingos kietos medžiagos. Perleidus per celitą, liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis, 5 x 7 cm), eliuuojant 3 % MeOH:CH₂Cl₂, ir gaunamas norimas junginys (328 mg, 64 %), kuris yra bespalvė kieta medžiaga. Lyd. temp.: 111,5-112,5 °C.

C.



I B skyrelyje aprašyto junginio (308 mg, 0,933 mmol) ir trifenilfosfino (490 mg, 1,87 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (5 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama N-bromosukcinimido (210 mg, 1,18 mmol). Po 2 val. pridedama antroji N-bromosukcinimido porcija (40 mg, 0,34 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas dar 1 val. Tada reakcija stabdoma 10 % natrio bisulfitu, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus EtOAc. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami H₂O, sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinami Na₂SO₄, ir nugarinus vakuume, gaunama alyvinga lieta liekana. Ši liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SilicAR" buferintas silikagelis, 5 x 9 cm), eliuojant 6,7 % heksanais:CH₂Cl₂, o po to CH₂Cl₂, ir gaunamas nestabilus junginys (C1), kurio struktūrinė formulė:



(283 mg, 77 % išeiga), kuris yra bespalvė kieta medžiaga. Lyd. temp.: 83-86 °C.

Junginio (C1) (234 mg, 0,595 mmol) ir 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio (155 mg, 0,717 mmol) tirpalas DMF (2 ml) argono atmosferoje maišomas 15 val. Tada pridedama antra 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio porcija (17 mg, 0,078 mmol), o po 4 val. K_2CO_3 (33 mg, 0,239 mmol). Po 24 val. atšaldytas reakcijos mišinys paskirstomas tarp sotaus $NaHCO_3$ ir EtOAc. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc, organiniai ekstraktai plaunami sočiu natrio chloridu, džiovinami Na_2SO_4 , ir nugarus lakias medžiagas vakuume, gaunama alyva (357 mg). Mišinys valomas sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis, 3 x 12,5 cm), eliuuojant 5 % MeOH: CH_2Cl_2 , ir gaunamas negrynas norimas junginys (222 mg), o taip pat grynas norimas junginys (76 mg, turintis 10 % DMF). Grynas junginys perkristalinamas iš EtOAc:heksanų, ir gaunamas norimas junginys (39 mg), kuris yra bespalvė kieta medžiaga. Negrynas junginys vėl valomas sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis, 24 g), eliuuojant 5 % MeOH: CH_2Cl_2 , ir gaunamas norimas junginys (153 mg, viso 192 mg, 61 % išeiga).

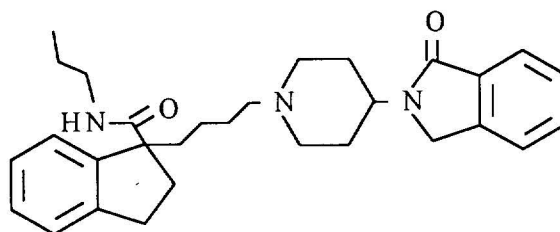
Lyd. temp.: 138-141 (skyla).

MS: (elektronų srautas, $M+H^+$): m/z 529⁺.

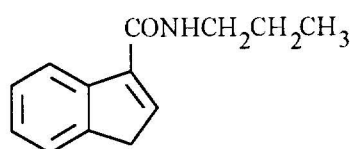
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{32}H_{36}N_2O_3S \cdot 1,01 H_2O$:
C 70,29; H 7,01; N 5,12
Rasta: C 70,45; H 6,60; N 4,96.

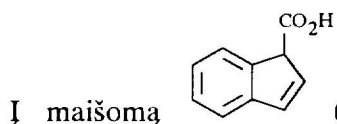
26 pavyzdys

2,3-Dihidro-1-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-1H-inden-1-karboksamidas



A.

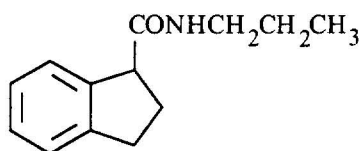




dichlormetano kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 15,0 ml oksalilo chlorido tirpalo (30,0 mmol, 2M dichlormetane), o po to 0,1 ml DMF. Gelsvame tirpale labai smarkiai skiriasi dujos. Po 1 val. reakcijos mišinys nugarinamas žemesnėje nei 25 °C temperatūroje, o liekana ištirpinama 10 ml THF.

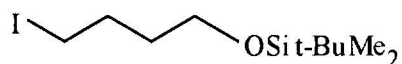
Tada šis tirpalas -10 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinamas per 15 min. į 3,5 ml n-propilamino (46 mmol) tirpalą 25 ml THF. Po valandos reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir 10 % citrinos rūgšties tirpalo. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 20 cm kolonėlė, eliuentas - 1:2 etilacetatas/heksanai), gaunamas norimas junginys (2,36 g, 59 % išeiga), kuris yra geltona kieta medžiaga. Lyd. temp.: 123-125 °C.

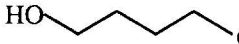
B.



Degazuota A skyrelyje aprašyto junginio (1,10 g, 5,47 mmol) ir 330 mg 10 % paladžio ant anglies suspensija 25 ml etilacetato maišoma kambario temperatūroje, esant atmosferiniam vandenilio slėgiui, 16 valandų. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir nugarinus, gaunamas norimas junginys (894 mg, 81 % išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 61-63 °C.

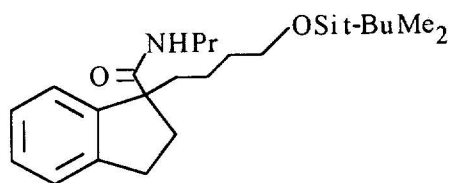
C.



Į 49 ml (0,55 mol) 1,4-butandiolio tirpalą 25 ml DMF argono atmosferoje 0 °C temperatūroje pridedama 10,5 g (0,15 mol) imidazolo, o po to 20,7 g (0,14 mol) t-butildimetilsililchlorido. Reakcijos mišinys lėtai sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 18 val. Po to reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu ir plaunamas NH_4Cl , vandeniu, Na_2CO_3 , sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas (MgSO_4). Gautame bespalvyje skystyje  (50 g) yra apie 15 % disililinto junginio.

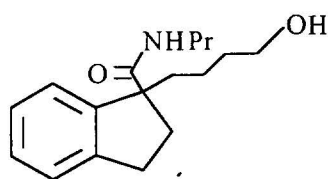
Į 8,5 g (42 mmol) aukščiau gauto alkoholio 50 ml THF argono atmosferoje 0 °C temperatūroje pridedama 7,3 g (108 mmol) imidazolo ir 16,7 g (64 mmol) trifenilfosfino. Šis mišinys maišomas 45 min (tirpalas pasidaro homogeninis), o po to per 20 min. sulašinamas 16,2 g (64 mmol) jodo tirpalas 50 ml THF. Reakcijos mišinys maišomas 1 val., praskiedžiamas heksanais ir plaunamas 1M natrio bisulfitu, Na_2CO_3 , sočiu NaCl ir džiovinamas (Na_2SO_4). Gauta liekana trinama su eteriu (3x), nufiltruojama (pašalinti trifenilfosfino oksidui) ir nugarinus gaunama 10 g (61 %) norimo jodbutano, kuris yra šiek tiek gelsva alyva.

D.



Į maišomą diizopropilamino (0,95 ml, 6,8 mmol) tirpalą 10 ml THF -5 °C temperatūroje argono atmosferoje supilamas n-butillio tirpalas (2,70 ml, 6,75 mmol, 2,5 M heksane) ir maišoma 15 min. Tada per 10 min. supilamas B skyrelyje aprašyto junginio (593 mg, 3,38 mmol) tirpalas 5 ml THF. Gautas ryškiai oranžinis tirpalas pamaišomas 30 min. ir supilamas C skyrelyje aprašyto 1-t-butildimetilsililoksi-4-jodbutano (1,03 g, 3,31 mmol) tirpalas 5 ml THF. Per 1 val. tirpalas pasidaro gelsvas. Reakcija stabdoma sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (Na_2SO_4) ir nugarinamas tirpiklis. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį, gaunamas norimas junginys (680 mg, 58 %), kuris yra bespalvė alyva.

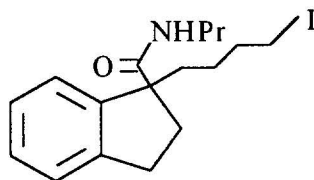
E.



Į D skyrelyje aprašyto junginio (675 mg, 1,73 mmol) tirpalą 5 ml THF kambario temperatūroje argono atmosferoje supilamas tetrabutilamonio fluorida tirpalas (3 ml, 3 mmol, 1M THF). Po 1 val. reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir 10 % citrinos rūgšties tirpalo. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išvalius

sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (2,5 x 15 cm kolonėlė, 1:4 heksanai/etilacetatas), gaunamas norimas junginys (380 mg, 80 %), kuris yra bespalvė alyva.

F.



Į E skyrelyje aprašyto junginio (380 mg, 1,38 mmol) tirpalą 5 ml THF argono atmosferoje kambario temperatūroje pridedama trifenilfosfino (365 mg, 1,39 mmol) ir imidazolo (210 mg, 3,0 mmol), o po to jodo (360 mg, 1,39 mmol) 5 ml THF. Po 15 min. reakcija stabdoma 5 % NaHSO₃ tirpalu ir ekstrahuojama eteriu. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO₄) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, 5:7 etilacetatas/heksanai), gaunamas norimas junginys (442 mg, 83 %), kuris yra bespalvė alyva.

G. 2,3-Dihidro-1-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-1H-inden-1-karboksamidas

Į maišomą F skyrelyje aprašyto junginio (430 mg, 1,12 mmol) tirpalą 5 ml DMF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio (265 mg, 1,23 mmol). Reakcijos mišinys pašildomas iki 50 °C, po 14 valandų reakcija stabdoma 10 % NaHSO₃ tirpalu, ir ekstrahuojama etilacetatu. Organinis sluoksnius džiovinamas (MgSO₄), nugarinamas, ir po to du kartus nugarinamas, pridėjus tolueno. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (2,5 x 15 cm kolonėlė, 1:9 metanolis/etilacetatas), gaunamas norimas junginys (425 mg, 88 %), kuris yra bespalvė amorfinė kieta medžiaga.

IR (plona plėvelė): 3470, 2940, 1680, 1660, 1530, 1510, 1470, 1455, 740 cm⁻¹.

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₀H₃₉N₃O₂ · 0,94 H₂O:

C 73,45; H 8,30; N 8,57

Rasta: C 73,44; H 8,11; N 8,47.

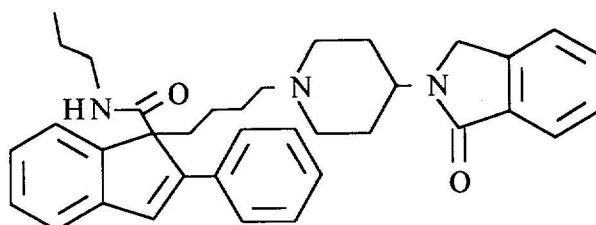
MS (elektronų srautas + jonai) m/e 471 (M+H).

¹H BMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (m.d.): 7,83 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 4H), 5,53 (t, 1 H, J = 5,5 Hz), 4,35 (s, 2H), 4,30 (5-pletas, 1H, J = 5,3 Hz), 4,01 (dd, 1H, J = 7,2, 7,8 Hz), 3,13 (m, 2H), 3,04 (d, 2H, J = 9,8 Hz), 2,92 (t, 2H, J = 6,7 Hz),

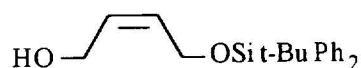
2,50 (5-pletas, 1H, $J = 5,5$ Hz), 2,38 (t, 4H, $J = 7,7$ Hz), 2,18-1,84 (m, 9H), 1,56-1,35 (m, 6H), 0,81 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

27 pavyzdys

1-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-2-fenil-N-propil-1H-inden-1-karboksamidas



A.



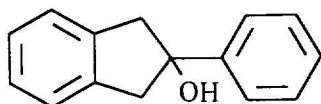
Į natrio hidrido (6,975 g, 60 % dispersija mineralinėje alyvoje, 0,174 mol) suspensiją 200 ml THF kambario temperatūroje argono atmosferoje per 20 minučių pridedama 2-buten-1,4-diolio (15,36 g, 0,174 mol). Skiriasi dujos ir susidaro tirštos nuosėdos. Suspensija maišoma 16 valandų, o po to greitai veikiama t-butildifenilchlorsilanu (47,82 g, 0,174 mol). Reakcijos mišinys savaime sušyla iki 40 °C ir susidaro skaidrus tirpalas. Po 15 min., reakcija stabdoma vandeniu ir ekstrahuojama du kartus heksanais. Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (Na_2SO_4) ir nugarinamas tirpiklis. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (12 x 30 cm kolonėlė), gaunamas norimas junginys (46,6 g, 82 %), kuris yra bespalvė alyva.

B.



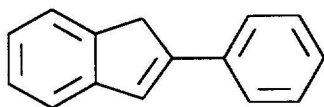
Į maišomą A skyrelyje aprašyto junginio (6,53 g, 20,0 mmol) ir trietilamino (3,53 ml, 25,3 mmol) tirpalą 50 ml dichlormetano kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama acto anhidrido (2,4 ml, 22,5 mmol) ir DMAP (20 mg, 0,16 mmol). Reakcijos mišinys nugarinamas žemesnėje nei 30 °C temperatūroje, o liekana paskirstoma tarp 10 % citrinos rūgšties ir heksanų. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu natrio bikarbonato tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas. Išskirta bespalvė alyva (7,02 g, 95 %) naudojama be papildomo valymo F stadijoje.

C.



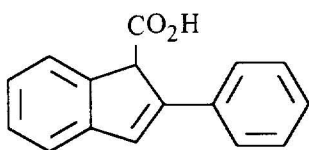
Kolboje, iš kurios ištrauktas oras, maišomas bevandenis cerio chloridas (16,00 g, 64,9 mmol) ir kaitinama alyvos vonioje iki 145 °C 2 valandas. Į kolbą prileidžiama argono, atšaldoma iki kambario temperatūros, o po to iki 0 °C ledo vonioje. Į šiuos miltelius įpilama 150 ml THF. Maišoma suspensija sušildoma iki kambario temperatūros. Po 14 valandų, kolba vėl atšaldoma iki 0 °C ir pridedama fenilmagnio chlorido tirpalo (21,2 ml, 63,6 mmol, 3M eteryje). Susidariusi geltona suspensija maišoma 1,5 val., o po to supilamas 2-indanono (5,45 g, 41,2 mmol, tik ką po chromatografavimo) tirpalas. Po 30 min. reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgštimi ir du kartus ekstrahuojama eteriu. Organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO_4) ir nugarinami. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 20 cm kolonėlė, 17:3 dichlormetanas/heksanai), gaunamas norimas junginys (6,66 g, 77 %), kuris yra bespalvė alyva.

D.



Į gryną C skyrelyje aprašytą junginį (6,40 g, 30,4 mmol) pridedama kalio bisulfato (6,4 g, 47 mmol). Mišinys maišomas argono atmosferoje alyvos vonioje iki 160 °C temperatūros 20 minučių. Gauta kieta masė atšaldoma ir paskirstoma tarp dichlormetano ir vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4), ir nugarinus gaunamas norimas junginys (5,84 g, 100 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 163-164 °C.

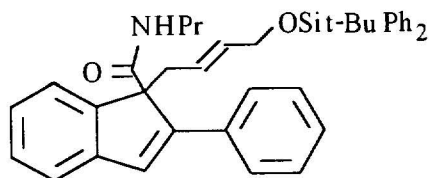
E.



Į D skyrelyje aprašyto junginio (1,481 g, 7,70 mmol) tirpalą 20 ml THF 0 °C temperatūroje argono atmosferoje per 10 minučių pridedama n-butillio (3,0 ml, 7,50 mmol, 2,5 M heksanuose). Susidaręs ryškiai oranžinis tirpalas maišomas 1 val. Reakcija stabdoma keliais mažais gabaliukais sauso ledo, nuplauto THF. Gauta tiršta geltona suspensija maišoma 1 val., o po to veikiama 20 ml 2M kalio hidroksido tirpalo. Šis tirpalas

ekstrahuojamas du kartus eteriu, vandeninė liekana parūgštinama 3N sieros rūgštimi iki pH 2. Mišinys ekstrahuojamas tris kartus etilacetatu, ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4), ir nugarinus, gaunamas norimas junginys (1,50 g, 82 %), kuris yra gelsvi milteliai. Lyd. temp.: 212-215 °C.

F.

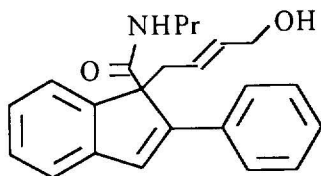


E skyrelyje aprašyto junginio (890 mg, 3,77 mmol), B skyrelyje aprašyto junginio (2,55 g, 3,77 mmol) ir trifenilfosfino (190 mg, 0,724 mmol) mišinys nugarinamas du kartus, pridedant tolueno. Mišinys ištirpinamas 20 ml THF, maišomas argono atmosferoje ir veikiamas bis(trimetilsilil)acetamidu (BSA) (3,7 ml, 15 mmol). Po 30 min. pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (430 mg, 0,39 mmol) ir pradedama virinti su grįžtamu šaldytuvu. Po 16 val. oranžinis tirpalas atšaldomas, nugarinamas ir du kartus nugarinamas, pridėjus metanolio. Dervos pavidalo liekana ištirpinama eteryje ir perplaunama vieną kartą 10 % citrinos rūgštimi. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO_4), nugarinamas ir dar kartą nugarinamas, pridėjus tolueno.

Į maišomą šio produkto tirpalą 10 ml dichlormetano argono atmosferoje kambario temperatūroje pridedama oksalilchlorido (0,9 ml, 7,0 mmol), o po to DMF (0,05 ml). Po 1 val. reakcijos mišinys nugarinamas, ir gaunama oranžinė alyva, kuri ištirpinama 10 ml THF.

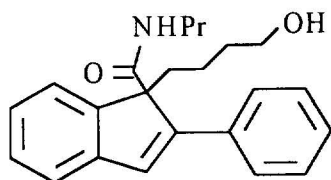
Šis tirpalas per 10 minučių supilamas į maišomą n-propilamino (1,4 ml, 16 mmol) tirpalą 10 ml THF 0 °C temperatūroje. Po 1 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu ir plaunamas vieną kartą 10 % citrinos rūgštimi. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 20 cm kolonėlė, dichlormetanas), gaunamas norimas junginys (1,50 g, 77 %), kuris yra oranžinė alyva.

G.



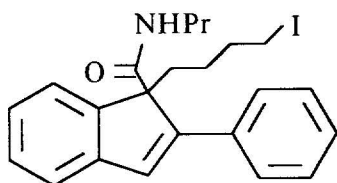
Į maišomą F skyrelyje aprašyto junginio (2,15 g, 4,18 mmol) tirpalą THF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama tetrabutilamonio fluorido (10 ml, 10 mmol, 1M THF). Po 1 val. reakcija stabdoma sočiu natrio chlorido tirpalu ir ekstrahuojama tris kartus etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, 3:2 heksanai/etilacetatas), gaunamas norimas junginys (1,09 g, 75 %), kuris yra bespalvė stiklo pavidalo medžiaga.

H.



Į G skyrelyje aprašyto junginio (209 mg, 0,60 mmol) tirpalą 10 ml etanolio, per kurį buvo leidžiamas argonas, kambario temperatūroje pridedama 5 % Pd-C (45 mg). Iš kolbos ištraukiamas oras ir du kartu prapučiama argonu ir vandeniliu iš baliono, ir maišoma vandenilio atmosferoje 30 min. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą, o filtratas nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu (2,5 x 15 cm kolonėlė, 1:1 heksanai/etilacetatas), gaunamas norimas junginys (92 mg, 44 %), kuris yra baltos putos.

I.



Į maišomą H skyrelyje aprašyto junginio (90 mg, 0,26 mmol) tirpalą 2 ml THF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama trifenilfosfino (68 mg, 0,26 mmol) ir imidazolo (40 mg, 0,57 mmol), o po to jodo (65 mg, 0,26 mmol) 2 ml THF. Po 10 min. reakcija stabdoma 10 % NaHSO_3 tirpalu, ir ekstrahuojama eteriu. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos per silikagelį

metodu (2,5 x 15 cm kolonėlė, dichlormetanas), gaunamas norimas junginys (87 mg, 73 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 125-127 °C.

J. 1-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-2-fenil-N-propil-1H-inden-1-karboksamidas

I maišomą I skyrelyje aprašyto junginio (74 mg, 0,161 mmol) tirpalą 2 ml DMF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio (40 mg, 0,181 mmol). Reakcijos mišinys pašildomas iki 50 °C. Po 14 val. reakcija stabdoma 10 % NaHSO₃ tirpalu ir ekstrahuojama etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO₄), nugarinamas ir vėl nugarinamas du kartus, pridėjus tolueno. Išvalius sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (2,5 x 15 cm kolonėlė, 1:12 metanolis/etilacetatas), gaunamas norimas junginys (80 mg, 91 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 156-157 °C.

IR (KBr tabletė): 3326, 2942, 2863, 1678, 1622, 1512, 1454, 1302, 737 cm⁻¹.

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₆H₄₁N₃O₂ · 1,17 H₂O:
C 76,02; H 7,68; N 7,39

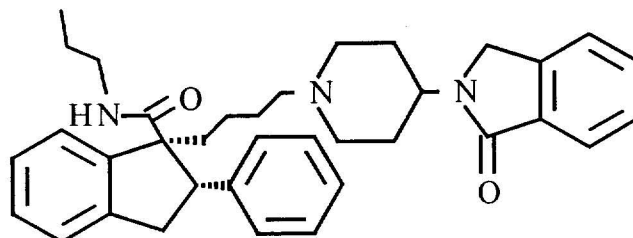
Rasta: C 76,02; H 7,43; N 7,30.

MS (elektronų srautas + jonai) m/e 548 (M+H).

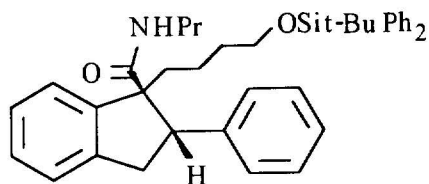
¹H BMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (m.d.): 7,83 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 7,6), 7,40 (s, 1H), 7,54-7,2 (m, 9H), 5,32 (t, 1 H, J = 5,8 Hz), 4,30 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,05 (m, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,62 (dt, 1H, J = 4,2, 9,2 Hz), 2,31 (dt, 1H, J = 4,5, 9,2 Hz), 2,06 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,26 (m, 4H), 0,59 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,6 (m, 1H), 0,43 (m, 1H).

28 pavyzdys

***trans*-2,3-Dihidro-1-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-piperidinil]butil]-2-fenil-N-propil-1H-inden-1-karboksamidas**

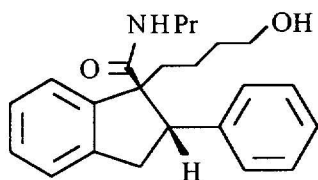


A.



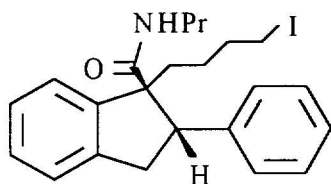
Į 682 mg (1,34 mmol) 27 pavyzdžio F skyrelyje aprašyto junginio tirpalą 10 ml etanolio kambario temperatūroje pridedama 2 g (32 mmol) amonio formiato. Suspensija maišoma, leidžiant azotą, 20 min. Pridėjus 10 % paladžio ant anglies (1 g), reakcijos mišinys maišomas argono atmosferoje 16 val. Mišinys nufiltruojamas per celitą (Celite®), plaunant etilacetatu. Filtratas plaunamas du kartus vandeniu ir vieną kartą sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (5 x15 cm kolonėlė, 1:99 eteris/dichlormetanas), gaunamas norimas junginys (354 mg, 52 %), kuris yra bespalvė alyva.

B.



Į maišomą A skyrelyje aprašyto junginio (315 mg, 0,534 mmol) tirpalą 3 ml THF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama tetrabutilamonio fluorida (1,0 ml, 1,0 mmol, 1 M THF). Po 1 val. reakcija stabdoma sočiu natrio chlorido tirpalu ir ekstrahuojama tris kartus etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu (2,5 x 15 cm kolonėlė, 3:5 heksanai/etilacetatas), gaunamas norimas junginys (135 mg, 72 %), kuris yra baltos putos.

C.



Į maišomą B skyrelyje aprašyto junginio (127 mg, 0,361 mmol) tirpalą 2 ml THF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama trifenilfosfino (95 mg, 0,36 mmol) ir imidazolo (60 mg, 0,86 mmol), o po to jodo (92 mg, 0,36 mmol) 1 ml THF. Po 15 min. reakcija stabdoma 5 % NaHSO_3 tirpalu ir ekstrahuojama eteriu. Organinis ekstraktas

džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu ($2,5 \times 15$ cm kolonėlė, dichlormetanas), gaunamas norimas junginys (101 mg, 61 %), kuris yra bespalvė stiklo pavidalo medžiaga.

D. *trans*-2,3-Dihidro-1-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-2-pentil-N-propil-1H-inden-1-karboksamidas

Į maišomą C skyrelyje aprašyto junginio (100 mg, 0,217 mmol) tirpalą 3 ml DMF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio (54 mg, 0,244 mmol). Reakcijos mišinys pašildomas iki 50°C . Po 14 val. reakcija stabdoma 10 % NaHSO_3 tirpalu ir ekstrahuojama etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO_4), nugarinamas ir vėl nugarinamas du kartus, pridėjus tolueno. Išvalius sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu ($2,5 \times 15$ cm kolonėlė, 1:9 heksanas/etilacetatas), gaunamas norimas junginys (105 mg, 88 %), kuris yra gelsva amorfinė stiklo pavidalo medžiaga.

IR (KBr tabletė): 3432, 2934, 2872, 1676, 1516, 1470, 1454, 766, 737 cm^{-1} .

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,54\text{ H}_2\text{O}$:
C 74,87; H 8,04; N 7,64
Rasta: C 74,88; H 7,82; N 7,33.

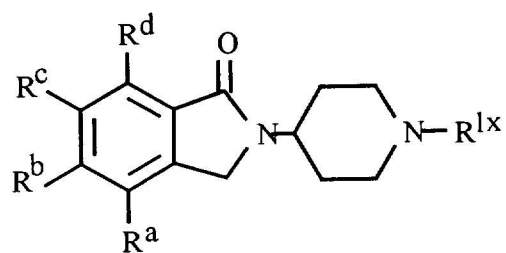
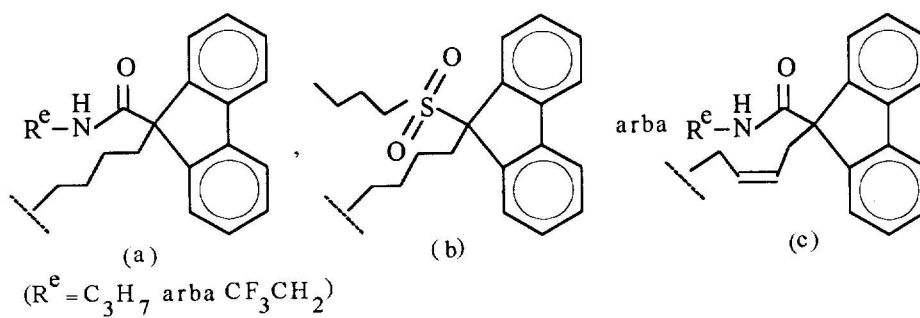
MS (elektronų srautas + jonai) m/e 550,5 (M+H).

^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (m.d.): 7,82 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,51-7,14 (m, 12H), 5,66 (t, 1 H, $J = 5,2$ Hz), 4,33 (m, 2H), 4,26 (dd, 1H, $J = 0,7, 3,6$ Hz), 4,01 (dd, 1H, $J = 7,2, 7,8$ Hz), 3,28 (m, 4H), 2,95 (d, 2H, $J = 10,7$ Hz), 2,24 (m, 2H), 2,12 (t, 2H, $J = 11,1$ Hz), 1,80 (m, 4H), 1,53-1,16 (m, 8H), 0,88 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Kiti junginiai, kuriuos apima šis išradimas, turi toliau duodamas struktūrines formules. Kiekvieno pavyzdžio pakaitai parodyti lentelėje, einančioje po kiekvienos struktūrinės formulės.

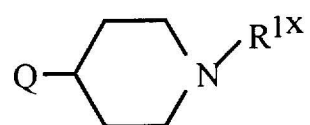
Pavyzdžiai

A lentelė

kurioje R^{1x} yra:

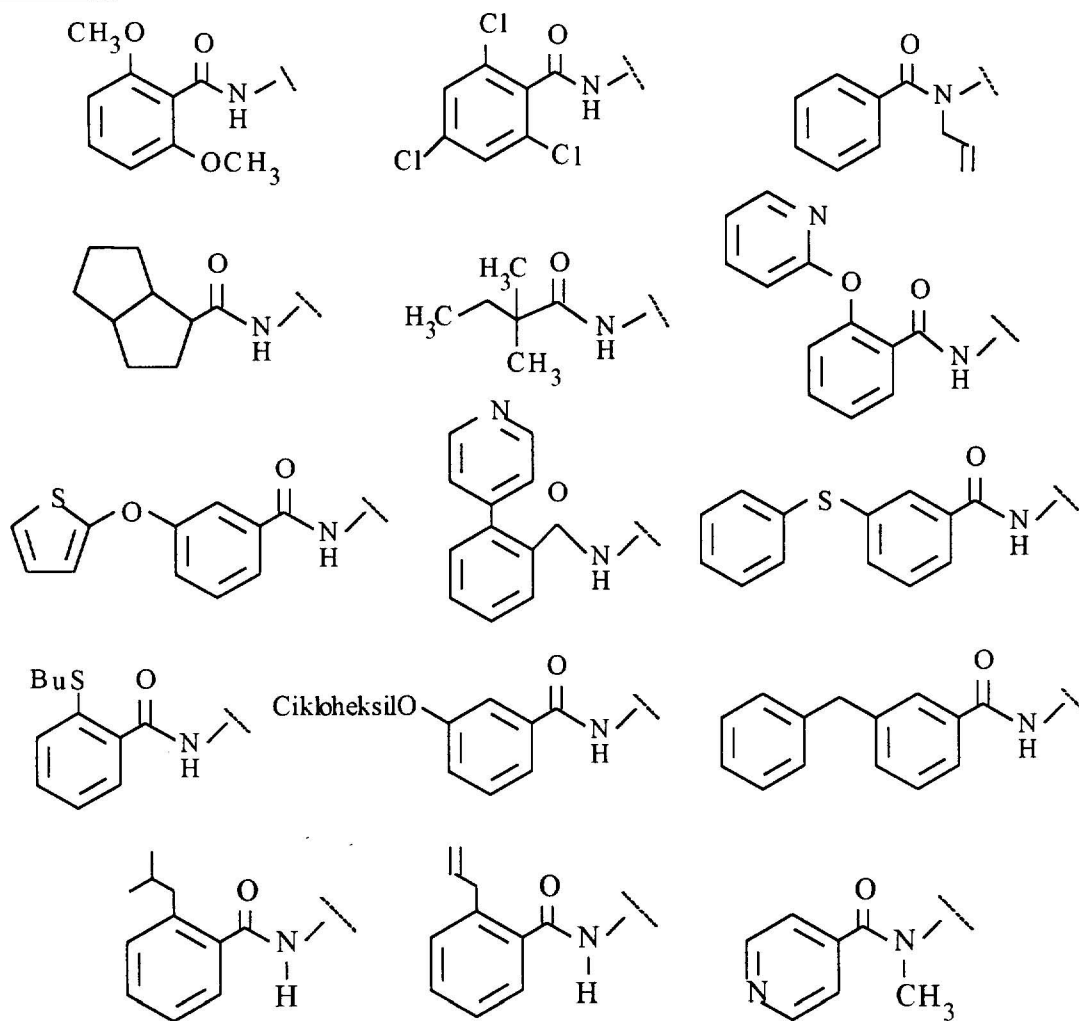
R^a	R^b	R^c	R^d
H	H	H	F
H	H	H	$-OCH_2CH_2CH_3$
H	H	F	Cl
H	H	CF_3	H
H	OCH_3	H	H
H	H	H	$-CH_2C_6H_5$
$-OCH_2C_6H_5$	H	H	H
H	H	$-C_6H_5$	H
F	Cl	H	H
H	H	H	$-SC_6H_5$
H	H	Cl	H
H	H	H	
H	H	H	H
H	H	H	Cl
H	H	CH_3	H
H	CH_3	H	
SCH_3	H	H	H
H	H	OCH_3	H
H	H	H	SCH_3
H	H	H	$-CH_2C\equiv CH$

H		H	H
H	H	H	$-\text{CH}_2$ 

B lentelė

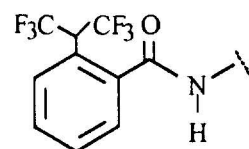
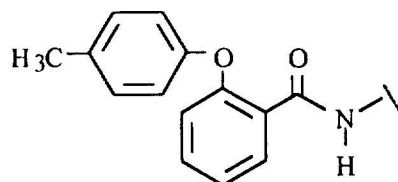
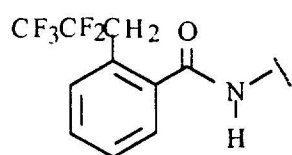
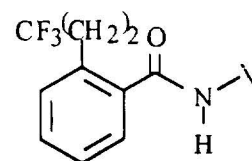
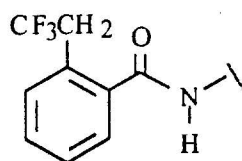
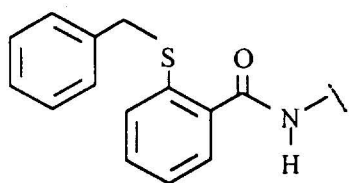
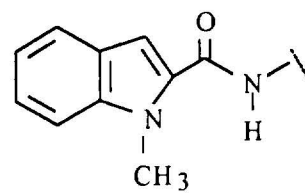
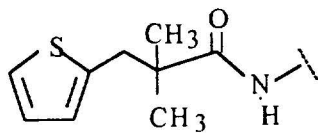
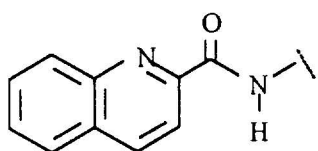
kurioje R^{1x} yra A lentelėje nurodyti (a), (b) arba (c).

Q pavyzdžiai

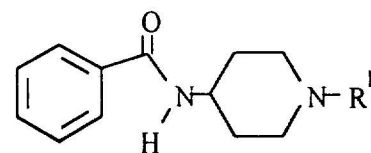
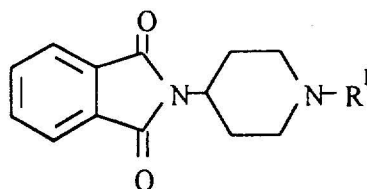
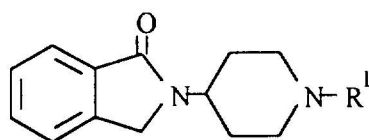
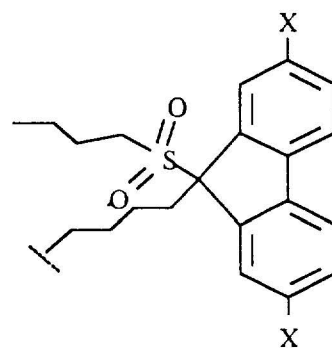
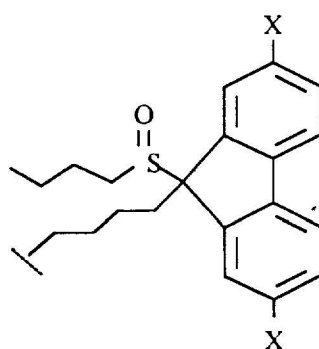
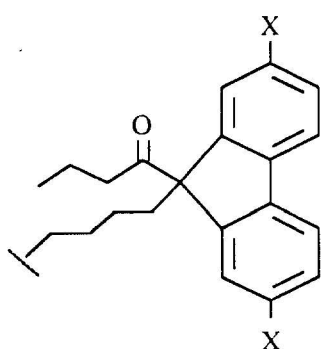


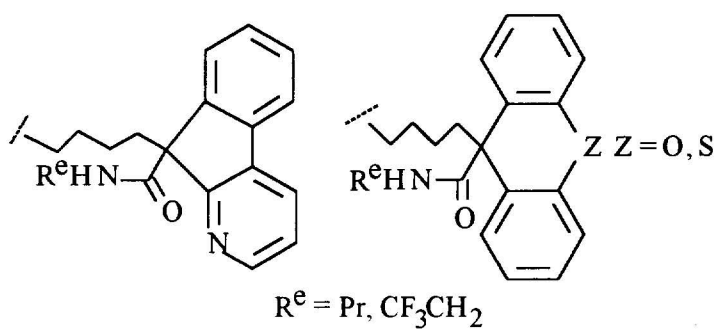
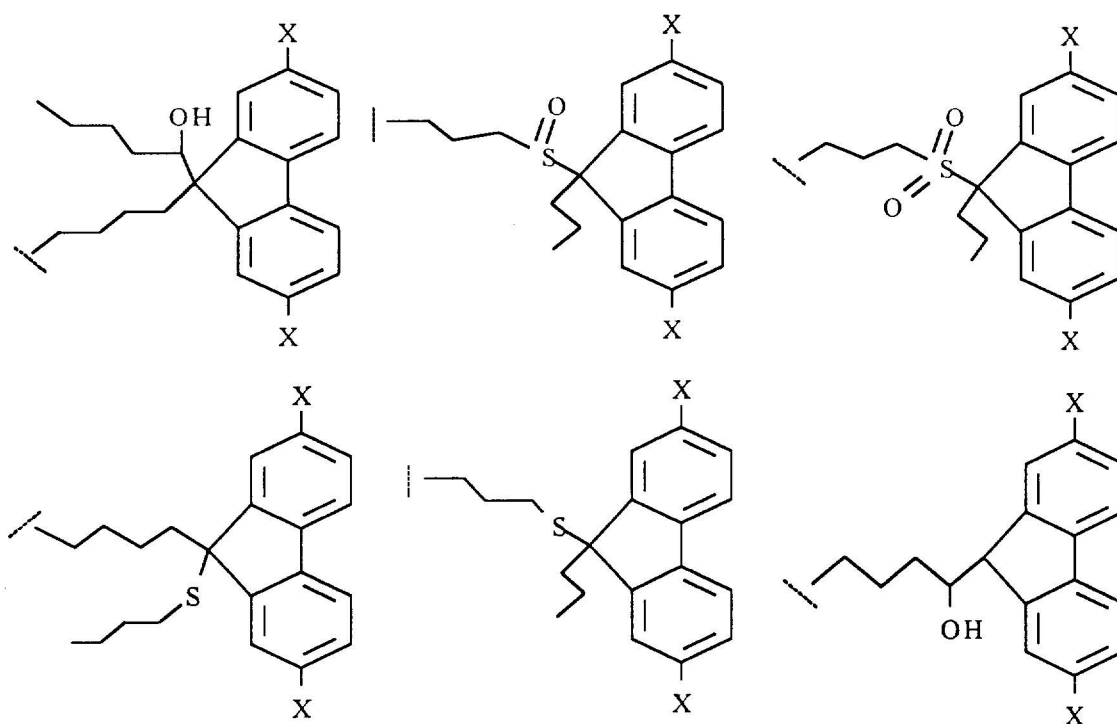
B lentelė (tęsinys)

Q pavyzdžiai



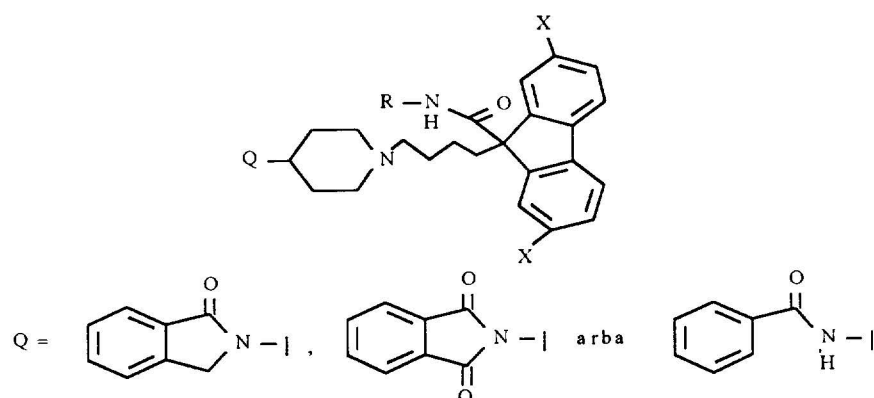
C lentelė

R¹ pavyzdžiai



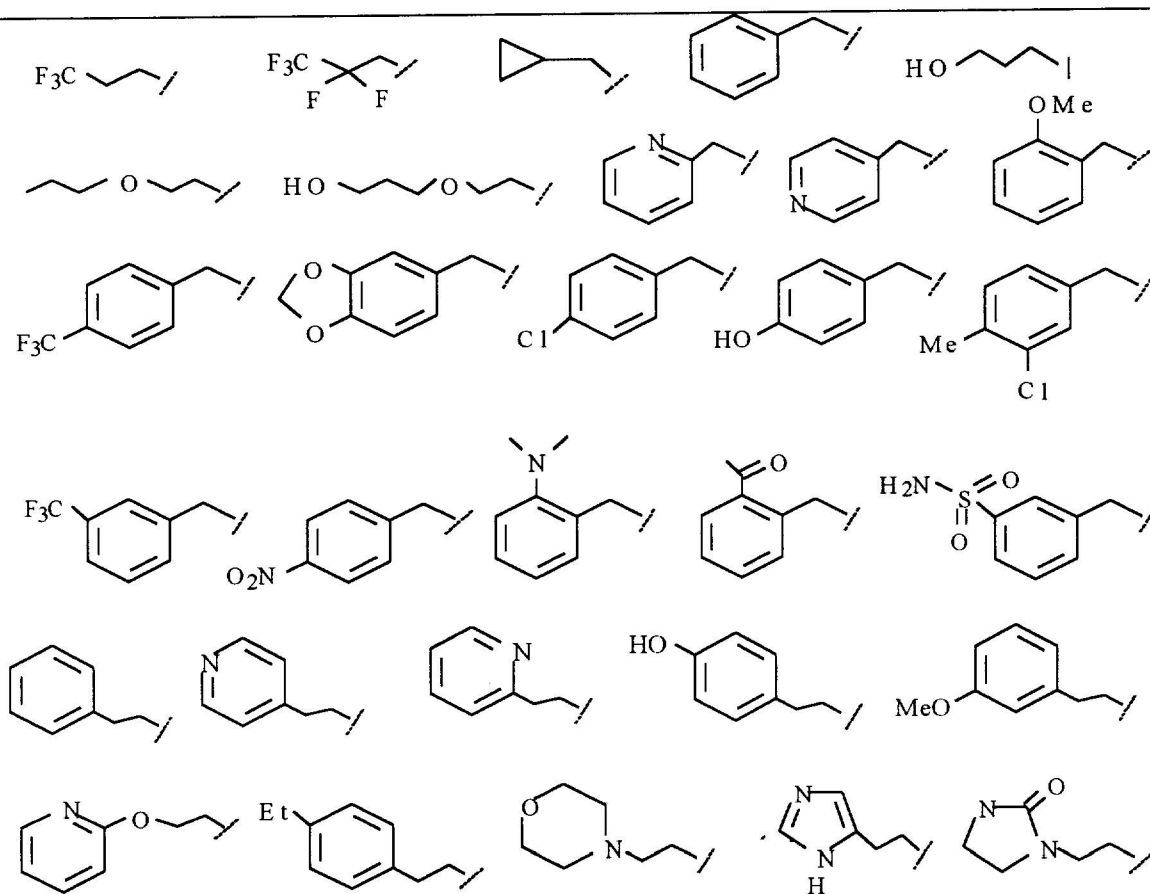
C lentelėje X = H arba F.

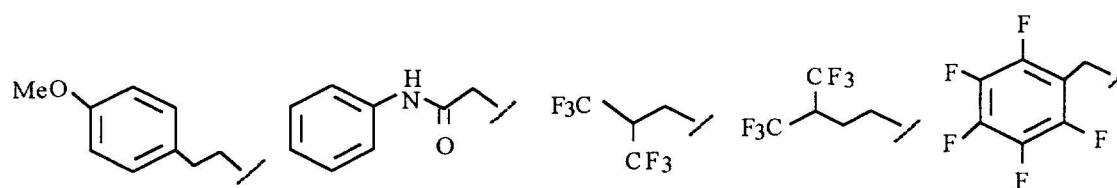
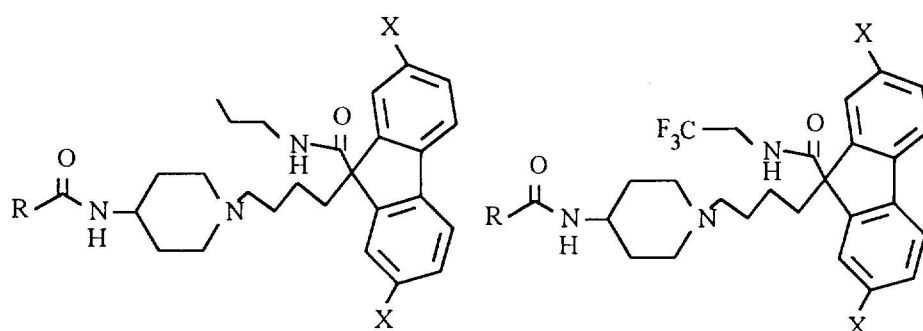
D lentelė



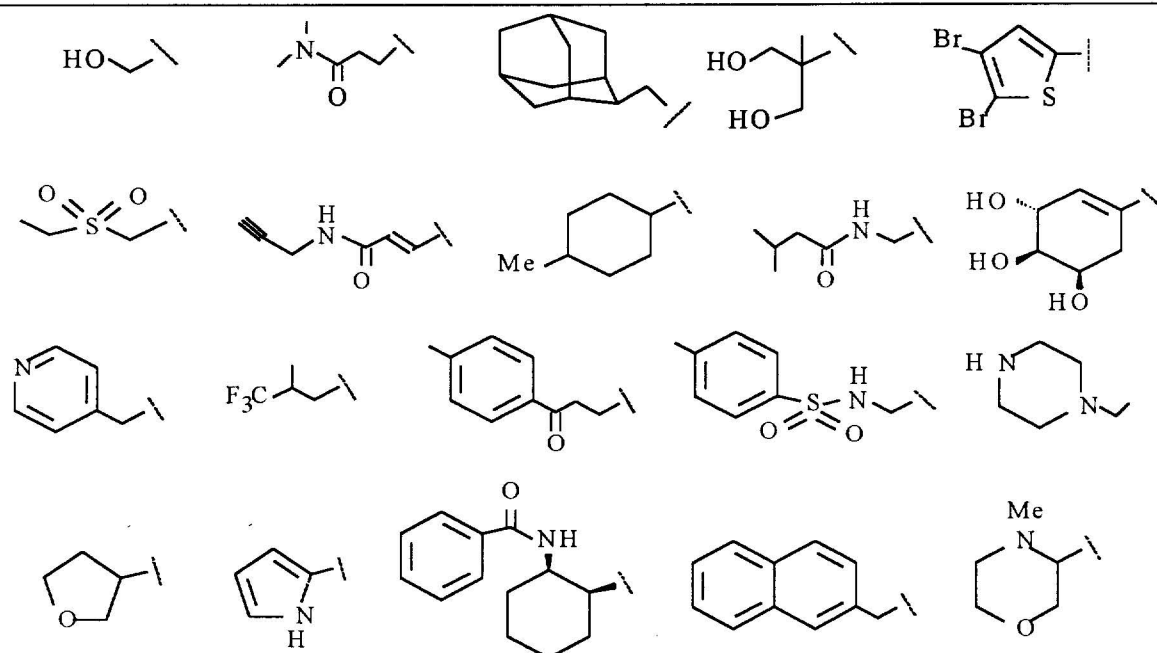
X = H arba F

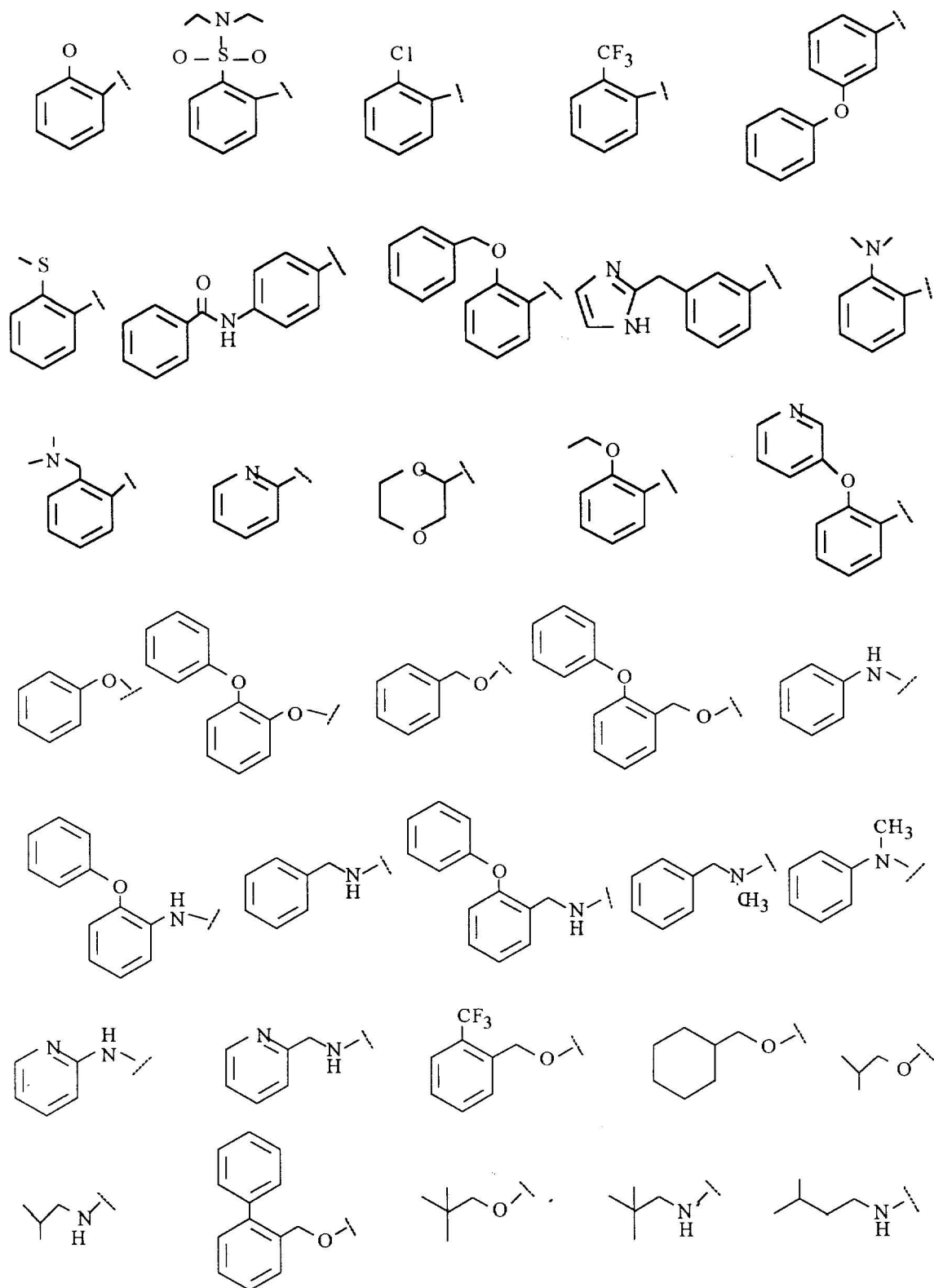
R pavyzdžiai



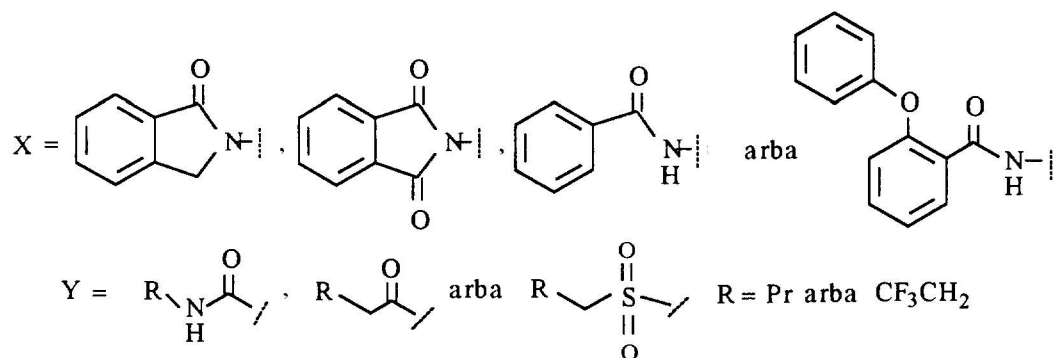
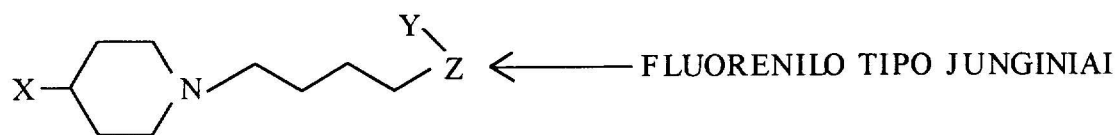
**E lentelė**

H = H arba F

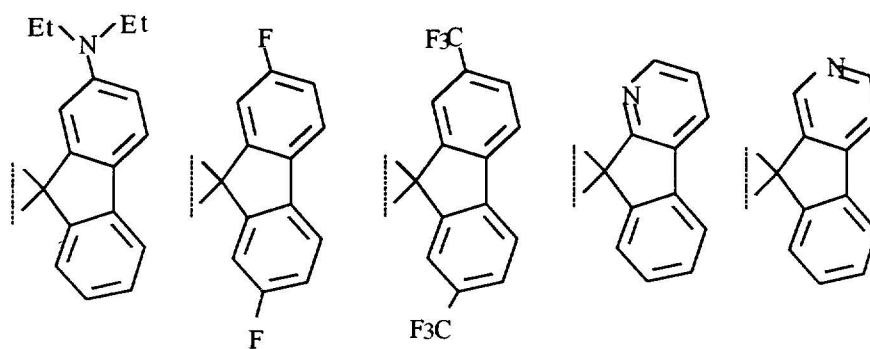
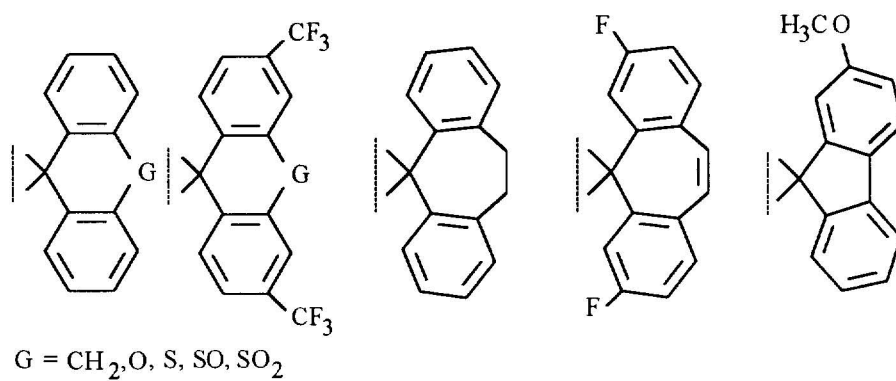
R pavyzdžiai

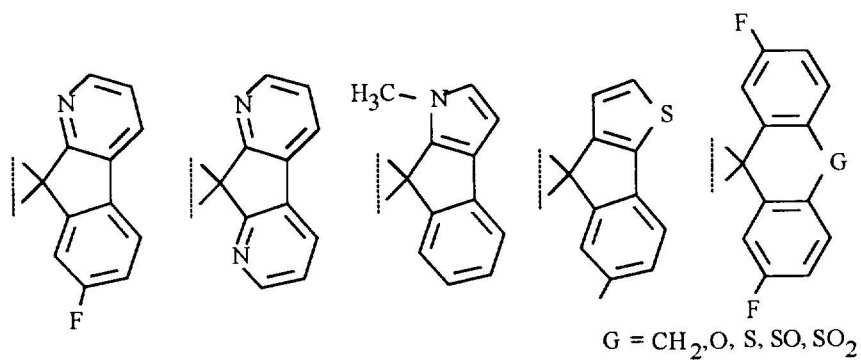
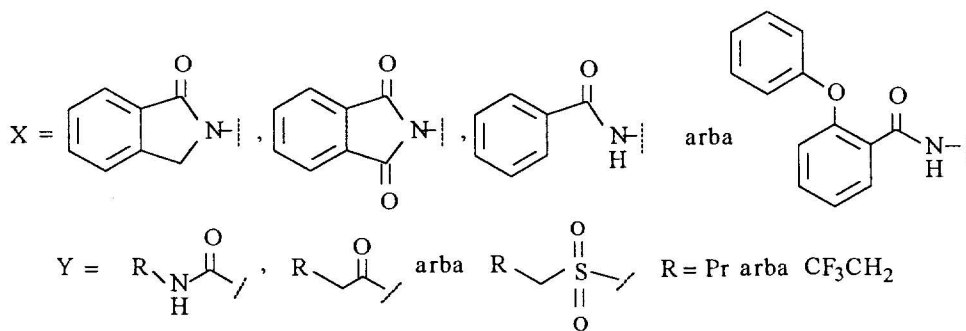
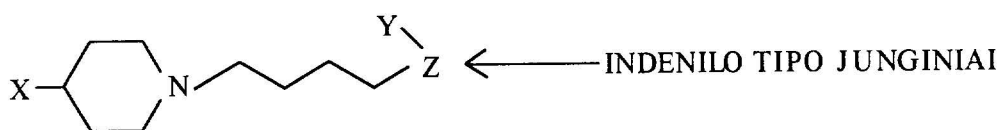
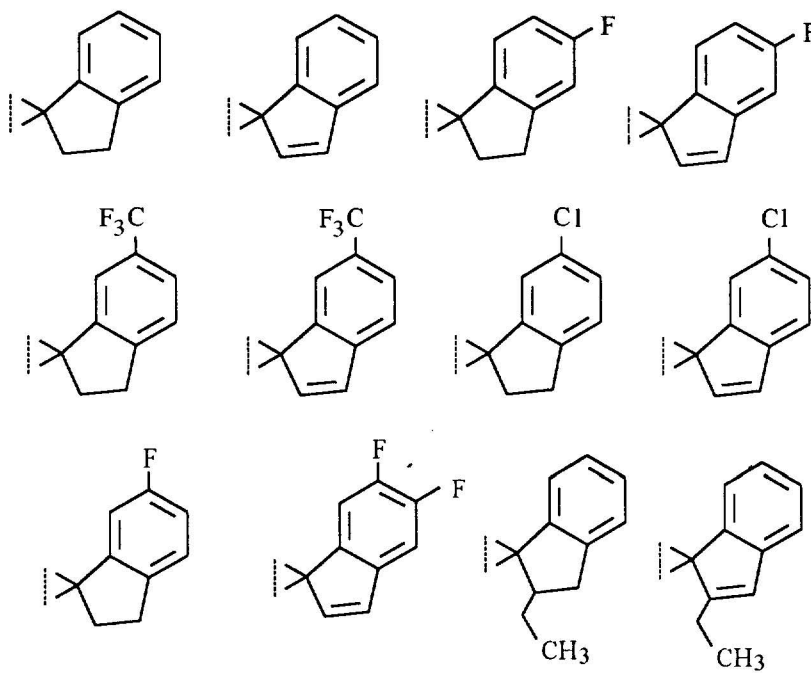


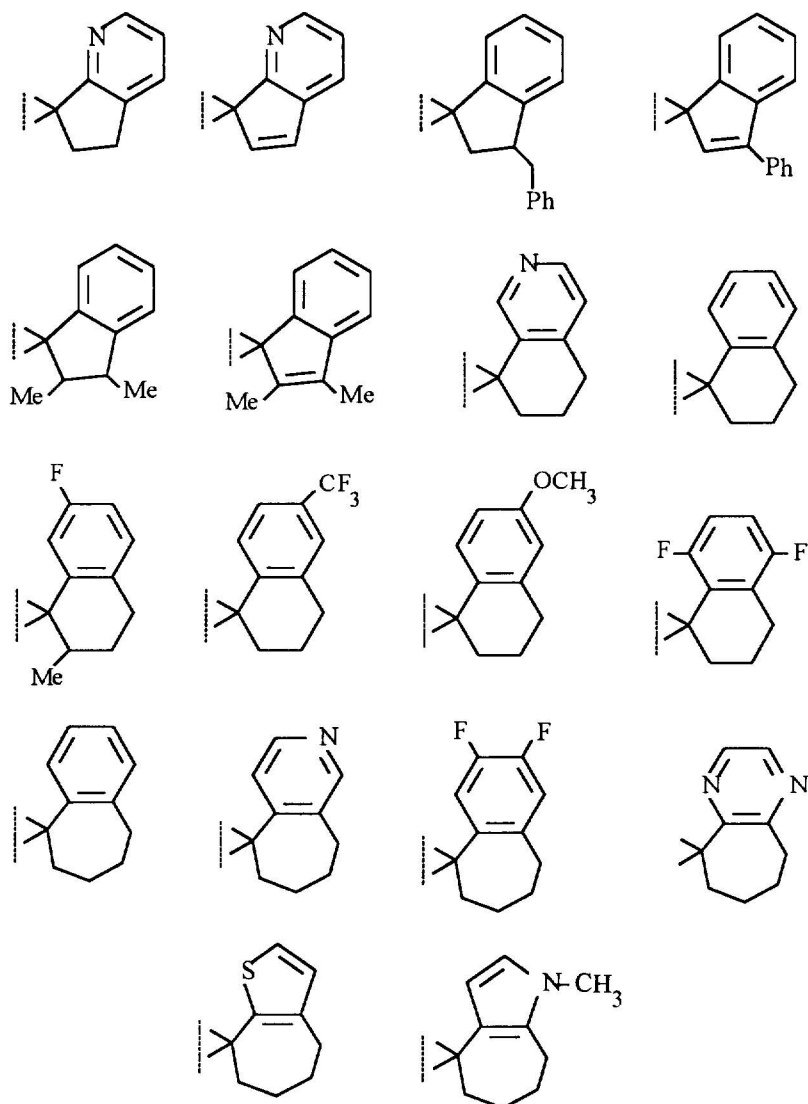
F lentelė



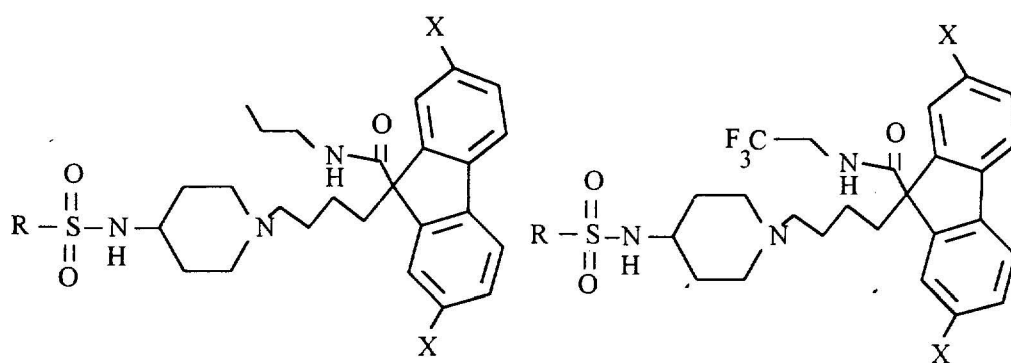
Fluorenilo tipo žiedai: Z =



**G lentelė**Indenilo tipo žiedai: $Z =$ 

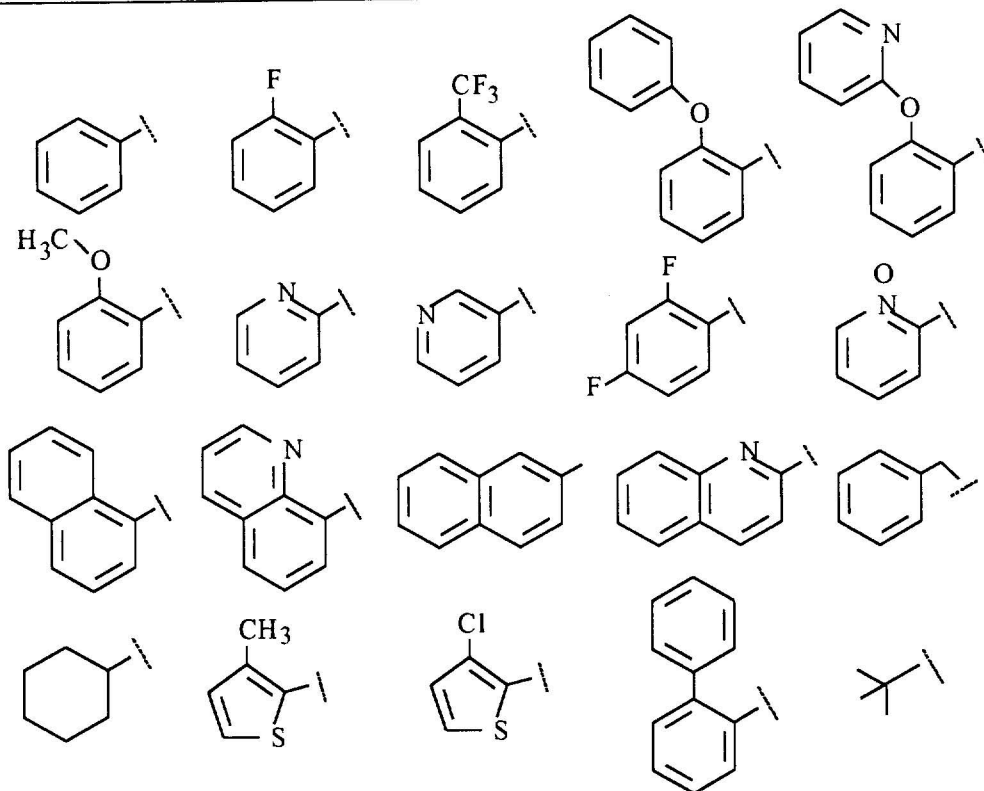


H lentelė



X yra H arba F.

R pavyzdžiai



Reikia turėti omenyje, kad aukščiau duotose lentelėse parodyti šio išradimo I ir II formulių junginiai, t.y. junginiai, į kuriuos įeina 4-pakeisti piperidino izomerai, gali būti pakeisti šio išradimo Ii ir Iii formulių junginiais, į kuriuos įeina 3-pakeisti piperidino izomerai.

29 pavyzdys

***cis*-9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil)butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas (N-oksidas)**

3-Chlorperoksibenzoinės rūgšties (apie 50 %) (341 mg, 0,99 mmol) suspensija CH_2Cl_2 (1 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinama į 1 pavyždyje aprašyto junginio (524 mg, 0,99 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (1 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 20 min., praskiedžiamas CH_2Cl_2 (15 ml), plaunamas sočiu NaHCO_3 (5 ml) ir sočiu natrio chlorido tirpalu (5 ml), po to džiovinamas MgSO_4 . Nugarinus gaunama 612 mg baltų putų pavidalo medžiagos, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu per

silikagelį (75 g), eliuuojant 4 % iki 5 %, iki 7 %, iki 10 % MeOH/CH₂Cl₂ laipsnišku gradientu, ir gaunamas baltų putų pavidalo norimas junginys (308 mg, 58 %).

MS (ES): 538 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₄H₃₉N₃O₃ · 1,5 H₂O:

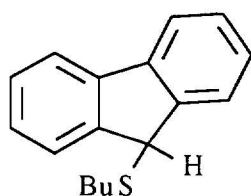
C 72,29; H 7,50; N 7,44

Rasta: C 72,32; H 7,28; N 7,41.

30 pavyzdys

2-[1-[4-(9-Butilsulfonil)-9H-fluoren-9-il]butil]-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onas

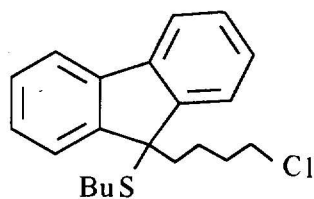
A.



9-Hidroksi-(9H)-fluoreno (1,58 g, 10,0 mmol) ir butantiolio (0,72 g, 8,00 mmol) tirpalas 10 ml dichlormetano -20 °C temperatūroje veikiamas bortrifluorido eteratu (1,28 g, 9,00 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val. -20 °C temperatūroje ir sušildomas iki kambario temperatūros. Pamašius 18 val., kolbos turinys valomas kolonėlių chromatografijos metodu per silikagelį (100 g), eliuuojant heksanais, o po to dichlormetanu/heksanais (1:9), ir gaunama 1,54 g (75 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė alyva.

Plonasluoksnė chromatografija (silikagelis, 1:9 dichlormetanas/heksanai): R_f = 0,5.

B.



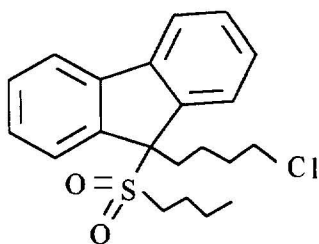
A skyrelyje aprašyto junginio (1,0 g, 3,93 mmol) tirpalas 10 ml THF -78 °C temperatūroje veikiamas n-butilličiu heksanuose (1,75 ml, 4,40 mmol), o po to 1-chlor-4-brombutanu (0,81 g, 4,70 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0,5 val., sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 18 val. Kolbos turinys praskiedžiamas 30 ml vandeninio NH₄Cl tirpalo ir 30 ml etilacetato. Organinė frakcija džiovinama (Na₂SO₄) ir

koncentruojama. Liekana valoma kolonėlių chromatografijos metodu per silikagelį (50 g), eliuuojant 2:98 acetonu/dichlormetane (500 ml), o po to 15:85 dichlormetanu/heksanuose, ir gaunama 1,00 g (73 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė alyva.

Plonasluoksnė chromatografija: silikagelis (2:8 dichlormetanas/heksanai): $R_f = 0,4$.

Masių spektras (ES, + jonai): m/e 255 ($M-SC_4H_9$).

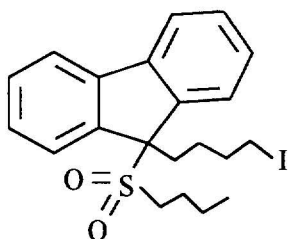
C.



I B skyrelyje aprašyto junginio (0,30 g, 0,86 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) 0 °C temperatūroje iš karto pridedama 3-chlorperoksibenzoinės rūgšties (m-CPBA) (0,37 g, 80 masės % $\approx$ 0,172 mmol). Mišinys maišomas 1 val., po to praskiedžiamas 0,1 M K_2CO_3 (20 ml) ir eteriu (30 ml). Organinė frakcija džiovinama (Na_2SO_4) ir koncentruojama. Liekana valoma kolonėlių chromatografijos metodu per silikagelį (50 g), eliuuojant 15:85 etilacetatu/heksanais, ir gaunama 0,24 g (75 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė alyva.

Plonasluoksnė chromatografija: silikagelis (2:8 dichlormetanas/heksanai): $R_f = 0,07$.

D.



I C skyrelyje aprašyto junginio (0,24 g, 0,64 mmol) tirpalą 2-butanone (10 ml) kambario temperatūroje iš karto pridedama NaI (1,00 g, 6,66 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 30 val., po to praskiedžiamas vandeniu (20 ml) ir eteriu (30 ml). Organinė frakcija džiovinama (Na_2SO_4) ir koncentruojama. Liekana valoma kolonėlių chromatografijos metodu per silikagelį (50 g), eliuuojant 15:85 etilacetatu/heksanais, ir gaunama 0,24 g (81 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė alyva.

E. 2-[1-[4-[9-(Butilsulsonil)-9H-fluoren-9-il]butil]-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onas

Į maišomą D skyrelyje aprašyto junginio (0,70 g, 1,49 mmol) tirpalą 6 ml DMF kambario temperatūroje pridedama 0,38 g (1,80 mmol) 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio. Reakcijos mišinys sušildomas iki 55 °C ir maišomas 24 val. Mišinys praskiedžiamas NaHCO₃ tirpalu (50 ml) ir etilacetatu (50 ml). Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄) ir koncentruojamas. Liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu per silikagelį (100 g), eliuuojant 5:95 metanolio/dichlormetane (700 ml), po to 5:95:0<5 metanolio/dichlormetane/NH₃ (1 l). Grynos frakcijos supilamos kartu, ir sukonzentravus gaunama 0,70 g (85 %) norimo junginio, kuris yra tiršta alyva, sukietėjanti bestovint.

Lyd. temp.: 130-132 °C.

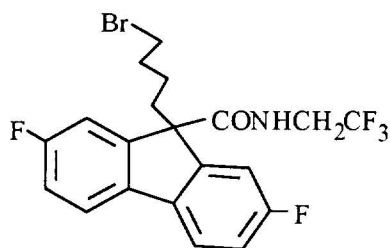
Plonasluoksnė chromatografija: silikagelis (5:95:1 metanolis/dichlormetanas/NH₃): R_f = 0,35.

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₄H₄₀N₂SO₃ · 0,5 H₂O:
C 72,79; H 7,30; N 4,96; S 5,68
Rasta: C 72,25; H 7,15; N 5,00; S 5,69.

31 pavyzdys

9-[4-[[4-[(1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-2,7-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

A.



3 pavyzdžio B skyrelyje aprašyto junginio (8,00 g, 32,5 mmol) tirpalas 100 ml THF kambario temperatūroje kruopščiai išvakumuojamas ir tada prapučiamas argonu keturis kartus. Maišomas tirpalas atšaldomas iki -25 °C ir per 15 min. supilamas n-butillio tirpalas (26,5 ml, 2,5 M heksanuose, 66,3 mmol). Gauta suspensija maišoma 1 val. ir atšaldoma iki -78 °C. Iš karto supilamas grynas dibrombutanas (6,0 ml, 50,0 mmol), ir reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 6 val. Dar po 14 val. reakcijos mišinys išpilamas į 1 M druskos rūgštį (70 ml) ir ekstrahuojamas du kartus etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (Na₂SO₄) ir nugarinami. Pusiau

kieta liekana trinama su heksanais, ir nufiltravus gaunama 11,32 g nelabai baltos kietos medžiagos.

