

(19)



(10)

LT 4535 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

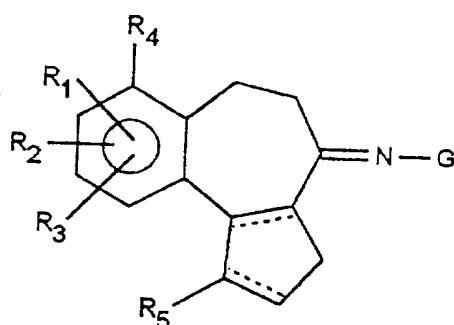
-
- (11) Patento numeris: **4535**
- (21) Paraiškos numeris: **98-145**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1998 10 15**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 03 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **1999 08**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/FR97/00487**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 03 20**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 10 15**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **96/03437, 1996 03 20, FR**
- (72) Išradėjas:
- Serge Bernard, FR**
Denis Carniato, FR
Jean-Francois Gourvest, FR
Jean-Georges Teutsch, FR
Jochen Knolle, DE
Hans-Ulrich Stilz, DE
Volkmar Wehner, DE
Sarah C. Bodary, US
Thomas R. Gadek, US
Robert S. Mcdowell, US
Robert M. Pitti, US
- (73) Patento savininkas:
- Hoechst Marion Roussel, 1 Terrasse Bellini, F-92800 Puteaux, FR**
GENENTECH, INC.,
460 Point San Bruno Boulevard, South San Francisco, CA 94080-4990, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
- Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT**
-

(54) Pavadinimas:

Tricikliai junginiai, pasižymintys specifiniu aktyvumu integrinams, būtent $\alpha\gamma\beta 3$ integrinui, jų gavimo būdas, tarpiniai jungiai šiems junginiams gauti, jų panaudojimas vaistams ir farmacinės kompozicijos, į kurias įeina šie junginiai

(57) Referatas:

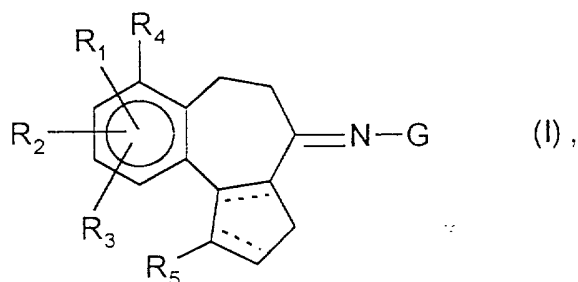
Išradime aprašomi junginiai, kurių formulė (I):



kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ir G yra duoti aprašyme, o punktyrinė linija reiškia galimą antrą jungtį, jų adityvinės druskos su rūgštimis arba bazėmis bei jų esteriai, šių junginių gavimo būdas, tarpiniai junginiai šiam būdui realizuoti, šių junginių, kaip vaistų, panaudojimas ir farmacinės kompozicijos, į kurias įeina šie junginiai.

Šis išradimas yra susijęs su naujais tricikliniais junginiais, jų gavimo būdu ir šiam būdui įgyvendinti reikalingais tarpiniais junginiais, jų panaudojimu vaistams ir farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina šie junginiai.

Šio išradimo objektas yra junginiai, kurių bendroji formulė (I):



kurioje

R_1 reiškia $-C\equiv C-[A]-[B]-COR_6$, $-CH=CH-[A]-[B]-COR_6$, $-(CH_2)_2-[A]-[B]-COR_6$, $-O-[A]-[B]-COR_6$, $-CH_2CO-[A]-[B]-COR_6$ grupes, kuriose $[A]$ reiškia

- arba divalentį linijinės arba šakotosios grandinės sotų arba nesotų angliavandenilio radikalą, turintį 1-12 anglies atomų, ir 1-6 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, azoto arba sieros,

- arba divalentį linijinio arba šakotojo sotaus arba nesotaus aciklinio angliavandenilio radikalą, turintį 1-12 anglies atomų,

$[B]$ reiškia fenilo radikalą, $CH(Z)$ radikalą arba viengubą jungtį,

Z reiškia vandenilio atomą, $(D)_{0-6}-NRaRb$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-NH-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO-NH-Rc$, $(D)_{0-6}-CO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-CO-Rc$ arba $(D)_{0-6}-Rc$ grupes, kuriose $(D)_{0-6}$ yra divalentis linijinio arba šakotojo, sotaus arba nesotaus aciklinio angliavandenilio radikalas, turintis 0-6 anglies atomus,

Ra, Rb ir Rc reiškia vandenilio atomą, $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$ radikalą, kuriame Ar reiškia karbociklinio arilo grupę, turinčią 6-18 anglies atomų, $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Het}$ radikalą, kuriame Het reiškia aromatinio arba nearomatinio, sotaus arba nesotaus heterociklo radikalą, turintį 1-9 anglies atomus ir 1-5 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, azoto arba sieros, $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Alk}$ radikalą, kuriame Alk reiškia nearomatinio, linijinės arba šakotosios grandinės arba ciklinio, sotaus arba nesotaus angliavandenilio radikalą, turintį 1-12 anglies atomų, ir Het, Ar ir Alk gali būti arba nebūti pakaitų,

arba Ra ir Rb kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, reiškia aromatinį arba nearomatinį, sotų arba nesotų azotą turintį heterociklą, kuriame gali būti vienas arba daugiau heteroatomų, pasirinktų iš deguonies, azoto arba sieros, ir šiame radikale gali būti arba nebūti pakaitų,

- R_6 reiškia hidroksilo radikalą, O-Alk, O-Ar radikalus, NH_2 , NH-Alk, $\text{N}(\text{Alk})_2$ arba L- arba D-aminorūgšties liekaną, kur Alk ir Ar yra tokie kaip apibūdinta aukščiau, ir juose gali būti arba nebūti pakaitų,

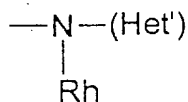
- R_2 ir R_3 , vienodi arba skirtingi, reiškia arba vandenilio atomą, hidroksilo radikalą, O-Alk radikalą arba $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$ radikalą, kur Alk ir Ar yra tokie kaip apibūdinta aukščiau, arba R_2 ir R_3 kartu sudaro $-\text{O}-(\text{CRdRe})_n-\text{O}-$ tipo ciklą, kuriame n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5, Rd ir Re, nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, alkilo radikalą, turintį 1-6 anglies atomus, arba fenilo radikalą,

- R_4 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, hidroksilo grupę, aminogrupę, nitrogrupę, cianogrupę, CF_3 , acilą arba aciloksigrupę, turintį 1-12 anglies atomų alkilą, alkenilą, alkinilą, alkiltiogrupę, alkoksigrupę, alkilaminogrupę, dialkilaminogrupę, dialkilaminoalkilą, dialkilaminoalkiloksigrupę, kurių alkilo dalyje yra 1-6 anglies atomai,

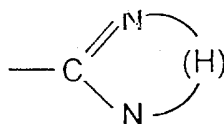
- R_5 reiškia vandenilio atomą, hidroksilo radikalą, halogeno atomą, O-Alk radikalą arba $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$ radikalą, kur Alk ir Ar yra tokie kaip apibūdinta aukščiau,

- G reiškia

arba radikalą, kurio formulė G1



kurioje Rh yra vandenilio atomas arba aukščiau apibūdinta (Alk) grupė, o (Het') yra heterociklas, kurio bendroji formulė:



kurioje (H) su N=C-NH- dalimi sudaro aromatinio arba nearomatinio, mono- arba biciklinio, sotaus arba nesotaus heterociklo liekaną, turinčią 1-9 anglies atomus ir 2-5 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, azoto arba sieros, ir šiame radikale gali būti arba nebūti pakaitų,

- arba NRaRb radikala (G2 radikala), kuriame Ra ir Rb yra tokie kaip apibūdinta aukščiau,

- arba (Het) radikala (G3 radikala), kuris yra toks kaip apibūdinta aukščiau,

- arba -NRh-C(=X)-NHRc radikala (G4 radikala), kuriame X yra sieros atomas, deguonies atomas arba NH, o Rh ir Rc yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau,

- arba -NRh-SO₂Rc radikala (G5 radikala), kuriame Rh ir Rc yra tokie kaip apibūdinta aukščiau,

punktyrinė linija reiškia galimą antrą jungtį,

o taip pat ir jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei esteriai.

R₁, R₂ ir R₃ gali būti triciklo 8-je, 9-je arba 10-je padėtyje.

Junginys, kurio formulė (I), apima visus galimus geometrinius izomerus ir stereoizomerus, tiek atskirus, tiek ir jų mišinius.

Grupė -[A]- reiškia divalentį linijinės arba šakotosios grandinės sotų arba nesotų angliavandenilio radikala, turintį 1-12 anglies atomų, ir 1-6 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, azoto arba sieros, būtent radikalus - alkanų darinius, kuriuose kai kurie anglies atomai yra pakeisti deguonies arba sieros atomais arba C=O, SO, SO₂, NH, N(Alk), NH-CO, N(Alk)-CO, CO-NH, CO-N(Alk), SO₂-NH, SO₂-N(Alk) grupėmis, kuriose (Alk) yra toks kaip apibūdinta aukščiau. Šiuo atveju galima paminėti tokius radikalus:

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{Me})_2-\text{CH}_2-$.

Kai $[\text{A}]$ - reiškia divalentį linijinio arba šakotojo sotaus arba nesotaus aciklinio angliavandenilio radikalą, turintį 1-12 anglies atomų, turima galvoje būtent $-(\text{CH}_2)_n-$ formulės alkilenų radikalai, kuriuose n reiškia sveiką skaičių nuo 1 iki 12, tokie kaip $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ arba $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, arba alkenilenų arba alkinilenų radikalai, tokie kaip $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ arba $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$.

Kai šie divalenčiai radikalai yra šakoti, gali būti paminėti radikalai, tokie kaip $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{Me})_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Me}_2)-$, $-\text{CH}(\text{Et})-$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})$ arba $-\text{C}(\text{C}\equiv\text{CH})(\text{Et})-$.

Kai $[\text{B}]$ reiškia divalentį $-\text{Ph}-$ radikalą, COR_6 grupė gali būti orto-, meta- arba para-padėtyje. Geriau, kai ši grupė yra para-padėtyje.

Kai $(\text{D})_{0-6}$ yra divalentis linijinio arba šakotojo sotaus arba nesotaus aciklinio angliavandenilio radikalas, turintis 0-6 anglies atomus, $(\text{D})_{0-6}$ yra pasirenkamas iš aukščiau aprašyto $[\text{A}]$ reikšmių. $(\text{D})_0$ reiškia, kad nėra tokio radikalo, kitaip sakant, yra vienguba kovalentinė jungtis. Geriau, kai D yra vienguba jungtis arba $(\text{CH}_2)_n$ grupė, kurioje n yra sveikas skaičius, pasirinktas iš 1, 2 arba 3.

Kai Ra , Rb ir Rc reiškia $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Het}$, $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Alk}$ grupę, $(\text{CH}_2)_{0-3}$ reiškia arba viengubą jungtį $(\text{CH}_2)_0$ atveju, arba $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ arba $-(\text{CH}_2)_3-$ radikalus.

Simbolis (Ar) , žymintis karbociklinę arilo grupę, turinčią 6-18 anglies atomų, suprantamas kaip ciklinio aromatinio angliavandenilio radikalas, toks kaip fenilas, naftilas, fenantrenilas, arba biciklinio arba triciklinio kondensuoto angliavandenilio, turinčio benzeno žiedą, radikalas, toks kaip indanilas, indenilas, dihidronaftilas, tetrahidronaftilas arba fluorenilas. Jungtis yra prie benzeno žiedo. Tinkamiausias radikalas yra fenilas.

Simbolis (Het) , žymintis aromatinio arba nearomatinio, sotaus arba nesotaus heterociklo radikalą, turintį 1-9 anglies atomus ir 1-5 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, azoto ir sieros, reiškia:

- monociklinius heterociklinius radikalus, pavyzdžiui, tienilo, furilo, piranilo, pirolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, oksazolilo, furazanilo, pirolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, tiazolinilo, triazolilo, tetrazolilo radikalus,
- kondensuotus heterociklinius ciklus, pavyzdžiui, benzofuranilą, benzotienilą, benzimidazolilą, benzotiazolilą, nafto[2,3-b]tienilą, tiantrenilą, izobenzofuranilą, chromenilą, ksantenilą, fenoksatiinilą, indolizinilą, izoindolilą, 3H-indolilą, indolilą, indazolilą, purinilą, chinolizinilą, izochinolilą, chinolilą, ftalazinilą, naftiridinilą, chinoksalinilą, chinazolinilą, cinolinilą, pteridinilą, karbazolilą, beta-karbolinilą, akridinilą, fenazinilą, fenotiazinilą, fenoksazinilą, indolinilą, izoindolinilą, imidazopiridilą, imidazopirimidinilą, o taip pat ir policiklines kondensuotas sistemas, susidedančias iš aukščiau apibūdintų monociklinių heterociklų, pavyzdžiui, furo[2,3-b]pirolą arba tieno[2,3-b]furaną,
- arba sočius heterociklus, tokius kaip pirolidinas, piperidinas, morfolinas.

Be to, šis simbolis (Het) apima (Het') reikšmes, kurios yra tokios kaip apibūdinta aukščiau.

Simbolis (Alk), žymintis nearomatinio, lininijnės arba šakotos grandinės arba ciklinio, sotaus arba nesotaus angliavandenilio radikalą, reiškia aciklinių angliavandenilių atveju alkilų radikalus, tokius kaip metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, tret.-butilas, n-pentilas, n-heksilas, 2-metilpentilas, 2,3-dimetilbutilas, n-heptilas, 2-metilheksilas, 2,2-dimetilpentilas, 3,3-dimetilpentilas, 3-etilpentilas, n-oktilas, 2,2-dimetilheksilas, 3,3-dimetilheksilas, 3-metil-3-etilpentilas, nonilas, 2,4-dimetilheptilas arba n-decilas, alkenilų radikalus, tokius kaip vinilas, propenilas, izopropenilas, alilas, 2-metilalilas, butenilas arba izobutenilas, arba alkinilų radikalus, tokius kaip etinilas, propinilas, propargilas, butinilas arba izobutinilas, o ciklinių radikalų atveju - cikloalkilų radikalus, tokius kaip ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas cikloheksilas arba adamantilas.

Kai Ra ir Rb kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, reiškia azotą turintį heterociklą, kalbama apie tokius sočius heterociklus, kaip morfolinas,

piperidinas, piperazinas, pirolidinas, arba nesočius heterociklus, tokius kaip pirimidinas, piridinas arba pirazinas.

Kai R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 reiškia O-(Alk) radikalą, turintį 1-12 anglies atomų, pirmiausia kalbama apie metoksi-, etoksi-, propiloksi-, izopropiloksi-, butiloksi-, aleniloksi- arba propargiloksi-radikalus. Kai R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 reiškia O-(CH₂)₀₋₃-Ar radikalą, pirmiausia kalbama apie feniletoksi- ir fenilpropiloksi-radikalus.

Kai R_2 ir R_3 kartu sudaro -O-(CRdRe)_n-O- tipo ciklą, kuriame n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5, pirmiausia kalbama apie -O-CH₂-O-, O-C(Me₂)-O-, O-C(Ph₂)-O-. R_2 ir R_3 būtinai turi būti orto-padėtyje vienas kito atžvilgiu.

Kai R_6 reiškia O-Alk arba O-Ar, kurių Alk ir Ar yra pakaitų arba nėra pakaitų, pirmiausia kalbama apie tokius radikalus: (C₁-C₈)alkoksi-, (C₁-C₁₄)aril-(C₁-C₈)alkoksi-, (C₆-C₁₄)ariloksi-, (C₁-C₈)alkilkarboksiloksi-, (C₁-C₈)dialkilaminokarbonilmetoksi-, (C₆-C₁₄)aril-(C₁-C₈)dialkilaminokarbonilmetoksi-radikalus.

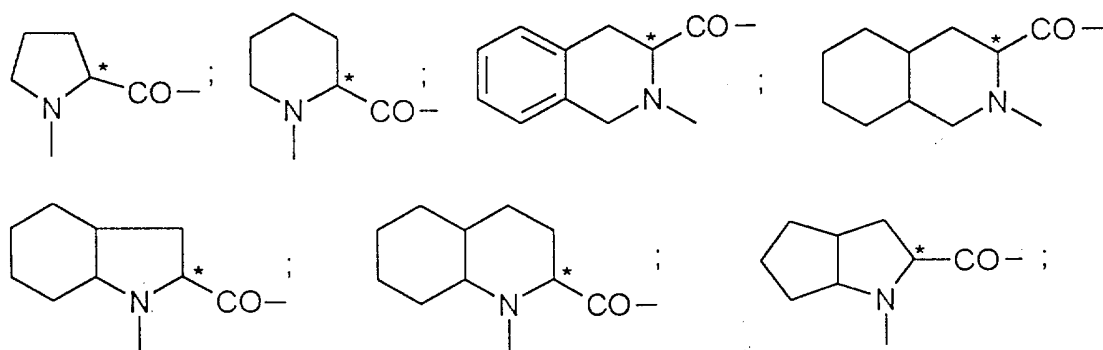
Kai R_6 reiškia NH-Alk, NH(Alk)₂ arba NH-Ar, pirmiausia kalbama apie (C₁-C₈)alkilamino-, di-(C₁-C₈)alkilamino-, (C₆-C₁₄)aril-(C₂-C₈)alkilamino-, (C₆-C₁₄)arilamino-radikalus.

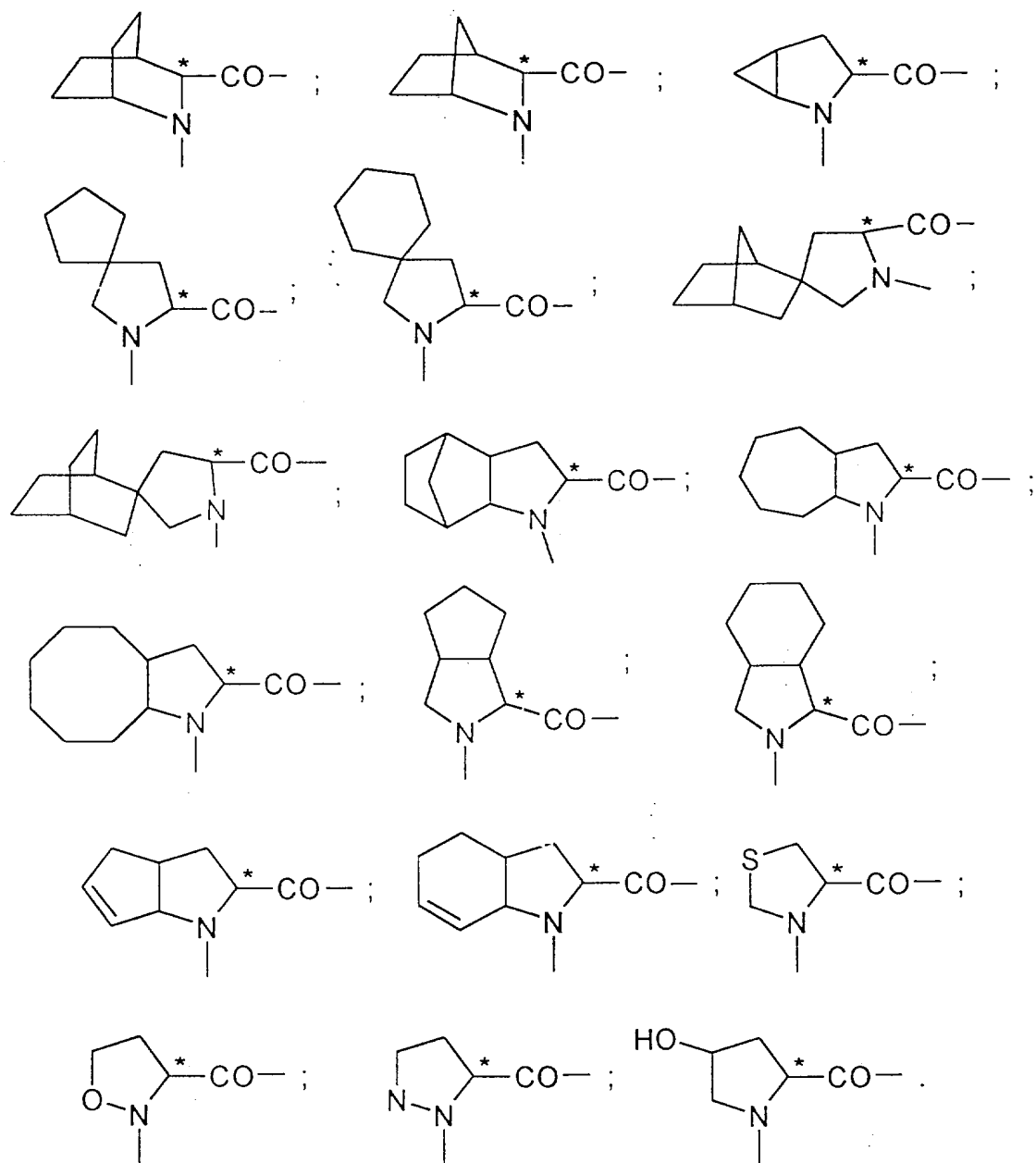
Kai R_6 reiškia aminorūgšties liekaną, gali būti kalbama apie L- arba D-aminorūgštį.

L- arba D-aminorūgštys gali būti gamtinės arba negamtinės. Pirmenybė teikiama α-aminorūgštims. Pavyzdžiui, tokioms, kurios yra aprašytos Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 ir 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974:

Aad, Abu, γAbu, Abz, 2ABz, εAca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, βAib, Ala, βAla, ΔAla, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, βLys, Δlys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, ΔPro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, βThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta,

Tyr, Val, tret.-butilglicinas (Tbg), neopentilglicinas (Npg), cikloheksilglicinas (Chg), cikloheksilalaninas (Cha), 2-tienilalaninas (Thia), 2,2-difenilaminoacto rūgštis, 2-(p-toluil)-2-fenilaminoacto rūgštis, 2-(p-chlorfenil)aminoacto rūgštis, o taip pat 2-pirolidinacto rūgštis, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinacto rūgštis, dekahidroizochinolin-3-acto rūgštis, oktahidroizoindol-2-acto rūgštis, dekahidrochinolin-2-acto rūgštis, oktahidrociklopenta[b]pirol-2-karboksirūgštis, 2-azabiciklo[2,2,2]oktan-3-karboksirūgštis, 2-azabiciklo[2,2,1]heptan-3-karboksirūgštis, 2-azabiciklo[3,1,0]heksan-3-karboksirūgštis, 2-azaspiro[4,4]nonan-3-karboksirūgštis, 2-azaspiro[4,5]dekan-3-karboksirūgštis, spiro(biciklo[2,2,1]heptan)-2,3-pirolidin-5-karboksirūgštis, spiro(biciklo[2,2,2]oktan-2,3-pirolidin-5-karboksirūgštis, 2-azatriciklo[4,3,0,1^{6,9}]dekan-3-karboksirūgštis, dekahidrociklohepta[b]pirol-2-karboksirūgštis, dekahidrociklookta[c]pirol-2-karboksirūgštis, oktahidrociklopenta[c]pirol-2-karboksirūgštis, oktahidroizoindol-1-karboksirūgštis, 2,3,3a,4,6a-heksahidrociklopenta[b]pirol-2-karboksirūgštis, 2,3,3a,4,5,7a-heksahidroindol-2-karboksirūgštis, tetrahidrotiazol-4-karboksirūgštis, izoksazolidin-3-karboksirūgštis, pirazolidin-3-karboksirūgštis, hidroksipirolidin-2-karboksirūgštis, kuriose, esant reikalui, gali būti pakaitų (žr. toliau duodamas formules):





Aukščiau aprašytų heterociklų liekanos yra žinomos, pavyzdžiui, iš toliau duodamų patentų arba patentinių paraiškų:

US-A-4.344.949; US-A-4.374.847; US-A-4.350.704; EP-A-29.488; EP-A-31.741; EP-A-46.953; EP-A-49.605; EP-A-49.658; EP-A-50.800; EP-A-51.020; EP-A-52.870; EP-A-79.022; EP-A-84.164; EP-A-89.637; EP-A-90.341; EP-A-90.362; EP-A-105.102; EP-A-109.020; EP-A-111.873; EP-A-271.865 ir EP-A-344.682.

