

(19)



(10) **LT 4921 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4921**

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/41**
A61K 31/4164
A61K 31/4178
A61K 31/4196
A61K 31/4245
C07D233/54
C07D233/56
C07D233/60
C07D233/68
C07D249/12
C07D263/30
C07D263/34
C07D403/00

(21) Paraiškos numeris: **2001 092**

(22) Paraiškos padavimo data: **2001 09 25**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 02 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2002 06 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/07417**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 03 20**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 09 25**

(30) Prioritetas: **60127745, 1999 04 05, US**

(72) Išradėjas:

Jeffrey A. ROBL, US
Richard B. SULSKY, US
David R. MAGNIN, US

(73) Patent savininkas:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Lawrenceville-Princeton Road,
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Gedimino pr. 45-6, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Bifeniliniai heterocikliniai aP2 inhibitoriai ir jų panaudojimas

(57) Referatas:

Pateikti aP2 inhibuojantys bifeniliniai heterociklai, skirti panaudoti diabeto ir giminingų ligų, ypač II tipo diabeto, gydymui, panaudojant tokį aP2 inhibitorių arba tokio aP2 inhibitoriaus ir kito priešdiabetinio agento, tokio kaip metforminas, gliburidas, troglitazonas ir/arba insulinas, derinį.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su bifenilus turinčiais heterociklais, kurie yra aP2 inhibitoriai, ir tokius bifenilus turinčių heterociklų, vieno arba derinyje su vieno arba daugiau tipų priešdiabetinių agentų, panaudojimu diabeto, ypač II tipo diabeto, bei hiperglikemijos, hiperinsulinemijos, nutukimo, X sindromo, diabetinių komplikacijų, aterosklerozės ir giminingų ligų bei kitų chroniškų uždegiminių ir autoimuninių/uždegiminių ligų gydymui.

Išradimo prielaidos

Riebalų rūgštis rišantys baltymai (FABPs) yra maži citoplazminiai baltymai, kurie jungiasi su riebalų rūgštimis, tokiomis kaip oleino rūgštys, kurios yra svarbūs metaboliniai "degalai" ir ląsteliniai reguliatoriai. Riebalų rūgščių metabolizmo reguliavimo sutrikimas riebaliniame audinyje yra svarbi rezistentiškumo insulinui ir perėjimo iš nutukimo į nepriklausantį nuo insulino cukrinį diabetą (NIDDM arba II tipo diabetas) ypatybė.

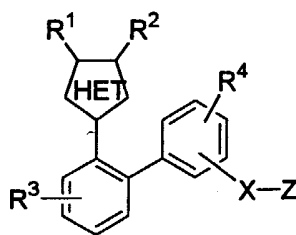
aP2 (adipocitų riebalus rišantis baltymas) – apstus 14,6 kDa citozolinis adipocitų baltymas ir vienas iš homologinių viduląstelių riebalų rūgštis rišančių baltymų (FABPs) šeimos – dalyvauja riebalų rūgščių transporto adipocituose reguliavime ir yra riebalų rūgščių flukso riebaliniame audinyje mediatorius. G.S. Hotamisligil et al. "Uncoupling of Obesity from Insulin Resistance Through a Targeted Mutation in aP2, the Adipocyte Fatty Acid Binding Protein", Science, Vol. 274, Nov. 22, 1996, pp. 1377-1379 praneša, kad aP2 deficitą turinčios pelės, laikomos labai daug riebalų turinčios dietos sąlygomis, įgauna dietinį nutukimą, bet, skirtingai nuo panašią dietą gavusių kontrolinių pelių, joms neatsiranda rezistentiškumo insulinui arba diabeto. Hotamisligil et al. daro išvadą, "ap2 yra pagrindinis faktorius kelyje, kuris riša nutukimą su rezistentiškumu insulinui" (Abstract, page 1377).

DIALOG ALERT DBDR928, datuotame 1997 m. sausio 2 d., Pharmaprojects No. 5149 (Knight-Ridder Information) rašoma, kad svarbi vaistų kompanija "naudoja virtualias skryningo metodikas naujiems priešdiabetiniams vaistams identifikuoti". Skelbiama, kad "ši kompanija vykdo skryningą, naudodama aP2 - baltymą, susijusį su adipocitų riebalų rūgštis rišančiu baltymu".

JAV paraiškoje ser. Nr. 60/100,677, užregistruotoje 1998 m rugsėjo 17 d. (patikėtinio byla LA24*) aprašomas diabeto gydymo būdas, naudojant aP2 inhibitorių.

Išradimo aprašymas

Šiame išradime yra pateikiami bifenilą turintys heterocikliniai junginiai, kurie turi struktūrą



kurioje

R^1 ir R^2 yra tokie patys arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš H, alkilo, cikloalkilo, cikloalkenilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, aralkilo, cikloheteroalkilo ir cikloheteroalkilalkilo;

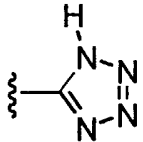
R^3 yra pasirinktas iš vandenilio, halogeno, alkilo, alkenilo, alkinilo, alkoksigrupės, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, cikloalkenilo, alkilkarbonilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, cikloalkenilalkilo, halogenalkilo, polihalogenalkilo, cianogrupės, nitrogrupės, hidroksilo, aminogrupės, alkanoilo, alkiltiogrupės, alkilsulfonilo, alkoksikarbonilo, alkilaminokarbonilo, alkilkarbonilaminogrupės, alkilkarboniloksigrupės, alkilaminosulfonilo, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, ir visose šiose grupėse, kaip pakaitai prie prieinamų anglies atomų, gali būti 1, 2, 3, 4 arba 5 grupės, pasirinktos iš vandenilio, halogeno, alkilo, polihalogenalkilo, alkoksigrupės, halogenalkoksigrupės, polihalogenalkoksigrupės, alkoksikarbonilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo,

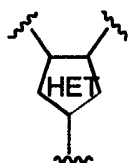
hidroksilo, hidroksialkilo, nitrogrupės, cianogrupės, aminogrupės, pakeistos aminogrupės, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, tiolinės grupės, alkiltiogrupės, alkilkarbonilo, acilo, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, alkinilaminokarbonilo, alkilaminokarbonilo, alkenilaminokarbonilo, alkilkarboniloksigrupės, alkilkarbonilaminogrupės, alkoksikarbonilaminogrupės, alkilsulfonilo, aminosulfinilo, aminosulfonilo, alkilsulfinilo, sulfonamidogrupės arba sulfonilo;