Į šios kietos medžiagos (11,0 g) suspensiją 25 ml dichlormetano kambario temperatūroje argono atmosferoje supilamas oksalilchlorido tirpalas (25 ml, 2,0 M dichlormetane, 50 mmol), o po to pridedama 0,5 ml (6,0 mmol) DMF. Po 1 val., reakcijos mišinys nugarinamas žemesnėje nei 25 °C temperatūroje, o liekana vėl ištirpinama 30 ml THF. Šis tirpalas per 20 min. supilamas į 2,2,2-trifluoetilamino (6,10 g, 61,5 mmol) tirpalą 25 ml THF -10 °C temperatūroje argono atmosferoje. Po 2 val. reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu (12 x 20 cm kolonėlė, eliuentas - 7:3 dichlormetanas/heksanai) per silikagelį, gaunamas norimas junginys (9,03 g, 60 %, skaičiuojant pagal 3 pavyzdžio B junginį), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 147-148 °C.

B. 9-[4-[[4-[(1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-2,7-difluor-N-(2,2,2-trifluoetil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

Į maišomą A skyrelyje aprašyto junginio (5,48 g, 11,9 mmol) tirpalą 20 ml DMF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 10 pavyzdžio B skyrelyje aprašyto junginio (2,85 g, 14,2 mmol). Reakcijos mišinys pašildomas iki 50 °C. Po 14 val. reakcija stabdoma 10 % NaHSO₃ tirpalu ir ekstrahuojama etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO₄), nugarinamas ir nugarinamas dar du kartus, pridedant tolueno. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (2,5 x 15 cm kolonėlė, eliuentas - etilacetatas), gaunamas norimas junginys (6,23 g, 90 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 152-154 °C.

32 pavyzdys

9-[4-[4-[(2-Fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]butil-N-(2,2,2-trifluoetil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

Pagal 12-pavyzdžio B skyrelyje aprašytą metodiką 2-fenoksibenzoinė rūgštis (2,0 g, 9,34 mmol) paverčiama chloranhidridu, po to veikiama 36 pavyzdžio D skyrelyje aprašytu junginiu (4,84 g, 9,34 mmol) ir gaunama balta kieta medžiaga (5,0 g). Šis produktas ištirpinamas MeOH (5 ml) ir pridedama 0,77 M HCl etilo eteryje (15 ml). Tirpalas

nugarinamas ir šildomas vakuuminėje krosnyje (55 °C) per naktį. Gaunamas norimas junginys (5,1 g, 82 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 123-127 °C.

MS (ES, + jonas): 656 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{38}H_{39}ClF_3N_3O_2 \cdot 0,7 H_2O$:
C 66,07; H 5,90; N 6,08; F 8,25
Rasta: C 66,05; H 5,97; N 5,96; F 8,21.

33 pavyzdys

9-[4-[[4-(Benzoilamino)-1-piperidinil]butil]-2,7-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

31 pavyzdyje aprašyto junginio (2,07 g, 3,56 mmol) tirpalas 10 ml 4 N vandenilio chlorido dioksane maišomas, apsaugojus nuo drėgmės kalcio chlorido džiovinimo vamzdeliu, 3 valandas. Tirpalas nugarinamas 30 °C temperatūroje, ir gauta kieta medžiaga ištirpinama 20 ml THF. Į šį maišomą tirpalą, atšaldytą iki -10 °C, argono atmosferoje per 10 min. pridedama trietilamino (1,24 ml, 8,9 mmol), o po to benzoilo chlorido (0,46 ml, 4,0 mmol). Po 1 val. reakcija stabdoma sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparciosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 20 cm kolonėlė, eliuentas - 1:19 metanolis/etilacetatas) ir po perkristalinimo iš etilacetato/heksanų, gaunamas norimas junginys (1,83 g, 87 % išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 177-179 °C.

MS (elektronų srautas + jonai): m/e 586 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{32}H_{32}F_5N_3O_2 \cdot 0,25 H_2O$:
C 65,13; H 5,55; F 16,10; N 7,12
Rasta: C 65,10; H 5,49; F 15,85 N 7,12.

34 pavyzdys

9-[4-[[4-(1,3-Dihidro-1,3-diokso-2H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-2,7-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

31 pavyzdyje aprašyto junginio (2,02 g, 3,47 mmol) tirpalas 10 ml 4 N vandenilio chlorido dioksane maišomas, apsaugant nuo drėgmės kalcio chlorido džiovinimo vamzdeliu, 3 valandas. Tirpalas nugarinamas 30 °C temperatūroje ir paskirstomas tarp sotaus natrio bikarbonato tirpalo ir dichlormetano. Organinis sluoksnis atskiriamas,

džiovinamas (Na_2SO_4), ir nugarinus gaunama balta kieta medžiaga. Į šią liekaną argono atmosferoje pridedama 550 mg (3,71 mmol) ftalio anhidrido. Kietos medžiagos sulydomos kartu $150\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje, kaitinant 6 val. Atšaldžius, gauta kieta medžiaga perkristalinama iš etilacetato/heksanų, ir gaunamas norimas junginys (1,71 g, 80 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: $186\text{--}188\text{ }^\circ\text{C}$.

MS (elektronų srautas + jonai): m/e 612,2 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,13\text{ H}_2\text{O}$:

C 64,56; H 4,94; N 6,87

Rasta: C 64,56; H 5,03; N 6,81.

35 pavyzdys

2,7-Difluor-9-[4-[[4-(2-fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9-H-fluoren-9-karboksamidas

Į 656 mg (2,64 mmol) 2-fenoksibenzoinės rūgšties (Aldrich) tirpalą 10 ml dichlormetano argono atmosferoje pridedama 2 ml oksalilchlorido (2,0 M dichlormetane, 4,0 mmol), o po to 0,1 ml DMF. Po 1 val. reakcijos mišinys nugarinamas, o liekana - 2-fenoksibenzoilchloridas - ištirpinama 10 ml THF.

31 pavyzdyje aprašyto junginio (1,00 g, 1,76 mmol) tirpalas 10 ml 4N vandenilio chlorido dioksane maišomas, apsaugojus nuo drėgmės kalcio chlorido džiovinimo vamzdeliu, 3 valandas. Šis tirpalas nugarinamas $30\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje, o gauta kieta medžiaga ištirpinama 10 ml THF. Į šį maišomą tirpalą, atšaldytą iki $-10\text{ }^\circ\text{C}$, argono atmosferoje pridedama trietilamino (0,95 ml, 6,5 mmol), o po to per 10 min. supilamas aukščiau pagamintas 2-fenoksibenzoilchlorido tirpalas. Po 1 val. reakcija stabdoma sočiu natrio bikarbonato tirpalu, ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 20 cm kolonėlė, eliuentas - 1:19 metanolis/etilacetatas) ir perkristalinus iš etilacetato/heksanų, gaunamas norimas junginys (1,01 g, 85 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: $168\text{--}169\text{ }^\circ\text{C}$.

MS (elektronų srautas - jonai): m/e 676,3 (M-H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3$:

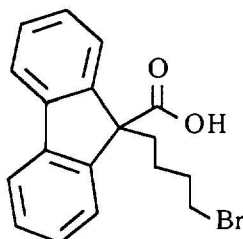
C 67,35; H 5,35; F 14,02; N 6,20

Rasta: C 67,20; H 5,35; F 14,33; N 6,08.

36 pavyzdys

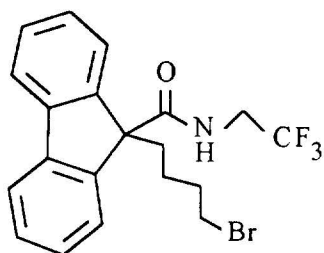
9-[4-[4-(Benzoilamino)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

A.



Į 9-fluorenkarboksirūgšties (50 g, 240 mmol) tirpalą THF (1200 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas n-butilličio tirpalas (2,5 M, 211 ml, 630 mmol) THF. Geltonas reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val, po to per 30 min. sulašinamas 1,4-dibrombutanas (31,3 ml, 260 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min., po to sušildomas iki kambario temperatūros ir laikoma 30 val. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas vandeniu (3 x 750 ml). Sumaišyti vandeniniai sluoksniai ekstrahuojami etilo eteriu (800 ml). Vandeninis sluoksnis parūgštinamas HCl tirpalu (1N, 500 ml), po to ekstrahuojamas dichlormetanu (3 x 750 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 . Nugarinus gaunamas norimas junginys (71 g, 85 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

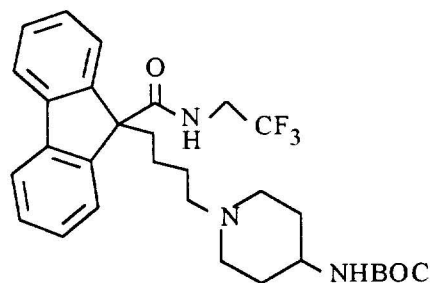
B.



Į A skyrelyje aprašytos rūgšties (60 g, 173 mmol) ir DMF (100 μl) tirpalą CH_2Cl_2 (600 ml) argono atmosferoje 0 °C temperatūroje sulašinamas oksalilo chloridas (104 ml, 2,0 M CH_2Cl_2 , 208 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 10 min., po to sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 1,5 val. Sukoncentravus mišinį vakuumė, gaunamas negrynas chloranhidridas, kuris yra geltona alyva. Į 2,2,2-trifluoretilamino hidrochlorido (25,9 g, 191 mmol) suspensiją CH_2Cl_2 (500 ml) 0 °C

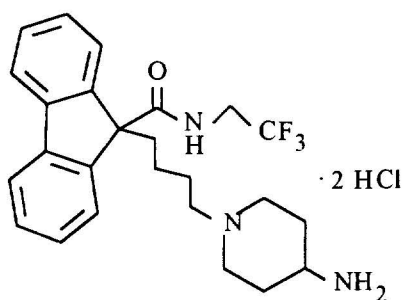
temperatūroje argono atmosferoje pridedama trietilamino (73 ml, 521 mmol), o po to sulašinamas nevalyto chloranhidrido tirpalas CH_2Cl_2 (15 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val., praskiedžiamas CH_2Cl_2 (500 ml) ir plaunamas vandeniu (2 x 300 ml), 1N HCl (2 x 300 ml), sočiu NaHCO_3 (2 x 300 ml) ir sočiu natrio chlorido tirpalu (2 x 300 ml), po to džiovinamas MgSO_4 . Nugarinus gaunama 80 g alyvos, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (2,5 kg). Nevalytas produktas įkraunamas į kolonėlę CH_2Cl_2 ir heksano mišinyje ir eliuuojamas, panaudojant laipsnišką gradientą 10 % EtOAc/heksane (4 l) į 15 % EtOAc/heksane (2 l), į 20 % EtOAc/heksane (4 l). Grynios frakcijos supilamos kartu, ir nugarinus gaunamas norimas junginys (52,5 g, 71 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 88-92 °C.

C.



B skyrelyje aprašyto junginio (29,5 g, 69,2 mmol), 10 pavyzdžio B skyrelyje aprašyto junginio (14,5 g, 72,7 mmol) ir bevandenio kalio karbonato (11,5 g, 83,0 mmol) mišinys DMF (100 ml) maišomas 50 °C temperatūroje 48 val., sausai nugarinamas ir liekana ištirpinama CH_2Cl_2 (500 ml). Tirpalas plaunamas sočiu NaHCO_3 (3 x 80 ml) ir sočiu natrio chlorido tirpalu (2 x 80 ml), o po to džiovinamas MgSO_4 . Nugarinus gaunama geltona alyva, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (600 g), medžiagos įkrovimui į kolonėlę naudojant CH_2Cl_2 ir eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 2 % MeOH/ CH_2Cl_2 (3 l) iki 3 % MeOH/ CH_2Cl_2 (4 l). Švarios frakcijos supilamos kartu, ir nugarinus gaunamas norimas junginys (30 g, 86 %), kuris yra balta putų pavidalo derva.

D.



Į C skyrelyje aprašyto junginio (30,5 g, 60,4 mmol) tirpalą dioksane (120 ml) pridedama 4N HCl dioksane (121 ml, 483 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val., po to koncentruojamas vakuume ir gaunamas norimas junginys (30 g), kuris yra balta kieta putų pavidalo medžiaga, turinti dioksano likutį.

E. 9-[4-[4-(Benzoilamino)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

Į D skyrelyje aprašyto junginio (1,6 g, 3,08 mmol) ir trietilamino (1,5 ml, 10,8 mmol) tirpalą dichlormetane (10 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas benzoilchloridas (0,4 ml, 3,40 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. Po to pridedama dichlormetano (200 ml), ir tirpalas plaunamas vandeniu (2 x 50 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (2 x 50 ml) ir džiovinamas MgSO₄. Valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (100 g), įkrovimui į kolonėlę ir eliuavimui vartojant 2,5 % metanolį dichlormetane. Grynų frakcijų sumaišomos, ir nugarinus gaunama balta kieta medžiaga. Produktas ištirpinamas metanolyje (5 ml) ir pridedama HCl tirpalo etilo eteryje (0,77 N, 5,19 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min., po to sausai nugarinamas. Išdžiovinus vakuminėje krosnyje (65 °C, 72 val.), gaunamas norimas junginys (1,3 g, 72 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 132-137 °C.

MS (Cl + jonai): 550 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₂H₃₅F₃N₃O₂ · 0,2 H₂O :

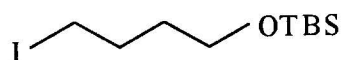
C 65,18; H 6,05; N 7,13; Cl 6,01; F 9,66.

Rasta: C 65,45; H 6,06; N 6,88; Cl 5,16; F 9,30.

37 pavyzdys

2,3-Dihidro-2-[1-[4-[9-(1-oksopentil)-9H-fluoren-9-il]butil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas (monohidrochloridas)

A.



A(1).



Į 49 ml (0,55 mol) 1,4-butandiolio tirpalą 25 ml DMF argono atmosferoje 0 °C temperatūroje pridedama 10,5 g (0,15 mol) imidazolo, o po to 20,7 g (0,14 mol) t-butildimetilsililchlorido. Reakcijos mišinys lėtai sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 18 val. Po to, mišinys praskiedžiamas eteriu, plaunamas NH₄Cl, vandeniu, Na₂CO₃, sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas (MgSO₄). Gautame skysčio pavidalo bespalviame norimame junginyje (50 g) yra apie 15 % disililinto junginio.

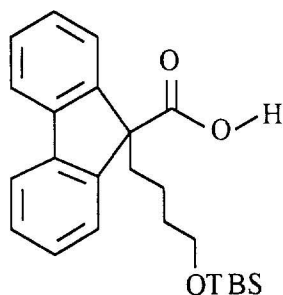
A(2).



Į 8,5 g A(1) skyrelio junginio tirpalą 50 ml THF argono atmosferoje 0 °C temperatūroje pridedama 7,3 g (108 mmol) imidazolo ir 16,7 g (64 mmol) trifenilfosfino. Šis mišinys maišomas 45 min. (tirpalas pasidaro homogeninis), o po to per 20 min. sulašinamas 16,2 g (64 mmol) jodo tirpalas 50 ml THF. Reakcijos mišinys maišomas 1 val., praskiedžiamas heksanu ir plaunamas 1N natrio bisulfitu, Na₂CO₃, sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas (Na₂SO₄). Gauta liekana trinama su eteriu (3x), nufiltruojama (trifenilfosfino oksidui pašalinti), ir nugarinus tirpiklį, gaunama 10 g (61 %) norimo junginio, kuris yra gelsva alyva.

Plonasluoksnė chromatografija (silikagelis, 4:1 heksanai/etilacetatas): R_f = 0,60.

B.

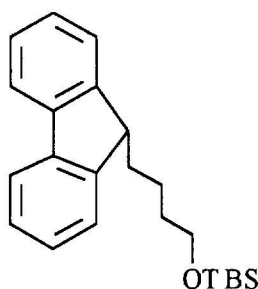


Į 5 g (23,8 mmol) 9-fluorenkarboksirūgšties (Aldrich) tirpalą 20 ml THF argono atmosferoje 0 °C temperatūroje sulašinama 20,6 ml (52,32 mmol) n-butillio (2,5 M tirpalas heksanuose). Raudonai oranžinis anijonas maišomas 0,5 val, po to sulašinama 7,5 g (23,78 mmol) $\text{I}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$ (pagaminto pagal A skyrelyje duotą metodiką).

Reakcijos mišinys palengva sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 36 val, o po to praskiedžiamas etilacetato/H₂O (1:1) mišiniu (250 ml). Organinis sluoksnis plaunamas NaHCO₃, sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas. Sparčioji chromatografija atliekama, naudojant 250 g silikagelio, eliuuojant 9:1 dichlormetanu/izopropanoliu, ir gaunama 4,9 g (52 %) norimo junginio, kuris yra geltona alyva.

Plonasluoksnė chromatografija (9:1 dichlormetanas/izopropanolis): R_f = 0,50.

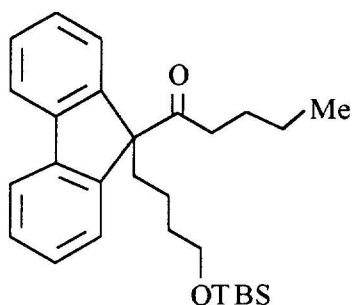
C.



Į 550 mg (1,38 mmol) B skyrelyje aprašyto junginio pridedama 5 ml DMSO. Reakcijos mišinys maišomas 18 val. argono atmosferoje kambario temperatūroje, po to praskiedžiamas eteriu ir plaunamas vandeniu (3x). Sparčioji chromatografija atliekama, naudojant 100 g silikagelio, eliuuojant 95:5 heksanais/etilacetatu, ir gaunama 340 mg (70 %) norimo junginio, kuris yra gelsva alyva.

Plonasluoksnė chromatografija (silikagelis, 95:5 heksanai/etilacetatas): R_f = 0,31.

D.



Į 340 mg (0,96 mmol) C skyrelyje aprašyto junginio tirpalą 3 ml THF argono atmosferoje 0 °C temperatūroje sulašinama 462 ml (1,16 mmol) n-butillio (2,5 M tirpalas heksanuose). Gautas anijonas maišomas 0,5 val., o po to sulašinama 140 ml (1,16 mmol) šviežiai distiliuoto valerilchlorido (Aldrich). Reakcijos mišinys maišomas 2 val, po to praskiedžiamas eteriu ir skaldomas NaHCO₃. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas. Sparčioji

chromatografija atliekama, naudojant 100 g silikagelio, eliuuojant 95:5 heksanais/etilacetatu, ir gaunama 290 mg (69 %) norimo junginio, kuris yra gelsva alyva.

Plonasluoksnė chromatografija (silikagelis, 95:5 heksanai/etilacetatas): $R_f = 0,36$.

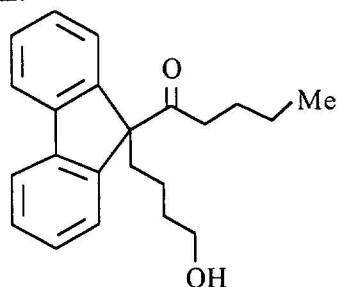
MS (CI-NH₃, + jonai): m/e 397 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal C₂₄H₃₂O₃Si · 0,15 H₂O :

C 72,20; H 8,15.

Rasta: C 72,20; H 7,88.

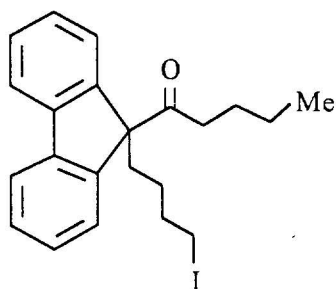
E.



Į 200 mg (0,46 mmol) D skyrelyje aprašyto junginio pridedama 1 ml vandeninio HF/acetonitrile (5:95). Reakcijos mišinys maišomas argono atmosferoje kambario temperatūroje 3 val., po to praskiedžiamas eteriu ir plaunamas NaHCO₃, vandeniu (3x), sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir nugarinamas. Sparčioji chromatografija atliekama, naudojant 50 g silikagelio, eliuuojant 7:3 heksanais/etilacetatu, ir gaunama 120 mg (81 %) norimo junginio, kuris yra gelsva alyva.

Plonasluoksnė chromatografija (silikagelis, 8:2 heksanai/etilacetatas): $R_f = 0,15$.

F.



Į 120 mg (0,37 mmol) E skyrelyje aprašyto junginio tirpalą 1,5 ml THF argono atmosferoje 0 °C temperatūroje pridedama 55 mg (0,81 mmol) imidazolo, o po to 126 mg (0,48 mmol) trifenilfosfino. Mišinys maišomas 0,5 val., po to sulašinamas 122 mg (0,48 mmol) jodo tirpalas 1 ml THF. Reakcijos mišinys maišomas 1 val. 0 °C temperatūroje, 1 val. kambario temperatūroje, praskiedžiamas heksanais ir plaunamas šviežiu natrio bisulfito tirpalu, NaHCO₃, vandeniu, sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir

nugarinamas. Sparčioji chromatografija atliekama, naudojant 25 g silikagelio, eliuuojant 9:1 heksanais/etilacetatu, ir gaunama 130 mg (81 %) norimo junginio, kuris yra bespalvė alyva.

Plonasluoksnė chromatografija (silikagelis, 9:1 heksanai/etilacetatas): $R_f = 0,40$.

G. 2,3-Dihidro-2-[1-[4-[9-(1-oksoptil)-9H-fluoren-9-il]butil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas (monohidrochloridas)

Į 130 mg (0,30 mmol) F skyrelyje aprašyto junginio tirpalą 1,5 ml DMF argono atmosferoje kambario temperatūroje pridedama 20 mg (0,15 mmol) K_2CO_3 ir 84 mg (0,39 mmol) 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio. Reakcijos mišinys maišomas 18 val., po to išpilamas į vandenį. Nuosėdos nufiltruojamos, ištirpinamos eteriye, tirpalas džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinus gaunama gelsva kieta medžiaga. Ši medžiaga ištirpinama eteriye ir veikiama 305 ml (0,30 mmol) HCl (1M tirpalas eteriye). Eteris nupilamas nuo nuosėdų, kieta medžiaga nufiltruojama ir džiovinama 18 val. (50 °C temperatūroje, vakuume). Gaunama 115 mg (74 %) norimo junginio, kuris yra gelsva kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 96-100 °C.

Plonasluoksnė chromatografija (silikagelis, 95:5 dichlormetanas/izopropanolis + 1 % NH_4OH): $R_f = 0,46$.

MS (ES; NH_4OH + jonai): m/e 521 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{35}H_{40}N_2O_2 \cdot HCl + 0,5 H_2O$:

C 74,25; H 7,48; N 4,95.

Rasta: C 74,24; H 7,45; N 4,98.

38 pavyzdys

2,3-Dihidro-2-[1-(1-okso-3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas

Į 3,3-difenilpropiono rūgšties (500 mg, 2,21 mmol) ir DMF (1 lašas) tirpalą dichlormetane (5 ml) kambario temperatūroje sulašinamas oksalilchlorido tirpalas dichlormetane (2,0 M, 1,66 ml, 3,32 mmol). Po sulašinimo dar 10 minučių burbuliuoja išsiskiriančios dujos. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 60 min., po to koncentruojamas vakuume, ir gaunama negryna alyva. Į šio nevalyto chloranhidrido ir trietilamino (1,4 ml, 10,0 mmol) tirpalą dichlormetane (10 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinamas 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio (434 mg, 2,00 mmol) tirpalas dichlormetane (2 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 10 min. Reakcijos mišiniui praskiesti pridedama dichlormetano (100 ml), ir gautas tirpalas

plaunamas H_2O (40 ml), sočiu natrio bikarbonato tirpalu (40 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (40 ml) ir džiovinamas MgSO_4 . Nugarinus gaunama nevalyta dervos pavidalo liekana. Valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį, medžiagos įkrovimui ir eliuavimui naudojant 2,5 % metanolį dichlormetane. Grynų frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunamas norimas junginys (610 mg, 72 %), kuris yra nelabai balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 166-169 °C.

MS (FAB+ jonai): 425 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1,1 \text{ H}_2\text{O}$:

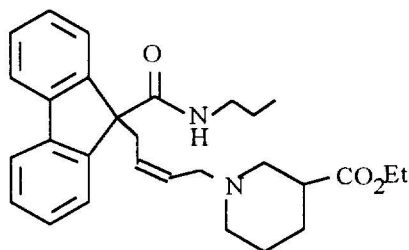
C 75,68; H 6,85; N 6,30.

Rasta: C 75,50; H 6,45; N 6,24.

39 pavyzdys

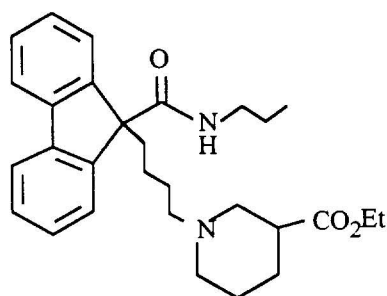
[1-[4-[9-[(Propilamino)karbonil]-9H-fluoren-9-il]butil]-3-piperidinil]karbamo rūgštis
(fenilmetilo esteris, monohidrochloridas)

A.



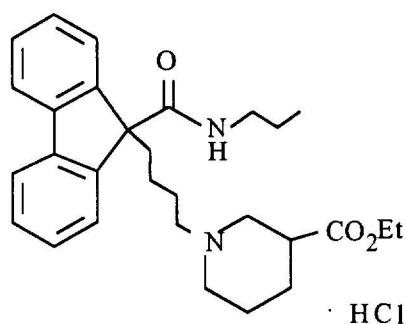
5 pavyzdžio A skyrelyje aprašyto junginio (2,34 g, 6,90 mmol) ir etilnipekotato (1,3 ml, 8,28 mmol) mišinys DMF (3,5 ml) argono atmosferoje šildomas 60 °C temperatūroje 22 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis. Gauta oranžinė liekana ištirpinama CH_2Cl_2 (50 ml), plaunama sočiu NaHCO_3 (2 x 15 ml) ir sočiu natrio chlorido tirpalu (20 ml), po to džiovinama Na_2SO_4 . Nugarinus gaunama 3,6 g oranžinės dervos pavidalo medžiagos, kuri ištirpinama minimaliame CH_2Cl_2 kiekyje ir valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (175 g), eliuuojant 2 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Gaunama 2,65 g produkto, kuris turi 20 mol% DMF priemaišų. Šis produktas ištirpinamas EtOAc (60 ml), plaunamas vandeniu (3 x 20 ml) ir sočiu natrio chlorido tirpalu (20 ml), po to džiovinamas Na_2SO_4 . Nugarinus gaunamas norimas junginys (2,38 g, 75 %), kuris yra gintaro pavidalo alyva.

B.



I A skyrelyje aprašyto junginio (2,37 g, 5,15 mmol) tirpalą EtOAc (10 ml) ir EtOH (15 ml) mišinyje pridedama paladžio ant anglies (10 %) (273 mg, 0,258 mmol). Mišinys hidrinamas (iš baliono) kambario temperatūroje 1,5 val, nufiltruojamas per celitą (Celite) ir plaunamas EtOAc (3 x 20 ml). Filtratas koncentruojamas vakuume, ir gaunamas norimas junginys (2,42 g, 100 %), kuris yra gelsva alyva.

C.



I B skyrelyje aprašyto junginio (2,17 g, 4,70 mmol) tirpalą THF (10 ml) argono atmosferoje pridedama vandeninio KOH (5,6 ml, 1N, 5,6 mmol). Bifazinis mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val., po to šildomas 50 °C temperatūroje 48 val. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir parūgštinamas 1N HCl iki pH 1,5. Šiek tiek drumstas reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu (30 ml) ir ekstrahuojamas CHCl₃ (3 x 100 ml), po to džiovinamas Na₂SO₄. Nugarinus gaunamas norimas junginys (2,2 g, 100 % nevalyto), kuris yra balta kieta putų pavidalo medžiaga.

D. [1-[4-[9-[(Propilamino)karbonil]-9H-fluoren-9-il]butil]-3-piperidinil]-karbamo rūgštis (fenilmetilo esteris, monohidrochloridas)

I drumstą C skyrelyje aprašyto junginio (336 mg, 0,714 mmol) ir trietilamino (238 ml, 1,71 mmol) suspensiją dioksane argono atmosferoje pridedama difenilfosforilazido (184 ml, 0,857 mmol). Mišinys šildomas 80 °C temperatūroje 2 val. (tik pradėjus šildyti stebimas N₂ išsiskyrimas). Pridedama benzilo alkoholio (367 ml, 3,57 mmol), ir reakcijos mišinys šildomas 80 °C temperatūroje per naktį. Mišinys atšaldomas iki kambario

temperatūros ir sumažintame slėgyje nudistiliuojamas tirpiklis. Gauta liekana paskirstoma tarp CH_2Cl_2 (20 ml) ir sotaus NaHCO_3 (5 ml). Organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu (5 ml) ir džiovinamas Na_2SO_4 . Nugarinus gaunama 760 mg geltonos alyvos, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (50 g), eliuuojant 3 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, ir gaunama 215 mg bespalvės alyvos.

Laisvas aminas ištirpinamas Et_2O (3 ml) ir veikiamas 0,77 N HCl eteriye (3 ml). Baltos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos Et_2O (2 x 3 ml), po to džiovinamos giliame vakuume 50 °C temperatūroje per naktį. Gaunamas norimas junginys (173 mg, 42 %), kuris yra balta kieta putų pavidalo medžiaga.

MS (ES): 540 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$:

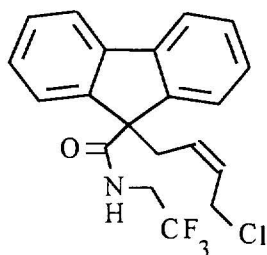
C 70,22; H 7,38; N 7,23.

Rasta: C 70,11; H 7,24; N 7,09.

40 pavyzdys

9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (hidrochlorido druska)

A.

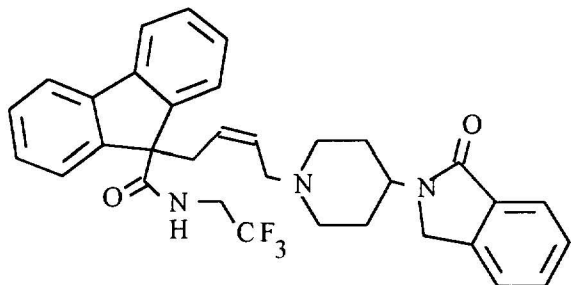


I maišomą 5 pavyzdžio A skyrelio pirmame paragrafe aprašyto junginio (10,0 g, 33,5 mmol) suspensiją 100 ml dichlormetano kambario temperatūroje pridedama 20,0 ml (40 mmol) 2M oksalilchlorido tirpalo dichlormetane, o po to 30 ml DMF. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val., po to nugarinamas tirpiklis ir pusiau kieta liekana vakuumuojama (≈ 1 mm slėgyje) 0,5 val. Liekana ištirpinama, pridedant 300 ml eterio, ir atšaldoma iki 0 °C. Mišinys veikiamas 7,30 g (67 mmol) 2,2,2-trifluoretilamino ir sušildomas iki kambario temperatūros. Po to mišinys praskiedžiamas 150 ml etilacetato ir 100 ml 0,5 M HCl. Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4) ir koncentruojamas. Liekana valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (250 g), eliuuojant 1:9 etilacetatu/heksanais (800 ml), o po to 1:5 etilacetatu/heksanais (1 l).

Grynos frakcijos supilamos kartu, ir sukonzentravus gaunama 9,25 g (73 %) norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 87-89 °C.

B.



Į maišomą 6,54 g (17,22 mmol) A skyrelyje aprašyto junginio tirpalą 6 ml DMF kambario temperatūroje pridedama 4,00 g (18,51 mmol) 1 pavyzdžio G skyrelyje aprašyto junginio ir 2,41 g (17,50 mmol) K_2CO_3 . Reakcijos mišinys sušildomas iki 40 °C ir maišomas 20 val. Mišinys praskiedžiamas 200 ml vandens ir 2 ml 1M NaOH tirpalo (pH = 11). Balta kieta medžiaga nufiltruojama ir išdžiovinus gaunama 10,0 g (100 %) norimo junginio.

Plonasluoksnė chromatografija (silikagelis, 5:95:1 metanolis/dichlormetanas/ NH_3): R_f = 0.35.

C. 9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

Į 10,00 g ($\approx$ 17 mmol) B skyrelyje aprašyto junginio suspensiją 80 ml etanolio pridedama 0,5 g 10 % Pd ant anglies ir patalpinama į H_2 atmosferą (baliono slėgis). Reakcijos mišinys maišomas 25 val., po to nufiltruojamas per celito (Celite) sluoksnį ir koncentruojamas. Liekana trinama su šiltu vandeniu ir gaunama 9,0 g (93 %) norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 143-146 °C.

Plonasluoksnė chromatografija (silikagelis, 5:95:1 metanolis/dichlormetanas/ NH_3): R_f = 0.35.

D. 9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (hidrochlorido druska)

B skyrelyje aprašyto junginio (9,00 g, $\approx$ 16 mmol) suspensija 200 ml etilo eterio veikiama 8 ml (32 mmol) 4M HCl dioksane, ir reakcijos mišinys maišomas 1 val. N_2 atmosferoje. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, ir surenkama balta kieta medžiaga. Ši

medžiaga džiovinama 40 °C temperatūroje vakuume ir gaunama 9,0 g (93 %) norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 139-141 °C.

Plonasluoksnė chromatografija (silikagelis, 5:95:1 metanolis/dichlormetanas/NH₃): R_f = 0.35.

MS (ES + jonai): m/z 562 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₃H₃₅F₃N₃O₂Cl:

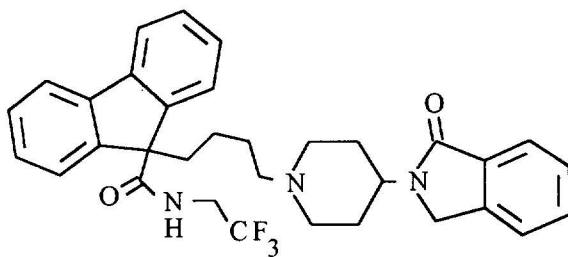
C 66,27; H 5,90; N 7,03; F 9,53.

Rasta: C 66,53; H 5,82; N 6,78; F 8,99.

41 pavyzdys

9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (hidrochlorido druska)

A.



Į maišomą 36 pavyzdžio B skyrelyje aprašyto junginio (4,00 g, 9,38 mmol) tirpalą 6 ml DMF kambario temperatūroje pridedama 2,44 g (18,51 mmol) 2 pavyzdžio A skyrelyje aprašyto junginio ir 1,59 g (11,30 mmol) K₂CO₃. Reakcijos mišinys sušildomas iki 50 °C ir maišomas 18 val. Mišinys praskiedžiamas 200 ml vandens ir 2 ml 1M NaOH tirpalo (pH = 11). Balta kieta medžiaga nufiltruojama ir išdžiovinus gaunama 4,50 g norimo junginio.

B. 9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (hidrochlorido druska)

A skyrelyje aprašyto junginio (4,00 g, ≈ 9,00 mmol) suspensija 200 ml etilo eterio veikiama 8 ml (32 mmol) 4M HCl dioksane, ir reakcijos mišinys maišomas 1 val. N₂ atmosferoje. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, ir surenkama kreminės spalvos kieta medžiaga. Ši medžiaga džiovinama 40 °C temperatūroje vakuume ir gaunama 3,8 g (73 %) norimo junginio.

Lyd. temp.: 139-141 °C.

MS (ES + jonai): m/z 562 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{33}H_{35}F_3N_3O_2Cl$:
 C 66,27; H 5,90; N 7,03.
 Rasta: C 65,87; H 6,14; N 6,71.

42 - 50 pavyzdžiai

Pagal čia aprašytas metodikas pagaminami toliau duodami junginiai.

42 pavyzdys

9-[4-[3-(Benzoilamino)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas

MS (ES) 510 (M+H)

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{33}H_{39}N_3O_2 \cdot 0,2 H_2O$:
 C 77,22; H 7,74; N 8,19.
 Rasta: C 77,12; H 7,58; N 8,16.

43 pavyzdys

9-[4-[3-(1,3-Dihidro-1,3-diokso-2H-izindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas

MS (ES) 536 (M+H)

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{34}H_{37}N_3O_3 \cdot 0,2 H_2O$:
 C 75,72; H 6,99; N 7,79.
 Rasta: C 75,68; H 6,78; N 7,68.

44 pavyzdys

9-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

Lyd. temp.: 122-132 °C

MS (ES + jonai) m/z 662 (M+H)

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{35}H_{35}N_3O_2F_7Cl \cdot 0,8 H_2O$:
 C 59,04; H 5,17; N 5,90.
 Rasta: C 59,04; H 5,04; N 5,90.

45 pavyzdys

9-[4-[4-[(1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-3,6-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

Lyd. temp.: 59-64 °C

MS (FAB, M+H)⁺ = m/z 582⁺

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{30}H_{36}F_5N_3O_3 \cdot 0,2$ ekv. heksano:

Rasta: C 62,58; H 6,53; N 7,02.
C 62,41; H 6,55; N 6,84.

46 pavyzdys

1-[4-[4-(2,3-Dihidro-1-okso-1H-izindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-2-metil-N-(2,2,2-trifluoretil)-1H-inden-1-karboksamidas

Lyd. temp.: 124-126 °C

MS m/z (ES + jonai) 526,3 (M+H)

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{30}H_{34}N_3O_2F_3$:
C 67,55; H 6,52; N 7,99; F 10,84.

Rasta: C 67,80; H 6,53; N 7,89; F 10,75.

47 pavyzdys

9-[4-[4-(1,3-Dihidro-1-okso-2H-izindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,3,3,3-pentafluopropil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

Lyd. temp.: 130-144 °C

MS (ES + jonai) m/z 578 (M+H)

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{34}H_{35}N_3O_2F_5Cl \cdot 1,2 H_2O$:
C 60,98; H 5,63; N 6,27; F 14,18.

Rasta: C 61,34; H 5,48; N 6,08; F 13,69.

48 pavyzdys

1-[4-[4-(1,3-Dihidro-1-okso-1H-izindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-1H-inden-1-karboksamidas

Lyd. temp.: 62-65 °C

MS m/z (ES - jonai) 510 (M-H), 556 (M+HCO₂)

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{29}H_{32}N_3O_2F_3 \cdot 0,16 H_2O$:
C 67,70; H 6,33; N 8,17; F 11,08.

Rasta: C 67,70; H 6,26; N 7,94; F 10,62.

49 pavyzdys

9-[4-[4-(Benzoilamino)-1-piperidinil]butil]-3,6-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

MS (FAB, M+H)⁺ m/z 586⁺

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{32}H_{32}N_3O_2F_5 \cdot H_2O \cdot 0,15 CH_2Cl_2$:
C 62,65; H 5,61; N 6,82.

Rasta: C 62,52; H 5,56; N 6,67.

50 pavyzdys

3,6-Difluor-9-[4-[4-[(2-fenoksibenzoil)amino-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoetil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

Lyd. temp.: 124-126 °C

MS (FAB, M+H) m/z 678⁺

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₈H₃₆N₃O₃F₅:
C 67,35; H 5,35; N 6,20.

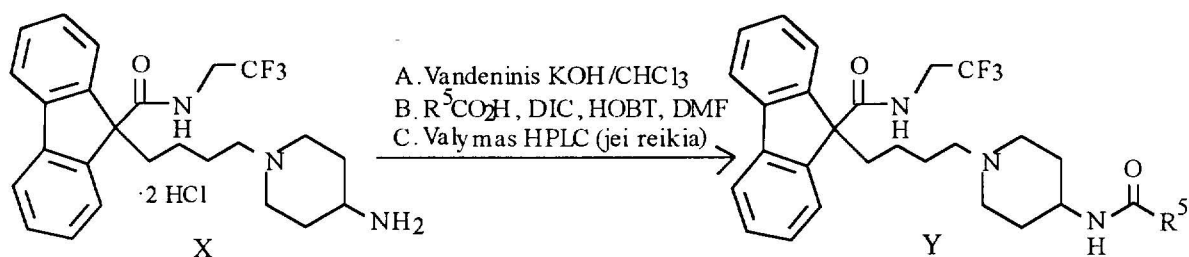
Rasta: C 67,38; H 5,62; N 5,92.

51 - 167 pavyzdžiai

Toliau duodami junginiai buvo pagaminti pagal žemiau aprašytą metodiką robotams.

METODIKOS ROBOTAMS

Amidų gavimas pagal metodiką robotams



A. Pradinio diamino gavimas:

Diamino bishidrochlorido druskos (X junginys) (10 g, 19,3 mmol) tirpalas chloroforme (400 ml) plaunamas 1N KOH tirpalu (3 x 100 ml). Organinis sluoksnis plaunamas H₂O (2 x 100 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (2 x 100 ml) ir džiovinamas MgSO₄. Nugarinus, gaunamas laisvas diaminas (8,8 g, 100 %), kuris yra bespalvė alyva.

B. Bendroji robotu sintetinamų junginių gavimo metodika:

Toliau aprašoma bendroji amidų gavimo metodika pagal aukščiau duotą schemą, panaudojant karboksirūgščių kopuliavimą su diaminu. Šis rūgšties-amino kopuliavimas ir po to einantis valymas atliekamas Zymark Benchmate® roboto sistema, panaudojant IBM personalinę kompiuterį operacijų programai atlikti ir parašyti Benchmate metodikoms.

Į 16 mm x 100 mm vamzdelį įvedama 4 ekv. R⁵CO₂H rūgšties ir laisvai uždaroma plastikiniu dangteliu/kolonėlės laikikliu. Benchmate® atlieka vamzdyje tokias stadijas:

1) prideda 1 ml (81 mg, 0,6 mmol, 1, ekv.) 81 mg/ml koncentracijos 1-hidroksibenzotriazolo hidrato tirpalo DMF;

2) prideda 1 ml (75 mg, 0,6 mmol, 1,5 ekv.) 75/mg ml koncentracijos diizopropilkarbodiimido tirpalo CH_2Cl_2 ;

3) prideda 1 ml (178 mg, 0,4 mmol, 1 ekv.) 178 mg/ml koncentracijos diamino tirpalo CH_2Cl_2 ;

4) perplauna švirkštą 3 ml CH_2Cl_2 ;

5) sumaišo vamzdelio turinį, sukdamas 3 greičiu 15 sekundžių.

Po 12-48 val. reakcija pilnai įvyksta (pagal plonasluoksne chromatografiją (10 % MeOH + 1 % NH_4OH metilenochloride, I_2) nelieta pradinio amino).

Po to reakcijos mišinys valomas, panaudojant jonų mainų chromatografiją, kurią vykdo Benchmate® robotas. Toliau duodama standartinė metodika, sukurta kopuliuotų produktų valymui, panaudojant Benchmate®:

1) Varian kietos fazės ekstrakcijos kolonėlės (1,5 g, SCX katijonitas) kondicionavimas 10 ml MeOH, leidžiant 0,25 ml/sek. greičiu;

2) reakcijos mišinio įkrovimas į kolonėlę, leidžiant 0,05 ml/sek. greičiu;

3) kolonėlės plovimas 2 x 10 ml MeOH 0,1 ml/sek. greičiu;

4) kolonėlės plovimas 10 ml 0,1 M amoniako metanolyje 0,1 ml/sek. greičiu;

5) kolonėlės eliuavimas 4 ml 2M amoniako metanolyje ir rinkimas į taruotą priimtuvą 0,1 ml/sek. greičiu;

6) kolonėlės eliuavimas 1 ml 2M amoniako metanolyje ir rinkimas į tą patį taruotą priimtuvą 0,1 ml/sek. greičiu;

7) švirkšto plovimas 5 ml MeOH.

Po kiekvieno tirpalo/tirpiklio suleidimo, praleista 1,8 ml oro, ir po reakcijos mišinio įkrovimo į jonų mainų kolonėlę panaudotas 10 sek. paleidimo sulaikymas.

Produkto tirpalas koncentruojamas Savant Speed Vak (apie 2 mm Hg slėgis, 5 val.), o galutinai tirpiklio liekanos pašalinamos, toliau laikant giliame vakuume (0,015 mm Hg slėgis, 14 val.). Gaunamas produktas Y, kuris apibūdinamas HPLC ir MS.

MS (ES + jonai) m/z 619 (M+H).

C. Valymas preparatyvinės HPLC metodu

Tais atvejais, kai kopuliuavimo reakcija atliekama su karboksirūgštimi, turinčia bazinius pakaitus (pavyzdžiui, piridilą arba aminogrupę), B skyrelyje aprašytu būdu

išskirtas produktas Y turi pradinės rūgšties priemaišų. Šios medžiagos buvo valytos dar ir preparatyvinės HPLC metodu.

Išplauti iš SCX kolonėlės ir sukonzentruoti vakuume mėginiai vėl ištirpinami MeOH ir į kiekvieną mėginį pridedama nedidelis kiekis trifluoracto rūgšties (1 lašas). Produktai Y valomi preparatyvinės chromatografijos būdu, naudojant tokias sąlygas:

A tirpiklis: 10 % MeOH, 90 % H₂O, 0,1 % TFA

B tirpiklis: 90 % MeOH, 10 % H₂O, 0,1 % TFA

Kolonėlė: YMC ODS-A, SH-363-5, 30 x 250 mm I.D. S-5 mm, 120 Å, Nr. 3025356A.

Pradinis % B: 0 %

Galinis % B: 100 %

Gradiento laikas: 30 min.

Srauto greitis: 25 ml/min

Bangos ilgis: 220 nm

Slopinimas: 9 (1,28 AUFS)

Grynos frakcijos sumaišomos ir koncentruojamos, ir gaunamas išvalytas produktas Y, kuris charakterizuojamas HPLC + MS duomenimis.

Atkreipkite dėmesį, kad 51-167 pavyzdžių junginių struktūrinėse formulėse, kuriose nurodyti tik du vienguba jungtimi prijungti prie azoto pakaitai, trečiasis pakaitas visada yra vandenilis, bet jis nepažymėtas. Taip pat atkreipkite dėmesį, kad 51-167 pavyzdžių junginių struktūrinėse formulėse, kuriose yra deguonis ir siera tik su vienu vienguba jungtimi prijungtu pakaitu, antrasis pakaitas visada yra vandenilis, bet jis nepažymėtas.

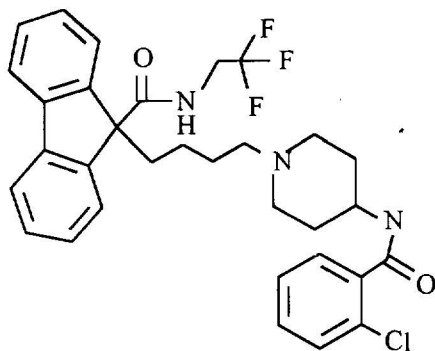
Pavyzdžio

Struktūrinė formulė

Analizės duomenys

Nr.

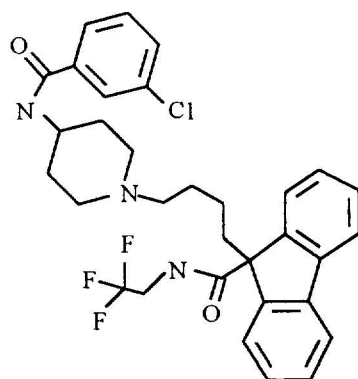
51



m/z 585

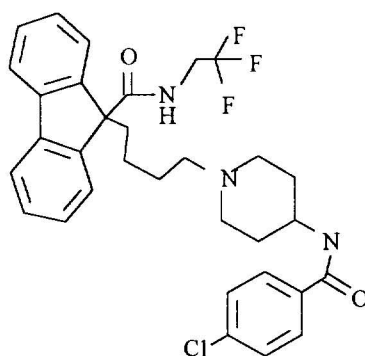
(M+H)

52



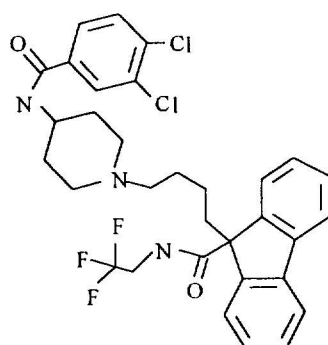
m/z 585
(M+H)

53



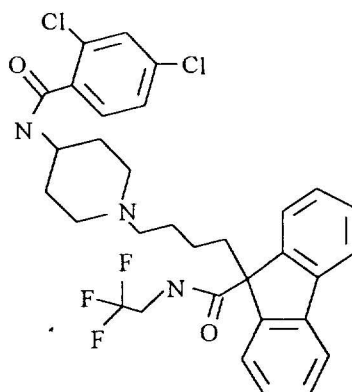
M/Z 585
(M+H)

54



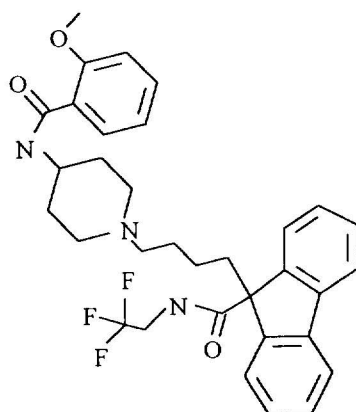
m/z 619
(M+H)

55



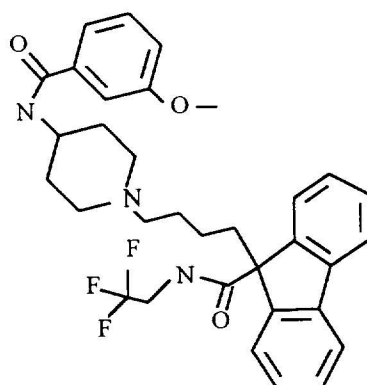
m/z 619
(M+H)

56



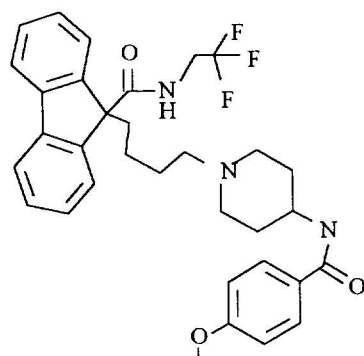
m/z 580
(M+H)

57



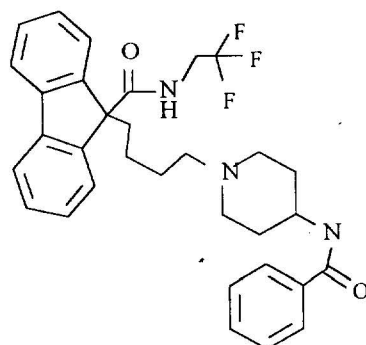
m/z 580
(M+H)

58



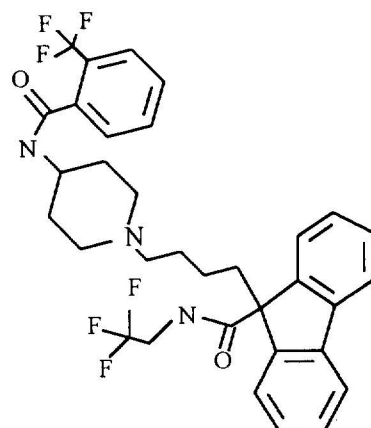
m/z 580
(M+H)

59



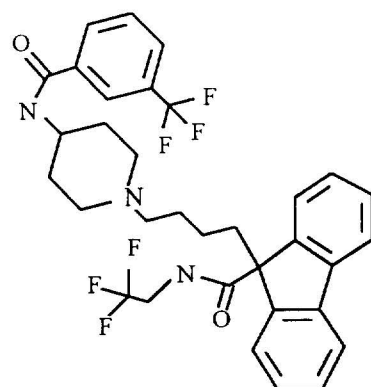
m/z 563
(M-H)

60



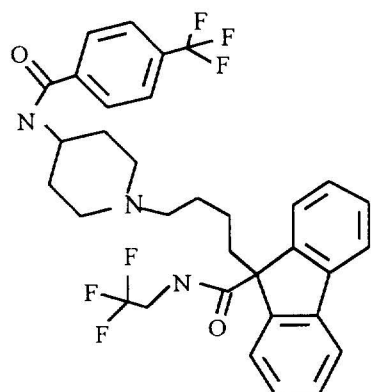
m/z 618
(M+H)

61



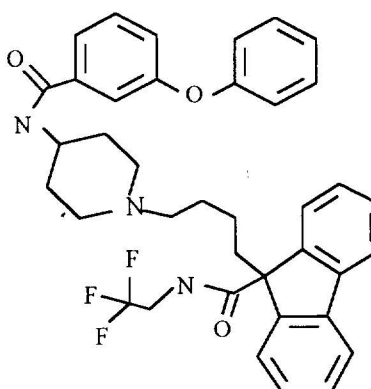
m/z 618
(M+H)

62



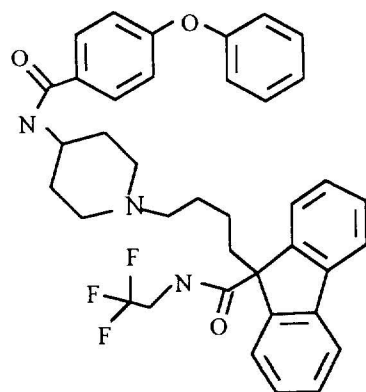
m/z 618
(M+H)

63



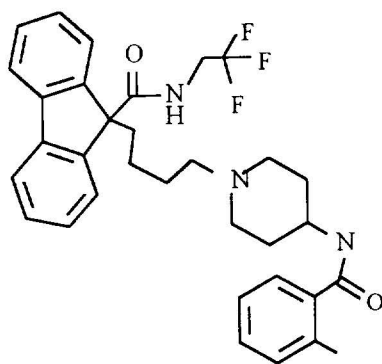
m/z 642
(M+H)

64



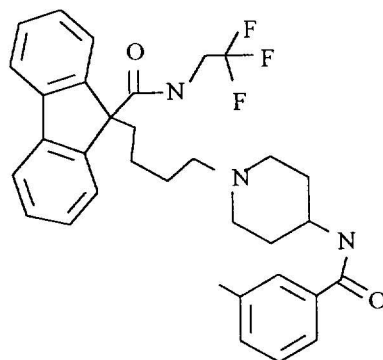
m/z 642
(M+H)

65



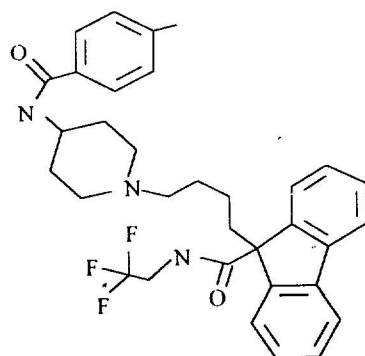
m/z 564
(M+H)

66



m/z 564
(M+H)

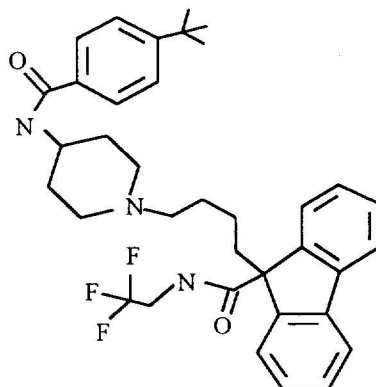
67



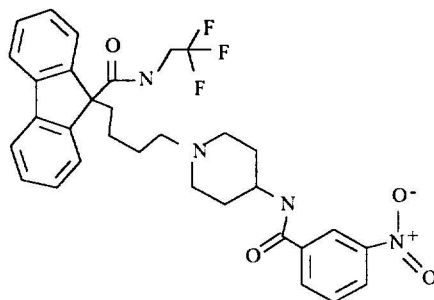
m/z 564
(M+H)

CC(C)(C(=O)N(CF)(CF)C)C1c2ccccc2c3ccccc13C4CCN(C4)C(=O)c5ccc(C)cc5

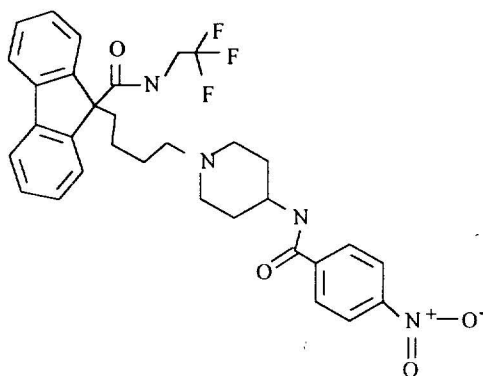
69



70

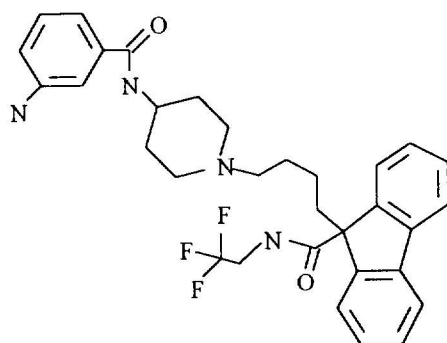


71



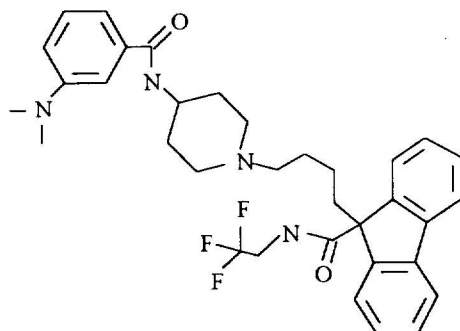
m/z 595
(M+H)⁺

72



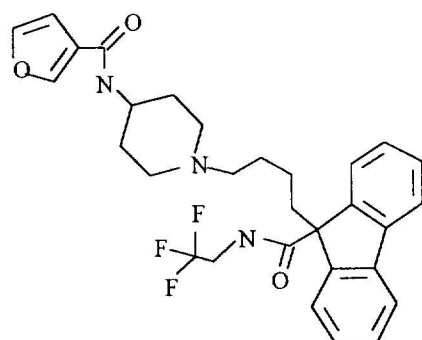
m/z 563
(M+H)

73



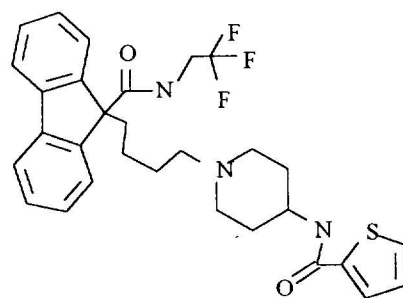
m/z 591
(M+H)

74



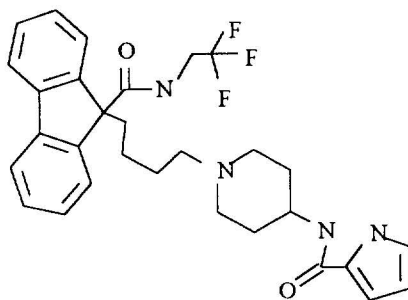
m/z 540
(M+H)

75



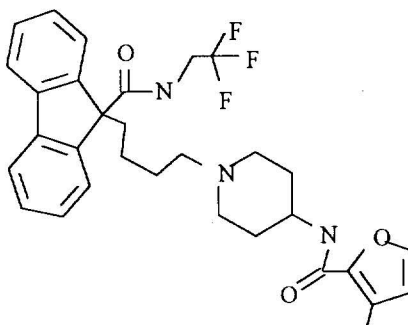
m/z 556
(M+H)

76



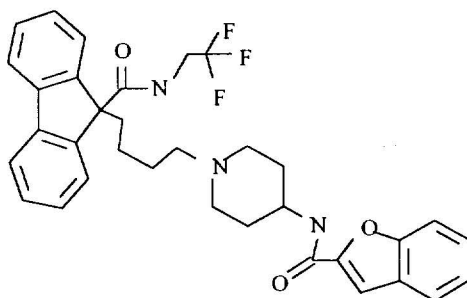
m/z 539
(M+H)

77



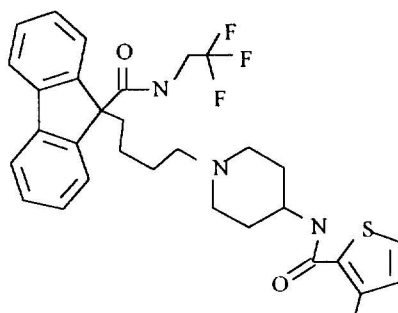
m/z 554
(M+H)

78



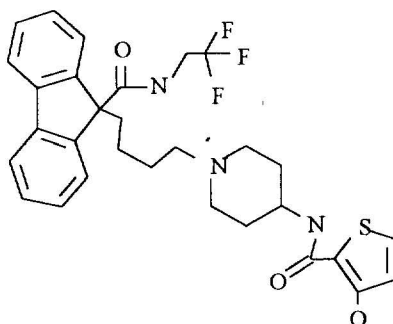
m/z 590
(M+H)

79



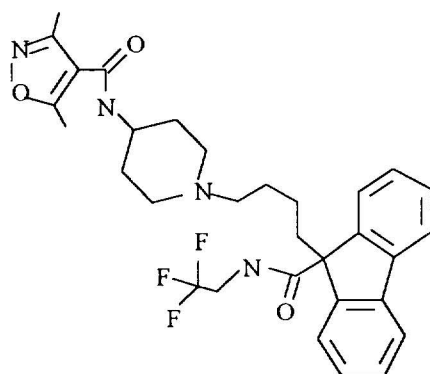
m/z 570
(M+H)

80



m/z 591
(M+H)

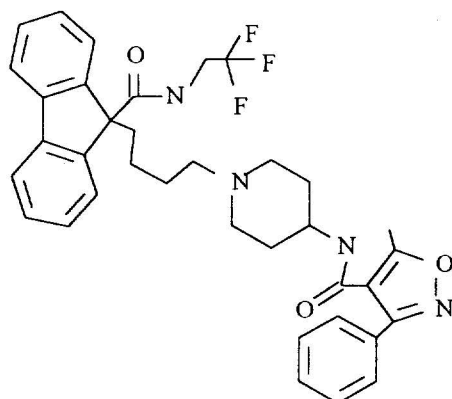
81



m/z 569

(M+H)

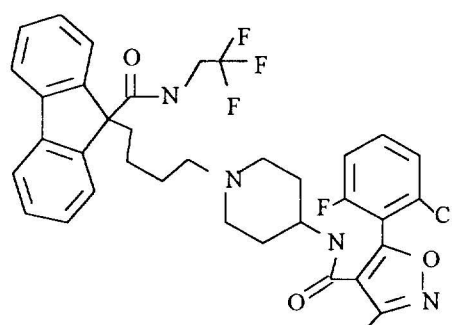
82



m/z 631

(M+H)

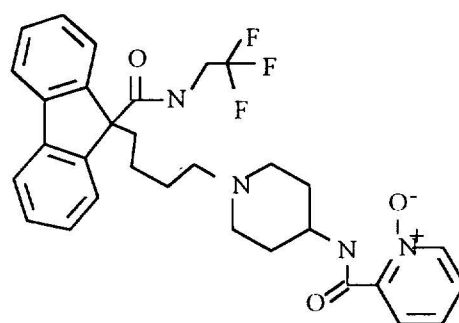
83



m/z 684

(M+H)

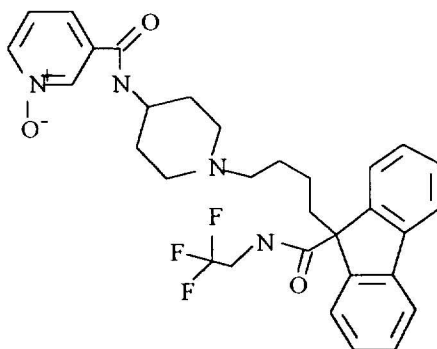
84



m/z 567

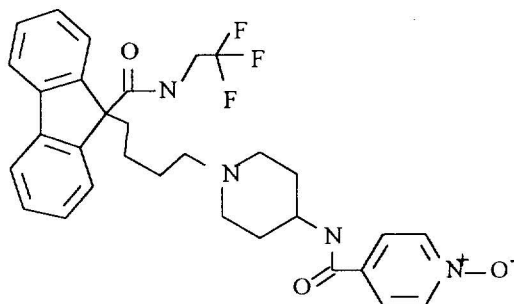
(M+H)

85



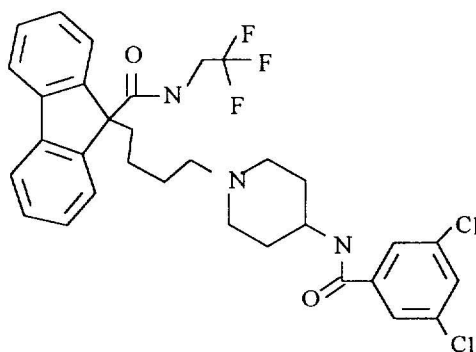
m/z 565
(M-H)

86



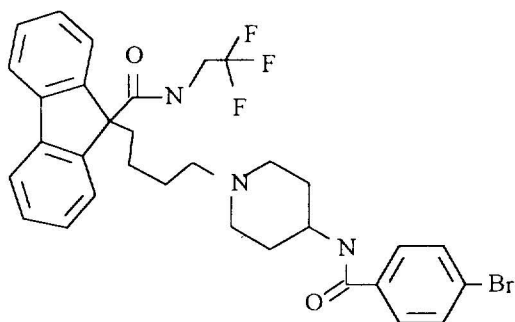
m/z 565
(M-H)

87



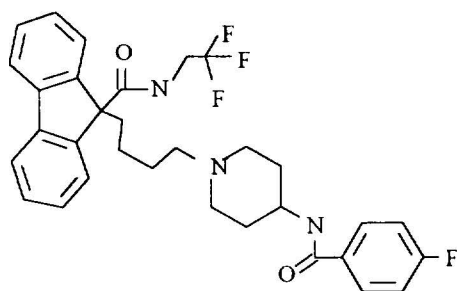
m/z 619
(M+H)

88



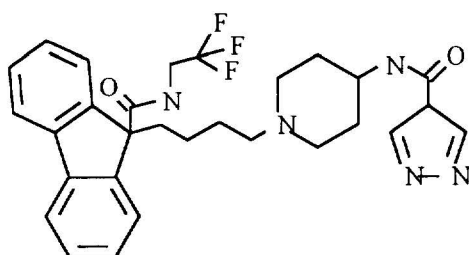
m/z 629
(M+H)

89



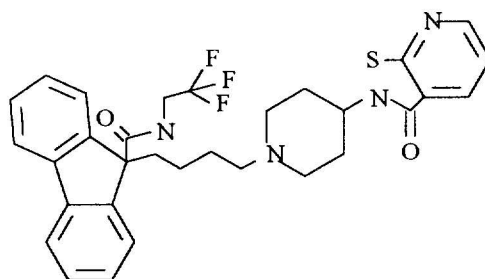
m/z 568
(M+H)

90



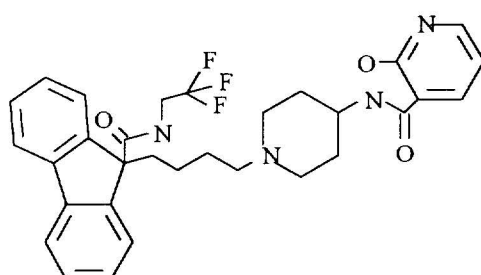
m/z 540
(M+H)

91



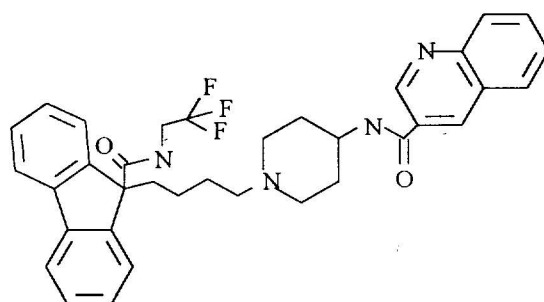
m/z 583
(M+H)

92



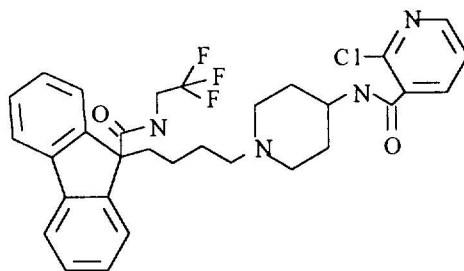
m/z 567
(M+H)

93



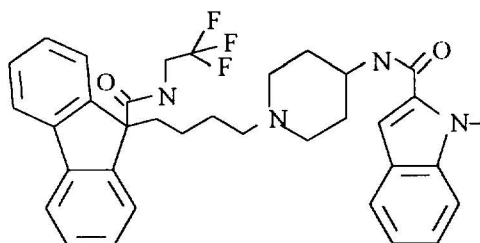
m/z 601
(M+H)

94



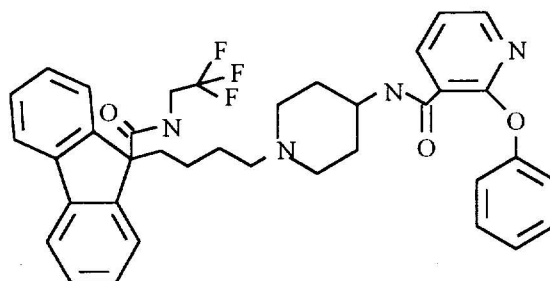
m/z 586
(M+H)

95



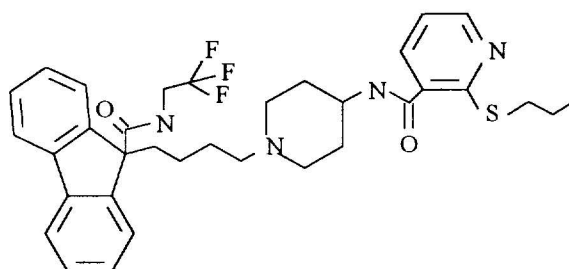
m/z 603
(M+H)

96



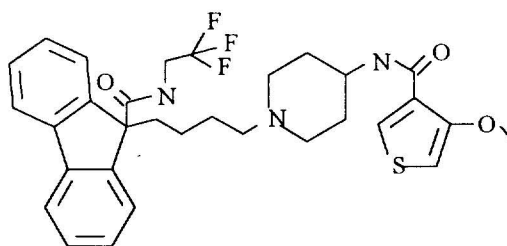
m/z 643
(M+H)

97



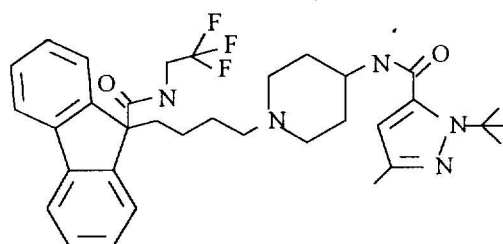
m/z 625
(M+H)

98



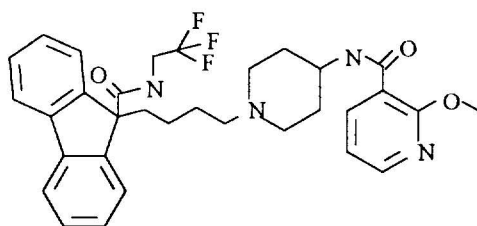
m/z 587
(M+H)

99



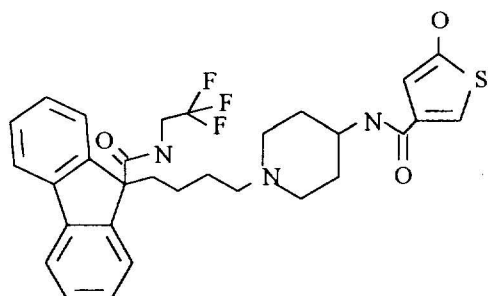
m/z 610
(M+H)

100



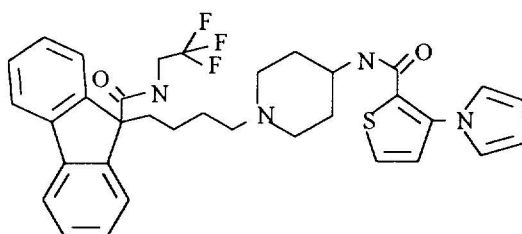
m/z 581
(M+H)

101



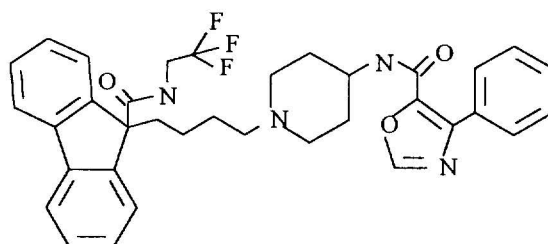
m/z 591
(M+H)

102



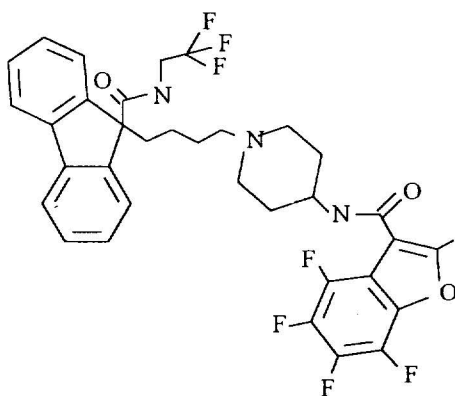
m/z 621
(M+H)

103



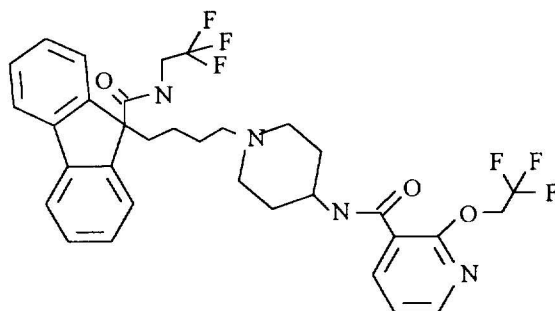
m/z 617
(M+H)

104



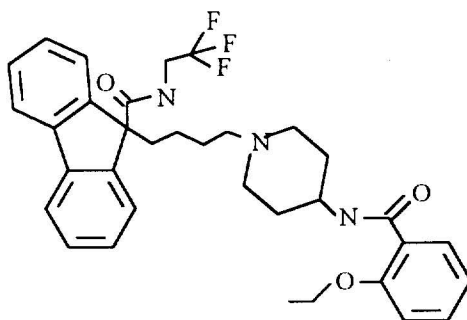
m/z 676
(M+H)

105



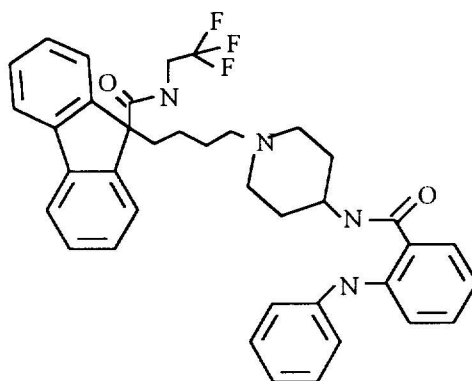
m/z 649
(M+H)

106



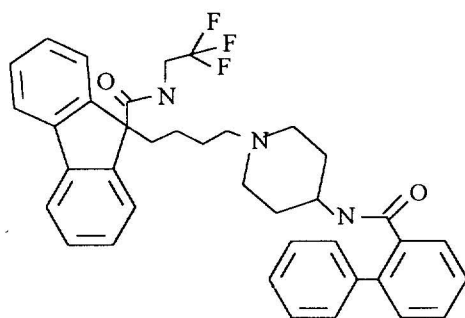
m/z 594
(M+H)