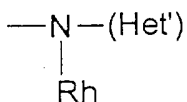
Be to, aminorūgštys gali būti esterio arba amido formoje, pavyzdžiui, metilo esteris, etilo esteris, izopropilo esteris, izobutilo esteris, tret.-butilo

esteris, benzilo esteris, etilamidas, semikarbazidas arba ω -amino(C_2 - C_8)-alkilamidas.

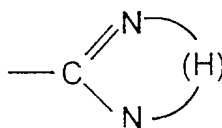
Pagaliau šių aminorūgščių funkcinės grupės gali būti blokuotos. Tinkamos blokuojančios grupės, tokios kaip uretanų blokavimo grupės, karboksigrupės blokavimo grupės arba šoninių grandinių blokavimo grupės, yra aprašytos Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr.3, p.14-23 ir Büllsbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr.1, p.23-35.

Galima, pavyzdžiui, paminėti Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO_2), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tretbutilą, Obzl, Onbzl, Ombzl, Bzl, Mob, Pic, Trt.

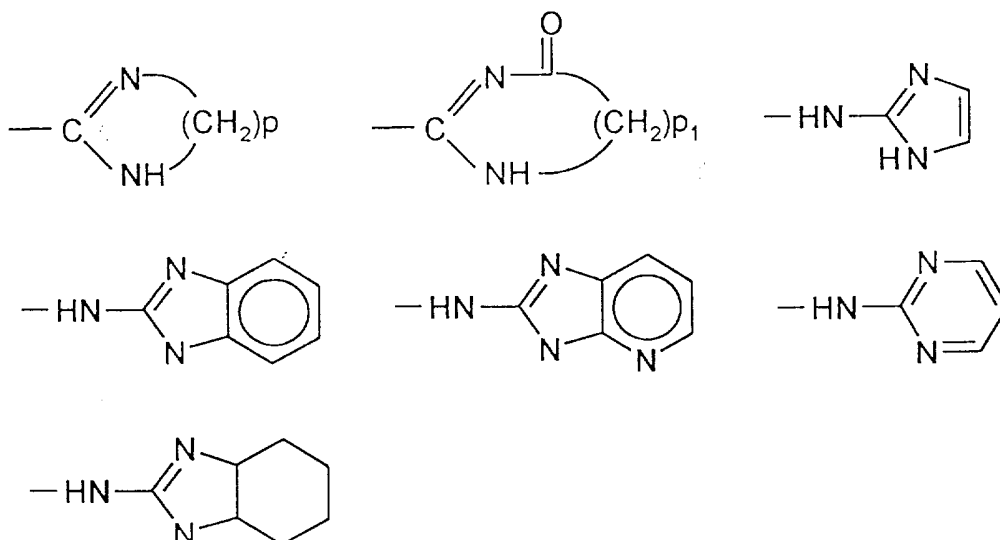
Kai G yra radikalas, kurio formulė G1



o (Het') yra heterociklas, kurio bendroji formulė:



kurioje (H) su $N=C-NH$ - dalimi sudaro aromatinio arba nearomatinio, mono- arba biciklinio, sotaus arba nesotaus heterociklo radikala, turintį 1-9 anglies atomus ir 2-5 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, azoto arba sieros, ir šiame radikale gali būti arba nebūti pakaitų, G1 reiškia pirmiausia tokius heterociklus:



kuriuose p yra sveikas skaičius nuo 1 iki 4.

- Kai G yra -NRaRb radikalas (pavadintas G2), Ra ir Rb gali būti vandenilio atomas, $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$, $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Het}$ arba $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Alk}$ radikalas. Ar, Het ir Alk gali būti pakeistos grupėmis, kurios nurodytos žemiau.

Konkrečiai G2 gali būti NH_2 , NH-Alk grupė, tokia kaip NHMe , NHET , N(Alk)_2 grupė, tokia kaip NMe_2 , NEt_2 , NMeEt , $\text{NH-(CH}_2)_{0-1}\text{-Ar}$ grupė, tokia kaip NHPh , NHCH_2Ph , arba NHCH_2Het , tokia kaip $\text{NHCH}_2\text{-pirol-2-ilas}$.

Kai Ra yra vandenilio atomas arba (Alk) grupė, ir kai Rb yra (Het') grupė, gaunamos G1 reikšmės.

Kai Ra ir Rb kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro azotą turintį heterociklą, pirmiausia kalbama apie aukščiau aprašytas heterociklines grupes, ir jose gali būti arba nebūti pakaitų.

- Kai G yra (Het) radikalas (G3 radikalas), ir šiame radikale gali būti arba nebūti pakaitų, pirmiausia kalbama apie aukščiau išvardintus heterociklus, ypatingai apie bendrosios formulės (Het') heterociklus, kurie apibūdinti aukščiau. Kai šis heterociklas yra sujungtas su jo azoto atomu, gaunamos G2 reikšmės, kuriose Ra ir Rb kartu su jose esančiu azoto atomu sudaro heterociklą.

- Kai G yra -NRh-C(=X)-NHRc (G4 radikalas) arba HRhSO_2Rc radikalas (G5 radikalas), kuriuose X yra siera, azotas arba NH, Rh ir Rc yra tokie kaip apibūdinti aukščiau. Turimos omenyje ypatingai -NH-C(=NH)-NH_2 , -NH-C(=O)-NH_2 arba -NH-C(=S)-NH_2 grupės, $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Ar}$ grupė, tokia kaip $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{Ph}$, $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Het}$, $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Het'}$ grupės, -NH-C(=NH)-NH-Alk grupė, tokia kaip -NH-C(=NH)-NHCH_3 , arba $\text{-NH-SO}_2\text{Ph}$ grupė, ir Ar, Het, Het' arba Alk grupėse yra pakaitų arba nėra pakaitų.

Geriausiu atveju, kai galimi (Alk), (Ar), (Het), (Het') arba sudarančios heterociklą NRaRb grupės pakaitai yra šie radikalai:

- halogenas: fluoras, chloras, bromas, jodas,
- alkilas, alkenilas, alkinilas, turintys 1-12 anglies atomų, toks kaip metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, tret-butilas, vinilas arba

alenilas. Šiuose radikaluose taip pat, kaip pakaitai, gali būti vienas arba daugiau halogeno, pavyzdžiui, fluoro atomų, pvz. trifluormetilas.

- oksogrupė, cianogrupė, nitrogrupė, formilas, karboksigrupė ir karboksialkilas, turintis 1-6 anglies atomus, karboksamidas,
- alkoksigrupė, turinti 1-12 anglies atomų, tokia kaip metoksi-, etoksi-, propiloksi-, izopropiloksi-, butiloksigrupė,
- alkiltiogrupė, turinti 1-12 anglies atomų, tokia kaip metiltio-, etiltio-, propiltio-, izopropiltio-, butiltiogrupė,
- aminogrupė, alkilaminogrupė, turinti 1-12 anglies atomų, tokia kaip metilamino- arba etilaminogrupė, dialkilaminogrupė, turinti 2-24 anglies atomus, tokia kaip dimetilamino-, dietilamino-, metiletilaminogrupė, ir kiekvienas iš šių dialkilaminoradikalų gali būti oksiduotoje formoje,
- aminoalkilas, turintis 1-12 anglies atomų, toks kaip aminometilas arba aminoetilas,
- dialkilaminoalkilas, turintis 3-25 anglies atomus, toks kaip dimetilaminometilas arba -etilas,
- dialkilaminoalkoksigrupė, turinti 3-25 anglies atomus, tokia kaip dimetilaminoetiloksigrupė,
- hidroksilas, kuris gali būti acilintas ir tada turintis 1-12 anglies atomų, pavyzdžiui acetoksigrupė,
- acilas, turintis 1-12 anglies atomų, toks kaip formilas, acetilas, propionilas, butirilas, izobutirilas, valerilas, izovalerilas, sukcinilas, pivaloilas, benzoilas, kuriame kaip pakaitai gali būti, pavyzdžiui, chloro, jodo arba fluoro atomai. Galima paminėti chloracetilo, dichloracetilo, trichloracetilo, bromacetilo arba trifluoracetilo radikalus,
- karbociklinis arba heterociklinis arilas, toks kaip fenilas, furilas, tienilas, piridinilas, arba aralkilas, toks kaip benzilas; ir šiuose radikaluose kaip pakaitai taip pat gali būti aukščiau minėti halogeno, alkilo, alkoksi-, alkiltio-, aminoalkilo arba dialkilamino radikalai.

Savaime suprantama, kad gali būti vienas arba daugiau vienodų arba skirtingų pakaitų. (Het) atveju pakaitai gali būti prie NH grupės arba prie anglies atomo.

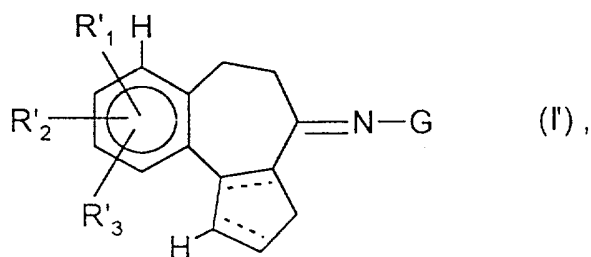
Šie pakaitai taip pat iliustruoja ir R_4 apibūdinimą.

Savaime suprantama, kad kai R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_a , R_b , R_c turi aukščiau apibūdintas alkilo, arilo arba heterociklo grupes, jos gali būti vienodos arba skirtingos nepriklausomai viena nuo kitos.

Išradimas apima taip pat ir (I) formulės junginių druskas, pavyzdžiui, druskas, kurios sudaromos, kai (I) formulės junginiuose yra aminogrupė arba aminoguanidino grupė, su vandenilio chlorido, vandenilio bromido, nitrato, sulfato, fosfato, acto, trifluoracto, skruzdžių, propano, benzenkarboksi-, maleino, fumaro, gintaro, vyno, citrinos, oksalo, glioksilo, asparto, alkansulfonrūgštimis, tokiomis kaip metan- arba etansulfonrūgštys, arensulfonrūgštimis, tokiomis kaip benzen- ir para-toluensulfonrūgštys, ir arilkarboksirūgštimis, arba, kai (I) formulės junginiuose yra rūgštinė grupė, - šarminių arba žemės šarminių metalų bei amonio, kuriame gali būti pakaitų, druskas.

Išradimas apima taip pat ir (I) formulės junginių esterius.

Pirmojoje junginių grupėje, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra aukščiau apibūdintos (I) bendrosios formulės junginiai, kurie atitinka bendrąją formulę (I'):



kurioje

R'_1 reiškia $-C\equiv C-[A']-[B']-COR'_6$, $-CH=CH-[A']-[B']-COR'_6$,

$-(CH_2)_2-[A']-[B']-COR'_6$, $-O-[A']-[B']-COR'_6$, $-CH_2CO-[A']-[B']-COR'_6$ grupes,

$-[A']-$ reiškia divalentį alkileną, alkenileną arba alkinileną, turinčius 1-6 anglies atomus, $[B']$ reiškia $CH(Z')$ radikalą arba viengubą jungtį,

Z' reiškia vandenilio atomą, $(CH_2)_{0-6}-NRaRb$, $(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-Rc$,

$(CH_2)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-CO-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-NH-Rc$,

$(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-CO-NH-Rc}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-CO}_2\text{-Rc}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-SO}_2\text{-Rc}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-CO-Rc}$ arba $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-Rc}$ grupės, kuriose Ra, Rb ir Rc yra tokios kaip apibūdinta aukščiau, R'₆ yra OH radikalas, aminogrupė arba alkoksigrupė, turinti 1-8 anglies atomus, kurioje kaip pakaitai gali būti vienas arba daugiau radikalų, pasirinktų iš hidroksilo, aminogrupės, fenilo, alkilaminogrupės arba dialkilaminogrupės,

R'₂ ir R'₃ reiškia vandenilio atomą arba metoksigrupę, o

G yra toks, kaip apibūdinta aukščiau,

punktyrinės linijos reiškia galimą antrą jungtį,

o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

Antrojoje junginių grupėje, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra aukščiau apibūdintos (I) bendrosios formulės junginiai, kuriuose R₆ reiškia -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-(CH₂)₂NH₂, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -NH₂ arba -O-(CH₂)-fenilas grupės, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

Trečiojoje junginių grupėje, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra aukščiau apibūdintos (I) bendrosios formulės junginiai, kuriuose R₁ reiškia O-(CH₂)₀-₆CH(Z')-COOH arba -(CH₂)₀-₇CH(Z')-COOH grupės, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

Ketvirtojoje junginių grupėje, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra aukščiau apibūdintos (I) bendrosios formulės junginiai, kuriuose (Z') yra vandenilio atomas, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

Penktojoje junginių grupėje, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra aukščiau apibūdintos (I) bendrosios formulės junginiai, kuriuose (Z') yra $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{-NH-CO}_2\text{-Rc}$ arba $(\text{CH}_2)_0\text{-NHRb}$ grupės, kuriose Rb ir Rc yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

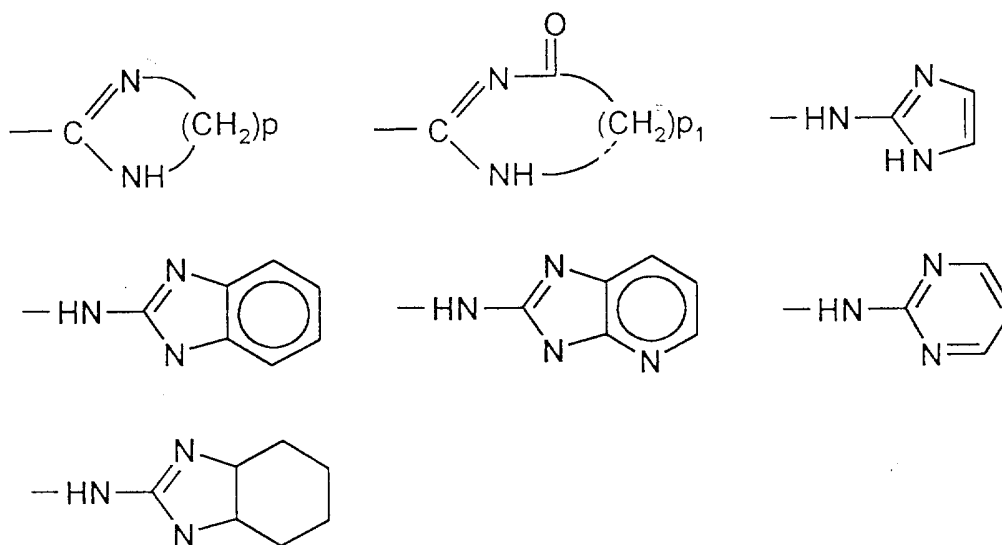
Šeštojoje junginių grupėje, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra aukščiau apibūdintos (I) bendrosios formulės junginiai, kuriuose Rb ir Rc reiškia $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-A}$ grupę, kurioje Ar yra toks kaip apibūdinta aukščiau

ir jame gali būti arba nebūti pakaitų, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

Septintojoje junginių grupėje, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra aukščiau apibūdintos (I) bendrosios formulės junginiai, kuriuose G yra G4 grupė, kurios formulė -NH-C(=NH)-NHRc , ir Rc yra toks kaip apibūdinta aukščiau, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

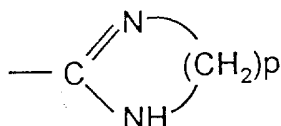
Aštuntojoje junginių grupėje, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra aukščiau apibūdintos (I) bendrosios formulės junginiai, kuriuose G yra G4 grupė, kurios formulė -NH-C(=NH)-NH_2 , o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

Devintojoje junginių grupėje, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra aukščiau apibūdintos (I) bendrosios formulės junginiai, kuriuose G yra -NH-(Het') grupė, tokia kaip apibūdinta aukščiau, būtent:



kur p yra sveikas skaičius lygus 2, 3 arba 4, šiuose heterocikluose yra arba nėra pakaitų, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

Dešimtojoje junginių grupėje, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra aukščiau apibūdintos (I) bendrosios formulės junginiai, kuriuose G yra:



grupė, kur p yra sveikas skaičius lygus 2, 3 arba 4, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

Vienuoliktojoje junginių grupėje, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra aukščiau apibūdintos (I) bendrosios formulės junginiai, kurių pavadinimai yra tokie:

4-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,

5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-8,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-9-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

6-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)heksano rūgštis,

7-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)heptano rūgštis,

5-((9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgšties etilo esterio hidrochloridas,

4-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-8,9-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-10-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,

5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-8,9-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-10-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

5-((4-(((amino)karbonil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

5-((4-(((amino)tiokarbonil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

- 4-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-8,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-9-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,
- 6-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)heksano rūgštis,
- 5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)-3,3-dimetil-4-oksopentano rūgštis,
- 5-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)3,3-dimetil-4-oksopentano rūgštis,
- 5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgšties hidrokloridas,
- 4-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,
- 5-((8-((aminoiminometil)hidrazono)-6,7,8,9,10,11-heksahidro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioksol-4-il)oksi)pentano rūgštis,
- 5-((8-((aminoiminometil)hidrazono)-2,2-difenil-6,7,8,9,10,11-heksahidro-azuleno(4,5-e)-(1,3)-benzodioksol-4-il)oksi)pentano rūgštis,
- 4-((9,10-dimetoksi-4-((1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)hidrazono)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,
- 2-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)etano rūgštis,
- 3-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)propano rūgštis,
- 4-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,
- O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz[e]azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas,
- O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz[e]azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas,

O-[4-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-pirimidinil)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas,

O-(9,10-dimetoksi)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)hidrazono]-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserino 2,3-dihidroksipropilo esteris,

O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[(8-chinolinil)sulfonil]-DL-homoserinas,

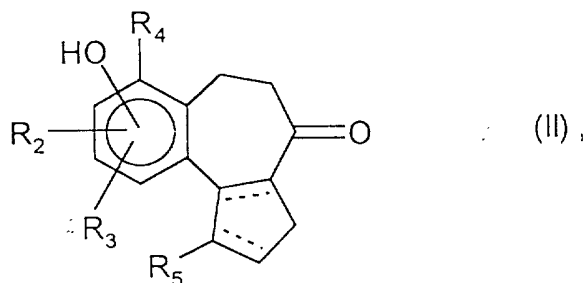
O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[[3-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]propoksi]karbonil]-DL-homoserino monohidrochloridas,

5-[[4-[(4,5-dihidro-4-okso-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]oksi]pentano rūgštis,

O-[9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il)hidrazono]-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas,

O-[9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-1H-benzimidazol-2-il)hidrazono]-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas.

Išradimo objektas taip pat yra ir (I) bendrosios formulės junginių gavimo būdas, apibūdinamas tuo, kad junginį, kurio formulė (II):



kurioje R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 yra tokie kaip apibūdinta aukščiau, išskyrus hidroksilą, veikia

arba junginiu, kurio formulė (F1)



esant bazei,

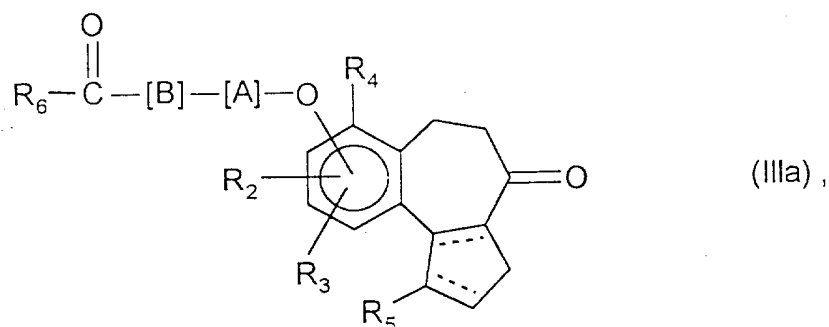
arba junginiu, kurio formulė (F₁):



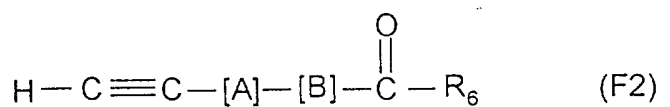
esant fosfinui ir dietilo azodikarboksilatui,

kur Hal yra halogeno atomas, [A], [B] ir R₆ yra tokie kaip aprašyta aukščiau,

[B] taip pat gali būti $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{NH}-\text{P} \end{array}$ grupė, kur P yra aminogrupę blokuojanti grupė, susidarant junginiui, kurio formulė (IIIa):

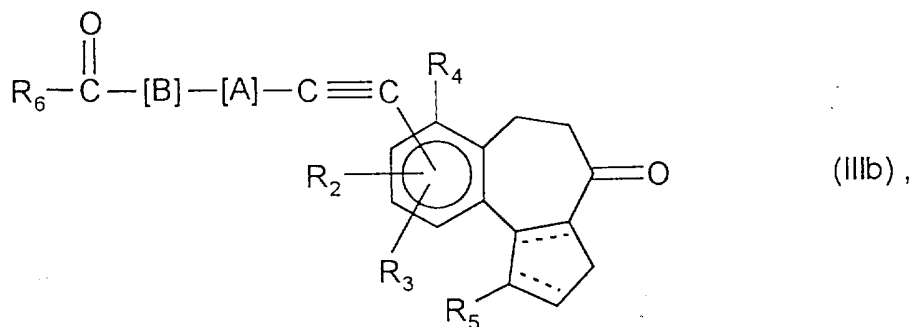


arba aktyvuoja grupę, po to veikia junginiu, kurio formulė (F2):



esant katalizatoriui,

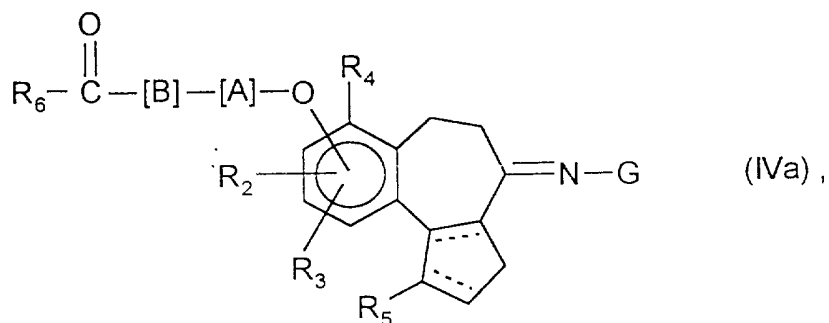
susidarant junginiui, kurio formulė (IIIb):



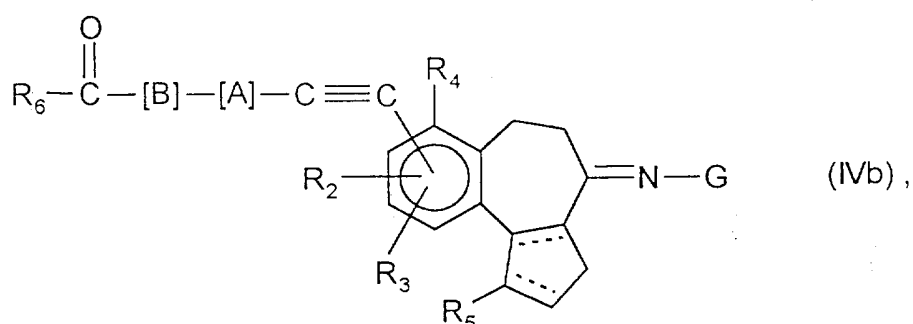
po to (IIIa) ir (IIIb) formulių junginius veikia junginiu, kurio formulė (F3):



kurioje G yra toks kaip apibūdinta aukščiau, ir gauna junginius, kurių formulės (IVa) ir (IVb), atitinkančius tam tikrus (I) formulės



produktus:



kuriuos po to, esant reikalui, tam tikra tvarka

veikia baze arba rūgštimi, norint suskaldyti esterį ir gauti atitinkamą rūgštį,

veikia redukcijos agentu, tinkančiu dalinei arba pilnai nesočių jungčių redukcijai,

veikia agentu, hidratuojančiu trigubą jungtį,

veikia dealkilinimo agentu,

veikia NH-P grupės, esančios beta-padėtyje CO-R₆ grupės atžvilgiu, kai [B] reiškia CH-NHP, deblokavimo agentu,

įveda NH-SO₂Rc, NH-CO₂Rc, NHCORc, NH-SO₂-NH-Rc, NH-CO-NHRc grupes, išeinant iš atitinkamos aminogrupės, esančios beta-padėtyje CO-R₆ grupės atžvilgiu, ir gauna atitinkamus (I) formulės junginius, kuriuos, reikalui esant, veikia rūgštimi arba baze, norint gauti atitinkamas druskas, arba veikia esterinimo agentu, norint gauti atitinkamus esterius.