R^4 yra pasirinktas iš vandenilio, halogeno, alkilo, alkenilo, alkinilo, alkoksigrupės, arilo, heteroarilo, arilalkilo, heteroarilalkilo, arilalkenilo, arilalkinilo, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, policikloalkilo, policikloalkilalkilo, cikloalkenilo, cikloalkinilo, alkilkarbonilo, arilkarbonilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, cikloalkenilalkilo, policikloalkenilo, policikloalkenilalkilo, policikloalkinilo, policikloalkinilalkilo, halogenalkilo, polihalogenalkilo, cianogrupės, nitrogrupės, hidroksilo, aminogrupės, alkanoilo, aroilo, alkiltiogrupės, alkilsulfonilo, arilsulfonilo, alkoksikarbonilo, ariloksikarbonilo, alkilaminokarbonilo, arilaminokarbonilo, alkilkarbonilaminogrupės, alkilkarboniloksigrupės, alkilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, ir visose šiose grupėse, kaip pakaitai prie prieinamų anglies atomų, gali būti 1, 2, 3, 4 arba 5 grupės, pasirinktos iš vandenilio, halogeno, alkilo, halogenalkilo, polihalogenalkilo, alkoksigrupės, halogenalkoksigrupės, polihalogenalkoksigrupės, alkoksikarbonilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, arilcikloalkilo, arilalkenilo, arilalkinilo, ariloksigrupės, ariloksialkilo, arilalkoksigrupės, arilazogrupės, heteroariloksogrupės, heteroarilalkilo, heteroarilalkenilo, heteroariloksigrupės, hidroksilo, hidroksialkilo, nitrogrupės, cianogrupės, aminogrupės, pakeistos aminogrupės, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, tiolinės grupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės, heteroariltiogrupės, ariltioalkilo, alkilkarbonilo, arilkarbonilo, acilo, arilaminokarbonilo, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, alkinilaminokarbonilo, alkilaminokarbonilo, alkenilaminokarbonilo, alkilkarboniloksigrupės, arilkarboniloksigrupės, alkilkarbonilaminogrupės, arilkarbonilaminogrupės, alkoksikarbonilaminogrupės, arilsulfinilo, arilsulfinilalkilo, arilsulfonilo, alkilsulfonilo, aminosulfinilo, aminosulfonilo, arilsulfonilaminogrupės, heteroarilkarbonilaminogrupės, heteroarilsulfinilo,

heteroariltiogrupės, heteroarilsulfonilo, alkilsulfonilo, sulfonamidogrupės arba sulfonilo;

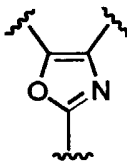
X yra jungtis arba jungianti grupė, pasirinkta iš $(\text{CH}_2)_n$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $\text{S}(\text{CH}_2)_n$, NHCO , $\text{CH}=\text{CH}$, cikloalkileno arba $\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n$, (kur $n = 0-5$, o R^5 yra H, alkilas arba alkanoilas;

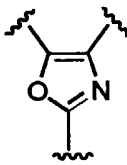
Z yra CO_2H arba  formulės tetrazolas arba jo tautomeras, o



grupė reiškia heterociklinę grupę (įskaitant heteroarilo ir cikloheteroalkilo grupes), geriausia turinčią 5-narį žiedą, ir geriausia turinčią 1-3 heteroatomus žiede, ir joje taip pat gali būti vienas arba du pakaitai, kurie yra alkilas, alkenilas, hidroksialkilas, ketogrupė, karboksialkilas, karboksigrupė, cikloalkilas, alkoksigrupė, formilas, alkanoilas, alkoksialkilas arba alkoksikarboksilas;

su išlygomis, kad (1) $n \neq 0$, kai Z yra CO_2H ir X yra $\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $\text{S}(\text{CH}_2)_n$ arba $\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n$; ir



(2) kai  yra , tada X-Z negali būti -O-žemesnysis alkilenas- CO_2H arba -O-žemesnysis alkilenas- CO_2 alkilas, kai ir R^1 , ir R^2 yra alkilas arba pakaitų turintis arilas, o ir R^3 , ir R^4 yra vandenilis;

įskatant jų farmaciškai primitinas druskas, jų provaisinius esterius ir visus jų stereoizomerus.

Be to, šiame išradime yra pateikiamas I struktūros junginys (kuris inhibuoja αP2), kurio terapiškai efektyvus kiekis skirtas panaudoti paciento (žmogaus), sergančio diabetu, ypač II tipo diabetu, ir giminingomis ligomis, tokiomis kaip rezistentiškumas insulinui, hiperglikemija, hiperinsulinemija, padidintas riebalų rūgščių ir glicerolio kiekis kraujyje, nutukimas, hipertrigliceridemija, X sindromas, diabetinės komplikacijos,

aterosklerozė ir kitos lėtinės uždegiminės ir autoimuninės/uždegiminės ligos, gydymui.

Aukščiau minėtas terminas "lėtinės uždegiminės ir autoimuninės/uždegiminės ligos" apima uždegimines žarnyno ligas, tokias kaip Krono liga ir opinis kolitas, reumatinį artritą, lėtinę obstrukcinę plaučių ligą, emfizemą, sisteminę raudonąją vilkligę ir kitas ligų būkles, įskaitant pažeidimo, nekrozės ir/arba infekcijos sukeltą nesubalansuotą uždegimą, susijusį su per didele makrofagų ir leukocitų stimuliacija ir per dideliu arba nereguliuotu ląstelių mediatorių išlaisvinimu.

Be to, šiame išradime yra pateikiamas aP2 inhibitorius, kurio terapiškai efektyvus kiekis yra skirtas panaudoti paciento (žmogaus), sergančio x lėtinėmis ir autoimuninėmis/uždegiminėmis ligomis, įskaitant uždegimines žarnyno ligas, tokias kaip Krono liga ir opinis kolitas, reumatinį artritą, lėtinę obstrukcinę plaučių ligą, emfizemą, sisteminę raudonąją vilkligę ir kitas ligų būkles, įskaitant pažeidimo, nekrozės ir/arba infekcijos sukeltą nesubalansuotą uždegimą, susijusį su per didele makrofagų ir leukocitų stimuliacija ir per dideliu arba nereguliuotu ląstelių mediatorių išlaisvinimu, gydymui.

Apart I formulės junginių, gydant lėtinis uždegimines ir autoimunines/uždegimines ligas aukščiau minėtu būdu, yra tinkami ir kiti aP2 inhibitoriai, aprašyti JAV paraiškoje, ser. Nr. 09/390,275, užregistruotoje 1999 m. rugsėjo 7 d. (byla LA24a), kuri čia duodama kaip literatūros šaltinis.

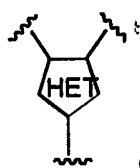
Būklės, ligos ir susirgimai, kolektyviai pavadinti "X sindromas" (taip pat žinomas kaip metabolinis sindromas) yra detalizuoti Johannsson J. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-34 (1997).

Būklės, ligos ir susirgimai, kolektyviai pavadinti "diabeto komplikacijos", apima retinopatiją, neuropatiją ir nefropatiją ir kitas žinomas diabeto komplikacijas.

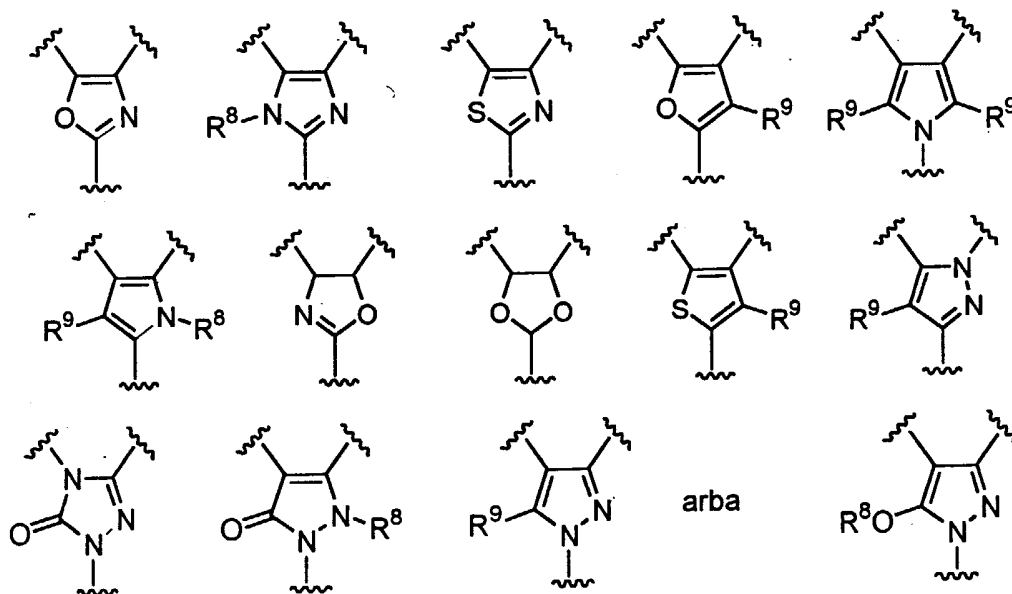
Be to, šiame išradime yra pateikiamas I stuktūrinės formulės junginys ir 1, 2, 3 arba daugiau kitų tipų terapinių agentų derinys, kurių terapiškai efektyvus kiekis yra skirtas panaudoti paciento (žmogaus), sergančio diabetu ir giminingomis ligomis, apibūdintomis aukščiau ir toliau, o taip pat nutukimu, hipertrigliceridemija, X sindromu, diabetinėmis komplikacijomis ir kitomis lėtinėmis bei autoimuninėmis/uždegiminėmis ligomis, gydymui.