107



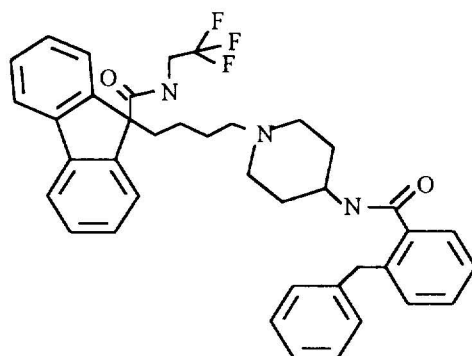
m/z 641
(M+H)

108



m/z 626
(M+H)

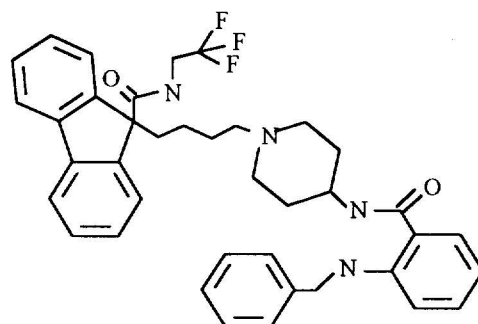
109



m/z 640

(M+H)

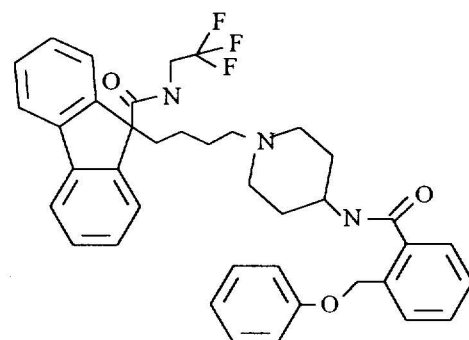
110



m/z 635

(M+H)

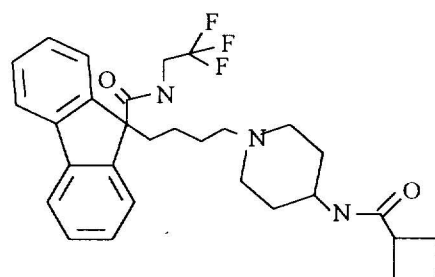
111



m/z 656

(M+H)

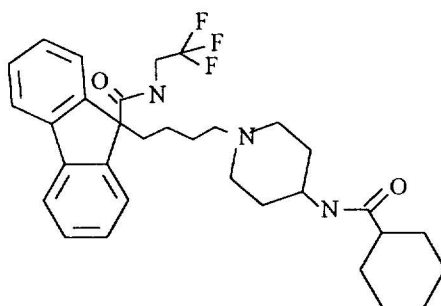
112



m/z 528

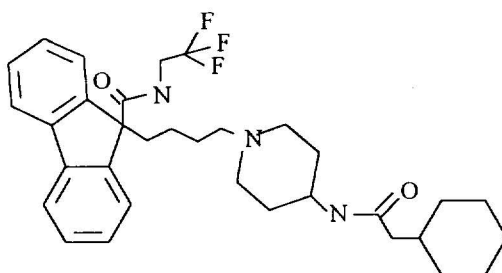
(M+H)

113



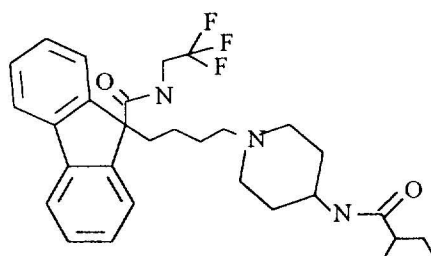
m/z 556
(M+H)

114



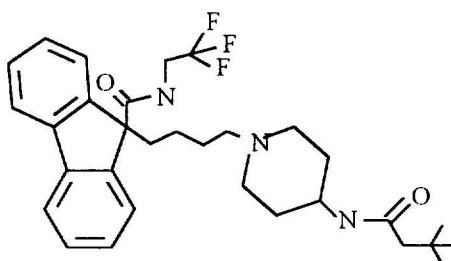
m/z 570
(M+H)

115



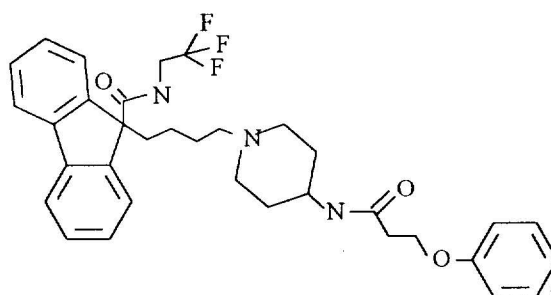
m/z 544
(M+H)

116



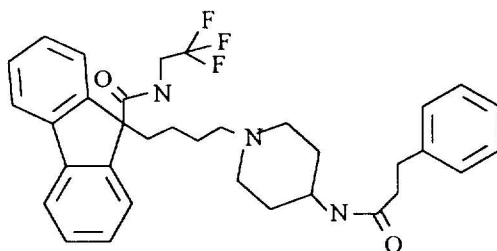
m/z 544
(M+H)

117



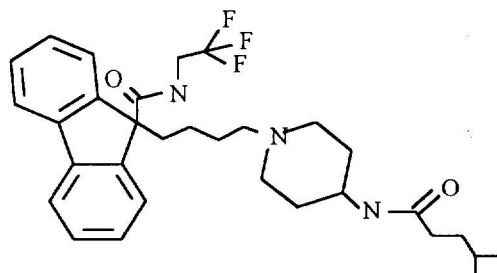
m/z 594
(M+H)

118



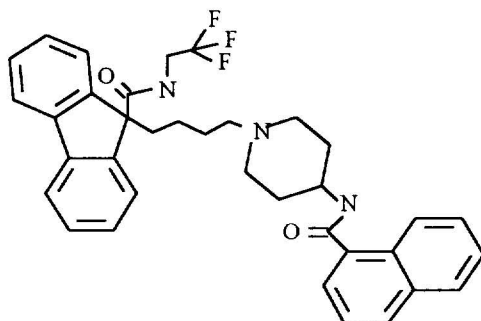
m/z 578
(M+H)

119



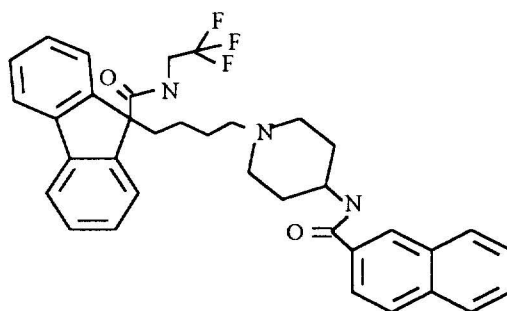
m/z 544
(M+H)

120



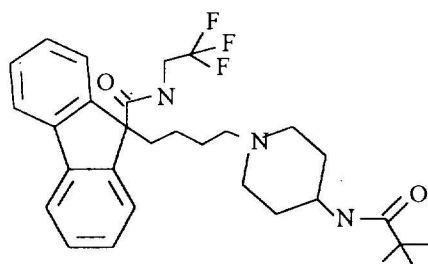
m/z 600
(M+H)

121



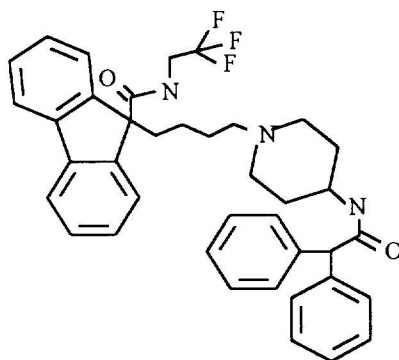
m/z 600
(M+H)

122



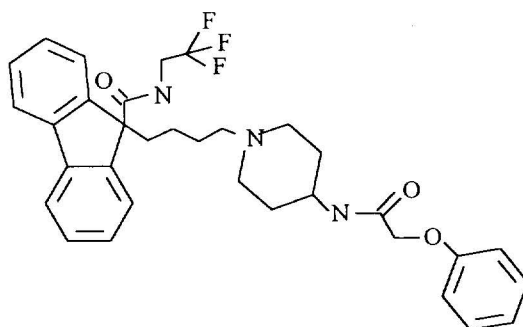
m/z 530
(M+H)

123



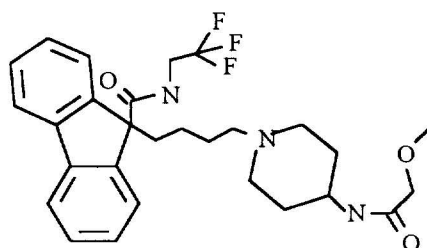
m/z 640
(M+H)

124



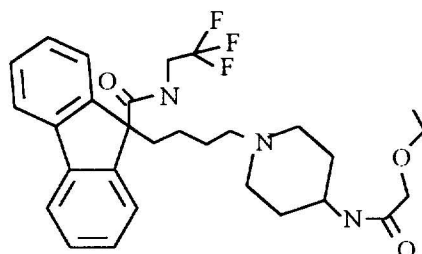
m/z 580
(M+H)

125



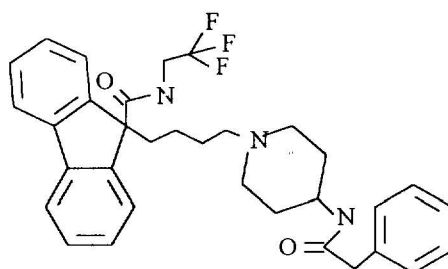
m/z 518
(M+H)

126



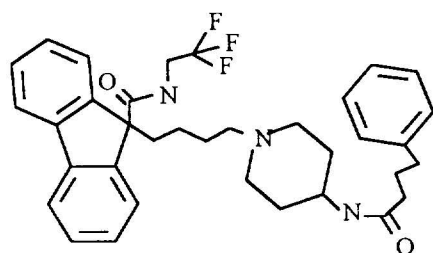
m/z 532
(M+H)

127



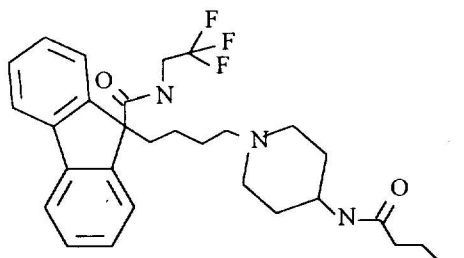
m/z 564
(M+H)

128



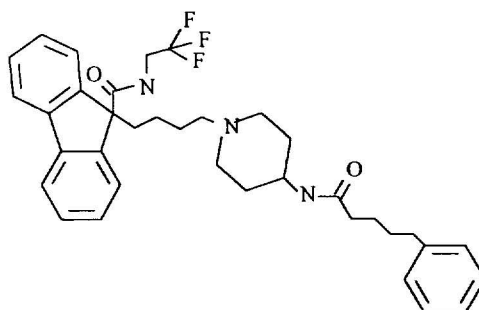
m/z 592
(M+H)

129



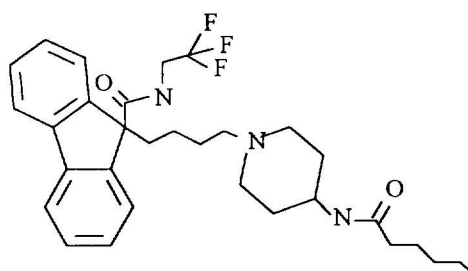
m/z 530
(M+H)

130



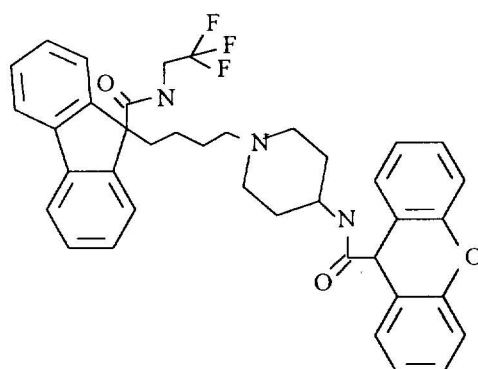
m/z 606
(M+H)

131



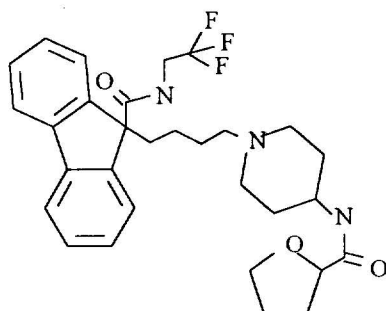
m/z 544
(M+H)

132



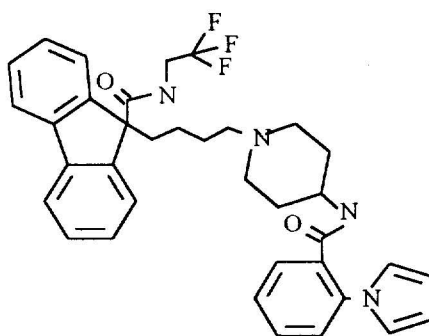
m/z 654
(M+H)

133



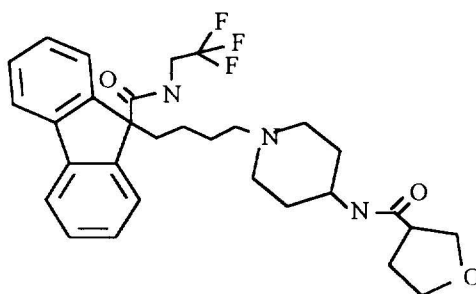
m/z 545
(M+H)

134



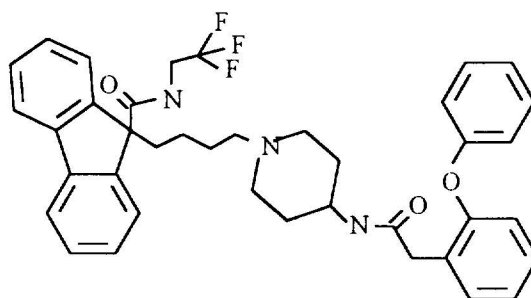
m/z 615
(M+H)

135



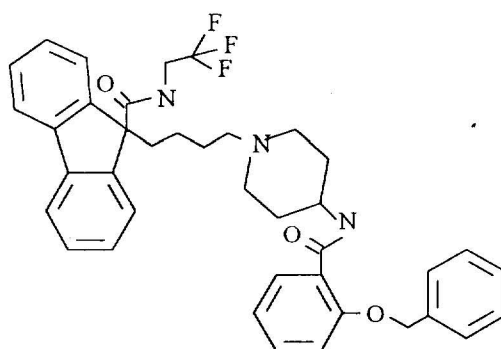
m/z 544
(M+H)

136



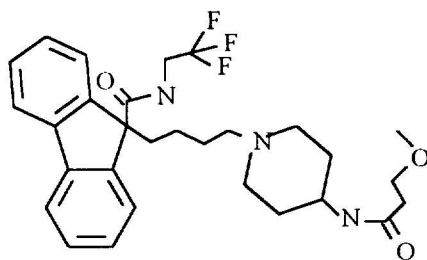
m/z 656
(M+H)

137



m/z 656
(M+H)

138



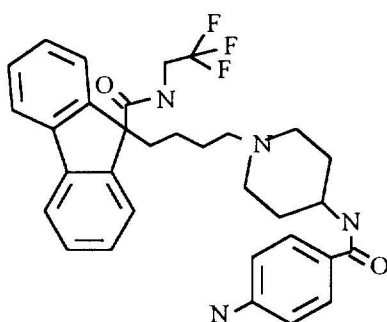
m/z 532

(M+H)

139 - 167 pavyzdžiai

Toliau duodamuose pavyzdžiuose junginiai buvo valyti preparatyvinės HPLC metodu (C metodu) ir išskirti trifluoracto rūgšties druskų pavidalu.

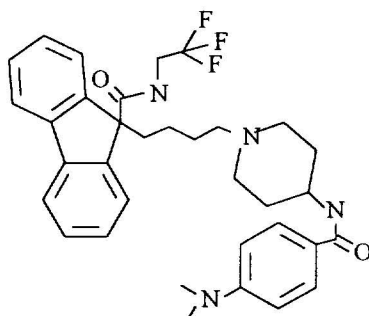
139



m/z 565

(M+H)

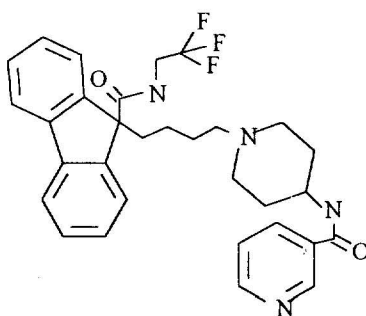
140



m/z 593

(M+H)

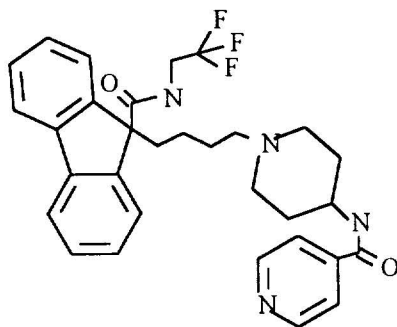
141



m/z 551

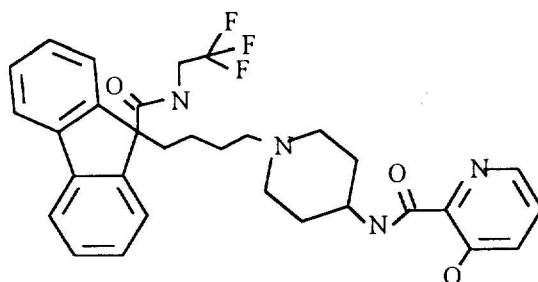
(M+H)

142



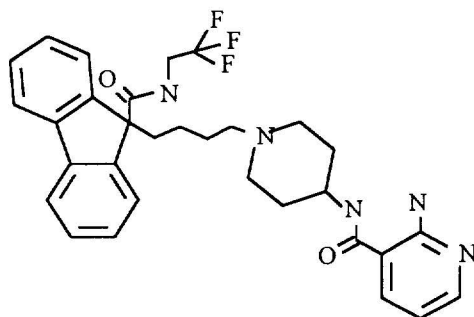
m/z 551
(M+H)

143



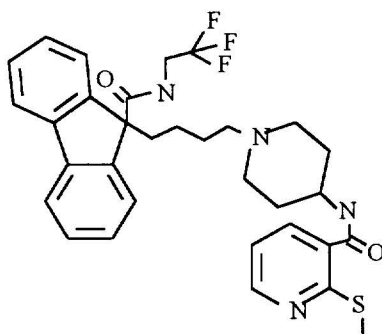
m/z 567
(M+H)

144



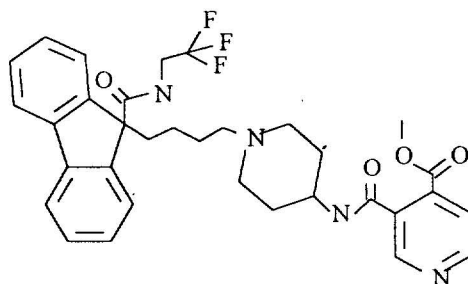
m/z 566
(M+H)

145



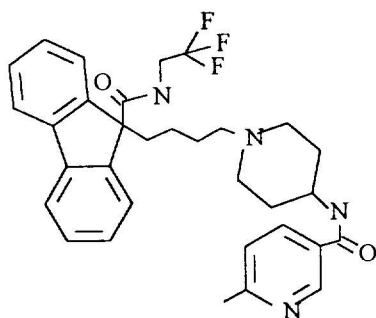
m/z 597
(M+H)

146



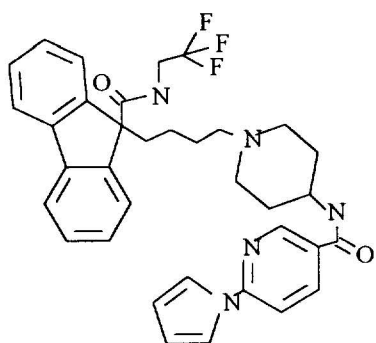
m/z 609
(M+H)

147



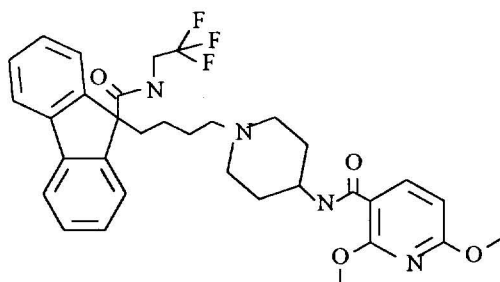
m/z 565
(M+H)

148



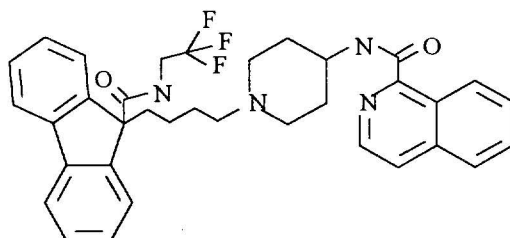
m/z 616
(M+H)

149



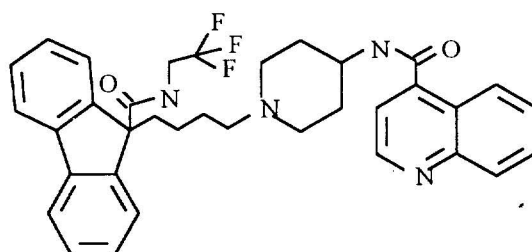
m/z 611
(M+H)

150



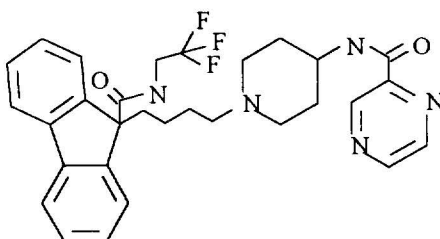
m/z 601
(M+H)

151



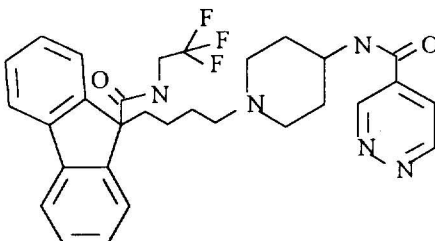
m/z 601
(M+H)

152



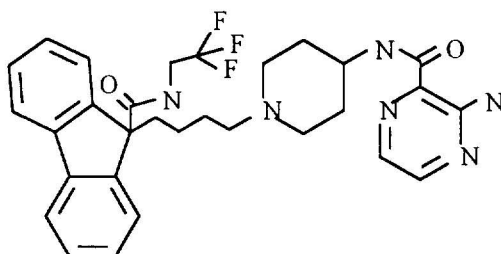
m/z 552
(M+H)

153



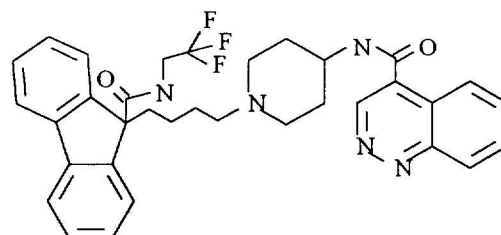
m/z 552
(M+H)

154



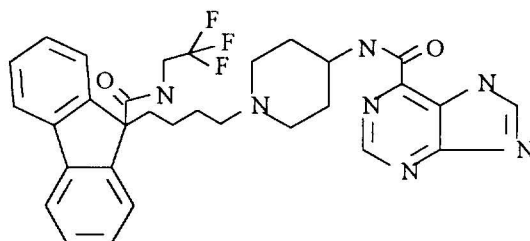
m/z 567
(M+H)

155



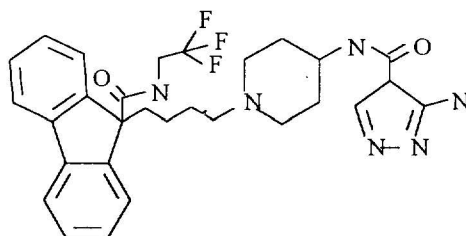
m/z 602
(M+H)

156



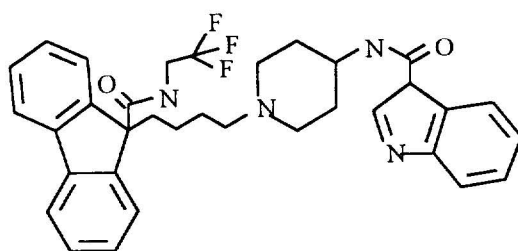
m/z 592
(M+H)

157



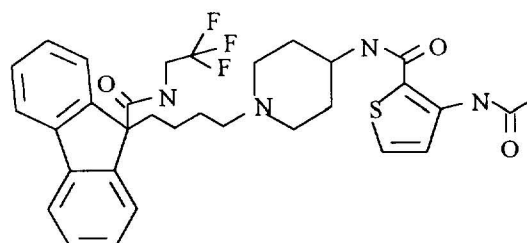
m/z 555
(M+H)

158



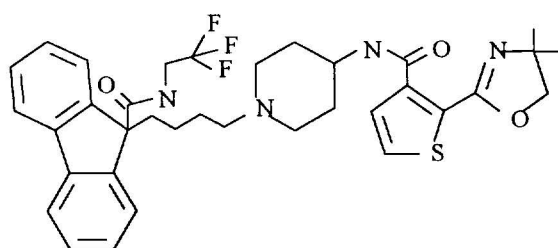
m/z 589
(M+H)

159



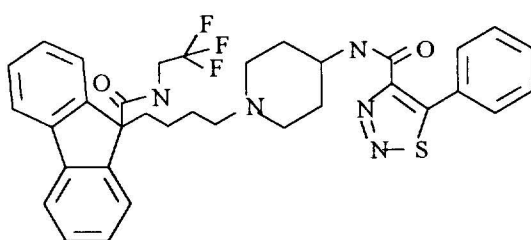
m/z 613
(M+H)

160



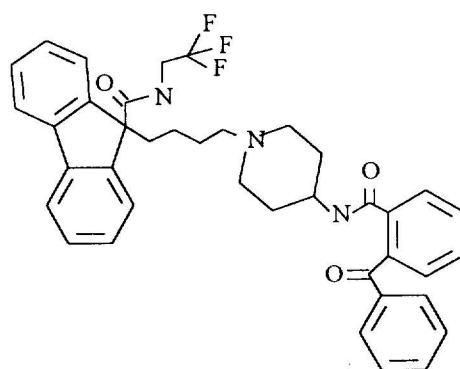
m/z 670
(M+H)

161



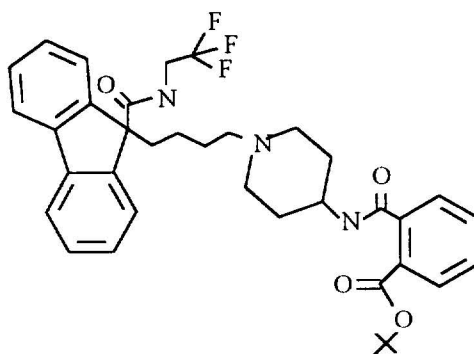
m/z 634
(M+H)

162



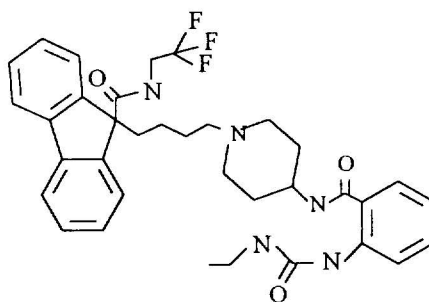
m/z 654
(M+H)

163



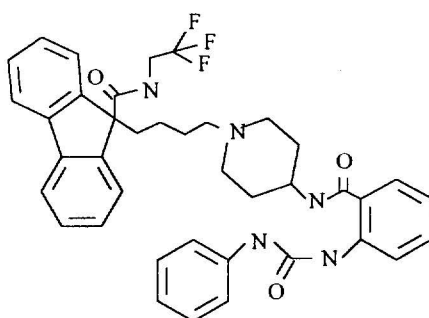
m/z 650
(M+H)

164



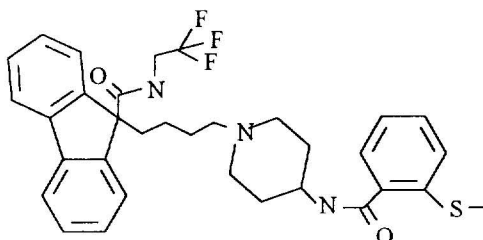
m/z 636
(M+H)

165



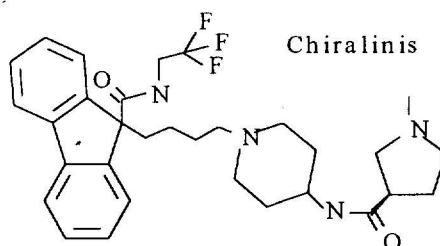
m/z 684
(M+H)

166



m/z 557
(M+H)

167



Chiralinis

m/z 557
(M+H)

9-[4-[4-[(Fenoksikarbonil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoetil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

Į 36 pavyzdžio D skyrelyje aprašyto amino (500 mg, 0,96 mmol) ir trietilamino (0,33 ml, 2,4 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas fenilchloroformatas (0,14 ml, 1,06 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišoma 1 val. Pripilama dichlormetano (100 ml), tirpalas plaunamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2 x 30 ml), vandeniu (2 x 30 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (2 x 30 ml) ir džiovinamas MgSO₄. Nugarinus gaunama geltona alyva. Valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (100 g), medžiagos įkrovimui ir eliuavimui naudojant 5 % metanolį dichlormetane. Grynų frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunama bespalvė alyva. Gautas produktas ištirpinamas metanolyje (1 ml) ir pridedama vandenilio chlorido tirpalo etilo eterioje (1,1 M, 1,1 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min., po to sausai nugarinamas. Produktas džiovinamas vakuuminėje krosnyje (50 °C, 24 val.). Gaunamas norimas junginys (300 mg, 53 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 197-200 °C.

MS (ES + ionai): 566 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{32}H_{35}ClF_3N_3O_3 \cdot 0,6 H_2O$:
C 62,71; H 5,95; N 6,86; F 9,30
Rasta: C 62,79; H 5,88; N 6,50; F 9,10.

9-[4-[4-[(Fenilamino)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

Į 36 pavyzdžio D skyrelyje aprašyto amino (500 mg, 0,96 mmol) ir trietilamino (0,33 ml, 2,4 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas fenilizocianatas (0,10 ml, 1,06 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišoma 1 val. Pripilama dichlormetano (100 ml), tirpalas plaunamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2 x 30 ml), vandeniu (2 x 30 ml), sočiu natrio chlorido

tirpalu (2 x 30 ml) ir džiovinamas MgSO_4 . Nugarinus gaunama geltona alyva. Valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (100 g), medžiagos įkrovimui ir eliuavimui naudojant 5 % metanolį dichlormetane. Grynų frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunama bespalvė alyva. Gautas produktas ištirpinamas metanolyje (2 ml) ir pridedama vandenilio chlorido tirpalo etilo eterioje (1,1 M, 1,1 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min., po to sausai nugarinamas. Produktas džiovinamas vakuuminėje krosnyje (50 °C, 24 val.). Gaunamas norimas junginys (200 mg, 40 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 145-150 °C.

MS (CI + jonai): 565 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$:

C 62,81; H 6,13; N 9,16; F 9,31

Rasta: C 62,83; H 6,05; N 9,20; F 9,27.

170 pavyzdys

9-[4-[4-[(Fenilsulfonil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

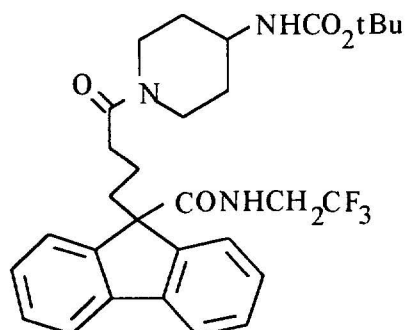
Į 36 pavyzdžio D skyrelyje aprašyto amino (500 mg, 0,96 mmol) ir trietilamino (0,33 ml, 2,4 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas benzonsulfonilchloridas (0,13 ml, 1,06 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišoma 1 val. Pripilama dichlormetano (100 ml), tirpalas plaunamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2 x 30 ml), vandeniu (2 x 30 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (2 x 30 ml) ir džiovinamas MgSO_4 . Nugarinus gaunama geltona alyva. Valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (100 g), medžiagos įkrovimui ir eliuavimui naudojant 5 % metanolį dichlormetane. Grynų frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunama bespalvė alyva. Gautas produktas ištirpinamas metanolyje (2 ml) ir pridedama vandenilio chlorido tirpalo etilo eterioje (1,1 M, 1,1 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min., po to sausai nugarinamas. Produktas džiovinamas vakuuminėje krosnyje (50 °C, 24 val.). Gaunamas norimas junginys (400 mg, 71 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 130-134 °C.

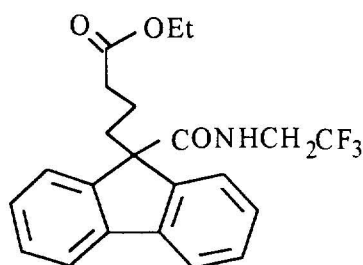
MS (ES + jonai): 586 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{31}H_{35}ClF_3N_3SO_3 \cdot 0,8 H_2O$:
 C 58,59; H 5,65; N 6,61; Cl 5,58; F 8,97
 Rasta: C 58,77; H 5,66; N 6,40; Cl 5,95; F 9,03.

171 pavyzdys



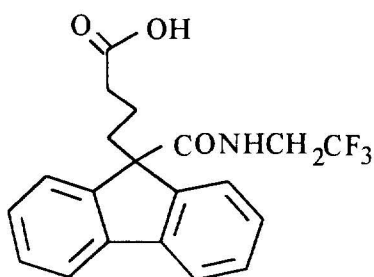
A.



Į 1,05 g (5,00 mmol) 9-fluorenkarboksirūgšties tirpalą 15 ml THF (ištrauktas oras ir prapūstas argonu tris kartus) $-10^{\circ}C$ temperatūroje per 10 min. pridedama 4,0 ml n-butillio (10,0 mmol, 2,5 M tirpalas heksanuose). Iš pradžių susidaro tiršta suspensija, o po to geltonas tirpalas. Po 30 min. pridedama 0,75 ml (7,0 mmol) etilbrombutirato. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po 24 val. reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu, ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas. Liekana ištirpinama 15 ml dichlormetano ir, maišant kambario temperatūroje argono atmosferoje, pridedama 7,5 ml oksalilo chlorido tirpalo (2M dichlormetane, 15 mmol), o po to DMF (100 ml). Po 1 val. gautas tirpalas nugarinamas žemesnėje nei $30^{\circ}C$ temperatūroje, o liekana ištirpinama 15 ml THF. Šis tirpalas $0^{\circ}C$ temperatūroje argono atmosferoje supilamas į 2,2,2-trifluoetilamino (1,1 g, 11 mmol) tirpalą 10 ml THF. Po 1 val. reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu, ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Ekstraktai sumaišomi, džiovinami ($MgSO_4$) ir nugarinami. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per

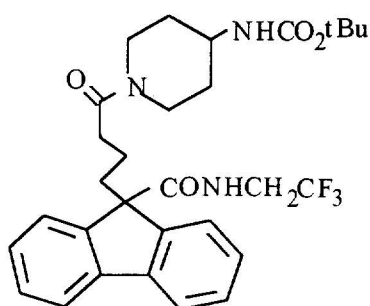
silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, eliuentas - 3:97 eteris/dichlormetanas), gaunamas norimas junginys (956 mg, 47 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 108-110 °C.

B.



Į A skyrelyje aprašyto junginio (580 mg, 1,43 mmol) tirpalą 5 ml metanolio kambario temperatūroje argono atmosferoje supilamas ličio hidroksido hidrato (130 mg, 3,0 mmol) tirpalas 5 ml vandens. Reakcijos mišinys maišomas 14 val., o po to dalinai nugarinamas, kad būtų pašalintas metanolis. Reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4), ir nugarinus gaunamas norimas junginys (540 mg), kuris yra balta kieta medžiaga. Jis naudojamas tolimesnėje stadijoje be papildomo valymo.

C.



Į B skyrelyje aprašyto junginio (530 mg, 1,41 mmol), 10 pavyzdžio B skyrelyje aprašyto amino (280 mg, 1,41 mmol) ir HOEt (210 mg, 1,5 mmol) tirpalą 5 ml THF kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama DCC (295 mg, 1,43 mmol). Po 15 val. reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu, ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Ekstraktai sumaišomi, plaunami vieną kartą vandeniu, vieną kartą sočiu natrio bikarbonato tirpalu, džiovinami (Na_2SO_4) ir nugarinami. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, eliuentas - 1:2 etilacetatas/dichlormetanas), gaunamas norimas junginys (625 mg, 79 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 90-92 °C.

MS (elektronų srautas, - jonai) m/e 558 (M-H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{30}H_{36}F_3N_3O_4 \cdot H_2O$:
C 62,38; H 6,63; N 7,27; F 9,87
Rasta: C 62,41; H 6,24; N 7,14; F 9,78.

172 pavyzdys

***cis*-9-[4-[4-[(2-Fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluorenkarboksamidas (N-oksidas)**

Į 32 pavyzdyje aprašyto laisvo amino (290 mg, 0,452 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje lėtai per 5 min. pridedamas 3-chlorperoksibenzoinės rūgšties (80-85 %) (82 mg, 0,407 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (1,5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 10 min., po to pridedama sotaus vandeninio $NaHCO_3$ (1 ml). Reakcijos mišinys intensyviai maišomas 0 °C temperatūroje 1 val., praskiedžiamas CH_2Cl_2 (10 ml), plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu (5 ml) ir džiovinamas Na_2SO_4 . Nugarinus gaunama 320 mg baltos putų pavidalo medžiagos, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (50 g), eliuuojant nuo 3 % iki 5% MeOH/ CH_2Cl_2 laipsnišku gradientu. Gaunamas norimas junginys (74 mg, 25 %), kuris yra balta putų pavidalo kieta medžiaga.

MS (ES, + jonai) m/z 658 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{38}H_{38}F_3N_3O_4 \cdot H_2O$:
C 67,54; H 5,97; N 6,22; F 8,43
Rasta: C 67,61; H 5,65; N 6,18; F 8,21.

173 pavyzdys

9-[4-[4-[(2-Fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]-4-oksobutil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

171 pavyzdyje aprašyto junginio (2,00 g, 3,59 mmol) tirpalas 10 ml 4N vandenilio chlorido dioksane maišomas 3 val., apsaugojus nuo drėgmės kalcio chlorido džiovinimo vamzdeliu. Tirpalas nugarinamas 30 °C temperatūroje, ir gauta medžiaga ištirpinama 10 ml dichlormetano. Į pusę šio tirpalo (pagal masę), atšaldyto iki -10 °C, argono atmosferoje pridedama trietilamino (0,75 ml, 5,4 mmol), o po to per 10 min. pridedama 500 mg 2-

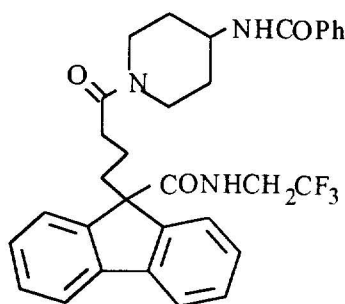
fenoksibenzoilchlorido (2,15 mmol). Po 1 val. reakcija stabdoma sočiu natrio bikarbonato tirpalu, ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, eliuentas - 1:9 heksanai/etilacetatas) ir perkristalinus iš etilacetato/heksanų, gaunamas norimas junginys (745 mg, 63 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 96-98 °C.

MS (ES, + jonai) m/z 656,3 (M+H), 673,3 (M+NH₄).

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:
C 67,74; H 5,69; N 6,24; F 8,46.
Rasta: C 67,84; H 5,61; N 6,00; F 8,63.

174 pavyzdys



171 pavyzdyje aprašyto junginio (2,00 g, 3,59 mmol) tirpalas 10 ml 4N vandenilio chlorido dioksane maišomas 3 val., apsaugojus nuo drėgmės kalcio chlorido džiovinimo vamzdeliu. Tirpalas nugarinamas 30 °C temperatūroje, ir gauta medžiaga ištirpinama 10 ml dichlormetano. Į pusę šio tirpalo (pagal masę), atšaldyto iki -10 °C, argono atmosferoje pridedama trietilamino (0,75 ml, 5,4 mmol), o po to per 10 min. pridedama 500 mg 2-fenoksibenzoilchlorido (2,15 mmol). Po 1 val. reakcija stabdoma sočiu natrio bikarbonato tirpalu, ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, eliuentas - 1:9 heksanai/etilacetatas) ir perkristalinus iš etilacetato/heksanų, gaunamas norimas junginys (725 mg, 71 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 204-206 °C.

MS (ES, + jonai) m/z 437 (M-CF₃CH₂NHCO), 562 (M-H).

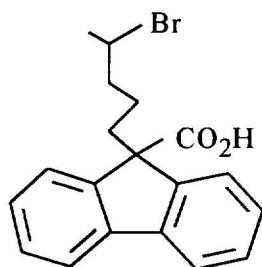
Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$:
C 68,19; H 5,72; N 7,46; F 10,11.

Rasta: C 68,14; H 5,73; N 7,40; F 10,33.

175 pavyzdys

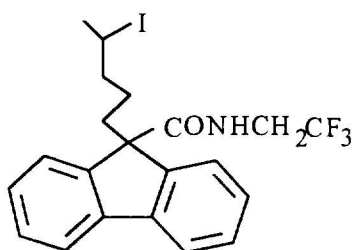
9-[4-[4-[[[(1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]pentil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

A.



Į 2,50 g (11,9 mmol) 9-fluorenkarboksirūgšties tirpalą 25 ml THF (ištrauktas oras ir prapūstas argonu tris kartus) argono atmosferoje -10°C temperatūroje per 10 min. pridedama 10,0 ml n-butilličio (25,0 mmol, 2,5 M tirpalas heksanuose). Iš pradžių susidaro tiršta suspensija, o po to geltonas tirpalas. Po 40 min. pridedama 2,05 ml (15,0 mmol) 1,4-dibrompentano. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po 60 val. reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu, ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Liekana trinama etilacetate/heksanuose, ir gaunamas norimas junginys (3,72 g, 87 %), kuris yra balta kietą medžiaga.

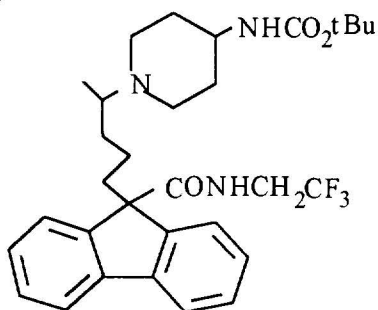
B.



Į maišomą 1,80 g (apie 5,0 mmol) A skyrelyje aprašyto junginio tirpalą 10 ml dichlormetano kambario temperatūroje argono atmosferoje, pridedama 0,65 ml oksalilo chlorido (7,5 mmol), o po to DMF (100 ml). Po 1 val. gautas tirpalas nugarinamas žemesnėje nei 30°C temperatūroje, o liekana ištirpinama 15 ml THF. Šis tirpalas 0°C temperatūroje argono atmosferoje supilamas į 2,2,2-trifluoretilamino hidroklorido (820

mg, 6,0 mmol) ir 2,1 ml trietilamino (15 mmol) tirpalą 20 ml dichlormetano. Po 1 val. reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu, ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir nugarinami. Nevalytas produktas ištirpinamas 25 ml 2-butanono, pridedama 7,7 g (52 mmol) natrio jodido ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu argono atmosferoje 48 val. Tirpalas atšaldomas, nugarinamas, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir 10 % natrio bisulfito tirpalo. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, eliuentas - 3:7 heksanai/dichlormetanas), gaunamas norimas junginys (1,42 g, 58 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 102-106 °C.

C.



B skyrelyje aprašyto junginio (1,27 g, 2,60 mmol), 10 pavyzdžio B skyrelyje aprašyto amino (680 mg, 3,38 mmol) ir kalio karbonato (420 mg, 3,0 mmol) tirpalas 5 ml DMF argono atmosferoje pašildomas iki 50 °C. Po 15 val. reakcija stabdoma vandeniu, nudekantuojuama ir alyvos pavidalo liekana ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Ekstraktai sumaišomi, plaunami vieną kartą vandeniu, vieną kartą sočiu natrio bikarbonato tirpalu, džiovinami (Na_2SO_4) ir nugarinami. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, eliuentas - 1:99 metanolis/etilacetatas), gaunamas norimas junginys (1,20 g, 82 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

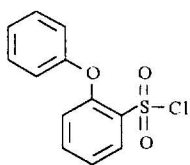
Lyd. temp.: 58-60 °C.

MS (ES_2 , + jonai) m/e 560,3 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$:
 C 66,00; H 7,24; N 7,45; F 10,18.
 Rasta: C 66,00; H 7,14; N 7,60; F 10,39.

9-[4-[4-[[2-Fenoksifenil)sulfonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

Į 2-fenoksianilino (5,0 g, 27,0 mmol) tirpalą konc. HCl (20 ml) ir ledinėje acto rūgštyje (6 ml) -10 °C temperatūroje lašinamas natrio nitrito (2,01 g, 29,2 mmol) tirpalas vandenyje (3,5 ml) tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau -5 °C. Mišinys maišomas -5 °C temperatūroje 1 val. Baigus diazotinimą, per ledinę acto rūgštį (15 ml) leidžiamos sieros dioksido dujos, kol tirpalas prisotinamas. Tada pridedama vario chlorido (0,75 g) ir leidžiama toliau sieros dioksidas tol, kol geltonai žalia suspensija pasidaro mėlynai žalia (30 min.). Tada mišinys atšaldomas iki 10 °C ir per 15 min. sulašinamas tirpalas, kuriame yra diazonio druska. Žalios spalvos reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros, pamaišomas dar 30 min. iš supilamas į ledinį vandenį (300 ml). Pridedama etilacetato (200 ml), ir organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (2 x 100 ml), sočiu natrio bikarbonato tirpalu (6 x 100 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (2 x 100 ml) ir džiovinamas MgSO₄. Nugarinus, gaunamas mišinys, turintis



(2,5 g, 36 %), kuris yra ruda alyva.

Pagal 480 pavyzdyje aprašytą metodiką aukščiau duotas sulfonilchloridas (2,5 g, 9,3 mmol) veikiamas 36 pavyzdžio D skyrelyje aprašytu aminu (0,62 g, 1,2 mmol), o po to apdorojama HCl ir gaunamas norimas junginys (210 mg, 26 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 142-146 °C.

MS (ES + jonai): 678 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₇H₃₉ClF₃N₃SO₄ · 0,4 H₂O:

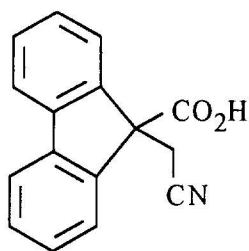
C 61,60; H 5,56; N 5,82; Cl 4,91; S 4,44; F 7,90.

Rasta: C 61,67; H 5,55; N 5,62; Cl 4,66; S 4,31; F 7,95.

177 pavyzdys

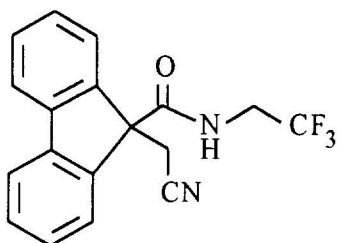
[1-[[[2-[9-[[2,2,2-Trifluoretil)amino]karbonil]-9-H-fluoren-9-il]etil]amino]karbonil]-4-piperidinil]karbamo rūgšties 1,1-dimetiletilo esteris

A.



Į 9-fluorenkarboksirūgšties (10,5 g, 50 mmol) tirpalą THF (500 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje per 15 min. sulašinamas n-butillio (44 ml, 2,5 M tirpalas heksanuose, 110 mmol). Tamsiai geltonas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 30 min., po to per 3 min. sulašinamas chloracetonitrilas (3,8 ml, 60 mmol). Tamsiai oranžinis reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 10 min., sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 3 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas H₂O (250 ml) ir Et₂O (250 ml) ir sukonzentruojamas vakuume iki 300 ml. Pridedama vandens (200 ml) ir CH₂Cl₂ (500 ml). Mišinys parūgštinamas 1N HCl iki pH 1,85 ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (6 x 250 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami MgSO₄, nufiltruojama ir sukonzentravus vakuume, gaunamas negrynas kietas norimas junginys (10,45 g, 76,7 %).

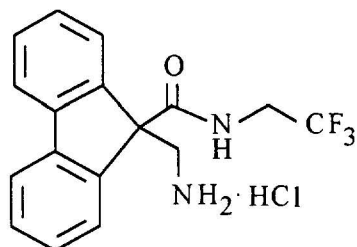
B.



Į A skyrelyje aprašyto junginio (6,7 g, 26,9 mmol, išdžiovinto koncentruojant su THF/toluenu) ir DMF (102 ml, 1,36 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (80 ml) N₂ atmosferoje pridedama oksalilchlorido (20,5 ml, 2,0 M tirpalas CH₂Cl₂, 40,6 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,5 val., koncentruojamass vakuume, ir gaunamas negrynas chloranhidridas. Į 2,2,2-trifluoretilamino hidrochlorido (4,38 g, 32,4 mmol) suspensiją CH₂Cl₂ (50 ml) 0 °C temperatūroje N₂ atmosferoje pridedama trietilamino (11,3 ml, 81,0 mmol). Gauta tiršta suspesija maišoma 0 °C temperatūroje 5 min. ir po to per 5 min. sulašinamas nevalyto chloranhidrido tirpalas CH₂Cl₂ (30 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 10 min. Įpilama dichlormetano (100 ml), ir tirpalas plaunamas 1N HCl (2x 80 ml) ir sočiu NaHCO₃ (80 ml), džiovinamas Na₂SO₄,

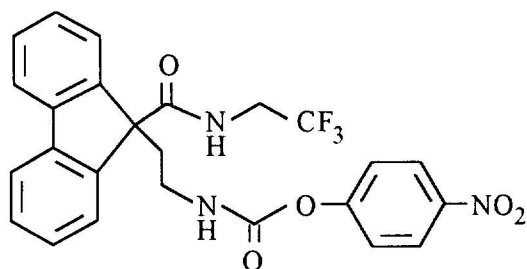
nufiltruojamas ir sukonzentravus vakuume, gaunama 8,3 g kietos putų pavidalo medžiagos. Ši medžiaga sumaišoma su kitos serijos nevalyta medžiaga (4,4 g), ir mišinys valomas sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (1200 ml), eliuuojant CH_2Cl_2 . Gaunamas norimas junginys (10,5 g, 83,3 %), kuris yra kieta medžiaga.

C.



B skyrelyje aprašyto junginio (4,5 g, 13,6 mmol) tirpalas absoliučiam etanolyje (400 ml)/ CHCl_3 (7 ml) hidrinamas, esant 50 psi slėgiui ir 10 % Pd/C (2,1 g), 3 dienas. Katalizatorius nufiltruojamas per nailono 66 filtrą, ir sukonzentravus filtratą vakuume, gaunamas kietas negrynas norimas junginys (4,8 g).

D.



I C skyrelyje aprašyto nevalyto junginio (4,0 g) ir piridino (3,5 ml, 43,4 mmol) tirpalą THF (80 ml) kambario temperatūroje supilamas 4-nitrofenilchloroformato (1,46 g, 7,22 mmol) tirpalas THF (25 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, koncentruojamas vakuume THF pašalinti ir praskiedžiamas EtOAc (700 ml). EtOAc plaunamas 5 % NaHCO_3 (4 x 50 ml), H_2O (4 x 50 ml), 0,2N HCl (5 x 50 ml), H_2O (2 x 40 ml), sočiu NaCl tirpalu (40 ml) ir džiovinamas Na_2SO_4 . Nugarinus gaunama 3,1 g putų pavidalo medžiagos, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (500 ml), eliuojant EtOAc/heksanu (20:80 iki 35:75). Gauamas orimas junginys (1,59 g, 41,6 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga (lyd. temp.: 138-140 °C).

E. 1-[[[2-[9-[[2,2,2-Trifluoretil)amino]karbonil]-9-H-fluoren-9-

il]etil)amino]karbonil]-4-piperidinil]karbamo rūgšties 1,1-dimetiletilo esteris

I D skyrelyje aprašyto junginio (1,59 g, 3,18 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (30 ml) N_2 atmosferoje pridedamas 10 pavyzdžio B skyrelyje aprašyto esterio (1,27 g, 6,36 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (20 ml), o po to 4-dimetilaminopiridinas (56 mg, 0,46 mmol). Pamašius per naktį kambario temperatūroje, reakcijos mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 (50 ml), plaunamas 0,1N NaOH (3 x 40 ml), H_2O (2 x 40 ml), 1 % KHSO_4 (2 x 40 ml), H_2O (40 ml), 5 % aHCO_3 (2 x 40 ml), H_2O (40 ml), sočiu NaCl (40 ml) ir džioviamas Na_2SO_4 . Nugarius CH_2Cl_2 , gaunama 1,8 g putų pavidalo medžiagos, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (100 ml), eliuuojant EtOAc/heksanu (60:40 iki 100:0). Gaunamas norimas junginys (1,43 g, 80,1 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 77-80 °C.

MS (ESI + jonai): m/z 561 (M+H), 1121 (2M+H); (-jonas) 559 (M-H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 + 0,15 \text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0,4 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$:

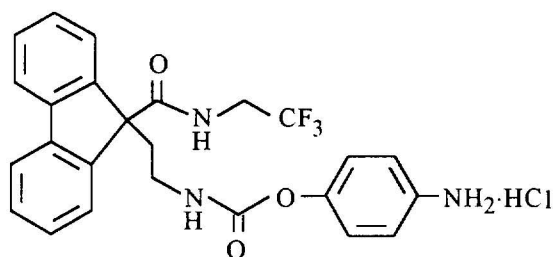
C 60,69; H 6,38; N 9,21; F 9,36.

Rasta: C 60,83; H 6,36; N 9,29; F 9,61.

178 pavyzdys

9-[2-[[[4-(Benzoilamino)-1-piperidinil]karbonil]amino]etil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

A.



I 177 pavyzdyje aprašyto junginio (1,1 g, 1,97 mmol) tirpalą THF (4 ml) pridedama 4 HCl dioksane (9 ml, 36,4 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val., nugarinamas vakuume, po to nugarinamas pridedant dioksano (3 x 10 ml), ir gaunamas nevalytas norimas junginys (1,46 g), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga.

B. 9-[2-[[[4-(Benzoilamino)-1-piperidinil]karbonil]amino]etil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

I A skyrelyje aprašyto nevalyto junginio (730 mg, 0,98 mmol) ir trietilamino (615 ml, 4,41 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas benzoilchloridas

(172 ml, 1,47 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 0 °C temperatūroje 30 min. ir praskiedžiamas CH₂Cl₂ (30 ml). Tirpalas plaunamas 0,1N NaOH (2 x 40 ml), H₂O (40 ml), 0,2N HCl (2 x 40 ml), H₂O (40 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (40 ml), džiovinamas MgSO₄, ir sukonzentravus gaunama balta kieta medžiaga (1,6 g). Išvalius šią kietą medžiagą per silikagelį (100 ml), eliuuojant 5 % metanolio dichlormetane, gaunamas norimas junginys (427 mg, 77,2 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 220-222 °C.

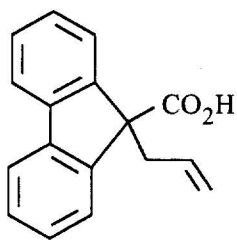
MS (ESI + jonai): m/z 565 (M+H), 582 (M+NH₄); (-jonas) 563 (M-H).

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₁H₃₁F₃N₄O₃:
C 65,95; H 5,53; N 9,92; F 10,09.
Rasta: C 65,80; H 5,41; N 9,84; F 9,98.

179 pavyzdys

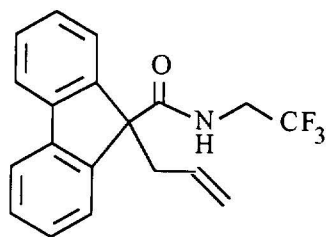
4-[[[(1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinkarboksirūgšties 2-[9-[[[(2,2,2-trifluoretil)amino]karbonil]-9H-fluoren-9-il]etilo esteris

A.



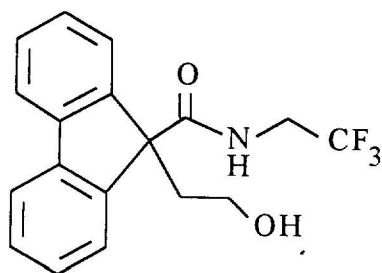
Į maišomą 9-fluorenkarboksirūgšties (8,41 g, 40 mmol) tirpalą sausame THF (400 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje per 15 min. sulašinamas n-butilličio (35,2 ml, 2,5 M tirpalas heksane, 88 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 15 min., po to per 15 min. sulašinama 4,2 ml (48,5 mmol) alilo bromido. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 15 min., ir kambario temperatūroje 1 val., po to reakcija stabdoma pridėdant vandens (80 ml). THF nugarinamas vakuume, o vandeninis mišinys ekstrahuojamas eteriu (2 x 100 ml). Ant vandeninio sluoksnio užpilama CH₂Cl₂ (150 ml), po to parūgštinama 1N HCl (pH < 2). Po ekstrakcijos, vandeninis sluoksnis dar ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), ir sumaišyti CH₂Cl₂ ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami MgSO₄, ir sukonzentravus, gaunamas norimas junginys (9,41 g, 94 %), kuris yra amorfinė kieta medžiaga.

B.



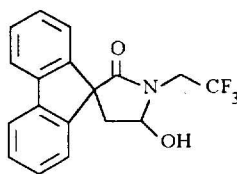
A skyrelyje aprašytas junginys (9,30 g) džiovinamas nugarinant vakume iš sauso THF ir sauso tolueno mišinio (2 x). Į maišomą šios rūgšties tirpalą 100 ml sauso CH_2Cl_2 ir 142 ml DMF azoto atmosferoje atsargiai pridedama 28 ml 2,0 M oksalilo chlorido tirpalo CH_2Cl_2 (55,8 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,5 val., sukonzentruojamas vakuume, o po to džiovinamas, esant 0,5 mm slėgiui 1 val., ir gaunamas nevalytas A skyrelyje aprašytos rūgšties chloranhidridas. Į maišomą 6,04 g (44,6 mmol) 2,2,2-trifluoretilamino hidrochlorido suspensiją 75 ml sauso CH_2Cl_2 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama trietilamino (15,6 ml, 112 mmol). Suspensija maišoma 0 °C temperatūroje 10 min, o po to, išlaikant reakcijos mišinio temperatūrą < 12 °C, per 10 min. supilamas nevalyto chloranhidrido tirpalas 35 ml CH_2Cl_2 . Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 15 min. ir kambario temperatūroje 1 val., po to praskiedžiamas 150 ml CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 plaunamas 1N HCl (2 x 75 ml), vandeniu (180 ml), 5 % NaHCO_3 (120 ml) ir vandeniu (2 x 180 ml), džiovinamas (Na_2SO_4), ir sukonzentravus gaunama liekana (12,67 g). Išvalius šią liekaną chromatografuojant per 500 g silikagelio, gaunama 10,74 g (87 %) norimo junginio, kuris yra amorfinė kieta medžiaga. Lyd. temp.: 84-86 °C.

C.



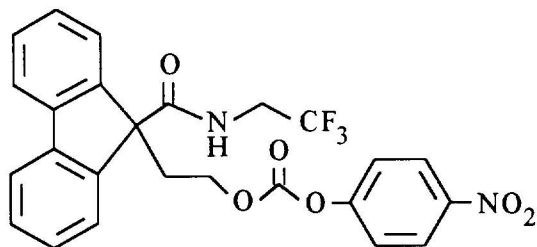
Į maišomą 5,30 g B skyrelyje aprašyto junginio tirpalą 80 ml sauso CH_3OH -55 °C temperatūroje 1 val. leidžiamas ozonas (deguonyje). Per reakcijos mišinį 10 min. -55 °C temperatūroje leidžiamas dujinis azotas, o po to mišinys sušildomas iki -30 °C. Supilamas NaBH_4 (908 mg, 24 mmol) tirpalas 20 ml 50 %-nio CH_3OH , atšaldytas iki 0 °C, ir reakcijos

mišinys maišomas $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 70 min. Šaldymo vonia nuimama, mišinys parūgštinamas iki $\text{pH} < 2$ (3N HCl) ir koncentruojama, norint pašalinti CH_3OH . Liekana paskirstoma tarp EtOAc ir vandens, ir EtOAc plaunamas vandeniu (4 x), džiovinamas (Na_2SO_4), ir sukonzentravus gaunama liekana (6,67 g). Chromatografuojant šią liekaną per 475 g silikagelio, eliuentu naudojant heksaną-EtOAc (6:4), o po to heksaną-EtOAc (1:1), gaunama 2,77 g (49 %) norimo junginio, kuris yra amorfinė kieta medžiaga. Iš pradinių



eliuavimo frakcijų gaunama 1,97 g junginio

D.



I maišomą 1,34 g (4 mmol) C skyrelyje aprašyto junginio ir 0,97 ml (12 mmol) sauso piridino tirpalą 15 ml sauso CH_2Cl_2 kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 4-nitrofenilchloroformato (1,2 g, 6 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 20 min. kambario temperatūroje, o po to praskiedžiamas CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 tirpalas plaunamas 5 % NaHCO_3 (4x), vandeniu, praskiesta HCl (2x) ir vandeniu (3x), džiovinamas (Na_2SO_4), ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kaip putų pavidalo liekana (2,30 g).

E. 4-[[[(1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinkarboksirūgšties 2-[9-[(2,2,2-trifluoretil)amino]karbonil]-9H-fluoren-9-il]etilo esteris

I maišomą 2,29 g pagaminto D skyrelyje aprašytu būdu junginio tirpalą 30 ml sauso CH_2Cl_2 kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 4-Boc-aminopiperidino (1,58 g, 7,90 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val, po to praskiedžiamas CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 tirpalas plaunamas praskiestu NaOH (2x), vandeniu (2x), praskiestu KHSO_4 (2x) ir vandeniu (3x), džiovinamas (Na_2SO_4), ir sukonzentravus gaunama 2,63 g alyvos pavidalo liekanos. Chromatografuojant šią liekaną per 230 g silikagelio, eliuuojant heksanu-EtOAc (6:4), po to perkristalinant iš EtOAc-heksano, gaunama 2,07 g (94 %) norimo junginio.

Lyd. temp.: 120-122 °C.

MS (ESI-NH₃ + jonai): 562 (M+H), 579 (M+NH₄); (-jonas) 560.

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₉H₃₄F₃N₃O₅ · 0,5 CH₃CO₂C₂H₅:

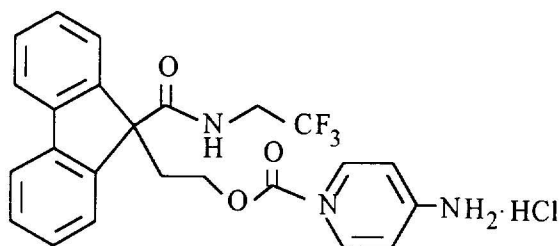
C 61,48; H 6,32; N 6,94; F 9,41.

Rasta: C 61,25; H 6,39; N 6,85; F 9,42.

180 pavyzdys

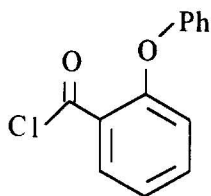
4-[(2-Fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinkarboksirūgšties 2-[9-[(2,2,2-trifluoretil)amino]karbonil-9H-fluoren-9-il]etilo esteris

A.



Į 179 pavyzdyje aprašyto junginio (898 mg, 1,6 mmol) tirpalą 3 ml sauso THF argono atmosferoje kambario temperatūroje pridedama 6 ml 4N HCl dioksane (25 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val, po to laikomas per naktį 5 °C temperatūroje. Mišinys nugarinamas vakuume, po to nugarinamas pridedant sauso dioksano (2 x 5 ml), džiovinamas vakuume, esant 0,5 mm slėgiui, 2 val., ir gaunamas negrynas norimas junginys, kuris yra amorfinė liekana.

B.



Į 428 mg (2,0 mmol) 2-fenoksibenzoinės rūgšties ir 10 ml DMF 4 ml sauso CH₂Cl₂ 0 °C temperatūroje azoto atmosferoje pridedama 1,5 ml 2,0 M oksalilchlorido CH₂Cl₂ (3,0 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,5 val., sukonzentruojamas vakuume ir džiovinamas, esant 0,5 mm slėgiui, 1 val. Gaunamas negrynas norimas chloranhidridas, kuris yra gelsva alyva. Ši alyva ištirpinama 3,2 ml CH₂Cl₂.

C. 4-[(2-Fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinkarboksirūgšties 2-[9-[(2,2,2-trifluoretil)amio]karbonil-9H-fluoren-9-il]etilo esteris

Į pusę A skyrelyje aprašytos nevalytos medžiagos (apie 0,8 mmol) 4 ml sauso CH_2Cl_2 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama 0,46 ml (4 mmol) trietilamino. Tirpalas pamaišomas 0 °C temperatūroje 5 min., po to pridedama 2 ml B skyrelyje aprašyto junginio, ištirpinto 3,2 ml CH_2Cl_2 , tirpalo (apie 1,2 mmol nevalyto B skyrelyje aprašyto junginio). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2,5 val., po to praskiedžiamas CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 tirpalas plaunamas praskiestu NaOH (2x), vandeniu (2x), praskiestu HCl (2x) ir vandeniu (3x), džiovinamas (Na_2SO_4), ir sukonzentravus gaunama tiršta alyva (577 mg). Chromatografiškai išvalius šią alyvą per 45 g silikagelio, eliuentu naudojant heksaną-EtOAc (1:1), gaunama 414 mg norimo junginio (79 %), kuris yra putų pavidalo medžiaga.

Lyd. temp.: 68-73 °C.

MS (ESI- NH_3 + jonai): 658 (M+H), 675 (M+ NH_4).

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,2 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$:

C 67,23; H 5,31; N 6,22; F 8,44.

Rasta: C 67,04; H 5,20; N 6,18; F 8,70.

181 pavyzdys

9-[4-[4-[(2-Fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]pentil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

175 pavyzdyje aprašyto junginio (1,25 g, 2,23 mmol) tirpalas 10 ml 4N vandenilio chlorido dioksane, apsaugojus nuo drėgmės kalcio chlorido džiovinimo vamzdeliu, maišomas 3 val. Tirpalas nugariamas 30 °C temperatūroje, ir gauta kieta medžiaga ištirpinama dichlormetane, kad bendras tirpalo tūris būtų 20,0 ml. Į 10 ml šio maišomo tirpalo (apie 1,12 mmol), atšaldyto iki -10 °C, argono atmosferoje pridedama trietilamino (0,4 ml, 2,9 mmol), o po to per 10 min. 2-fenoksibenzoilchlorido (320 mg, 1,38 mmol) tirpalas 10 ml dichlormetano. Po 1 val. reakcija stabdoma sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir ekstrahuojama du kartus etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu (5 x 20 cm kolonėlė, eliuentas - etilacetatas), gaunama bespalvė alyva (603 mg, 77 %). Ši alyva ištirpinama 5 ml etilacetato ir tada pridedama 0,25 ml 4N HCl dioksane. Pilamas eteris, kol susidaro lipnios nuosėdos. Nudekantavus ir išdžiovinus vakuume, gaunamas norimas junginys (650 mg), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 136-138 °C.

MS (ES+ jonai): m/e 654 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{39}H_{40}F_3N_3O_3 + HCl + H_2O$:
C 65,95; H 6,10; N 5,92; F 8,02; Cl 4,99.
Rasta: C 65,87; H 6,08; N 5,92; F 7,96; Cl 5,13.

182 - 187 pavyzdžiai

Pagal aukščiau duotuose pavyzdžiuose aprašytas metodikas pagaminti dar ir tokie junginiai:

182 pavyzdys

9-[2-[[[4-[(2-Fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]karbonil]amino]etil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas

Lyd. temp.: 84-87 °C.

MS (ESI + jonas): 657 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{37}H_{35}F_3N_4O_4 + 0,2 CH_2Cl_2 + 0,1 CH_3CO_2C_2H_5$:
C 66,17; H 5,35; N 8,21; F 8,35.
Rasta: C 66,14; H 5,29; N 8,13; F 8,47.

183 pavyzdys

4-(Benzoil)amino]-1-piperidinil]karboksirūgšies 2-[9-[(2,2,2-trifluoretil)amino]karbonil]-9H-fluoren-9-il]etilo esteris

Lyd. temp.: 75-85 °C.

MS (ESI-NH₃ + jonai): 566 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{31}H_{30}F_3N_3O_4 + 0,2 CH_3CO_2C_2H_5 + 0,25 H_2O$:
C 64,99; H 5,51; N 7,04; F 9,70.
Rasta: C 64,77; H 5,45; N 7,15; F 10,10.

184 pavyzdys

9-[4-[4-(Benzoil)amino]-1-piperidinil]pentil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

Lyd. temp.: 130-132 °C.

MS (ES + jonai): m/z 564 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{33}H_{36}F_3N_3O_2 + HCl + H_2O$:
C 64,12; H 6,36; N 6,80; F 9,22; Cl 5,74.

Rasta: C 64,17; H 6,27; N 6,60; F 9,65; Cl 5,65.

185 pavyzdys

9-[4-[4-[(1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-tioksanten-9-karboksamidas

Lyd. temp.: 76-79 °C.

MS (ES + jonai, NH₃): m/z 578 (M+H).

186 pavyzdys

9-[4-[4-(Benzoilamino)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-tioksanten-9-karboksamidas

Lyd. temp.: 167-169 °C.

MS (ES + jonai, NH₃): m/z 582 (M+H).

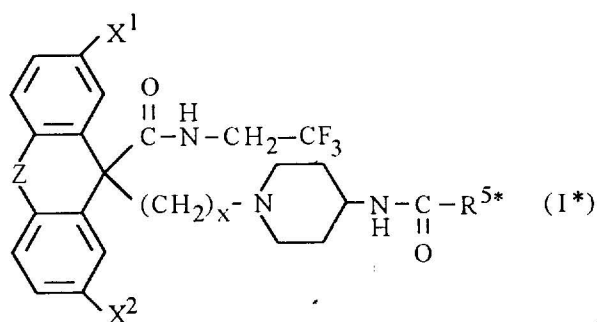
187 pavyzdys

9-[4-[4-[(2-Fenoksifenil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-tioksanten-9-karboksamidas

Lyd. temp.: 164-166 °C.

MS (ES + jonai, NH₃): m/z 674 (M+H).

Pagal šį išradimą pateikiama kita tinkamų junginių klasė, kurie yra MTP inhibitoriai, ir kurių struktūrinė formulė yra I*:



kurioje Z yra jungtis, O arba S;

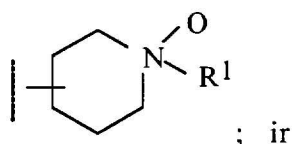
X¹ ir X², nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba halogenas, geriausia F;

x yra sveikas skaičius nuo 2 iki 6, geriausia nuo 3 iki 5, o (CH₂)_x grupėje gali būti 1,

2 arba 3 pakaitai, kurie yra tokie patys arba skirtingi, ir yra alkilas arba halogenas; ir

R^{5*} yra heteroarilas, arilas, heterocikloalkilas arba cikloalkilas, ir kiekvienoje R^{5*} grupėje gali būti 1, 2, 3 arba 4 pakaitai, kurie gali būti tokie patys arba skirtingi, tokie kaip nurodyta toliau;

įskaitant I formulės piperidino N-oksidas, t.y.

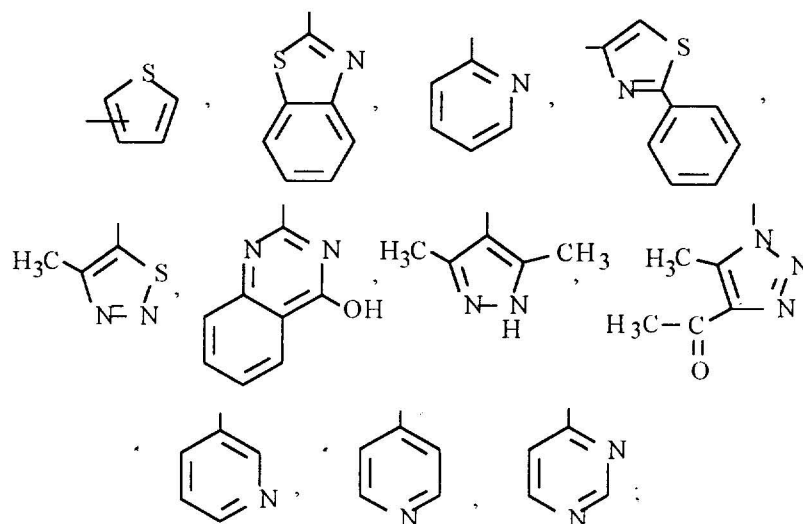


įskaitant farmaciškai tinkamas jų druskas, tokias kaip šarminių metalų druskos, pvz. ličio, natrio arba kalio, žemės šarminių metalų druskas, pvz. kalcio arba magnio, o taip pat cinko arba aliuminio, bei kitų katijonų, pvz. amonio, cholio, dietanolamino, etilendiamino, t-butilamino, t-oktilamino, dehidroabietilamino, o taip pat farmaciškai tinkamus anijonus, tokius kaip chloridas, bromidas, jodidas, tartratas, acetatas, metansulfonatas, maleatas, sukcinatas, glutaratas, ir gamtinių aminorūgščių, tokių kaip argininas, lizinas, alaninas ir pan., druskas bei esterius, kaip vaisto pirmtakus.

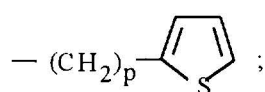
R^{5*} grupėje gali būti 1, 2, 3 arba 4 pakaitai, tokie kaip

(1) halogenas, pvz., Cl, F, CF_3 ir I,

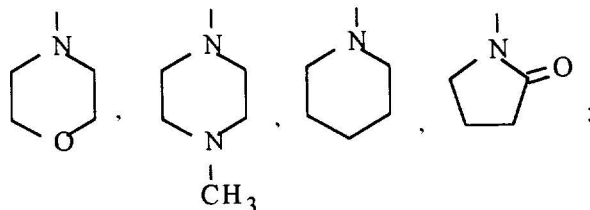
(2) heteroarilas, toks kaip monociklinė arba biciklinė sistema, kurioje yra 1, 2 arba 3 heteroatomai, tokie kaip S, N ir/arba O, ir kurioje yra nuo 2 iki 10 anglies atomų žiede arba žiedų sistemoje, toks kaip:



(3) heteroarilalkilas, kuriame heteroarilas yra toks, kaip parodyta aukščiau, pvz.