Hal-[A]-[B]-COR₆ (F1) formulės junginio reakciją geriausia vykdyti esant mineralinei bazei, tokiai kaip kalio karbonatas arba natrio karbonatas,

dipoliniame aprotoniniame tirpiklyje, tokiam kaip dimetilformamidas. Geriausia, kai Hal yra chloro arba bromo atomas.

HO-[A]-[B]-COR_6 (F'_1) formulės junginio reakcija vykdoma esant fosfinui, tokiam kaip trifenilfosfinas, ir agentui, tokiam kaip dietilo azodikarboksilatas (DEAD), aprotoniniame tirpiklyje, tokiam kaip metileno chloridas.

Prieš veikiant $\text{H-C}\equiv\text{C-[A]-[B]-COR}_6$ (F_2) formulės junginiu atliekamas grupės aktyvavimas, toks kaip veikimas $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ formulės triflo anhidridu, esant bazei, tokiai kaip piridinas, gaunant atitinkamą $(\text{OSO}_2\text{CF}_3)$ formulės triflatą, po to reakcija vykdoma esant paladžio (Pd^0) dariniui, tokiam kaip $\text{Pd(PPh}_3)_4$.

$\text{NH}_2\text{-G}$ (F_3) reakcija vykdoma arba be tirpiklio, arba alkoholyje, tokiam kaip etanolis arba butanolis. Sintonas $\text{NH}_2\text{-G}$ gali būti naudojamas ir druskos formoje, tokios kaip jo hidrochloridas arba hidrobromidas.

Esterinės grupės muilinimo reakcija vykdoma, pavyzdžiui, veikiant šarmu, tokiu kaip natrio arba kalio šarmas, tetrahidrofurane arba žemesniajame alkoholyje, tokiam kaip metanolis arba etanolis. Esterį galima suskaldyti taip pat ir rūgštinėje terpėje specialistams žinomais būdais.

Nesočių jungčių redukcija gali būti atliekama arba pilnai, veikiant vandeniliu esant katalizatoriui, tokiam kaip paladis ant anglies, arba rodžio katalizatoriui, tokiam kaip Wilkinson'o reagentas, arba dalinai (alkinilenas pavirsta alkenilenu), veikiant apnuodytu katalizatoriumi, tokiu kaip paladis ant bario sulfato, apnuodytas piridinu arba trietilaminu.

Hidratacijos reakcija, duodančią galimybę gauti $\text{-CH}_2\text{CO-[A]-[B]-COR}_6$ grupę išeinant iš $\text{-C}\equiv\text{C-[A]-[B]-COR}_6$ grupės, geriausia vykdyti veikiant vandeniu, esant gyvsidabrio sulfatui.

Dealkilinimo reakcija, duodanti galimybę gauti (I) formulės junginius su R_2 , R_3 , R_4 arba R_5 reiškiančiais hidroksilus, vykdoma esant aliuminio chloridui arba boro tribromidui.

Funkcinių grupių įvedimas į NH_2 grupę, esančią alfa padėtyje COR_6 grupės atžvilgiu, kai [B] reiškia CH-NH_2 arba $\text{CH-NH}_2\cdot\text{HCl}$, vykdomas klasikiniiais organinėje chemijoje žinomais metodais.

NHSO₂Rc grupę, išeinant iš atitinkamo amino, geriausia gauti, veikiant RcSO₂Hal, esant bazei, pavyzdžiui, trietilaminui.

NHCO₂Rc grupę, išeinant iš atitinkamo amino, geriausia gauti, veikiant RcOH pagal J. Org. Chem., 61, 3929-3934 aprašytą metodiką, pirma paveikus trifosgenu, esant natrio rūgščiajam karbonatui, pagaminant tarpinį izocianatą.

Druskų gavimo reakcijos gali būti vykdomos įprastomis sąlygomis. Pavyzdžiui, norint gauti R₁ galinės CO₂H grupės druską, reakcija vykdoma esant natrio druskai, tokiai kaip natrio karbonatas arba rūgštusis natrio arba kalio karbonatas.

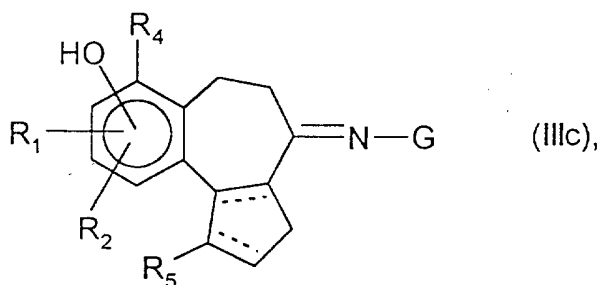
Panašiai, amino- arba aminoguanidino grupių, kurios gali būti G fragmente, druskų sudarymas su rūgštimi vykdomas įprastomis sąlygomis. Pavyzdžiui, reakcija su vandenilio chlorido rūgštimi vykdoma, pavyzdžiui, eteriniame tirpale.

Galimas produktų esterinimas vykdomas klasikinėmis specialistams žinomomis sąlygomis.

Paprastai reakcija vykdoma veikiant (I) formulės rūgštį arba jos funkcinį darinį reagentu, galinčiu įvesti esterines grupes, kurių nepilnas sąrašas duotas aukščiau apibūdinant R₆.

(F1), (F'1), (F2) ir (F3) bendrųjų formulių junginiai yra žinomi, arba juos galima pagaminti specialistams žinomais metodais.

Taip pat galima sukeisti įvairių reagentų prijungimo tvarką, būtent veikti (II) formulės junginį F3 formulės junginiu, gaunant tarpinį junginį, kurio formulė (IIIc):



kuris paskui veikiamas junginiu, kurio formulė (F1), (F'1) arba (F2), gaunant atitinkamus (IVa) ir (IVb) formulių produktus.

Šiuo atveju, esant reikalui, reikės numatyti (IIIc) formulės produkto G grupės blokavimą, o po to, prijungus (F1), (F'1) arba (F2), jos deblokavimą specialistams žinomais metodais (T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons Inc. 1991).

NH-P grupės, esančios beta-padėtyje CO-R₆ atžvilgiu, kai [B] reiškia CH-NHP grupę, deblokavimas vykdomas specialistams žinomais būdais, būtent kai P yra CO₂tBu, vykdoma dekarboksilinimo reakcija, pavyzdžiui, veikiant vandenilio chlorido rūgštimi.

Kaulai visą laiką yra dinaminiame procese, kuris apima kaulo rezorbciją ir kaulo susidarymą. Šie procesai vyksta tarpininkaujant specialioms ląstelėms. Kaulo susidarymas yra osteoblastų nusodinamos mineralinės matricos susidarymo rezultatas, o kaulų rezorbcija yra šios kaulų matricos ištirpinimo, kurį atlieka osteoklastai, rezultatas. Osteoporozė charakterizuojama šios kaulų matricos sausu nykimu. Prikibę prie kaulo matricos subrendę aktyvuoti osteoklastai per proteolitinių fermentų ir protonų sekreciją prikibimo zonoje sukelia kaulo paviršiaus įdubimus arba išakijimą, kurie atsiranda tada, kai osteoklastas atsiskiria nuo kaulo.

(I) formulės junginiai bei jų farmaciškai tinkamos adityvinės druskos turi įdomias farmakologines savybes. Šie junginiai inhibuoja kaulų rezorbciją, kurioje tarpininkauja osteoklastai.

Taigi šio išradimo junginiai yra tinkami ligų, susijusių su kaulų matricos nykimu, būtent osteoporozės, piktybinės hiperkalcemijos, osteopenijos atsirandančios dėl kaulų metastazių, parodontitų, hiperparatiroidizmo, periartikuliarinių erozių reumatinio artrito atveju, Pedžeto ligos, osteopenijos, atsiradusios dėl nejudėjimo, gydymo gliukokortikoidais arba dėl vyriškų arba moteriškų lytinių hormonų trūkumo, gydymui.

Jie taip pat gali būti naudojami uždegiminių ligų, vėžinių ir širdies-kraujagyslių susirgimų, įskaitant aterosklerozę, stenozės recidyvą, gydymui.

Be to, jie gali būti naudojami kaip angiogenezės inhibitoriai; taigi jie tinka auglių gydymui, inhibuojant jų naujų kraujagyslių susidarymą, diabetinės retinopatijos ir nefropatijos gydymui.

Neseni tyrimai parodė, kad osteoklasto fiksacijoje prie kaulo tarpininkauja receptoriai - integrinai.

Integrinai yra receptorių, kurie tarpininkauja ląstelė/ląstelė, arba tiksliau ląstelė/matrica, adhezijos procesuose, antšeimė, apimanti būtent $\alpha 2\beta 3$ kaip kraujo plokštelių receptorių (fibrinogeną) ir $\alpha \nu \beta 3$ kaip vitronektino receptorių, - kaulų sialoproteinus, tokius kaip osteopontinas ir trombospondinas.

Šie receptoriai, kurie yra baltyminiai heterodimerai, sudaryti iš dviejų subvienetų α ir β , turi divalenčių jonų, tokių kaip Ca^{2+} , fiksacijos vietas ir jų ligando atpažinimo vietą, apsprendžiamą jų subvienetų kokybine sudėtimi.

$\alpha \nu \beta 3$ receptorius yra transmembraninis glikoproteinas, kuris pasireiškia daugelyje ląstelių, įskaitant endotelines ląsteles, lygiųjų raumenų ląsteles, osteoklastus ir vėžines ląsteles, ir tai duoda galimybę panaudoti šio išradimo junginius daugeliui tikslų.

$\alpha \nu \beta 3$ receptoriai, pasireiškiantys osteoklastų membranose, yra adhezijos/rezorbcijos proceso pagrindas, prisideda prie ląstelių citoskeleto organizacijos ir yra susiję su osteoporoze (Ross et al., J. Biol. Chem., 1987, 262, 7703).

$\alpha \nu \beta 3$ receptoriai, pasireiškiantys aortos lygiųjų raumenų ląstelėse, stimuliuoja jų migraciją į naująjį vidinį kraujagyslių dangalą; tai sukelia aterosklerozę ir stenozės recidyvų atsiradimą po angioplastikos. (Brown et al, Cardiovascular Res. (1994), 28, 1815).

Endotelinės ląstelės išskiria augimo faktorius, kurie yra mitogeniški endoteliui ir gali prisidėti prie naujų kraujagyslių susidarymo (angiogenezės). Angiogeninis stimuliavimas sukelia naujų kraujagyslių susidarymą.

Taigi, $\alpha \nu \beta 3$ integrino antagonistai gali sukelti vėžinių auglių regresiją, indukuodami angiogeninių kraujagyslių apoptozę (Brook et al. Cell (1994) 79, 1157).

Visi gamtiniai $\alpha \nu \beta 3$ integrino ligandai turi RGD (Arg-Gly-Asp) fragmentą. Peptidai, turintys šį RGD fragmentą, bei antikūnai prieš $\alpha \nu \beta 3$ yra žinomi dėl jų sugebėjimo inhibuoti dento rezorbciją, sutrukdydami osteoklastų adheziją prie mineralizuotų matricų (Horton et al. Exp. Cell. Res. (1991), 195, 368).

Peptidas echistatinas, išskirtas iš gyvačių nuodų, taip pat turintis RGD fragmentą, yra aprašytas kaip osteoklastų adhezijos prie kaulo inhibitorius, ir todėl yra galingas kaulų rezorbcijos inhibitorius audinių kultūrose *in vitro* (Sato et al. J. Cell. Biol. (1990), 111, 1713) ir *in vivo* bandymuose su žiurkėmis (Fisher et al. Endocrinology (1993), 132, 1441).

(I) formulės junginiai, jų adityvinės druskos ir jų farmaciškai tinkami esteriai gali pasižymėti afiniškumu vitronektino $\alpha v \beta 3$ receptoriui arba kitiems integrinams, turintiems ligandų vitronektiną ($\alpha v \beta 1$, $\alpha v \beta 5$, $\alpha 2 b \beta 3$), inhibuodami susirišimą su jų gamtiniu ligandu.

Ši savybė daro išradimo junginius tinkamus naudoti ligų, kuriose patologiją iššaukia sąveikaujantys su vitronektino receptoriumi ligandai arba ląstelės, profilaktikai arba gydymui.

Šie junginiai taip pat gali pasižymėti aktyvumu prieš kitus integrinus, sąveikaudami su jų ligandų per tripeptidinę RGD seką, kas suteikia šiems junginiams naudingas farmakologines savybes, ir padaro juos tinkamus su šiais receptoriais susijusių patologijų gydymui.

Šis aktyvumas prieš integrinus daro šio išradimo junginius naudingus gydymui daugelio ligų, tokių kaip aukščiau minėtos, arba aprašytos Dermot Cox DN&P 8(4) Mai 1995, 197-205 apžvalgoje, kuri pridedama prie šios paraiškos.

Taigi, šio išradimo objektas yra (I) formulės junginių, jų adityvinių druskų bei jų farmaciškai tinkamų esterių panaudojimas vaistams.

Tarp šio išradimo junginių, kaip vaistus, ypatingai reikėtų paminėti eksperimentinėje dalyje aprašytus junginius.

Tarp šių produktų, skirtų vaistams, išradimo objektas ypatingai yra (I) formulės junginiai, kurie išvardinti aukščiau.

Junginio dozė keisis priklausomai nuo gydomos ligos ir nuo vartojimo būdo: pavyzdžiui, suaugusiems vartojant peroraliniu būdu ji gali keistis nuo 1 mg iki 1000 mg per dieną.

Išradimas taip pat apima farmacines kompozicijas, kuriose kaip veiklioji medžiaga yra bent vienas aukščiau apibūdintas vaistinis junginys.

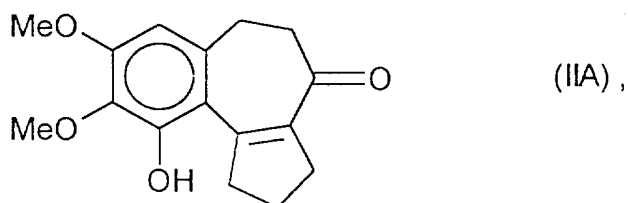
(I) formulės junginiai yra vartojami peroraliniu, parenteriniu arba vietiniu, pavyzdžiui, perkutaniniu būdu. Jie gali būti vartojami paprastų tablečių, dražė, želatininių kapsulių, granulių, žvakučių, rutuliukų, injekcijoms skirtų preparatų, tepalų, kremų, gelių, mikrodalelių, nanodalelių, implantantų, pleistų vaistinių formų pavidalu, kurios pagaminamos įprastais būdais.

Šiose farmacinėse kompozicijose veikliosios medžiagos gali būti sumaišytos su paprastai naudojamomis pagalbinėmis medžiagomis, tokiomis kaip talkas, gumiarabikas, laktozė, amidonas, magnio stearatas, kakavos sviestas, vandeniniai arba nevandeniniai skiedikliai, gyvulinės arba augalinės kilmės riebalai, parafinų dariniai, glikoliai, įvairūs drėkinimo agentai, dispergikliai arba emulgikliai, konservantai.

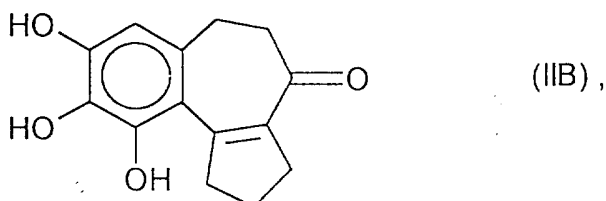
(II) formulės produktai, kuriuose hidroksilo radikalas yra 10-je padėtyje, R_2 - 8-je padėtyje, o R_3 - 9-je padėtyje, reiškiantis -O-(Alk) arba O-(CH₂)₀₋₃-Ar grupes, R_4 ir R_5 yra vandenilio atomai, buvo pagaminti pagal metodiką, aprašytą Europos patentinėje paraiškoje Nr. 0729933 ir toliau duodamoje eksperimentinėje dalyje (2 paruošiamasis pavyzdys).

Kiti du padėties izomerai gali būti pagaminti tokiu būdu:

Junginys, kurio formulė (IIA):

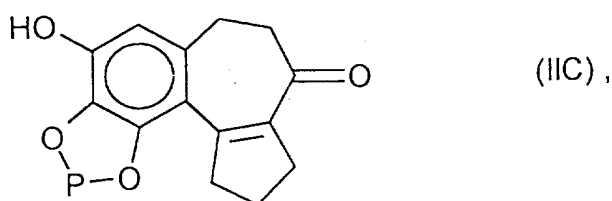


veikiamas dealkilinimo reagentu ir gaunamas junginys, kurio formulė (IIB):



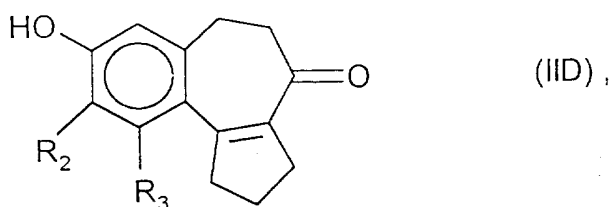
kuris veikiamas:

arba diolių blokavimo reagentu šarminėje terpėje, selektyviai susidarant produktui, kurio formulė (IIC):

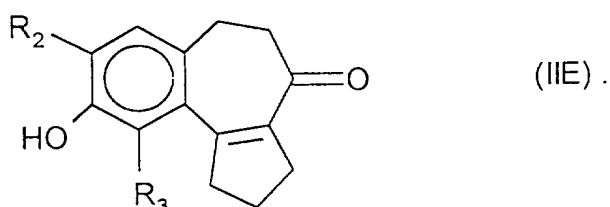


kurioje P yra diolių blokavimo reagento liekana,

kuris po to veikiamas iš eilės fenolio blokavimo reagentu, diolių deblokavimo reagentu, alkilinio agentu ir po to fenolio deblokavimo reagentu, ir gaunamas (IID) formulės junginys, atitinkantis (II) formulės tripakeistą produktą su OH grupe 8-je padėtyje:



arba veikiamas iš eilės fenolio blokavimo agentu, alkilinio agentu, paskui deblokavimo agentu, ir gaunamas (IIE) formulės junginys, atitinkantis (II) formulės tripakeistą produktą su OH grupe 9-je padėtyje:



Iš alkilinio reagentų pirmenybė teikiama agentams, tokiems kaip boro tribromidas arba aliuminio chloridas.

Diolių blokavimo reagentu, kuriuo veikiami (II) formulės produktai, suprantamas boro darinys, toks kaip boro rūgštis, trialkilboratas, pavyzdžiui, trimetil- arba trietilboratas, o taip pat ir boraksas.

Fenolio blokavimo reagentu suprantamas būtent halogenidas, toks kaip metansulfonil- arba 4-metilbenzensulfonilchloridas arba -bromidas, bei benzilo darinys, toks kaip benzilo 4-metilbenzensulfonatas arba metansulfonatas.

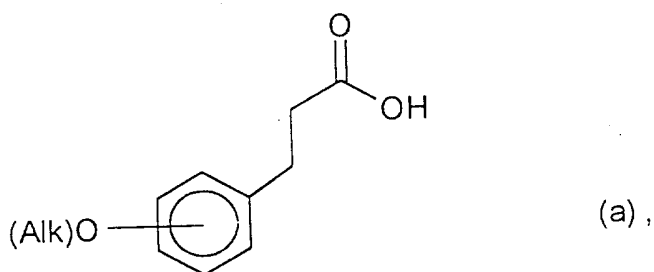
Diolių deblokavimo reagentu suprantama būtent stipri rūgštis, tokia kaip vandenilio chlorido, sulfato arba p-toluensulfonrūgštis, arba oksidatorius, pavyzdžiui, vandenilio peroksidas, jeigu buvo blokuota boro dariniu.

Alkilinimo agentu suprantamas bet koks specialistams žinomas klasikinis agentas fenolių alkilinizimui. Pavyzdžiui, galima paminėti alkilhalogenidą, tokį kaip metil- arba etilchloridas, alkilsulfatą, tokį kaip metil- arba etilsulfatas, bei diazometaną.

Deblokavimo agentu suprantama bazė, tokia kaip natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, o taip pat ir natrio arba kalio karbonatas.