Čia naudojamas terminas "kiti terapinių agentų tipai" reiškia vieną arba daugiau priešdiabetinių agentų (kitokių nei I formulės α P2 inhibitoriai), vieną arba daugiau agentų nuo nutukimo, vieną arba daugiau lipidų kiekį mažinančių agentų (įskaitant priešaterosklerozinius agentus), vieną arba daugiau priešhipertenzinių agentų, vieną arba daugiau prieštrombocitinių agentų ir/arba vieną arba daugiau priešinfekcinių agentų.

Aukščiau minėtame šio išradimo būde naudojamas I struktūros junginių ir kito tipo terapinių agentų masių santykis (priklausomai nuo jo vartojimo būdo) bus nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 500:1, geriausia nuo maždaug 0,1:1 iki maždaug 100:1.



grupės pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) čia apibūdintos heteroarilo grupės ir cikloheteroalkilo grupės, bet geriausia, kai jos apima tokias grupes:



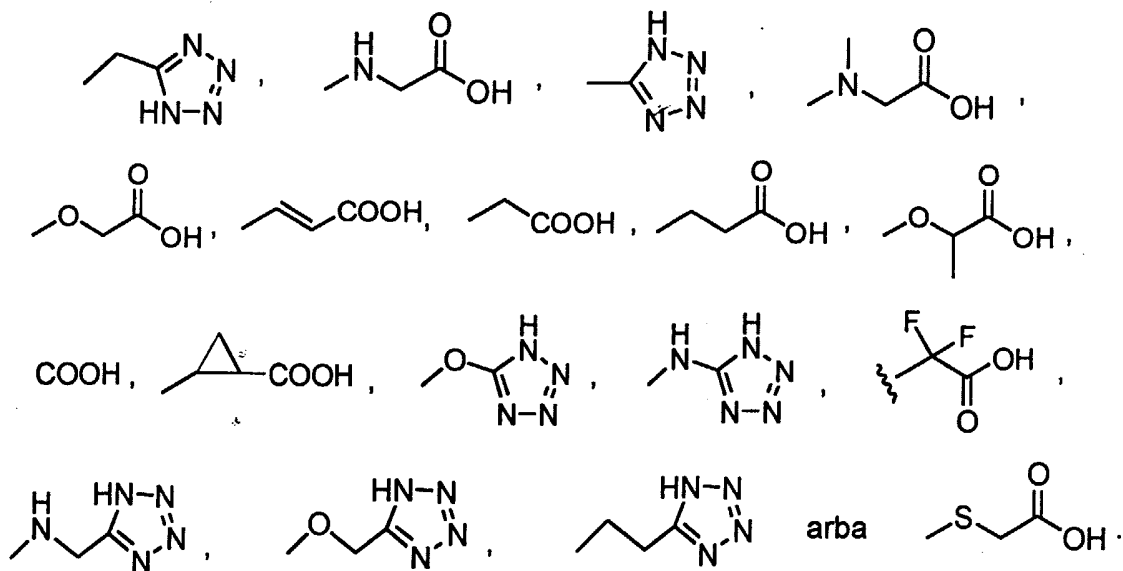
kuriose

R^8 yra pasirinktas iš H, alkilo, halogenalkilo, hidroksialkilo, alkoksialkilo arba alkenilo, o

R^9 ir $R^{9'}$ yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš H, alkilo, alkoksigrupės, alkenilo, formilo, CO_2H , CO_2 (žemesnysis alkilas), hidroksialkilo, alkoksialkilo, CO (alkilas), karboksialkilo, halogenalkilo, alkenilo arba cikloalkilo.

Kai dėl R^8 , R^9 ir R^9 grupių, geriausia, kad atskiras alkilas arba kaip kitos grupės dalis turėtų 1-6 anglies atomus.

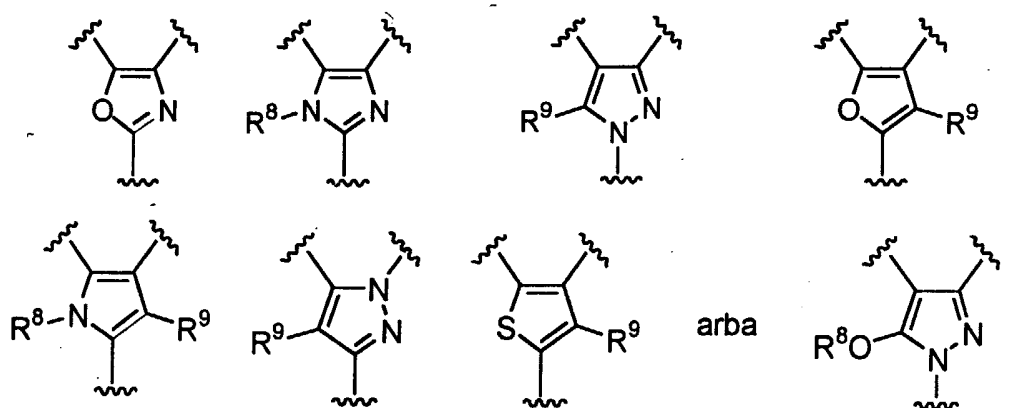
X-Z liekanų pavyzdžiai apima (bet neapsiriboja):



Tinkamiausi yra I formulės junginiai, kuriuose

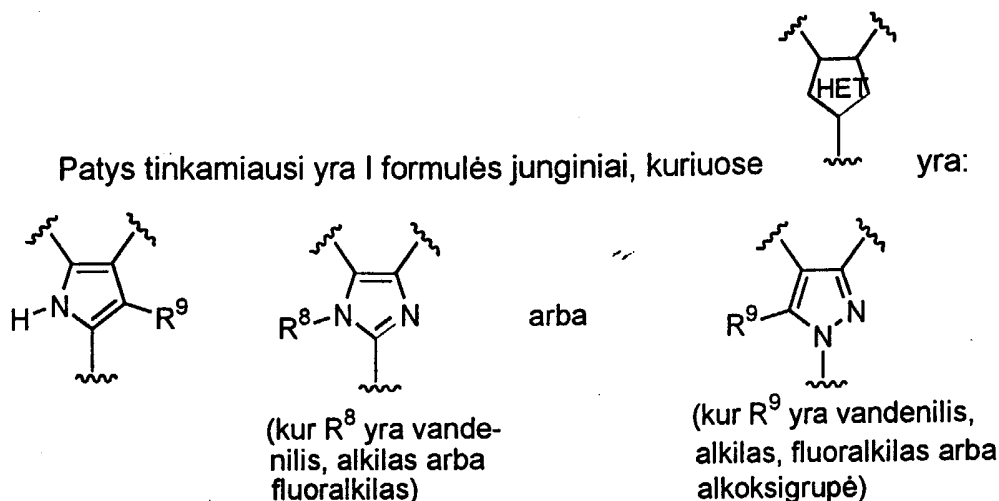


yra:



(kur R^8 yra vandenilis, alkilas, fluoralkilas arba alkoksialkilas ir kur R^9 yra vandenilis, alkilas, fluoralkilas, alkoksigrupė arba hidroksialkilas);

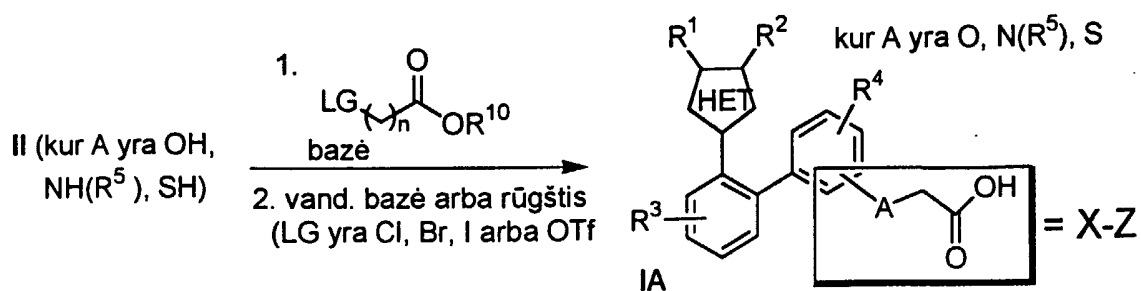
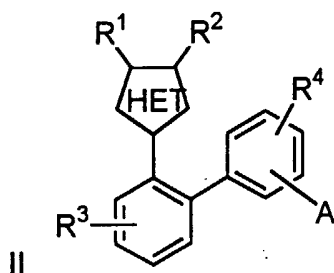
kiekvienas iš R^1 ir R^2 yra fenilas, pakaitų turintis fenilas arba cikloalkilas; R^3 ir R^4 yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš H, halogeno, alkilo arba alkoksigrupės; X yra OCH_2 , NHCH_2 , CH_2 arba CH_2CH_2 ; ir Z yra CO_2H arba tetrazolas.

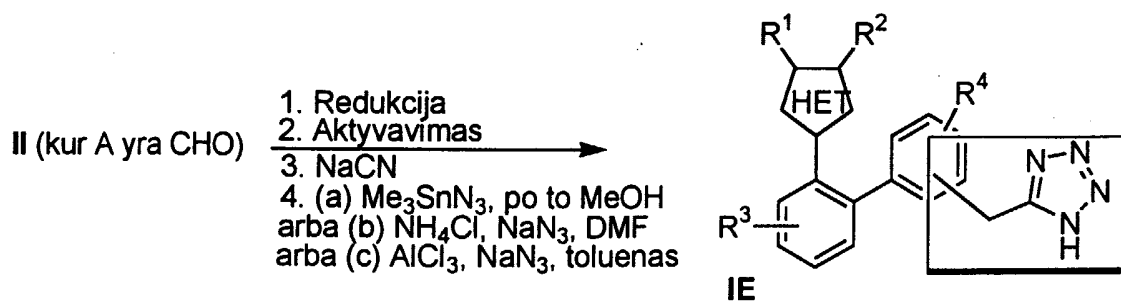
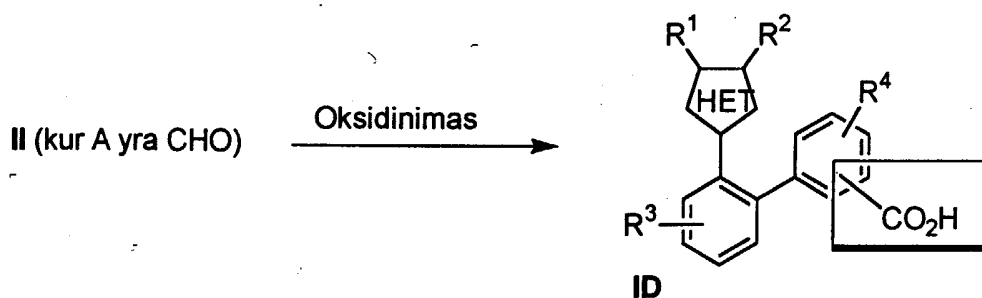
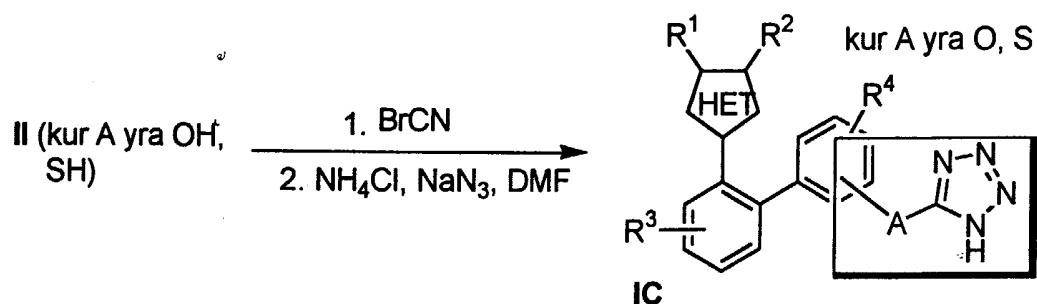
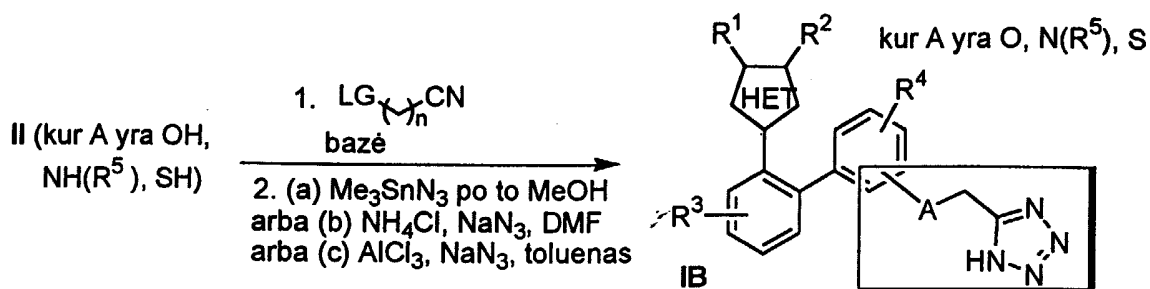