(4) cikloheteroalkilas, kuriame yra 1, 2 arba 3 heteroatomai, tokie kaip N, S arba O, monociklinėje arba biciklinėje sistemoje, toks kaip:



(5) alkilas;

(6) arilas, toks kaip fenilas, kuriame yra pakaitų, tokių kaip (a) halogenas, (b) alkilas, (c) CF_3O , (d) alkoksigrupė, (e) $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, (f) CF_3 arba (g) fenilas;

(7) alkilaminogrupė, tokia kaip $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$;

(8) alkil(aril)aminogrupė, tokia kaip $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$;

(9) alkiltiogrupė, tokia kaip $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$; $-\text{S}$ -alkilas; $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

(10) alkoksigrupė, tokia kaip $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$; $-\text{O}-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; OCH_3 ;

(11) cikloalkilas, toks kaip cikloheksilas;

(12) ariloksigrupė, tokia kaip $-\text{OC}_6\text{H}_5$, ;

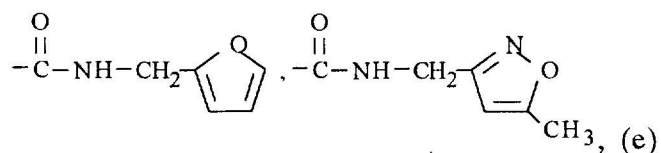
(13) aminogrupė;

(14) arilaminogrupė, tokia kaip ;

(15) ariltiogrupė, tokia kaip

(16) acilas, toks kaip (a) alkanoilas, pvz. $-\text{CO}-\text{CH}_3$, (b) alkoksikarbonilas, toks kaip

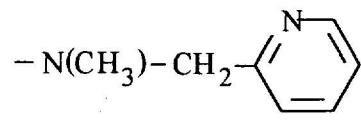
$-\text{CO}-\text{OCF}_3$, (c) aroilas, toks kaip $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$, , (d)



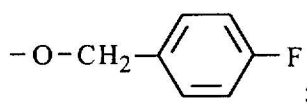
heteroarilaminokarbonilas, toks kaip

arilalkiloksikarbonilas, toks kaip $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

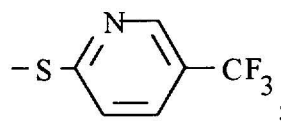
(17) ariltioalkilas, toks kaip $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$;



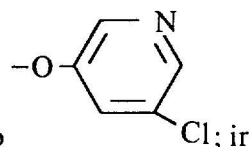
(18) heteroarilaminogrupė, tokia kaip



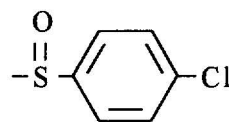
(19) arilalkoksigrupė, tokia kaip



(20) heteroariltiogrupė, tokia kaip



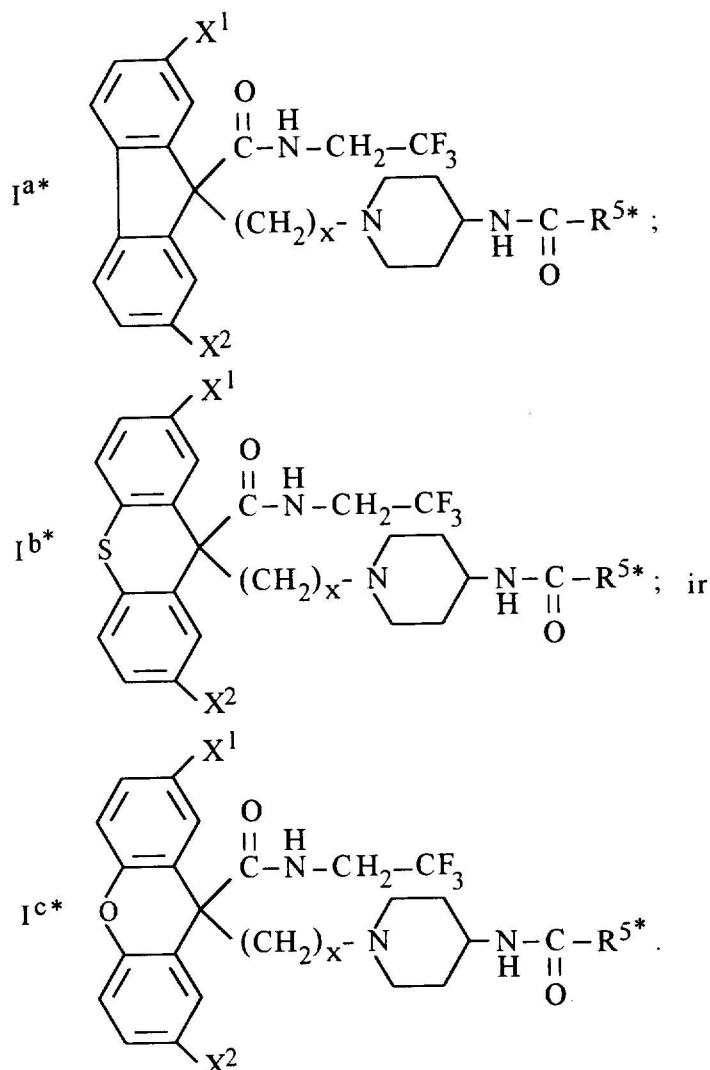
(21) heteroariloksigrupė, tokia kaip



(22) arilsulfinilo grupė, tokia kaip

Taigi, šio išradimo I* formulės junginiai yra junginiai, kurių struktūrinės formulės

yra:



Be to, šiame išradime pateikiamas aterosklerozės, pankreatito arba nutukimo profilaktikos, inhibavimo arba gydymo būdas, kuriame pacientui skiriama junginio, kurio formulė I*, toks kiekis, kuris mažina mikrosominio triglicerido pernešimo baltymo aktyvumą.

Šiame išradime taip pat pateikiamas lipidų, cholesterolio ir/arba trigliceridų kiekių serume sumažinimo būdas, arba hiperlipidemijos, hiperlipoproteinemijos, hipercholesterolemijos ir/arba hipertrigliceridemijos inhibavimo ir/arba gydymo būdas, kuriame pacientui skiriama junginio, kurio formulė I*, toks kiekis, kuris mažina mikrosominio triglicerido pernešimo baltymo aktyvumą.

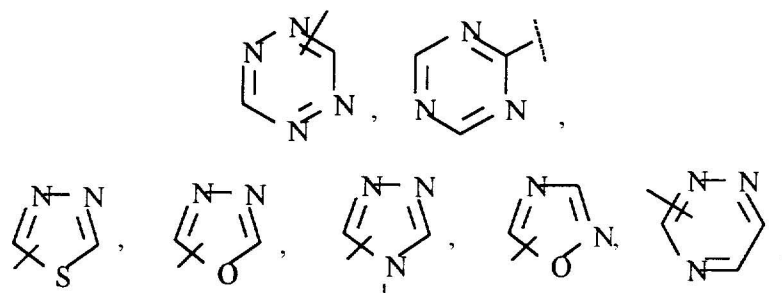
Tinkamos $(CH_2)_x$ grupės (kuriose x yra 2-6, geriau 3-5) (kuriose taip pat gali būti alkileno, alkenileno arba alkinileno grupės), kaip čia apibrėžta, gali taip pat turėti 1, 2 arba

3 pakaitus, tokius kaip alkilas arba halogenas, o taip pat gali turėti vieną iš anglies atomų grandinėje, pakeistą deguonies atomu, N-H, N-alkilu arba N-arilu.

$(CH_2)_x$ grupių pavyzdžiais yra:

-CH=CH-CH₂-, -CH₂CH=CH-, -C≡C-CH₂-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CH₂-CO-,
 -CH₂-C≡C-CH₂-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-,
 -(CH₂)₂-C(CH₃)₂-CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, CH₂CH(C₂H₅)CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-,
 -CH(C₂H₅)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂CH₂O-CO-, -CH₂CH₂NH-CO-,
 -CH₂CH₂-N(CH₃)-CO-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-CF₂-CH₂-,
 -CH₂-CHCl-CH₂-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₃)-C(CH₃)₂-,
 -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-,
 -CH(OH)-CH₂CH₂-, -CH(OCH₃)-CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂-,
 -CH₂NHCH₂-, -NHCH₂CH₂-, -(CH₂)₃-CF₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-,
 -(CH₂)₂-CHF-CH₂-, -(CH₂)₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-CH₂-,
 -(CH₂)₃-C(CH₃)₂- arba -(CH₂)₃-CH(CH₃)-

Čia naudojamas terminas "heteroarilas" (vienas arba kaip kitos grupės dalis) yra apibrėžtas aukščiau. Papildomi "heteroarilų" pavyzdžiai parodyti žemiau.



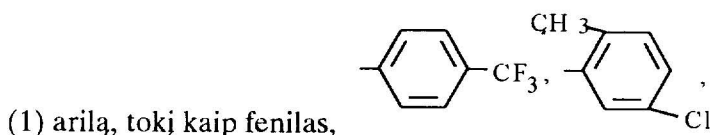
ir panašūs, ir taip pat įeina visi galimi N-oksidadai.

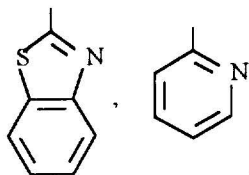
Tinkamiausi I* formulės junginiai yra tokie, kuriuose:

Z yra jungtis;

X¹ ir X² yra H;

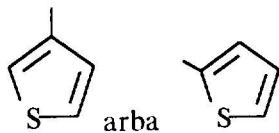
R^{5*} yra arilas, toks kaip fenilas, turintis pakaitus:





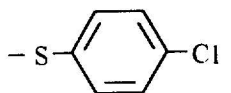
(2) heteroarilą, tokį kaip

(c) halogeną, tokį kaip Cl.



R^{5*} yra heteroarilas, toks kaip

(1) aroilas, toks kaip $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$,



(2) ariltiogrūpė, tokia kaip

ir geriau, kai R^{5*} pakaitas yra padėtyje, gretimoje prie anglies atomo, prijungto prie $-\text{CO}-$ grupės.

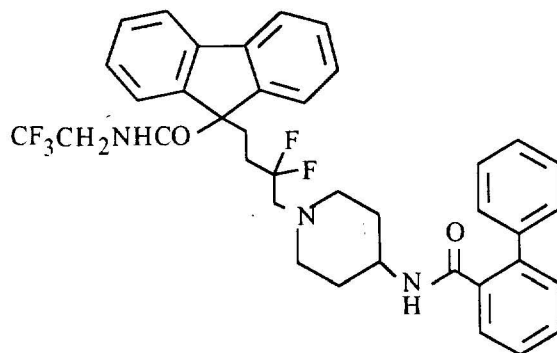
$(\text{CH}_2)_x$ yra $-(\text{CH}_2)_4-$ arba $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$.

Toliau duodami pavyzdžiai atstovauja tinkamiausius išradimo įgyvendinimo variantus. Visos temperatūros yra duodamos $^{\circ}\text{C}$, jeigu nepamėta kitaip.

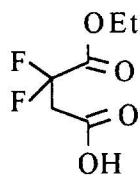
Pastaba: terminas "sparčioji chromatografija", naudojamas toliau duodamuose pavyzdžiuose, reiškia chromatografiją, vykdomą naudojant EM Industries Silica Gel 60, 230-400 mešų, esant 10-20 psi azoto slėgiui.

1* pavyzdys

9-[4-[4-([1,1-Bifenil]-4-ilkarbonil)amino]-1-piperidinil]-3,3-difluorbutil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

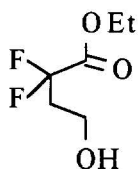


A.



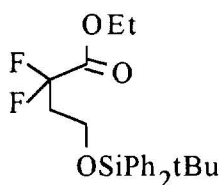
HOOC-CH₂-CF₂COOH (5,18 g, 33,6 mmol), acetilchlorido (5,2 ml) ir acto rūgšties anhidrido (5,2 ml) mišinys šildomas 50 °C temperatūroje argono atmosferoje 1 val. Mišinys atšaldomas ir nugarinamas. Liekana ištirpinama EtOH (20 ml) ir maišoma kambario temperatūroje argono atmosferoje. Po 16 val. tirpalas nugarinamas, liekana ištirpinama Et₂O, tirpalas džiovinamas (Na₂SO₄), ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (5,91 g, 97 % medžiagų balansas). Šis junginys naudojamas nevalytas.

B.



Į maišomą A skyrelyje aprašyto junginio (1,82 g, 10,0 mmol) tirpalą THF (10 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama boro-metilsulfido komplekso (1,25 ml, 13,2 mmol) dichlormetane (14 ml). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Po 24 val. reakcijos mišinys atšaldomas, pridedama metanolio (20 ml) ir vėl virinama su grįžtamu šaldytuvu. Po 1 val. didžioji dalis tirpiklių nudistiliuojama atmosferos slėgyje. Liekana nugarinama sumažintame slėgyje, ir gaunamas norimas junginys (1,45 g, 86 %), kuris yra bespalvė alyva.

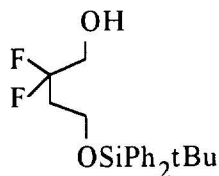
C.



Į maišomą B skyrelyje aprašyto junginio (1,40 g, 8,33 mmol) tirpalą DMF (10 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama Ph₂tBuSiCl (2,6 ml, 9,2 mmol) ir imidazolo (1,4 g, 21 mmol). Po 2 val. reakcija stabdoma vandeniu ir ekstrahuojama tris kartus eteriu. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (Na₂SO₄), ir nugarinus

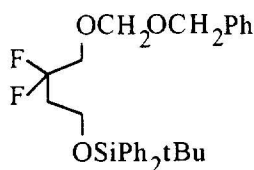
gaunama ruda alyva. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 20 cm kolonėlė, 2:7 dichlormetanas/heksanai), gaunamas norimas junginys (1,83 g, 54 %), kuris yra bespalvė alyva.

D.



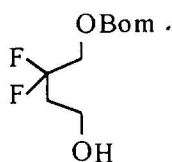
Į maišomą C skyrelyje aprašyto junginio (1,73 g, 4,26 mmol) tirpalą THF (5 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama ličio borhidrido tirpalo (1,2 ml, 2,4 mmol, 2M THF). Po 16 val. reakcijos mišinys veikiamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir ekstrahuojama tris kartus EtOAc. Organiniai ekstraktai džiovinami (Na_2SO_4), ir nugarinus gaunamas norimas junginys (1,51 g, 97 %), kuris yra bespalvė alyva. Šis junginys naudojamas tolimesnėje reakcijoje nevalytas.

E.



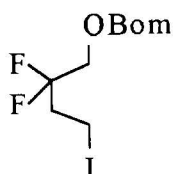
Į maišomą D skyrelyje aprašyto junginio (1,50 g, 4,12 mmol) tirpalą diizopropiletilamine (5 ml) 10 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama iš karto benziloksimetilchlorido (BomCl) (0,7 ml, 4,9 mmol). Per 10 min. pradeda darytis nuosėdos. Po 1 val. į reakcijos mišinį įpilama heksano, ir gauta suspensija plaunama 10 % druskos rūgštimi (20 ml) ir vieną kartą vandeniu. Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4), ir nugarinus gaunama gelsva alyva. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 20 cm kolonėlė, 2:3 dichlormetanas/heksanas), gaunamas norimas junginys (1,77 g, 89 %), kuris yra bespalvė alyva.

F.

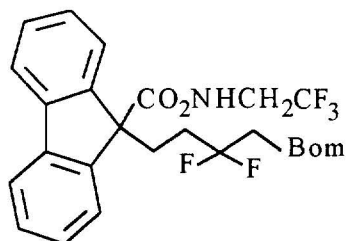


Į maišomą E skyrelyje aprašyto junginio (1,72 g, 3,55 mmol) tirpalą THF (5 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama tetrabutilamonio fluorida tirpalo

G.



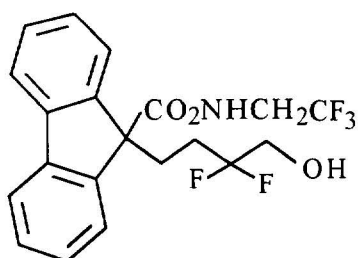
H.



Į 9-fluorenkarboksirūgšties (631 mg, 3,0 mmol) tirpalą THF (5 ml) argono atmosferoje -10 °C temperatūroje per 10 min. supilamas natrio bis(trimetilsilil)amido tirpalas (6,2 ml, 6,2 mmol, 1M THF). Gauta suspensija maišoma 60 min., o po to supilamas G skyrelyje aprašyto junginio (930 mg, 2,61 mmol) tirpalas THF (5 ml). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma toliau. Po 48 val. reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu ir ekstrahuojama du kartus EtOAc. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO₄) ir nugarinami. Alyvos pavidalo liekana ištirpinama dichlormetane (10 ml) ir kambario temperatūroje veikiama

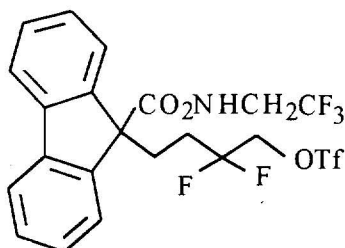
oksalilchloridu (0,52 ml, 6,0 mmol) ir DMF (0,1 ml). Po 1 val. reakcijos mišinys nugarinamas, ir liekana ištirpinama dichlormetane (5 ml). Šis tirpalas 0 °C temperatūroje argono atmosferoje per 10 min. sulašinamas į maišomą trifluoretilamino hidrochlorido (502 mg, 3,70 mmol) ir Et₃N (1,12 ml, 8 mmol) suspensiją dichlormetane (10 ml). Po 1 val. reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgšties tirpalu ir ekstrahuojama du kartus EtOAc. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO₄) ir nugarinami. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu (5 x 20 cm kolonėlė, 1 l dichlormetano, po to 5:95 eteris/dichlormetanas), gaunama CH₂=CHCF₂CH₂OBom (375 mg, 47 %) ir norimas junginys (120 mg, 9 %), kuris yra bespalvė alyva.

I.



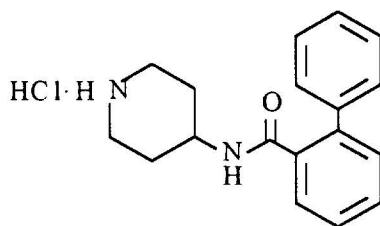
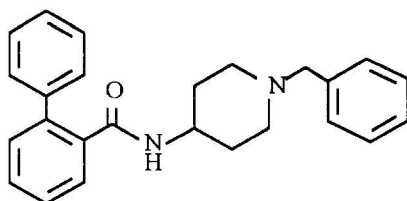
Maišoma H skyrelyje aprašyto junginio (108 mg, 0,208 mmol) ir 20 % Pg(OH)₂ ant anglies (200 mg) suspensija cikloheksene (2 ml) ir etanolyje (5 ml) virinama su grįžtamu šaldytuvu argono atmosferoje 2 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, nugarinamas, praskiedžiamas EtOAc, džiovinamas (MgSO₄) ir nufiltruojamas per 0,75 m nailono filtrą. Nugarinus gaunamas norimas junginys (53 mg, 64 %), kuris yra bespalvė alyva.

J.

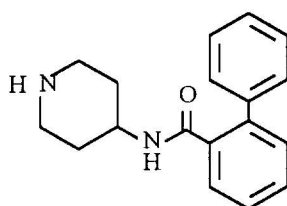


Į I skyrelyje aprašyto junginio (50,9 mg, 0,128 mmol) ir piridino (68 ml, 0,8 mmol) tirpalą dichlormetane (1 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje per 2 min. pridedama trifluormetansulfurūgšties anhidrido (40 ml, 0,15 mmol). Po 1 val. reakcija stabdoma 1M HCl ir ekstrahuojama du kartus EtOAc. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO₄), ir nugarinus gaunamas norimas junginys (68 mg, 100 %), kuris yra oranžinė kristalinė medžiaga.

K.

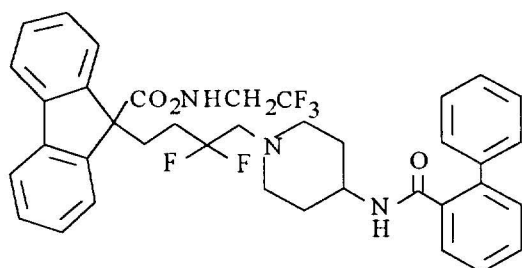
K(1)

Į 2-bifenilkarboksirūgšties (31,2 g, 160 mmol) tirpalą metileno chloride (300 ml) pridedama oksalilchlorido (21 ml, 280 mmol), o po to keli lašai DMF. Reakcijos mišinys smarkiai burbuliuoja; jis maišomas argono atmosferoje kambario temperatūroje 2 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume žemesnėje nei 25 °C temperatūroje, o liekana ištirpinama metileno chloride (250 ml). Šis tirpalas -5 °C temperatūroje sulašinamas į 4-aminobenzilpiperidino (Aldich, 25,0 g, 130 mmol) ir trietilamino (46 ml, 330 mmol) tirpalą metileno chloride (200 ml). Pabaigus lašinti, reakcijos mišinys maišomas šioje temperatūroje 30 min. Tada mišinys plaunamas du kartus vandeniu ir vieną kartą sočiu natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4), ir nugarinus tirpiklį vakuume, gaunamas norimas junginys (56,6 g, 95,4 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga.

K(2)

Į K(1) skyrelyje aprašyto junginio (55,5 g, 150 mmol) tirpalą etanolyje (500 ml) pridedama ciklohekseno (167 ml, 1,6 mol) ir 20 % paladžio hidroksido ant anglies (11,1 g). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu ir maišomas šioje temperatūroje 2,75 val. Šiltas reakcijos mišinys filtruojamas per celitą (Celite®) ir perplaunama etanoliu ir metanoliu. Filtratas koncentruojamas vakuume, ir gaunama gelsva alyva. Ši alyva trinama du kartus su eteriu, ir gaunama gelsva kieta medžiaga (30,1 g).

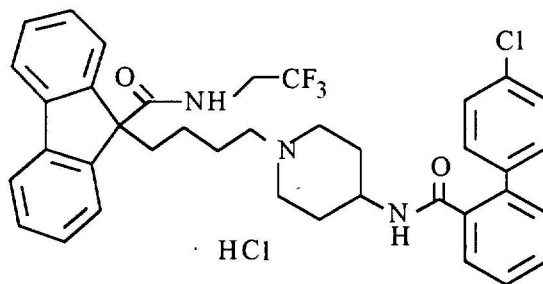
L.



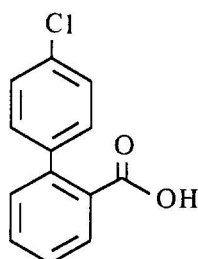
Į maišomą J skyrelyje aprašyto junginio (68 mg, 0,126 mmol) tirpalą toluene (2 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje supilamas K skyrelyje aprašyto junginio (84 mg, 0,3 mmol) tirpalas DMF (0,5 ml). Tirpalas pašildomas iki 50 °C. Po 14 val. reakcijos mišinys atšaldomas, praskiedžiamas eteriu ir perplaunamas vieną kartą sočiu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (1 x 10 cm kolonėlė, EtOAc), gaunamas norimas junginys kaip laisva bazė (57 mg, 68 %), kuri yra balta putų pavidalo medžiaga. Ši medžiaga ištirpinama dichlormetane ir 0,1 ml 4 N vandenilio chlorido. Nugarinus tirpiklį, gaunama norimo junginio HCl druska (59 mg, lyd. temp.: 115-118 °C). Plonasluoksnė chromatografija (silikagelis 60, EtOAc; laisva bazė): $R_f = 0,20$. Masių spektrai (elektronų srautas + jonai): m/z 662 (M+H).

2* pavyzdys

9-[4-[4-[[4'-Chlor-[1,1'-bifenil]-2-il)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



A.



Šis junginys pagamintas Mejerio metodu, panaudojant p-chlorfenilmagnio bromido prijungimą pagal Grinjarą prie o-metoksifenil-1,1-dimetilizoksazolo ir hidrolizę 6N HCl.

B. 9-[4-[4-[[[(4'-Chlor-[1,1'-bifenil]-2-il)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

Į A skyrelyje aprašytos rūgšties (2,0 g, 8,6 mmol) tirpalą metileno chloride (35 ml) pridedama 2M oksalilchlorido tirpalo (6,0 ml, 12 mmol) dichlormetane, o po to 2 lašai DMF. Reakcijos mišinys smarkiai burbuliuoja; jis maišomas argono atmosferoje kambario temperatūroje 2 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume žemesnėje nei 25 °C temperatūroje, o liekana ištirpinama THF (50 ml). Šis tirpalas 0 °C temperatūroje sulašinamas į 11* pavyzdžio C skyrelyje aprašyto diamino (4,45 g, 8,6 mmol) ir trietilamino (3,54 g, 35 mmol) tirpalą THF (150 ml). Reakcijos mišinys maišomas tirpstančio ledo vonioje 1 val., sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 48 val. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (200 ml) ir plaunamas vieną kartą vandeniu. Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4), ir vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama nelabai baltų putų pavidalo kieta medžiaga, kuri valoma trinant su etilacetatu. Gaunama balta kieta medžiaga.

Ši medžiaga ištirpinama eteryje (100 ml) ir veikiama 1M HCl eteryje (10 ml, 10 mmol). Gauti balti milteliai nufiltruojami, džiovinami 55 °C temperatūroje (20 mm Hg) per naktį, ir gaunama 3,95 g (67 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai.

Lyd. temp.: 140-150 °C.

MS (ES + jonai) m/z 660 (M+H); 1 Cl izotopo vaizdas.

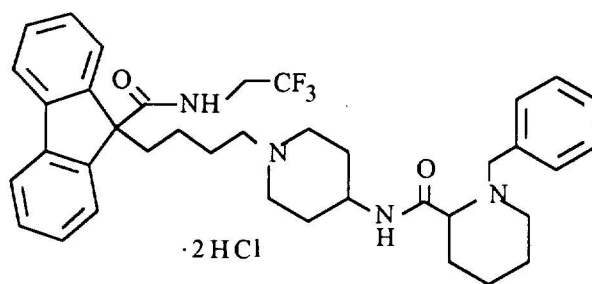
Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl} + \text{HCl}$:

C 63,07; H 5,71; N 5,81.

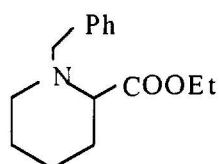
Rasta: C 62,79; H 5,62; N 6,05.

3* pavyzdys

9-[4-[4-[[[1-(Fenilmetil)-2-piperidinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)

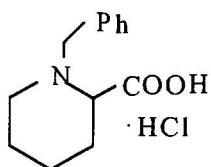


A.



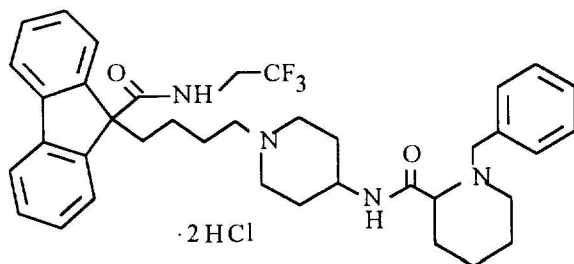
I etilpipekolinato hidrochlorido (1,0 g, 5,2 mmol) ir kalio karbonato (1,5 g, 11,4 mmol) suspensiją DMF (10 ml) argono atmosferoje sulašinamas benzilbromidas (700 ml, 5,7 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2,5 val, po to tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana paskirstoma tarp dichlormetano (10 ml) ir vandens (10 ml), ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas dichlormetanu (3 x 10 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami natrio sulfatu, ir sukonzentravus vakuume, gaunama drumsta alyva, kuri chromatografuojama per silikagelį (10 g, 10 % etilacetatas heksane). Grynų frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunamas norimas junginys (1,24 g, 97 %), kuris yra bespalvė alyva.

B.



A skyrelyje aprašyto junginio (600 mg, 2,4 mmol) ir 1N KOH (7,2 ml) bifazinis mišinys dioksane maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to šildomas 50 °C temperatūroje 2 dienas. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, tada 1N HCl parūgštinamas iki pH 2. Šiek tiek drumstas mišinys sukonzentruojamas vakuume, po to siurbiamas, esant giliam vakuumui, per naktį. Kietas produktas maišomas su chloroformu (10 ml) 15 min., po to nuflitruojamas. Vakuume sukonzentravus filtratą, gaunamas norimas junginys (411 mg, 67 %), kuris yra geltona putų pavidalo medžiaga.

C.



I 11* pavyzdžio C skyrelyje aprašyto junginio (404 mg, 0,78 mmol), hidroksibenzotriazolo (105 mg, 0,78 mmol) ir 4-metilmorfolino (300 ml, 2,7 mmol) mišinį dichlormetane (3 ml) argono atmosferoje pridedama etil-3-(3-dimetilamino)propilkarbodiimido (164 mg, 0,86 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., praskiedžiamas dichlormetanu (20 ml) ir plaunamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu (5 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (2 x 5 ml) ir džiovinamas natrio sulfatu. Nugarinus gaunama geltona dervos pavidalo medžiaga. Valoma sparčiosios chromatografijos metodu (4 % metanolis dichlormetane) per silikagelį (50 g). Grynos frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunama bespalvė alyva. Gautas produktas ištirpinamas metanolyje (1 ml) ir pridedama vandenilio chlorido tirpalo etilo eteryje (1,1 M, 1,1 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min., po to sausai nugarinamas. Produktas džiovinamas vakuuminėje krosnyje (55 °C, 24 val.), ir gaunamas norimas junginys (302 mg, 54 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 161-165 °C.

MS (ES + jonas): 647 (M+H).

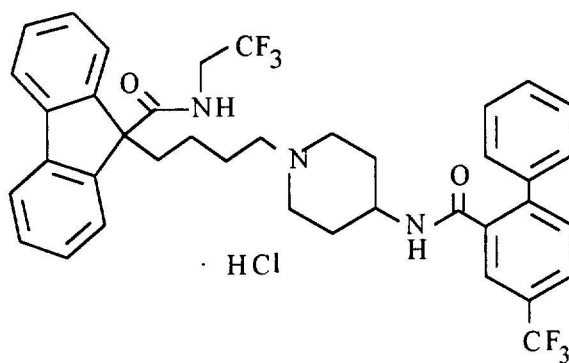
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{38}H_{47}F_3N_4O_2Cl_2 \cdot 1,5 H_2O$:

C 61,12; H 6,75; N 7,50; Cl 9,50; F 7,63.

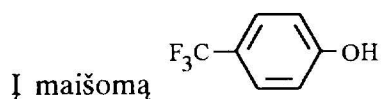
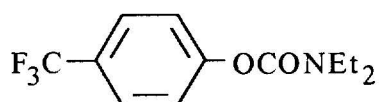
Rasta: C 60,97; H 6,77; N 7,40; Cl 9,18; F 7,34.

4* pavyzdys

N-(2,2,2-Trifluoretil)-9-[4-[4-[[[4-(trifluorometil)[1,1-bifenil]-2-il]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

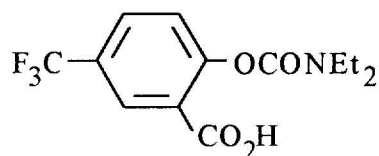


A.



Į maišomą (3,08 g, 19,0 mmol) tirpalą THF (20 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama trietilamino (2,80 ml, 20,0 mmol), dietilkarbamilchlorido (2,50 ml, 19,5 mmol) ir dimetilaminopiridino (100 mg). Reakcijos mišinys šildomas 50 °C temperatūroje 18 val. Mišinys atšaldomas, praskiedžiamas eteriu, plaunamas 10 % citrinos rūgšties tirpalu, sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas (MgSO₄). Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, 55:45 heksanas/dichlormetanas), gaunamas norimas junginys (4,35 g, 89 %), kuris yra bespalvė alyva.

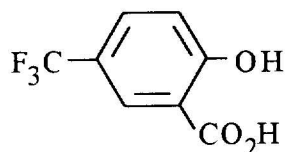
B.



Į liepsnoje iškaitintą trigurklę kolbą su lašinamuoju piltuvu ir termometru argono atmosferoje pridedama THF (100 ml) ir N,N,N,N-tetrametiletilendiamino (TMEDA, 4,4 ml, 29,2 mmol). Gautas tirpalas atšaldomas iki -73 °C ir per 1 min. sulašinamas antr.-butililio tirpalas heksane (22,0 ml, 1,25 M, 27,5 mmol). Po 30 min. per 20 min. supilamas A skyrelyje aprašyto junginio (5,90 g, 22,6 mmol) tirpalas THF (20 ml). Dar po 1 val. per tirpalą leidžiamos sauso anglies dioksido dujos. Šaldymo vonia nuimama, ir reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki 0 °C. Drumstas tirpalas tuoj pat veikiamas 10 % citrinos rūgšties tirpalu, ekstrahuojamas du kartus EtOAc, džiovinamas (MgSO₄), ir nugarinus

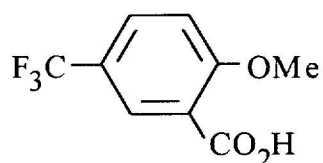
gaunamas norimas junginys (5,88 g, 85 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 124-126 °C.

C.



B skyrelyje aprašyto junginio (2,28 g, 7,47 mmol) suspensija 6 M vandenilio chloride (25 ml) argono atmosferoje virinama su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, praskiedžiamas vandeniu, plaunamas ir nufiltruojamas. Drėgna nufiltruota medžiaga ištirpinama EtOAc, tirpalas džiovinamas (MgSO_4), ir nugarinus gaunamas norimas junginys (1,52 g, 99 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 148-149 °C.

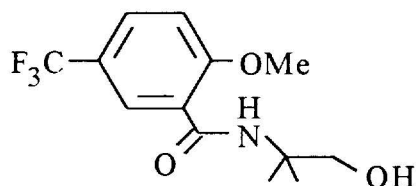
D.



Į maišomą C skyrelyje aprašyto junginio (1,50 g, 7,28 mmol) tirpalą DMF (20 ml) argono atmosferoje kambario temperatūroje pridedama kalio karbonato (2,8 g, 20 mmol). Suspensija pašildoma iki 50 °C ir pridedama dimetilsulfato (1,9 ml, 20 mmol). Po 1 val. reakcijos mišinys veikiamas 10 % citrinos rūgšties tirpalu (20 ml) ir ekstrahuojamas 2 kartus eteriu. Sumaišyti ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami (MgSO_4), ir nugarinus gaunamas norimo junginio metilo esteris (1,71 g, 100 %), kuris yra bespalvė alyva.

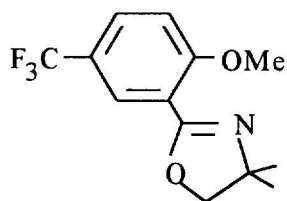
Ši alyva ištirpinama THF (10 ml), pridedama 3M natrio hidroksido tirpalo (10 ml), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu argono atmosferoje 1 val. Tirpalas atšaldomas, supilamas į šaltą 1M vandenilio chloridą ir ekstrahuojamas du kartus dichlormetanu. Ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4), ir nugarinus gaunamas norimas junginys (1,45 g, 91 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 105-107 °C.

E.

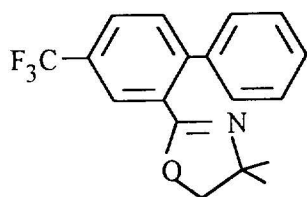


Į maišomą D skyrelyje aprašyto junginio (1,40 g, 6,36 mmol) tirpalą dichlormetane (10 ml), apsaugant jį nuo drėgmės draieritu (Drierite) užpildytu vamzdeliu, kambario temperatūroje pridedama oksalilo chlorido (1,00 ml, 11,5 mmol) ir DMF (50 ml). Po 2 val. tirpalas nugarinamas, ir liekana ištirpinama dichlormetane (20 ml). Į šį tirpalą kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama Et₃N (1,02 ml, 7,33 mmol), o po to 2-amino-2-metil-1-propanolio (0,70 ml, 7,33 mmol). Vyksta egzoterminė reakcija, ir susidaro oranžinis tirpalas. Po 13 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas dichlormetanu, plaunamas du kartus 10 % citrinos rūgštimi, džiovinamas (MgSO₄), ir nugarinus gaunamas norimas junginys (2,08 g, >100 % medžiagų balansas), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga.

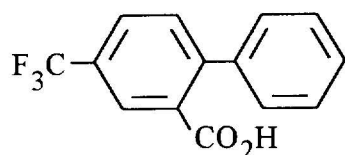
F.



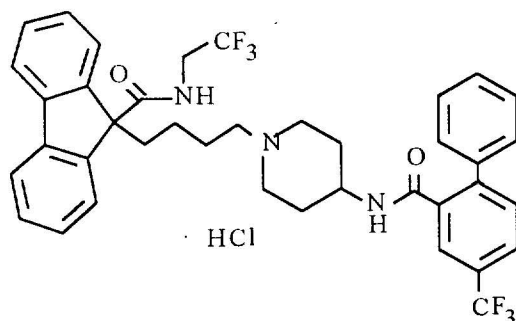
Į E skyrelyje aprašyto junginio (2,08 g) tirpalą dichlormetane (20 ml) kambario temperatūroje ir apsaugant nuo drėgmės draieritu (Drierite) užpildytu vamzdeliu, pridedama tionilo chlorido (1,9 ml, 23,6 mmol). Tirpalas maišomas 2 val., po to praskiedžiamas dichlormetanu ir supilamas į ledo ir sotaus natrio bikarbonato tirpalo (1:1) mišinį. Vandėninis sluoksnis pašarminamas 1M kalio hidroksido tirpalu iki pH 8 ir ekstrahuojamas du kartus dichlormetanu. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (Na₂SO₄) ir nugarinami. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 10 cm kolonėlė, 1:9 EtOAc/dichlormetanas), gaunamas norimas junginys (1,56 g, 90 %, skaičiuojant pagal D skyrelyje aprašytą junginį), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp. 55-57 °C.

G.

I maišomą F skyrelyje aprašyto junginio (1,17 g, 4,28 mmol) tirpalą THF 0 °C temperatūroje argono atmosferoje per 5 min. supilamas fenilmagnio bromido tirpalas (1,7 ml, 3M eteryje, 5,1 mmol). Pamaišius dar 10 min., ledo vonia nuimama ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 2 val. reakcija stabdoma sočiu amonio chlorido tirpalu ir ekstrahuojama du kartus EtOAc. Ekstraktai sumaišomi, džiovinami (Na_2SO_4), ir nugarinus gaunama ruda alyva. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, 0,5 l heksano, po to dichlormetanas), gaunamas norimas junginys (1,36 g, 100 %), kuris yra bespalvė alyva.

H.

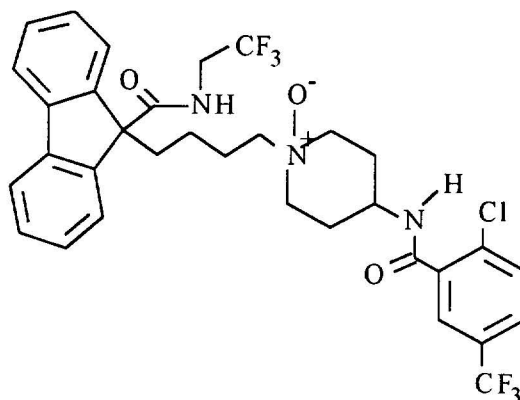
G skyrelyje aprašyto junginio (1,25 g, 3,91 mmol) suspensija 6M vandenilio chloride (25 ml) virinama su grįžtamu šaldytuvu 13 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir ekstrahuojamas du kartus dichlormetanu. Ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir nugarinami. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, EtOAc), gaunamas norimas junginys (395 mg, 38 %), kuris yra balta kietą medžiaga. Lyd. temp.: 120-122 °C.

I.

H skyrelyje aprašyto junginio (380 mg, 1,43 mmol) tirpalas tionilo chloride (3 ml) maišomas kambario temperatūroje, apsaugant nuo drėgmės draieritu (Drierite) užpildytu vamzdeliu. Po 2 val. reakcijos mišinys nugarinamas, pridedama dichlormetano ir vėl nugarinama. Pusiau kieta liekana ištirpinama dichlormetane (5 ml) ir 0 °C temperatūroje argono atmosferoje sulašinama į 11* pavyzdžio C skyrelyje aprašyto junginio (816 mg, 1,57 mmol), Et₃N (0,7 ml, 5 mmol) ir DMAP (50 mg, 0,4 mmol) tirpalą 10 ml dichlormetano. Pabaigus lašinti, reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 3 val. Mišinys praskiedžiamas EtOAc, plaunamas vieną kartą sočiu natrio bikarbonato tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, 3:17 heksanai/EtOAc), gaunamas norimas junginys (laisva bazė) (640 mg, 65 %), kuris yra bala putų pavidalo medžiaga. Ši medžiaga ištirpinama dichlormetane (5 ml) ir veikiama 4M vandenilio chloridu dioksane (0,3 ml). Ngarinus gaunamas norimas junginys, kuris yra vandenilio chlorido druska (670 mg).
 Lyd. temp.: 129-134 °C.
 MS (ES + jonai) m/z 694 (M+H).

5* pavyzdys

9-[4-[4-[[2-Chlor-5-(trifluormetil)benzoi]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (N-oksidas)

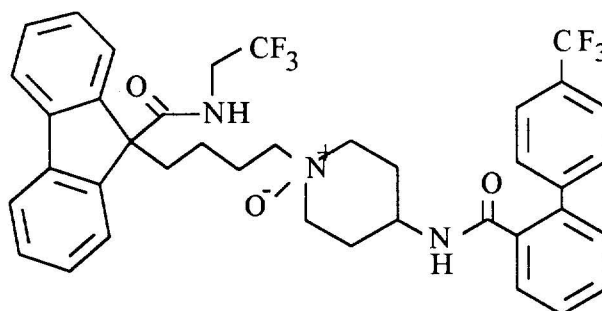


Į 111* pavyzdyje aprašyto laisvo amino (8,50 g, 13,0 mmol) tirpalą metileno chloride (35 ml) supilamas 35 % peracto rūgšties tirpalas acto rūgštyje (3,7 ml, 15 mmol). Po 1 val. vėl įpilama 3,7 ml peracto rūgšties tirpalo (15 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 16 val. kambario temperatūroje, praskiedžiamas toluenu (200 ml) ir nugarinama. Liekana siurbama vakuume iki pastovaus svorio. Bespalvė liekana

Lyd. temp.: 131-136 °C; medžiaga vėl sukietėja: lyd. temp.: 198-200 °C (skyla).

Analizē: Išķaičiuota pagal $C_{33}H_{32}F_6N_3O_3Cl \cdot H_2O$:
C 57,77; H 5,00; N 5,78; Cl 5,06.
Rasta: C 57,44; H 5,11; N 5,78; Cl 5,06.

N-(2,2,2-Trifluoretil)-9-[4-[4-[[[4'-(trifluormetil)1,1-bifenil]-2-il]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil-9H-fluoren-9-karboksamidas (N-oksidas)



10A* pavyzdyje aprašyto junginio (200 mg, 0,274 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (5 ml) 0 °C temperatūroje supilamas į sotaus NaHCO_3 tirpalą (5 ml). Po kelių minučių supilamas meta-chlorperbenzoinės rūgšties (63 mg, 80 %, 0,292 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (2 ml). Kita meta-chlorperbenzoinės rūgšties dalis (23 mg, 80 %, 0,107 mmol) sudedama per tris kartus per kitą valandą, kai reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po 1,45 val. reakcijos mišinys paskirstomas tarp ir sotaus NaHCO_3 tirpalo. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus CH_2Cl_2 , organinis ekstraktas džiovinamas Na_2SO_4 , ir sukonzentravus vakuume, gaunama bespalvių putų pavidalo medžiaga (200 mg). Ši liekana valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis, 50 ml), eliuuojant 5 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, po to 10 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ su 1 % NH_4OH , ir gaunamas norimas junginys (151 mg, 77,6 %), kuri yra bespalvė kieta medžiaga.

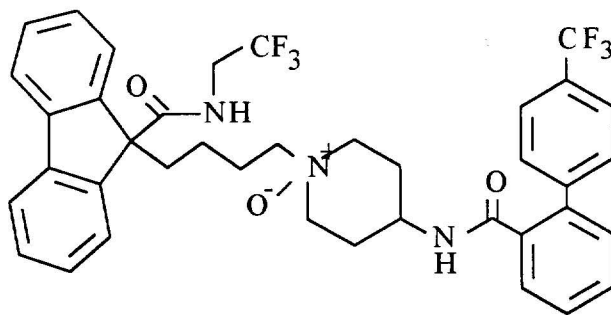
Lyd. temp.: 136-142 °C (susitraukia 115 °C temperatūroje).

$R_f = 0,38$ (10 MeOH:CH₂Cl₂).

MS (ES + jonai): m/z 710⁺ (M+H).

6B* pavyzdys

N-(2,2,2-Trifluoretil)-9-[4-[4-[[4'-(trifluormetil)1,1-bifenil]-2-il]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil-9H-fluoren-9-karboksamidas (N-oksidas)

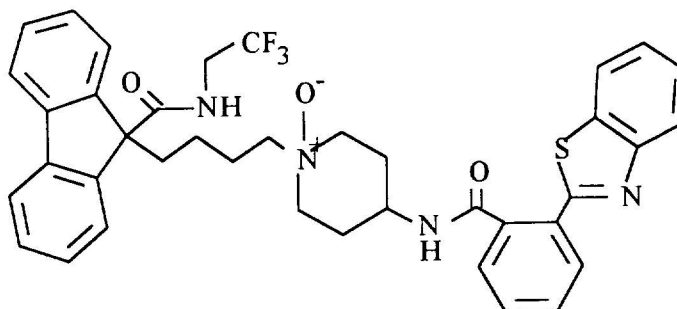


(kitas gavimo būdas)

Į 10A* pavyzdyje aprašyto junginio (5,3 g, 7,64 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (20 ml) adiabatinėje vandens vonioje pridedama peracto rūgštis (1,7 ml, 32 % acto rūgštyje, 8,08 mmol). Kita peracto rūgštis dalis (0,9 ml, 32 % acto rūgštyje, 4,28 mmol; viso 12,3 mmol) sudedama per tris kartus per 1,5 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp ir 1N KOH, vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus CH₂Cl₂, sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami H₂O, džiovinami Na₂SO₄, ir sukonzentravus vakuume, gaunama putų pavidalo medžiaga (4,95 g). Ši liekana perkristalinama iš karšto EtOH ir H₂O ir gaunama bespalvė kieta medžiaga, kurioje dar yra priemaišų. Negryna medžiaga (5,5 g, sumaišyta su tokios pačios reakcijos produktu, gautu išėinant iš 0,93 mmol 10A* pavyzdyje aprašyto junginio), gali būti valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis, 200 g), eliuuojant 10 % MeOH:CH₂Cl₂. Gaunamas norimas junginys (3,5 g, 57 %), kuris yra bespalvė kieta medžiaga.

7* pavyzdys

9-[4-[4-[[2-(2-Benzotiazolil)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (N-oksidas)



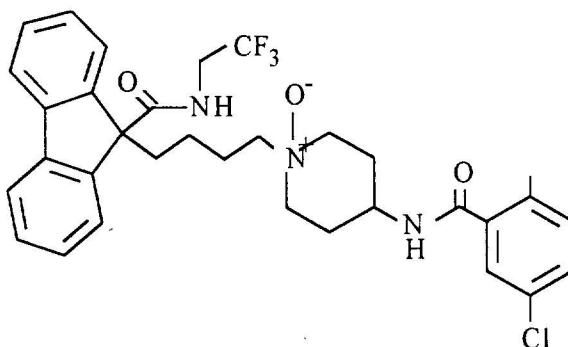
9* pavyzdyje aprašyto junginio (laisva bazė, 14,589 g, 21,3 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (≈ 300 ml) kambario temperatūroje veikiamas 4,40 ml 32 % peracto rūgšties praskiestoje HOAc. Po 2 val. dar pridedama peracto rūgšties tirpalo (1,2 ml) ir maišoma 1 val. Mišinys skaldomas sočiu NaHCO_3 , ir atskiriamas CH_2Cl_2 sluoksnis. Organinis ekstraktas plaunamas pusiau sočiu NaCl , džiovinamas (Na_2SO_4) ir nufiltruojamas. Tirpalas praskiedžiamas EtOAc (≈ 200 ml) ir paliekamas stovėti, kol susidaro baltos nuosėdos. Jos nufiltruojamos, perplaunamos EtOAc ir Et_2O , ir išdžiovinus vakuume, gaunamas norimas junginys (8,582 g, 55 %, įvedus pataisą dėl tirpiklio).

Lyd. temp.: 189-191 °C.

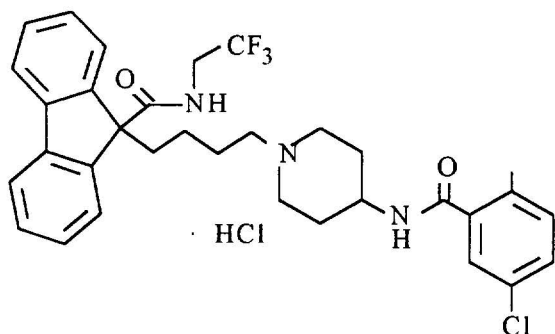
MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 699; $(\text{M}-\text{H})^-$ 697.

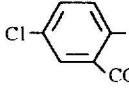
8* pavyzdys

9-[4-[4-[(5-Chlor-2-metilbenzoi)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (N-oksidas)



A.



Į maišomą  (2,05 g, 12,0 mmol), 11* pavyzdžio C skyrelyje aprašyto

junginio (6,22 g, 12,0 mmol), N-metilmorfolino (3,30 ml, 30,0 mmol) ir HOBt·H₂O (1,80 g, 12,0 mmol) suspensiją dichlormetane (100 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama EDAC (2,61 g, 13,7 mmol). Per 1 val. pasidaro skaidrus geltonas tirpalas. Po 3 val. reakcijos mišinys paskirstomas tarp EtOAc ir sotaus natrio bikarbonato tirpalo. Organinis ekstraktas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas. Gauta kieta medžiaga perkristalinama iš EtOAc/heksanų, ir gaunama norimo junginio laisva bazė (6,56 g, 91 %). Lyd. temp. 201-202 °C.

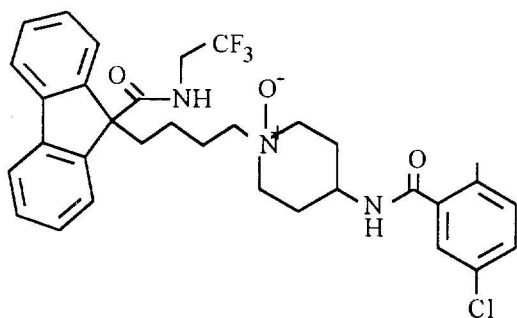
Ši laisva bazė ištirpinama dichlormetane (25 ml) ir veikiama 4M vandenilio chloridu dioksane (3 ml). Nugarinus gaunamas norimas junginys vandenilio chlorido druskos pavidalu (7,15 g, 100 %), kuris yra amorfinė kieta medžiaga.

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₃H₃₅F₃N₃O₂Cl + HCl + 0,4 H₂O + 0,22 dioksano:

C 61,55; H 5,88; N 6,36; Cl 10,72.

Rasta: C 61,56; H 5,86; N 6,28; Cl 10,95.

B.



Į greitai maišomą A skyrelyje aprašyto junginio (635 mg, 1,00 mmol) ir natrio bikarbonato (100 mg, 1,2 mmol) suspensiją dichlormetane (20 ml) ir sotaus natrio bikarbonato tirpalą (5 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje per 20 min. dalimis pridedama m-chlorperbenzoinės rūgšties (mCPBA, 220 mg, 80 % grynumo, 1,05 mmol).

Po 1 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas dichlormetanu ir plaunamas du kartus sočiu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išvalius sparciosios chromatografijos metodu per silikagelį (5 x 15 cm kolonėlė, 3:17 metanolis/EtOAc), po to ištirpinus nugarintą liekaną dichlormetane ir nufiltravus per 2 mm nailono filtrą, gaunamas norimas junginys (450 mg, 73 %), kuris yra balta kietą medžiaga.

Lyd. temp.: 124-127 °C.

MS (ES + jonai) m/z 614 (M+H).

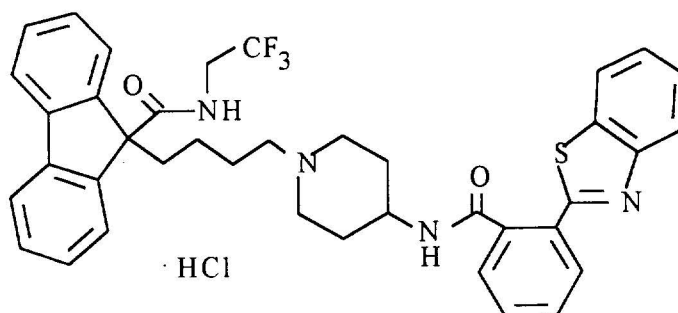
Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl} + 1,5 \text{ H}_2\text{O} + 0,6 \text{ EtOAc}$:

C 61,27; H 6,22; N 6,22; Cl 5,11; F 8,21.

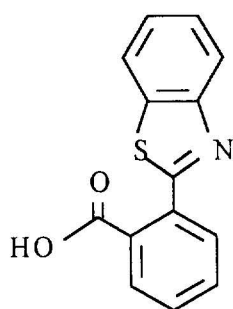
Rasta: C 61,33; H 6,38; N 6,09; Cl 5,19; F 8,21.

9* pavyzdys

9-[4-[4-[[2-(2-Benzotiazolil)benzoi] amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9-H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



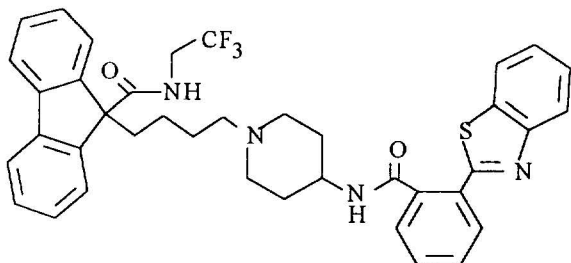
A.



Ftalio anhidrido (7,1 g, 47,9 mmol) ir 2-aminotiofenolio (7,0 ml, 8,2 g, 65,4 mmol) suspensija ledinėje acto rūgštyje (50 ml) virinama su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Atšaldytas reakcijos mišinys supilamas į ≈ 400 ml ledinio vandens, ir gaunamos dervingos nuosėdos. Mišinys ekstrahuojamas EtOAc, ir EtOAc ekstraktas plaunamas 1N HCl ir H_2O . Organinis

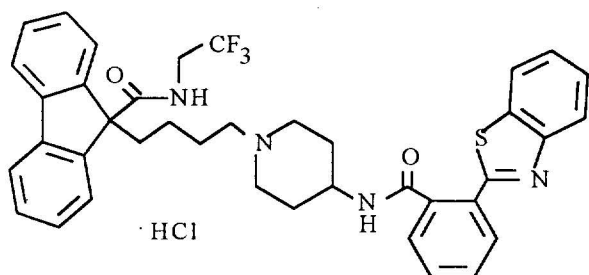
sluoksnis ekstrahuojamas tris kartus NaHCO_3 , supilti kartu bikarbonatiniai ekstraktai parūgštinami 6N HCl, gautos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos H_2O , ir išdžiovinus vakuume, gaunamas norimas junginys (11,27 g, 92 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. Temp.: 188-189 °C.

B.



A skyrelyje aprašytos rūgšties (2,048 g, 8,0 mmol) ir 11* pavyzdžio C skyrelyje aprašyto diamino (3,960 g, 7,64 mmol) suspensija CH_2Cl_2 (80 ml) veikiama N-metilmorfolinu (2,1 ml, 1,93 g, 19,1 mmol) ir DMF (6 ml). Po to suspensija veikiama iš eilės HOTB hidratu (1,12 g, 8,3 mmol) ir EDAC (1,630 g, 8,5 mmol). Per 3 val. mišinys pasidaro homogeninis. Po 4 val. tirpalas paskirstomas tarp EtOAc/ Et_2O ir sotaus NaHCO_3 . Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas du kartus H_2O ir sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir nugarinamas. Išvalius sparčiosios chromatografijos metodu (Merck SiO_2 , 8:92 MeOH/ CH_2Cl_2), gaunamas norimas junginys (5,369 g, 103 % pagal teoriją, 96 % įvedus pataisą dėl tirpiklio), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga.

C.

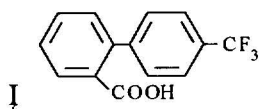
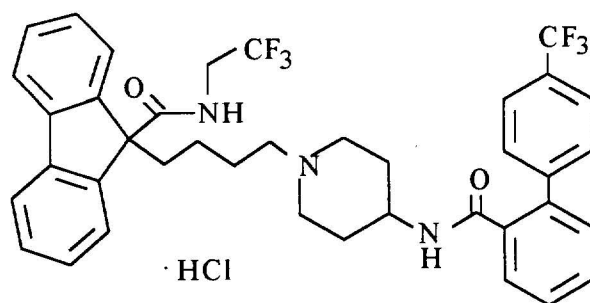


B skyrelyje aprašytas junginys (laisva bazė, 5,254 g, 7,16 mmol įvedus pataisą dėl tirpiklio) ištirpinamas ≈ 25 ml 1,4-dioksano ir veikiamas 2,2 ml 4N HCl 1,4-dioksane kambario temperatūroje. Gautas homogeninis mišinys suleidžiamas į ≈ 350 ml Et_2O , greitai maišant. Nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos Et_2O , ir išdžiovinus vakuume 45 °C temperatūroje, gaunamas norimas junginys (5,113 g, 95 % įvedus pataisą dėl tirpiklio), kuris yra balta kieta medžiaga.

MS (ESI): (M+H)⁺ 683; (M-H)⁻ 681.

10A* pavyzdys

9-[4-[4-[[2-(2,2,2-Trifluormetil)benzoi]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



I rūgštis (3,2 g, 12 mmol) tirpalą metileno chloride (35 ml) pridedama oksalilchlorido (1,8 ml, 21 mmol), o po to keli lašai DMF. Reakcijos mišinys smarkiai burbuliuoja; jis maišomas argono atmosferoje kambario temperatūroje 2 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume žemesnėje nei 25 °C temperatūroje, o liekana ištirpinama metileno chloride (50 ml). Šis tirpalas -5 °C temperatūroje sulašinamas į 11* pavyzdžio C skyrelyje aprašyto diamino (5,0 g, 9,6 mmol) ir trietilamino (6,7 ml, 48 mmol) tirpalą metileno chloride (50 ml). Reakcijos mišinys maišomas tirpstančio ledo vonioje 1 val. Tada mišinys praskiedžiamas metileno chloridu ir plaunamas vieną kartą vandeniu. Organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄), ir vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama nelabai balta putų pavidalo kieta medžiaga, kuri valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SiO₂, 800 g), eliuuojant 5 % MeOH : 0,5 % NH₄OH : CH₂Cl₂. Gaunama skaidri alyva (5,23 g, 91,5 % grynumo). Ši alyva vėl valoma sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SiO₂, 500 g), eliuojant 3 % MeOH : CH₂Cl₂, ir gaunama skaidri alyva (4,11 g, 62,4 % išeiga). Ši alyva (4,07 g) ištirpinama MeOH (25 ml) ir pridedama 1,1 N HCl eteryje (8 ml). Vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas norimas junginys (4,17 g), kuris yra balta kieta putų pavidalo medžiaga.

Lyd. temp.: 129-142 °C.

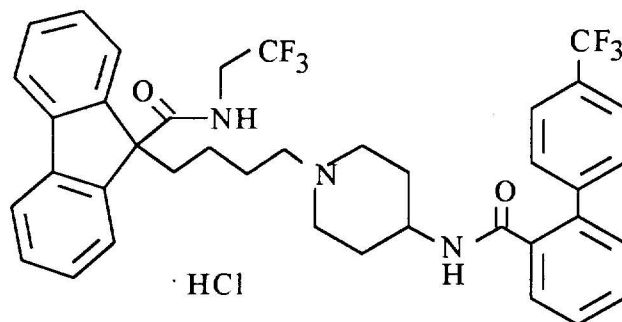
MS (ESI + jonai) m/z 694 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₉H₃₇F₆N₃O₂ · HCl + 1 H₂O:

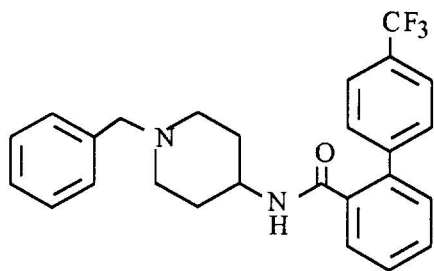
Rasta: C 62,61; H 5,39; N 5,62.
C 62,48; H 5,19; N 5,60.

10B* pavyzdys

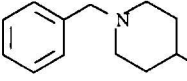
9-[4-[4-[[2-(2,2,2-Trifluormetil)benzoi]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-
9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



A.

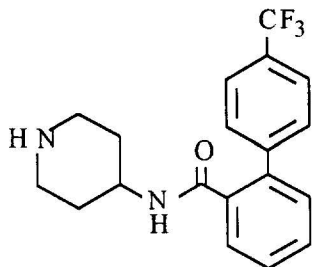


Į 4'-(trifluormetil)-2-bifenilkarboksirūgšties (50,0 g, 190 mmol) suspensiją metileno chloride (500 ml) pridedama oksalilchlorido (28,7 ml, 330 mmol), o po to DMF (5 lašai). Reakcijos mišinys smarkiai burbuliuoja; jis maišomas kambario temperatūroje argono atmosferoje 2 val. Visos kietos medžiagos ištirpsta ir nustoja skirti dujos. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana ištirpinama metileno chloride (400 ml). Šis tirpalas

sulašinamas į 4-amino-1-benzilpiperidino  (36,4 ml, 180 mmol) ir trietilamino (65,4 ml, 470 mmol) tirpalą metileno chloride (300 ml), šaldomą ledo/druskos vonioje. Pabaigus lašinti, iš tirpalo nusėda daug kietų medžiagų. Pridedama dar 200 ml metileno chlorido. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje argono atmosferoje 18 val. Mišinys praskiedžiamas metileno chloridu (600 ml) ir plaunamas du kartus sočiu NaHCO₃, vieną kartą sočiu NaCl, ir vieną kartą 1N KOH. Organinis sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄, ir vakuume nugarinus tirpiklį, gauna balta kieta medžiaga. Ši medžiaga perkristalinama iš karšto EtOH (1 l), ir perplovus heptanu, gaunamas norimas

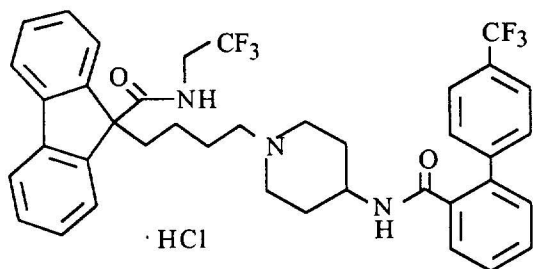
junginys 59,1 g, 75,6 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Pokristalinimo skystis sausai nugarinamas, liekana perkristalinama iš karšto EtOH (300 ml), perplaunama heptanu, ir gaunama kita dalis norimo junginio (12,7 g, 16,2 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

B.

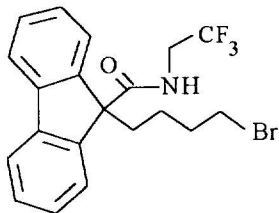


Į A skyrelyje aprašyto junginio (59,0 g, 130 mmol) tirpalą metanolyje (300 ml) ir etanolyje (300 ml) pridedama ciklohekseno (150 ml, 1,5 mol) ir 20 % paladžio hidroksido ant anglies (11,8 g). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu (80 °C) argono atmosferoje ir maišomas šioje temperatūroje 2,5 val. Karštas mišinys nufiltruojamas per celitą (Celite), perplaunama metanoliu, ir vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas norimas junginys (46,7 g, 99,6 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

C.



Į maišomą B skyrelyje aprašyto junginio (18,0 g, 49 mmol) tirpalą DMF (100 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama kalio karbonato (12,6 g, 49 mmol),



o po to junginio

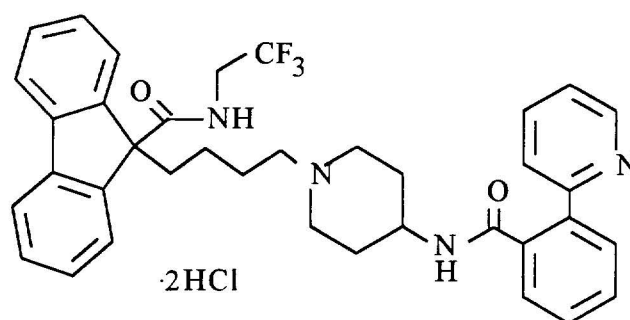
(pagaminto pagal 11* pavyzdžio C(2) skyrelyje

aprašytą metodiką) (21,0 g, 49 mmol). Reakcijos mišinys pašildomas iki 50 °C ir maišomas šioje temperatūroje argono atmosferoje 24 val. Atšaldžius, mišinys nufiltruojamas kalio karbonatui pašalinti, ir ant filtro susirinkusi medžiaga perplaunama etilacetatu. Filtratas

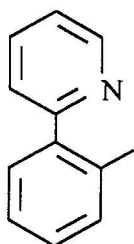
paskirstomas tarp 20 % heptano etilacetate ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas penkis kartus vandeniu ir vieną kartą sočiu natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4), ir vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama smėlio spalvos kieta medžiaga (30 g). Ši medžiaga perkristalinama iš 300 ml 25 % EtOAc heptane, ir gaunamas norimas junginys (27,0 g, 78,9 %), kuris yra nelabai balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 164-168 °C.

11* pavyzdys

9-[4-[4-[(2-Piridinilbenzoil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)

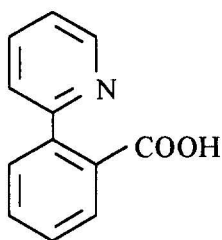


A.



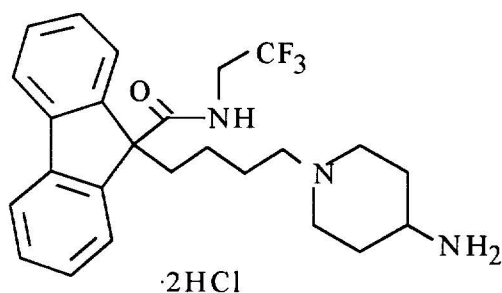
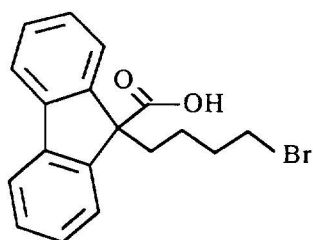
Į degazuotą 2-brompiridino (1,9 ml, 20 mmol) tirpalą etilenglikolio dimetileteryje (60 ml) argono atmosferoje pridedama tetrakis(trifenilfosfan)-paladžio⁰ (700 mg, 0,6 mmol). Pamašius 10 min., pridedama 2-metilfenilboro rūgštis (2,9 g, 22 mmol), o po to natrio bikarbonato (5,04 g, 60 mmol 60-je ml mandens). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu (~85 °C) ir maišomas šioje temperatūroje per naktį. Atšaldžius iki kambario temperatūros, tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana paskirstoma tarp vandens ir eterio, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus eteriu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (Na_2SO_4), ir nugarinus vakuume tirpiklį, gaunama juoda alyva. Ši alyva distiliuojama aukštame vakuume ~95 °C temperatūroje, ir gaunamas norimas junginys (2,75 g, 81,6 %), kuris yra bespalvė alyva.

B.



A skyrelyje aprašyto junginio (850 mg, 5,0 mmol) ir kalio permanganato (1,9 g, 12,0 mmol) tirpalas vandenyje (25 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu (~100 °C) ir maišomas šioje temperatūroje 1 val. Karštas reakcijos mišinys nufiltruojamas, ir filtratas sausai nugarinamas. Kieta liekana ištirpinama vandenyje (5 ml) ir parūgštinama acto rūgštimi iki pH 4-5. Gautos nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos vandeniu, ir gaunama balta kieta medžiaga (800 mg), kurią perkristalinus iš karšto etanolio (12 ml), gaunamas norimas junginys (453 mg, 45,3 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

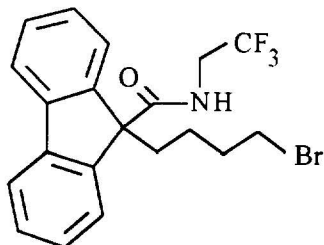
C.

C(1)

Į 9-fluorenkarboksirūgštis (50 g, 240 mmol) tirpalą THF (1200 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas n-butillio tirpalas (2,5 M, 211 ml, 530 mmol) THF. Geltonas reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val., po to per 30 min. sulašinamas 1,4-dibrombutanas (31,3 ml, 260 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min., po to sušildoma iki kambario temperatūros ir laikoma 30 val. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas vandeniu 3 x 750 ml). Sumaišyti vandeniniai sluoksniai ekstrahuojami etilacetatu (800 ml). Vandeninis sluoksnis parūgštinamas HCl tirpalu (1N, 500 ml), po to

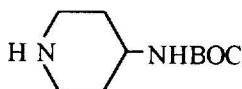
ekstrahuojamas dichlormetanu (3 x 750 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 . Nugarinus, gaunamas norimas junginys (71 g, 85 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

C(2)



Į C(1) skyrelyje aprašytos rūgšties (60 g, 173 mmol) ir DMF (100 ml) tirpalą CH_2Cl_2 (600 ml) argono atmosferoje 0 °C temperatūroje sulašinamas oksalilchloridas (104 ml, 2,0 M tirpalas CH_2Cl_2 , 208 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 0 °C temperatūroje 10 min., sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 1,5 val/ Sukoncentravus mišinį vakuume, gaunamas nevalytas chloranhidridas, kuris yra geltona alyva. Į 2,2,2-trifluoretilamino hidrochlorido (25,9 g, 191 mmol) suspensiją CH_2Cl_2 (500 ml) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama trietilamino (73 ml, 521 mmol), o po to sulašinamas nevalyto chloranhidrido tirpalas CH_2Cl_2 (15 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val., praskiedžiamas CH_2Cl_2 (500 ml), plaunamas vandeniu (2 x 300 ml), 1N HCl (2 x 300 ml), sočiu NaHCO_3 (2 x 300 ml) ir sočiu NaCl (2 x 300 ml) ir džiovinamas MgSO_4 . Nugarinus gaunama 80 g alyvos, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (2,5 kg). Nevalytas produktas įkraunamas į kolonėlę CH_2Cl_2 ir heksano mišinyje ir eliuuojamas, panaudojant laipsnišką gradientą: 10 % EtOAc/heksane (4 l) į 15 % EtOAc/heksane (2 l) į 20 % EtOAc/heksane (4 l). Grynų frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunamas norimas junginys (52,5 g, 71 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 88-92 °C.

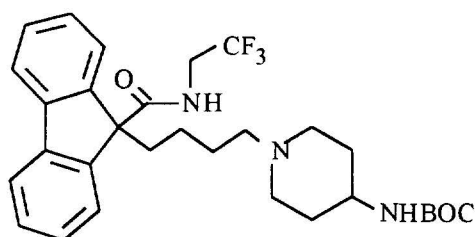
C(3)



Į 4-aminobenzilpiperidino (20 g, 105 mmol) tirpalą dichlormetane (200 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas (maždaug per 30 min.) di-tret-butildikarbonato (25,2 g, 115 mmol) tirpalas dichlormetane (50 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val., po to nugarinamas ir gaunama nelabai balta kieta medžiaga. Šis

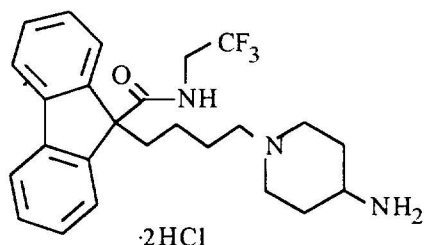
produktas trinamas su etilo eteriu (2 x 20 ml), ir gaunama balta kieta medžiaga (26,5 g, 90 %). Šis produktas ištirpinamas etanolyje (200 ml). Į gautą tirpalą kambario temperatūroje pridedama ledinės acto rūgšties (10 ml, 177 mmol) ir 10 % paladžio ant aktyvuotos anglies (2,6 g). Hidrinimas Parr'o prietaisu (pradinis slėgis 40 psi) vykdomas 19 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą (Celite), o filtratas sausai nugarinamas. Liekana ištirpinama chloroforme (500 ml), plaunama 1N KOH, prisotintu natrio chlorido (3 x 100 ml). Vandeniniai sluoksniai sumaišomi ir ekstrahuojami chloroformu (3 x 80 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, ir nugarinus gaunamas norimas junginys (16 g, 90 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Lyd. temp.: 157-159 °C.

C(4)



C(2) skyrelyje aprašyto junginio (29,5 g, 69,2 mmol), C(3) skyrelyje aprašyto junginio (14,5 g, 72,7 mmol) ir bevandenio kalio karbonato (11,5 g, 83,0 mmol) mišinys DMF (100 ml) maišomas 50 °C temperatūroje 48 val., sausai nugarinamas, ir liekana ištirpinama CH₂Cl₂ (500 ml). Šis tirpalas plaunamas sočiu NaHCO₃ (3 x 80 ml) ir sočiu natrio chlorido tirpalu (2 x 80 ml), po to džiovinamas MgSO₄. Nugarinus gaunama geltona alyva, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelį (600 g); medžiagos įkrovimui į kolonėlę naudojamas CH₂Cl₂, o eliuuojama laipsnišku gradientu: 2 % MeOH/CH₂Cl₂ (3 l) į 3 % MeOH/CH₂Cl₂ (4 l). Grynios frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunamas norimas junginys (30 g, 86 %), kuris yra balta putų pavidalo panaši į dervą medžiaga.

C(5)



Į C(4) skyrelyje aprašyto junginio (30,5 g, 60,4 mmol) tirpalą dioksane (120 ml) pridedama 4N HCl dioksane (121 ml, 483 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val., po to koncentruojamas vakuume, ir gaunamas norimas junginys (30 g), kuris yra balta putų pavidalo kieta medžiaga, turinti likusio dioksano.

D. 9-[4-[4-[(2-Piridinilbenzoi)amino]-1-piperidinil]butil-N-(2,2,2-trifluoretil)-9-H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)

Į B skyrelyje aprašytos rūgšties (145 mg, 0,7 mmol) tirpalą metileno chloride (2 ml) pridedama oksalilchlorido (110 ml, 1,3 mmol), o po to keli lašai DMF. Reakcijos mišinys smarkiai burbuliuoja, pasidaro geltonas; jis maišomas argono atmosferoje kambario temperatūroje 2 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume žemesnėje nei 25 °C temperatūroje, o liekana ištirpinama metileno chloride (5 ml). Šis tirpalas -5 °C temperatūroje sulašinamas į C skyrelyje aprašyto diamino (300 mg, 0,6 mmol) ir trietilamino (400 ml, 2,9 mmol) tirpalą metileno chloride (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas tirpstančio ledo vonioje per naktį. Mišinys praskiedžiamas metileno chloridu ir plaunamas vieną kartą vandeniu. Organinis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus 1N HCl. Sumaišyti rūgštiniai ekstraktai pašarminami 1N NaOH ir ekstrahuojami du kartus EtOAc. Sumaišyti EtOAc sluoksniai džiovinami (Na_2SO_4), ir vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama ruda alyva, kuri valoma sparčiosios chromatografijos metodu (SiO_2 , 90 g), eliuuojant 5 % MeOH: 0,5 % NH_4OH ; CH_2Cl_2 . Gaunama skaidri alyva (170 g, 46,8 % išeiga). 160 mg šios alyvos ištirpinama MeOH (2 ml) ir pridedama 1,1 N HCl tirpalo eteryje (800 ml). Vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas norimas junginys (173 mg), kuris yragelsva kieta medžiaga.