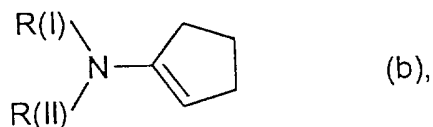
Monopakeisti (II) formulės, kurioje R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 reiškia vandenilį, produktai buvo pagaminti pagal metodiką, analogišką aprašytai Europos patentinėje paraiškoje Nr. 0729933:

(I) junginys, kurio formulė (a):

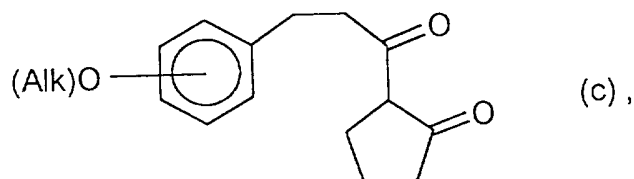


kurioje O-(Alk) yra meta- arba para-padėtyje alkilkarboksigrupės atžvilgiu, (Alk) yra toks kaip apibūdinta aukščiau, veikiamas halogeninimo agentu, susidarant atitinkamam acilhalogenidui,

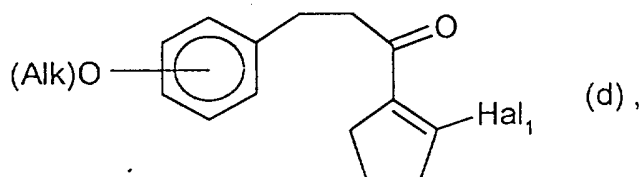
(ii) kuris veikiamas reagentu, kurio formulė (b):



kurioje $R(I)$ ir $R(II)$, vienodi arba skirtingi, reiškia alkilo grupę, turinčią 1-6 anglies atomus, arba $R(I)$ ir $R(II)$ kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, reiškia 5- arba 6-narį, sotų arba nesotų heterociklą, kuriame gali būti kitas heteroatomas, pasirinktas iš O ir N, susidarant junginiui, kurio formulė (c):

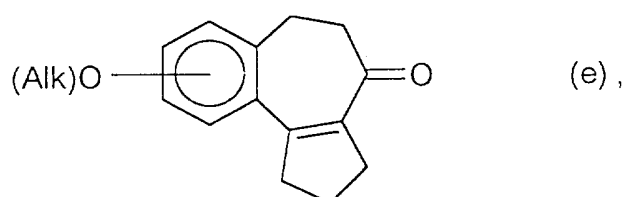


(iii) kuris veikiamas halogeninimo agentu, susidarant junginiui, kurio formulė (d):

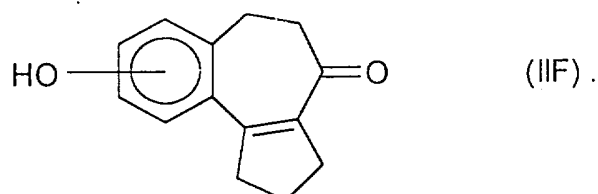


kurioje Hal₁ reiškia halogeno atomą,

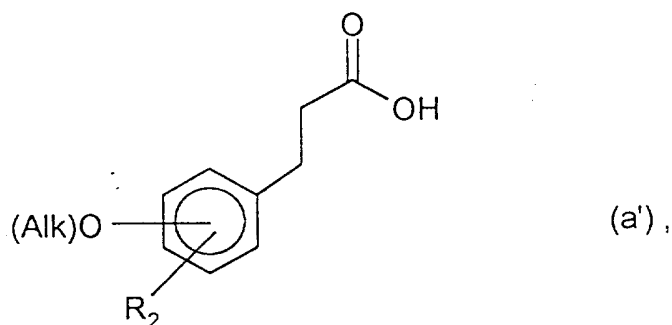
(iv) kuris veikiamas Liuiso rūgštimi, susidarant junginiui, kurio formulė (e):



(v) kuris veikiamas dealkilinimo reagentu, ir pagaliau gaunamas (IIF) formulės produktas, atitinkantis laukiamą monopakeistą (II) formulės produktą:

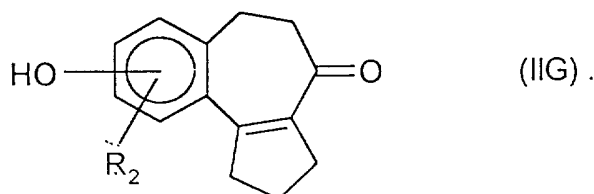


Dipakeisti (II) formulės, kurioje R₂ reiškia O-(Alk) arba O-(CH₂)₀₋₃-Ar, R₃, R₄ ir R₅ yra vandenilio atomai ir OH, ir R₂ yra 8-, 9- arba 10-je padėtyje, produktai buvo pagaminti pagal aukščiau aprašytą metodiką, išeinant iš junginio, kurio formulė (a'):



kurioje O-(Alk) ir R₂ yra meta- arba para-padėtyje karboksialkilo grandinės atžvilgiu, R₂ yra O-(Alk) arba O-(CH₂)₀₋₃-Ar, vykdant iš eilės (i), (ii), (iii), (iv) ir

(v) reakcijas ir gaunant (IIg) formulės produktus, kurie atitinka laukiamus dipakeistus (II) formulės produktus:



Halogeninimo agentas, kuriuo veikiamas (a) arba (a') formulės junginys, yra, pavyzdžiui, tionilo chloridas, oksalilo chloridas arba koks nors kitas specialistams žinomas agentas rūgščių halogenanhidridams gauti.

(b) formulės reagentas pagaminamas išeinant iš ciklopentanono ir antrinio amino, pavyzdžiui, dietilamino, piperidino, piperazino arba geriausiai morfolino. Reakcija vykdoma, esant kaip katalizatoriui stipriai rūgščiai, pavyzdžiui, para-toluensulfonrūgščiai.

Geriausia (b) formulės enamino reakciją su rūgšties halogenanhidridu vykdyti esant tretiniam aminui, tokiam kaip trietilaminas arba piridinas.

Halogeninimo agentu, kuriuo veikiamas (c) formulės junginys arba jo (c') formulės dipakeistas ekvivalentas, gali būti, pavyzdžiui, tionilo chloridas, fosgenas, fosforo oksichloridas arba geriausiai oksalilo chloridas.

Liuiso rūgštis, naudojama (d) formulės junginiui arba jo (d') formulės dipakeistam ekvivalentui cikлізуoti, yra, pavyzdžiui, aliuminio chloridas, titano tetrachloridas arba geriausiai geležies(III) chloridas, arba alavo tetrachloridas. Ši reakcija, o taip pat ir aukščiau paminėtos, gali būti vykdoma, pavyzdžiui, halogenintame tirpiklyje, tokiaime kaip metileno chloridas, chloroformas arba dichlorešanas.

Tinkamiausias (e) formulės junginio arba jo (e') formulės dipakeisto ekvivalento dealkilinimo reagentas, norint gauti atitinkamus fenolius, yra aliuminio chloridas arba boro tribromidas.

(II) formulės, kurioje R_4 yra ne vandenilio atomas, produktai buvo pagaminti specialistams žinomais klasikiniiais elektrofilinio ir nukleofilinio pakeitimo aromatiname žiede metodais.

(II) formulės, kurioje R_5 yra ne vandenilio atomas, produktai buvo pagaminti specialistams žinomais metodais, būtent Europos patentinėje

paraiškoje Nr. 0729933 aprašytu metodu, t.y. halogeninant, po to veikiant vandeniu arba atitinkamu alkoholiu.

(II) formulės, kurioje R_5 yra vandenilio atomas ir kurioje dviguba jungtis yra 1-2 padėtyje, produktai buvo pagaminti specialistams žinomais metodais, būtent Europos patentinėje paraiškoje Nr. 0729933 aprašytu metodu, t.y. dehidratuojant arba dealkoksilinant bevandenėje rūgštinėje terpėje.

(II) formulės, kurioje jungtis tarp 5-nario ciklo ir 7-nario ciklo yra soti, produktai buvo pagaminti klasikiniiais hidrinimo metodais, būtent suhidrinant atitinkamą dvigubą jungtį, esant paladžiu ant anglies.

Pageidautina R_4 , R_5 įvedimo bei hidrinimo reakcijas atlikti su (IIA), (IID), (IIE), (IIF) arba (IIG) formulių junginiais.

(II) formulės produktai, kuriuose R_2 ir R_3 , esantys orto-padėtyje vienas kito atžvilgiu, sudaro aukščiau apibūdintą $-O-(CRdRe)_n-O$ tipo ciklą, taip pat pagaminami specialistams žinomais būdais, o būtent žemiau duodamoje eksperimentinėje dalyje aprašytu būdu.

Išradimo objektas taip pat yra panaudoti kaip tarpinius produktus (IIIa), (IIIb), (IIIc) ir (II) formulių junginius, suprantant, kad (IIc) formulės junginiai ir šie junginiai:

2,3,5,6-tetrahidro-9,10-dimetoksi-8-hidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas ir 2,3,5,6-tetrahidro-8,9-dimetoksi-10-hidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas yra neįskaitomi. Šių dviejų junginių sintezė duota toliau einančioje eksperimentinėje dalyje.

Toliau duodami pavyzdžiai iliustruoja išradimą, jo neribodami.

1 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: 2,3,5,6-tetrahidro-8,9,10-trihidroksi-benz[e]azulen-4-(1H)-onas

A stadija: 3,4,5-trimetoksibenzenpropano rūgštis

Į 21,44 g 3,4,5-trimetoksifenilpropeno rūgšties tirpalą 45 ml vandens pridedama 6,8 g kalio karbonato, o po to vieną valandą laikoma 1200-1300 milibarų vandenilio slėgyje, esant 1,8 g 10 % paladžio ant aktyvuotos anglies, kol sugerinama 2,1 l vandenilio. Nufiltruojama, plaunama vandeniu ir

parūgštinama 50 ml vandenilio chlorido rūgštis (2N). Nusiurbiamo, perplaunama vandeniu ir džiovinama sumažintame slėgyje kambario temperatūroje. Gaunama 19,8 g laukiamo produkto (lyd. temp. 102-103 °C).

IR spektras (CHCl₃):

Karbonilas: {1712 cm⁻¹ (maks.) aromatiniai: {1592 cm⁻¹
 {1740 cm⁻¹ (išl.) {1510 cm⁻¹

BMR spektras (CDCl₃):

2,69 (t) } =C-CH ₂ -CH ₂ -CO	3,83 (s) } 3 H ₃ CO-C=
2,91 (t) }	3,85 (s) }
6,43 (s) 2H aromatiniai	
10,50 (m) 1H judrus	

B stadija: 3,4,5-trimetoksibenzenpropanoilchloridas

A stadijoje gauto produkto 6 g tirpalas 21 ml metileno chlorido išdžiovinamas 1,5 g magnio sulfato, nufiltruojamas ir atšaldžius iki 5 °C pridedama 2,2 ml tionilo chlorido, po to tirpalas maišomas 20 val. kambario temperatūroje. Sausai nugarinama sumažintame slėgyje, du kartus apdorojama cikloheksanu ir gaunama 6,46 g norimo produkto (lyd. temp. 60 °C).

C stadija: 2-[3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-oksopropil]-ciklopentanonas

Atšaldytas iki 5 °C 2,4 ml 1-(N-morfolinil)ciklopenteno, gauto pagal žemiau aprašytą metodiką, 2,31 ml trietilamino ir 15 ml metileno chlorido tirpalas per 1 val. 30 min. supilamas į +5 °C temperatūros 4,27 g B stadijoje gauto produkto tirpalą 15 ml metileno chlorido. Pamaišoma 1 val. +5 °C temperatūroje, po to leidžiant temperatūrai pakilti, pridedama 10 ml 2N vandenilio chlorido rūgštis, pamaišoma 1 val. kambario temperatūroje, nupilama, plaunama vandeniu, o po to sočiu rūgščiojo natrio karbonato tirpalu, džiovinama, nufiltruojama ir sausai nugarinama sumažintame slėgyje. Gaunama 5 g laukiamo produkto. Negrynas produktas gryninamas ištirpinant 10 tūrių etilacetato, ekstrahuojant 1N natrio šarmo tirpalu, plaunant šarminę fazę etilacetatu, parūgštinant iki pH 1 koncentruota vandenilio chlorido rūgštimi, ekstrahuojant metileno chloridu, išdžiovinant ir sausai nugarinant sumažintame slėgyje. Gaunama 2,75 g išgryninto produkto.

IR spektras (CHCl_3):

Karbonilas: $\{1741 \text{ cm}^{-1}$ aromatiniai: $\{1592 \text{ cm}^{-1}$
 $\{1709 \text{ cm}^{-1}$ $\{1509 \text{ cm}^{-1}$

Karbonilas: $\{1658 \text{ cm}^{-1}$
 $\{\sim 1610 \text{ cm}^{-1}$ chelato su OH formoje.

BMR spektras (CDCl_3):

6,41 (s) 2H arom. (integravimo atskaitos taškas)

3,81 (s) 3,82 (s)} iš viso 9H

3,83 (s) 3,85 (s)} 4 tipų $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{}$

1,86 (m) $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ $\sim 1,5\text{H}$

1,95-2,95 (m) iš viso $\sim 7,5\text{H}$, įvairių tipų $=\text{C}-\text{CH}_2$

3,26 (t) $\sim 0,4\text{H}$, $\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_2$



11,2 (platus m), H, judrus

C stadijoje naudoto 1-(N-morfolinil)ciklopenteno gavimas

100 ml cikloheksano, 20 ml ciklopentanono, 50 ml morfolino ir 100 mg para-toluensulfonrūgšties tirpalas maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. 30 min., šalinant susidariusį vandenį. Sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį, distiliuojama 12-13 milibarų slėgyje ir gaunama 27,44 norimo produkto (vir. temp. 83°C).

D stadija: 1-(2-chlor-1-ciklopenten-1-il)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-propan-1-onas

Į 23 g C stadijoje gauto produkto tirpalą 230 ml chloroformo kambario temperatūroje pridedama 13 ml oksalilo chlorido. Maišoma 3 val. kambario temperatūroje, sukonzentruojama sumažintame slėgyje apdorojant du kartus cikloheksanu. Gaunama 28 g negryno produkto, kuris perkristalinamas iš 50 ml cikloheksano ir 50 ml diizopropilo eterio mišinio, tirpalą dalinai sukonzentravus. Nusiurbiama, plaunama diizopropilo eteriu ir džiovinama sumažintame slėgyje. Gaunama 16,24 g laukiamo produkto (lyd. temp. 93°C).

IR spektras (CHCl_3):

1659 cm^{-1} : karbonilas

1599 cm^{-1}

1586 cm^{-1} : $\text{C}=\text{C}$ + aromatiniai

1508 cm⁻¹

BMR spektras (CDCl₃):

1,93 (m): centrinis CH₂

2,69 (m)-2,81(m): ciklopenteno C-CH₂-C=

2,85 (t, J = 7,5) - 3,08 (t, J = 7,5): kiti =C-CH₂-C

2,44: CH₃-C=

3,68-3,81: OCH₃

6,59-6,68 (d, J = 2): CH= aromatiniai, sąveikaujantys su meta

7,31-7,80 (d, J = 8): aromatiniai

E stadija: 2,3,5,6-tetrahidro-8,9,10-trimetoksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas

900 mg D stadijoje gauto produkto, 9 ml 1,2-dichloretano ir 0,9 ml alavo chlorido maišoma kambario temperatūroje 20 val. Po to pridedama 9 ml vandens ir ledo, nupilama, perplaunama vandeniu, ekstrahuojama vieną kartą metileno chloridu, džiovinama magnio sulfatu, nufiltruojama, ir sausai nugarinus sumažintame slėgyje gaunama 1 g (negryno) laukiamo produkto, kuris gryninamas chromatografuojant per silicio dioksida, eliuuojant cikloheksanu su 10 % etilacetato, po to su 25 % etilacetato. Sukoncentravus gaunama 700 mg produkto, kuris kristalinamas iš 5 ml n-heksano; mišinys atšaldomas iki 0 °C, nusiurbiamas, kristalai perplaunami minimaliu kiekiu n-heksano, džiovinami sumažintame slėgyje kambario temperatūroje ir gaunama 630 mg norimo produkto (lyd. temp. 101-102 °C).

BMR spektras (CDCl₃):

1,86 (m) centrinė CH₂

2,65 (dd) 2H} 3,84}

2,72 (t) 2H} kiti CH₂ 3,86} OMe

2,84 (dd) 2H} 3,90}

3,06 2H}

6,59 (s) aromatiniai H

F stadija: 2,3,5,6-tetrahidro-8,9,10-trihidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas

Reakcija vykdoma taip, kaip aprašyta 1bis paruošiamojo pavyzdžio B stadijoje, ir gaunamas laukiamas demetilintas produktas.

1bis PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: 2,3,5,6-tetrahidro-8,9,10-trihidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas

A stadija: 2,3,5,6-tetrahidro-8,9,10-trimetoksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas

60 g 2 paruošiamajame pavyzdyje gauto produkto, 600 ml 1,2-dichloretano, 342 ml 2N natrio šarmo, 1,2 g tetrabutilamonio ir 33 ml dimetilsulfato maišomi 2 val. 30 min. 20 °C temperatūroje. Po to dimetilsulfato pertekliui suardyti pridedama 39 ml trietilamino ir maišoma vieną valandą 20±2 °C temperatūroje. Pridedama 342 ml demineralizuoto vandens, pamaišoma 15 min. 20±2 °C temperatūroje, nupilama, ir vandeninė fazė ekstrahuojama du kartus po 120 ml 1,2-dichloretano. 1,2-Dichloretano fazės sumaišomos ir plaunamos 4 x 240 ml demineralizuoto vandens, po to 1 x 300 ml 1N vandenilio chlorido rūgšties, po to 3 x 240 ml demineralizuoto vandens (kol pasidaro neutralus). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukonzentruojama normaliam slėgyje 83 °C temperatūroje iki 480 ml tūrio.

B stadija: 2,3,5,6-tetrahidro-8,9,10-trihidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas

480 ml A stadijoje gauto tirpalo ir 102,3 g bevandenio aliuminio chlorido virinama su grįžtamu šaldytuvu vieną valandą. Mišinys atšaldomas iki 0±2 °C, po to per dvi valandas supilamas prieš tai atšaldytas iki maždaug 0 °C 600 ml demineralizuoto vandens ir 192 ml grynos (koncentruotos) sulfato rūgšties mišinys, reakcijos mišinio temperatūrą palaikant žemiau 20 °C. Per 5 min. 20±2 °C temperatūroje įpilama 300 ml demineralizuoto vandens, pamaišoma 16 val. 20±2 °C temperatūroje, nusiurbama, plaunama du kartus po 60 ml 1,2-dichloretano, po to demineralizuotu vandeniu, džiovinama sumažintame slėgyje ir gaunama 52,2 g norimo produkto.

2 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: 8,9-dimetoksi-10-hidroksi-2,3,5,6-tetrahidrobenz[e]azulen-4(1H)-onas

A stadija: 3,4-dimetoksi-5-[[[(4-metilfenil)-sulfonil]oksi]-benzenpropano rūgštis

Reakcija vykdoma kaip ir 1 paruošiamojo pavyzdžio A stadijoje, naudojant 29,76 g 3,4-dimetoksi-5-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oksi]fenil]cinamono

rūgšties, kurios sintezė yra duota žemiau, 43,5 g kalio karbonato, 60 ml metanolio ir 1,48 g 10 % paladžio ant aktyvuotos anglies. Gaunama 28,23 g norimo produkto, kuris yra bespalviai kristalai (lyd. temp. 148-149 °C).

UV spektras (EtOH):

Imant $M = 380,4$
maksimumas 226 nm $\epsilon = 22100$
išlinkimas 263 nm $\epsilon = 2000$
išlinkimas 269 nm $\epsilon = 2400$
maksimumas 274 nm $\epsilon = 2800$
išlinkimas 279 nm $\epsilon = 2500$
išlinkimas 307 nm $\epsilon = 450$

BMR spektras ($CDCl_3$):

2,45 (s) CH_3 -	
2,61 (m) $=C-CH_2-CH_2-C=$	3,68 (s) 2 $CH_3O-C=$
2,86 (m)	3,81 (s)
6,61 (d, $J = 2$)	7,32 (d1) $H_3 H_5$
6,65 (d, $J = 2$) $H_4 H_6$	7,80 (d1) $H_2 H_6$

B stadija: 3,4-Dimetoksi-5-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oksi]-benzenpropanoil]-chloridas

Reakcija vykdoma kaip ir 1 paruošiamojo pavyzdžio B stadijoje, naudojant 1,9 g A stadijoje gauto produkto, 9,5 ml metileno chlorido ir 0,7 ml tionilo chlorido. Gaunama 2,24 g norimo produkto, kuris toks ir naudojamas tolimesnėje stadijoje.

C stadija: 2-[3-[3,4-dimetoksi-5-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oksi]fenil]-1-oksopropil]-ciklopentanonas

Reakcija vykdoma kaip ir 1 paruošiamojo pavyzdžio C stadijoje, išeinant iš 2,24 g B stadijoje gauto chloranhidrido ir naudojant 770 mg 1-(N-morfolinil)-ciklopenteno (pagaminto 1 paruošiamojo pavyzdžio C stadijoje), 6 ml metileno chlorido ir 0,77 ml trietilamino. Perkristalinus iš diizopropilo eterio, gaunama 1,27 g norimo produkto (lyd. temp. 84 °C).

IR spektras ($CHCl_3$):

Karbonilas: $\{1742\text{ cm}^{-1}$ O-SO₂ $\{1374\text{ cm}^{-1}$ 1178 cm^{-1}
 $\{1709\text{ cm}^{-1}$
C=C + aromatiniai $\{1658\text{ cm}^{-1}$ 1608 cm^{-1} 1599 cm^{-1} 1586 cm^{-1} 1508 cm^{-1}

BMR spektras (CDCl_3):

2,44 (s) $\text{CH}_3\text{-O}$
 3,67 (s) } 2 OCH_3
 3,79 (s) 3,81 (s)
 6,59-6,65 (m) 2H aromatiniai orto-padėtyje O atžvilgiu.
 7,32 (d1) H_3 H_5
 7,89 (d1) H_2 H_6
 13,58 (m, platus) enolinės formos OH
 1,8-3,4 (m) 10-11 H kiti protonai

UV spektras:

1 - EtOH (+ dioksanas), imant $M = 446,52$
 maksimumas 225 nm $\epsilon = 23000$
 maksimumas 282 nm $\epsilon = 7900$
 išlinkimai 270, 277, 290, 300, 313 nm.
 2 - EtOH (NaOH, 0,1 N)
 maksimumas 310 nm $\epsilon = 21600$
 išlinkimai 268, 272, 276 nm

D stadija: 1-(2-chlor-1-ciklopenten-1-il)-3-[3,4-dimetoksi-5-[[4-metilfenil]-sulfonil]oksi]-fenil]-propan-1-onas

Reakcija vykdoma kaip ir 1 paruošiamojo pavyzdžio D stadijoje, naudojant 8,7 g C stadijoje gauto produkto, 70 ml chloroformo ir 3,5 ml oksalilo chlorido. Perkristalinus iš diizopropilo eterio, gaunama 7,75 g norimo produkto (lyd. temp. 73°C). Toks produktas ir naudojamas tolimesnėje stadijoje.

Analitinis pavyzdys gaunamas kristalinant iš 2,5 tūrio dalių metileno chlorido ir 5 tūrio dalių diizopropilo eterio, po to sukonzentravus iki 3 tūrio dalių, nusiurbus, perplovus diizopropilo eteriu ir išdžiovinus sumažintame slėgyje kambario temperatūroje (lyd. temp. $77-78^\circ\text{C}$).

IR spektras (CHCl_3):

Karbonilas: $\{1659\text{ cm}^{-1}$
 aromatiniai $\text{C}=\text{C}$: $\{1599\text{ cm}^{-1}$ 1586 cm^{-1} 1508 cm^{-1}

UV spektras (EtOH):

maksimumas 227 nm $\epsilon = 26100$
 išlinkimas 248 nm $\epsilon = 12800$
 išlinkimas 272 nm $\epsilon = 5300$
 išlinkimas 280 nm $\epsilon = 3200$
 išlinkimas 320 nm

BMR spektras (CDCl_3):

1,93 (m) -C-CH₂-C- centrinė
 2,69 (m)} C-CH₂-C= }
 2,81 (m)} }
 2,85 (t, J = 7,5)} kiti =C-CH₂-C
 3,08 (t, J = 7,5)}
 2,44 CH₃-C=
 3,68} OCH₃
 3,81}
 6,59 (d, J = 2) aromatiniai CH
 6,68 (d, J = 2) sąveikauja su meta
 7,31 (d, J = 8)}
 7,80 (d, J = 8)}

E stadija: 8,9-dimetoksi-10-[[(4-metilfenil)sulfonil]oksi]-2,3,5,6-tetrahidro-benz[e]azulen-4(1H)-onas

I 2,32 g C stadijoje gauto produkto 50 ml 1,2-dichloretano kambario temperatūroje pridedama 1,65 g (98 %) geležies(III) chlorido. Maišoma kambario temperatūroje 48 val., po to supilama į vandens ir ledo mišinį, energingai pamaišoma 15 min., ekstrahuojama metileno chloridu, plaunama vandeniu ir po to sočiu vandeniniu natrio chlorido tirpalu. Išdžiovinus ir sausai nugarinus sumažintame slėgyje, gaunama 2,15 g negryno produkto, kuris chromatografuojamas, eliuentu naudojant cikloheksaną su 50 % etilacetato; gaunama 1,8 g produkto, kuris chromatografuojamas iš naujo, ir perkristalinus iš chloroformo ir diizopropilo eterio mišinio, gaunama 720 mg norimo produkto (lyd. temp. 138 °C).