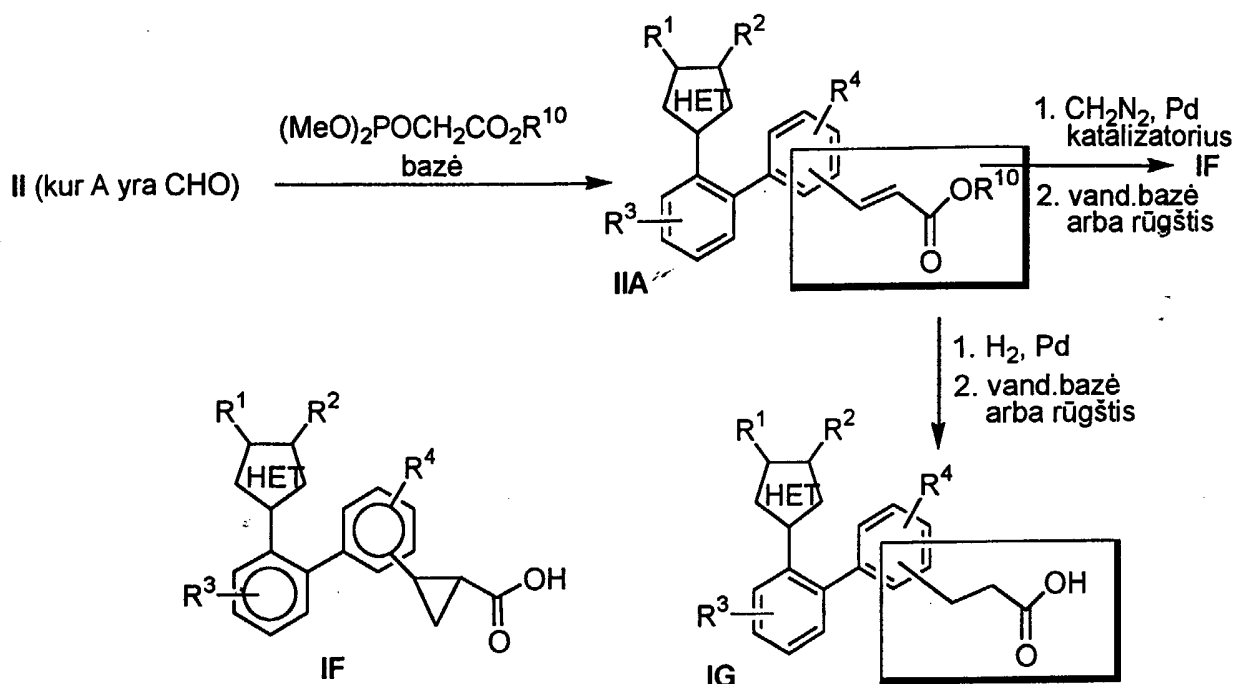
kiekvienas iš R^1 ir R^2 yra fenilas; kiekvienas iš R^3 ir R^4 yra H; X yra OCH_2 , CH_2 arba $NHCH_2$, o Z yra CO_2H arba tetrazolas.

Smulkus išradimo aprašymas

Šio išradimo I bendrosios struktūrinės formulės junginiai gali būti susintetinti iš tarpinio junginio II, kaip parodyta toliau duodamose schemose. R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 grupės tarpiniame junginyje II yra tokios pačios kaip aprašytos aukščiau šio išradimo I formulės junginių atveju, o A yra pirmtakas X-Z ir jis yra detalizuotas toliau.

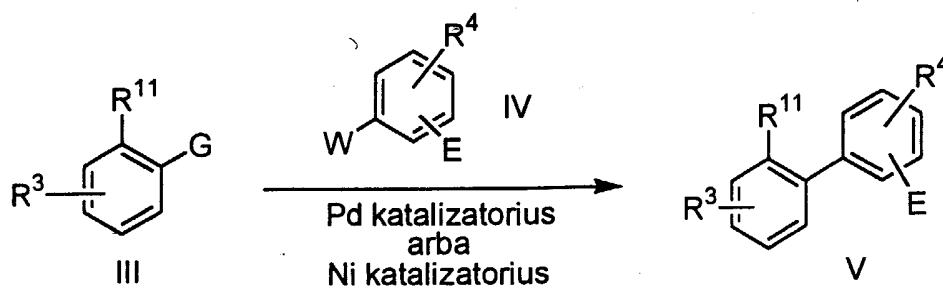




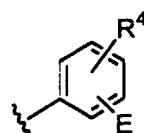


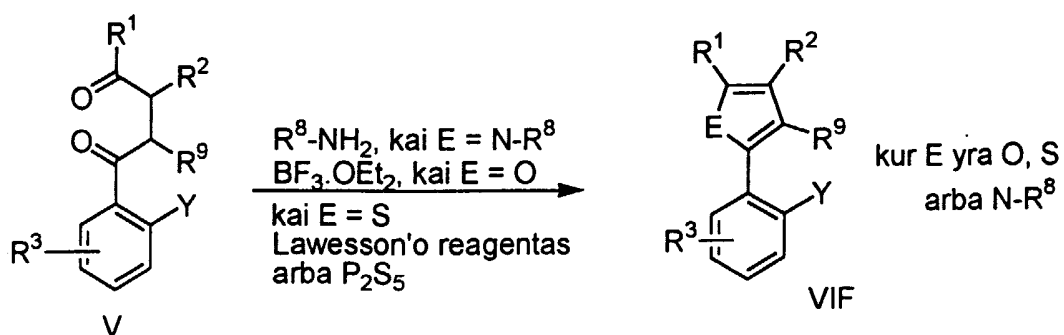
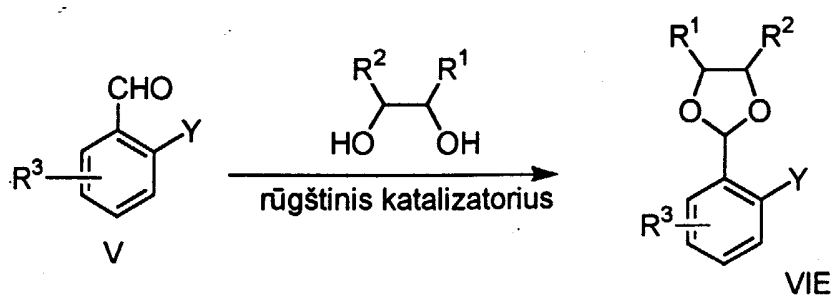
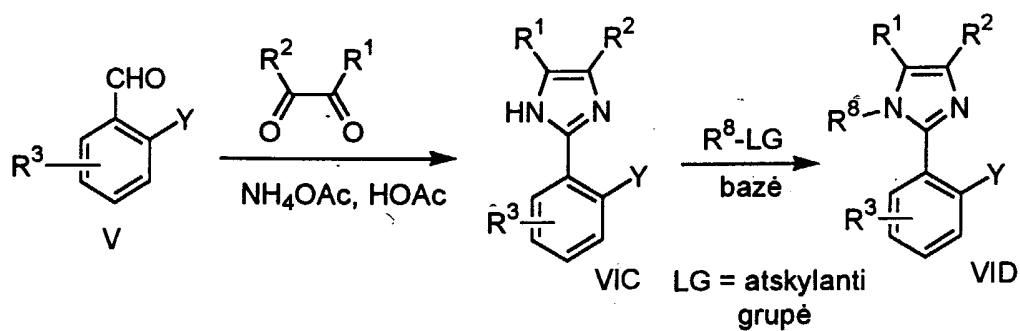
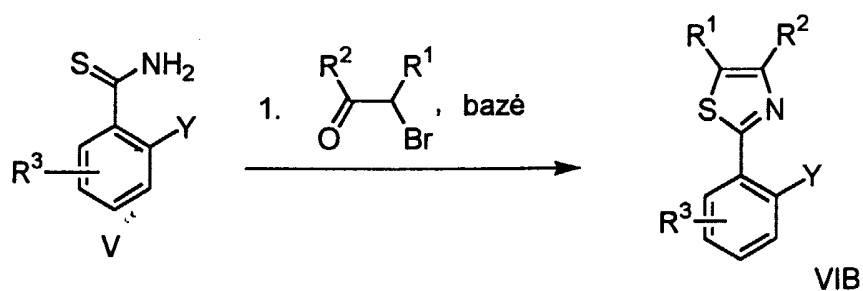
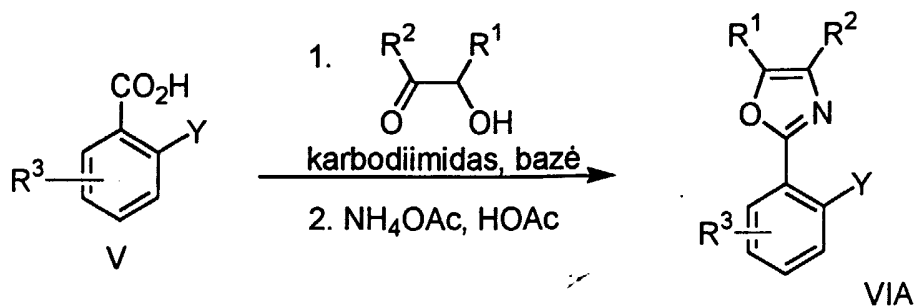
kur R^{10} yra žemesnysis alkilas arba benzilas.