Lyd. temp.: 146-150 °C (skyla).

MS (ESI + jonai) m/z 627 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl} + 2 \text{H}_2\text{O}$:

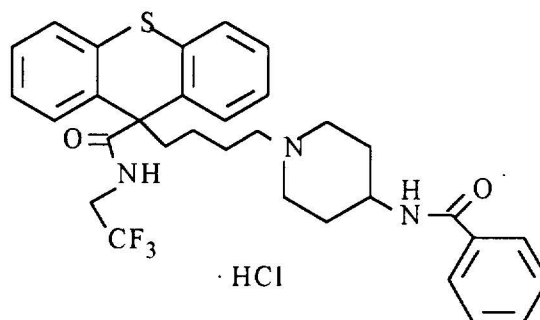
C 60,41; H 5,89; N 7,62.

Rasta: C 60,38; H 5,86; N 7,50.

Toliau duodami papildomi junginiai buvo pagaminti, panaudojant aukščiau aprašytas metodikas.

11a* pavyzdys

9-[4-[4-(Benzoi)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9-H-tioksanten-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



Lyd. temp.: 145-150 °C.

MS (ES + jonai) m/z 582 (M+H).

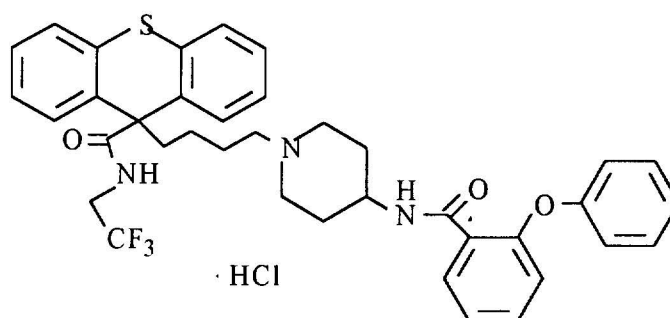
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{32}H_{34}F_3N_3O_2S + HCl + 0,75 H_2O$:

C 60,94; H 5,67; N 6,66; F 9,04.

Rasta: C 60,97; H 6,00; N 6,26; F 9,15.

12* pavyzdys

9-[4-[4-[(2-Fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9-H-tioksanten-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



Lyd. temp.: 204-208 °C.

MS (ES + jonai) m/z 578 (M+H).

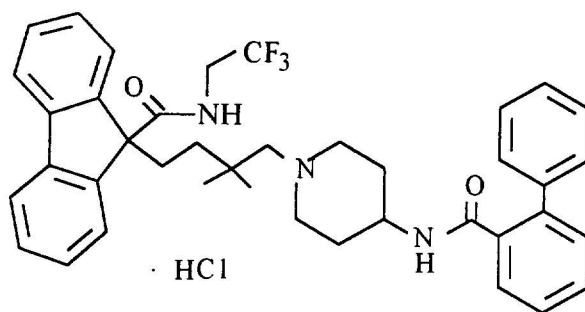
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{38}H_{38}F_3N_3O_3S + HCl + 0,5 H_2O$:

C 63,46; H 5,61; N 5,84; S 4,46.

Rasta: C 63,45; H 5,51; N 5,72; S 4,15.

13* pavyzdys

9-[4-[4-[(1,1-Bifenil)-4-ilkarbonil)amino]-1-piperidinil]-3,3-dimetilbutil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9-H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

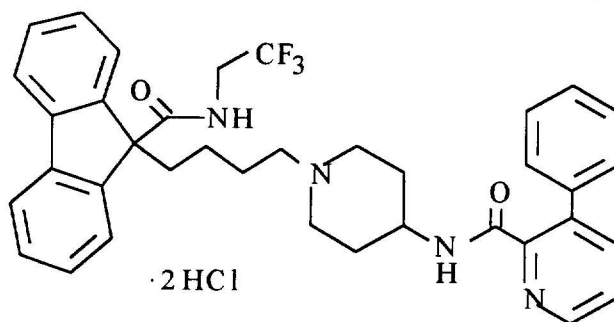


Lyd. temp.: 95-101 °C.

MS (elektronų srautas - jonai) m/z 654 (M+H).

14* pavyzdys

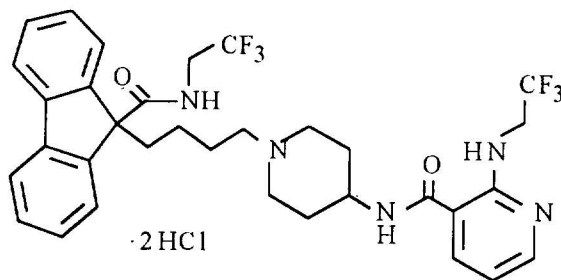
9-[4-[4-[(3-Fenil-2-piridinil)karbonil)amino]-1-piperidinil]butil-N-(2,2,2-trifluoretil)9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



MS (ESI + jonai) m/z 627 (M+H)⁺; (ESI, - jonai) m/z 625 (M-H)⁻.

15* pavyzdys

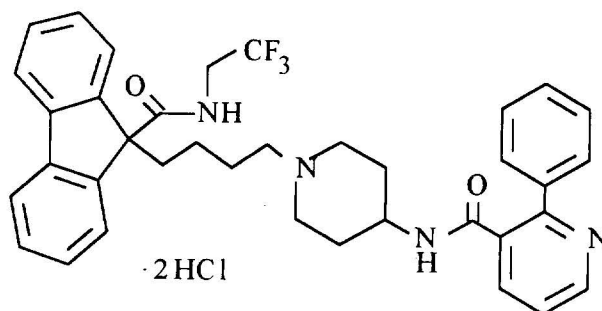
N-[1-[4-[9-[(2,2,2-Trifluoretil)amino]karbonil]-9H-fluoren-9-il]but-1-il]piperidin-1-il]-2-[N-(2,2,2-trifluoretil)amino]piridin-3-karboksamidas (dihidrochloridas)



MS (ESI, + jonai) m/z 648 (M+H); (ESI, - jonai) m/z 646 (M-H).

16* pavyzdys

N-[1-[4-[9-[[2,2,2-Trifluoretil)amino]karbonil]-9H-fluoren-9-il]but-1-il]piperidin-4-il]-2-fenilpiridin-3-karboksamidas (dihidrochloridas)

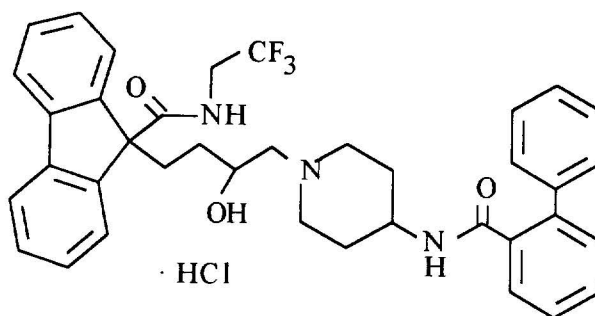


(turi 0,1 molį etilo eterio)

MS (ESI-NH₃, + jonai) 627 (M+H).

17* pavyzdys

9-[4-[4-[[1,1-Bifenil]-4-ilkarbonil)amino]-1-piperidinil]-3-hidroksibutil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

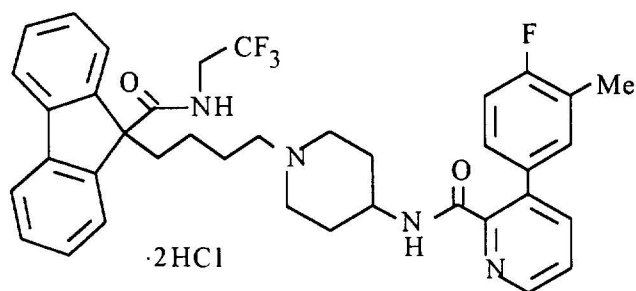


Lyd. temp.: 163-165 °C.

MS (elektronų srautas, + jonai) m/z 642 (M+H).

18* pavyzdys

9-[4-[4-[[3-(4-Fluor-3-metilfenil)-2-piridinil]karbonil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



MS (ESI, + jonai) m/z 659 ($M+H$)⁺; (ESI, - jonai) m/z 657 ($M-H$)⁻.

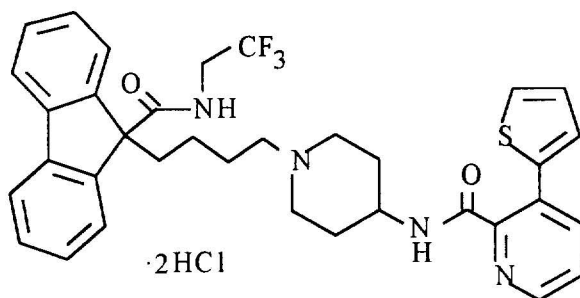
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{38}H_{38}F_4N_4O_2 + 2HCl + 1,5 H_2O + 0,2 Et_2O + 0,2$ dioksano:

C 60,12; H 5,94; N 7,08; F 9,61; Cl 8,96.

Rasta: C 60,17; H 5,89; N 7,24; F 10,48; Cl 8,91.

19* pavyzdys

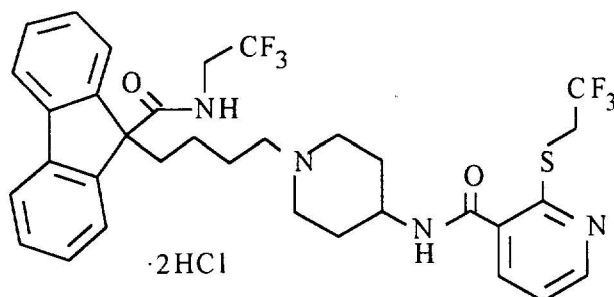
9-[4-[4-[[[3-(2-Tienil)-2-piridinil]karbonil]amino-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



MS (ESI, + jonai) m/z 633 ($M+H$)⁺; ESI, - jonai) m/z 631 ($M-H$)⁻.

20* pavyzdys

N-(2,2,2-Trifluoretil)-9-[4-[4-[[[2-[(2,2,2-trifluoretil)tio]-3-piridinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)

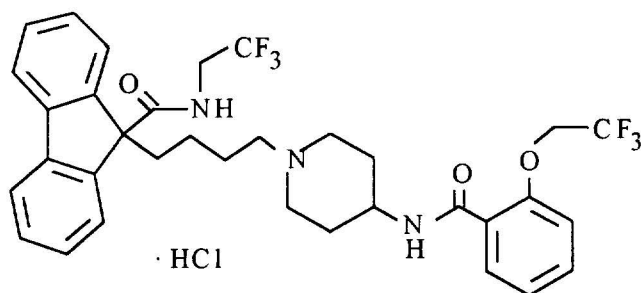


(turi 0,15 molio etilo eterio)

MS (ESI-NH₃, + jonai) 665 (M+H); 663 (M-H).

21* pavyzdys

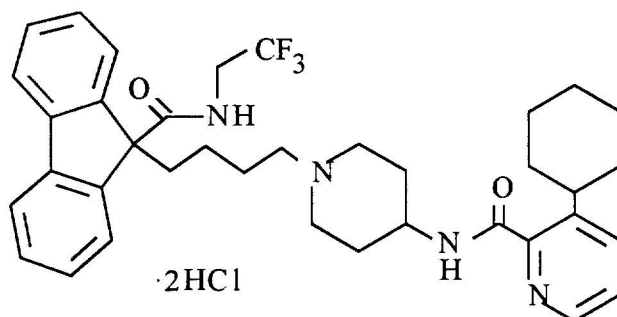
9-[4-[4-[[2-(2,2,2-Trifluoretoksi)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



MS (elektronų srautas, + jonai) m/z 648 (M+H).

22* pavyzdys

9-[4-[4-[[3-Cikloheksil-2-piridinil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



MS (ESI, + jonai) m/z 633 (M+H)⁺; (ESI, - jonai) m/z 631 (M-H)⁻.

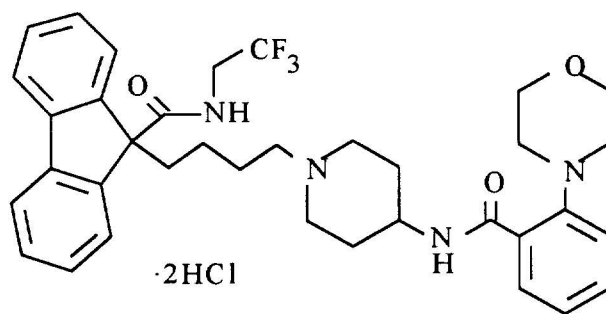
Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₇H₄₂F₃N₄O₂ + 2HCl + 1,5 H₂O + 0,25 Et₂O:

C 60,69; H 6,60; N 7,45; F 7,58; Cl 9,43.

Rasta: C 60,89; H 6,98; N 7,51; F 7,25; Cl 9,83.

23* pavyzdys

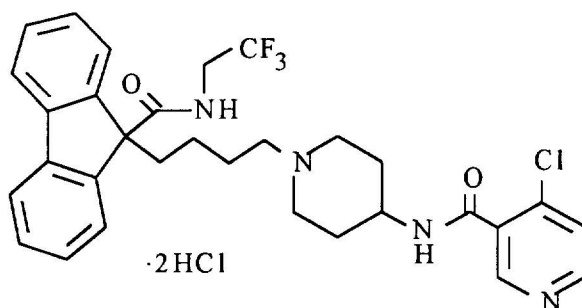
9-[4-[4-[[2-(4-Morfolinil)benzoil]amino-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



MS (elektronų srautas, + jonai) m/z 635 (M+H).

24* pavyzdys

9-[4-[4-[(4-Chlor-3-piridinil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)

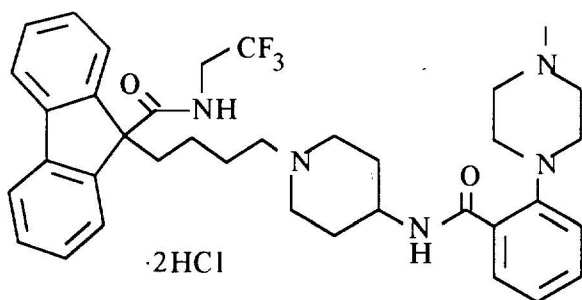


Lyd. temp.: 165-173 °C.

MS (ESI, + jonai) m/z 585 (M+H).

25* pavyzdys

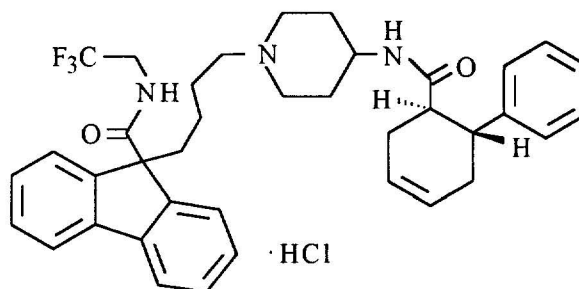
9-[4-[4-[[2-(4-Metil-1-piperazinil)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



MS (elektronų srautas, + jonai) m/z 648 (M+H).

26* pavyzdys

***trans*-9-[4-[4-[[1-Fenil-3-cikloheksen-1-il)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)**

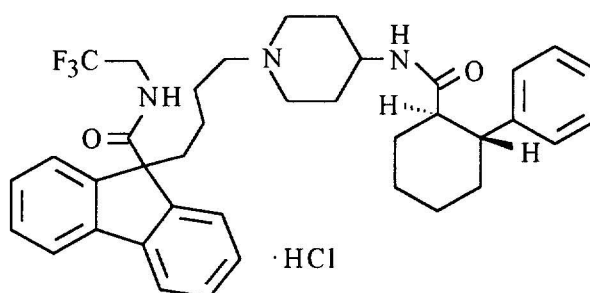


Lyd. temp.: 160-163 °C.

MS (elektronų srautas, + jonai) m/z 630 (M+H).

27* pavyzdys

***trans*-9-[4-[4-[[2-Fenilcikloheksil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)**

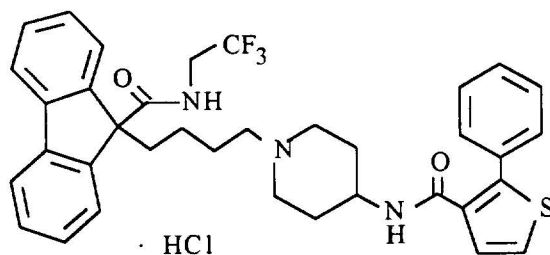


Lyd. temp.: 156-159 °C.

MS (elektronų srautas, + jonai) m/z 632 (M+H).

28* pavyzdys

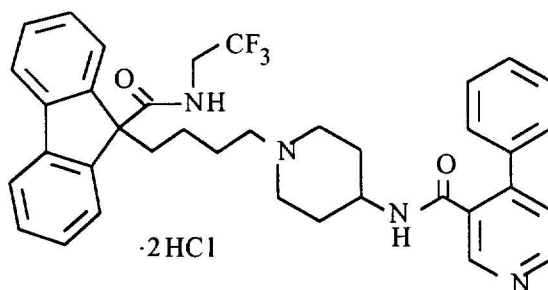
9-[4-[4-[[2-Fenil-3-tienil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



MS (ES, + jonai) m/z 632 (M+H).

29* pavyzdys

9-[4-[4-[(4-Fenil-3-piridinil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



Lyd. temp.: 144-150 °C.

MS (ESI, + jonai) m/z 627 (M+H).

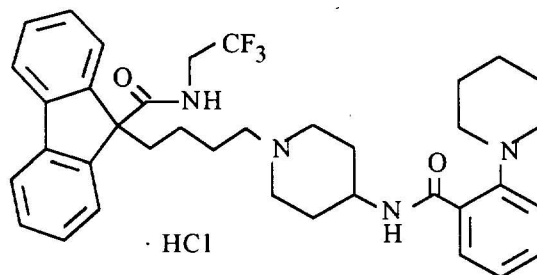
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{37}H_{37}F_3N_4O_2 + 2HCl + 1,2 H_2O$:

C 61,62; H 5,79; N 7,77.

Rasta: C 61,64; H 5,80; N 7,37.

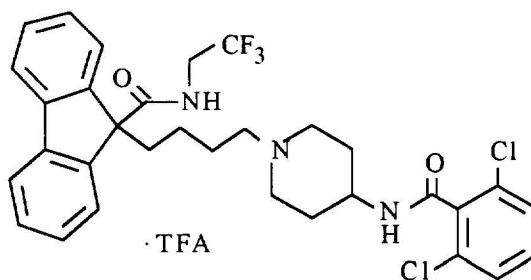
30* pavyzdys

9-[4-[4-[[2-(1-Piperidinil)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



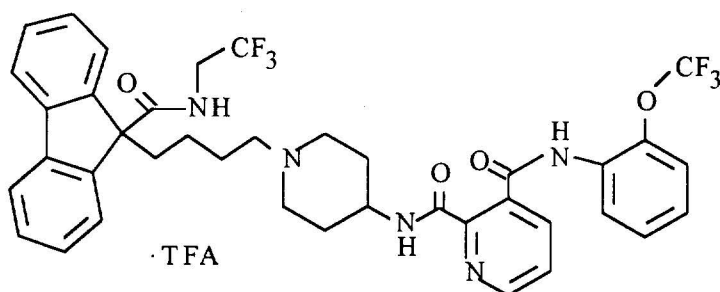
MS (elektronų srautas, + jonai) m/z 633 (M+H).

31* pavyzdys



MS (ESI, + jonai) m/z 618 ($M+H$).

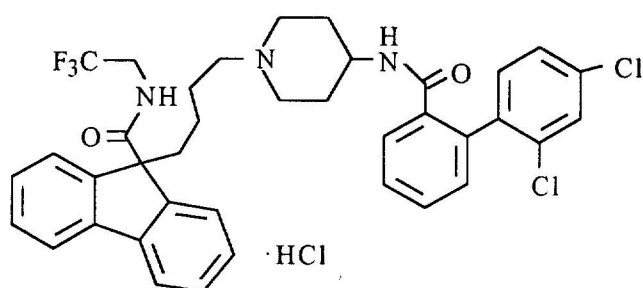
32* pavyzdys



MS (ESI, + jonai) m/z 754 ($M+H$).

33* pavyzdys

9-[4-[4-[[2-(2,4-Dichlorofenil)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

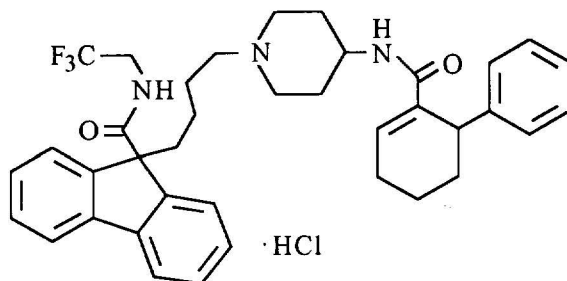


Lyd. temp.: 123-128 °C.

MS (elektronų srautas, - jonai) m/z 694 ($M+H$).

34* pavyzdys

9-[4-[4-[[6-Fenil-1-cikloheksen-1-il)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

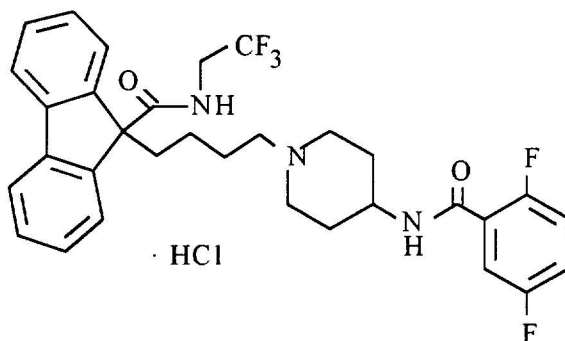


Lyd. temp.: 110-114 °C.

MS (elektronų srautas, - jonai) m/z 630 (M+H).

35* pavyzdys

9-[4-[4-[(2,5-Difluorbenzoil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



Lyd. temp.: 80-84 °C.

MS (ESI, + jonai) m/z 586 (M+H).

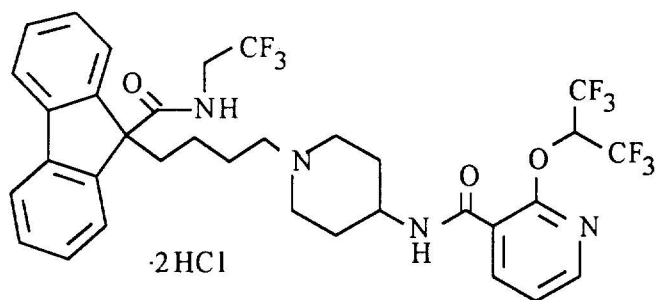
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{32}H_{32}F_3N_3O_2 + 1HCl + 1,2 H_2O$:

C 59,71; H 5,54; N 6,53.

Rasta: C 59,68; H 5,53; N 6,44.

36* pavyzdys

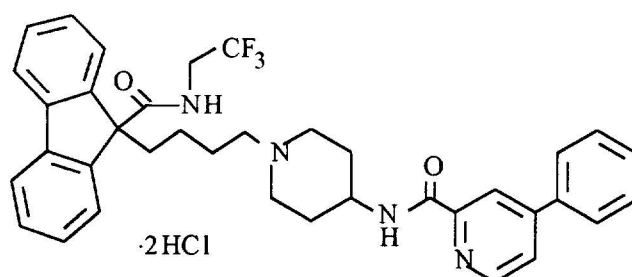
9-[4-[4-[[[2-[2,2,2-Trifluor-1-(2,2,2-trifluormetil)etoksi]-3-piridinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



MS (ESI, + jonai) 717 (M+H); (- jonai) 715 (M-H).

37* pavyzdys

9-[4-[4-[[4-Fenil-2-piridinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



MS (ESI, + jonai) m/z 627 (M+H)⁺; (ESI, - jonai) m/z 625 (M-H)⁻.

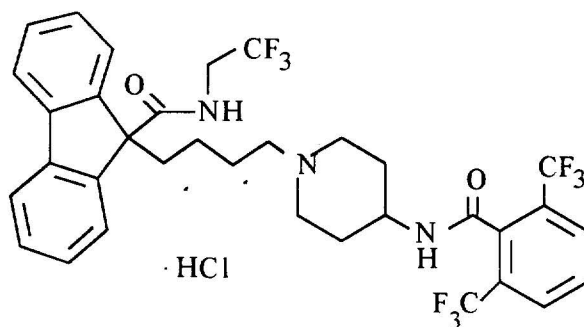
Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₇H₃₇F₃N₄O₂ + 2HCl + 3 H₂O + 0,44 Et₂O:

C 59,21; H 6,33; N 7,13; F 7,25; Cl 9,02.

Rasta: C 59,59; H 6,01; N 6,97; F 7,10; Cl 9,17.

38* pavyzdys

9-[4-[4-[[2,6-Bis(trifluormetil)benzoi]l]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

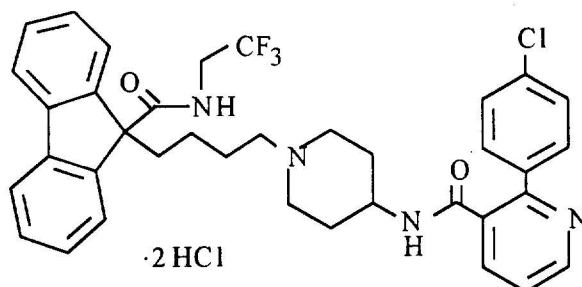


Lyd. temp.: 145-150 °C.

MS (elektronų srautas, - jonai) m/z 686 (M+H).

39* pavyzdys

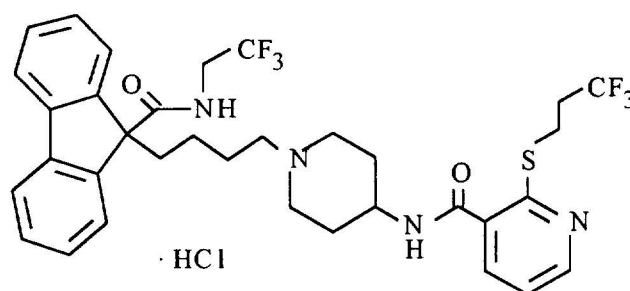
9-[4-[4-[[[2-(4-Chlorfenil)-3-piridinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



MS (ESI-NH₃, + jonai) (M+H) 661.

40* pavyzdys

N-(2,2,2-Trifluoretil)-9-[4-[4-[[[2-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3-piridinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

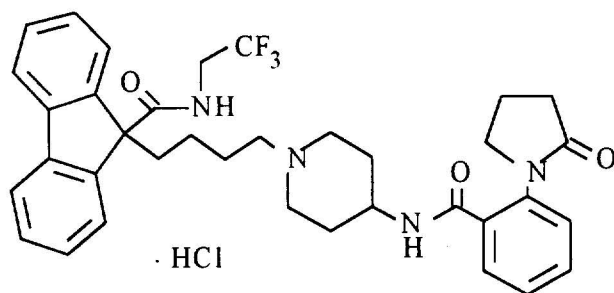


(turi 0,12 mol. etilo eterio)

MS (ESI-NH₃, + jonai) (M+H) 679.

41* pavyzdys

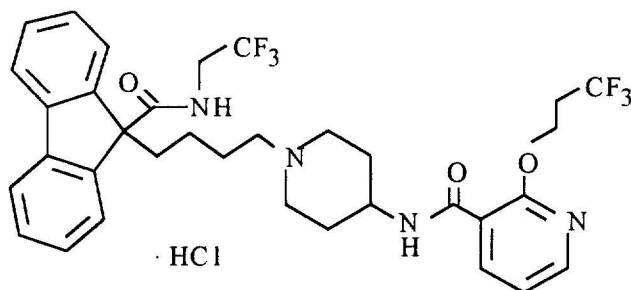
9-[4-[4-[2-(4-Piridinil)benzoilamino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



MS (elektronų srautas, + jonai) m/z 633 ($M+H$).

44* pavyzdys

N-(2,2,2-Trifluoretil)-9-[4-[4-[[2-(3,3,3-trifluorpropoksi)-3-piridinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



(turi 1,25 H_2O ir 0,12 Et_2O)

MS (ESI, + jonas) m/z 663 ($M+H$); (- jonas) 661 ($M-H$).

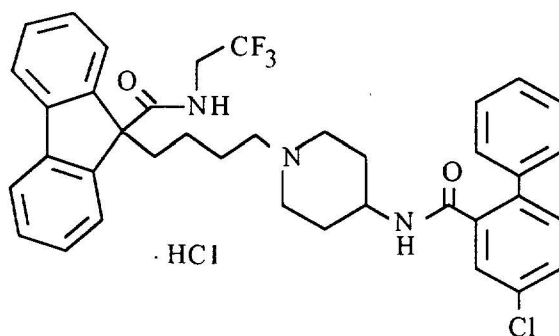
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{34}H_{36}F_6N_4O_3 + HCl + 1,25 H_2O + 0,12 Et_2O$:

C 56,69; H 5,62; N 7,67; F 15,60; Cl 4,85.

Rasta: C 56,98; H 5,52; N 7,63; F 15,31; Cl 4,74.

45* pavyzdys

9-[4-[4-[[4-Chlor[1,1-bifenil]-2-il]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

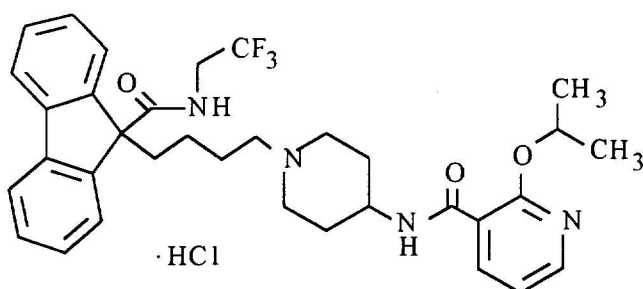


Lyd. temp.: 123-128 °C

MS (elektronų srautas, - jonai) m/z 661 (M+H).

46* pavyzdys

9-[4-[4-[[[2-(1-Metiletoksi)-3-piridinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



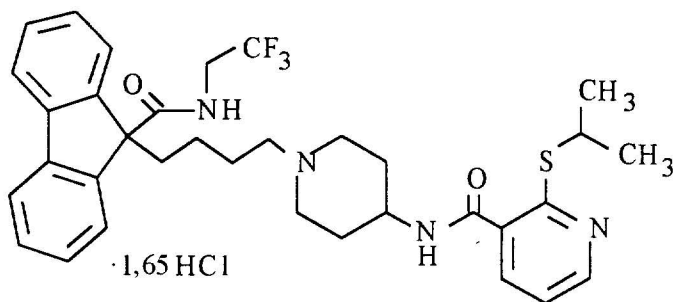
(turi 0,8 H₂O)

MS (ESI, + jonai) m/z 609 (M+H); (- jonai) 607 (M-H).

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₄H₃₉F₃N₄O₃ + HCl + 0,8 H₂O:
C 61,91; H 6,36; N 8,49; F 8,64; Cl 5,38.
Rasta: C 61,63; H 6,45; N 8,31; F 8,50; Cl 5,80.

47* pavyzdys

9-[4-[4-[[[2-[(1-Metiletil)tio]-3-piridinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)

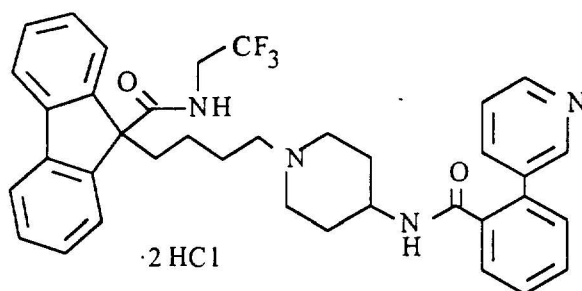


(turi 1,5 H₂O)

MS (ESI, + jonai) m/z 625 (M+H); (- jonai) 623 (M-H).

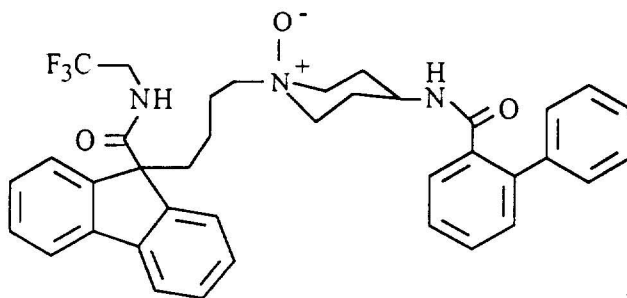
Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₄H₃₉F₃N₄SO₂ + 1,65 HCl + 1,5 H₂O:
C 57,36; H 6,18; N 7,87; F 8,01; Cl 8,22.
Rasta: C 57,56; H 6,36; N 7,74; F 8,06; Cl 8,12.

9-[4-[4-[[2-(3-Piridinil)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)

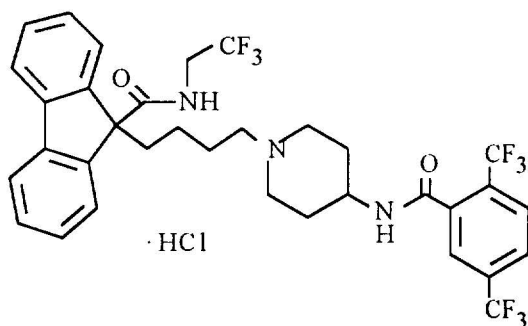


Analizē: Išķaičiuota pagal $C_{37}H_{37}F_3N_4O_2 + 2 HCl + 2,14 H_2O$:
C 60,21; H 5,91; N 7,59; F 7,72; Cl 9,60.
Rasta: C 60,26; H 6,26; N 7,04; F 7,15; Cl 9,09.

9-[4-[-([1,1-Bifenil]-2-il)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (N-oksidas)



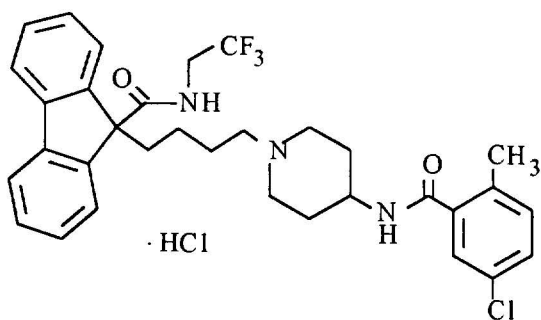
9-[4-[4-[[2,5-Bis(trifluormetil)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



MS (elektronų srautas, + jonai) m/z 686 ($M+H$).

51* pavyzdys

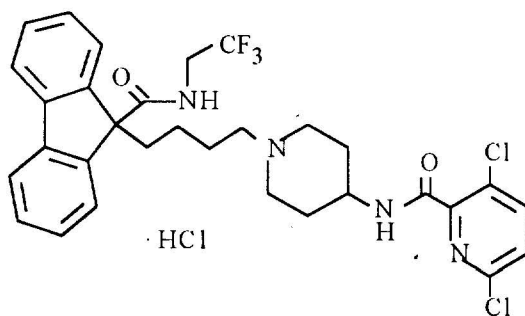
9-[4-[4-[(5-Chlor-2-metilbenzoi)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



MS (elektronų srautas, + jonai) m/z 598 ($M+H$).

52* pavyzdys

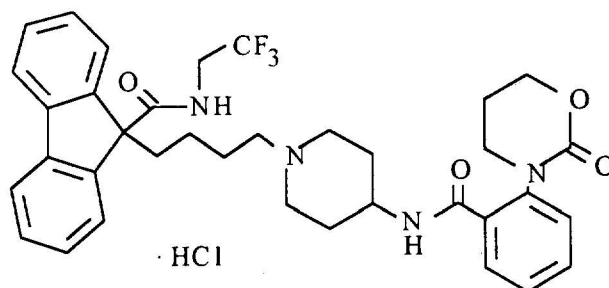
9-[4-[4-[(3,6-Dichlor-2-piridinil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



MS (elektronų srautas, + jonai) m/z 619 ($M+H$) (2 Cl izotopų vaizdas).

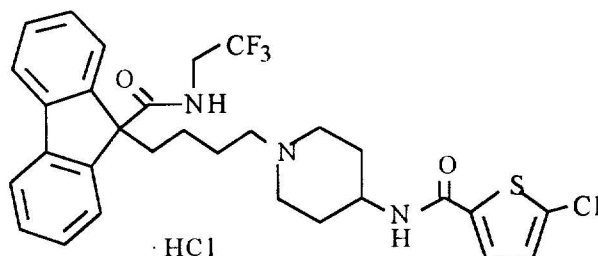
53* pavyzdys

9-[4-[4-[[2-(Tetrahydro-2-okso-2H-1,3-oksazin-3-il)benoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



54* pavyzdys

9-[4-[4-[[5-Chlor-2-tienil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



(turi 0,6 H₂O · 0,2 Et₂O)

MS (ESI, + jonas) m/z 590 (M+H) (1 Cl izotopo vaizdas)

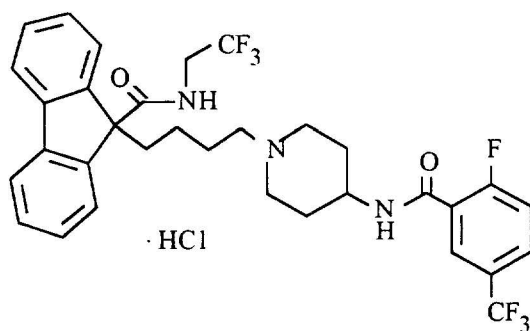
Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₀H₃₁F₃N₃O₂SCl + HCl + 0,6 H₂O + 0,2 Et₂O:

C 56,72; H 5,44; N 6,44; F 8,74; Cl 10,87; S 4,92.

Rasta: C 56,43; H 5,37; N 6,38; F 8,73; Cl 10,70; S 5,36.

55* pavyzdys

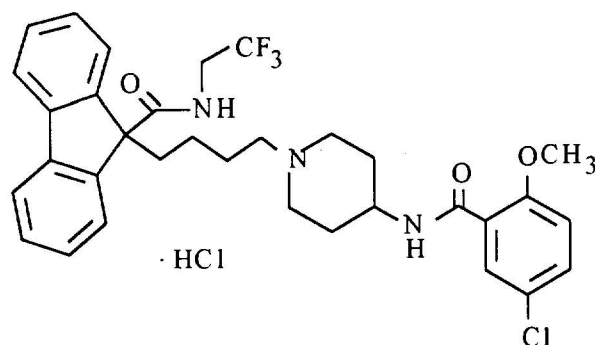
9-[4-[4-[[2-Fluor-5-(trifluormetil)benzoi]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-karboksamidas (monohidrochloridas)



(M+H)⁺ 636; (M-H)⁻ 634.

56* pavyzdys

9-[4-[4-[(5-Chlor-2-metoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

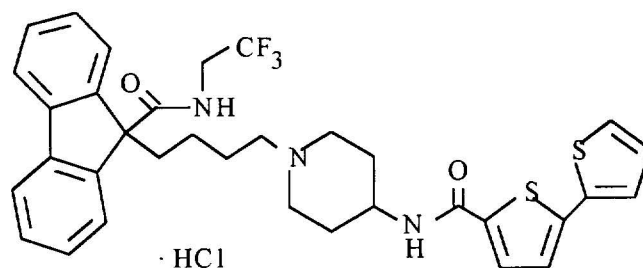


Lyd. temp.: 108-113 °C.

MS (elektronų srautas, - jonai) m/z 615 (M+H).

57* pavyzdys

9-[4-[4-[(2,2'-Bitiofen-5-il)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



(turi H₂O · 0,15 Et₂O)

MS (ESI, + jonas) m/z 638 (M+H).

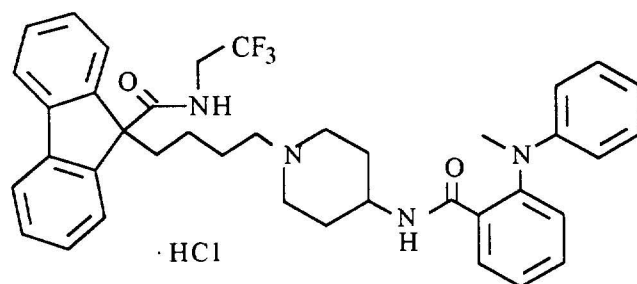
Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₄H₃₄F₃N₃O₂S₂ + HCl + H₂O + 0,15 Et₂O:

C 59,08; H 5,52; N 5,97; F 8,10; Cl 5,04; S 9,12.

Rasta: C 58,88; H 5,41; N 5,90; F 8,24; Cl 4,97; S 9,22.

58* pavyzdys

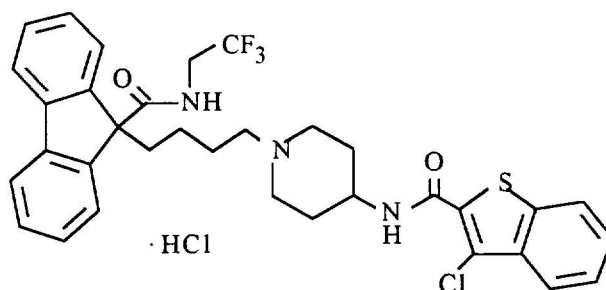
9-[4-[4-[[2-(Fenilmetilamino)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



MS (ESI) $(M+H)^+$ 655.

59* pavyzdys

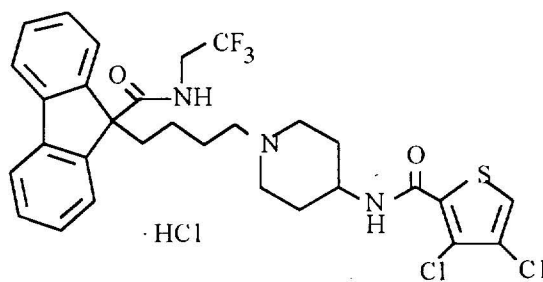
9-[4-[4-[[[3-Chlorbenzo[b]tiofen-2-il)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



MS (ESI, + jonai) m/z 640 $(M+H)$; 1 Cl izotopo vaizdas.

60* pavyzdys

9-[4-[4-[[[3,4-Dichlor-2-tienil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)

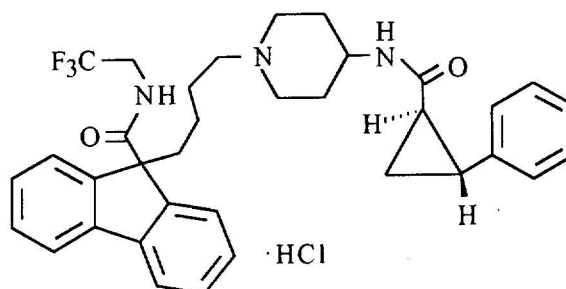


Lyd. temp.: 110-120 °C (95 °C temperatūroje pradeda trauktis).

MS (elektronų srautas, - jonai) m/z $(M+H)$ 624; 2 Cl izotopų vaizdas.

61* pavyzdys

trans-9-[4-[4-[[2-Fenilciklopropil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



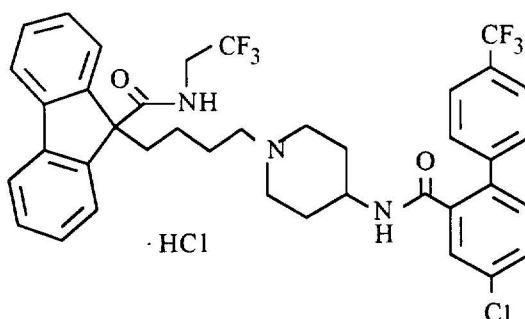
Lyd. temp.: 118-126 °C.

MS (elektronų srautas, - jonai) m/z 590 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{35}H_{38}F_3N_3O_2 + HCl + 0,82 H_2O + 0,36$ dioksano:
C 65,07; H 6,52; N 6,25; F 8,47; Cl 5,27.
Rasta: C 65,07; H 6,50; N 6,12; F 8,25; Cl 5,36.

62* pavyzdys

9-[4-[4-[[[4-Chlor-4'-(trifluormetili)[1,1-bifenil]-2-il]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



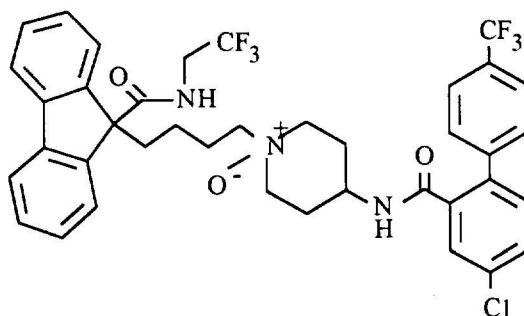
Lyd. temp.: 123-128 °C.

MS (elektronų srautas, - jonai) m/z 728 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{39}H_{36}ClF_6N_3O_2 + HCl + 0,5 H_2O$:
C 60,55; H 4,95; N 5,43; Cl 9,17.
Rasta: C 60,54; H 4,84; N 5,22; Cl 8,91.

63* pavyzdys

9-[4-[4-[[[4-Chlor-4'-(trifluormetil)[1,1-bifenil]-2-il]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (N-oksidas)



Lyd. temp.: 142-144 °C.

MS (elektronų srautas, - jonai) m/z 743 (M-H).

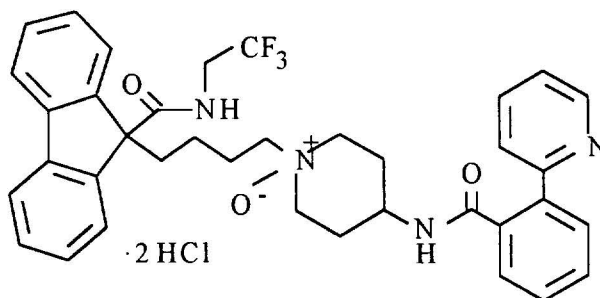
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{39}H_{36}ClF_6N_3O_3 + 0,88 H_2O$:

C 61,63; H 5,01; N 5,53; Cl 4,66.

Rasta: C 61,64; H 5,05; N 5,42; Cl 5,02.

64* pavyzdys

9-[4-[4-[(2-Piridinilbenzoil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (N-oksidas, dihidrochloridas)



MS (M+H)⁺ 643; (M-H)- 641.

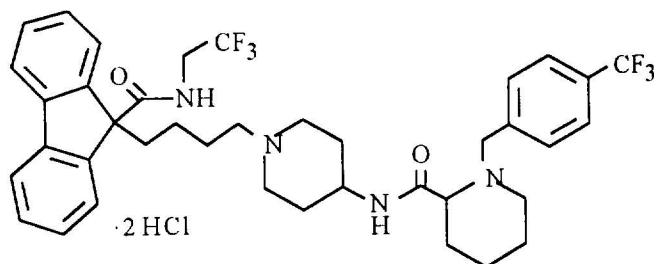
Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{37}H_{37}F_3N_4O_3 + 2 HCl + 1,94 H_2O$:

C 59,21; H 5,76; N 7,46; F 7,59; Cl 9,45.

Rasta: C 59,61; H 5,81; N 7,25; F 7,19; Cl 9,05.

65* pavyzdys

N-(2,2,2-Trifluoretil)-9-[4-[4-[[[1-[[4-(trifluormetil)fenil]metil]-2-piperidinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



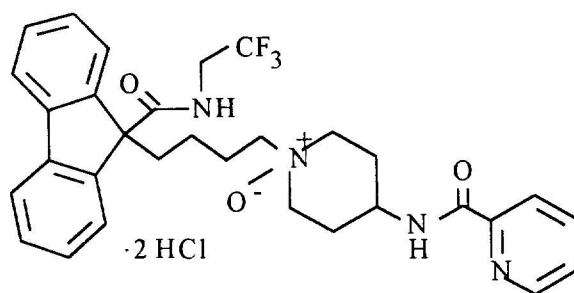
MS (ES, + jonai) m/z 715 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{39}H_{44}F_6N_4O_2 + 2 HCl + 2 H_2O$:
C 56,87; H 6,12; N 6,80.

Rasta: C 57,01; H 6,01; N 6,74.

66* pavyzdys

N-[1-[4-[9-[[2,2,2-Trifluoretil)amino]karbonil]-9H-fluoren-9-il]butil]-4-piperidinil]-2-piridinkarboksamidas (N-oksidas, dihidrochloridas)



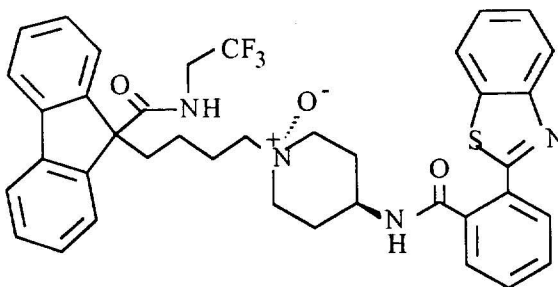
MS (M+H)⁺ @ 567; (M-H)⁻ @ 565; (2M+H)⁺ @ 1133.

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{31}H_{33}F_3N_4O_3 + 2 HCl + 1,70 H_2O$:
C 55,56; H 5,78; N 8,36; F 8,50; Cl 10,58.

Rasta: C 55,89; H 5,81; N 8,18; F 8,66; Cl 10,18.

67* pavyzdys

trans-9-[4-[4-[[2-(2-Benzotiazolil)benzoi]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (N-oksidas)

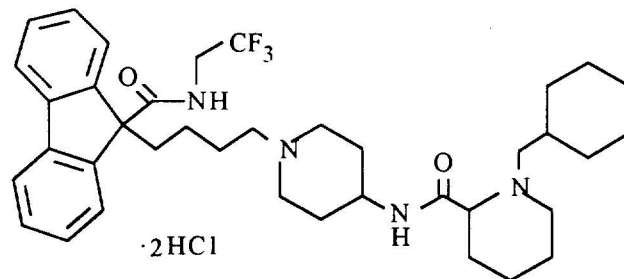


MS (M+H)⁺ @ 699; (M-H)⁻ @ 697.

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₉H₃₇F₃N₄O₃S + 1,5 H₂O + 0,3 C₆H₁₄:
C 65,19; H 5,93; N 7,45; F 7,58; Cl 4,27.
Rasta: C 65,12; H 5,85; N 7,29; F 7,23; Cl 4,29.

68* pavyzdys

9-[4-[4-[[[1-(Cikloheksilmetil)-2-piperidinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)

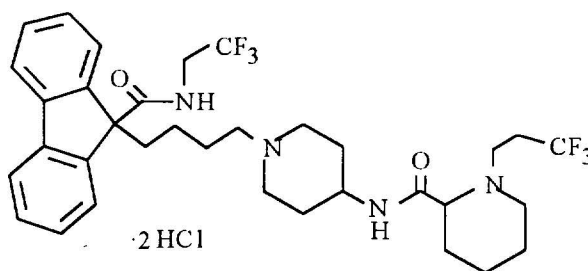


MS (ES, + jonai) m/z 653 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₈H₅₃Cl₂F₃N₄O₂ + 1,5 H₂O:
C 60,63; H 7,50; N 7,44; F 7,57; Cl 9,42.
Rasta: C 60,73; H 7,74; N 7,65; F 7,22; Cl 9,85.

69* pavyzdys

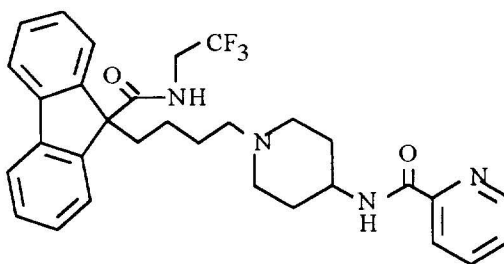
N-(2,2,2-Trifluoretil)-9-[4-[4-[[[1-(3,3,3-trifluoropropil)-2-piperidinil]karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-9H-fluoren-9-karboksamidas (dihidrochloridas)



MS (ES, + jonai) m/z 653 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal C₃₄H₄₄Cl₂F₆N₄O₂ + 1,5 H₂O:
C 54,26; H 6,29; N 7,44; F 15,14.
Rasta: C 54,40; H 6,21; N 7,38; F 15,53.

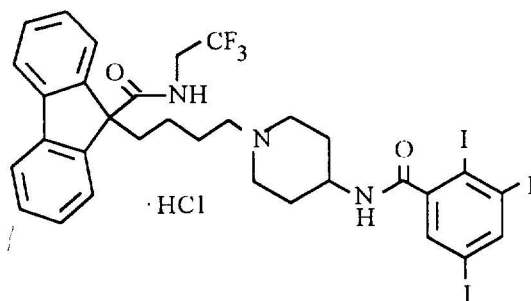
70* pavyzdys



MS (ESI + jonai) m/z 551 (M+H).

71* pavyzdys

N-(2,2,2-Trifluoretil)-9-[4-[4-[(2,3,5-trijodbenzoi)amino]-1-piperidinil]butil]-9H-fluoren-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



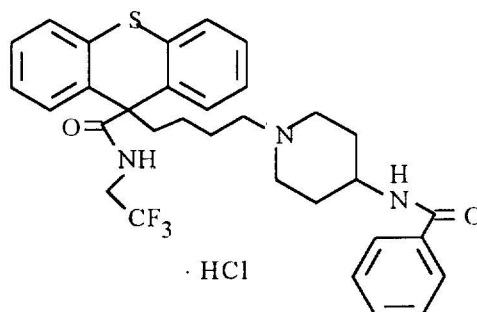
Lyd. temp.: 178-182 °C.

MS (ES, + jonai) m/z 928 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{32}H_{32}ClF_3I_3N_3O_2 + 0,5 H_2O$:
 C 39,51; H 3,42; N 4,32; Cl 3,64.
 Rasta: C 39,40; H 3,25; N 4,27; Cl 3,61.

72* pavyzdys

9-[4-[4-(Benzoi)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-tioksanten-9-karboksamidas (monohidrochloridas)



Lyd. temp. arba vir. temp.: 145-150 °C.

MS (ES, + jonai) m/z 582 (M+H).

Analizė: Išskaičiuota pagal $C_{32}H_{34}F_3N_3O_2S + 1,0 \text{ HCl} + 0,75 \text{ H}_2\text{O}$:

C 60,94; H 5,67; N 6,66; F 9,04.

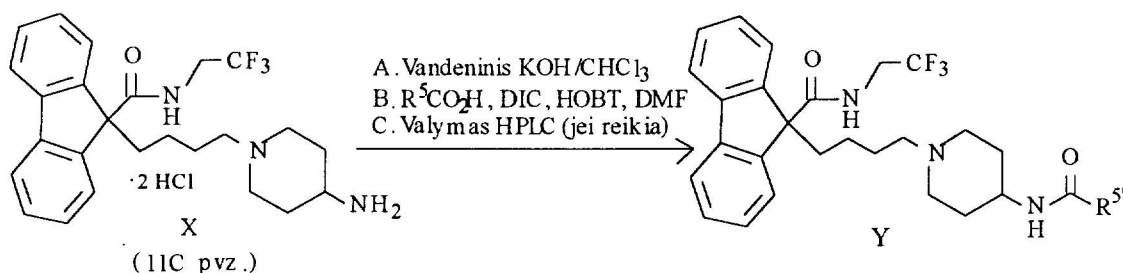
Rasta: C 60,97; H 6,00; N 6,26; F 9,15.

73* - 159* pavyzdžiai

Toliau duodami junginiai buvo pagaminti pagal metodiką robotams, kuri buvo aprašyta aukščiau.

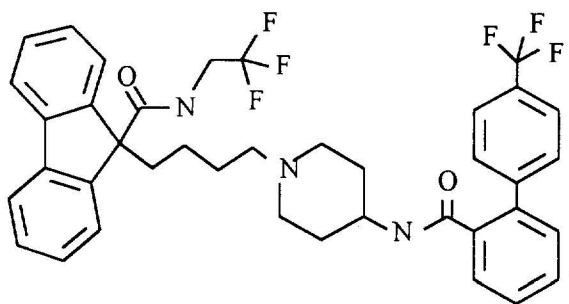
METODIKOS ROBOTAMS

Amidų gavimas pagal metodiką robotams

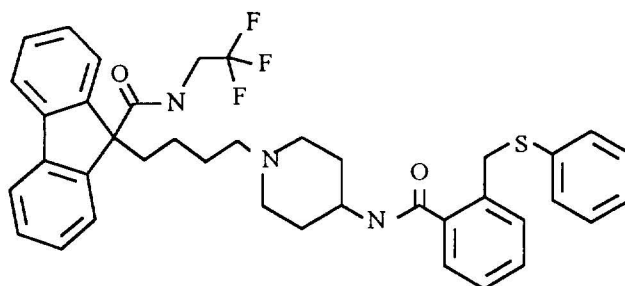


Atkreipkite dėmesį, kad 73*-159* pavyzdžių junginių struktūrinėse formulėse, kuriose nurodyti tik du vienguba jungtimi prijungti prie azoto pakaitai, trečiasis pakaitas visada yra vandenilis, bet jis nepažymėtas. Taip pat atkreipkite dėmesį, kad 73*-159* pavyzdžių junginių struktūrinėse formulėse, kuriose yra deguonis ir siera tik su vienu vienguba jungtimi prijungtu pakaitu, antrasis pakaitas visada yra vandenilis, bet jis nepažymėtas.

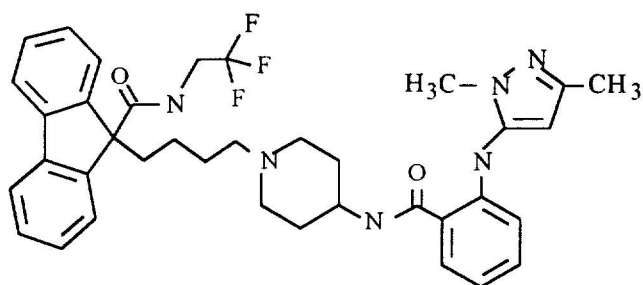
73* pavyzdys



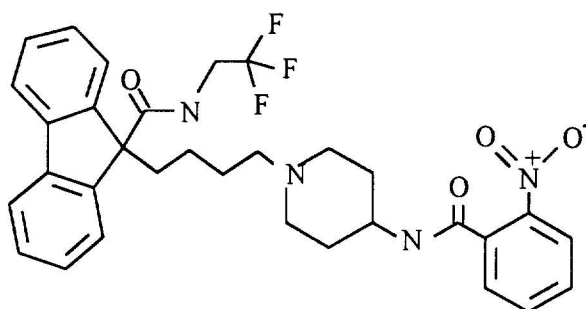
m/z 694 (M+H)

74* pavyzdys

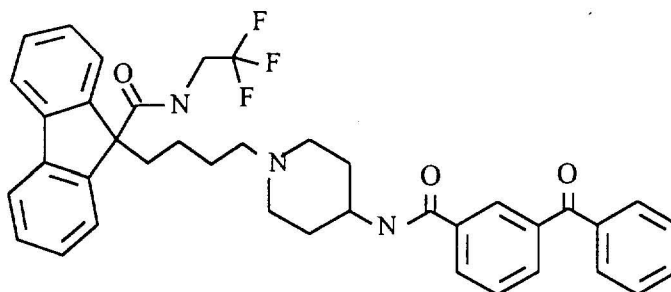
m/z 672 (M+H)

75* pavyzdys

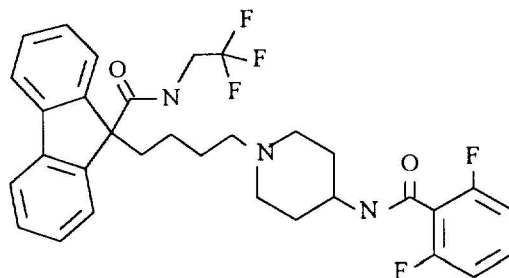
m/z 659 (M+H)

76* pavyzdys

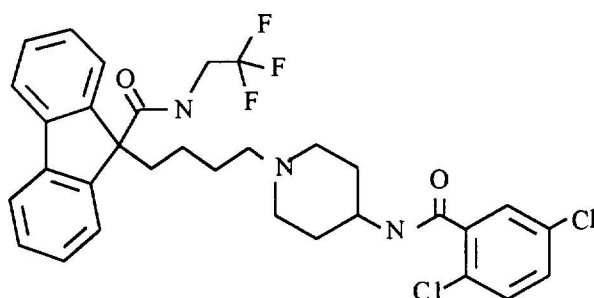
m/z 595 (M+H)

77* pavyzdys

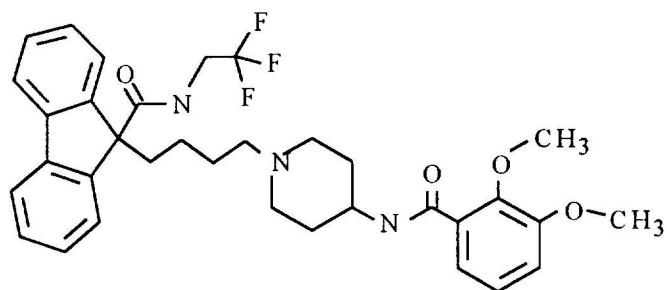
m/z 654 (M+H)

78* pavyzdys

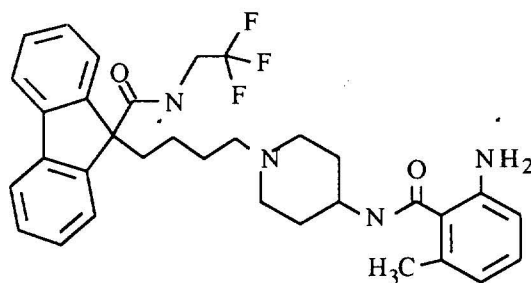
m/z 586 (M+H)

79* pavyzdys

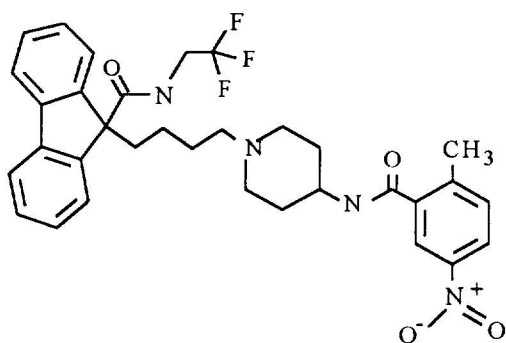
m/z 619 (M+H)

80* pavyzdys

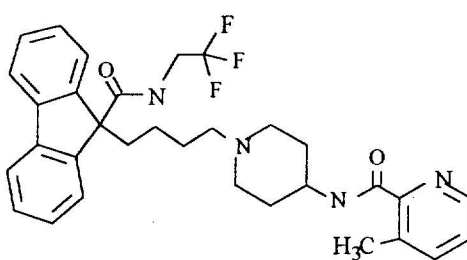
m/z 610 (M+H)

81* pavyzdys

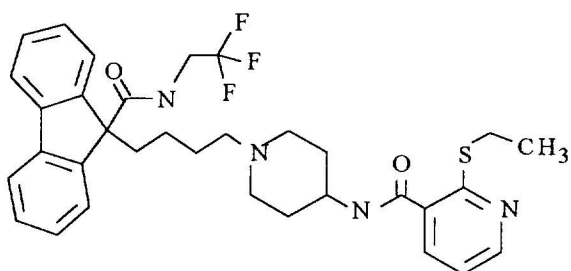
m/z 579 (M+H)

82* pavyzdys

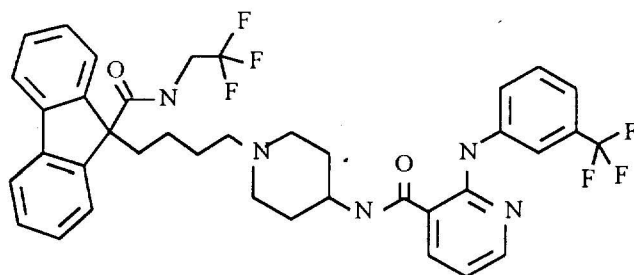
m/z 609 (M+H)

83* pavyzdys

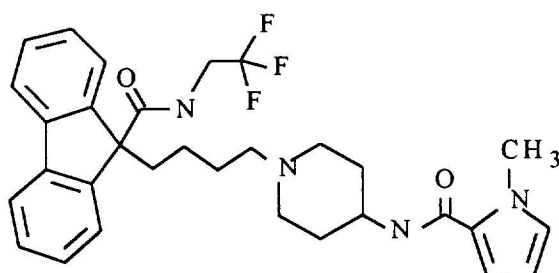
m/z 565 (M+H)

84* pavyzdys

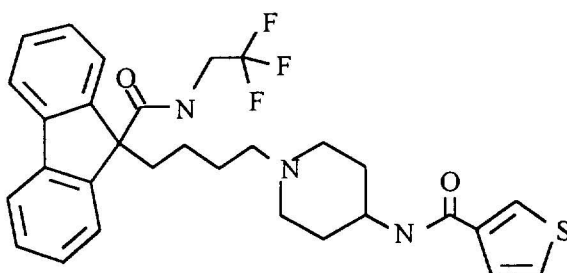
m/z 611 (M+H)

85* pavyzdys

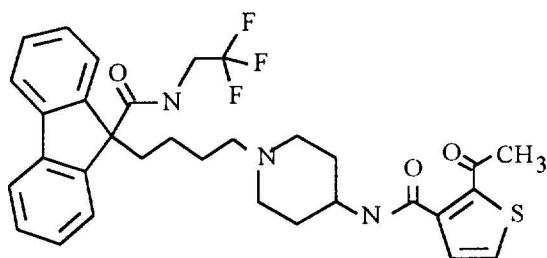
m/z 710 (M+H)

86* pavyzdys

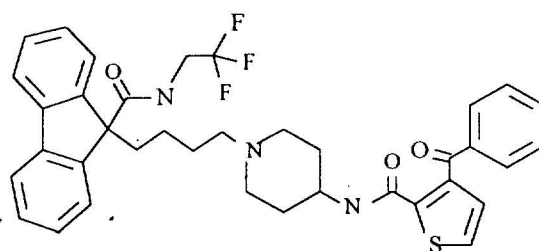
m/z 553 (M+H)

87* pavyzdys

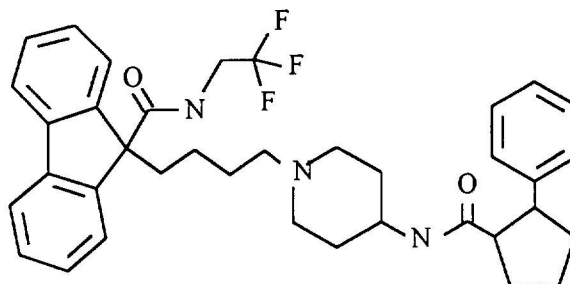
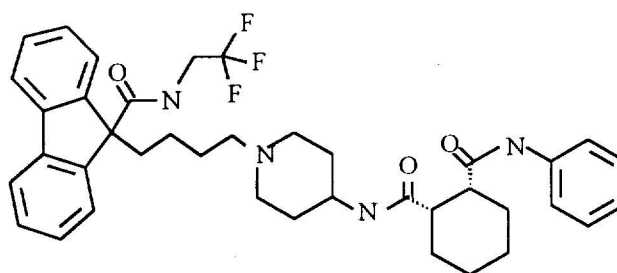
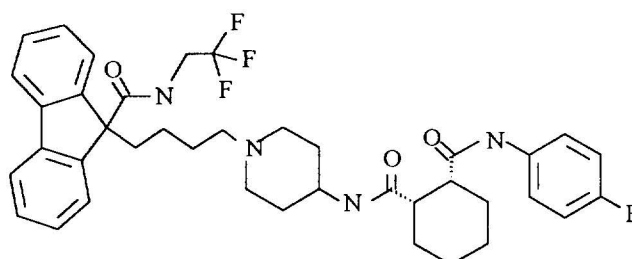
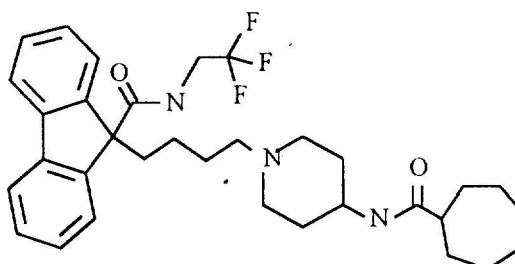
m/z 556 (M+H)

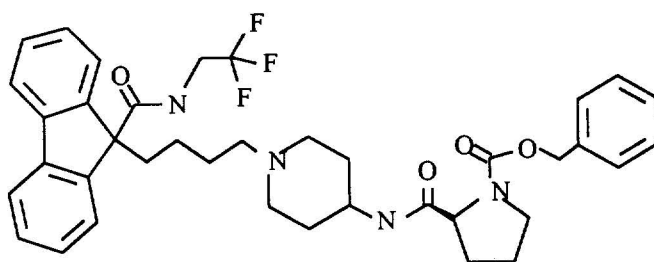
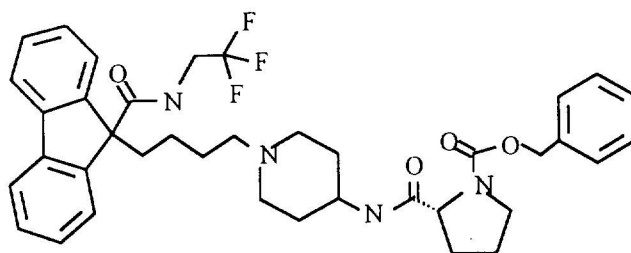
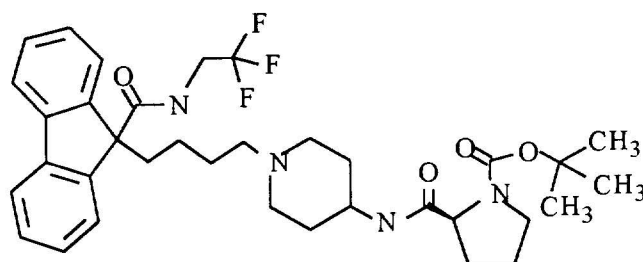
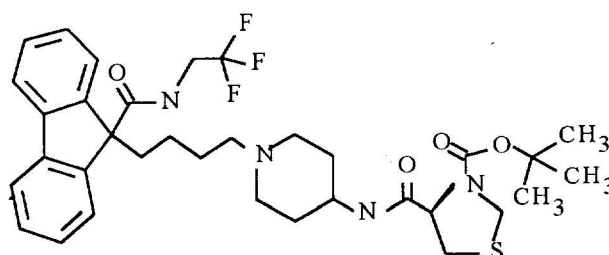
88* pavyzdys

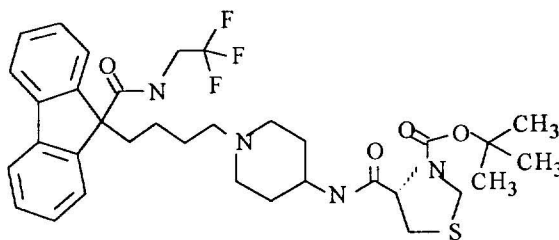
m/z 598 (M+H)

89* pavyzdys

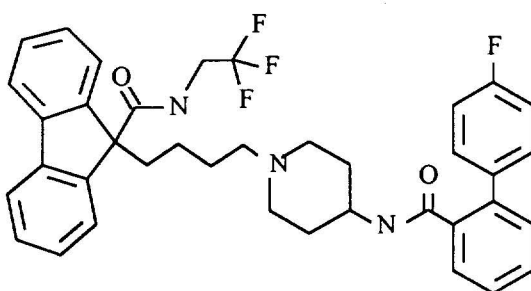
m/z 660 (M+H)

90* pavyzdys m/z 618 (M+H)**91* pavyzdys** m/z 675 (M+H)**92* pavyzdys** m/z 693 (M+H)**93* pavyzdys** m/z 570 (M+H)

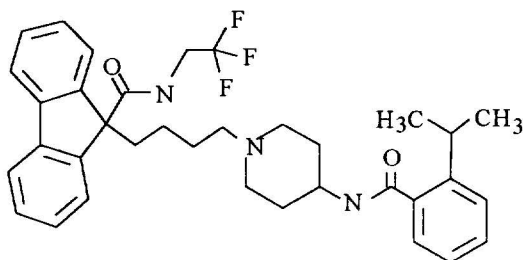
94* pavyzdys m/z 677 (M+H)**95* pavyzdys** m/z 677 (M+H)**96* pavyzdys** m/z 643 (M+H)**97* pavyzdys** m/z 661 (M+H)

98* pavyzdys

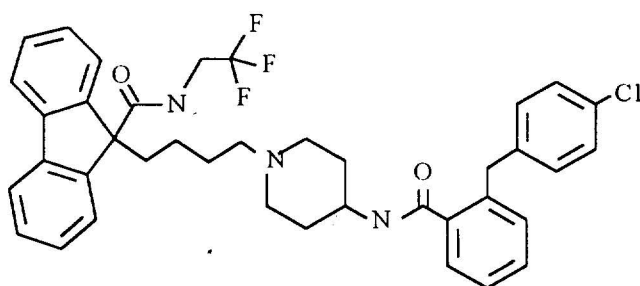
m/z 661 (M+H)

99* pavyzdys

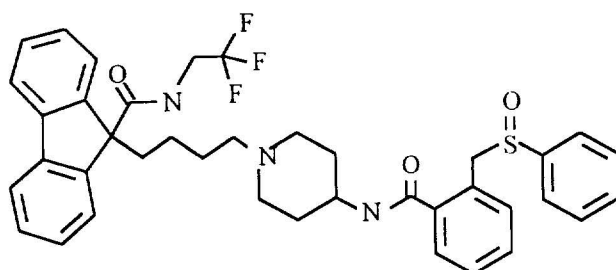
m/z 644 (M+H)

100* pavyzdys

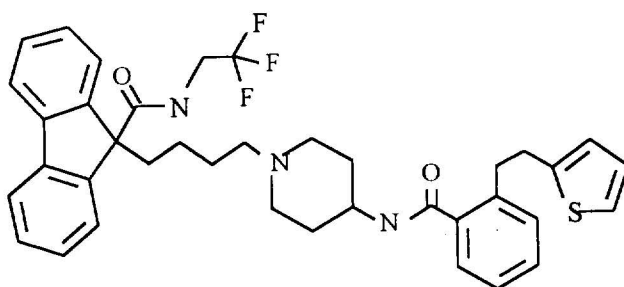
m/z 592 (M+H)

101* pavyzdys

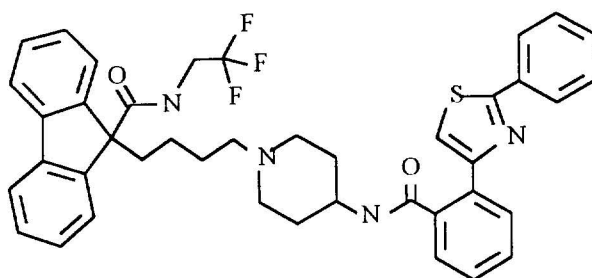
m/z 675 (M+H)