IR spektras (CHCl_3):

Karbonilas: {1650 cm⁻¹
 {1599 cm⁻¹
 C=C + aromatiniai {1556 cm⁻¹
 {1512 cm⁻¹ - 1498 cm⁻¹

UV spektras (EtOH):

maksimumas 230 nm ϵ = 25300
 išlinkimas 254 nm ϵ = 9400
 maksimumas 323 nm ϵ = 10300

BMR spektras (CDCl_3):

~1,61 (m) (2H) centrinė CH₂
 ~2,41 Ph-CH₃

~2,50-2,80 CH₂-C=
 |
 3,83 (s)} OCH₃
 3,90 (s)}
 6,74 H₄
 7,21 (d)} C-Ph-SO₂
 7,64 (d)}

F stadija: 8,9-dimetoksi-10-hidroksi-2,3,5,6-tetrahidro-benz[e]azulen-4(1H)-onas

350 g produkto, gauto aukščiau aprašytoje E stadijoje, 1750 ml metanolio, 350 ml demineralizuoto vandens ir 350 ml koncentruoto natrio šarmo mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 2 ± 2 °C ir per 45 min. į jį supilama 467 ml koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties, palaikant 2 ± 2 °C temperatūrą. Po to per 10 min. įpilama 1645 ml demineralizuoto vandens, palaikant 2 ± 2 °C temperatūrą, ir reakcijos mišinys maišomas 30 min. 2 ± 2 °C temperatūroje. Susidarę kristalai nusiurbiami, perplaunami 5 kartus po 700 ml 20 °C temperatūros demineralizuoto vandens, po to džiovinami 40 °C temperatūroje sumažintame slėgyje, ir gaunama 199,1 g norimo produkto.

3,4-Dimetoksi-5-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oksi]cinamono rūgšties, naudotos pradinė medžiaga 2 paruošiamajame pavyzdyje, gavimas

A stadija: Metilo 3,4-dimetoksi-5-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oksi]benzoatas

Į maišomą 200 g metilgalato ir 2 l metileno chlorido mišinį kambario temperatūroje per 10 min. pridedama 303 ml trietilamino. Kai medžiagos ištirpsta, atšaldoma iki 0-5 °C, po to per 1 val. toje pačioje temperatūroje pridedama 130 ml dichlordimetilsilano ir šioje temperatūroje pamaišoma dar 30 min. Palaikant 0-5 °C temperatūrą, per 25 min. pridedama 303,2 ml trietilamino, po to per 15 min. 227,6 g 4-metilbenzensulfonchlorido. Pamaišoma dar 1 val. 0-5 °C temperatūroje ir maišant bei leidžiant temperatūrai pakilti iki 20-22 °C per 10 min. pridedama 200 ml acto rūgšties, po to 500 ml demineralizuoto vandens ir maišoma dar 15 min. 20 °C

temperatūroje. Sumažintame slėgyje nudistiliuojamas metileno chloridas iki pastovaus tūrio (3,3 l) pakeičiant demineralizuotu vandeniu, pamaišoma 2 val. 20 °C temperatūroje, nusiurbama, perplaunama demineralizuotu vandeniu ir gaunama 523 g (drėgnos medžiagos svoris) metilo 3,4-dihidroksi-5-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oksi]benzoato (metilo 3-tozilgalato). Gautas drėgnas produktas tirpinamas 2,17 l natrio šarmo (2N) ir 2,17 l metileno chlorido. Maišoma 20 °C temperatūroje tol, kol ištirpsta, po to 20 °C temperatūroje pridedama 18 g tetrabutilamonio bromido, po to 20 °C temperatūroje per 15 min. pridedama 237 ml dimetilsulfato. Reakcijos mišinys maišomas 1,5 val. 20-22 °C temperatūroje. Šioje temperatūroje pridedama 78 ml trietilamino ir maišoma per naktį 20-22 °C temperatūroje, atskiriami sluoksniai, plaunama 400 ml demineralizuoto vandens, į organinę fazę pridedama 20 ml grynos acto rūgšties, maišoma 15 min., pridedama 400 ml demineralizuoto vandens ir atskiriami sluoksniai. Sumaišytos organinės fazės sukonzentruojamos iki sausos liekanos iš pradžių atmosferos slėgyje, po to sumažintame slėgyje (40 mm Hg, išorinė temp. 60 °C). Apdorojama 400 ml metanolio, po to gautas sausas ekstraktas tirpinamas 600 ml, virinant su grįžtamu šaldytuvu kol produktas pilnai ištirpsta, po to atšaldomas iki 0-5 °C ir maišomas 1 valandą šioje temperatūroje. Nusiurbama ir plaunama du kartus -10 °C temperatūros 200 ml metanolio, ir išdžiovinus 40 °C temperatūroje sumažintame slėgyje gaunama 330,4 g metilo 3,4-dimetoksi-5-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oksi]benzoato. Negrynas produktas gryninamas perkristalinant iš 330 ml tolueno. Pamaišius 2 val. -10 °C temperatūroje, nusiurbama, perplaunama du kartus 82 ml atšaldyto iki -15 °C tolueno, ir išdžiovinus 40 °C temperatūroje sumažintame slėgyje gaunama 230,3 g išgryninto norimo produkto.

B stadija: 3,4-dimetoksi-5-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oksi]cinamono rūgštis

a) 600 ml tolueno atšaldoma iki 0 °C, pridedama 0 °C temperatūros 202 ml 70 % Vitride® tirpalo toluene, per 1 val. 0-2 °C temperatūroje pridedama 67,6 ml morfolino ir leidžiama temperatūrai pakilti iki 18 °C. Taip gautas tirpalas tuoj pat naudojamas tolimesnėje stadijoje.

b) 200 g A stadijoje gauto metilo 3,4-dimetoksi-5-[[(4-metilfenil)-sulfonil]oksibenzoato ir 1400 ml tolueno maišoma 10 min. 20-22 °C temperatūroje, kol medžiaga pilnai ištirpsta. Per 1 val. 10 °C temperatūroje supilamas aukščiau gauto reagento tirpalas. Pamašoma dar 1 val., leidžiant temperatūrai pakilti iki 18 °C. Per 1 val. 10 °C temperatūroje supilamas atšaldytas iki 10 °C 200 ml koncentruotos sulfato rūgšties ir 1000 ml demineralizuoto vandens tirpalas. Pamašoma 16 val. 20 °C temperatūroje, atskiriama organinė fazė, plaunama 5 x 200 ml demineralizuoto vandens, džiovinama, nufiltruojama ir plaunama 3 x 100 ml metileno chlorido. Taip gautas tarpinio aldehido tirpalas naudojamas tolimesnėje stadijoje.

c) Aukščiau gauto tarpinio aldehido tirpalas, 200 ml 2-pikolino, 120 g malono rūgšties ir 20 ml piperidino šildoma 70±2 °C temperatūroje (šalinant normaliam slėgyje metileno chloridą) 16 val. Atšaldoma iki 20-22 °C ir, palaikant šią temperatūrą, per 15 min. supilamas 200 ml konc. vandenilio chlorido rūgšties ir 400 ml demineralizuoto vandens tirpalas. Pamašoma 2 val. 20-22 °C temperatūroje, po to atšaldoma iki 0 °C, susidarę kristalai nusiurbiami, perplaunami demineralizuotu vandeniu, išdžiovinami sumažintame slėgyje 40 °C temperatūroje, ir gaunama 171,7 g laukiamos 3,4-dimetoksi-5-[[(4-metilfenil)sulfonil]oksi}fenil]cinamono rūgšties.

3 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: 9,10-dimetoksi-8-hidroksi-2,3,5,6-tetrahydrobenz[e]azulen-4(1H)-onas

A stadija: 9,10-dihidroksi-8-[[(4-metilfenil)sulfonil]oksi]-2,3,5,6-tetrahydrobenz[e]azulen-4(1H)-onas

30 g 2,3,5,6-tetrahydro-8,9,10-trihidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-ono, gauto pagal 1 arba 1bis paruošiamąjį pavyzdį, 300 ml tetrahydrofurano, 60 ml trietilamino ir 12,9 ml trimetilborato maišoma 1 val. 30 min. 20±2 °C temperatūroje. Pridedama 30 g 4-metilbensensulfonchlorido, pamašoma 16 val. 20±2 °C temperatūroje, po to reakcijos mišinys per 10 min. 20±2 °C temperatūroje supilamas į maišomą 900 ml demineralizuoto vandens ir 150 ml koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties mišinį, po to pridedama 90 ml

tetrahidrofurano ir 60 ml metileno chlorido. Gautas tirpalas maišomas 1 val. 20 °C temperatūroje, po to pridedama 150 ml metileno chlorido ir maišoma dar 15 min., atskiriami sluoksniai ir ekstrahuojama 2 x 75 ml metileno chlorido. Sumaišytos organinės fazės plaunamos 4 x 150 ml demineralizuoto vandens, vėl ekstrahuojama 75 ml metileno chlorido, ir sukonzentravus sumažintame 20 mbarų slėgyje iki distiliacijos nutrūkimo 50 °C temperatūroje, gaunama 47,6 g norimo produkto.

B stadija: 9,10-dimetoksi-8-[[(4-metilfenil)sulfonyl]oksi]-2,3,5,6-tetrahidro-benz[e]azulen-4(1H)-onas

47,6 g aukščiau gauto produkto, 300 ml metileno chlorido, 300 ml natrio šarmo (2N), 0,6 g tetrabutilamonio bromido ir 30 ml dimetilsulfato maišoma 16 val. 20 °C temperatūroje. Tada dimetilsulfato pertekliui suardyti pridedama 30 ml trietilamino, reakcijos mišinys maišomas dar 1 val. 20±2 °C temperatūroje, po to pridedama 150 ml demineralizuoto vandens, pamaišoma dar 15 min. ir atskiriami sluoksniai. Vandeningą fazę ekstrahuojama 2 x 75 ml metileno chlorido, sumaišytos organinės fazės plaunamos 3 x 120 ml demineralizuoto vandens, po to 120 ml 1N vandenilio chlorido rūgšties ir 3 x 120 ml demineralizuoto vandens, organinės fazės sumaišomos, džiovinamos natrio sulfatu, po to per 1 val. 20±2 °C temperatūroje maišant pridedama 120 g silikagelio (60 mešų), maišoma dar 1 val., nufiltruojama, perplaunama metileno chloridu, ir sukonzentravus iki sausos liekanos sumažintame slėgyje 50 °C temperatūroje gaunama 47,4 g norimo produkto. Negrynas produktas gryninamas kristalinant iš 390 ml etanolio; nudistiliavus 90 ml etanolio, maišoma 3 val. 0±2 °C temperatūroje, nusiurbiamo, perplaunama 30 ml 0°C temperatūros etanolio, po to išdžiovinus sumažintame slėgyje 40 °C temperatūroje, gaunama 41,1 g norimo produkto (lyd. temp. 129 °C).

C stadija: 9,10-dimetoksi-8-hidroksi-2,3,5,6-tetrahidrobenz[e]azulen-4(1H)-onas

I 10 g B stadijoje gauto 9,10-dimetoksi-8-[[4-metilfenil)sulfonyl]oksi]-2,3,5,6-tetrahydro-benz[e]azulen-4(1H)-ono ir 100 ml metanolio suspensiją pridedama 4,5 g kalio šarmo, po to 10 ml trietilamino. Pavirinama 1 val. su grįžtamu šaldytuvu, parūgštinama, pridedant 20 ml acto rūgšties, po to pridedama 20 ml vandens. Ekstrahuojama dichlormetanu, plaunama vandeniui, tirpiklis nugarinamas 40 °C temperatūroje sumažintame slėgyje ir gaunama 5,7 g laukiamo produkto.

4 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: 2,3,5,6-tetrahydro-8-hidroksi-9-metoksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas ir 2,3,5,6-tetrahydro-9-hidroksi-8-metoksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas

Reakcija vykdoma pagal 2 paruošiamojo pavyzdžio B, C, D, E ir F stadijose aprašytas metodikas, tik išeinant iš 3-(3,4-dimetoksifenil)propano rūgšties, ir gaunama 1,08 g negryno produkto, kuris yra monohidroksilintų produktų mišinys (8-OH/9-OMe ir 9-OH/8-OMe); šie produktai atskiriami chromatografuojant per silicio dioksida, eliuavimo mišiniu naudojant cikloheksano/etilacetato (7/3) mišinį. Gaunami tokie du regioizomerai:

8-OH/9-OMe 0,494 g R_f (cikloheksanas/etilacetatas, 6/4) = 0,42,

8-OMe/9-OH 0,041 g R_f (cikloheksanas/etilacetatas, 6/4) = 0,33.

5 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: 2,3,5,6-tetrahydro-8-hidroksi-10-metoksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas ir 2,3,5,6-tetrahydro-10-hidroksi-8-metoksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas

Reakcija vykdoma pagal 2 paruošiamojo pavyzdžio B, C, D, E ir F stadijose aprašytas metodikas, tik išeinant iš 3-(3,5-dimetoksifenil)propano rūgšties, ir gaunama 1,428 g produkto, kuris yra monohidroksilintų (8-OH/10-OMe ir 10-OH/8-OMe) ir dihidroksilintų (8-OH/10-OH) produktų mišinys; šie produktai atskiriami chromatografuojant per silicio dioksida, eliuavimo mišiniu naudojant cikloheksano/etilacetato (7/3) mišinį.

6 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: 2,3,5,6-tetrahidro-9-hidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas

Reakcija vykdoma pagal 2 paruošiamojo pavyzdžio B, C, D, E ir F stadijose aprašytas metodikas, tik išeinant iš 3-(4-metoksifenil)propano rūgšties. Demetilinama boro tribromidu.

(R_f = 0,15 cikloheksanas/etilacetatas, 7/3).

7 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: 2,3,5,6-tetrahidro-8-hidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-onas

Reakcija vykdoma pagal 2 paruošiamojo pavyzdžio B, C, D, E ir F stadijose aprašytas metodikas, tik išeinant iš 10,0 g 3-(3-metoksifenil)propano rūgšties ir gaunama 2,9 g laukiamo produkto. Demetilinama boro tribromidu.

(R_f = 0,15 cikloheksanas/etilacetatas, 95/5).

8 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: (DL)-4-brom-2-(fenilmetoksi-karbonilamino)butano rūgšties metilo esteris

Uždaroje kameroje 120 °C temperatūroje maišoma 25 g 2-amino-4-butirolaktono hidrobromido 200 ml acto rūgšties, turinčios 24 % dujinės vandenilio bromido rūgšties, 18 valandų. Atšaldoma iki kambario temperatūros, slėgis sumažinamas iki atmosferinio slėgio, sukonzentruojama sumažintame slėgyje, liekana ištirpinama 200 ml metanolio, po to 2 val. leidžiama vandenilio chlorido dujų srovė, palaikant 35 °C reakcijos mišinio temperatūrą. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, ir gaunamas 2-amino-4-brombutano rūgšties metilo esteris, kuris ištirpinamas 250 ml acetono ir 100 ml vandens, neutralizuojama pridedant 2N natrio šarmo, po to lėtai pridedama 35 ml benzilchlorformiato. Pamaišoma 48 val., nufiltruojama, ekstrahuojama etilacetatu, nugarinamas tirpiklis, ir liekana

chromatografuojama per silicio dioksida (eliuentas: cikloheksanas - etilacetatas, 7:3). Gaunama 27,9 g laukiamo produkto (lyd. temp. 90 °C).

9 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: 4-brom-2-(tret.-butoksi-karbonilamino)-butano rūgšties metilo esteris

5,7 g 2-amino-4-brombutano rūgšties, pagamintos pagal 8 paruošiamajame pavyzdyje aprašytą metodiką, 120 ml metanolio maišoma 48 valandas kambario temperatūroje su 24 ml trietilamino ir 9 g ditret.-butildikarbonato. Tirpikliai nugarinami, liekana tirpinama vandenyje ir dichlormetane, nufiltruojama, ekstrahuojama dichlormetanu, nugarinami tirpikliai, liekana chromatografuojama per silicio dioksida (eliuentas: cikloheksanas - ACOEt -TEA, 7:3:0,5), ir gaunama 1,575 g laukiamo produkto, kurio $R_f = 0,52$.

10 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: 4-(3-pirimidinil)-1H-imidazol-1-propanolis

Į 505 mg natrio etilato ir 12,5 ml dimetilformamido mišinį pridedama 1 g 3-(1H-imidazol-4-il)piridino, po to 0,64 ml chlorpropanolio ir maišoma 16 val. 55 °C temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, liekana chromatografuojama (eliuentas: CH_2Cl_2 - MeOH, 98:1) ir gaunama 1,015 g laukiamo produkto.

IR spektras (CHCl_3):

OH 3626 cm^{-1} + asocijuoti
heterociklas 1601, 1578, 1551, 1499 cm^{-1} .

11 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: Heksahidro-2H-1,3-diazepin-2-ono hidrazonas

3,3 g nitroguanidino, 7 ml vandens, 3,47 g kalio šarmo ir 5 g diamino dihidrochlorido suspensija šildoma 65-70 °C temperatūroje 1 val. Pridedama 10,5 g cinko, pamaišoma 30 min. kambario temperatūroje, po to pridedama

2 ml acto rūgšties, pašildoma 1 val. 40 °C temperatūroje, nufiltruojama, pridedama 3 g amonio chlorido, po to 4 g rūgščiojo natrio karbonato. Ekstrahuojama dichlormetanu, sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis, liekana chromatografuojama per silicio dioksida (eliuentas: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, 8:4:2) ir gaunama 1,650 g laukiamo produkto.

12 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS: 3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-2-propiltio-1H-benzimidazolo monohidrobromidas

1 g oktahidro-2H-benzimidazol-2-tiono ir 1,3 ml bromopropano 20-je ml etanolio virinama su grįžtamu šaldytuvu, kol pilnai ištirpsta. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, liekana ištirpinama minimaliame kiekyje dichlormetano, pridedama izopropilo eterio, sumažintame slėgyje nugarinami tirpikliai, kristalinama iš izopropilo eterio, nusiurbama, ir išdžiovinus, 95 % išeiga gaunamas laukiamas produktas. Lyd. temp. 136 °C.

1 PAVYZDYS: 7-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidrobenz(e)azulen-8-il)oksi)heptano rūgštis

A stadija: 7-(4-okso)--9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidrobenz(e)azulen-8-il)oksi)heptano rūgšties metilo esteris

Suspensija, turinti 0,684 g 2,3,5,6-tetrahidro-8-hidroksi-9,10-dimetoksi-benz[e]azulen-4(1H)-ono (3 paruošiamasis pavyzdys), 12 ml dimetilformamido (DMF), 12 ml tetrahidrofurano (THF), 0,7 g kalio karbonato ir 0,835 g metilo 7-bromenantato, maišoma 4 val. 40 °C temperatūroje. Nugarinus sumažintame slėgyje, negrynas produktas chromatografuojamas per silicio dioksida, eliuuojant metileno chlorido (CH₂Cl₂)/acetono (95/5) mišiniu. Gaunama 1,000 g išgryninto produkto, kuris yra geltona alyva.

R_f (CH₂Cl₂/acetonas, 95/5): 0,5.

IR spektras (CHCl₃):

C=O 1732 cm⁻¹

OMe 1438 cm⁻¹

konjuguotas ketonas 1641 cm⁻¹

C=C + aromatiniai 1592 cm⁻¹, 1557 cm⁻¹, 1492 cm⁻¹

B stadija: 7-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidrobenz(e)azulen-8-il)oksi)heptano rūgšties metilo esteris

Suspensija, susidedanti iš 0,5 g aukščiau aprašytos A stadijos produkto, 5 ml etanolio ir 0,330 g aminoguanidino hidrochlorido, maišoma 48 val. kambario temperatūroje, sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis, ir negrynas produktas chromatografuojamas per silicio dioksida, eliuuojant CH_2Cl_2 /metanolio (MeOH)/amoniako (80/20/4) mišiniu. Gaunama 0,466 g išgryninto produkto, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga.

R_f (CH_2Cl_2 /MeOH/amoniakas, 80/20/4): 0,8.

IR spektras (Nujolė):

NH/NH₂ 3495 cm⁻¹, 3155 cm⁻¹ + asocijuoti

C=O 1731 cm⁻¹

C=N 1674 cm⁻¹

C=C 1625 cm⁻¹

aromatinis 1595 cm⁻¹ (st)

NH/NH₂ 1534 cm⁻¹, 1491 cm⁻¹

C stadija: 7-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidrobenz(e)azulen-8-il)oksi)heptano rūgštis

Tirpalas, kuriame yra 0,44 g ankstesnės stadijos produkto, 5 ml etanolio ir 2 ml 1N natrio šarmo, maišomas 3 val. kambario temperatūroje, po to neutralizuojamas 2 ml 1N vandenilio chlorido rūgšties. Nugarinus sumažintame slėgyje, negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silicio dioksida, eliuuojant CH_2Cl_2 /metanolio (MeOH)/amoniako (80/20/4) mišiniu. Perkristalinus iš metanolio, gaunama 0,192 g išgryninto produkto.

R_f (CH_2Cl_2 /MeOH/amoniakas, 80/20/4): 0,17.

BMR (D_2O + 1 lašas 1N natrio šarmo):

3,92 t1 2H $\text{CH}_2\text{-O}$

2,17 t 2H $\text{CH}_2\text{-COOH}$

1,34 m 4H

1,55 m, 2H centrinės CH_2 + $\text{CH}_2\text{-C=}$

1,70 m 4H

2,50-2,90 m 8H

6,62 s 1H aromatinis H₇

3,64 s 3H OCH_3

3,73 s 3H OCH₃

Mikroanalizė:

išskaičiuota, %: C 62,86 H 7,47 N 12,21
rasta, %: C 62,9 H 7,5 N 12,1

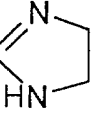
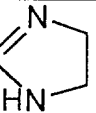
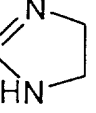
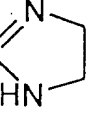
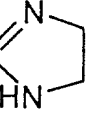
Reakcijas vykdant pagal 1 pavyzdžio A, B ir C stadijose aprašytas metodikas, išeinant iš 2,3,5,6-tetrahidro-8-hidroksi-9,10-dimetoksi-benz[e]azulen-4(1H)-ono (3 paruošiamasis pavyzdys), tik su kitomis alkilintojų grupėmis ir G-NH₂ grupėmis, gaunami tokie (I) formulės produktai:

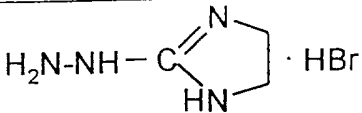
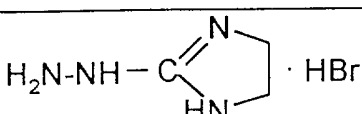
- 2 PAVYZDYS: 4-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidrobenz(e)azulen-8-il)oksi)butano rūgštis
- 3 PAVYZDYS: 4-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidrobenz(e)azulen-8-il)oksi)pentano rūgštis
- 4 PAVYZDYS: 5-((4-(((amino)karbonil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis
- 5 PAVYZDYS: 6-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)heksano rūgštis
- 6 PAVYZDYS: 5-(9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis
- 7 PAVYZDYS: 5-((4-(((amino)tiokarbonil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis
- 8 PAVYZDYS: 6-(4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)heksano rūgštis
- 9 PAVYZDYS: 5-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)-3,3-dimetil-4-okso-pentano rūgštis
- 10 PAVYZDYS: 5-(4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)-3,3-dimetil-4-okso-pentano rūgštis
- 11 PAVYZDYS: 4-(4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)-butano rūgštis

12 PAVYZDYS: 4-((9,10-dimetoksi-4-((1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)hidrazono)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)-butano rūgštis

13 PAVYZDYS: 2-(4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)-etano rūgštis

14 PAVYZDYS: 3-(4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)-propano rūgštis

Pvz.	Pradinis produk- tas	Alkilinantis produktas	G-NH ₂	R _f (1)
2	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ ·HCl	0,12
3	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ ·HCl	0,12
4	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=O)-NH ₂ ·HCl	0,18
5	P3	Br-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ ·HCl	0,17
6	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=N) HN  · HBr	0,27
7	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=S)-NH ₂ ·HCl	0,25
8	P3	Br-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=N) HN  · HBr	0,6
9	P3	BrCH ₂ C(O)C(Me) ₂ - CH ₂ CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ ·HCl	0,3
10	P3	BrCH ₂ C(O)C(Me) ₂ - CH ₂ CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=N) HN  · HBr	0,5
11	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=N) HN  · HBr	0,3
12	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=N) HN  · HBr	0,63

13	P3	Br-(CH ₂)-CO ₂ Et		0,3
14	P3	Br-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et		0,22

(1) dichlormetanas/metanolis/amoniakas 80/20/4

15 PAVYZDYS: 5-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidrobenz(e)azulen-8-il)oksi)pentano rūgštis
hidrochloridas

Sumaišoma 86 mg 3 pavyzdžio produkto su 2 ml vandens ir 4 l 0,1N vandenilio chlorido rūgštis, po to po keletu minučių mišinys liofilizuojamas. Gaunama 91 mg laukiamos druskos.