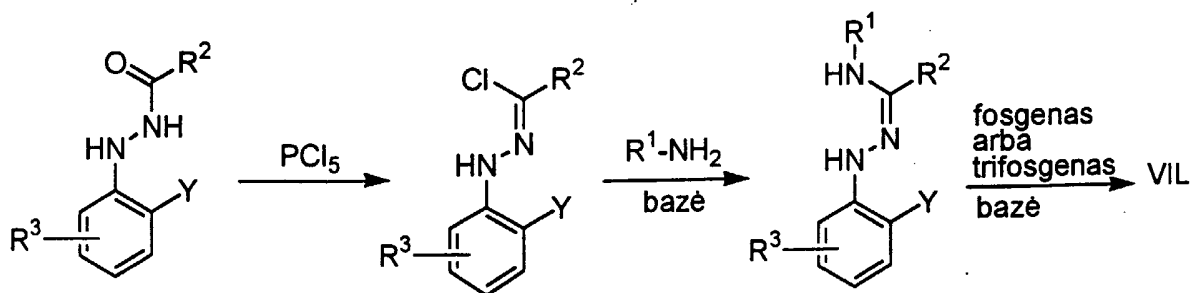
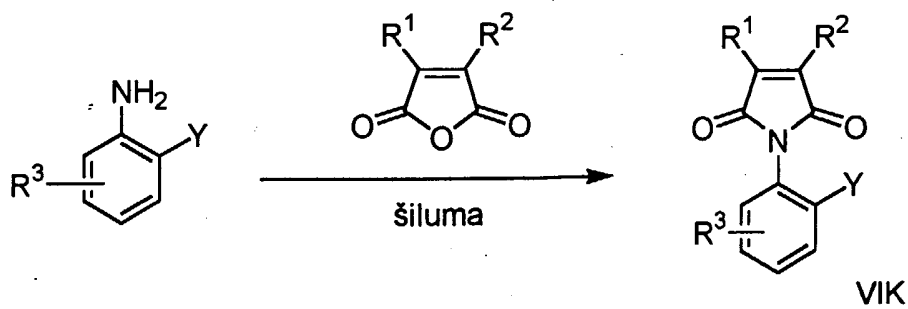
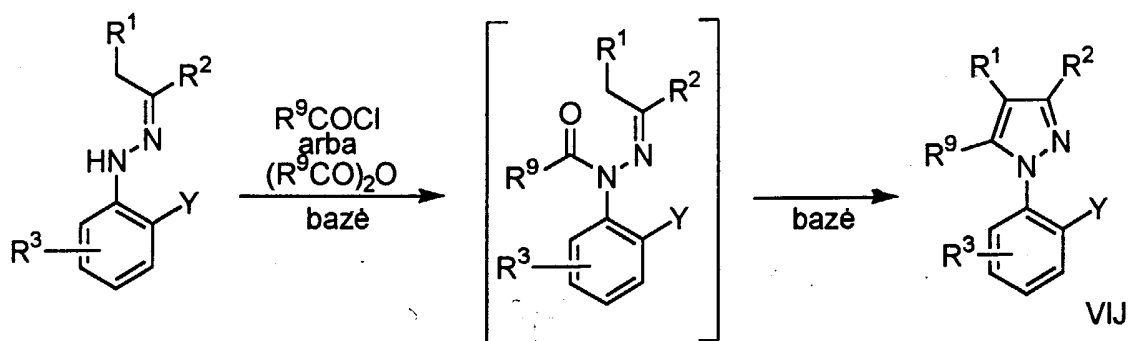
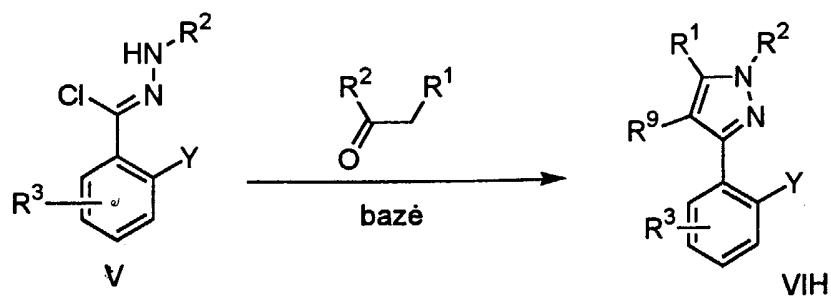
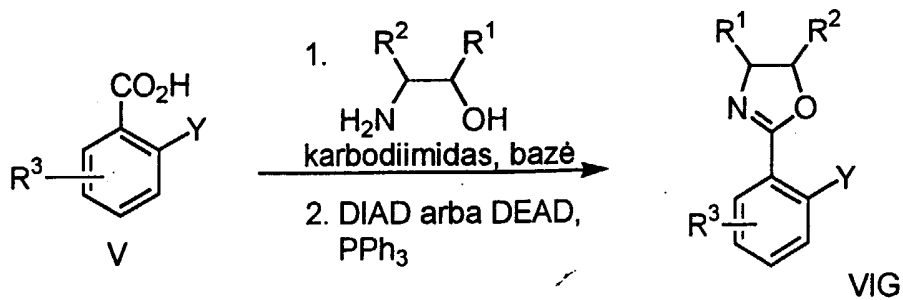
Molekulės bifenilo dalis gali būti pagaminama veikiant junginį III pakaitu turinčiu arilu IV Stille arba Suzuki tipo kopuliacijos metodu, ir gaunami V tipo junginiai.