102* pavyzdys

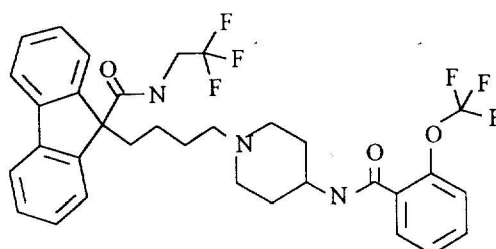
m/z 688 (M+H)

103* pavyzdys

m/z 660 (M+H)

104* pavyzdys

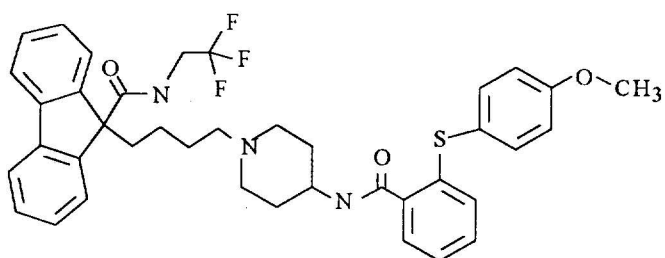
m/z 709 (M+H)

105* pavyzdys

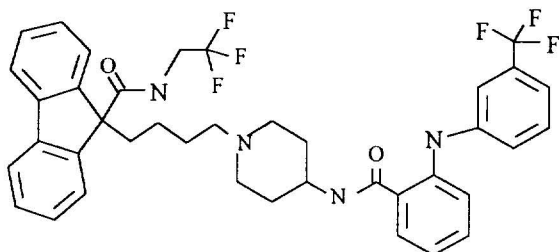
m/z 634 (M+H)

CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(CF(F)F)CCCCN2CCCN(C2)NC(=O)c3ccccc3S4C=CC=C(C=C4)N5C=CC=CC=C5N5C

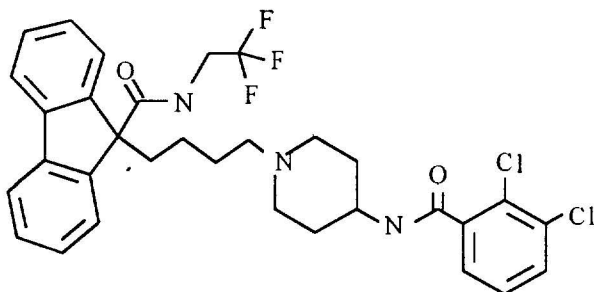
107* pavyzdys



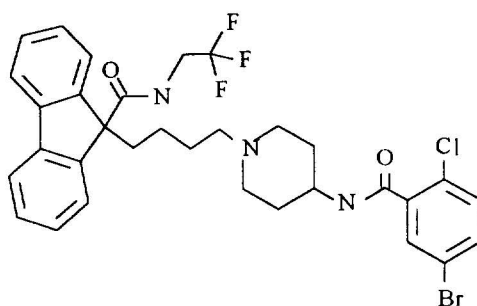
108* pavyzdys



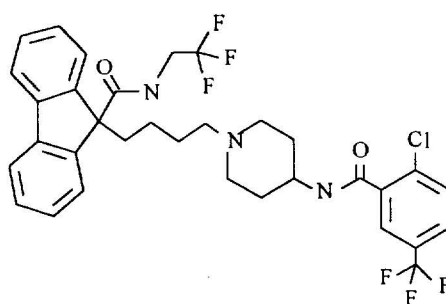
109* pavyzdys



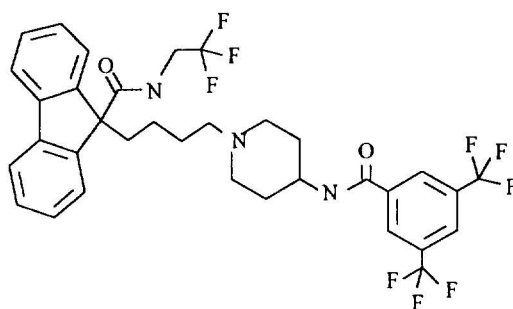
m/z 619 (M+H)

110* pavyzdys

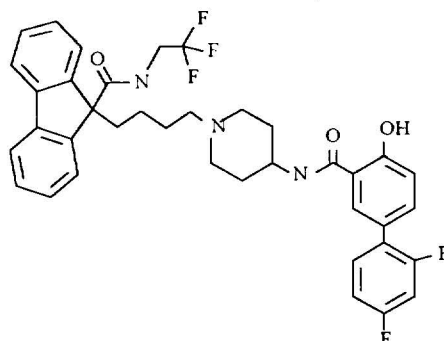
m/z 663 (M+H)

111* pavyzdys

m/z 653 (M+H)

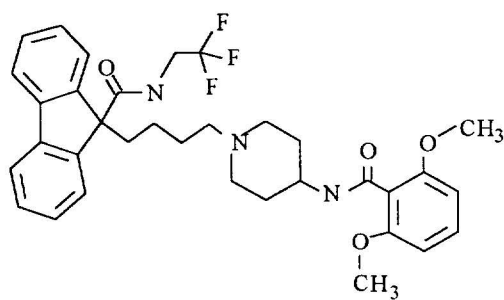
112* pavyzdys

m/z 686 (M+H)

113* pavyzdys

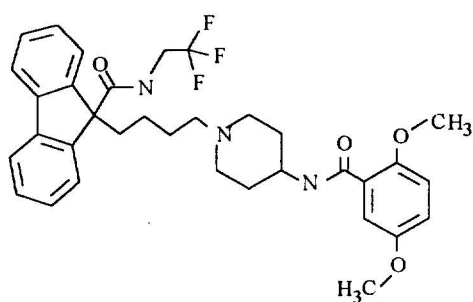
m/z 678 (M+H)

114* pavyzdys



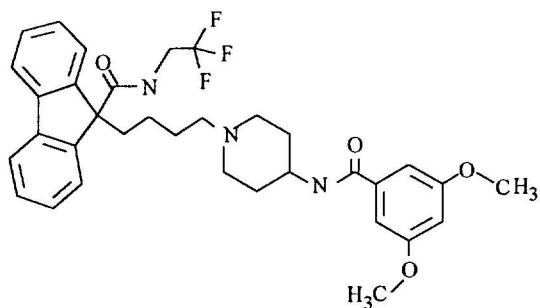
m/z 610 (M+H)

115* pavyzdys



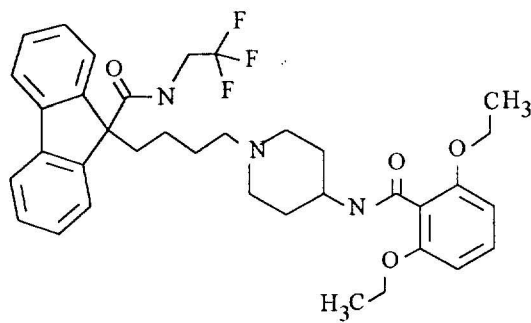
m/z 610 (M+H)

116* pavyzdys



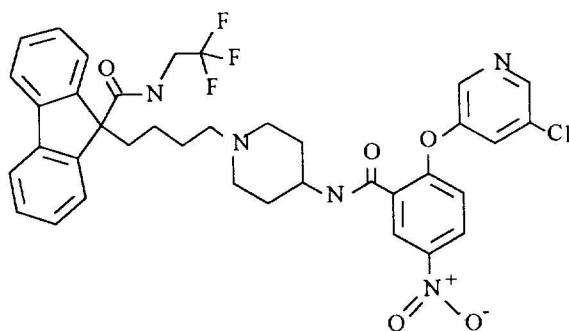
m/z 610 (M+H)

117* pavyzdys



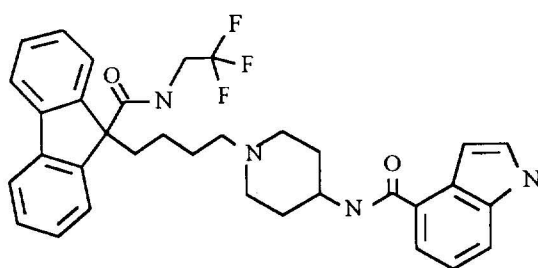
m/z 638 (M+H)

118* pavyzdys



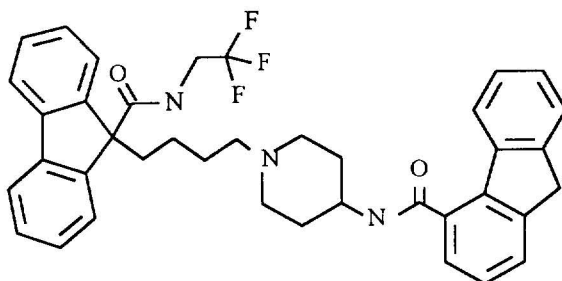
m/z 723 (M+H)

119* pavyzdys



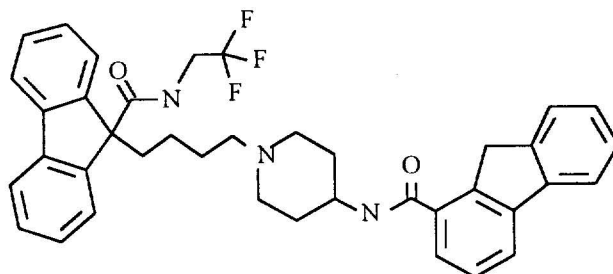
m/z 589 (M+H)

120* pavyzdys



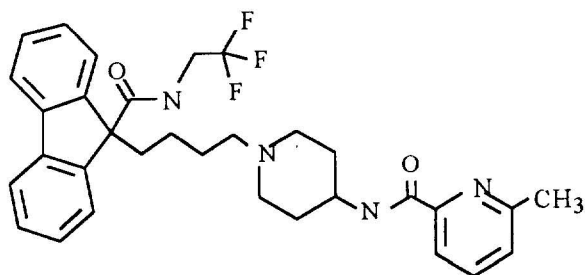
m/z 638 (M+H)

121* pavyzdys



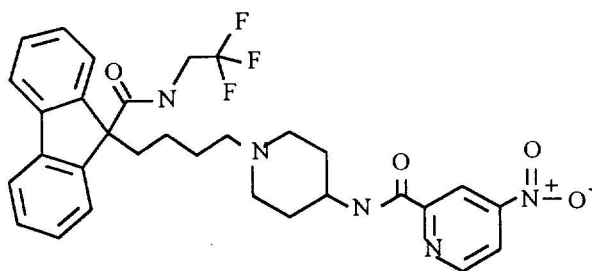
m/z 638 (M+H)

122* pavyzdys



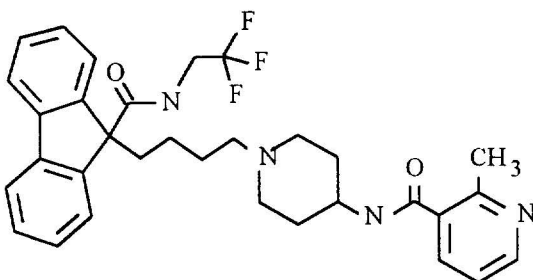
m/z 565 (M+H)

123* pavyzdys



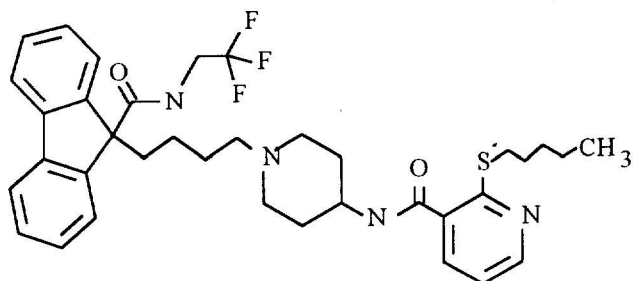
m/z 596 (M+H)

124* pavyzdys

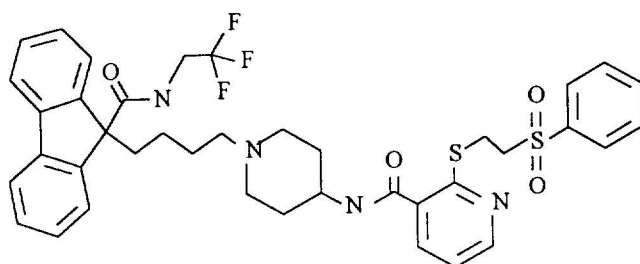


m/z 565 (M+H)

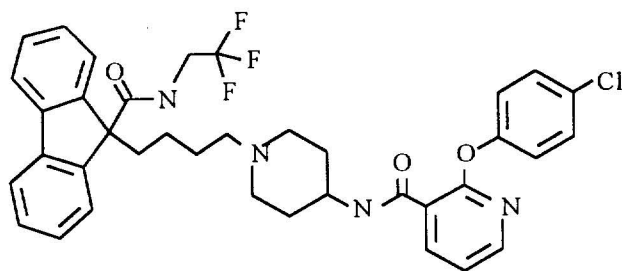
125* pavyzdys



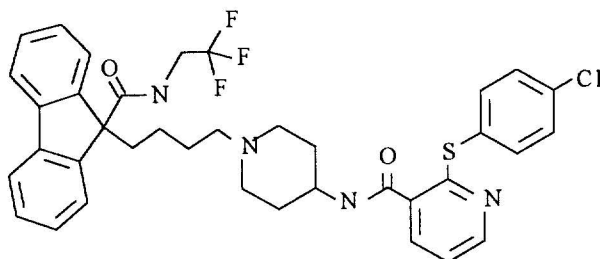
m/z 653 (M+H)

126* pavyzdys

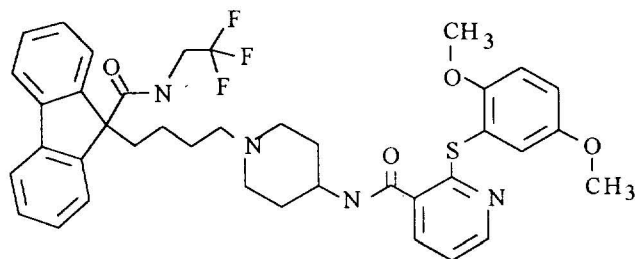
m/z 751 (M+H)

127* pavyzdys

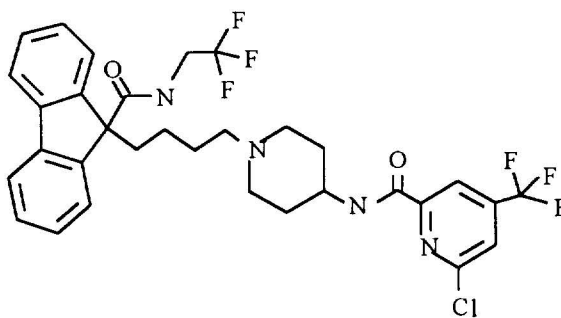
m/z 678 (M+H)

128* pavyzdys

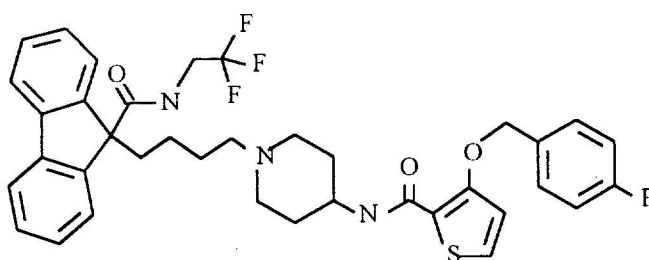
m/z 694 (M+H)

129* pavyzdys

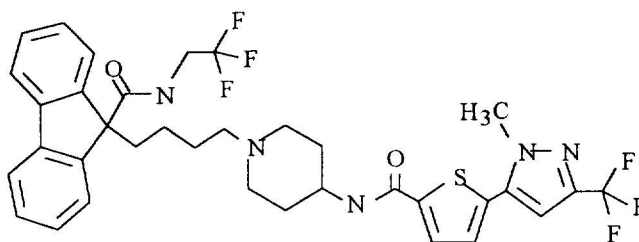
m/z 719 (M+H)

130* pavyzdys

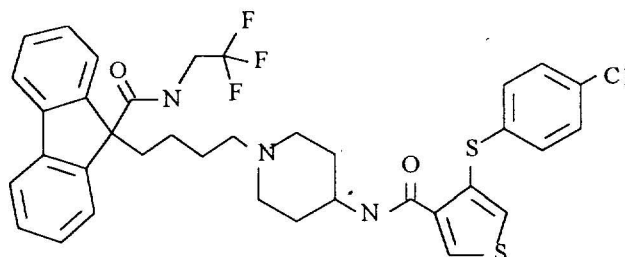
m/z 654 (M+H)

131* pavyzdys

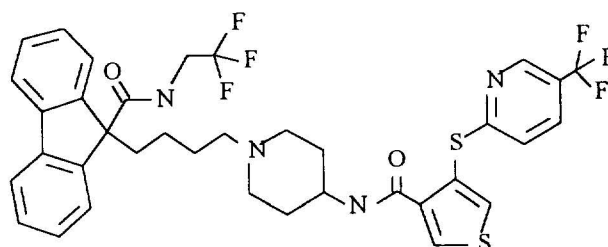
m/z 680 (M+H)

132* pavyzdys

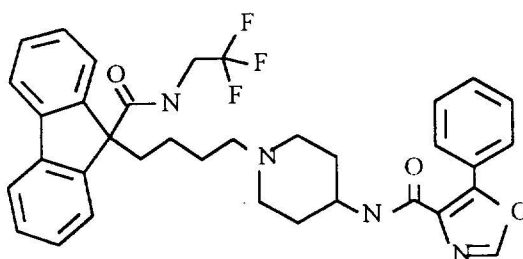
m/z 704 (M+H)

133* pavyzdys

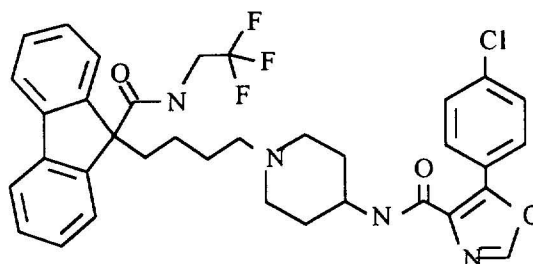
m/z 699 (M+H)

134* pavyzdys

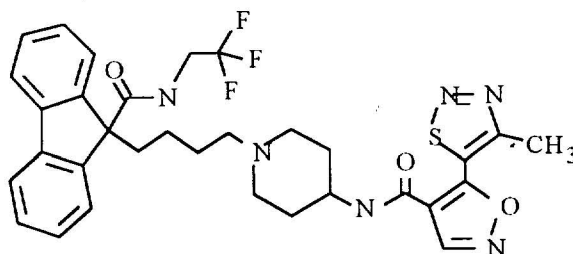
m/z 733 (M+H)

135* pavyzdys

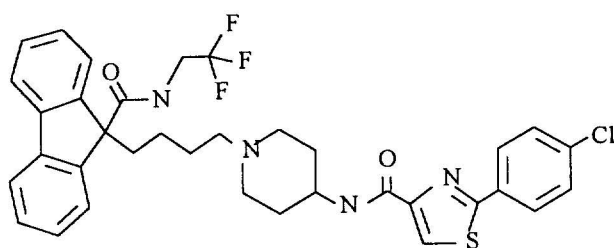
m/z 617 (M+H)

136* pavyzdys

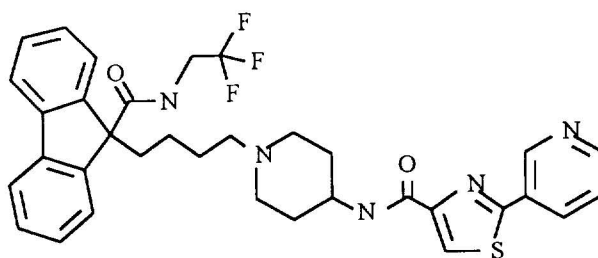
m/z 652 (M+H)

137* pavyzdys

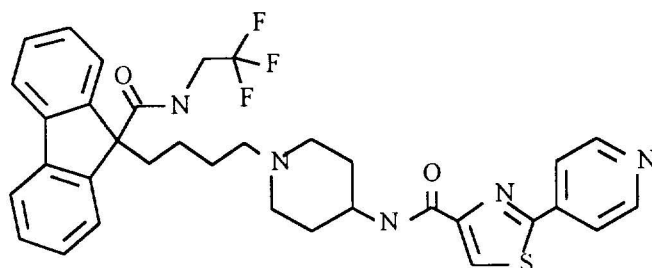
m/z 653 (M+H)

138* pavyzdys

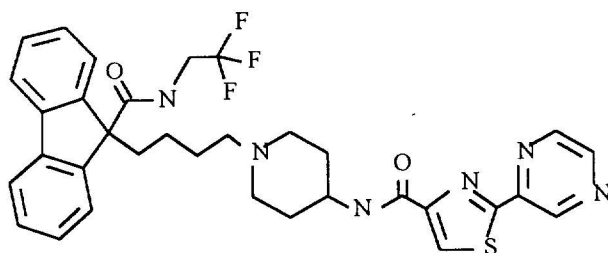
m/z 668 (M+H)

139* pavyzdys

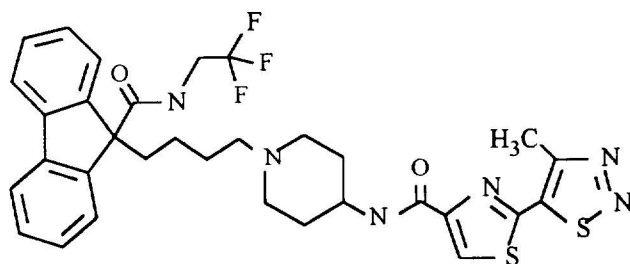
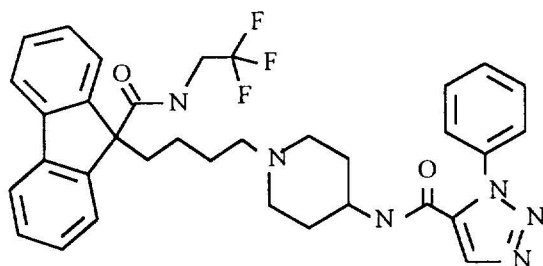
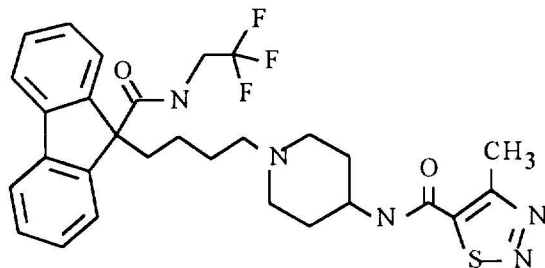
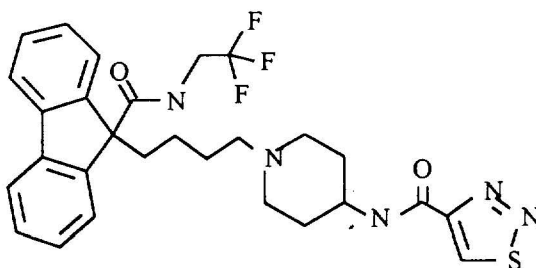
m/z 634 (M+H)

140* pavyzdys

m/z 634 (M+H)

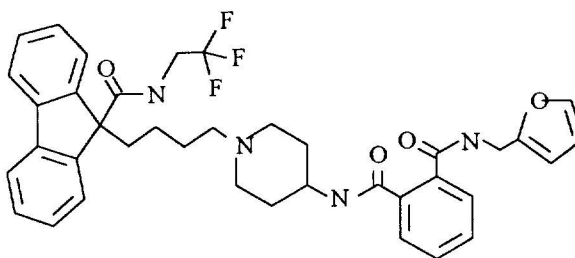
141* pavyzdys

m/z 635 (M+H)

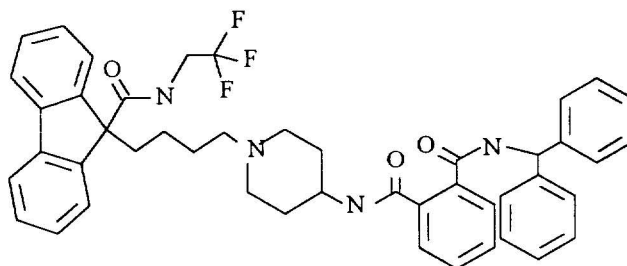
142* pavyzdys m/z 655 (M+H)**143* pavyzdys** m/z 617 (M+H)**144* pavyzdys** m/z 572 (M+H)**145* pavyzdys** m/z 558 (M+H)

O=C1c2ccccc2c3ccccc13C(=O)N(CF(F)F)CCCCN4CCCCC4NC(=O)c5ccccc5C(=O)c6ccc(F)cc6

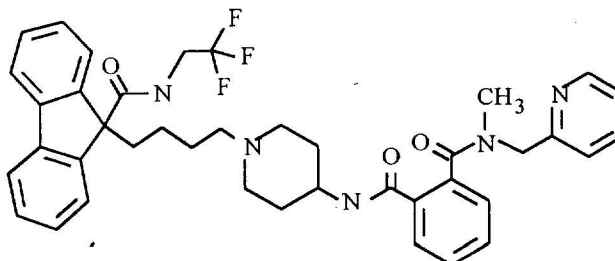
147* pavyzdys



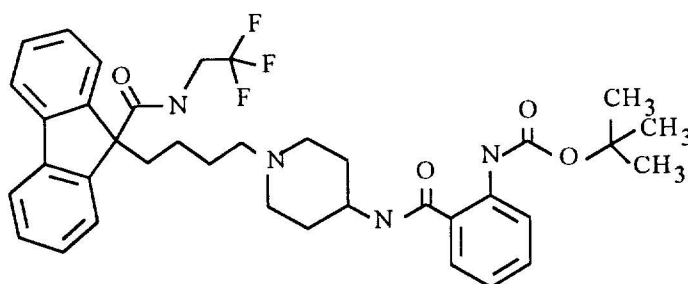
148* pavyzdys



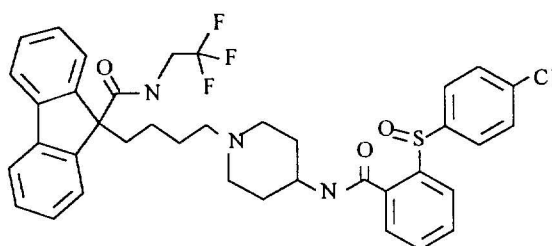
149* pavyzdys



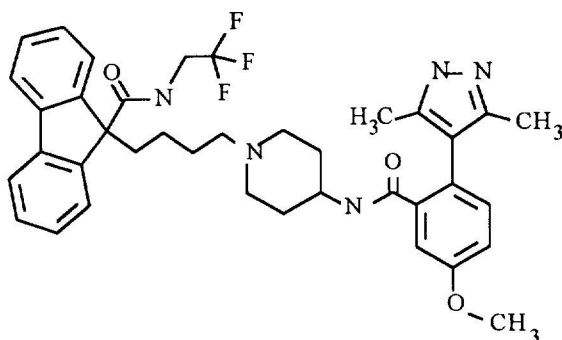
m/z 698 (M+H)

150* pavyzdys

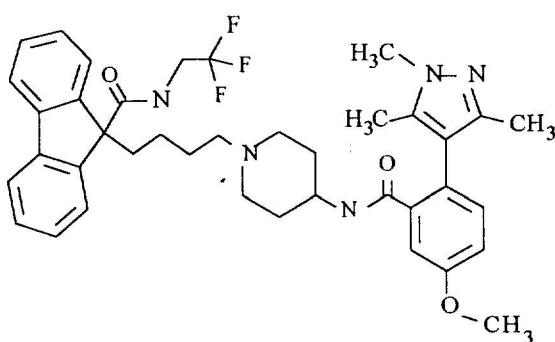
m/z 665 (M+H)

151* pavyzdys

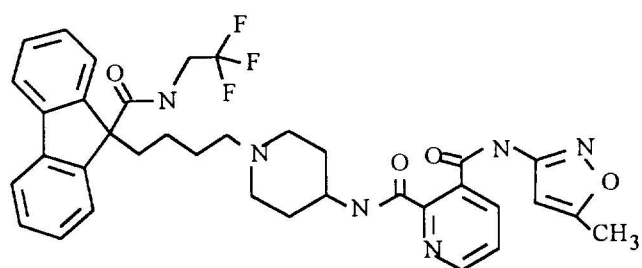
m/z 709 (M+H)

152* pavyzdys

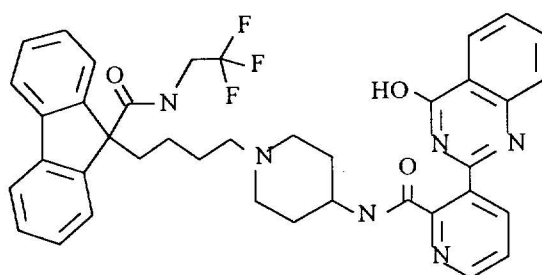
m/z 674 (M+H)

153* pavyzdys

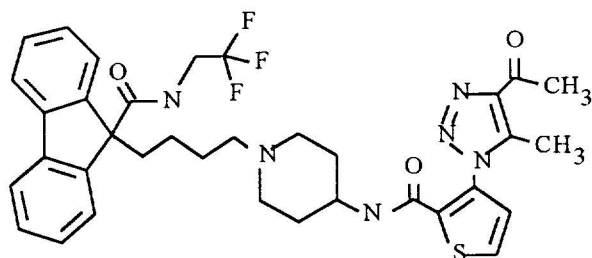
m/z 688 (M+H)

154* pavyzdys

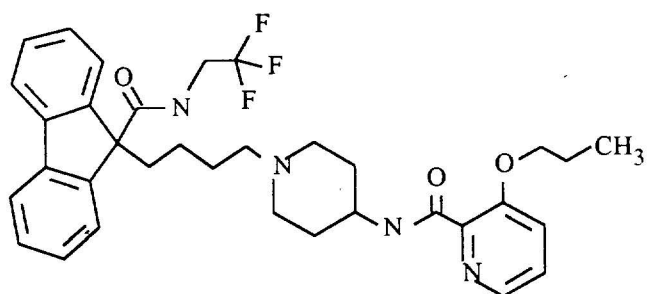
m/z 675 (M+H)

155* pavyzdys

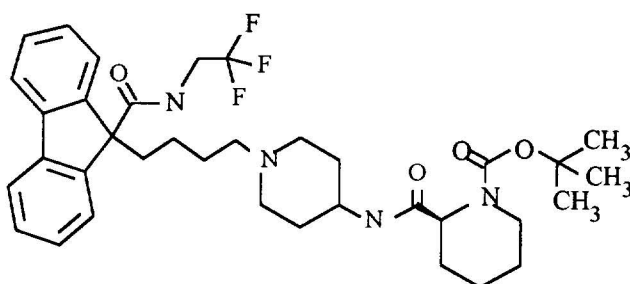
m/z 695 (M+H)

156* pavyzdys

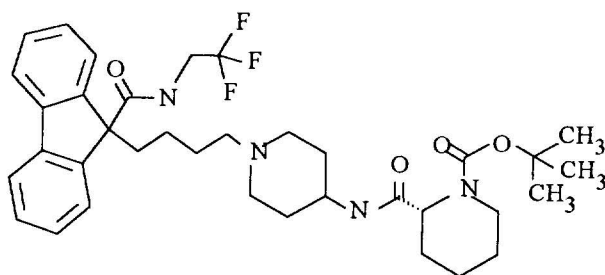
m/z 679 (M+H)

157* pavyzdys

m/z 609 (M+H)

158* pavyzdys

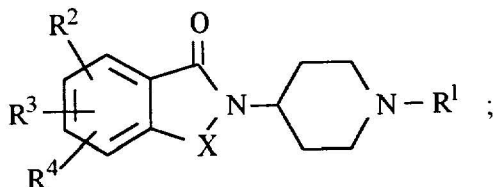
m/z 657 (M+H)

159* pavyzdys

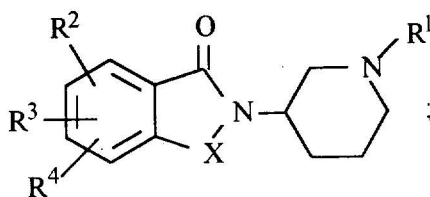
m/z 657 (M+H)

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

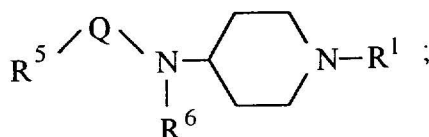
1. Junginys, kurio struktūrinė formulė yra:



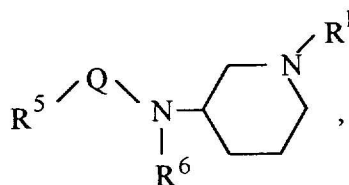
arba



arba



arba

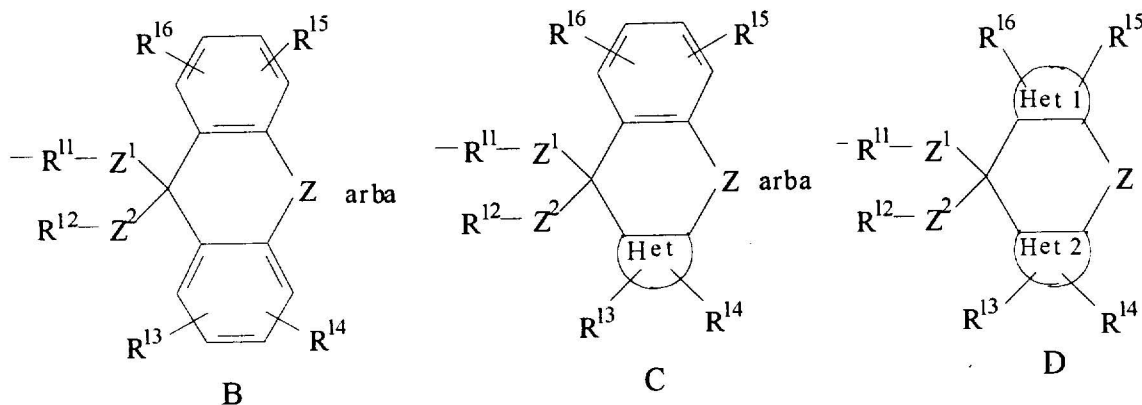


kurioje

Q yra -CO- arba -SO₂-;

X yra CHR⁸, -CO-, -CHR⁹-CHR¹⁰- arba -CR⁹=CR¹⁰-, kur R⁸, R⁹ ir R¹⁰, nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, alkilas, alkenilas, alkinilas, arilas, arilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, cikloalkilas arba cikloalkilalkilas;

R¹ yra fluorenilo tipo grupė, kurios struktūrinė formulė yra:



kurioje

Z^1 ir Z^2 yra tokie patys arba skirtingi ir, nepriklausomai vienas nuo kito, yra jungtis, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NHCO-, -N(alkilas)CO-, -CO- arba -CHOH-, su sąlyga, kad B atveju bent vienas iš Z^1 ir Z^2 yra kitoks nei jungtis;

R^{11} yra jungtis, alkilenas, alkenilenas arba alkinilenas, turintys iki 10 anglies atomų; arilenas arba mišrus arilenalkilenas;

R^{12} yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, halogenalkilas, trihalogenalkilas, trihalogenalkilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, arilalkilas, arilalkenilas, cikloalkilas, ariloksigrupė, alkoksigrupė, arilalkoksigrupė arba cikloalkilas, su sąlyga, kad:

(1) kai R^{12} yra H, ariloksigrupė, alkoksigrupė arba arilalkoksigrupė, tai Z^2 yra -NHCO-, -N(alkilas)CO-, -CO- arba jungtis, ir

(2) kai Z^2 yra jungtis, R^{12} negali būti heteroarilas arba heteroarilalkilas;

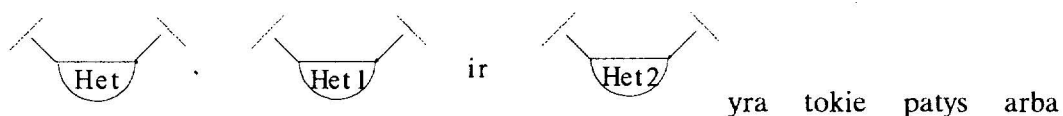
Z yra jungtis, O, S, N-alkilas, N-arilas arba alkilenas bei alkenilenas, turintys 1-5 anglies atomus; R^{13} , R^{14} , R^{15} ir R^{16} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, arilas, cikloalkilas, cikloheteroalkilas, alkenilas, alkinilas, hidroksilas, alkoksi-, nitro-, amino-, tio-, alkilsulfonilo, alkiltio-, ariltio-, aminokarbonilo, alkilkarboniloksi-, arilkarbonilamino, alkilkarbonilamino grupės, arilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas arba ariloksigrupė;

R^2 , R^3 , R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas, alkenilas, alkoksigrupė, ariloksigrupė, arilas, arilalkilas, alkilmerkaptogrupė, arilmerkaptogrupė, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, hidroksilas arba halogenalkilas;

R^5 nepriklausomai yra alkilas, alkenilas, alkinilas, arilas, alkoksigrupė, ariloksigrupė, arilalkoksigrupė, heteroarilas, arilalkilas, heteroarilalkilas, cikloalkilas,

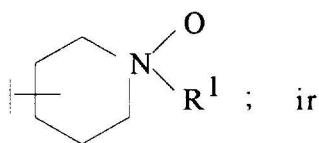
cikloalkilalkilas, policikloalkilas, policikloalkilalkilas, cikloalkenilas, cikloheteroalkilas, heteroariloksigrupė, cikloalkenilalkilas, policikloalkenilas, policikloalkenilalkilas, heteroarilkarbonilas, amino-, alkilamino-, arilamino-, heteroarilamino-, cikloalkiloksi-, cikloalkilaminogrupė; visuose pakaituose gali būti 1, 2, 3 arba 4 grupės prie galimų anglies atomų, pasirinktos iš vandenilio, halogeno, alkilo, halogenalkilo, alkoksi-, halogenalkoksigrupės, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, arilcikloalkilo, arilalkenilo, arilalkinilo, ariloksigrupės, ariloksialkilo, arilalkoksi-, arilazo-, heteroariloksogrupės, heteroarilalkilo, heteroarilalkenilo, heteroariloksigrupės, hidroksilo, nitro-, ciano-, amino-, pakeistos aminogrupės, tiolinės grupės, alkiltio-, ariltio-, heteroariltiogrupės, ariltioalkilo, alkilkarbonilo, arilkarbonilo, arilaminokarbonilo, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, alkinilaminokarbonilo, alkilaminokarbonilo, alkenilaminokarbonilo, alkilkarboniloksi-, arilkarboniloksi-, alkilkarbonilamino-, arilkarbonilaminogrupės, arilsulfinilo, arilsulfinilalkilo, arilsulfonylo, alkilsulfonylo, arilsulfonylamino-, heteroarilkarbonilaminogrupės, heteroarilsulfinilo, heteroariltiogrupės, heteroarilsulfonylo ir alkilsulfinilo;

R^6 yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas arba C_1 - C_4 -alkenilas; juose, kaip pakaitai, gali būti 1, 2, 3 arba 4 grupės, kurios nepriklausomai viena nuo kitos, yra tokios, kaip grupės, išvardintos apibrėžiant aukščiau minėtą R^5 pakaitą;



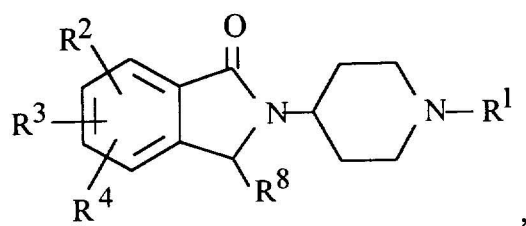
skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš 5- arba 6-narių heteroarilų;

šių junginių N-oksidai:

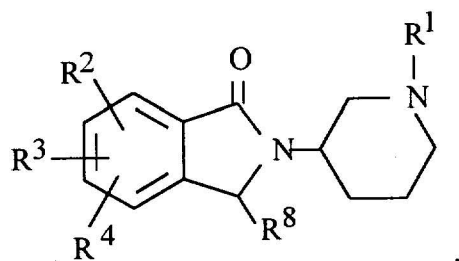


jų farmaciškai tinkamos druskos.

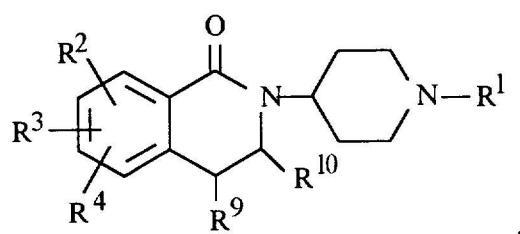
2. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo struktūrinė formulė yra:



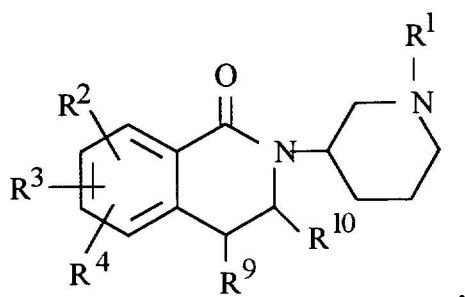
arba



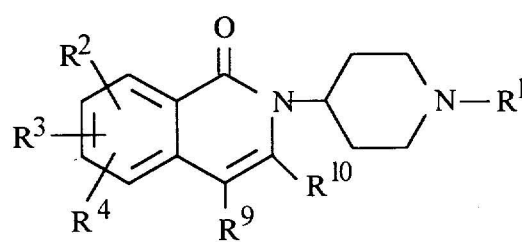
arba



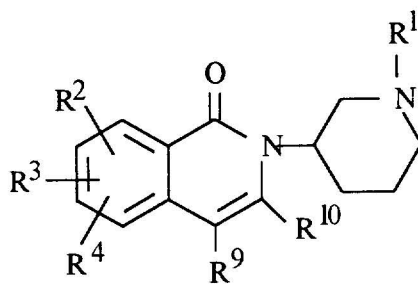
arba



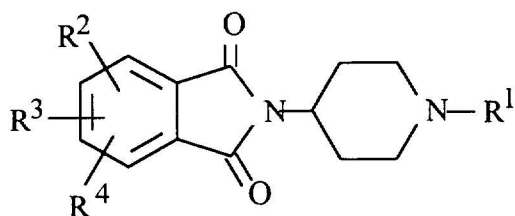
arba



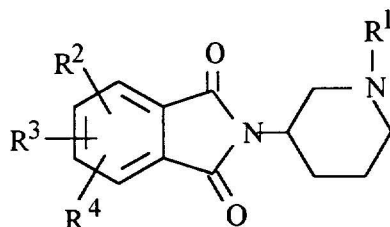
arba



arba

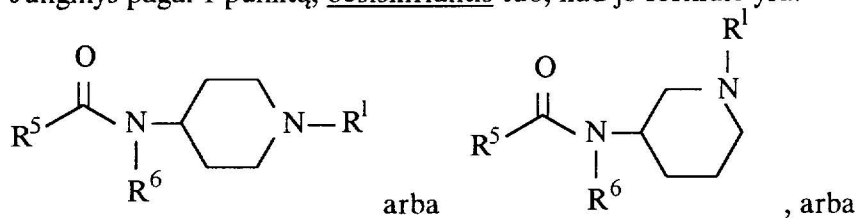


arba

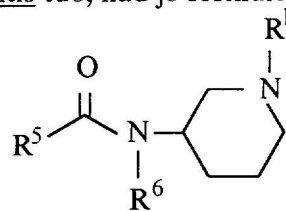


jų N-oksidai , bei jų farmaciškai tinkamos druskos.

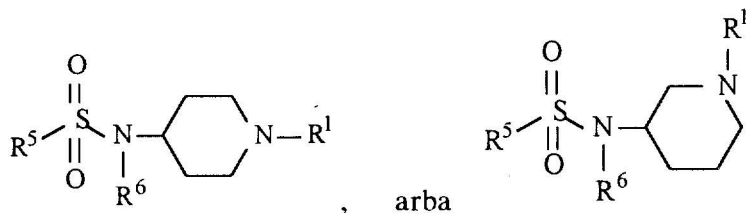
3. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra:



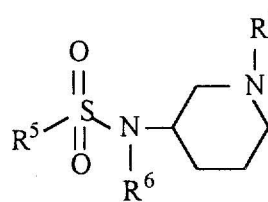
arba



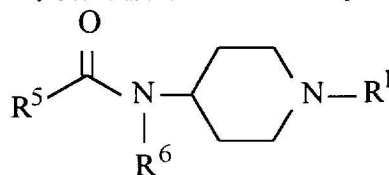
, arba



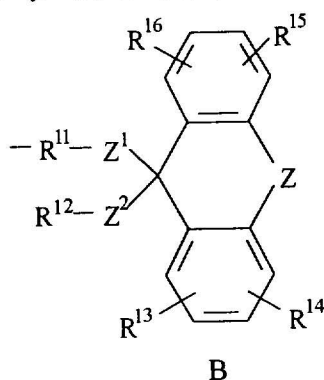
arba



4. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra:



5. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^1 yra:



kuriame

Z yra jungtis, O arba S;

R^{13} , R^{14} , R^{15} ir R^{16} visi yra H arba vienas iš R^{15} ir R^{16} , o vienas iš R^{13} ir R^{14} yra halogenas;

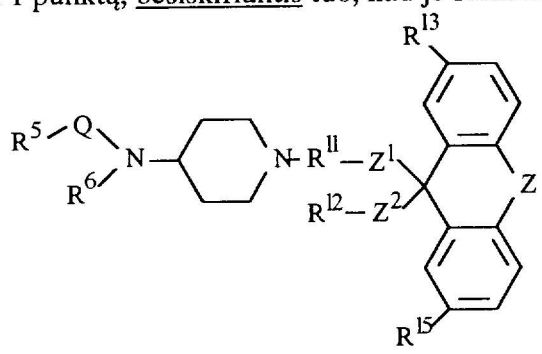
Z^1 yra jungtis arba $C=O$;

R^{11} yra alkilenas arba alkenilenas;

$R^{12}-Z^2$ yra $R^{12a}-NH-CO-$ arba $R^{12a}-CO-$;

R^{12a} yra alkilas, fluorintas žemesnysis alkilas arba polifluorintas žemesnysis alkilas.

6. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra:



kurioje

Q yra $-CO-$ arba $-SO_2-$;

Z yra jungtis, O arba S;

R^5 yra cikloalkilas, fenilas, arilas, heteroarilas arba cikloalkilas, fenilas arba heteroarilas, kurių orto-padėtyje, kaip pakaitai, nepriklausomai yra alkilas, alkoksigrupė, halogenalkilas (jame gali būti iki 5 halogeno atomų), trifluormetilas, arilas, ariloksigrupė, halogenalkoksigrupė (joje gali būti iki 5 halogeno atomų), arilalkilas arba arilalkoksigrupė;

R^6 yra H arba CH_3 ;

R^{13} ir R^{15} nepriklausomai vienas nuo kito yra H arba F;

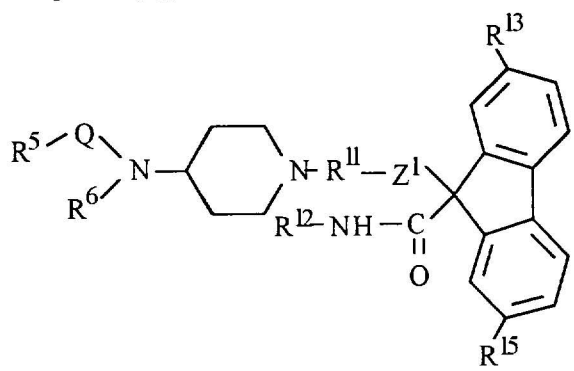
Z^1 yra jungtis;

R^{11} yra alkilenas;

$R^{12}-Z^2$ yra alkilas-NH-CO- arba CF_3 alkilas-NHCO-, arba Z^2 yra jungtis, o R^{12} yra alkilas.

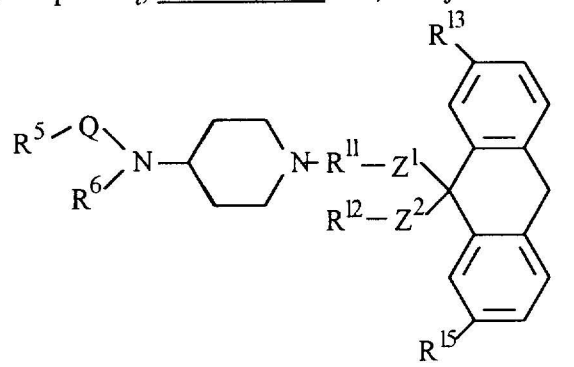
7. Junginys pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^{11} yra $-(CH_2)_4-$, Z^1 yra jungtis, o $R^{12}-Z^2$ yra $CH_3(CH_2)_2NHCO-$ arba CF_3CH_2NHCO- .

8. Junginys pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo struktūrinė formulė yra:



o R^{12} yra trifluormetilalkilas arba alkilas.

9. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo struktūrinė formulė yra:



kurioje

Q yra $-CO-$ arba $-SO_2-$;

R^5 yra cikloalkilas, fenilas, arilas, heteroarilas arba cikloalkilas, fenilas arba heteroarilas, kurių orto-padėtyje, kaip pakaitai, nepriklausomai yra alkilas, alkoksigrupė, halogenalkilas (jame gali būti iki 5 halogeno atomų), trifluormetilas, arilas, ariloksigrupė, halogenalkoksigrupė (joje gali būti iki 5 halogeno atomų), arilalkilas arba arilalkoksigrupė;

R^6 yra H arba CH_3 ;

R^{13} ir R^{15} nepriklausomai vienas nuo kito yra H arba F;

Z^1 yra jungtis;

R^{11} yra alkilenas;

$R^{12}-Z^2$ yra alkilas- SO_2 -, $R^{12a}-SO_2$ -, alkilas-CO- arba $R^{12a}-CO$ -, o R^{12} yra alkilas, fluorintas žemesnysis alkilas arba polifluorintas žemesnysis alkilas; arba Z^2 yra jungtis, o R^{12} yra alkilas.

10. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra:

9-[3-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]propil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

2,3-dihidro-2-[1-[4-okso-4-(9-propil-9H-fluoren-9-il)butil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas arba jo monohidrochloridas;

(E)-9-[4-[4-(1,3-dihidro-1-okso-2H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]-2-butenil]-2,7-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

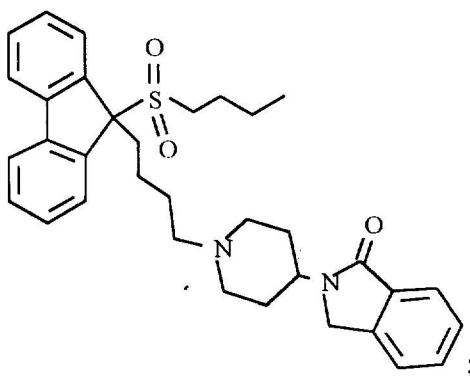
9-[4-[4-(1,3-dihidro-1-okso-2H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-2,7-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

(Z)-9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]-2-butenil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

2,3-dihidro-2-[1-[2-okso-2-(9-propil-9H-fluoren-9-il)etil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas;

(E)-9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]-2-butenil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[3-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]propil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;



9-[4-[4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

N-[2-[4-(1,3-dihidro-1-okso-2H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]etil]-9-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-[[2-(fenoksifenil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[5-[4-(1,3-dihidro-1-okso-2H-izoildol-2-il)-1-piperidinil]pentil-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-(benzoilamino)-1-piperidinil]butil-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-2H-izoildol-2-il)-1-piperidinil]butil-N-(2,2,2-trifluormetil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[2-[4-(2,3-dihidro-1-okso-2H-izoildol-2-il)-1-piperidinil]etil-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-(acetilamino)-1-piperidinil]butil-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

N-etil-9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoildol-2-il)-1-piperidinil]butil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoildol-2-il)-1-piperidinil]butil-N-2,2,2-trifluoretil-9H-ksanten-9-karboksamidas;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoildol-2-il)-1-piperidinil]butil-N-propil-9H-ksanten-9-karboksamidas;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1,3-diokso-1H-izoildol-2-il)-1-piperidinil]butil-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

2,3-dihidro-2-[1-[4-hidroksi-4-(9-propil-9H-fluoren-9-il)butil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas;

2,3-dihidro-2-[1-[3-[(9-propil-9H-fluoren-9-il)tio]propil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas;

2,3-dihidro-2-[1-[3-(9-propil-9H-fluoren-9-il)sulfonyl]propil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas;

cis-9-[4-[4-(2,3-dihidro-1H-izoildol-2-il)-1-piperidinil]butil-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

2-[1-[4-[9-(butilsulfonyl)-9H-fluoren-9-il]butil]-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onas;

9-[4-[[4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-2,7-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-[(2-fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-(benzoilamino)-1-piperidinil]butil]-2,7-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-(1,3-dihidro-1,3-diokso-2H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-2,7-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

2,7-difluor-9-[4-[4-[(2-fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-(benzoilamino)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

2,3-dihidro-2-[1-[4-[9-(1-oksopentil)-9H-fluoren-9-il]butil]-4-piperidinil]-1H-izoindol-1-onas;

[1-[4-[9-[(propilamino)karbonil]-9H-fluoren-9-il]butil]-3-piperidinil]karbamo rūgštis fenilmetilo esteris;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[3-(benzoilamino)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[3-(1,3-dihidro-1,3-diokso-2H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoren-9-karboksamidas;

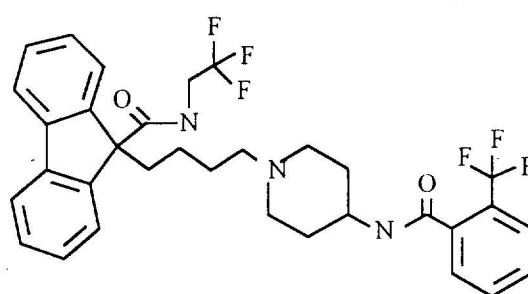
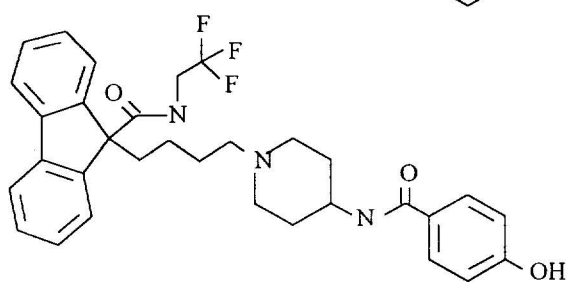
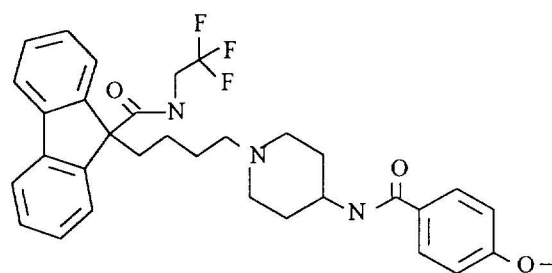
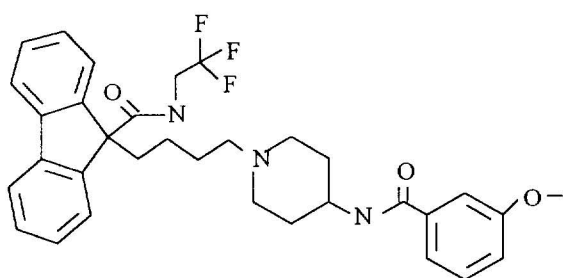
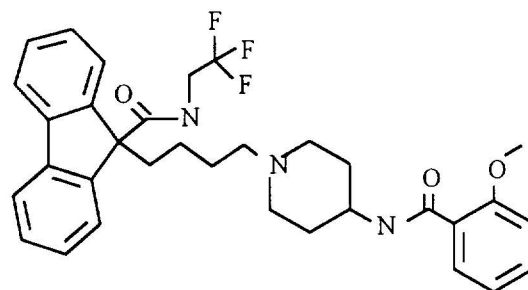
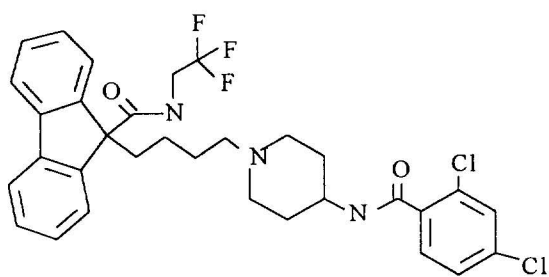
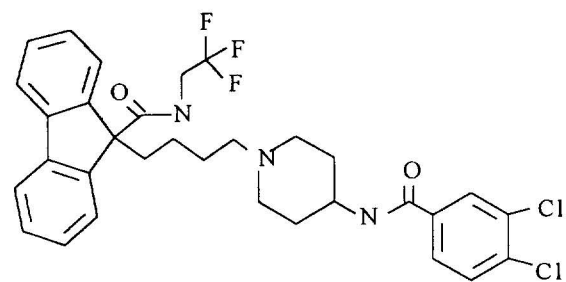
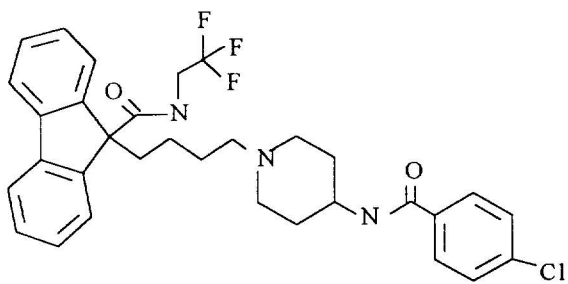
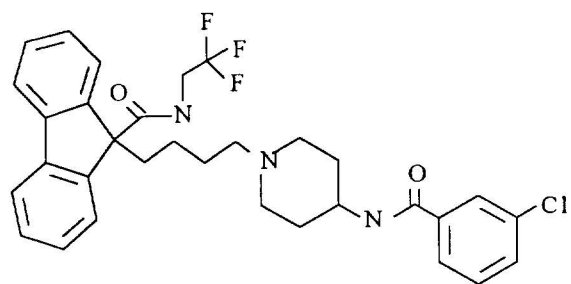
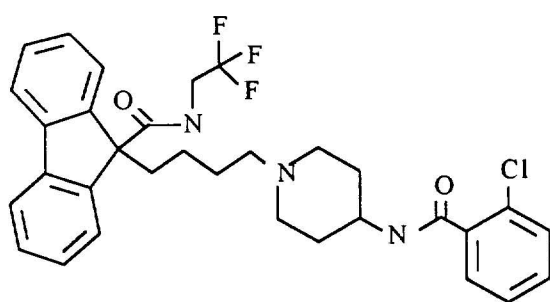
9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

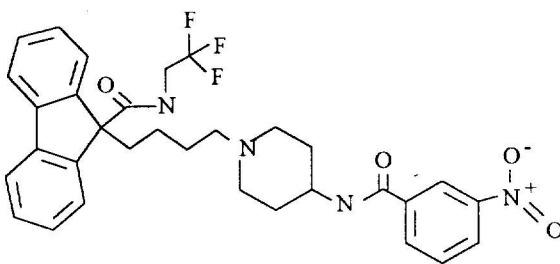
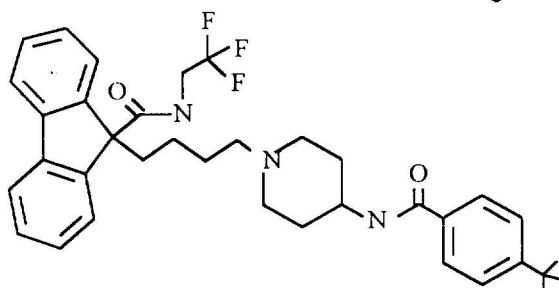
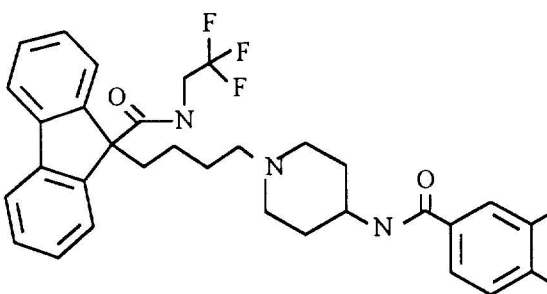
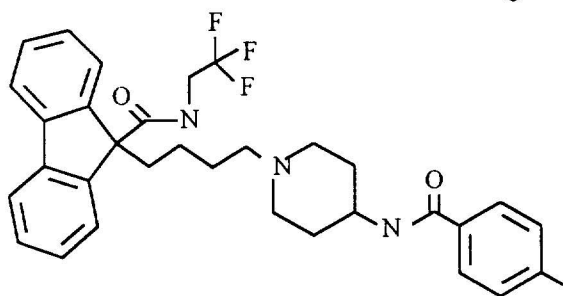
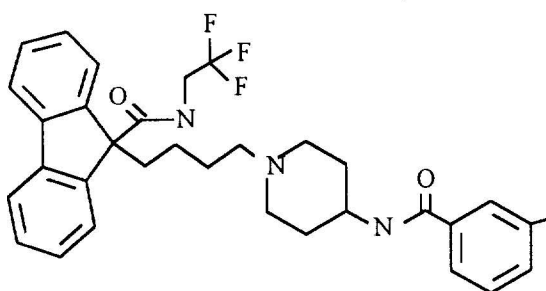
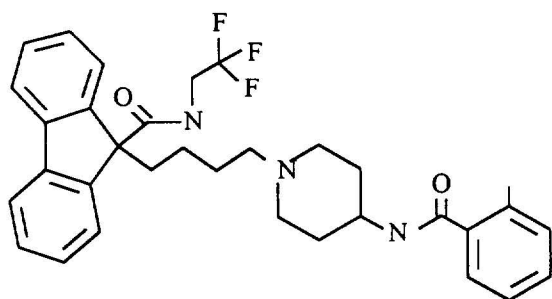
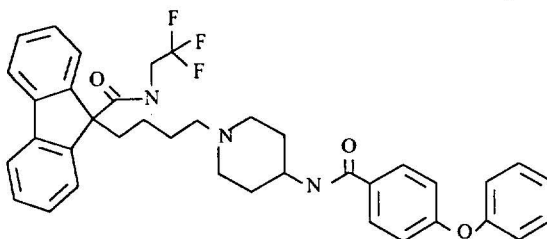
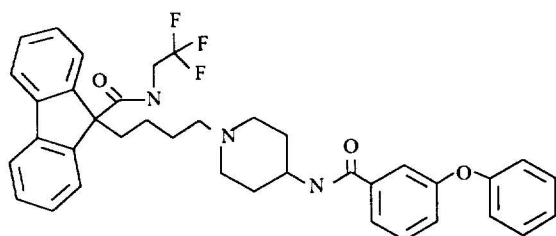
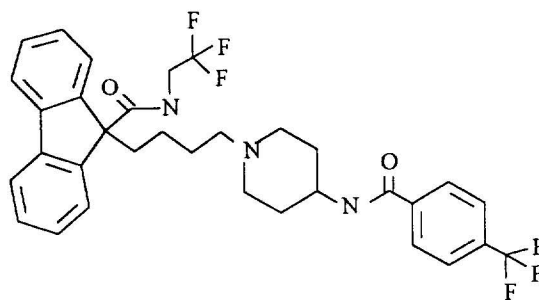
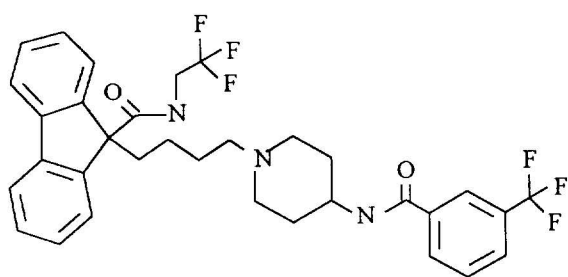
9-[4-[4-(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-3,6-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

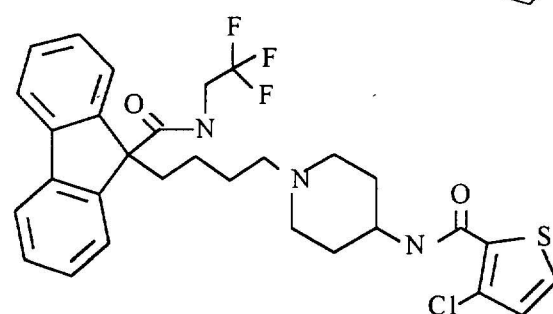
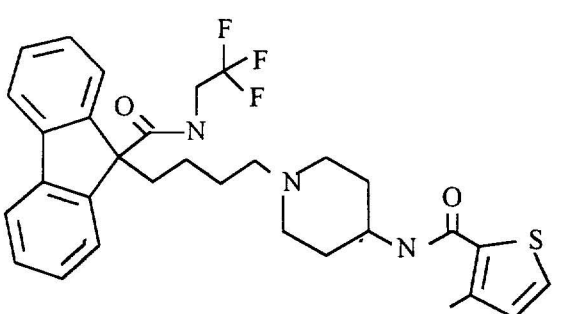
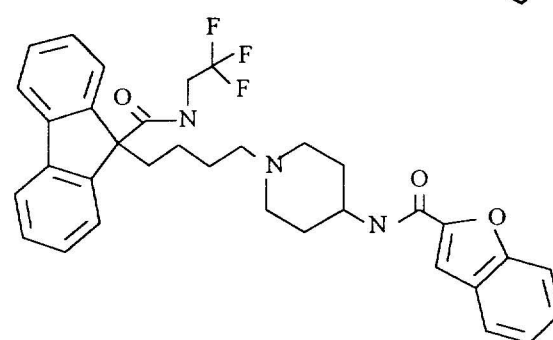
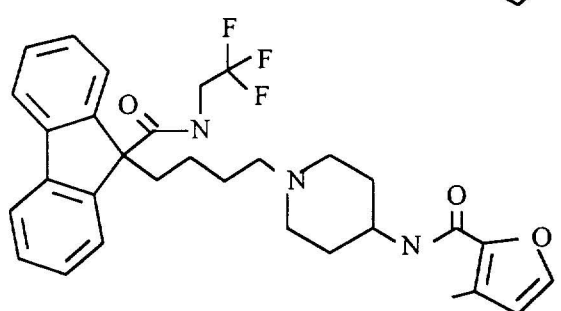
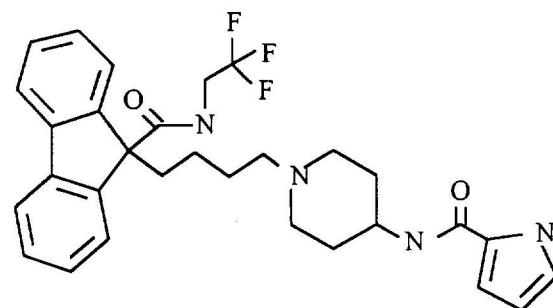
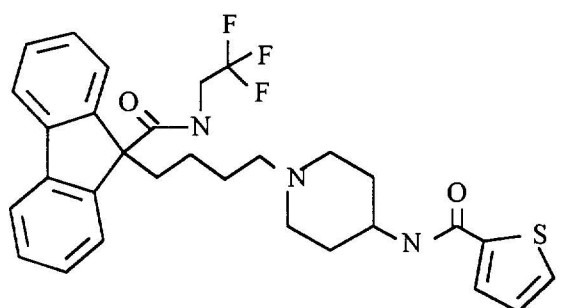
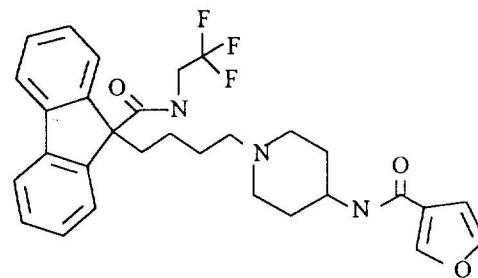
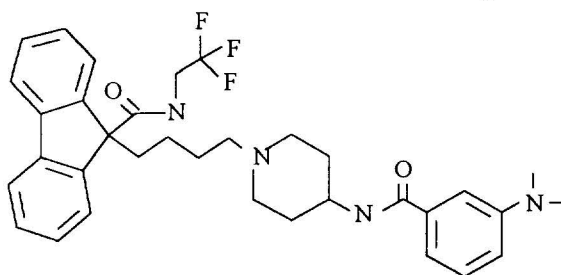
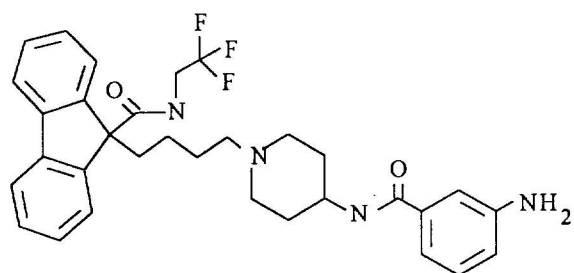
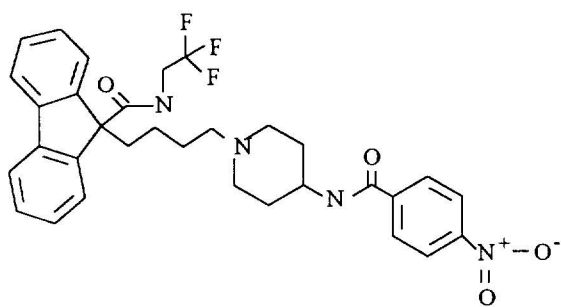
9-[4-[4-(1,3-dihidro-1-okso-2H-izoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

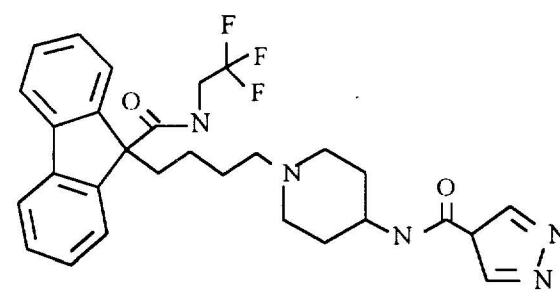
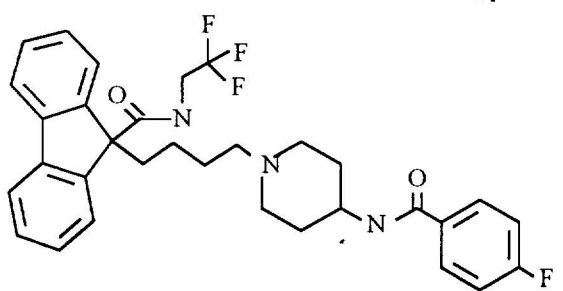
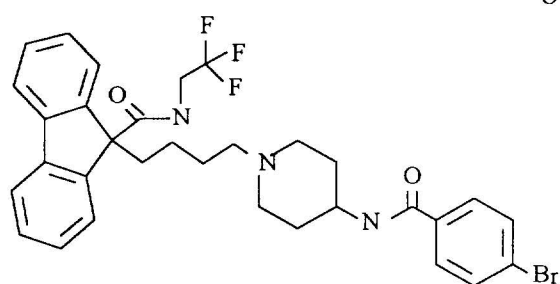
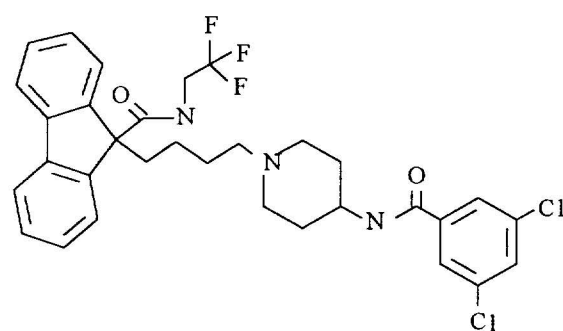
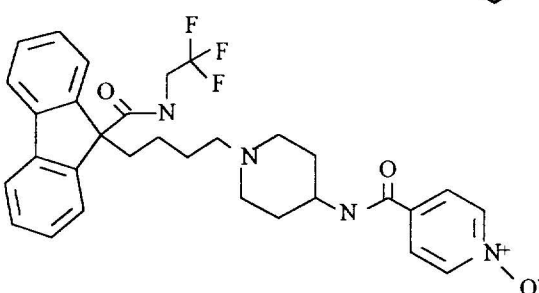
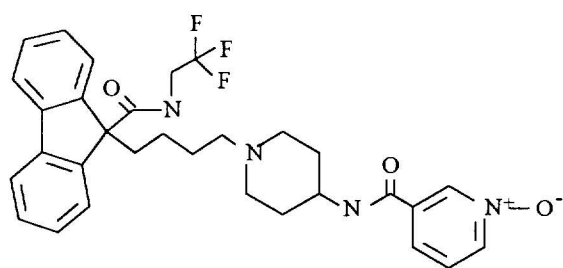
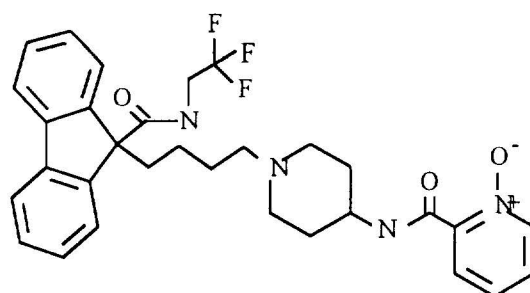
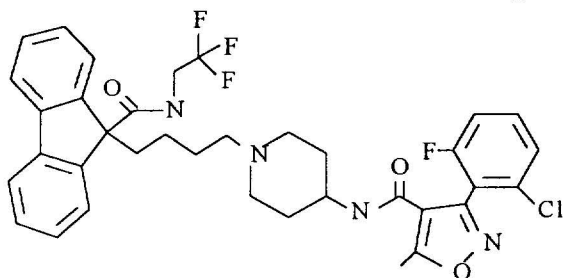
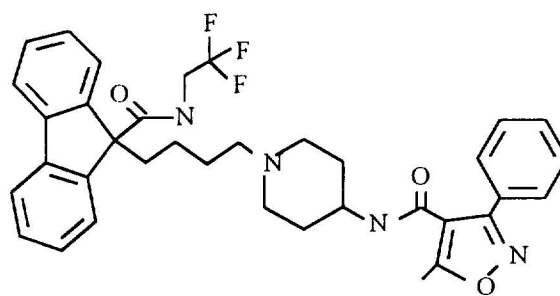
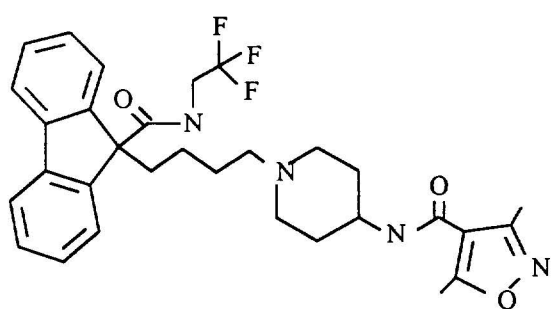
9-[4-[4-(benzoilamino)-1-piperidinil]butil]-3,6-difluor-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