16 PAVYZDYS: 4-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-8,9-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-10-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis

17 PAVYZDYS: 5-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-8,9-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-10-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis

Reakcija vykdoma pagal 1 pavyzdžio A, B ir C stadijose aprašytą metodiką, bet išeinant iš 2,3,5,6-tetrahydro-10-hidroksi-8,9-dimetoksi-benz[e]azulen-4(1H)-ono (2 paruošiamasis pavyzdys).

Pvz.	Pradinis produktas	Alkilinantis produktas	G-NH ₂	R _f
16	(II) _A	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ ·HCl	0,07
17	(II) _A	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ ·HCl	0,07

18 PAVYZDYS: 4-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-8,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-9-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis

19 PAVYZDYS: 5-((4-(((amino)iminometil)hidrazono)-8,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-9-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis

Reakcija vykdoma pagal 1 pavyzdžio A, B ir C stadijose aprašytą metodiką, bet išeinant iš 2,3,5,6-tetrahidro-9-hidroksi-8,10-dimetoksi-benz[e]azulen-4(1H)-ono.

Pvz.	Pradinis produktas	Alkilinantis produktas	G-NH ₂	R _f
18	(II) _{E1}	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ ·HCl	0,10
19	(II) _{E1}	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ ·HCl	0,07

20 PAVYZDYS: 4-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-9-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis

A stadija: 4-(4-okso)-1,2,3,4,5,6-heksahidrobenz(e)azulen-9-il)oksi)butano rūgšties etilo esteris

Suspensija, susidedanti iš 0,6 g 2,3,5,6-tetrahidro-9-hidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-ono (6 paruošiamasis pavyzdys), 12 ml dimetilformamido (DMF), 12 ml tetrahidrofurano (THF), 0,7 g kalio karbonato ir 0,7 ml etilo brombutirato, maišoma kambario temperatūroje per naktį. Nugarinus sumažintame slėgyje, negrynas produktas chromatografuojamas per silicio dioksida, eliuuojant metileno chlorido ir acetono mišiniu (dichlormetanas/acetonas 95/5). Gaunama 0,608 g išgryninto produkto, kuris yra geltona alyva.

IR spektras (CHCl₃):

C=O 1728 cm⁻¹

konjuguotas ketonas 1641 cm⁻¹

aromatiniai C=C 1610 cm⁻¹, 1590 cm⁻¹, 1569 cm⁻¹, 1499 cm⁻¹

B stadija: 4-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazolin-2-il)hidrazono)-1,2,3,4,5,6-heksahidrobenz(e)azulen-9-il)oksi)butano rūgšties etilo esteris

608 mg aukščiau aprašytos A stadijos produkto, 10 ml butanolio ir 600 mg ciklinio aminoguanidino hidrobromido, t.y. (4,5-dihidro-1H-imidazolin-2-il)-hidrazino maišant virinama su grįžtamu šaldytuvu 24 val., sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis, ir negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silicio dioksida, eliuuojant CH_2Cl_2 /metanolio (MeOH)/amoniako 80/20/4 mišiniu. Gaunama 0,604 g laukiamo produkto.

IR spektras (CHCl_3):

=C-NH- 3451 cm^{-1}

C=O 1728 cm^{-1} (esterio)

C=N + C=C + aromatiniai: 1627 cm^{-1} (st), 1568 cm^{-1} , 1548 cm^{-1} , 1497 cm^{-1} , 1488 cm^{-1} .

C stadija: 7-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-1,2,3,4,5,6-heksahidrobenz(e)azulen-9-il)oksi)butano rūgštis

Tirpalas, susidedantis iš 0,604 g aukščiau aprašytos stadijos produkto, 8 ml etanolio, 5 ml tetrahidrofurano ir 2 ml 2N natrio šarmo, maišomas 4 val. kambario temperatūroje, po to neutralizuojamas 2 ml vandenilio chlorido rūgšties. Nugarinus sumažintame slėgyje, negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silicio dioksida, eliuuojant dichlormetano (CH_2Cl_2)/metanolio (MeOH)/amoniako 80/20/4 mišiniu. Perkristalinus iš metanolio, gaunama 0,298 g išgryninto produkto.

R_f (dichlormetanas/metanolis/amoniakas 80/20/4): 0,2

BMR spektras (D_2O + 1 lašas 1N natrio šarmo):

1,71 (1) 2H	O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO
1,96 (m) 2H	CH ₂ 2-je padėtyje (ciklopenteno)
2,30 (t) 2H	CH ₂ -CO
2,50-2,75 8H	CH ₂ -C=
3,45 (s1) 4H	CH ₂ -N=
3,89 (t1) 2H	Ph-O-CH ₂ -C
6,70 (m) 2H	H ₁₀ ir H ₈
7,00 (d, J = 8)	H ₇

21 PAVYZDYS: 4-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis

Reakcija vykdoma kaip ir 20 pavyzdyje, tik išeinant iš 0,856 g 2,3,5,6-tetrahidro-8-hidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-ono (7 paruošiamasis pavyzdys) ir gaunama 0,299 laukiamo produkto.

R_f (dichlormetanas/metanolis/amoniakas 80/20/4): 0,27.

22 PAVYZDYS: 5-(((8-(((amino)iminometil)hidrazono)-6,7,8,9,10,11-heksahidro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioksol-4-il)oksi)pentano rūgštis

A stadija: 5-(((4-okso)-9,10-dihidroksi-1,2,3,4,5,6-heksahidrobenz(e)azulen-9-il)oksi)-pentano rūgšties etilo esteris

1) Blokavimas

I 10 g 2,3,5,6-tetrahidro-8,9,10-trihidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-ono (1 paruošiamasis pavyzdys) tirpalą 100 ml tetrahidrofurano inertinėje atmosferoje pridedama 4,42 ml trimetoksiborato ir 20,4 ml trietilamino, palaikant temperatūrą tarp 37 ir 39 °C, po to maišoma kambario temperatūroje 3 val.

2) Alkilinimas ir deblokavimas

Po to pridedama 9,7 ml etilo brom-5-valerato, 100 ml dimetilformamido ir 8,4 g kalio karbonato ir maišoma 2 dienas 60 °C temperatūroje. Po to reakcijos mišinys veikiamas 120 ml vandens ir 50 ml koncentruotos 36N vandenilio chlorido rūgšties, pamaišoma 1 val., pridedama etilacetato ir atskiriamos organinė ir vandeninė fazės. Organinė fazė plaunama, džiovinama ir nugarinama sumažintame slėgyje. Gaunamas negrynas produktas, kuris gryninamas chromatografuojant per silicio dioksida, eliuuojant cikloheksano/etilacetato 70/30 mišiniu. Gaunama 5,2 g gryno laukiamo produkto.

R_f (dichlormetanas/metanolis 95/5) = 0,82.

R_f (cikloheksanas/etilacetatas 70/30) = 0,23.

B stadija: 5-(((8-okso)-6,7,8,9,10,11-heksahidro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioksol-4-il)oksi)-pentano rūgšties etilo esteris

2,5 g ankstesnėje stadijoje gauto produkto, 17 ml dimetilformamido, 3,6 g CsF ir 1,4 ml dibrommetano maišoma inertinėje atmosferoje 60 °C temperatūroje 1 val. Nufiltravus ir perplovus metanolio, nugarinama sumažintame slėgyje, ir negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silicio dioksida, eliuuojant cikloheksano/etilacetato 85/15 mišiniu. Gaunama 1,73 g gryno laukiamo produkto. (Lyd. temp. 118 °C).

R_f (cikloheksanas/etilacetatas 80/20) = 0,25.

C stadija: 5-((8-(((amino)iminometil)hidrazono)-6,7,8,9,10,11-heksahidro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioksol-4-il)oksi)-pentano rūgšties etilo esteris

551 mg ankstesnėje stadijoje gauto produkto ir 467 mg aminoguanidino hidrochlorido maišomi 1 naktį 120 °C temperatūroje, po to gryninama chromatografijos metodu, eliuuojant dichlormetano / metanolio / amoniako 80/20/4 mišiniu. Gaunama 174 mg laukiamo produkto.

R_f (dichlormetanas/metanolis/amoniakas 80/20/4) = 0,98.

D stadija: 5-((8-(((amino)iminometil)hidrazono)-6,7,8,9,10,11-heksahidro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioksol-4-il)oksi)-pentano rūgštis

274 mg ankstesnėje stadijoje gauto produkto ir 1,86 ml 1N natrio šarmo maišoma kambario temperatūroje 1 val. 30 min., po to neutralizuojama 1N vandenilio chlorido rūgštimi ir nugarinama sumažintame slėgyje. Negrynas produktas gryninamas chromatografijos metodu, eliuuojant dichlormetano/metanolio/amoniako 80/20/4 mišiniu. Gaunama 141 mg laukiamo produkto.

R_f (dichlormetanas/metanolis/amoniakas 80/20/4) = 0,23.

BMR spektras (DMSO):

1,55-1,9 (m)	4H	O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO
1,55-1,9 (m)	2H	CH ₂ 2-je padėtyje (ciklopenteno)
2,26 (t)	2H	CH ₂ -CO
2,65-3,00 (m)	8H	CH ₂ -C=
4,04 (t)	2H	O-CH ₂ -CH ₂ -
5,95 (s)	2H	-O-CH ₂ -O
6,61 (m)	1H	H ₈
H judrūs (m, platus)		NH-C(=NH)-NH ₂

23 PAVYZDYS: 5-((8-(((amino)iminometil)hidrazono)-2,2-difenil-6,7,8,9,10,11-heksahidro-azuleno(4,5-e)-1,3-benzodioksol-4-il)oksi)pentano rūgštis

Reakcija vykdoma taip, kaip aprašyta ankstesniame pavyzdyje, išeinant iš 374 mg ankstesnio pavyzdžio A stadijoje gauto produkto ir 0,19 ml difenildichlormetano. Gaunama 198 mg laukiamo produkto.

R_f (dichlormetanas/metanolis/amoniakas 80/20/4) = 0,17.

24 PAVYZDYS: O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas

A stadija: *O-[(4-okso)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserino metilo esteris*

0,6 g 2,3,5,6-tetrahidro-8-hidroksi-9,10-dimetoksi-benz[e]azulen-4(1H)-ono (3 paruošiamasis pavyzdys), 10 ml dimetilformamido, 10 ml tetrahidrofurano, 1 g kalio karbonato ir 0,867 g (DL)-4-brom-2-(fenilmetoksikarbonilamino)butano rūgšties metilo esterio, pagaminto pagal 8 paruošiamąjį pavyzdį, maišoma kambario temperatūroje 1 naktį. Nugarinus sumažintame slėgyje, negrynas produktas chromatografuojamas per silicio dioksida, eliuuojant metileno chlorido (CH₂Cl₂)/acetono 95/5 mišiniu. Gaunama 1,166 g išgryninto produkto, kuris yra geltona alyva.

IR spektras (CHCl₃):

C=O 1740 cm⁻¹ (išl.), 1721 cm⁻¹

konjuguotas ketonas 1642 cm⁻¹

aromatiniai C=C 1593 cm⁻¹, 1559 cm⁻¹, 1508 cm⁻¹, 1493 cm⁻¹

B stadija: *O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserino metilo esteris*

539 mg aukščiau aprašytos A stadijos produkto, 15 ml butanolio ir 600 mg ciklinio aminoguanidino hidrobromido, t.y. (4,5-dihidro-1H-imidazolin-2-il)-hidrazino maišoma 24 val. 120 °C temperatūroje, sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis, ir negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silicio dioksida, eliuuojant CH₂Cl₂/metanolio (MeOH)/amoniako 80/20/4 mišiniu. Gaunama 0,641 g laukiamo produkto.

IR spektras (CHCl₃):

=C-NH- 3451 cm⁻¹ + asocijuotos

C=O 1740 cm⁻¹(išl), 1720 cm⁻¹(maks.)

C=N + C=C + aromatiniai + amidas II: 1667 cm⁻¹(st.), 1606 cm⁻¹, 1508 cm⁻¹, 1490 cm⁻¹.

C stadija: *O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas*

Tirpalas, susidedantis iš 0,6 g aukščiau aprašytoje stadijoje gauto produkto, 10 ml etanolio ir 2 ml 2N natrio šarmo, maišomas 2 val. kambario temperatūroje, po to neutralizuojamas 2 ml vandenilio chlorido rūgšties. Nugarinus sumažintame slėgyje, negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silicio dioksida, eliuuojant CH₂Cl₂/metanolio (MeOH)/amoniako 80/20/4 mišiniu. Perkristalinus iš metanolio, gaunama 0,349 g išgryninto produkto.

R_f CH₂Cl₂/metanolis (MeOH)/amoniakas 80/20/4 : 0,37

25 PAVYZDYS: *O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas*

Reakcija vykdoma kaip ir 24 pavyzdyje, tik išeinant iš 0,428 g 2,3,5,6-tetrahidro-9-hidroksi-benz[e]azulen-4(1H)-ono (7 paruošiamasis pavyzdys). Gaunama 245 mg laukiamo produkto.

R_f CH₂Cl₂/metanolis (MeOH)/amoniakas 80/20/4 : 0,5.

26 PAVYZDYS: O-[4-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-pirimidinil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas

A stadija: *O-[9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)hidrazono]-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserino metilo esterio monohidrobromidas*

Reakcija vykdoma kaip ir 24 pavyzdžio B stadijoje, naudojant 200 mg 24 pavyzdžio A stadijoje gauto produkto, 2 ml butanolio ir 74,5 mg tetrahidro-2(1H)-pirimidono hidrazono monohidrobromido, virinant su grįžtamu šaldytuvu 16 val. Mišiniui leidžiama atvėsti iki kambario temperatūros, ekstrahuojama dichlormetanu, džiovinama, sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis, ir gaunama 152 mg laukiamo produkto.

B stadija: *O-[4-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-pirimidinil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas*

Reakcija vykdoma kaip ir 24 pavyzdžio C stadijoje, naudojant 131 mg aukščiau aprašytoje A stadijoje gauto produkto tirpalą 1,3 ml etanolio ir 0,43 ml 1N natrio šarmo. Neutralizuojama pridedant 1N vandenilio chlorido rūgšties, nugarinamas tirpiklis, nufiltruojama, džiovinama ir gaunama 78 mg laukiamo produkto. Lyd. temp. 172 °C.

BMR spektras (CDCl₃):

1,90 (m) (2H)	CH ₂ 9-je padėtyje
2,03 (m)	CH ₂ centrinė
2,36 (m) (2H)	
2,60-3,00 (8H)	=C-CH ₂
3,48 (m) (4H)	=N-CH ₂
3,77 (s) 3,78 (s) (9H)	=C-OMe
4,01 (m) (1H) 4,17	Ph-O-CH ₂
4,67 (p)	=C-CH-N-C=
5,14 (sl)	COO-CH ₂ -Ph
6,13 (d)	=C-NH-CH
6,49 (sl)	H ₄
≈7,36 (m) (5H)	Ph-C

27 PAVYZDYS: O-(9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)hidrazono]-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserino 2,3-dihidroksipropilo esteris

A stadija: O-(9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)hidrazono]-8-benz(e)azulenil)-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserino (2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)metilo esteris

0,3 g 26 pavyzdyje pagaminto produkto 1 ml dimetilformamido ir 1 ml dichlormetano atšaldoma iki 0 °C ir pridedama 96 mg 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido ir 68 mg 1-hidroksibenzotriazolo hidrato. Pamaišoma 30 min. kambario temperatūroje, pridedama 0,06 ml zolketalio ir maišoma dar 3,5 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu, ekstrahuojamas dichlormetanu ir išskiriama 0,6 g negryno produkto, kuris gryninamas chromatografuojant per silicio dioksida (eliuentas: CH₂Cl₂-MeOH 90:10). Gaunama 0,352 g laukiamo produkto.

IR spektras (CHCl₃):

NH	3400 cm ⁻¹
C=O	1745 (išl.), 1719 cm ⁻¹
C=N, C=C, aromatiniai, amidas II:	1672 (st.), 1645, 1597, 1565(st), 1507, 1492 cm ⁻¹

B stadija: O-(9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)hidrazono]-8-benz(e)azulenil)-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserino 2,3-dihidroksipropilo esteris

0,320 g A stadijoje gauto produkto tirpalas 3 ml etanolio ir 1 ml 2N vandenilio chlorido rūgšties maišomas kambario temperatūroje 6 val. Nugarinus tirpiklius ir po chromatografijos per silicio dioksida (eliuentas: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 80:20:4), gaunama 0,112 g laukiamo produkto.

BMR spektras (CDCl₃):

1,88 (m) (2H)	}	
1,98	}	
2,36	}	
2,60-3,10 (8H)		=C-CH ₂
3,43 (m) (4H)		=N-N-CH ₂
3,79 (s)	}	Φ-OMe

3,81	}	
3,60-3,90		O-CH ₂ -CH-O
≈4,00-4,17	}	COO-CH ₂ -CH
	}	Φ-O-CH ₂ -CH ₂
4,64 (m) (1H)		=C-CH-N-C=
5,13 (s)		COO-CH ₂ -Ph
6,53 (s)		H ₄
7,20-7,38		Φ-C

28 PAVYZDYS: O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-[9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[(8-chinolinil)sulfonil]-DL-homoserinas

A stadija: O-(9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-okso-8-benz(e)azulenil)-N-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-DL-homoserino metilo esteris

4,1 g 3 paruošiamajame pavyzdyje pagaminto produkto ir 5 g 9 paruošiamajame pavyzdyje pagaminto esterio tirpalas 50 ml dimetilformamido ir 50 ml tetrahidrofurano, esant 5 g kalio karbonato ir dimetilpiridino, maišomas kambario temperatūroje 65 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, liekana gryninama chromatografuojant per silicio dioksidą (eliuentas: CH₂Cl₂-acetonas 95:5), ir išskiriama 7,3 g laukiamo produkto.

IR spektras (CHCl₃):

=C-NH	3430 cm ⁻¹
C=O	1744 cm ⁻¹ (metilo esterio)
	1710 cm ⁻¹ (NH-BOC)
	1648 cm ⁻¹ (konjuguoto ketono)
aromatiniai + amidas II	1593, 1559, 1493 cm ⁻¹

B stadija: O-(9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-okso-8-benz(e)azulenil)-N-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-DL-homoserino metilo esterio monohidrochloridas

Į 6 g A stadijoje pagaminto produkto tirpalo 10 ml etilacetato per 3 kartus pridedama 10 ml vandenilio chlorido rūgšties tirpalo etilo acetate, po to maišoma 16 val. kambario temperatūroje. Sumažintame slėgyje

nugarinamas tirpiklis, ir gaunama 0,656 g laukiamo produkto, kuris toks ir naudojamas tolimesnėje stadijoje.

C stadija: *O-(9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-okso-8-benz(e)azulenil)-N-[(8-chinolinil)sulfonil]-DL-homoserinas*

0,656 g aukščiau gauto produkto ištirpinama 5 ml dichlormetano, pridedama 1 ml trietilamino ir 0,638 g 8-chlorsulfonilchinolino ir maišoma 2 val. kambario temperatūroje. Sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklius ir po chromatografijos per silicio dioksida (eliuentas: CH₂Cl₂-MeOH 95:5), išskiriama 0,956 g laukiamo produkto.

D stadija: *O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)-N-[(8-chinolinil)sulfonil]-DL-homoserino metilo esteris*

0,9 g A stadijoje gauto produkto, 5 ml butanolio ir 0,6 g ciklinio aminoguanidino, t.y. (4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazino, maišoma 16 val. 120 °C temperatūroje, sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis, ir gaunama 0,789 g laukiamo produkto, kuris toks ir naudojamas tolimesnėje stadijoje.

E stadija: *O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)-N-[(8-chinolinil)sulfonil]-DL-homoserinas*

Tirpalas, susidedantis iš 0,786 g ankstesnėje stadijoje gauto produkto, 5 ml metanolio ir 2 ml 2N natrio šarmo, maišomas kambario temperatūroje 2 val., po to neutralizuojamas 2N vandenilio chlorido rūgštimi ir maišomas 10 min. Nugarinus sumažintame slėgyje, negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silicio dioksida, eliuuojant CH₂Cl₂-metanolio-amoniako 80:20:4 mišiniu. Perkristalinus iš metanolio, gaunama 0,438 g laukiamo produkto.

R_f = 0,40 (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 80:20:4)

BMR spektras (DMSO):

1,81 (sl)

CH₂ 9-je padėtyje

2,40-3,20		=C-CH ₂
3,35 (l)		=N-CH ₂
3,55 (sl)		=C-OMe
6,63 (sl)		H ₄
7,58 (dd)		H' ₃
7,67 (t)		H' ₆
8,19 (d), 8,29 (d)		H' ₅ ir H' ₇
8,45 (d)		H ₄
8,90 (d)		H ₂
7,31 (sl)	}	
7,97	}	judrūs H
10,40 (f)	}	
12,62	}	

29 PAVYZDYS: O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[[3-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]propoksi]karbonil]-DL-homoserino monohidrochloridas

A stadija: *Metilo 4-[[9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-okso-8-benz(e)azulenil]oksi-2-izocianato-butanoatas*

450 mg 28 pavyzdžio B stadijoje gauto amino, ištirpinto 10,2 ml sotaus vandeninio rūgščiojo natrio karbonato tirpalo ir 10,2 ml dichlormetano, maišoma 10 min. 0 °C temperatūroje. Į reakcijos mišinio organinę fazę pridedama 204 mg trifosgeno, ištirpinto 2 ml dichlormetano, pamaišoma 10 min., ekstrahuojama dichlormetanu, džiovinama, nugarinama sumažintame slėgyje ir gaunama 430 mg laukiamo produkto, kuris toks ir naudojamas tolimesnėje stadijoje.