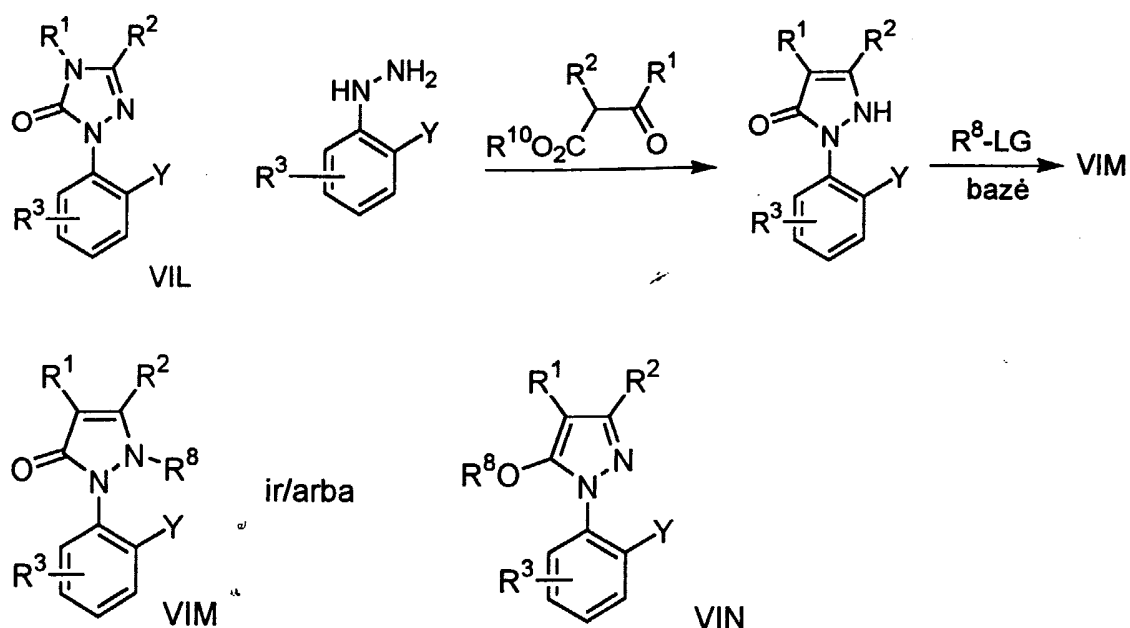


kur W yra $\text{B}(\text{OH})_2$, SnBu_3 arba ZnBr , arba ZnCl , o G yra Cl, Br, I arba OTf, arba G yra $\text{B}(\text{OH})_2$ arba SnBu_3 , o W yra Cl, Br, I arba OTf, ir E gali būti CHO, CN, CO_2R^{10} , OH, $\text{N}(\text{R}^5)\text{H}$, NO_2 , SR^{10} , OR^{10} , $\text{OSi}(\text{R}^{10})_3$, arba geriausia, kai ji yra X-Z arba blokuotas jos variantas ir kur R^{11} yra CO_2R^{10} , CHO, CN, $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^2)(\text{CH}_2\text{R}^1)$, NH_2 arba $-\text{CONH}-\text{N}=\text{CH}(\text{R}^2)$, su išlyga, kad kai W arba G yra ZnBr arba ZnCl , E arba R^{11} negali būti reaktingo grupė, tokia kaip CHO.

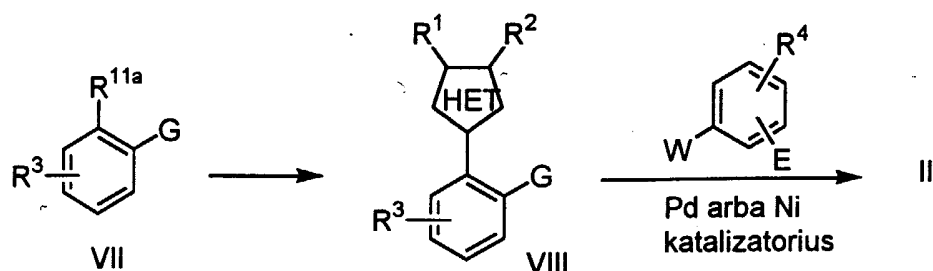
Žemiau parodytas V junginys, kuriame Y yra , gali būti naudojami pagaminti VIA-VIN tipo heterociklams standartiniais literatūroje aprašytais metodais, pavyzdžiui, tokiais, kaip parodyta žemiau.







Kitu atveju, kai kuriais atvejais yra geriau VII tipo junginius paversti norimais pagal paminėtas metodologijas ir po to paversti II tipo junginiais panaudojant bifenilo kopuliavimo reakcijas.



kur R^{11a} yra CO_2R^{10} ,
 CHO , CN , CO_2H , NH_2 ,
 NH-NH_2 ir kur G yra
 Cl , Br , I arba OTf

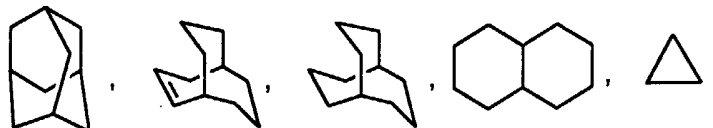
kur W yra $\text{B}(\text{OH})_2$, SnBu_3 arba ZnBr arba ZnCl ,
o E gali būti CHO , CN , CO_2R , OH , OR^{10} ,
 $\text{OSi}(\text{R}^{10})_3$, $\text{N}(\text{R}^5)\text{H}$, NO_2 , SR^{10} arba geriau, kai
ji yra X-Z arba jos blokuotas variantas

su išlyga, kad kai W yra ZnCl arba ZnBr , E negali būti reaktinga grupė, tokia kaip CHO .

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "žemesnysis alkilas", "alkilas" arba "alk", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, apima ir tiesiosios, ir šakotosios grandinės angliavandenilius, turinčius 1-20 anglies atomų, geriau 1-10 anglies atomų, dar geriau – 1-8 anglies atomus normalioje grandinėje, tokius kaip metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, t-butilas, izobutilas, pentilas, heksilas, izoheksilas, heptilas, 4,4-dimetilpentilas, oktilas, 2,2,4-trimetilpentilas, nonilas, decilas, undecilas, dodecilas, įvairius jų šakotosios

grandinės izomerus ir panašius, o taip pat tokias grupes, turinčias 1-4 pakaitus, tokius kaip halogenas, pavyzdžiui, F, Br, Cl arba I arba CF₃, alkoksigrupė, arilas, ariloksigrupė, aril(arilas) arba diarilas, arilalkilas, arilalkiloksigrupė, alkenilas, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, cikloalkilalkiloksigrupė, aminogrupė, hidroksilas, hidroksilalkilas, acilas, heteroarilas, heteroariloksigrupė, heteroarilalkilas, heteroarilalkiloksigrupė, ariloksialkilas, ariloksiarilas, alkilamidogrupė, alkanoilaminogrupė, arilkarbonilaminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolinė grupė, halogenalkilas, trihalogenalkilas ir/arba alkiltiogrupė, ir/arba bet kuri iš R³ grupių arba R³ grupėje esančių pakaitų.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "cikloalkilas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, apima sočiąsias arba dalinai nesočias (turinčias 1 arba 2 dvigubuosius ryšius) ciklinių angliavandenilių grupes, turinčias 1-3 žiedus, įskaitant monociklinį alkilą, biciklinį alkilą ir triciklinį alkilą, turinčius iš viso 3-20 žiedus sudarančių anglies atomų, geriau 3-10 žiedą sudarančių anglies atomų, ir jos gali būti kondensuotos su 1-2 aromatiniais žiedais, kurie yra aprašyti apibūdinant arilą; šios grupės apima ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, cikloheptilą, ciklooktilą, ciklodecilą ir ciklododecilą, cikloheksenilą,



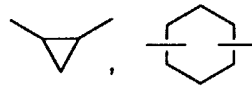
ir kiekvienoje iš šių grupių gali būti 1-4 pakaitai, tokie kaip halogenas, alkilas, alkoksigrupė, hidroksilas, arilas, ariloksigrupė, arilalkilas, cikloalkilas, alkilamidogrupė, alkanoilaminogrupė, oksogrupė, acilas, arilkarbonilaminogrupė, aminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolinė grupė ir/arba alkiltiogrupė ir/arba bet kuri iš R⁴ grupių arba R⁴ grupėje esančių pakaitų.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "cikloalkenilas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia ciklinius angliavandenilius, turinčius 3-12 anglies atomų, geriau 5-10 anglies atomų, ir 1 arba 2 dvigubuosius ryšius. Cikloalkenilinių grupių pavyzdžiais yra ciklopentenilas, cikloheksenilas, cikloheptenilas, ciklooktenilas, cikloheksadienilas ir

cikloheptadienilas, kurios gali turėti pakaitų, tokių kaip apibūdinta cikloalkilo atveju.