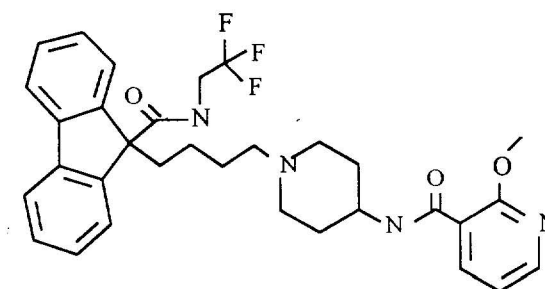
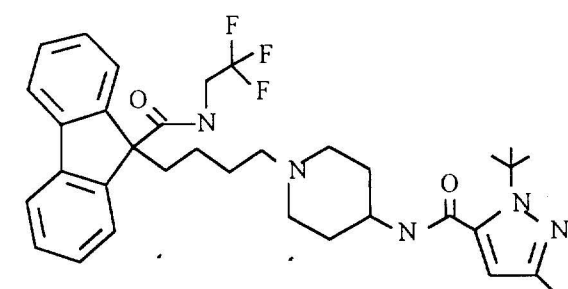
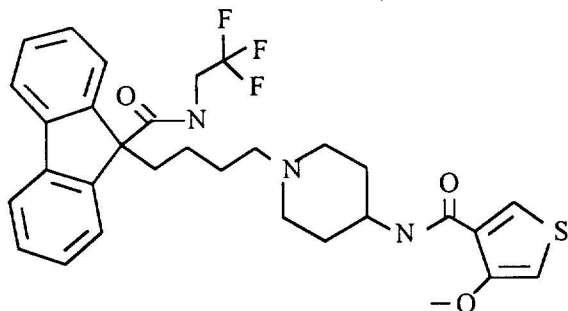
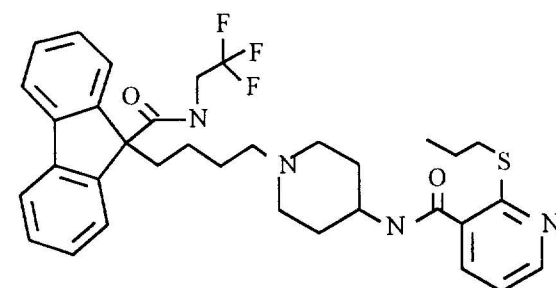
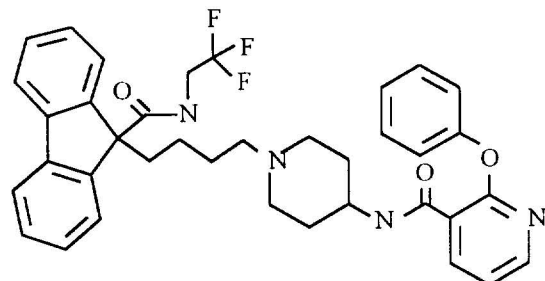
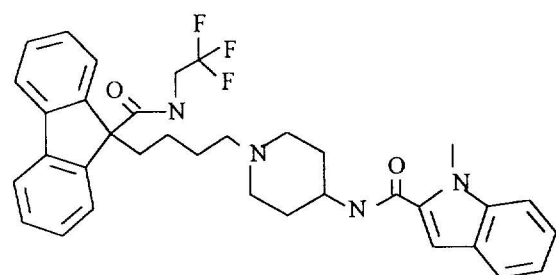
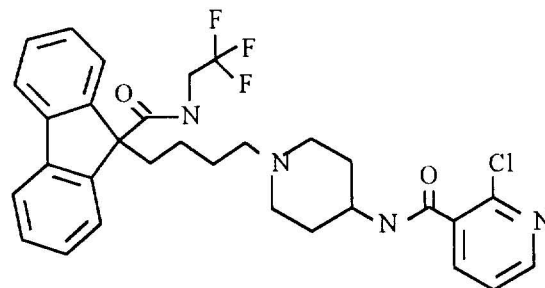
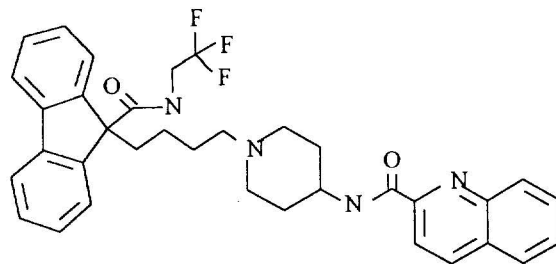
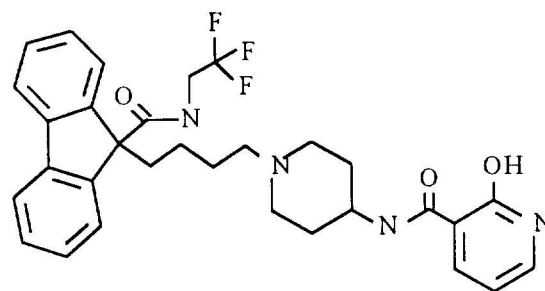
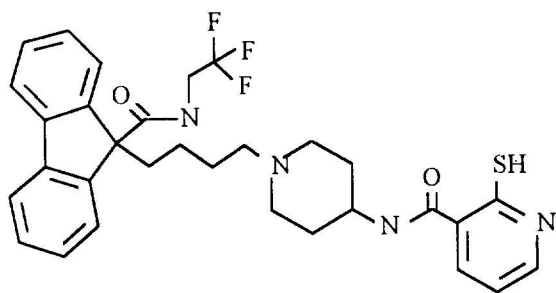
3,6-difluor-9-[4-[4-[(2-fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

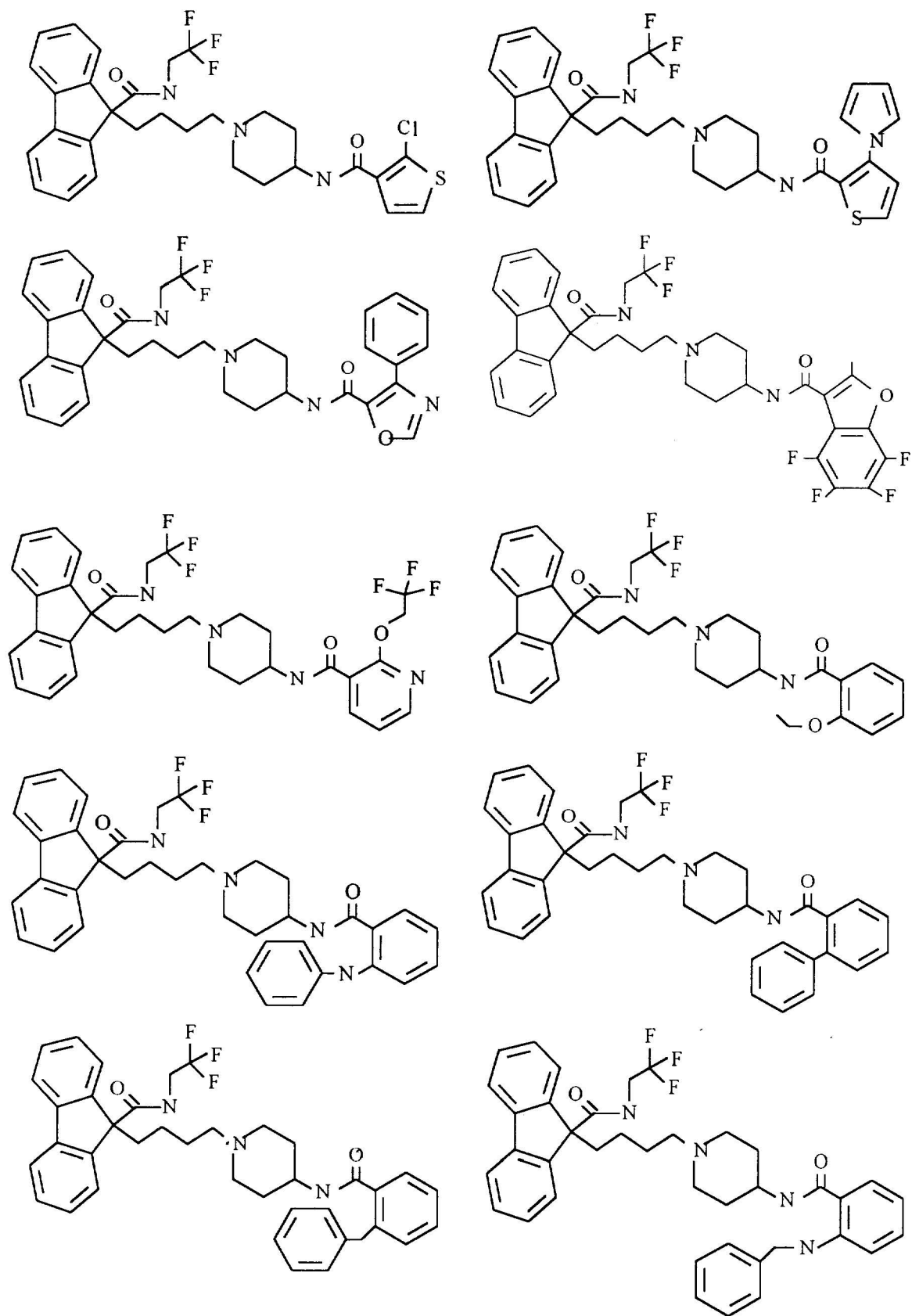


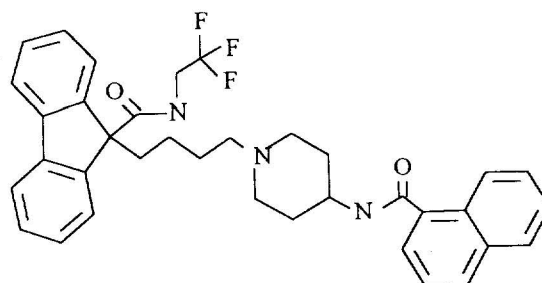
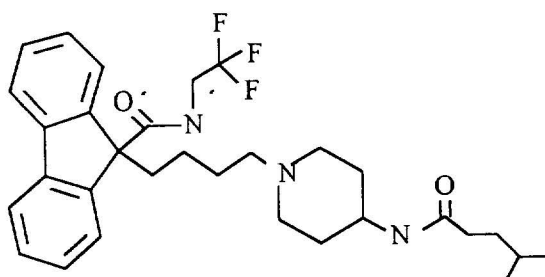
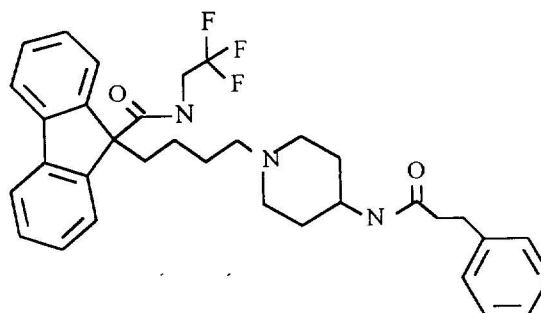
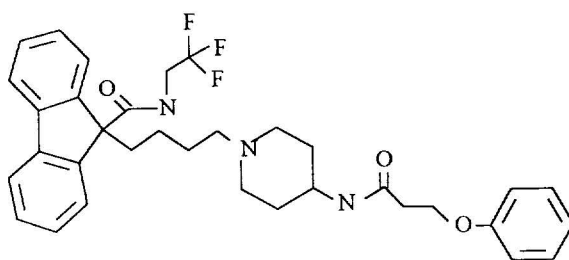
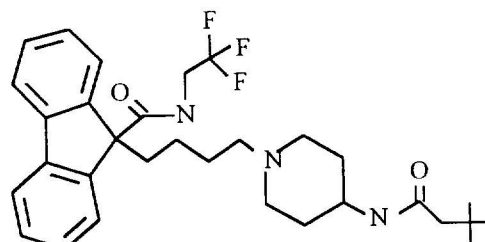
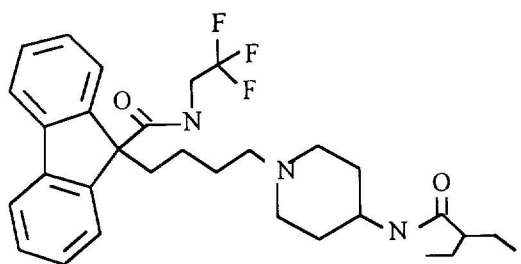
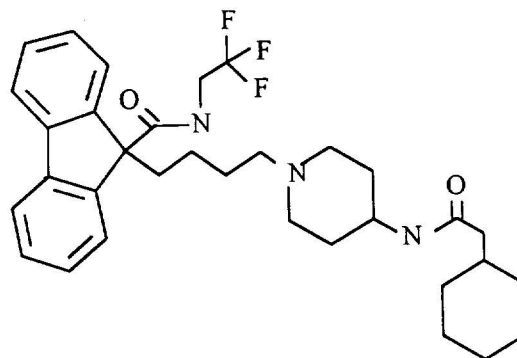
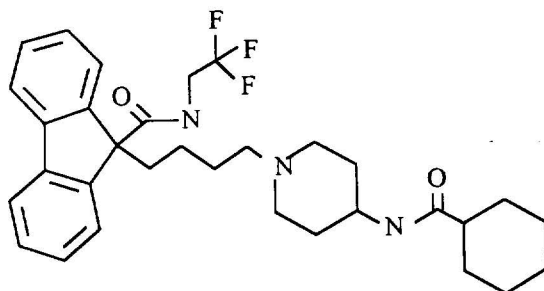
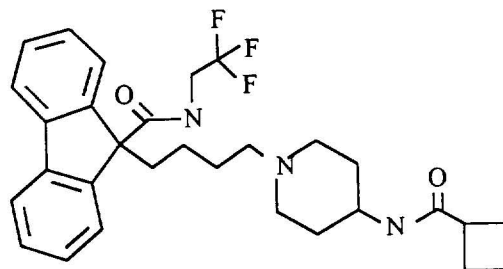


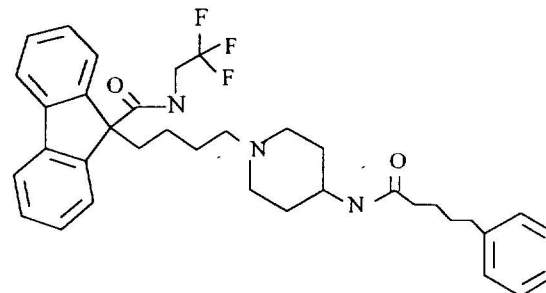
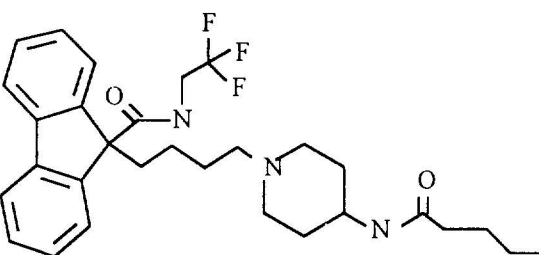
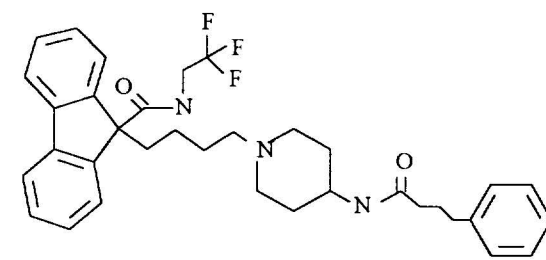
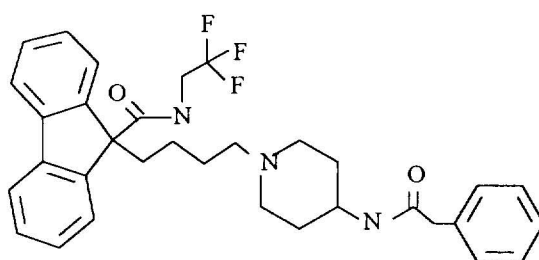
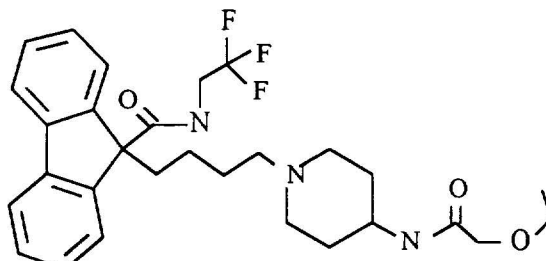
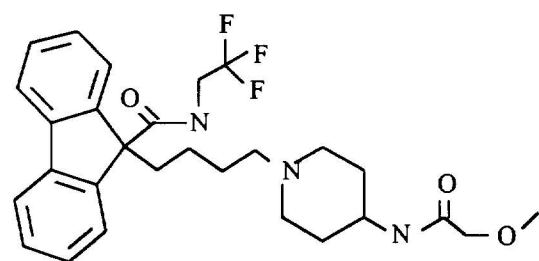
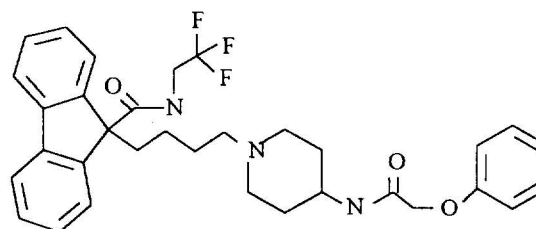
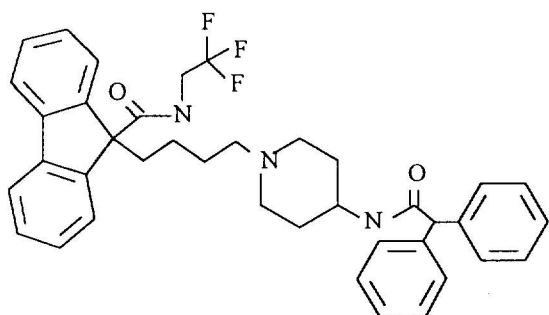
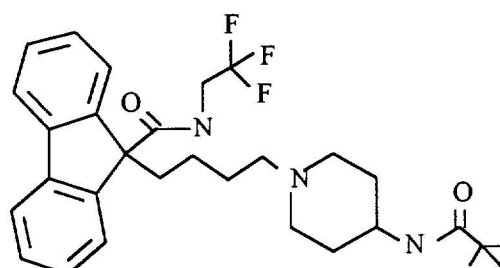
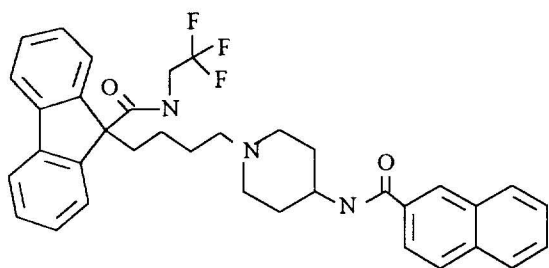


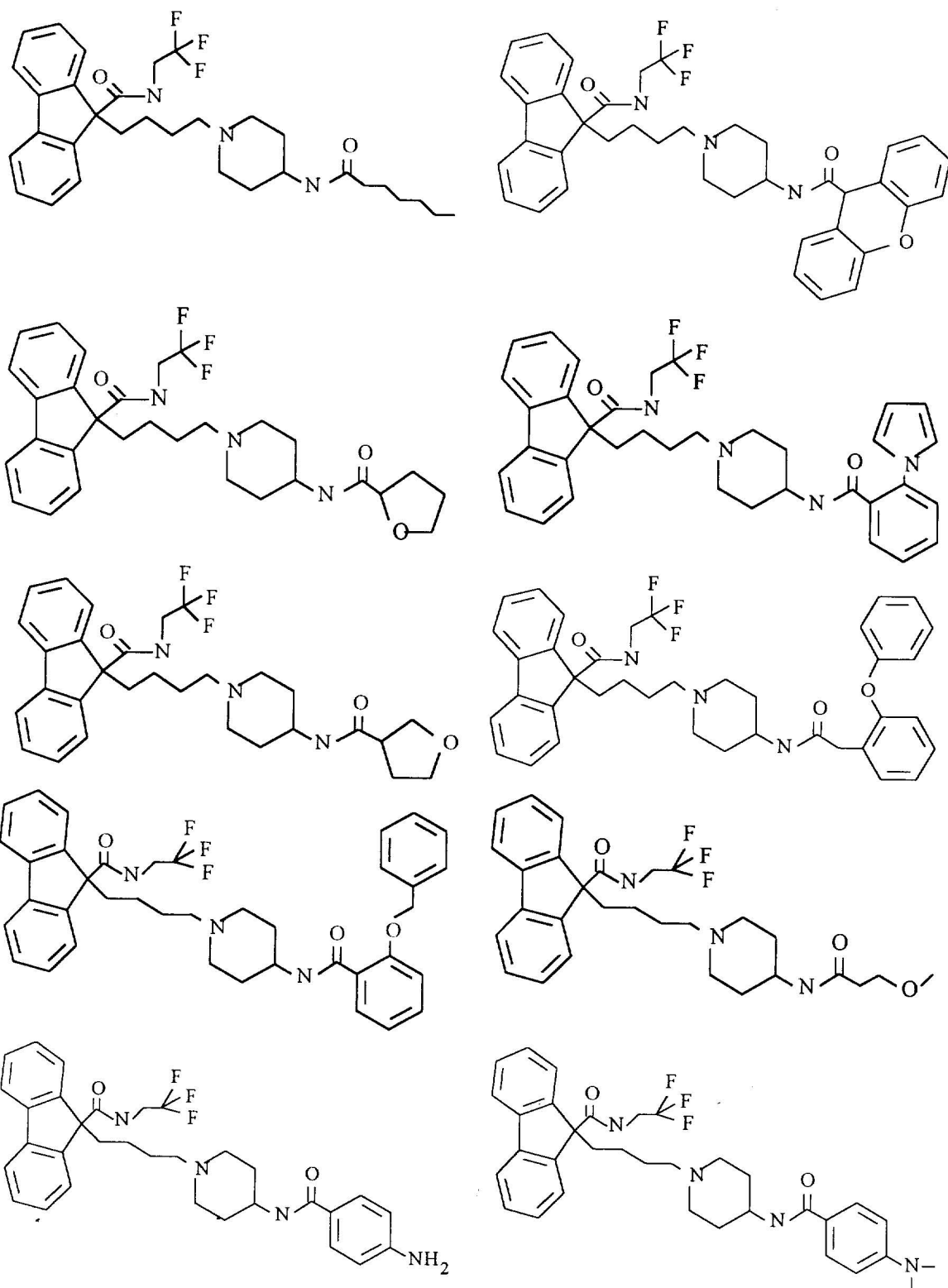


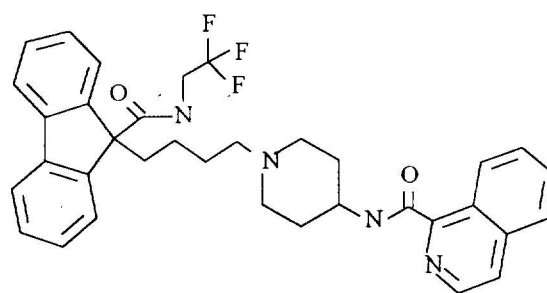
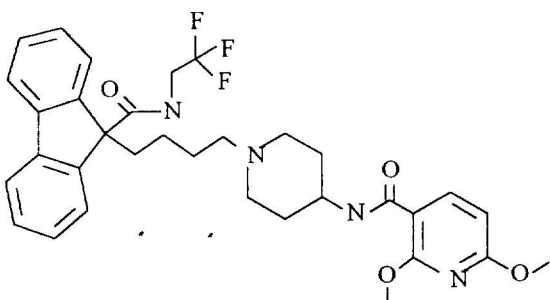
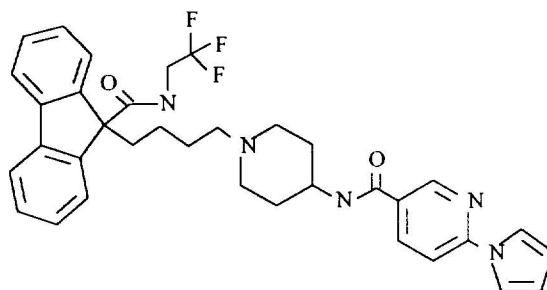
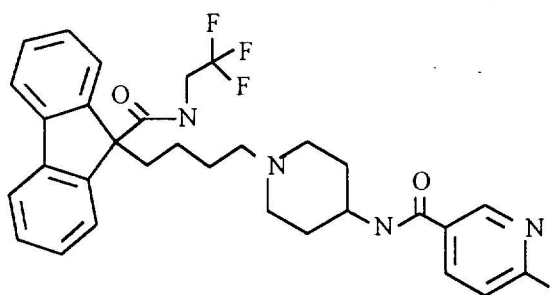
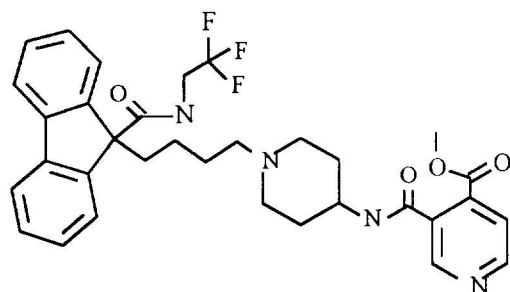
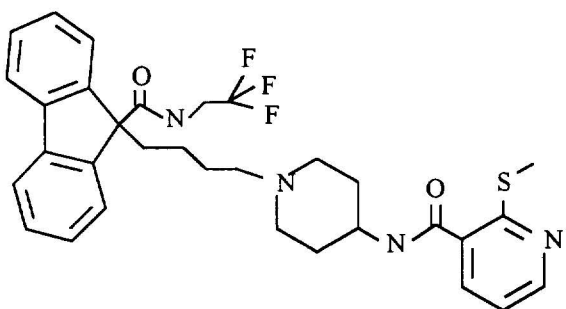
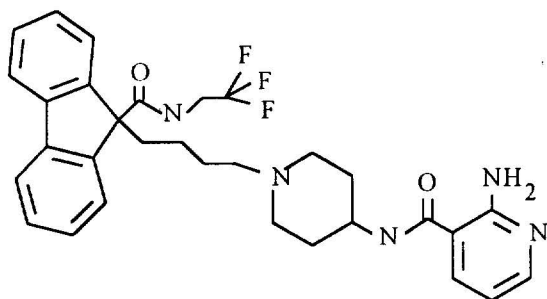
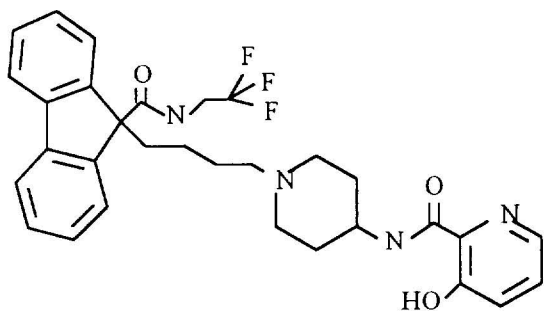
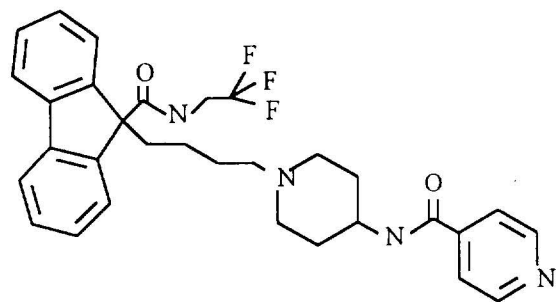
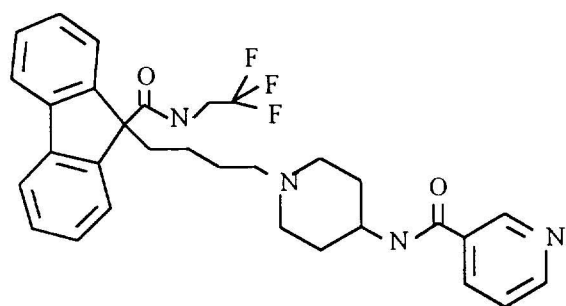


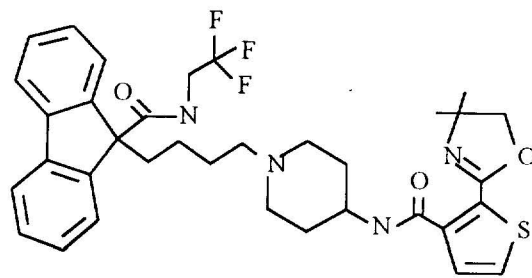
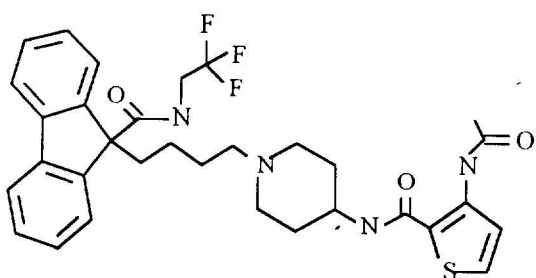
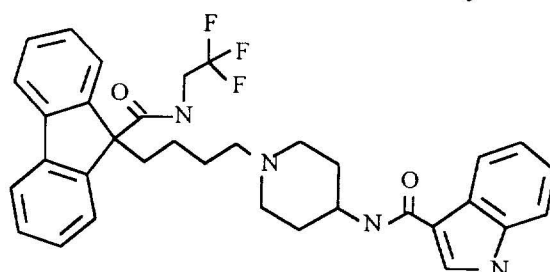
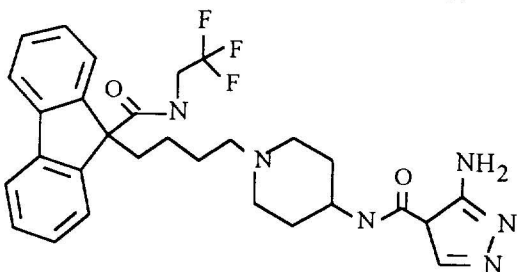
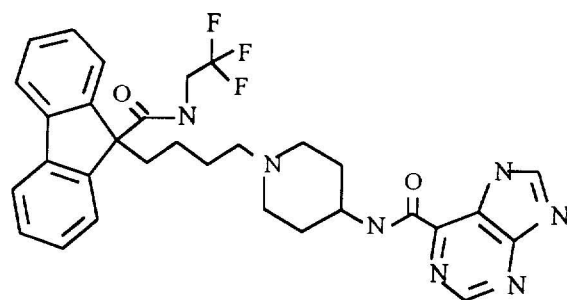
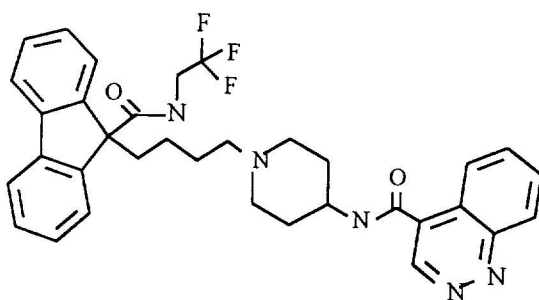
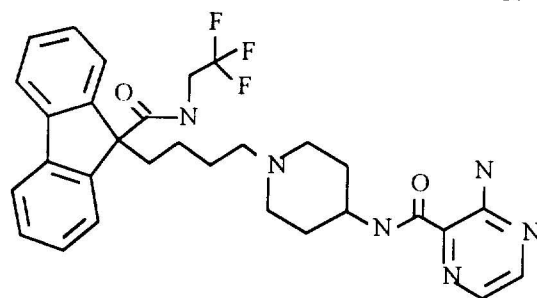
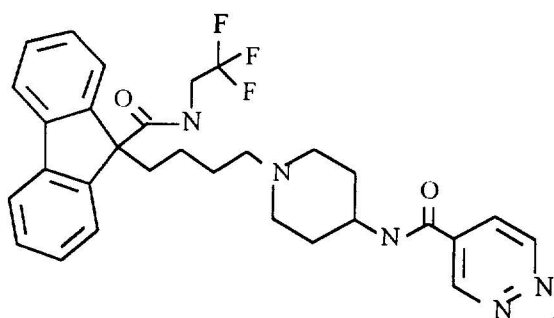
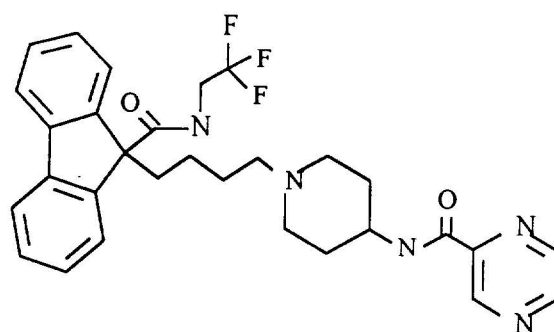
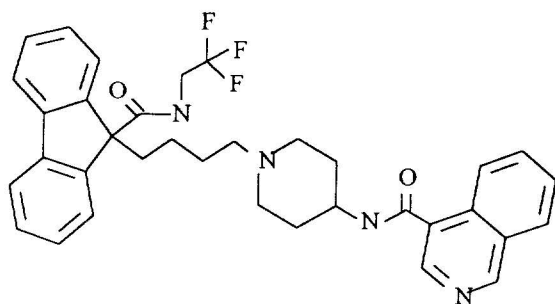


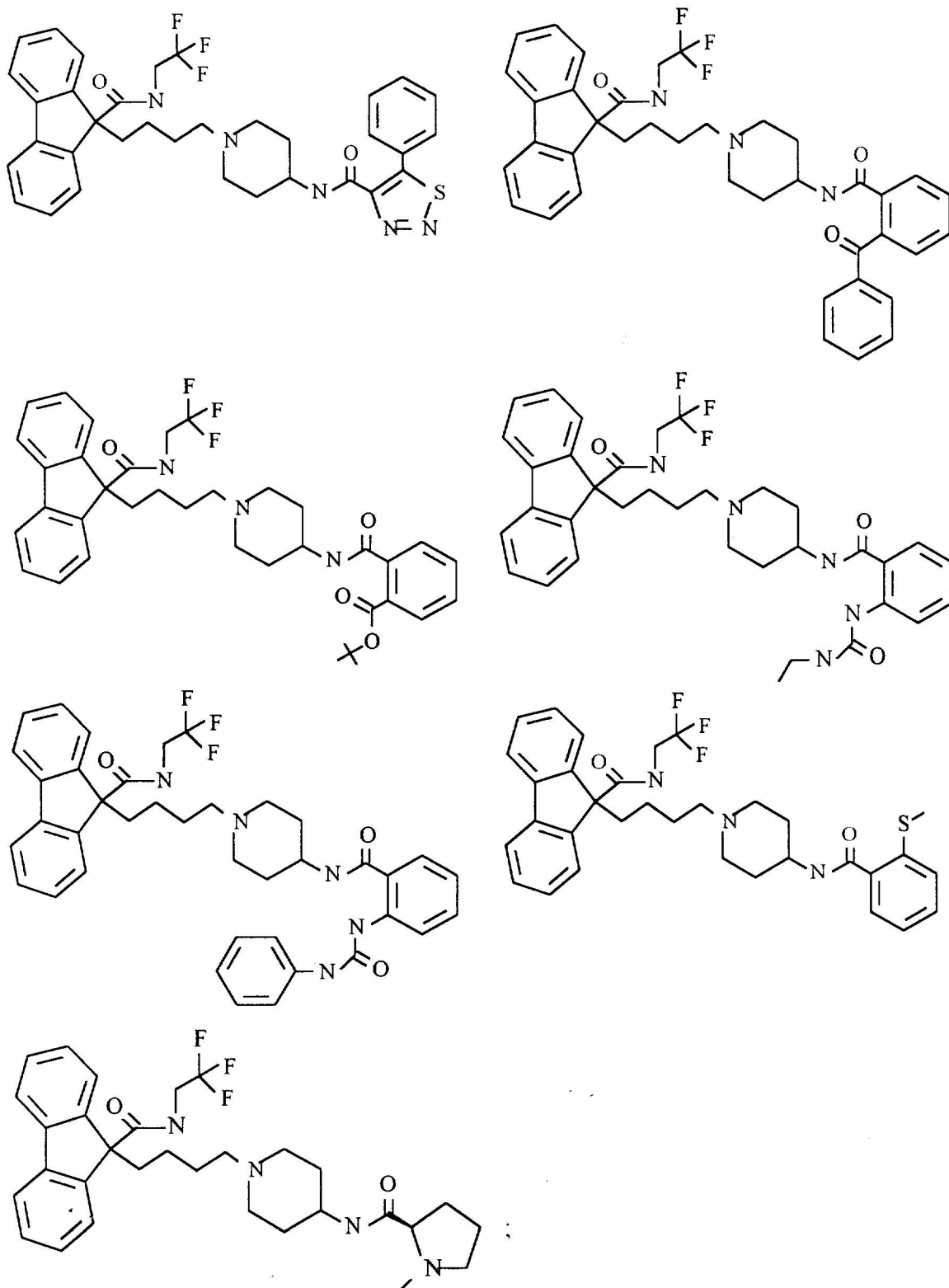








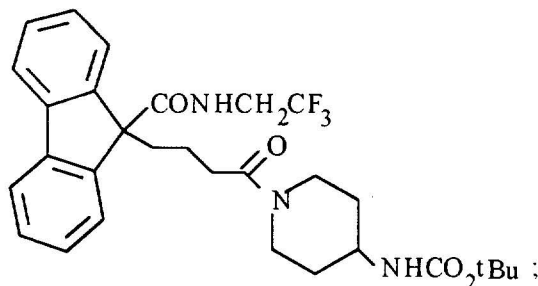




9-[4-[4-[(fenoksikarbonil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

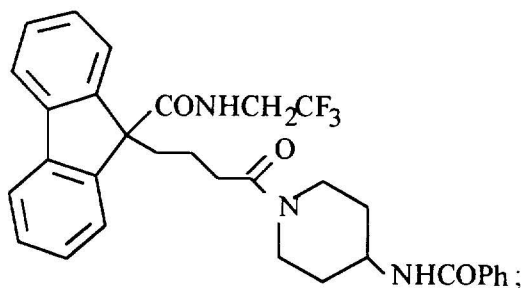
9-[4-[4-[(fenilamino)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-[(fenilsulfonil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;



cis-9-[4-[4-[(2-fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas, N-oksidas;

9-[4-[4-[(2-fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]-4-oksobutil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;



9-[4-[4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]pentil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-[(2-fenoksifenil)sulfonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[2-[[[4-(benzoilamino)-1-piperidinil]karbonil]amino]etil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

[1-[[[2-[9-[(2,2,2-trifluoretil)amino]karbonil]-9H-fluoren-9-il]etil]amino]-karbonil]-4-piperidinil]karbamo rūgšties 1,1-dimetiletilo esteris;

4-[(2-fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinkarboksirūgšties 2-[9-[(2,2,2-trifluoretil)amino]karbonil]-9H-fluoren-9-il]etilo esteris;

4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinkarboksirūgšties 2-[9-[(2,2,2-trifluoretil)amino]karbonil]-9H-fluoren-9-il]etilo esteris;

9-[4-[4-[(2-fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]pentil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[2-[[[4-[(2-fenoksibenzoil)amino]-1-piperidinil]karbonil]amino]etil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

4-(benzoilamino)-1-piperidinkarboksirūgštis 2-[9-[[[(2,2,2-trifluoretil)amino]-karbonil]-9H-fluoren-9-il]etilo esteris;

9-[4-[4-(benzoilamino)-1-piperidinil]pentil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas;

9-[4-[4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-tioksanten-9-karboksamidas;

9-[4-[4-(benzoilamino)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-tioksanten-9-karboksamidas;

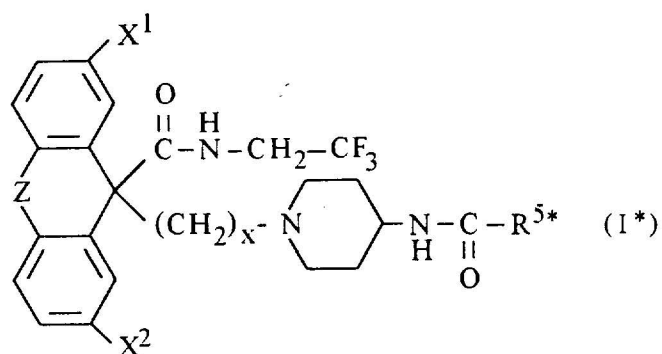
9-[4-[4-[(2-fenoksifenil)karbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-tioksanten-9-karboksamidas;

ir šių aukščiau parodytų junginių farmaciškai tinkamos druskos bei jų N-oksidai.

11. Junginio pagal 1 arba 14 punktą panaudojimas vaistų, skirtų žinduolių aterosklerozės, pankreatito, hiperglikemijos arba nutukimo profilaktikai, inhibavimui arba gydymui, gamyboje.

12. Junginio pagal 1 arba 13 punktą panaudojimas vaistų, skirtų lipidų, cholesterolio ir/arba trigliceridų kiekio sumažinimui serume arba hiperlipidemijos, hiperlipoproteinemijos, hiperchlesterolemijos ir/arba hipertrigliceridemijos inhibavimui arba gydymui, gamyboje.

13. Junginys, kurio struktūrinė formulė yra:



kurioje Z yra jungtis, O arba S;

X^1 ir X^2 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H arba halogeno;

x yra sveikas skaičius nuo 2 iki 6;

R^{5*} yra heteroarilas, arilas, heterocikloalkilas arba cikloalkilas, ir kiekvienoje R^{5*} grupėje gali būti 1, 2, 3 arba 4 vienodi arba skirtingi pakaitai;

įskaitant jo piperidino N-oksidadą arba jo farmaciškai tinkamą druską.

14. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad Z yra jungtis, o X^1 ir X^2 yra H.

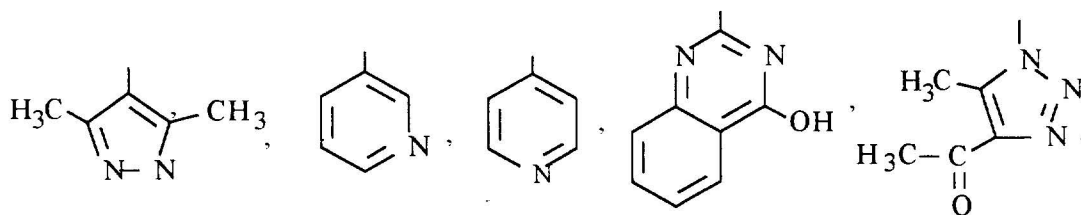
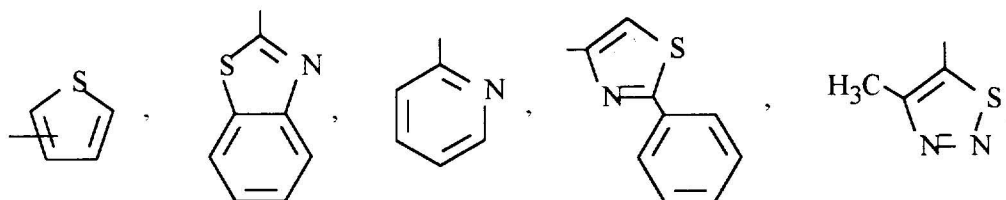
15. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra piperidino N-oksidas.

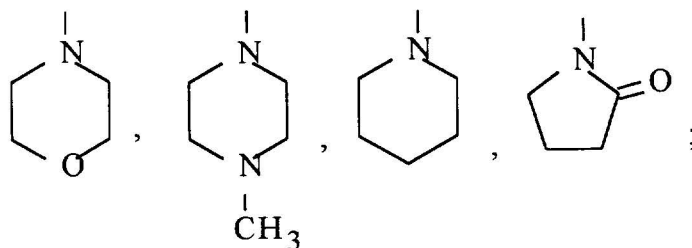
16. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^{5*} pakaitas yra greta anglies atomo, prijungto prie -CO- grupės.

17. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^{5*} turi 1, 2, 3 arba 4 vienodus arba skirtingus pakaitus, kurie yra halogenas, monociklinis heteroarilas, biciklinis heteroarilas, heteroarilalkilas, cikloheteroalkilas, alkilas, alkoksigrupė, cikloalkilas, arilas, ariloksigrupė, pakaitų turintis arilas, arilalkiloksigrupė, heteroariloksigrupė, aminogrupė, alkilaminogrupė, alkil(aril)aminogrupė, heteroarilaminogrupė, arilaminogrupė, alkiltiogrupė, ariltiogrupė, ariltioalkilas, heteroariltiogrupė, arilsulfinilas arba acilas.

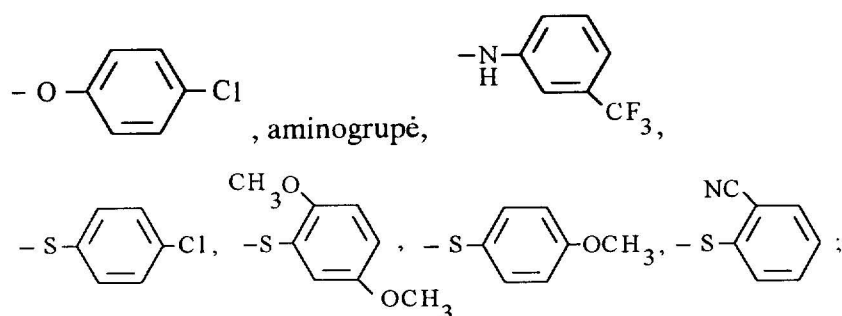
18. Junginys pagal 17 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^{5*} turi 1, 2, 3 arba 4 pakaitus, pasirinktus iš tokių grupių:

I, Cl, F, CF_3 ,

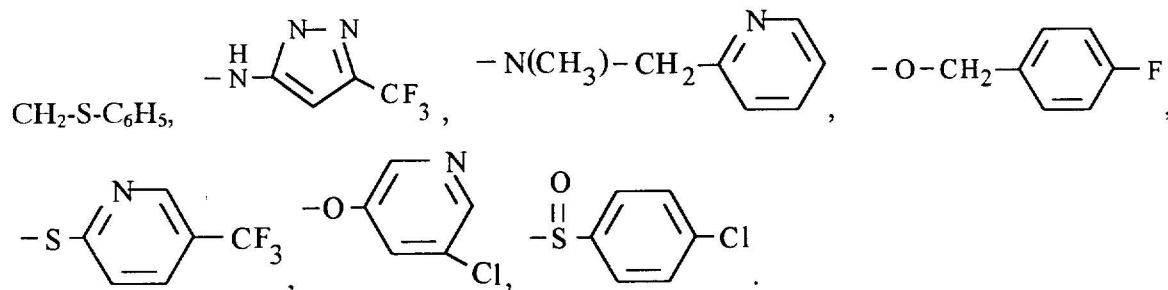




alkilas, fenilas, fenilas, kuriame yra pakaitų, tokių kaip halogenas, alkilas, CF_3O ,
 alkoksigrupė, $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CF}_3$ arba fenilas; $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$, kurioje p yra 1-5,
 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$, kurioje p yra 1-5, $-\text{S}-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, $-\text{S}$ -alkilas;
 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$; $-\text{O}-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, OCH_3 , cikloheksilas, $-\text{OC}_6\text{H}_5$,



alkanoilas, alkoksikarbonilas, aroilas, heteroarilaminokarbonilas, arilalkiloksikarbonilas, -



19. Junginys pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad $(\text{CH}_2)_x$ yra $(\text{CH}_2)_4$ arba $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-$;

Z yra jungtis;

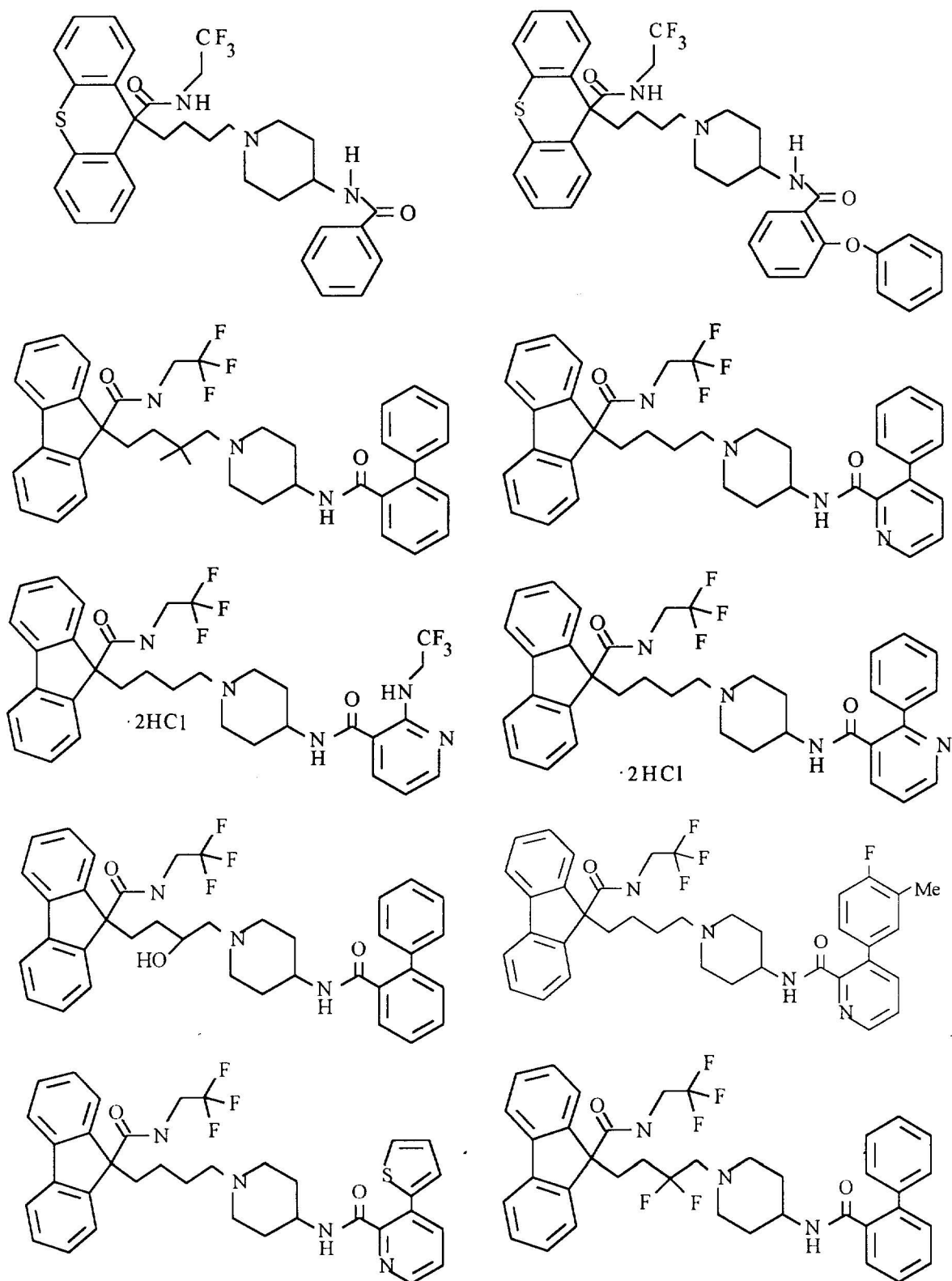
X^1 ir X^2 yra H;

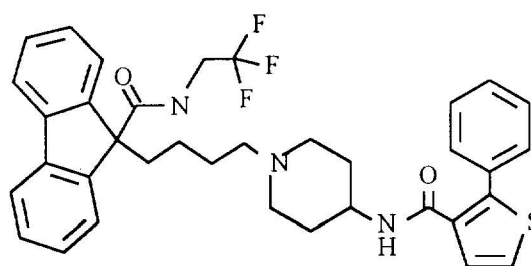
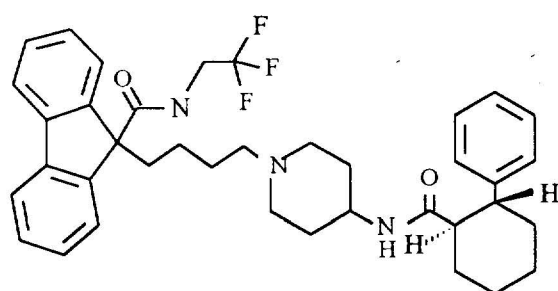
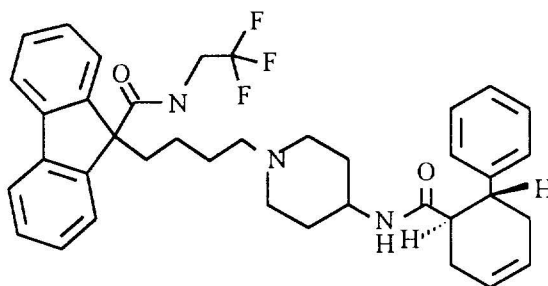
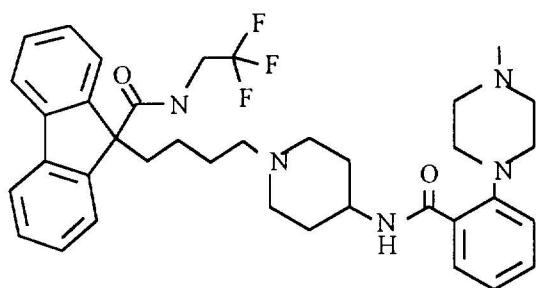
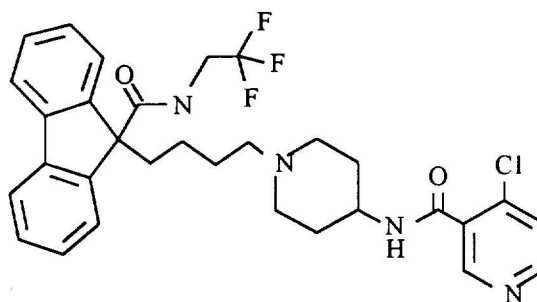
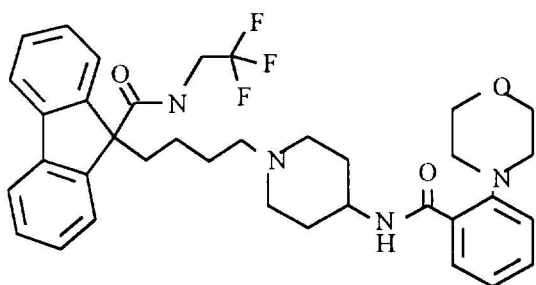
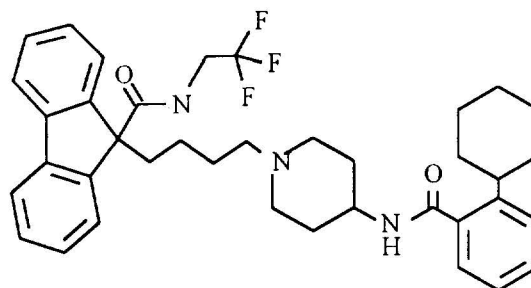
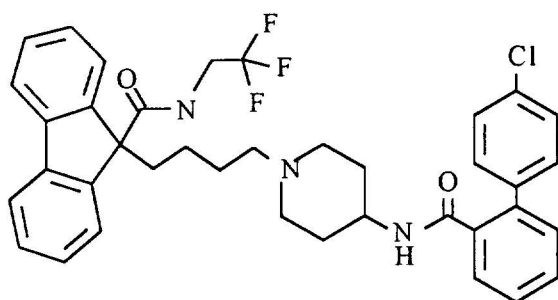
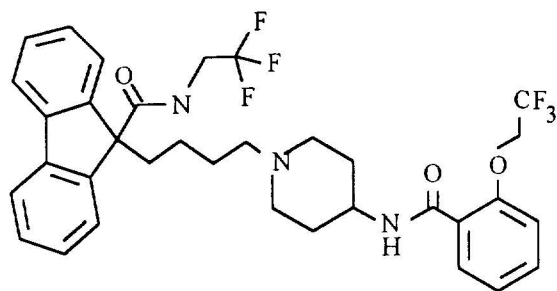
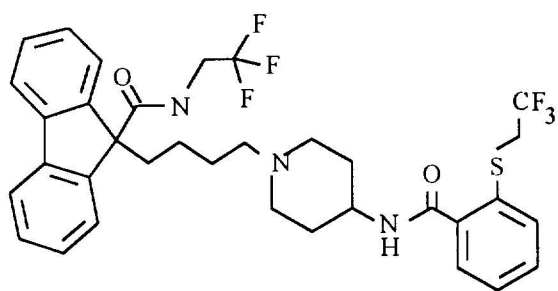
R^{5*} yra arilas, kuriame kaip pakaitas yra trifluometilfenilas, heteroarilas ir/arba arilas; arba

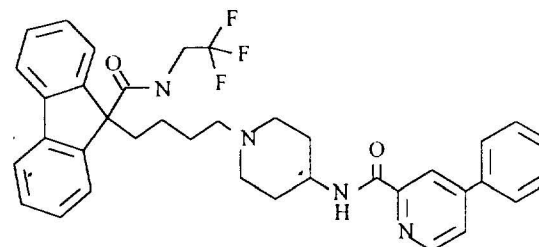
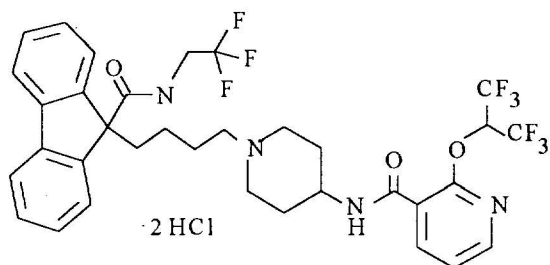
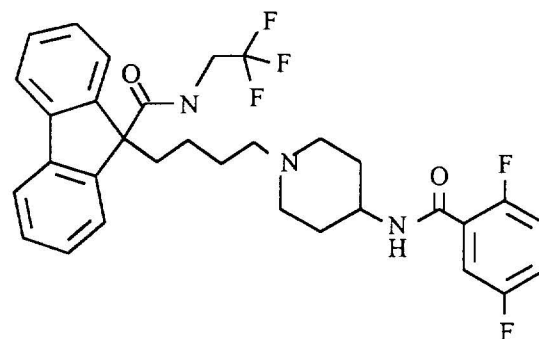
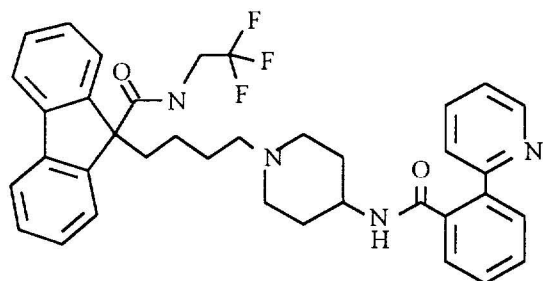
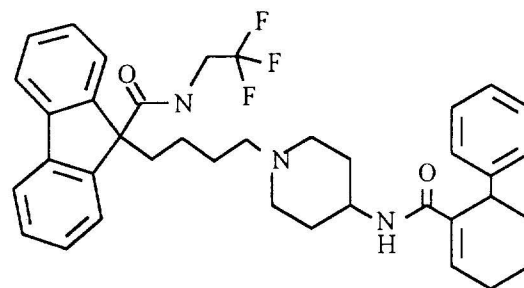
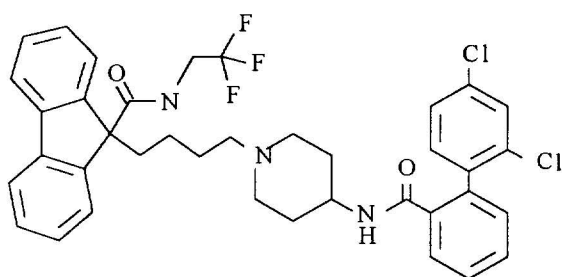
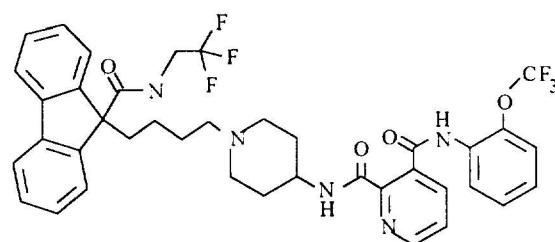
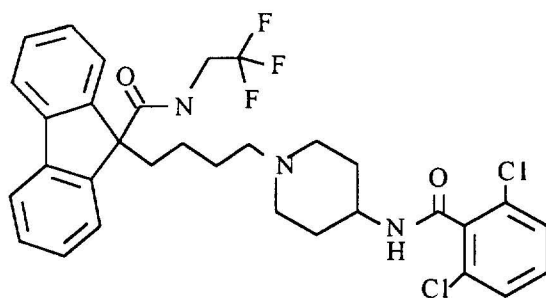
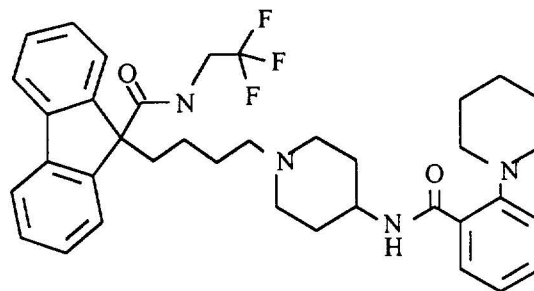
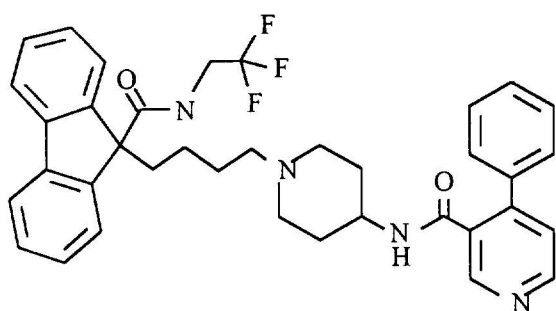
R^{5*} yra heteroarilas,

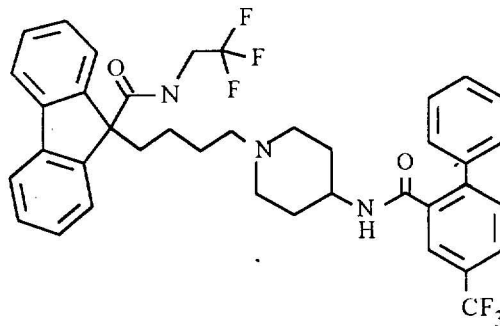
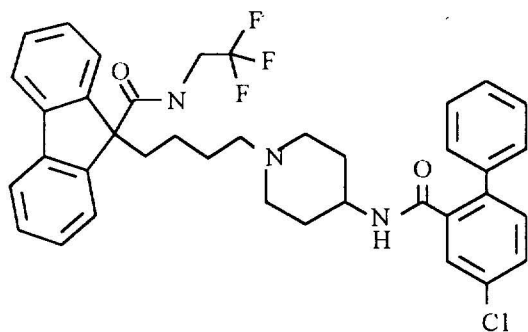
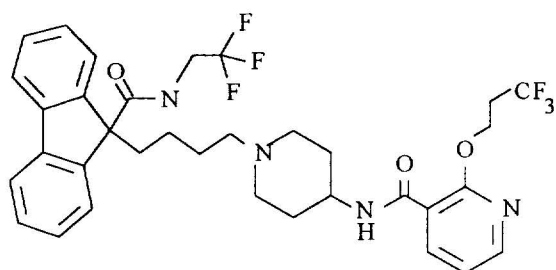
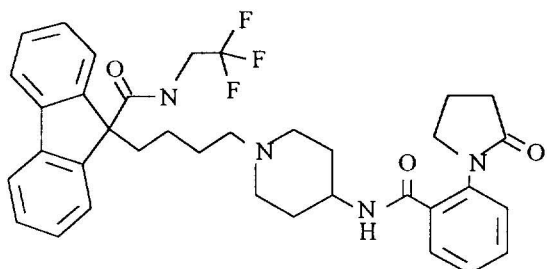
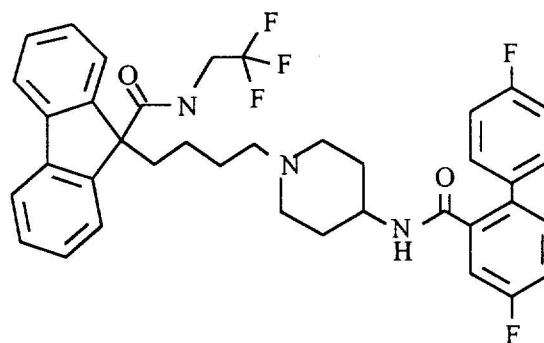
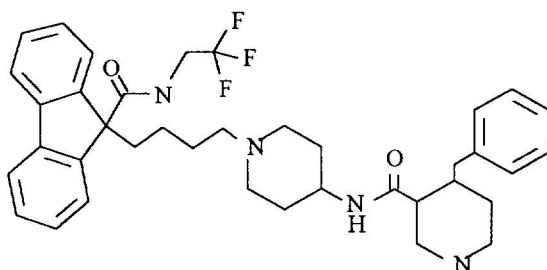
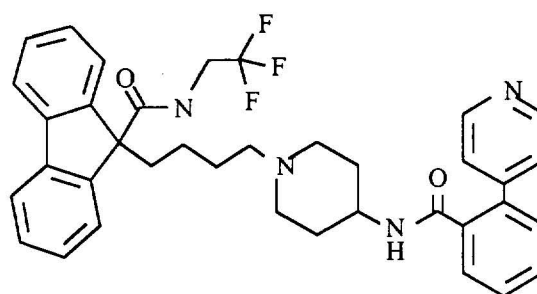
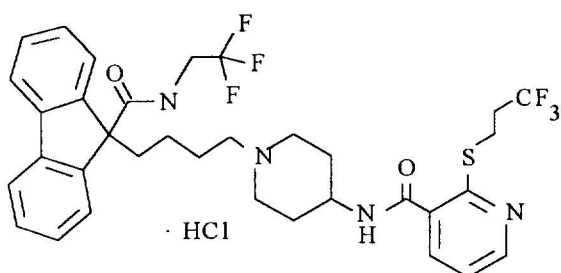
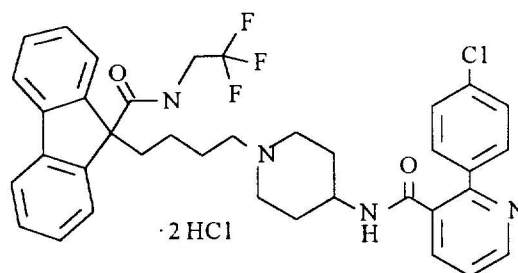
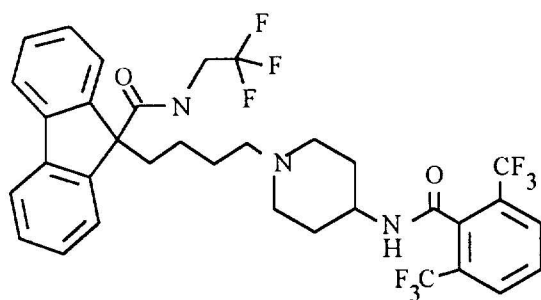
kur R^{5*} apima pakaitą, prijungtą prie anglies atomo, esančio greta anglies, prijungtos prie $-\text{CO}-$.