B stadija: *O-[[9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-okso-8-benz(e)azulenil]-N-[[3-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]propoksi]karbonil-DL-homoserinas*

430 mg A stadijoje gauto produkto tirpalas 20 ml dichlormetano atšaldomas iki 0 °C temperatūros ir pridedama 414 mg 10 paruošiamajame pavyzdyje pagaminto alkoholio tirpalo 10 ml dichlormetano. Temperatūrai leidžiama pakilti iki kambario temperatūros, sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis, liekana chromatografuojama per aliuminio oksidą (eliuentas: CH₂Cl₂-MeOH) ir išskiriama 298 mg laukiamo produkto.

C stadija: O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[[3-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]propoksi]karbonil-DL-homoserino monohidrobromidas

Reakcija vykdoma kaip ir 24 pavyzdžio B stadijoje, naudojant 277 mg aukščiau aprašytoje B stadijoje gauto produkto ir 164 mg ciklinio aminoguanidino hidrobromido tirpalo 13 ml butanolio. Po chromatografijos per aliuminio oksidą (eliuentas: CH₂Cl₂-MeOH 95:5) gaunama 289 mg laukiamo produkto.

IR spektras (CHCl₃):

C=O	1746 (išl.) 1723 (maks.) cm ⁻¹
konjuguota sistema }	
+ aromatinė grupė }	1668, 1625 (st), 1599 (išl.), 1551, 1509, 1489 cm ⁻¹
+ amidas II }	
OH	3618 cm ⁻¹

D stadija: O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[[3-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]propoksi]karbonil-DL-homoserino monohidrochloridas

Į 277 mg aukščiau aprašytoje C stadijoje gauto produkto tirpalą 10 ml etanolio pridedama 0,3 ml 1N natrio šarmo, pamaišoma 30 min., pridedama 10 ml vandens, reakcijos terpė parūgštinama 1N vandenilio chlorido rūgštimi iki pH = 2,5, tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, liekana chromatografuojama per silicio dioksidą (eliuentas: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 40:10:2), filtratas nugarinamas sumažintame slėgyje, į liekaną įpilama izopropilo eterio, nuosėdos nufiltruojamos, džiovinamos ir gaunama 126 mg laukiamo produkto.

BMR spektras (DMSO):

1,78 (m) (2H) }	
1,90-2,30 (m) (5H) }	3-CH ₂
1,60-2,90 (m) (8H)	CH ₂ -C=
3,53 (pl.s) (≈4H)	N-CH ₂ -CH ₂ -N
3,69 (s), 3,71 (s)	CH ₃ O-C=
3,90-4,20 (m) (7-8 H)	CH ₂ ir CH
6,73 (s)	H ₄
7,20 (d, platus)	CO-NH-CH-

7,35 (dd)	H' ₅
8,04 (d)	H' ₄
8,37 (dl)	H' ₆
8,94 (sl)	H' ₂
7,72 (s), 7,80 (s)	CH=imidazolas.

30 PAVYZDYS: 5-[[4-[(4,5-dihidro-4-okso-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]oksi]pentano rūgštis

Kambario temperatūroje sumaišomas 300 mg 3 pavyzdžio A stadijoje pagaminto produkto tirpalas 6 ml etanolio su 61 mg rūgščiojo natrio karbonato ir 0,7 ml etilo bromacetato. Tirpikliai nugarinami, liekana chromatografuojama per silicio dioksida (eliuentas: CH₂Cl₂-MeOH 95:5) ir gaunama 139 mg tarpinio etilo esterio. 110 mg šio esterio tirpalas 1 ml etanolio, pridėjus 0,5 ml 2N natrio šarmo, maišomas 2 val. kambario temperatūroje. Neutralizavus reakcijos mišinį 2N vandenilio chlorido rūgštimi, susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, džiovinamos, ir išskiriama 44 mg laukiamo produkto.

BMR spektras (DMSO):

≈1,73 (m) (6H)	centriniai CH ₂ ir CH ₂ 9-je padėtyje
2,30 (t) (2H)	=C-CH ₂ (grandinė)
2,30-3,20	=C-CH ₂
3,73 (s), 3,75 (s)	Φ-OMe
3,83 (sl)	=C-N-CH ₂ -C=
4,02 (t)	Φ-O-CH ₂
6,76 (s)	H ₄
7,20 (sl) (1H) }	judrūs H
8,28 (sl) (1H) }	
12,04 (1H) }	

31 PAVYZDYS: O-[9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il)hidrazono]-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas

1 g 24 pavyzdžio A stadijoje pagaminto junginio tirpalas 5 ml butanolio ir 0,9 g ciklinio aminoguanidino, pagaminto pagal 11 paruošiamajame

pavyzdyje aprašytą metodiką, maišoma 16 val. 130 °C temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, liekana chromatografuojama per silicio dioksidą (eliuentas: CH₂Cl₂-MeOH 90:10) ir gaunama 0,8 g tarpinio esterio, kurio tirpalas 3 ml metanolio maišomas 1,5 val. su 2 ml 2N natrio šarmo. Neutralizavus reakcijos mišinį 2N vandenilio chlorido rūgštimi ir sumažintame slėgyje nugarius tirpiklius, liekana chromatografuojama per silicio dioksidą (eliuentas: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 90:15:2) ir išskiriama 0,22 g laukiamo produkto.

32 PAVYZDYS: O-[9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-1H-benzimidazol-2-il)hidrazono]-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas

Reakcija vykdoma kaip ir 24 pavyzdžio B ir C stadijose, naudojant 200 mg 24 pavyzdžio A stadijoje pagaminto produkto ir 176 mg ciklinio aminoguanidino, pagaminto pagal 12 paruošiamajame pavyzdyje aprašytą metodiką. Išskiriama 102 mg tarpinio esterio; 100 mg šio esterio naudojama muilinio reakcijoje. Gaunama 59 mg laukiamo produkto.

R_f = 0,24 (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 85:15:3).

Farmacinės kompozicijos

Pagaminamos tabletės pagal tokį receptą:

- 1 pavyzdžio produktas	50 mg
- pagrindas (talkas, amidonas, magnio stearatas)	
Q.S. tabletei iki	120 mg

Išradimo produktų farmakologinis tyrimas

1. Išradimo junginių sugebėjimo suardyti vitronektino/vitronektino receptoriaus ($\alpha_v\beta_3$) ryšį tyrimas

MaxiSorp 96 duobučių plokštelės padengiamos per naktį 4 °C temperatūroje 100 µl žmogaus vitronektino (žr. Yatohgo et al. Cell., Structure and fraction 13: 281-292 (1988)), kurio koncentracija 2 µg/ml (praskiestas dengimo buferiu).

Kitą dieną iš duobučių išpilamas skystis ir ligandai (vitronektinas) fiksuojami (žr. fiksavimo buferį) 1 val. kambario temperatūroje švelniai maišant.

Duobutės plaunamos šešis kartus (žr. plovimo buferį), po to į duobutes iš eilės įpilama:

- 40 µl inkubavimo buferio,
- 10 µl tiriamojo produkto tam tikro praskiedimo tirpalo (produktai skiedžiami DMSO-H₂O 50/50 mišiniu),
- 50 µl žmogaus $\alpha_v\beta_3$ receptoriaus (žr. Pytela et al. Methods Enzymol. (1987) 144:475) (praskiestas inkubavimo buferiu, praskiedimas suderintas su receptoriaus kiekiu ir su ligando kiekiu).

Ligandas, žmogaus $\alpha_v\beta_3$ receptorius ir tiriamieji produktai inkubuojami 3 val kambario temperatūroje švelniai maišant.

Duobutės vėl plaunamos šešis kartus, po to 2 val. kambario temperatūroje inkubuojamos švelniai maišant su 100 µl antikūno 4B12-HRP - anti-receptoriaus konjuguoto su peroksidaze (antikūnas 4B12-HRP praskiestas inkubavimo buferiu. Praskiedimas suderintas su receptoriaus kiekiu).

Prieš matuojant ligando-receptoriaus susirišimą, atliekamą peroksidazės išryškinimo rinkinio pagalba (TMB Microwell Peroxidase Substrats System Kirkegaard: kat. Nr. 50-76-00), duobutės vėl plaunamos šešis kartus.

Šiame rinkinyje yra substrato flakonas A (0,4 g/l 3,3',5,5'-tetrametilbenzidino) ir flakonas B (0,02 % H₂O₂ citrato/citrinos rūgšties buferyje). Prieš pat bandymą A tūris sumaišomas su B tūriu, po to reakcijos mišinys išpilstomas po 100 µl/duobutei. Fermentinė reakcija vitronektinui/ $\alpha_v\beta_3$ išryškėja per 12 min., po to ji stabdoma pridodant 100 µl 1M fosfato rūgšties.

Optinis tankis matuojamas esant 450 nm bangos ilgiui.

Buferiai

- padengimo buferis: 0,05M karbonatas, NaOH pH 9,6
- fiksavimo buferis: PBS, turintis 0,5 % BSA (pH 7,4)
- plovimo buferis: PBS, turintis 0,05 % Tween 20 (pH 7,4)
- inkubavimo buferis:
 - . 50 mM TRIS pH 7,4
 - . 0,5 % BSA
 - . 0,05 % Tween 20
 - . 1 mM $MnCl_2$
 - . 50 μM $CaCl_2$
 - . 50 μM $MgCl_2$
 - . 100 mM NaCl.

Rezultatų išraiška

Braižomos tokios kreivės: žmogaus vitronektino susirišimo procentų priklausomybė nuo kiekvieno tirtojo produkto koncentracijos logaritmo.

Kiekvienam produktui nustatoma IC_{50} pagal formulę:

$$IC_{50} = (BO - Bmin)/2$$

BO = susirišimo maksimumas nesant produkto,

Bmin = susirišimo minimumas, esant didžiausiai produkto koncentracijai.

2. Pelių kaukolės testas

Principas

^{45}Ca ($CaCl_2$) žymės dozės įšvirkštimas nėščioms pelių patelėms, po to kaulų rezorbcijos tyrimas, matuojant ^{45}Ca išsilaisvinimą pagal naujagimių kaukolės skliautą.

Tikslas

Molekulės poveikio į kaulų rezorbciją nustatymas, tiriant *ex-vivo*.

Produktai

1) Tiriamasis produktas

Skiediklis: DMSO, H₂O/BSA (0,1 %).

Dozė: kintamos (skryningui 10 μM).

2) Kontrolės produktai:

Echistatinas (kat. Nr. H-9010-BACHEM)

Skiediklis: H₂O/BSA

Dozė: 10 μM.

3) Radioaktyvi žymė:

⁴⁵Ca vandeninio CaCl₂ pavidalu (kat. Nr. CES3 AMERSHAM arba NEZ-013 NEN).

Skiediklis: fiziologinis serumas

Dozė: 25 μCi/pelei/0,4 ml

Kultūrinė terpė

CMLR 1066 su fenolio raudonuoju (kat. Nr. 041-01535 M/GIBCO), į kurią pridėta 0,1 % BSA ir penicilino/streptomicino.

Metodika

1) ⁴⁵Ca suleidimas nėščioms pelėms (OF1, linija: Swiss)

a) žymėto tirpalo pagaminimas:

190 μl pradinio kalcio tirpalo, turinčio 2 mCi/ml, įpilama į 6 ml fiziologinio serumo.

b) suleidimas:

17-ją nėštumo dieną pelės intraveniniu būdu gauna 400 μl šio tirpalo, imant 25 μCi/ml/pelei.

2) Audinio (kaukolės skliautas (kaukolė)) mėginio paėmimas

Praėjus šešioms dienoms po gimimo, naujagimiams nupjaunamos galvos, po to galva rekuperuojama ir oda perpjaunama nuo pakaušio iki kaktos. Kaukolės skliauto mėginiai gaunami, padalinant kaukolę žirkklėmis ir prakalu į dvi visiškai vienodas kaukolės puses (vieną kairiąją ir vieną dešiniąją) viršugalvio kauluose. Viena dalis bus skiriama kontrolei, o kita bus naudojama išradimo produktui tirti.

3) "Plovimo" fazė

Kiekviena kaukolės pusė padedama į 24 duobučių ploštelės duobutę, turinčią 1 ml terpės, ant polietileninio ir 100 μm nilekso padėklo, kad būtų išvengiama kontakto su duobutės dugnu.

Po 24 val. polietileniniai padėklai su kaukolėmis perkeliama į naujas 24 duobučių ploštelės duobutes, kuriose yra 1 ml šviežios terpės ir tiriamųjų

produktų arba jų tirpiklių. Į kiekvieną duobutę įpilama po 200 μ l pirmųjų plokštelių terpės ir atliekamas pirmasis radioaktyvumo skaičiavimas (A reikšmė).

Šis terpės pakeitimas leidžia eliminuoti visus mechaninius stresus, surištus su mėginių paėmimu.

4) "Rezorbcijos" fazė

Praėjus 48 val. po audinių kontaktavimo pradžios su tiriamaisiais produktais, į kiekvieną duobutę įpilama po 200 μ l mėginio ir skaičiuojama (B reikšmė), norint nustatyti išsiskyrusio į terpę ^{45}Ca kiekį per minėtą rezorbcijos fazę.

Po to kaukolė pilnai demineralizuojama 1 ml 5 % trichloracto rūgšties ir po suardymo vėl paimama po 200 μ l mėginio ir skaičiuojama, norint nustatyti likusio kauluose kalcio kiekį (C reikšmė).

Rezultatų išraiška

Skaičiuojamas kaulų rezorbcijos % kiekvienai kaukolės pusei (kiekvienai duobutei) tokiu būdu:

$$\text{kaulų rezorbcijos \%} = \text{ipm B} / \text{ipm (A+B+C)} \times 100.$$

Suma ipm A+B+C reiškia ^{45}Ca kiekį, kuris buvo įsiterpęs į kiekvieną kaulo gabaliuką mėginio paėmimo dieną.

Norint išmatuoti produkto efektą, kiekvienam taškui skaičiuojamas kiekvienos duobutės su produktu ir atitinkamos kontrolinės duobutės kaulų rezorbcijos procentų santykis. Gauta reikšmė vadinama rezorbcijos rodikliu ir yra tarp 0 ir 1, jeigu produktas inhibuoja kaulų rezorbciją, ir yra >1 , jeigu produktas skatina kaulų rezorbciją. Tada imamas kiekvieno produkto 6 rodiklių (kadangi yra 6 taškai grupei) vidurkis, kuris duoda produkto rodiklį. Jeigu šį rodiklį atimti iš 1, gaunama produkto inhibavimo geba, kuri gali būti išreikšta procentais.

Be to, buvo atliktas statistinis testas (Stjudento T-testas), lyginant atskirų rezorbcijos rodiklių taškus.

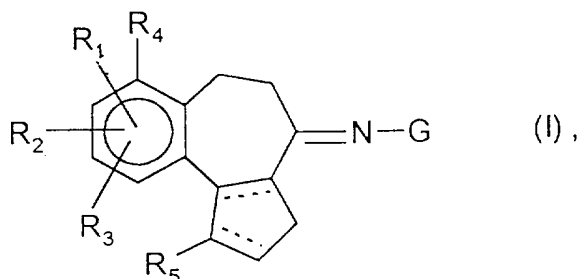
REZULTATAI:

Payzdžiai	Vn/VR ($\alpha_v\beta_3$) susirišimo	Pelių kaukolės % inhibicija,
-----------	--	------------------------------

	konkurencijos testas IC ₅₀ , μM	esant 10 μM
2	0,45	19
3	2,1	-
6	0,11	7,5
8	2,79	-
10	0,8	8
11	0,05	7
22	2,36	-
12	0,35	12
14	0,75	14
24	0,03	18
20	0,079	11
21	0,037	-
25	0,013	26
26	0,006	30
27	0,170	39
28	0,015	27
29	0,028	18
31	0,055	20
32	0,035	-

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai, kurių bendroji formulė (I):



kurioje

R_1 reiškia $-C\equiv C-[A]-[B]-COR_6$, $-CH=CH-[A]-[B]-COR_6$, $-(CH_2)_2-[A]-[B]-COR_6$,

$-O-[A]-[B]-COR_6$, $-CH_2CO-[A]-[B]-COR_6$ grupes, kuriose $[A]$ reiškia

- arba divalentį linijinės arba šakotosios grandinės, sotų arba nesotų angliavandenilio radikalą, turintį 1-12 anglies atomų, ir 1-6 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, azoto arba sieros,

- arba divalentį linijinio arba šakotojo, sotaus arba nesotaus aciklinio angliavandenilio radikalą, turintį 1-12 anglies atomų,

$[B]$ reiškia fenilo radikalą, $CH(Z)$ radikalą arba viengubą jungtį,

Z reiškia vandenilio atomą, $(D)_{0-6}-NRaRb$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-NH-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO-NH-Rc$, $(D)_{0-6}-CO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-CO-Rc$ arba $(D)_{0-6}-Rc$ grupes, kuriose $(D)_{0-6}$ yra divalentis linijinio arba šakotojo, sotaus arba nesotaus aciklinio angliavandenilio radikalas, turintis 0-6 anglies atomus,

Ra , Rb ir Rc reiškia vandenilio atomą, $(CH_2)_{0-3}-Ar$ radikalą, kuriame Ar reiškia karbociklinio arilo grupę, turinčią 6-18 anglies atomų, $(CH_2)_{0-3}-Het$ radikalą, kuriame Het reiškia aromatinio arba nearomatiniio, sotaus arba nesotaus heterociklo radikalą, turintį 1-9 anglies atomus ir 1-5 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, azoto arba sieros, $(CH_2)_{0-3}-Alk$ radikalą, kuriame Alk reiškia nearomatiniio, linijinės arba šakotosios grandinės arba ciklinio, sotaus arba nesotaus angliavandenilio radikalą, turintį 1-12 anglies atomų, ir Het , Ar ir Alk gali būti arba nebūti pakaitų,

arba R_a ir R_b kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, reiškia aromatinį arba nearomatinį, sotų arba nesotų azotą turintį heterociklą, kuriame gali būti vienas arba daugiau heteroatomų, pasirinktų iš deguonies, azoto arba sieros, ir šiame radikale gali būti arba nebūti pakaitų,

- R_6 reiškia hidroksilo radikalą, $O-Alk$, $O-Ar$, NH_2 , $NH-Alk$, $N(Alk)_2$ radikalus arba L- arba D-aminorūgšties liekaną, kur Alk ir Ar yra tokie kaip apibūdinta aukščiau, ir juose gali būti arba nebūti pakaitų,

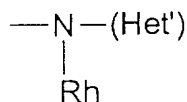
- R_2 ir R_3 , vienodi arba skirtingi, reiškia arba vandenilio atomą, hidroksilo radikalą, $O-Alk$ radikalą arba $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ radikalą, kur Alk ir Ar yra tokie kaip apibūdinta aukščiau, arba R_2 ir R_3 kartu sudaro $-O-(CRdRe)_n-O-$ tipo ciklą, kuriame n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5, Rd ir Re , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, alkilo radikalą, turintį 1-6 anglies atomus, arba fenilo radikalą,

- R_4 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, hidroksilo grupę, aminogrupę, nitrogrupę, cianogrupę, CF_3 , acilą arba aciloksigrupę, turinčią 1-12 anglies atomų alkilą, alkenilą, alkinilą, alkiltiogrupę, alkoksigrupę, alkilaminogrupę, dialkilaminogrupę, dialkilaminoalkilą, dialkilaminoalkiloksigrupę, kurių alkilo dalyje yra 1-6 anglies atomai,

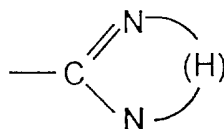
- R_5 reiškia vandenilio atomą, hidroksilo radikalą, halogeno atomą, $O-Alk$ radikalą arba $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ radikalą, kur Alk ir Ar yra tokie kaip apibūdinta aukščiau,

- G reiškia

arba radikalą, kurio formulė $G1$



kurioje Rh yra vandenilio atomas arba aukščiau apibūdintas (Alk), o (Het') yra heterociklas, kurio bendroji formulė:



kurioje (H) su $N=C-NH-$ dalimi sudaro aromatinio arba nearomatinio, mono- arba biciklinio, sotaus arba nesotaus heterociklo liekaną, turinčią 1-9 anglies

atomus ir 2-5 heteroatomus, pasirinktus iš deguonies, azoto arba sieros, ir šiame radikale gali būti arba nebūti pakaitų,

- arba NRaRb radikala (G2 radikala), kuriame Ra ir Rb yra tokie kaip apibūdinta aukščiau,

- arba (Het) radikala (G3 radikala), kuris yra toks kaip apibūdinta aukščiau,

- arba -NRh-C(=X)-NHRc radikala (G4 radikala), kuriame X yra sieros atomas, deguonies atomas arba NH, o Rh ir Rc yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau,

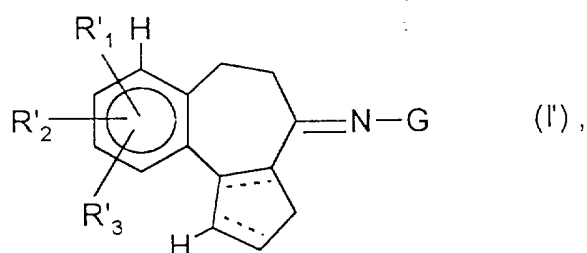
- arba -NRh-SO₂Rc radikala (G5 radikala), kuriame Rh ir Rc yra tokie kaip apibūdinta aukščiau,

punktų linija reiškia galimą antrą jungtį,

R₁, R₂ ir R₃ gali būti triciklo 8-, 9- arba 10-je padėtyje,

o taip pat ir jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei esteriai.