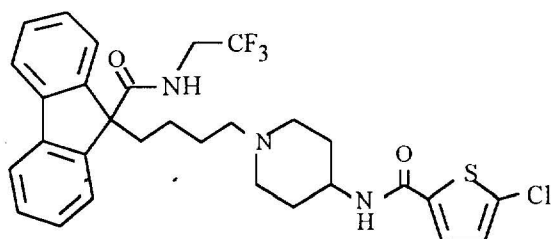
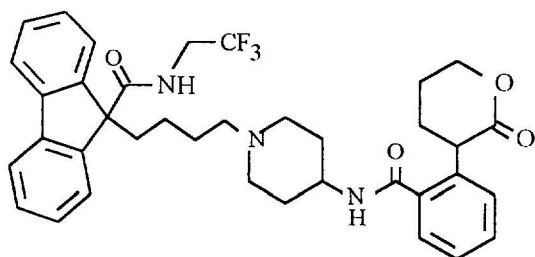
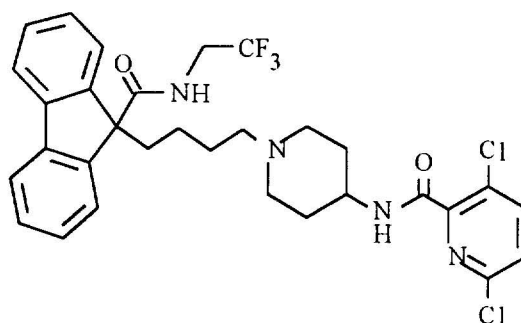
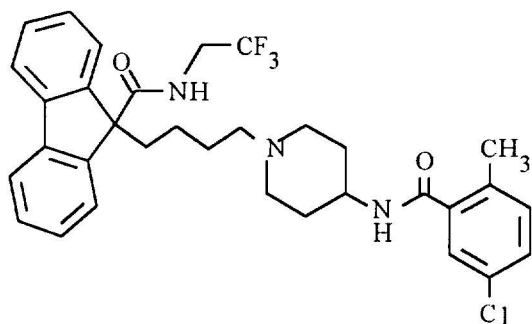
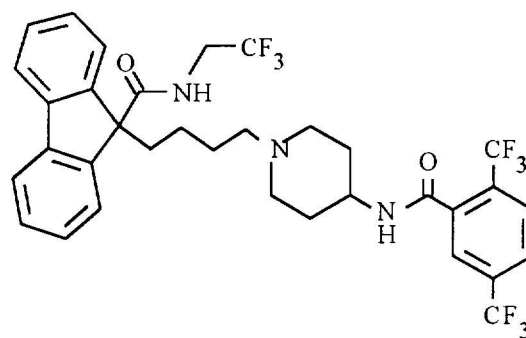
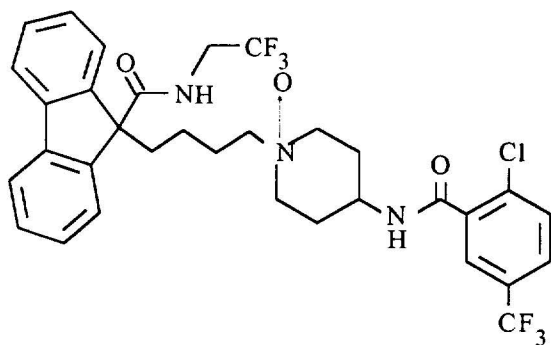
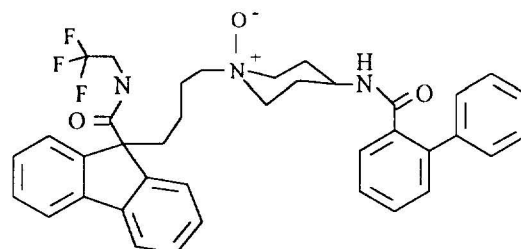
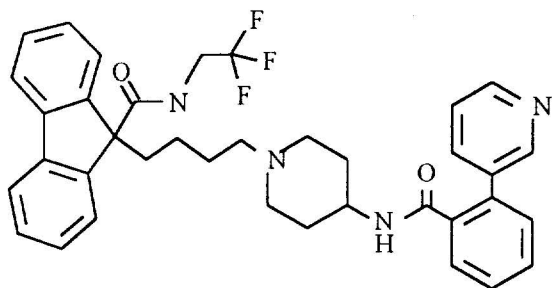
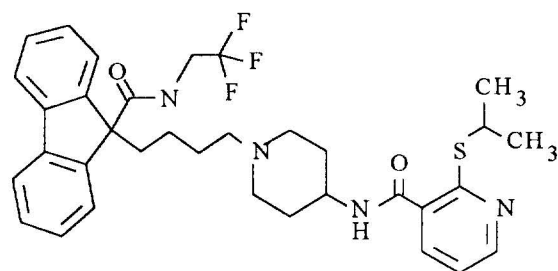
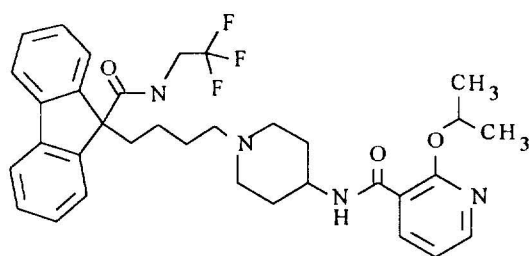
20. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra:

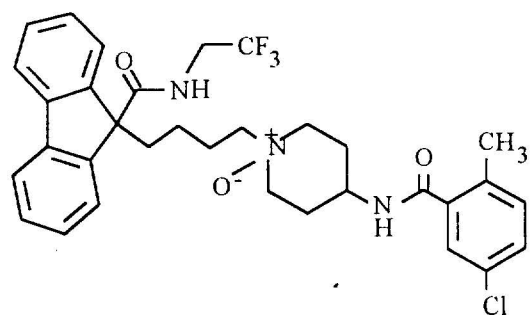
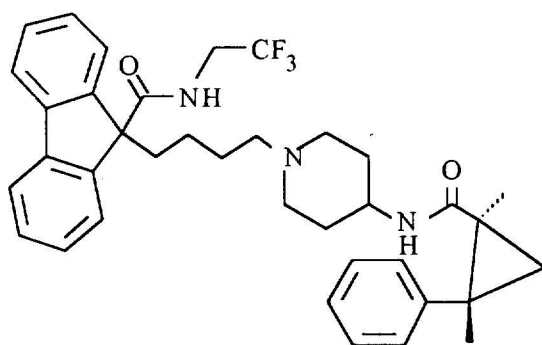
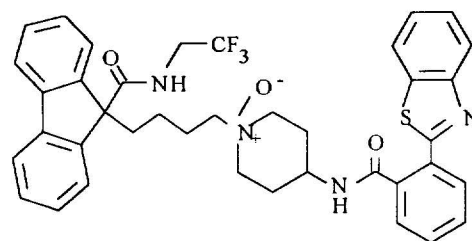
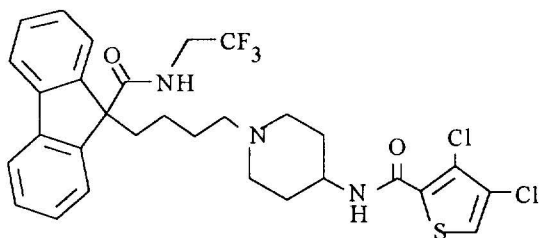
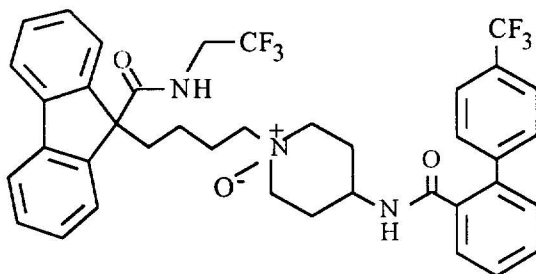
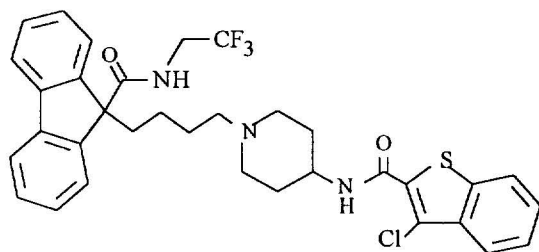
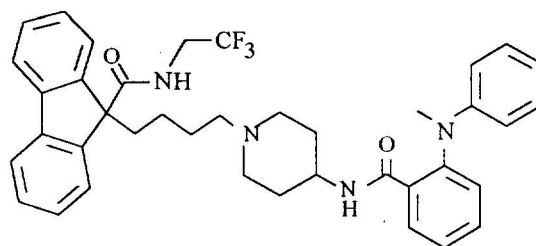
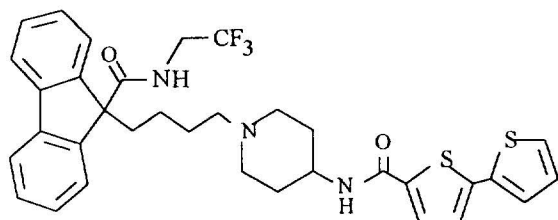
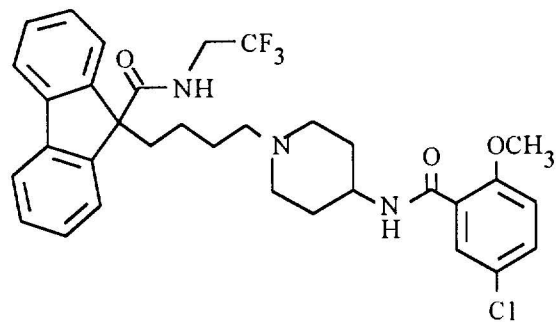
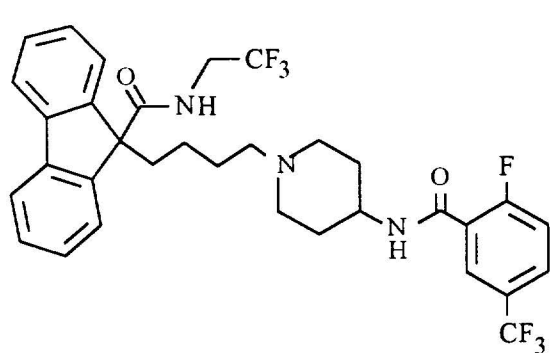


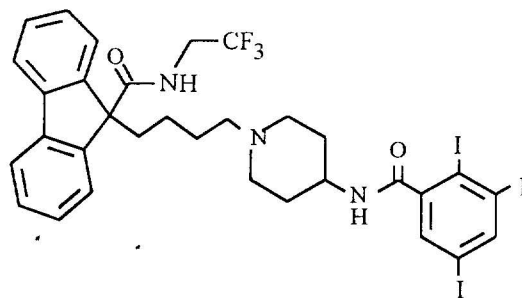
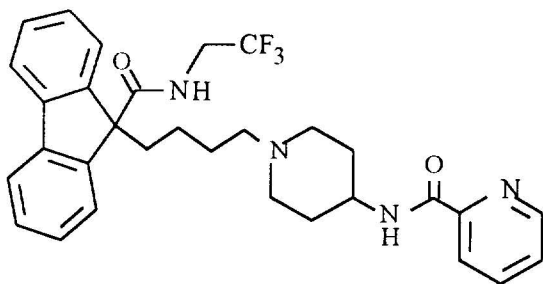
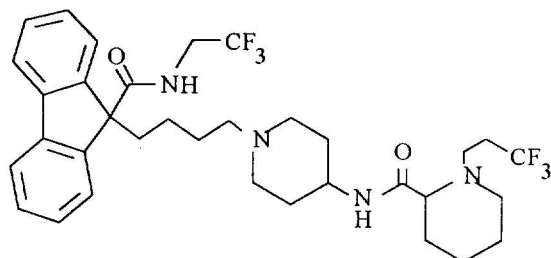
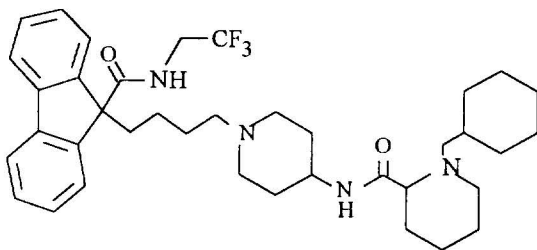
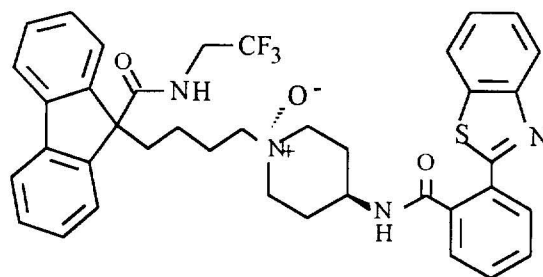
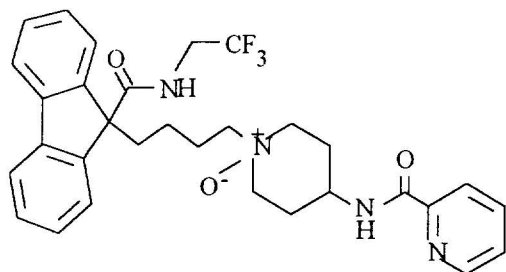
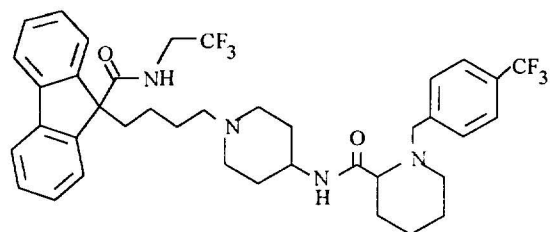
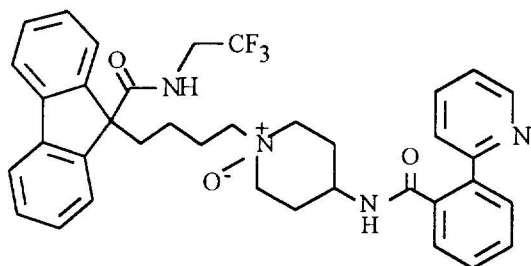
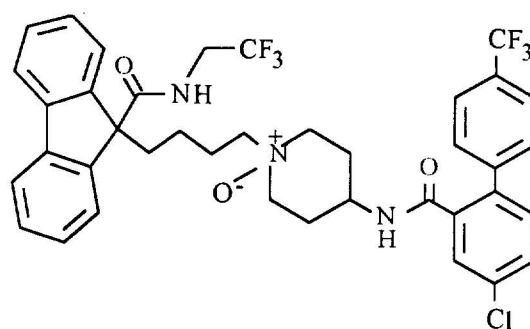
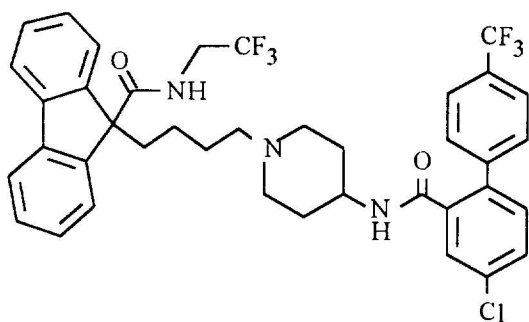


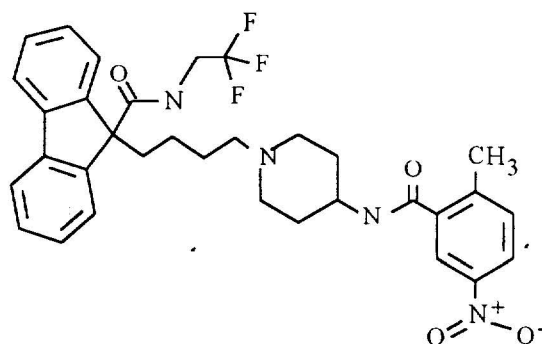
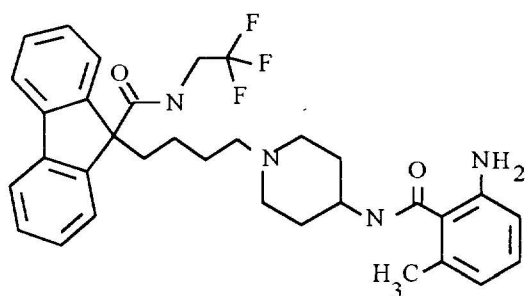
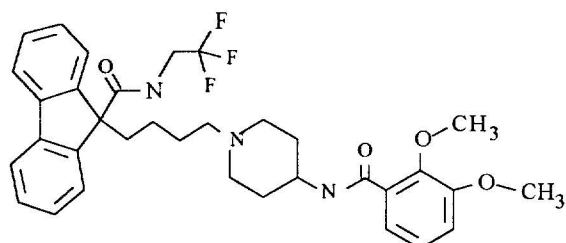
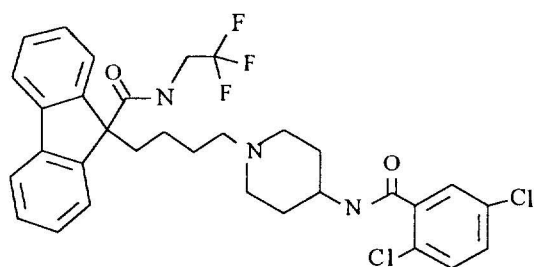
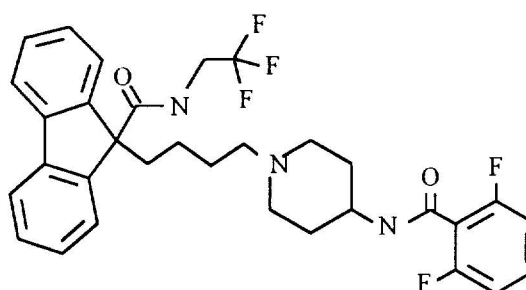
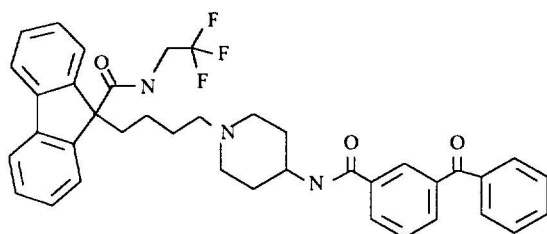
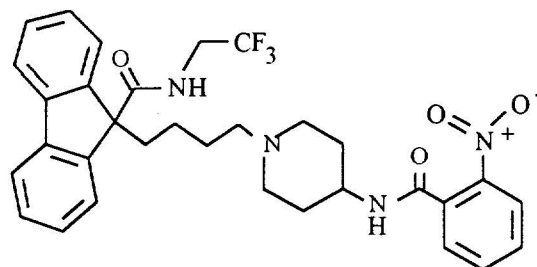
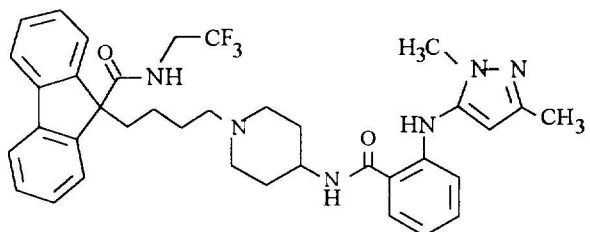
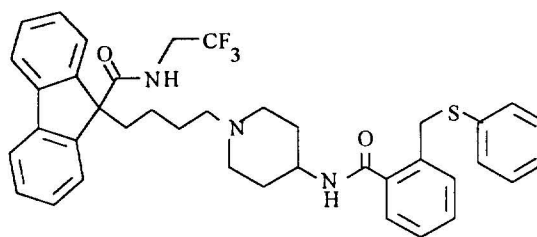
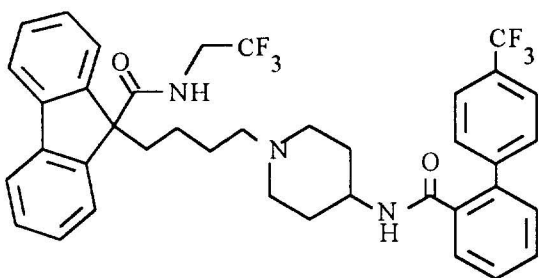


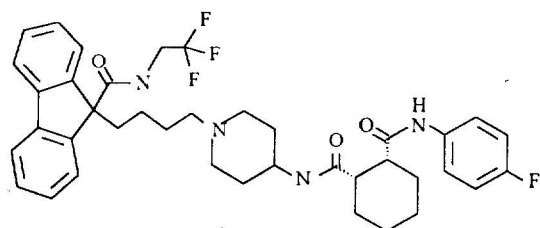
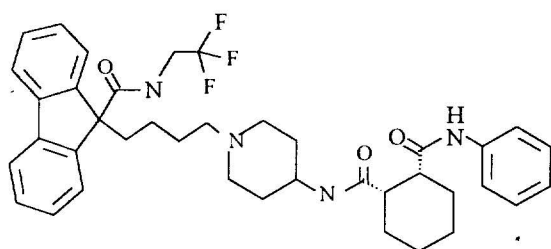
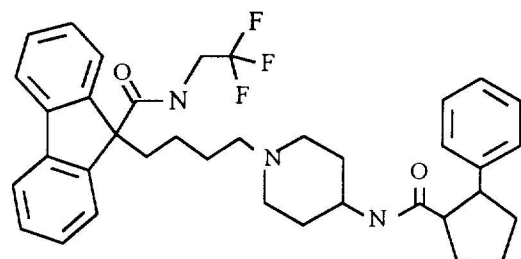
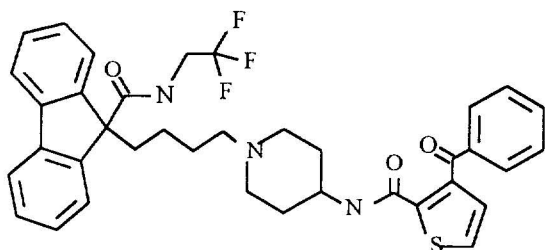
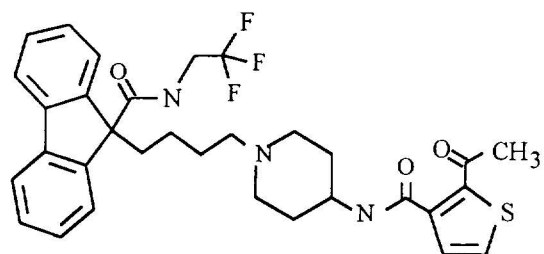
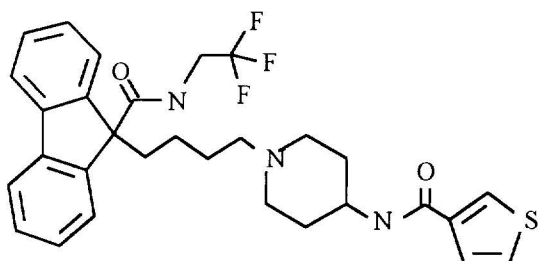
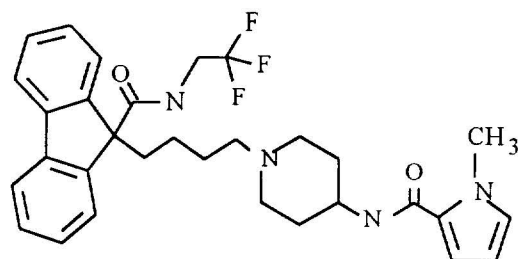
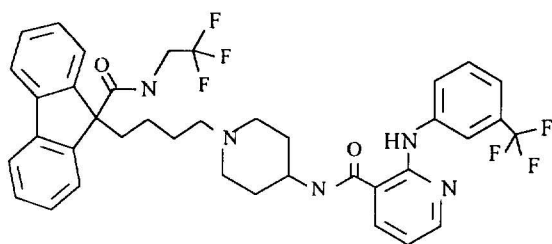
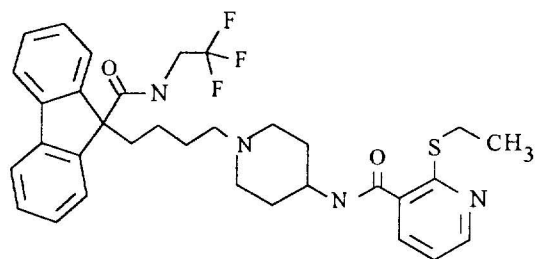
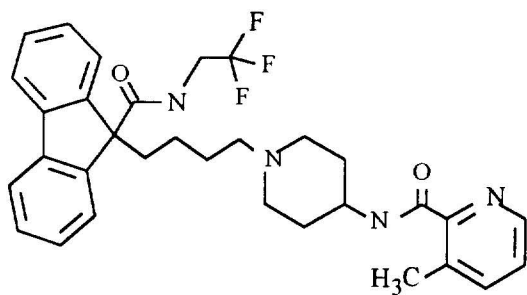


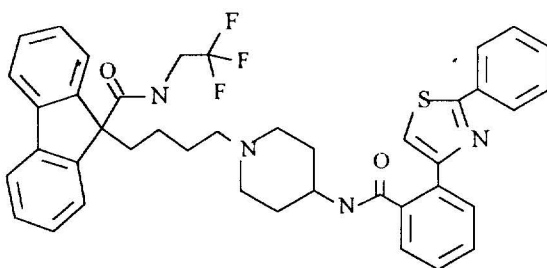
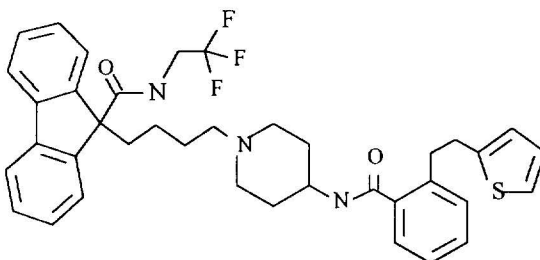
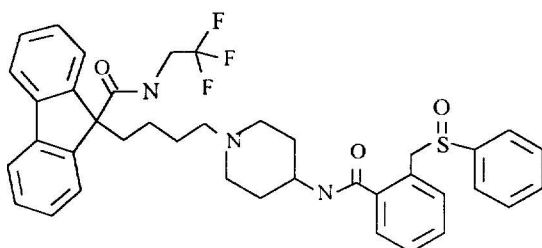
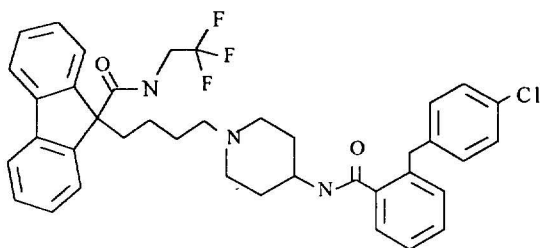
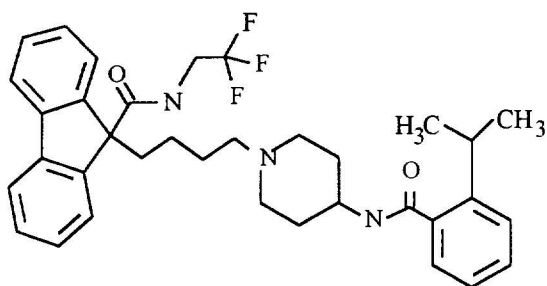
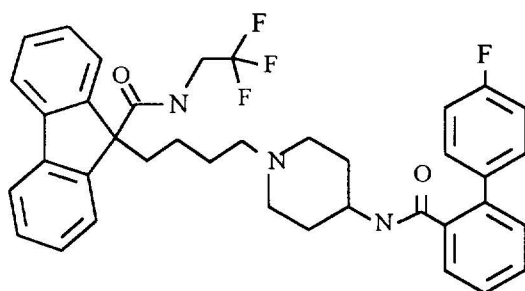
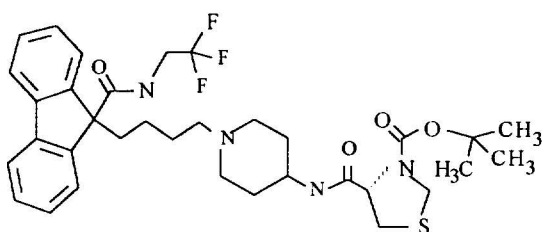
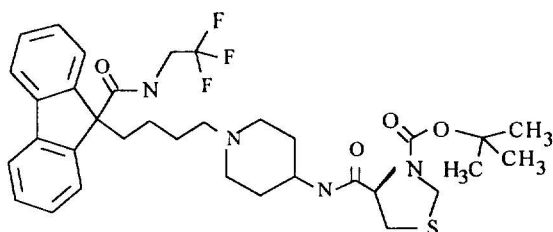
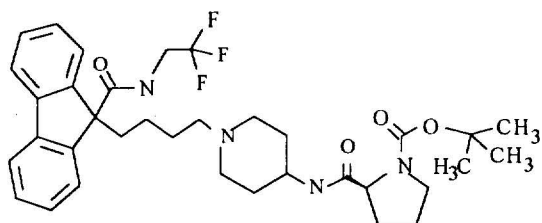
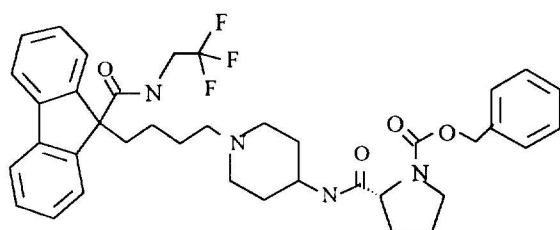
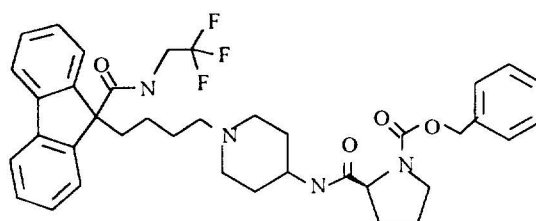
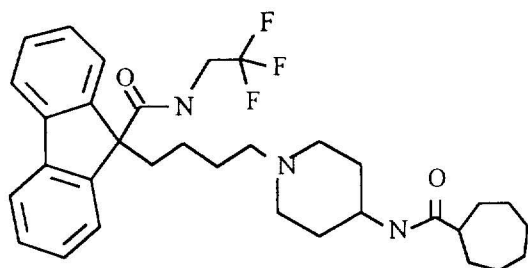


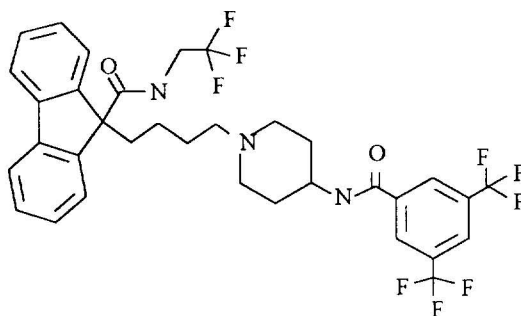
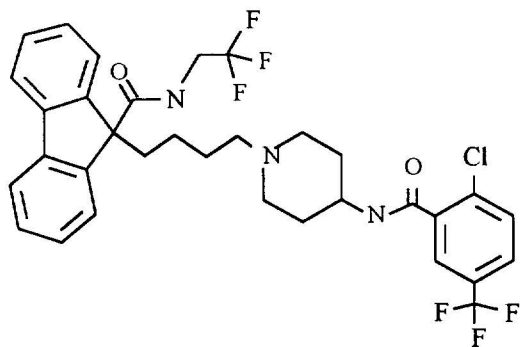
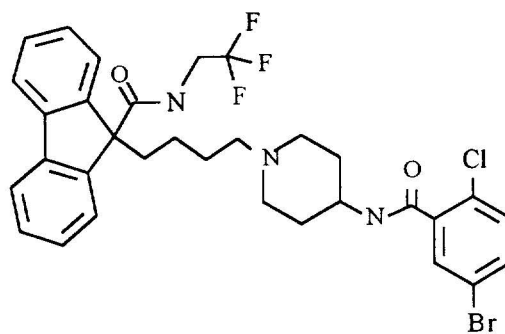
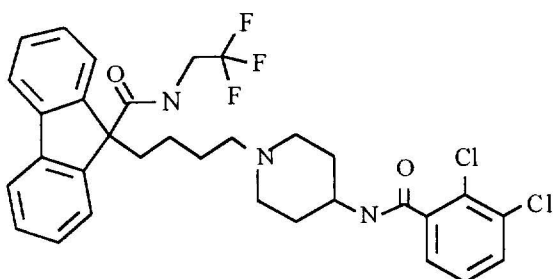
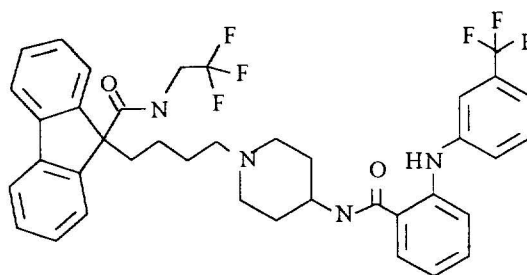
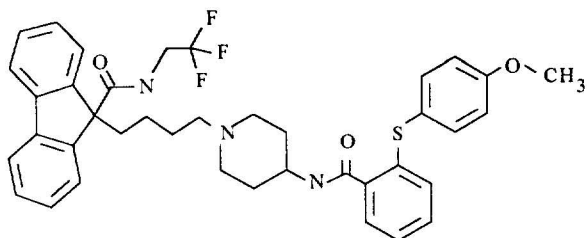
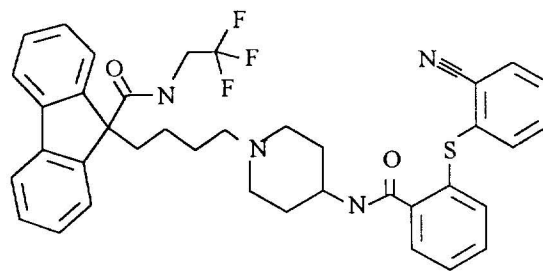
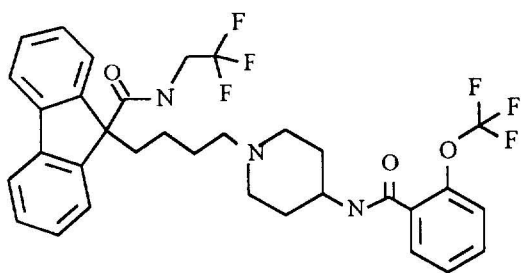


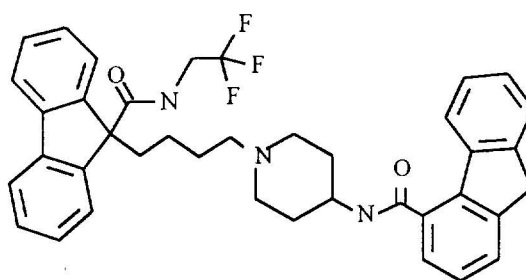
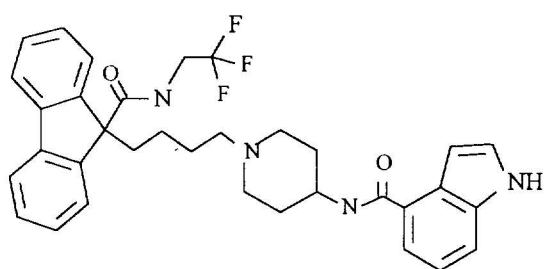
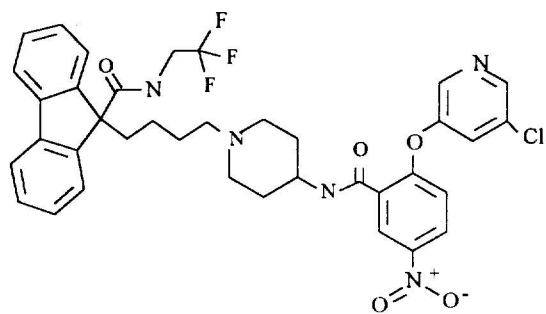
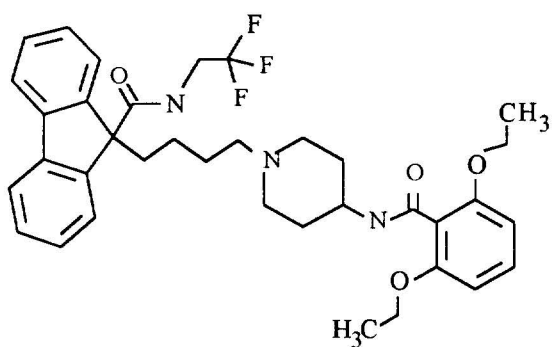
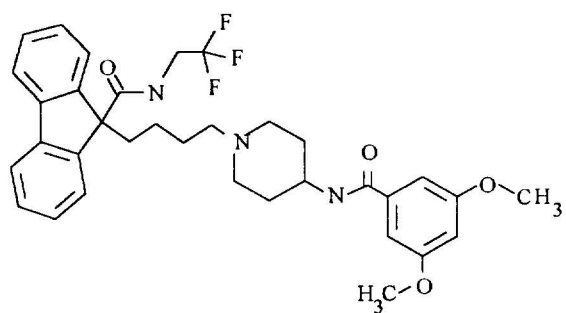
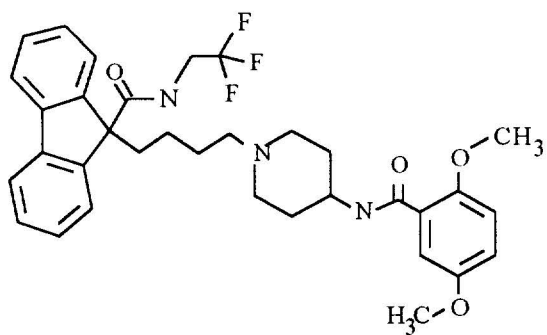
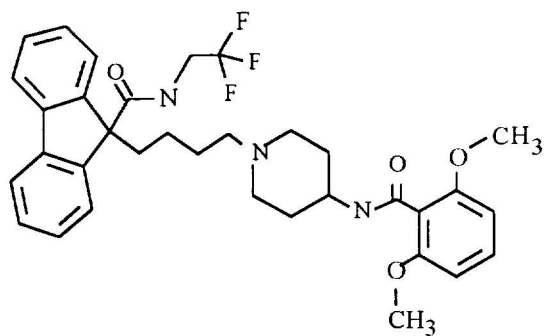
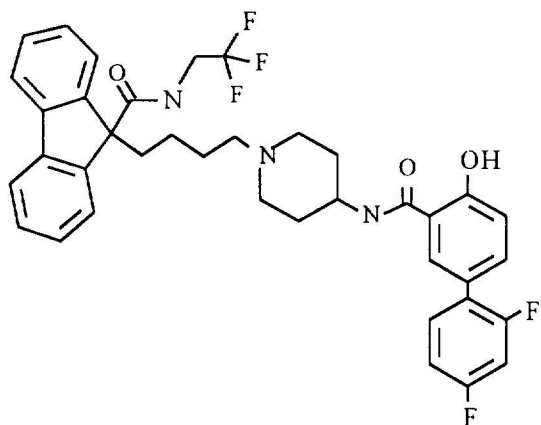


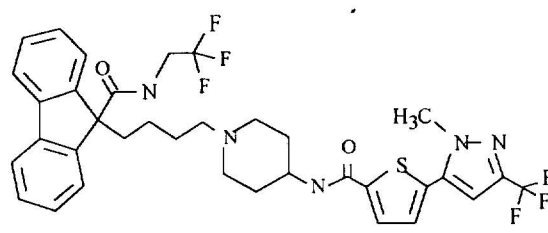
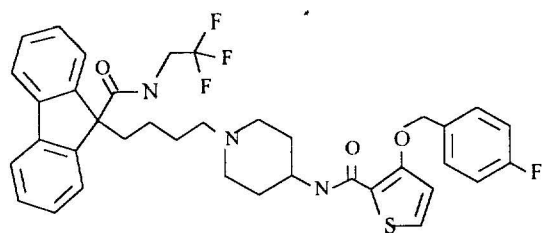
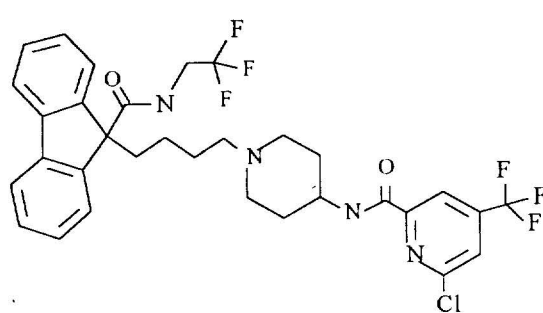
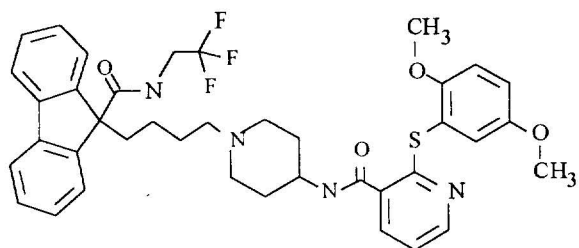
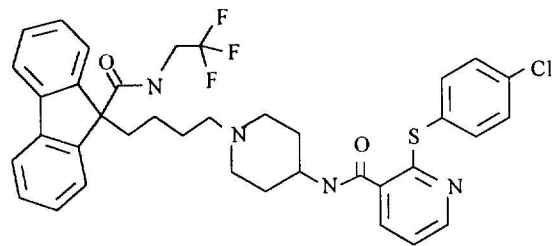
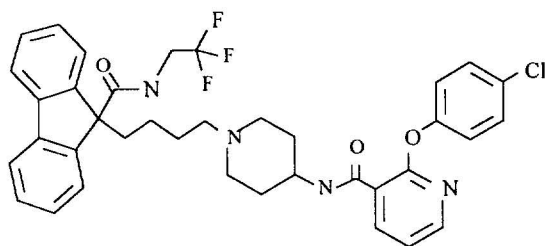
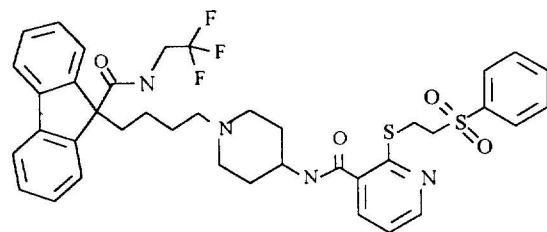
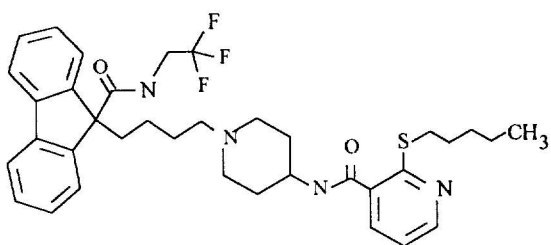
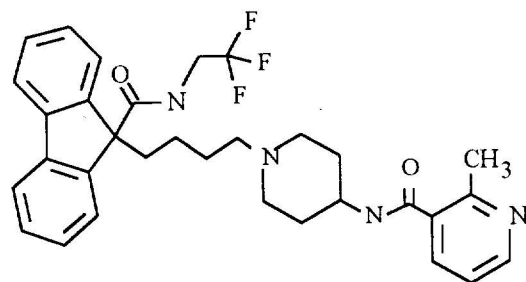
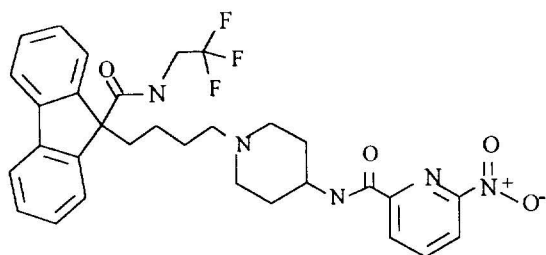
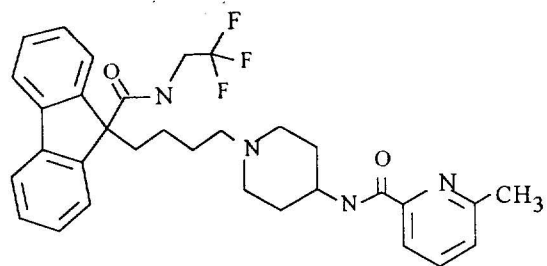
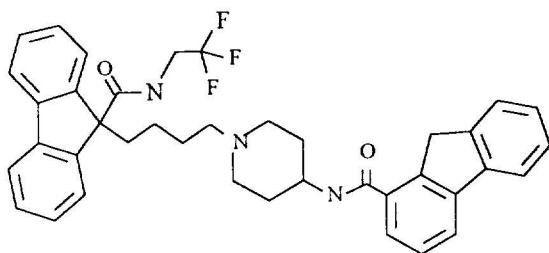


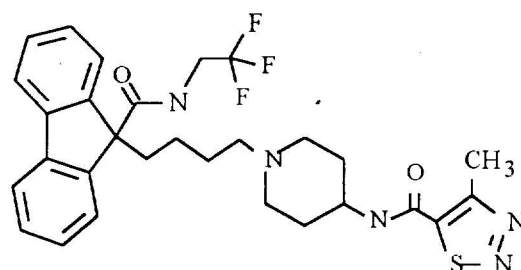
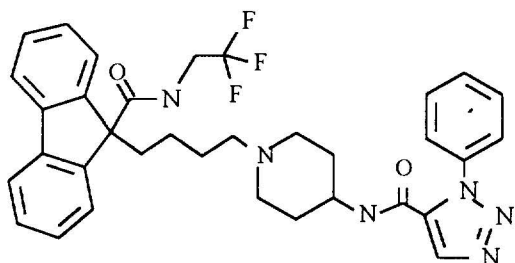
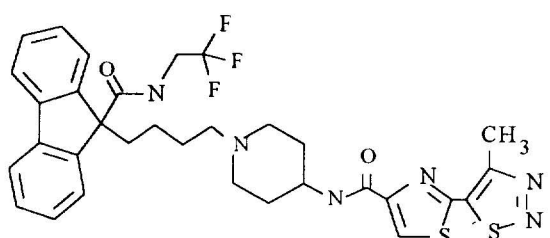
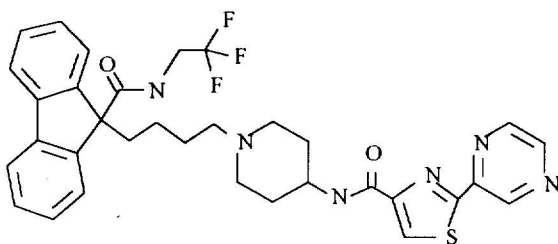
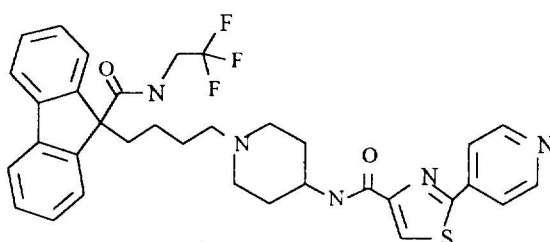
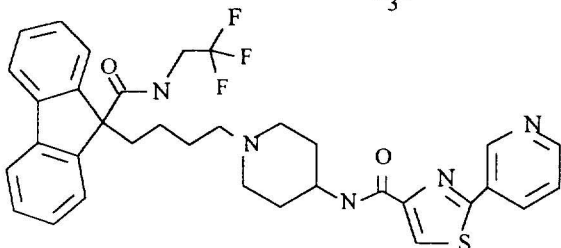
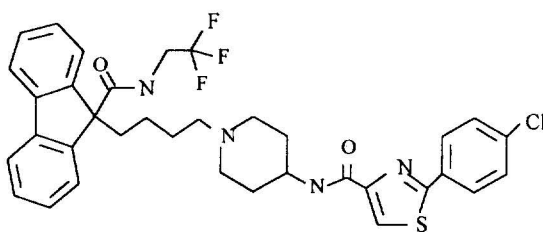
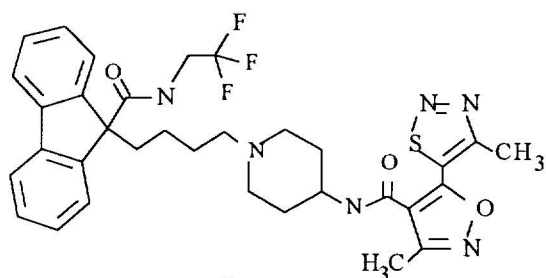
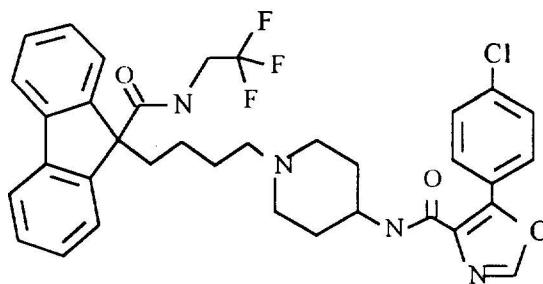
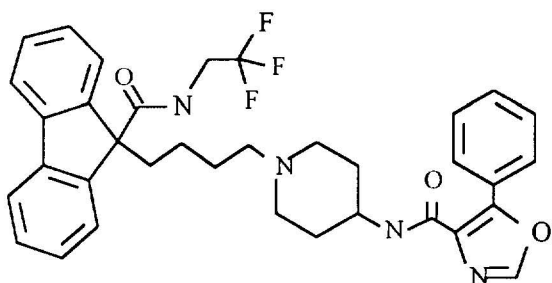
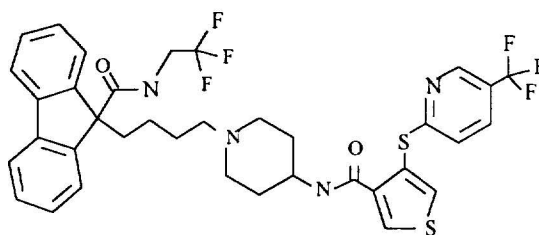
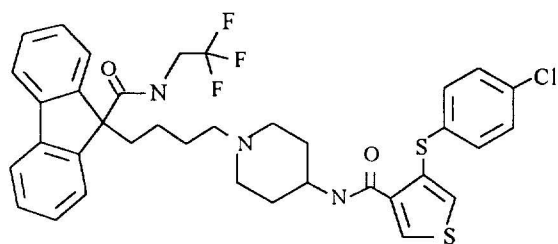


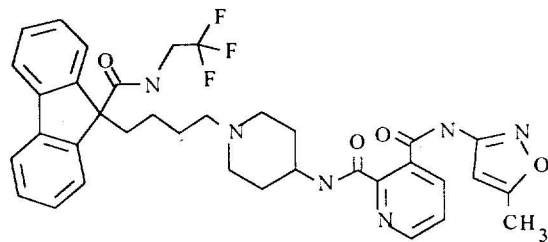
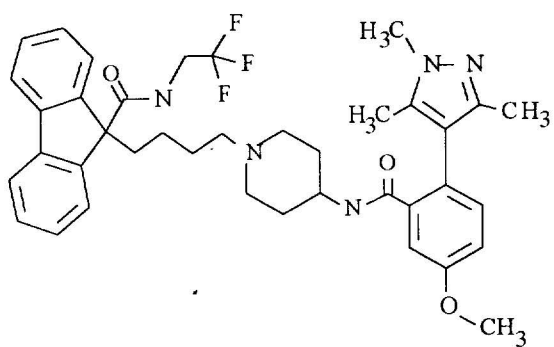
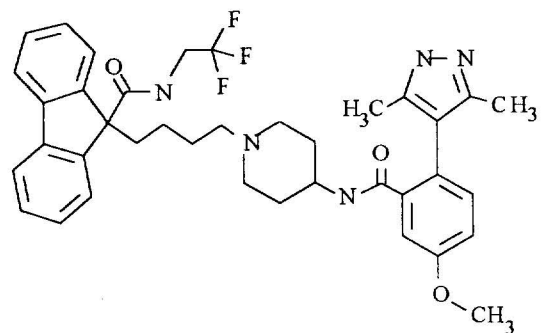
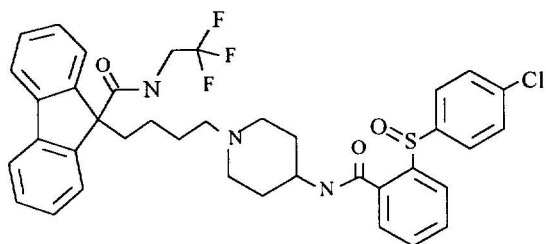
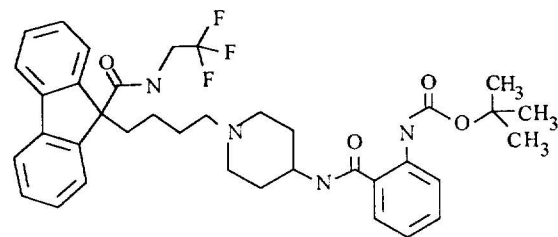
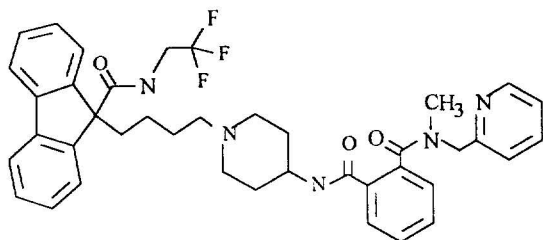
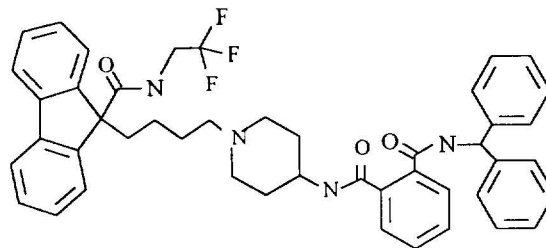
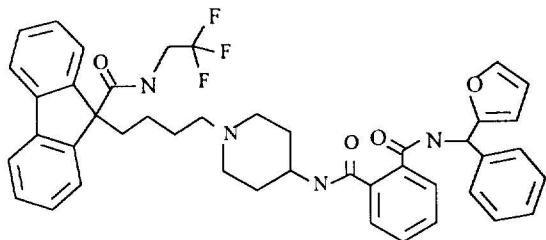
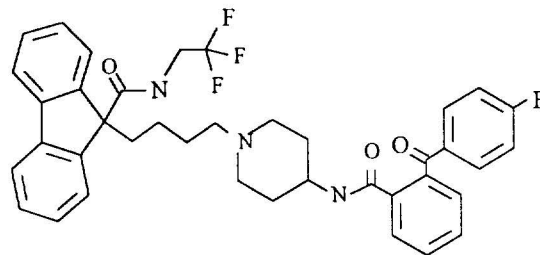
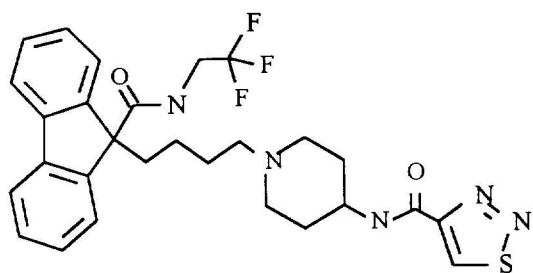


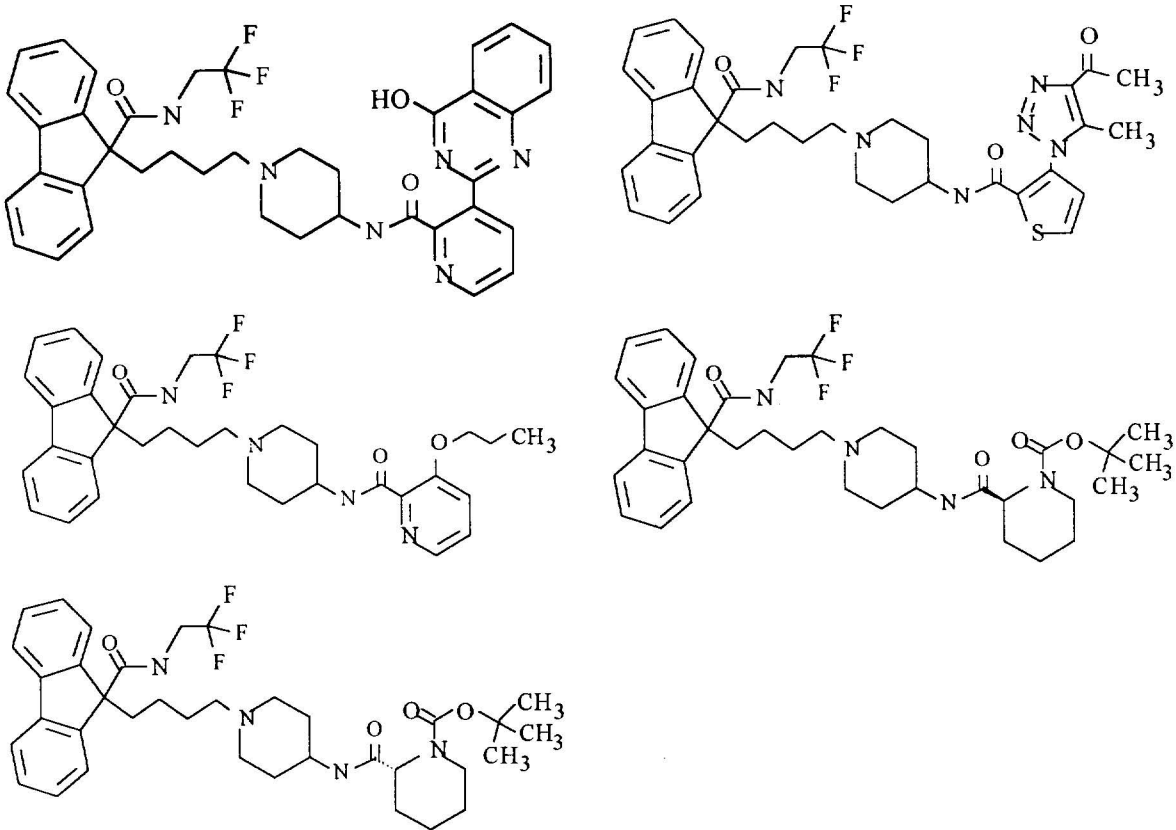






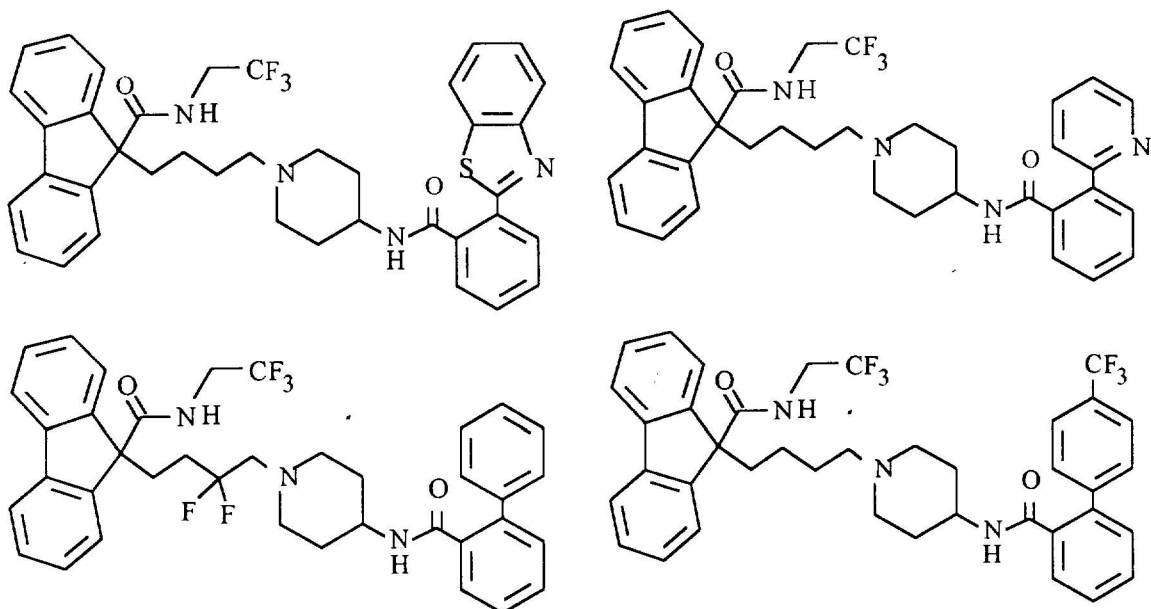


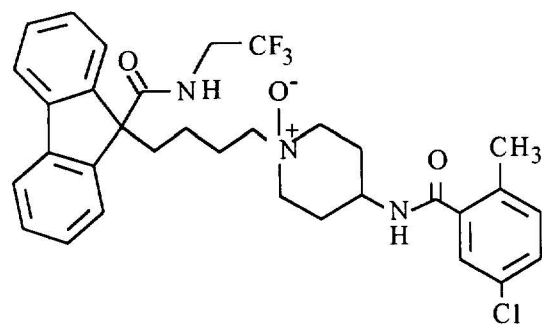
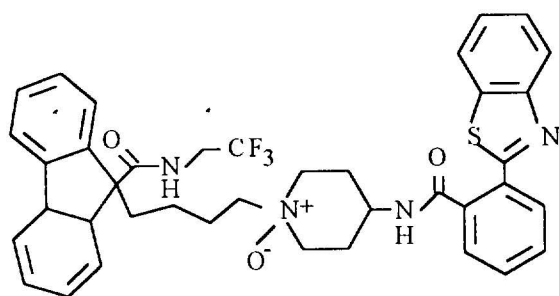
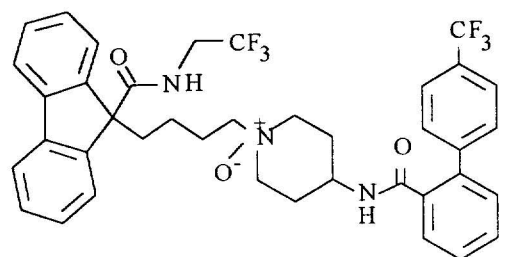
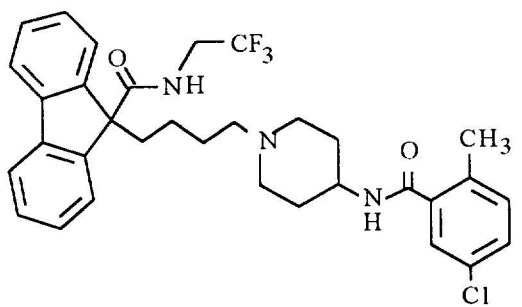
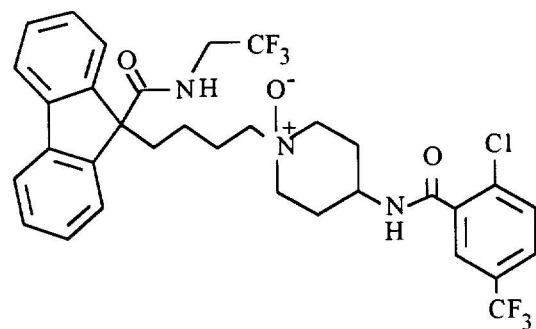
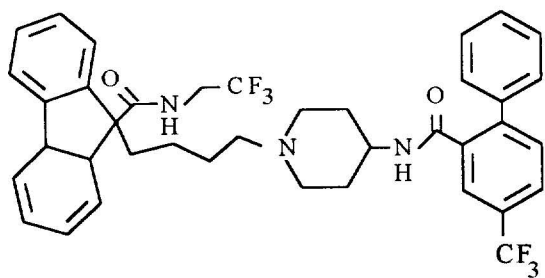
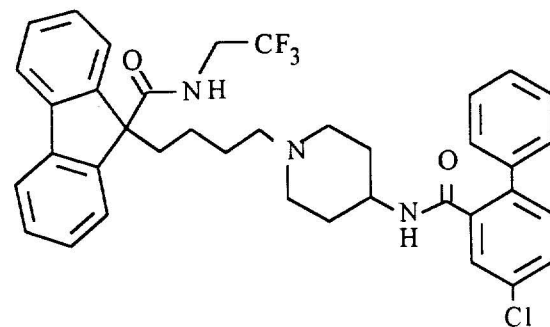
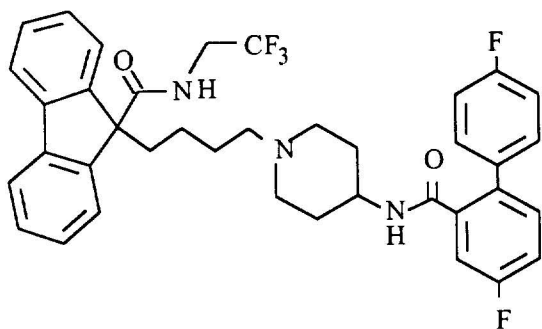
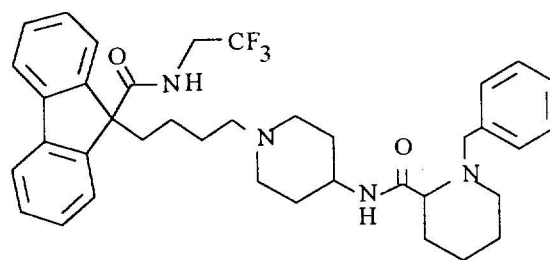
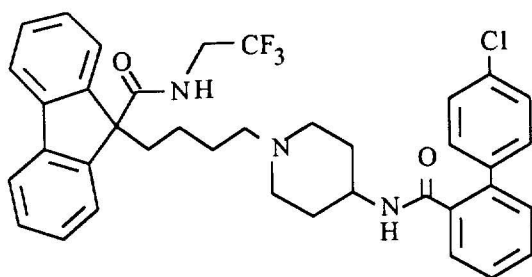


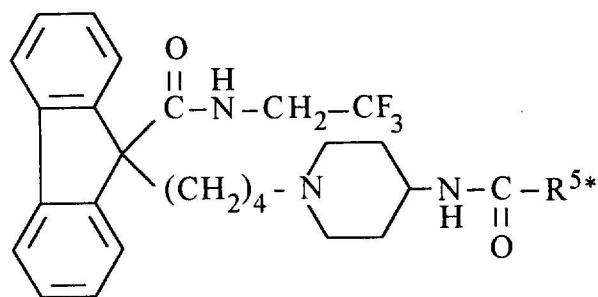


jo monohidrochloridas, jo dihidrochloridas arba jo farmaciškai tinkama druska.

21. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra:







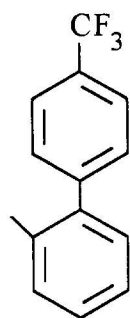
kurioje

R^{5*} yra heteroarilas, arilas, heterocikloalkilas arba cikloalkilas, ir R^{5*} grupėje gali būti 1, 2, 3 arba 4 vienodi arba skirtingi pakaitai, įskaitant jo piperidino N-oksidadą arba jo farmaciškai tinkamą druską.

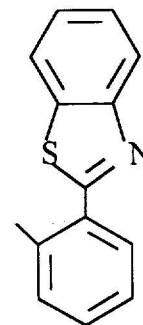
23. Junginys pagal 22 punktą, besiskiriantis tuo, kad pakaitas R^{5*} grupėje yra greta anglies atomo, prijungto prie -CO- grupės.

24. Junginys pagal 22 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^{5*} yra fenilas, kuriame kaip pakaitas yra halogenfenilas arba heteroarilas.

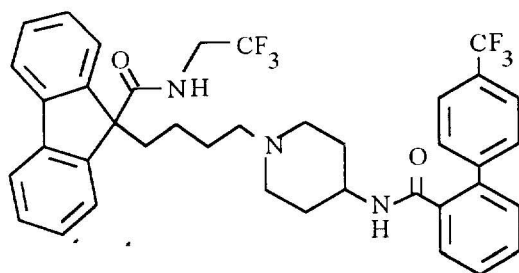
25. Junginys pagal 24 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^{5*} yra



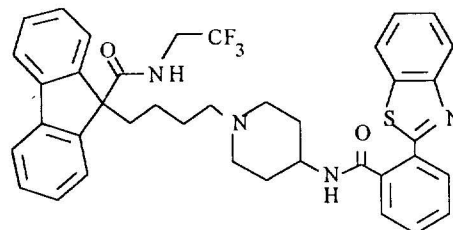
arba



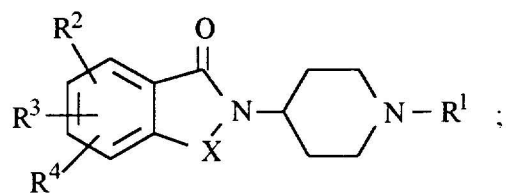
26. Junginys pagal 22 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra:



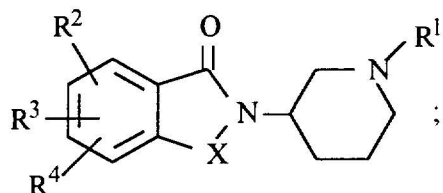
arba



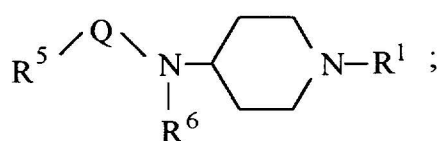
27. Junginys, kurio struktūrinė formulė yra:



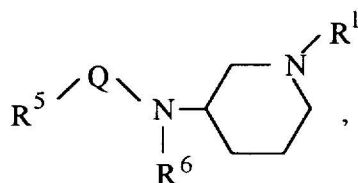
arba



arba



arba

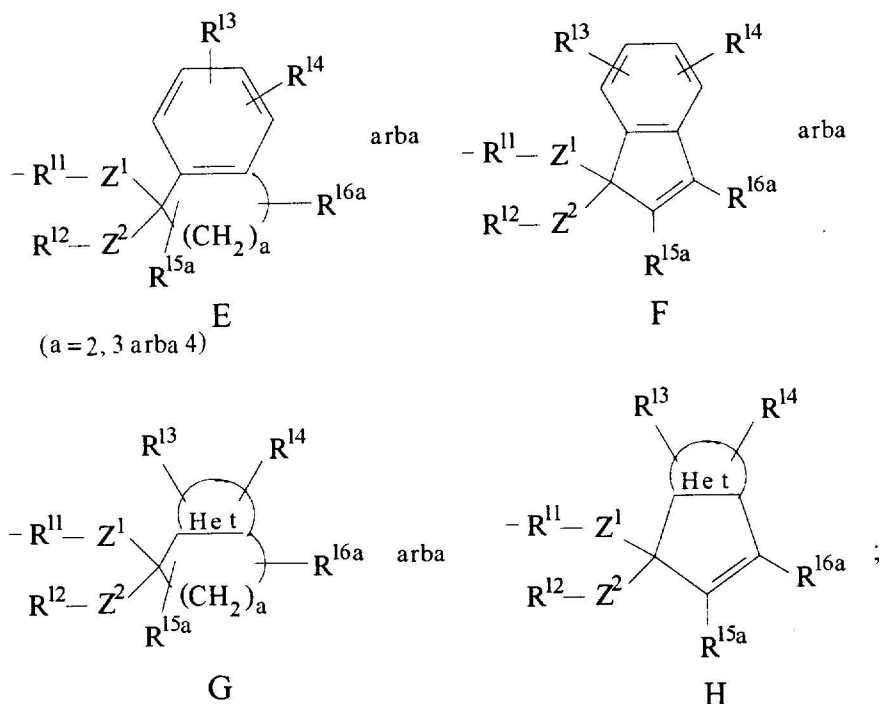


kurioje

Q yra -CO- arba -SO₂-;

X yra CHR⁸, -CO-, -CHR⁹-CHR¹⁰- arba -CR⁹=CR¹⁰-, kur R⁸, R⁹ ir R¹⁰, nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, alkilas, alkenilas, alkinilas, arilas, arilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, cikloalkilas arba cikloalkilalkilas;

R¹ yra indenilo tipo grupė, kurios struktūrinė formulė yra:



kurioje

Z^1 ir Z^2 yra vienodi arba skirtingi ir nepriklausomai vienas nuo kito, yra jungtis, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NHCO-, -N(alkilas)CO-, -CO- arba -CHOH-, su sąlyga, kad B atveju bent vienas iš Z^1 ir Z^2 yra kitoks nei jungtis;

R^{11} yra jungtis, alkilenas, alkenilenas arba alkinilenas, turintys iki 10 anglies atomų; arilenas arba mišrus arilenalkilenas;

R^{12} yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, halogenalkilas, trihalogenalkilas, trihalogenalkilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, arilalkilas, arilalkenilas, cikloalkilas, ariloksigrupė, alkoksigrupė, arilalkoksigrupė arba cikloalkilas, su sąlyga, kad:

(1) kai R^{12} yra H, ariloksigrupė, alkoksigrupė arba arilalkoksigrupė, tai Z^2 yra -NHCO-, -N(alkilas)CO-, -CO- arba jungtis, ir

(2) kai Z^2 yra jungtis, R^{12} negali būti heteroarilas arba heteroarilalkilas;

(3) trečioje ir ketvirtoje formulėse, kur R^1 yra indenilas E, jeigu Z^1 yra jungtis, tai R^{12} - Z^2 yra kitoks nei alkilas arba H;

(4) trečioje ir ketvirtoje formulėse, kai R^1 yra indenilas F, tai Z^2 yra -SO-, -NHCO-, -N(alkilas)CO-, -CO-, kur Z^2 yra kitoks nei alkoksigrupė arba -SO₂-, kai R^{12} yra kitoks nei alkilas;

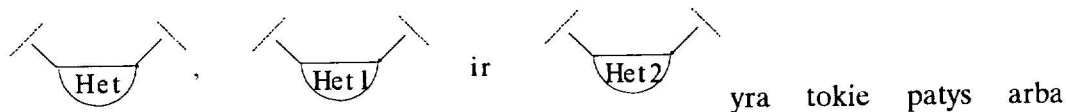
R^{13} ir R^{14} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, arilas, cikloalkilas, cikloheteroalkilas, alkenilas, alkinilas, hidroksilas, alkoksi-, nitro-, amino-, tio-, alkilsulfonilo, alkiltio-, ariltio-, aminokarbonilo, alkilkarboniloksi-, arilkarbonilamino, alkilkarbonilamino grupės, arilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas arba ariloksigrupė;

R^{15a} ir R^{16a} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, arilas, cikloalkilas, cikloheteroalkilas, alkenilas, alkinilas, alkoksi-, alkilsulfonilo, arilsulfonilo, alkiltio-, ariltio-, aminokarbonilo, alkilkarboniloksi-, arilkarbonilamino, alkilkarbonilamino grupės, arilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas arba ariloksigrupė;

R^2 , R^3 , R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas, alkenilas, alkoksigrupė, ariloksigrupė, arilas, arilalkilas, alkilmerkaptogrupė, arilmerkaptogrupė, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, hidroksilas arba halogenalkilas;

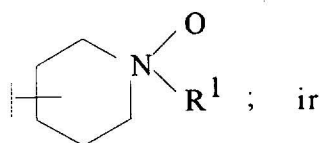
R^5 nepriklausomai yra alkilas, alkenilas, alkinilas, arilas, alkoksigrupė, ariloksigrupė, arilalkoksigrupė, heteroarilas, arilalkilas, heteroarilalkilas, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, policikloalkilas, policikloalkilalkilas, cikloalkenilas, cikloheteroalkilas, heteroariloksigrupė, cikloalkenilalkilas, policikloalkenilas, policikloalkenilalkilas, heteroarilkarbonilas, amino-, alkilamino-, arilamino-, heteroarilamino-, cikloalkiloksi-, cikloalkilaminogrupė; visuose pakaituose gali būti 1, 2, 3 arba 4 grupės prie galimų anglies atomų, pasirinktos iš vandenilio, halogeno, alkilo, halogenalkilo, alkoksi-, halogenalkoksigrupės, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, arilcikloalkilo, arilalkenilo, arilalkinilo, ariloksigrupės, ariloksialkilo, arilalkoksi-, arilazo-, heteroariloksogrupės, heteroarilalkilo, heteroarilalkenilo, heteroariloksigrupės, hidroksilo, nitro-, ciano-, amino-, pakeistos aminogrupės, tiolinės grupės, alkiltio-, ariltio-, heteroariltiogrupės, ariltioalkilo, alkilkarbonilo, arilkarbonilo, arilaminokarbonilo, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, alkinilaminokarbonilo, alkilaminokarbonilo, alkenilaminokarbonilo, alkilkarboniloksi-, arilkarboniloksi-, alkilkarbonilamino-, arilkarbonilaminogrupės, arilsulfinilo, arilsulfinilalkilo, arilsulfonilo, alkilsulfonilo, arilsulfonilamino-, heteroarilkarbonilaminogrupės, heteroarilsulfinilo, heteroariltiogrupės, heteroarilsulfonilo ir alkilsulfinilo;

R^6 yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas arba C_1 - C_4 -alkenilas; juose, kaip pakaitai, gali būti 1, 2, 3 arba 4 grupės, kurios nepriklausomai viena nuo kitos, yra tokios, kaip grupės, išvardintos apibrėžiant aukščiau minėtą R^5 pakaitą;



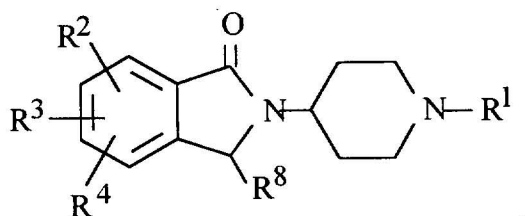
skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš 5- arba 6-narių heteroarilų;

šių junginių N-oksidai:

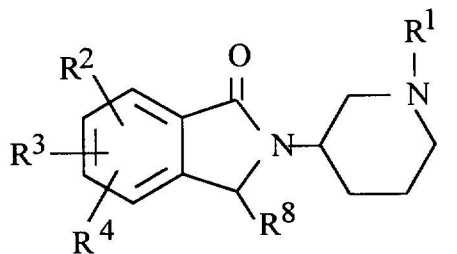


jų farmaciškai tinkamos druskos.

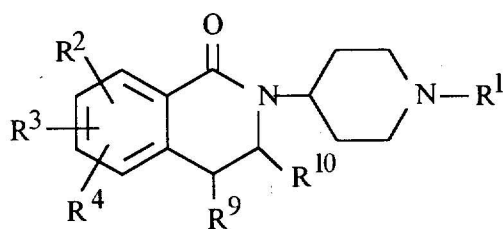
28. Junginys pagal 27 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra:



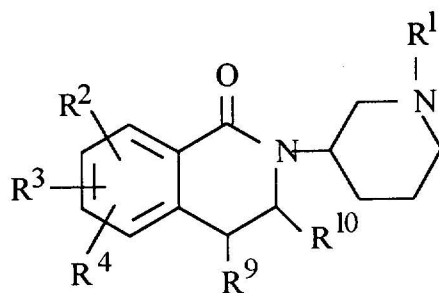
arba



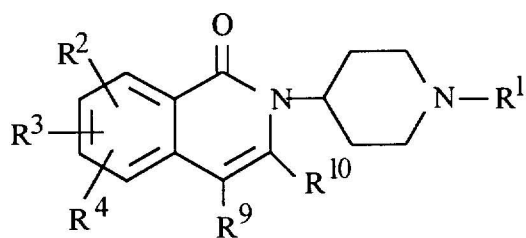
arba



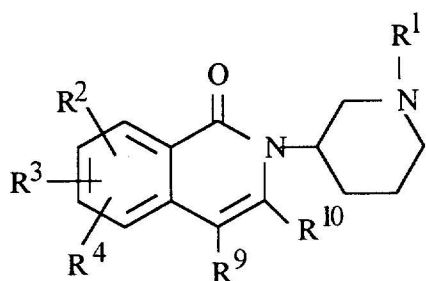
arba



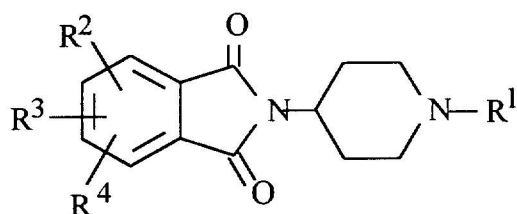
arba



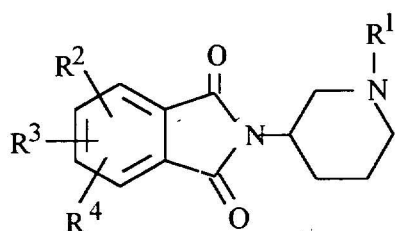
arba

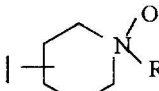


arba

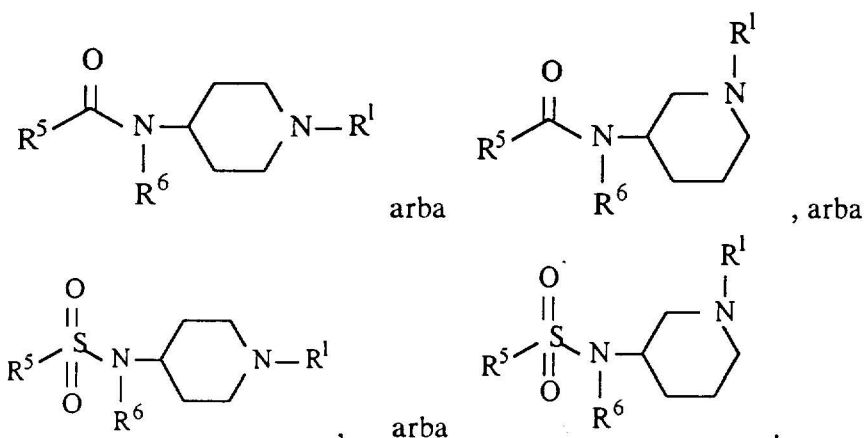


arba

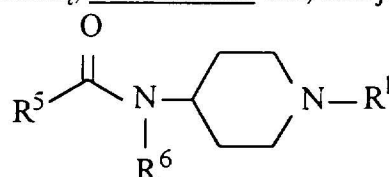


jų N-oksidai , bei jų farmaciškai tinkamos druskos.

29. Junginys pagal 27 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra:



30. Junginys pagal 27 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra:



31. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra:

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-inden[2,1-b]piridin-9-karboksamidas;

2,3-dihidro-1-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-1H-inden-1-karboksamidas;

trans-2,3-dihidro-1-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izindol-2-il)-1-piperidinil]-butil]-2-fenil-N-propil-1H-inden-1-karboksamidas;

1-[4-[4-(2,3-dihidro-1-okso-1H-izindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-2-fenil-N-propil-1H-inden-1-karboksamidas;

1-[4-[4-(1,3-dihidro-1-okso-2H-izindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-2-metil-N-(2,2,2-trifluoretil)-1H-inden-1-karboksamidas arba

1-[4-[4-(1,3-dihidro-1-okso-2H-izindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-1H-inden-1-karboksamidas.

32. Junginio pagal 27 punktą panaudojimas vaistų, skirtų žinduolių aterosklerozės, pankreatito, hiperglikemijos arba nutukimo profilaktikai, inhibavimui arba gydymui, gamyboje.

33. Junginio pagal 27 punktą panaudojimas vaistų, skirtų lipidų, cholesterolio ir/arba trigliceridų kiekio sumažinimui serume arba hiperlipidemijos,

hiperlipoproteinemijos, hiperchlesterolemijos ir/arba hipertrigliceridemijos inhibavimui
arba gydymui, gamyboje.