2. (I) bendrosios formulės junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad jų bendroji formulė (I'):



kurioje

R'₁ reiškia -C≡C-[A']-[B']-COR'₆, -CH=CH-[A']-[B']-COR'₆,

-(CH₂)₂-[A']-[B']-COR'₆, -O-[A']-[B']-COR'₆, -CH₂CO-[A']-[B']-COR'₆ grupes,

-[A']- reiškia divalentį alkileną, alkenileną arba alkinileną, turinčius 1-6 anglies atomus,

[B'] reiškia CH(Z') radikala arba viengubą jungtį,

Z' reiškia vandenilio atomą, (CH₂)₀₋₆-NRaRb, (CH₂)₀₋₆-NH-SO₂-Rc,

(CH₂)₀₋₆-NH-CO₂-Rc, (CH₂)₀₋₆-NH-CO-Rc, (CH₂)₀₋₆-NH-SO₂-NH-Rc,

(CH₂)₀₋₆-NH-CO-NH-Rc, (CH₂)₀₋₆-CO₂-Rc, (CH₂)₀₋₆-SO₂-Rc, (CH₂)₀₋₆-CO-Rc

arba (CH₂)₀₋₆-Rc grupes, kuriose Ra, Rb ir Rc yra tokios kaip apibūdinta 1 punkte, R'₆ yra OH radikalas, aminogrupė arba alkoksigrupė, turinti 1-8 anglies atomus, kurioje kaip pakaitai gali būti vienas arba daugiau radikalų,

pasirinktų iš hidroksilo, aminogrupės, fenilalkilaminogrupės arba dialkilaminogrupės,

R'_2 ir R'_3 reiškia vandenilio atomą arba metoksigrupę, o

G yra toks, kaip apibūdinta 1 punkte,

punktyrinės linijos reiškia galimą antrą jungtį,

o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

3. (I) bendrosios formulės junginiai pagal 1 arba 2 punktą, besiskiriantys tuo, kad juose R_6 reiškia $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-(CH_2)_2NH_2$, $-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $-NH_2$ arba

$-O-(CH_2)_2$ -fenilas grupės, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

4. (I) bendrosios formulės junginiai pagal 1, 2 arba 3 punktą, besiskiriantys tuo, kad juose R_1 reiškia $O-(CH_2)_{0-6}-CH(Z')-COOH$ arba

$-(CH_2)_{0-7}-CH(Z')-COOH$ grupės, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

5. (I) bendrosios formulės junginiai pagal bet kurį iš 1-4 punktų, besiskiriantys tuo, kad juose (Z') yra vandenilio atomas, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

6. (I) bendrosios formulės junginiai pagal bet kurį iš 1-4 punktų, besiskiriantys tuo, kad juose (Z') yra $(CH_2)_{0-6}-NH-CO_2-R_c$ arba $(CH_2)_{0-6}-NHR_b$ grupės, kuriose R_b ir R_c yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

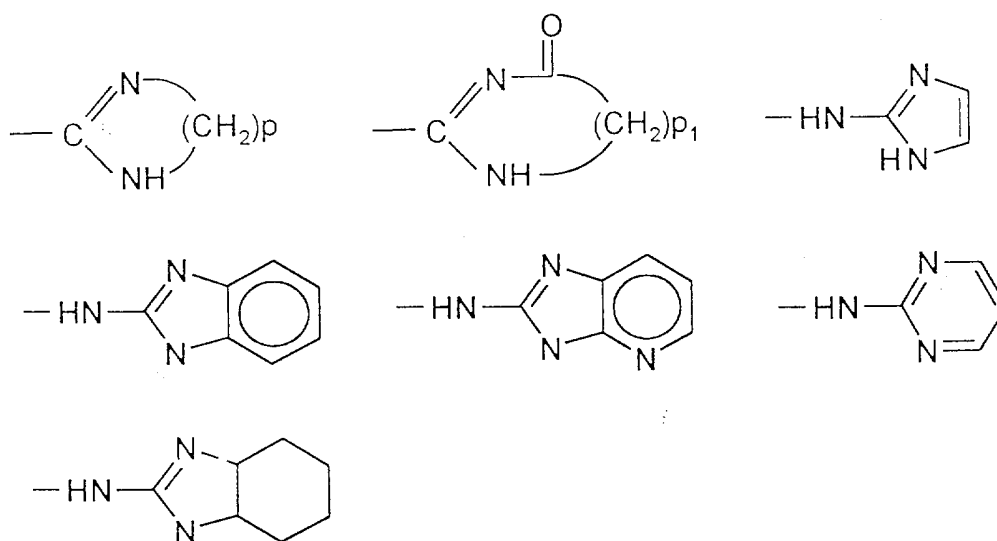
7. (I) bendrosios formulės junginiai pagal 6 punktą, besiskiriantys tuo, kad juose R_b ir R_c yra $(CH_2)_{0-3}-Ar$ arba $(CH_2)_{0-3}-Alk$ grupės, kuriose Ar ir Alk yra tokie kaip apibūdinta 1 punkte, ir juose gali būti arba nebūti pakaitų, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

8. (I) bendrosios formulės junginiai pagal bet kurį iš 1-7 punktų, besiskiriantys tuo, kad juose G yra G4 grupė, kurios bendroji formulė $-NH-C(=NH)-NHR_c$, ir R_c yra toks kaip apibūdinta 1 punkte, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

9. (I) bendrosios formulės junginiai pagal 8 punktą, besiskiriantys tuo, kad juose Rc yra vandenilio atomas, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

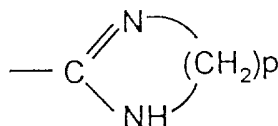
10. (I) bendrosios formulės junginiai pagal bet kurį iš 1-7 punktų, besiskiriantys tuo, kad juose G yra -NH-(Het') grupė, kurioje (Het') yra toks kaip apibūdinta 1 punkte.

11. (I) bendrosios formulės junginiai pagal 10 punktą, besiskiriantys tuo, kad juose G reiškia tokius heterociklus:



kur p yra sveikas skaičius lygus 2, 3 arba 4; šiuose heterocikluose yra arba nėra pakaitų, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

12. (I) bendrosios formulės junginiai pagal 10 arba 11 punktą, besiskiriantys tuo, kad juose G yra:



grupė, kur p yra sveikas skaičius lygus 2, 3 arba 4, o taip pat jų adityvinės druskos su rūgštimis ir bazėmis bei jų esteriai.

13. (I) bendrosios formulės junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad jų pavadinimai yra tokie:

4-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,

5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-8,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-9-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

6-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)heksano rūgštis,

7-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)heptano rūgštis,

5-((9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgšties etilo esterio hydrochloridas,

4-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-8,9-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-10-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,

5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-8,9-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-10-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

5-((4-(((amino)karbonil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

5-((4-(((amino)tiokarbonil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgštis,

4-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-8,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-9-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,

6-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)heksano rūgštis,

5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)-3,3-dimetil-4-oksopentano rūgštis,

5-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)-3,3-dimetil-4-oksopentano rūgštis,

5-((4-((aminoiminometil)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)pentano rūgšties hydrochloridas,

4-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,

5-((8-((aminoiminometil)hidrazono)-6,7,8,9,10,11-heksahidro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioksol-4-il)oksi)pentano rūgštis,

5-((8-((aminoiminometil)hidrazono)-2,2-difenil-6,7,8,9,10,11-heksahidro-azuleno(4,5-e)-(1,3)-benzodioksol-4-il)oksi)pentano rūgštis,

4-((9,10-dimetoksi-4-((1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)hidrazono)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,

2-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)etano rūgštis,

3-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)propano rūgštis,

4-((4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil)oksi)butano rūgštis,

O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz[e]azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas,

O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz[e]azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas,

O-[4-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-pirimidinil)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz[e]azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas,

O-(9,10-dimetoksi)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)hidrazono]-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserino 2,3-dihidroksipropilo esteris,

O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[(8-chinolinil)sulfonil]-DL-homoserinas,

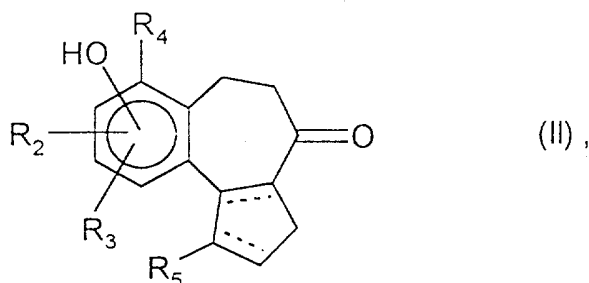
O-[4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]-N-[[3-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]propoksi]karbonil]-DL-homoserino monohidrochloridas,

5-[[4-[(4,5-dihidro-4-okso-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil]oksi]pentano rūgštis,

O-[9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il)hidrazono]-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas,

O-[9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-1H-benzimidazol-2-il)hidrazono]-8-benz(e)azulenil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserinas.

14. (I) bendrosios formulės junginių, apibūdintų 1 punkte, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad junginį, kurio formulė (II):



kurioje R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 yra tokie kaip apibūdinta 1 punkte, išskyrus hidroksilą, veikia

arba junginiu, kurio formulė (F1)



esant bazei,

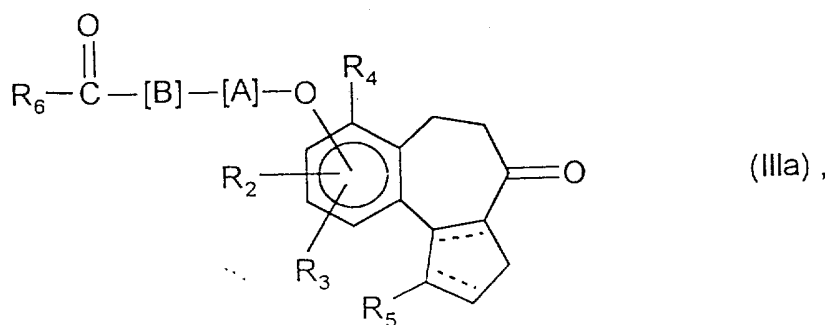
arba junginiu, kurio formulė (F'1):



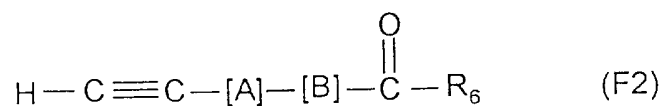
esant fosfinui ir dietilo azodikarboksilatui,

kur Hal yra halogeno atomas, [A], [B] ir R_6 yra tokie kaip aprašyta aukščiau,

[B] taip pat gali būti $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{NH}-\text{P} \end{array}$ grupė, kur P yra aminogrupę blokuojanti grupė, susidarant junginiui, kurio formulė (IIIa):

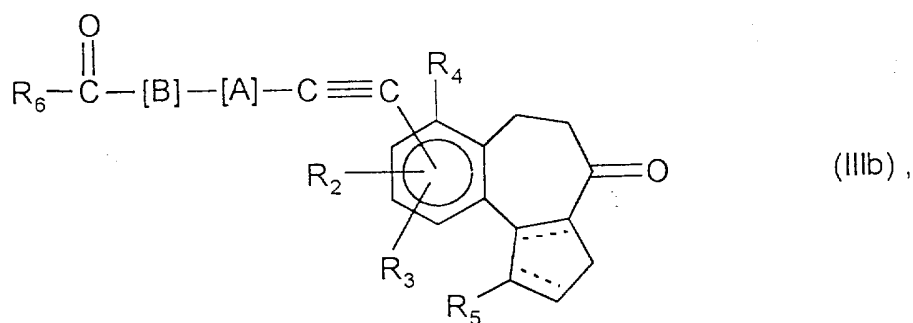


arba aktyvuoja grupę, po to veikia junginiu, kurio formulė (F2):



esant katalizatoriui,

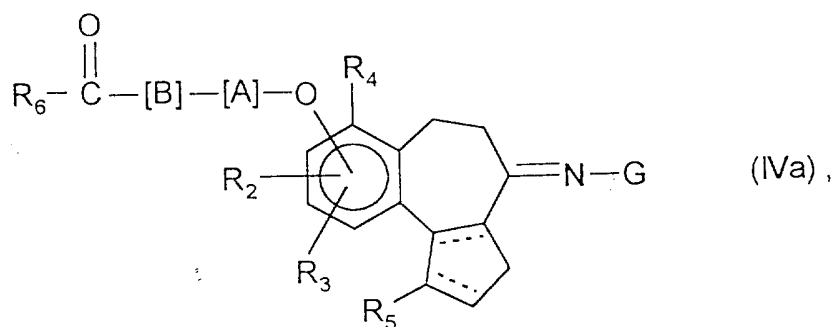
susidarant junginiui, kurio formulė (IIlb):

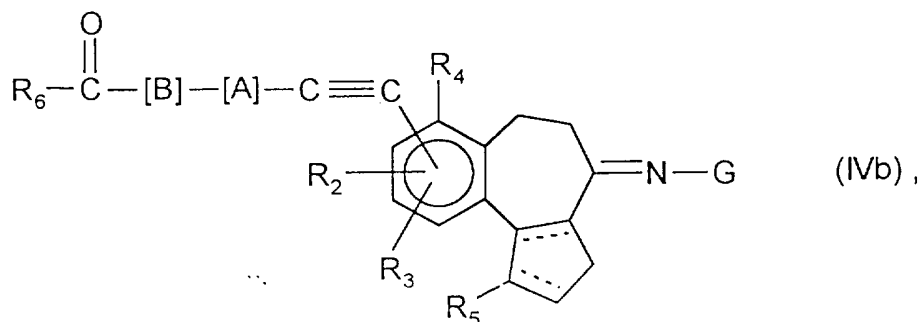


po to (IIIa) ir (IIIb) formulių junginius veikia junginiu, kurio formulė (F3):



kurioje G yra toks kaip apibūdinta 1 punkte, ir gauna junginius, kurių formulės (IVa) ir (IVb), atitinkančius tam tikrus (I) formulės produktus:





kuriuos po to, esant reikalui, tam tikra tvarka veikia vienu arba daugiau tokių reagentų:

baze arba rūgštimi, norint suskaldyti esterį ir gauti atitinkamą rūgštį,

redukcijos agentu, tinkančiu daliai arba pilnai nesočių jungčių redukcijai,

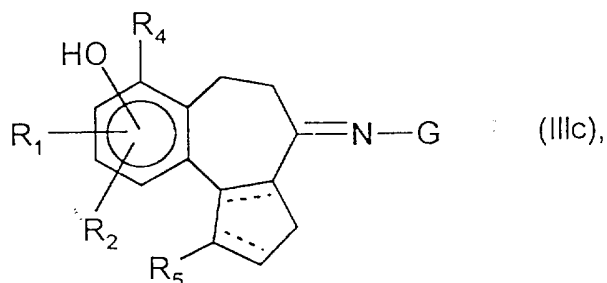
agentu, hidratuojančiu trigubą jungtį,

dealkilinimo agentu,

NH-P grupės, esančios beta-padėtyje CO-R₆ grupės atžvilgiu, kai [B] reiškia CH-NHP, deblokavimo agentu,

įveda NH-SO₂R_c, NH-CO₂R_c, NHCOR_c, NH-SO₂-NHR_c, NH-CO-NHR_c grupes, išeinant iš atitinkamos aminogrupės, esančios beta-padėtyje CO-R₆ grupės atžvilgiu, ir gauna atitinkamus (I) formulės junginius, kuriuos, reikalui esant, veikia rūgštimi arba baze, norint gauti atitinkamas druskas, arba veikia esterinimo agentu, norint gauti atitinkamus esterius.

15. (I) bendrosios formulės junginių, apibūdintų 1 punkte, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad junginį, kurio formulė (II), iš pradžių veikia (F3) formulės junginiu, susidarant junginiui, kurio formulė (IIIc):

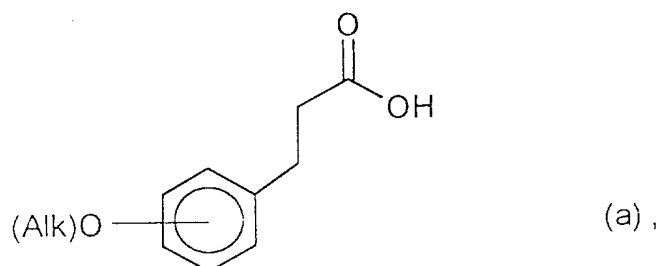


kurį paskui po G blokavimo (jeigu reikia) veikia junginiu, kurio formulė (F1), (F'1) arba (F2), po G deblokavimo (jeigu reikia) gaunant atitinkamus (IVa) ir (IVb) formulių produktus, su kuriais po to, jeigu reikia, vykdo įvairias

reakcijos, tokias kaip apibūdinta 14 punkte; (II), (F1), (F'1), (F2), (F3), IVa) ir (IVb) formulių junginiai yra tokie, kaip apibūdinta 14 punkte.

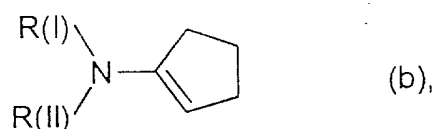
16. (II) bendrosios formulės junginių, apibūdintų 14 punkte, kuriuose R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 yra vandenilio atomai, o OH yra 8-, 9- arba 10-je padėtyje, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad

(i) junginį, kurio formulė (a):

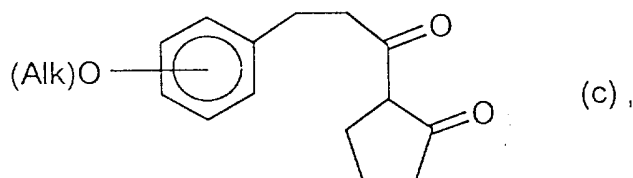


kurioje O-(Alk) yra meta- arba para-padėtyje alkilkarboksigrupės atžvilgiu, (Alk) yra toks kaip apibūdinta 1 punkte, veikia halogeninimo agentu, susidarant atitinkamam acilhalogenidui,

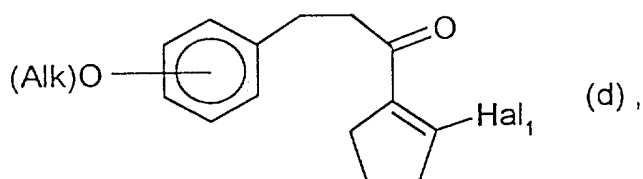
(ii) kurį veikia reagentu, kurio formulė (b):



kuriame R(I) ir R(II), vienodi arba skirtingi, reiškia alkilo grupę, turinčią 1-6 anglies atomus, arba R(I) ir R(II) kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, reiškia 5- arba 6-narį, sotų arba nesotų heterociklą, kuriame gali būti kitas heteroatomas, pasirinktas iš O ir N, ir gauna junginį, kurio formulė (c):

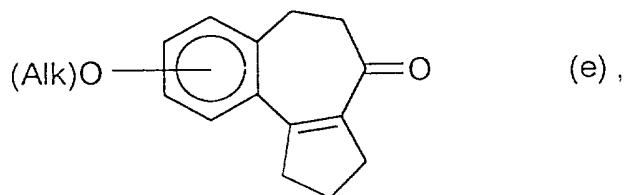


(iii) kurį veikia halogeninimo agentu, susidarant junginiui, kurio formulė (d):

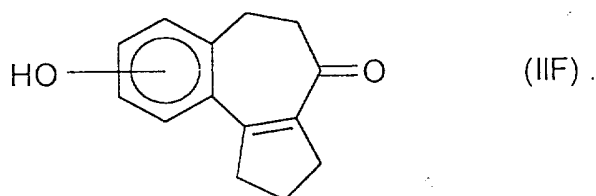


kurioje Hal₁ reiškia halogeno atomą,

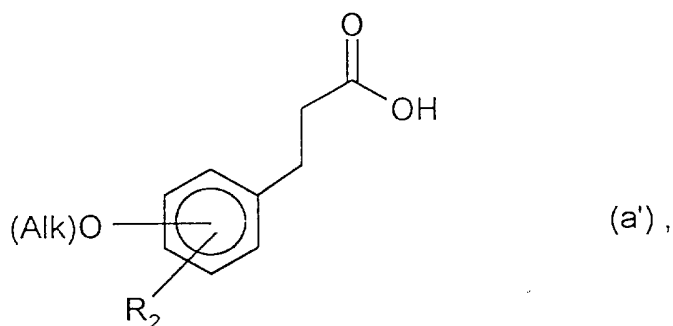
(iv) kurį veikia Liuiso rūgštimi, susidarant junginiui, kurio formulė (e):



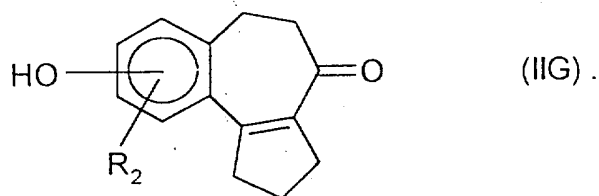
(v) kurį veikia dealkilinimo reagentu, ir pagaliau gauna (IIF) formulės produktą, atitinkantį laukiamą monopakeistą (II) formulės produktą:



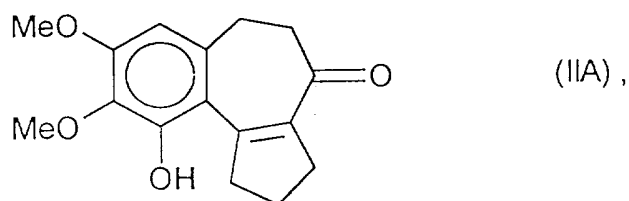
17. (II) bendrosios formulės junginių, apibūdintų 14 punkte, kuriuose R₂ yra arba O-(Alk) grupė, arba O-(CH₂)_{0.3}-Ar grupė, o R₃, R₄ ir R₅ yra vandenilio atomai, OH ir R₂ yra 8-, 9- arba 10-je padėtyje, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad su junginiu, kurio formulė (a'):



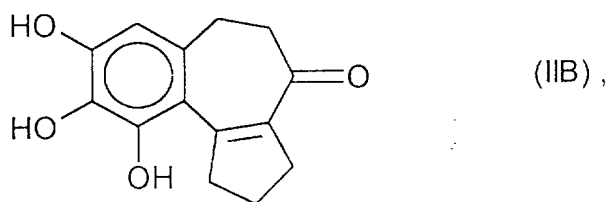
kurioje R₂ ir O-(Alk) yra meta- arba para-padėtyje alkilkarboksigrupės atžvilgiu, atlieka paeiliui (i), (ii), (iii), (iv) ir (v) reakcijas ir gauna (IIG) formulės produktą, atitinkantį laukiamą dipakeistą (II) formulės produktą:



18. (II) bendrosios formulės junginių, apibūdintų 14 punkte, kuriuose R_2 ir R_3 reiškia $O-(Alk)$ arba $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ grupes, R_4 ir R_5 yra vandenilio atomai, o OH yra 9-je padėtyje, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad junginį, kurio formulė (IIA):

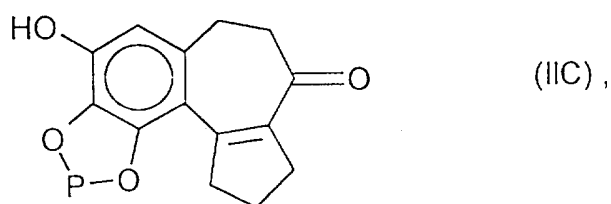


veikia dealkilinimo reagentu ir gauna junginį, kurio formulė (IIB):



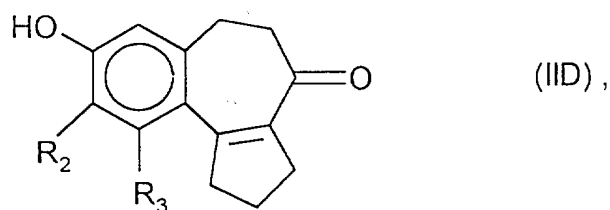
kurį veikia:

arba diolių blokavimo reagentu šarminėje terpėje, selektyviai susidarant produktui, kurio formulė (IIC):

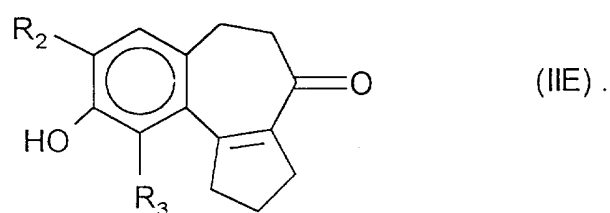


kurioje P yra diolių blokavimo reagento liekana,

kurį po to veikia paeiliui fenolio blokavimo reagentu, diolių deblokavimo reagentu, alkilavimo agentu ir po to fenolio deblokavimo reagentu, ir gauna (IID) formulės junginį, atitinkantį (II) formulės tripakeistą produktą su OH grupe 8-je padėtyje:



arba veikia paeiliui fenolio blokavimo agentu, alkilinio agentu, paskui deblokavimo agentu, ir gauna (IIE) formulės junginį, atitinkantį (II) formulės tripakeistą produktą su OH grupe 9-je padėtyje:



19. (I) formulės junginiai pagal bet kurį iš 1-12 punktų, bei jų farmaciškai tinkamos adityvinės druskos ir jų esteriai kaip vaistai.

20. (I) formulės junginiai pagal 13 punktą kaip vaistai.

21. Farmacinės kompozicijos, besiskiriančios tuo, kad jose kaip veiklioji medžiaga yra bent vienas iš vaistų pagal 19 arba 20 punktą.

22. Junginiai, kurių bendrosios formulės (IIIa), (IIIb), (IIIc) ir (II), apibūdinti 14-18 punktuose, išskyrus (IIc), 2,3,5,6-tetrahidro-9,10-dimetoksi-8-hidroksi-benz(e)azulen-4(1H)-oną ir 2,3,5,6-tetrahidro-8,9-dimetoksi-10-hidroksi-benz(e)azulen-4(1H)-oną, kaip nauji tarpiniai produktai.