Čia naudojamas terminas "cikloalkilenas" reiškia "cikloalkilo" grupę, kuri

turi laisvus ryšius ir todėl yra jungianti grupė, kaip antai



ir panašias, ir taip pat gali turėti pakaitų, kaip apibūdinta aukščiau "cikloalkilo" atveju.

Čia naudojamas terminas "alkanoilas", vienas arba kaip kitos grupės dalis, reiškia alkilą, prijungtą prie karbonilo grupės.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "žemesnysis alkenilas", "alkenilas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės radikalus, turinčius 2-20 anglies atomų, geriau 2-12 anglies atomų, dar geriau – 1-8 anglies atomus normalioje grandinėje, kuriuose yra nuo vienos iki šešių dvigubųjų ryšių normalioje grandinėje, tokius kaip vinilas, 2-propenilas, 3-butenilas, 2-butenilas, 4-pentenilas, 3-pentenilas, 2-heksenilas, 3-heksenilas, 2-heptenilas, 3-heptenilas, 4-heptenilas, 3-oktenilas, 3-nonenilas, 4-decenilas, 3-undecenilas, 4-dodecenilas, 4,8,12-tetradekatrienilas ir panašius, kuriuose gali būti 1-4 pakaitai, būtent, halogenas, halogenalkilas, alkilas, alkoksigrupė, alkenilas, alkinilas, arilas, arilalkilas, cikloalkilas, aminogrupė, hidroksilas, heteroarilas, cikloheteroalkilas, alkanoilaminogrupė, alkilamidogrupė, arilkarbonilamino grupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolinė grupė, alkiltiogrupė, ir/arba bet kuri iš R^3 grupių arba R^3 grupėje esančių čia nurodytų pakaitų.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "žemesnysis alkinilas", "alkinilas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės radikalus, turinčius 2-20 anglies atomų, geriau 2-12 anglies atomų, dar geriau – 2-8 anglies atomus normalioje grandinėje, kuriuose yra vienas trigubasis ryšys normalioje grandinėje, tokius kaip 2-propinilas, 3-butinilas, 2-butinilas, 4-pentinilas, 3-pentinilas, 2-heksinilas, 3-heksinilas, 2-heptinilas, 3-heptinilas, 4-heptinilas, 3-oktinilas, 3-noninilas, 4-decinilas, 3-undecinilas, 4-dodecinilas ir panašius, kuriuose gali būti 1-4 pakaitai, būtent, halogenas, halogenalkilas, alkilas, alkoksigrupė, alkenilas, alkinilas, arilas, arilalkilas, cikloalkilas, aminogrupė, heteroarilas,

cikloheteroalkilas, hidroksilas, alkanoilaminogrupė, alkilamidogrupė, arilkarbonilaminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolinė grupė, alkiltiogrupė, ir/arba bet kuri iš R^3 grupių arba R^3 grupėje esančių čia nurodytų pakaitų.

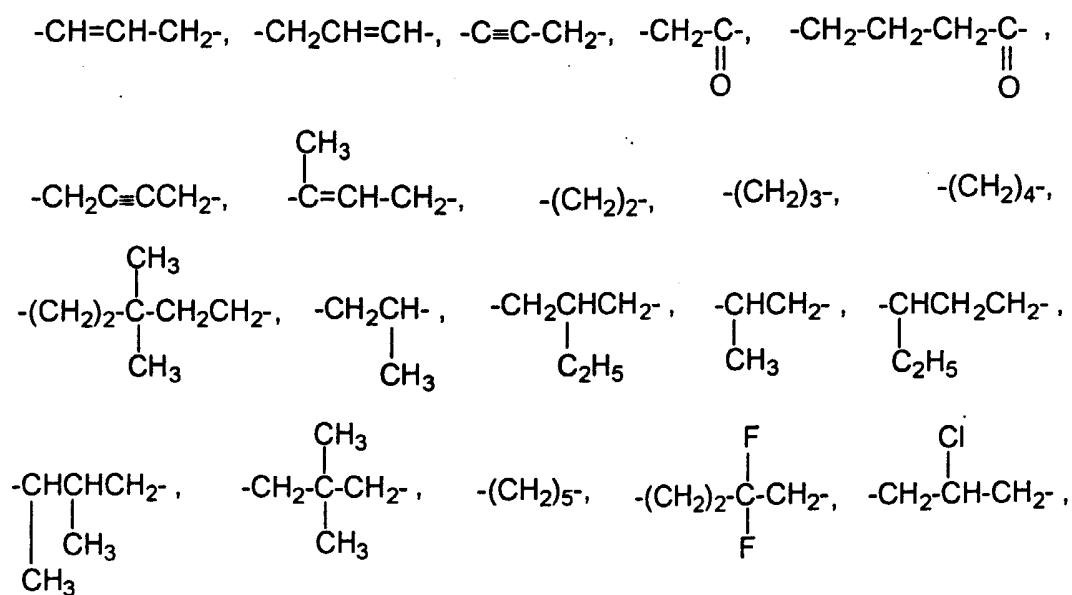
Čia naudojami terminai "arilalkenilas", "arilalkinilas", atskiri arba kaip kitos grupės dalis, reiškia aukščiau aprašytas alkenilo ir alkinilo grupes, turinčias arilo pakaitą.

Kai aukščiau apibūdintos alkilo grupės turi viengubuosius ryšius kitoms grupėms prijungti prie dviejų skirtingų anglies atomų, jos yra vadinamos "alkileno" grupėmis ir gali turėti pakaitų, apibūdintų aukščiau aprašant "alkilą".

Kai aukščiau apibūdintos atitinkamai alkenilo grupės ir aukščiau apibūdintos alkinilo grupės turi viengubuosius ryšius kitoms grupėms prijungti prie dviejų skirtingų anglies atomų, jos yra atitinkamai vadinamos "alkenileno grupėmis" ir "alkinileno grupėmis" ir gali turėti pakaitų, apibūdintų aukščiau aprašant "alkenilą" ir "alkinilą".

Tinkamose alkileno, alkenileno arba alkinileno grupėse $(CH_2)_n$ arba $(CH_2)_p$ (kur p yra 1-8, geriau 1-5, o n yra 1-5, geriau 1-3), kurios apima alkileno, alkenileno arba alkinileno grupes, kaip čia apibrėžiama, taip pat gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, kurie apima alkilą, alkenilą, halogeną, cianogrupę, hidroksilą, alkoksigrupę, aminogrupę, tioalkilą, ketogrupę, C_3 - C_6 -cikloalkilą, alkilkarbonilaminogrupę arba alkilkarboniloksigrupę.

$(CH_2)_n$ arba $(CH_2)_p$, alkileno, alkenileno ir alkinileno pavyzdžiais yra:



ir jose prie prieinamų anglies atomų gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, pasirinkti iš vandenilio, halogeno, halogenalkilo, alkilo, alkoksigrupės, halogenalkoksigrupės, alkenilo, trifluormetilo, trifluormetoksigrupės, alkinilo, cikloalkilalkilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, ariloksigrupės, ariloksialkilo, arilalkoksiksigrupės, ariltiogrupės, arilazogrupės, heteroarilalkilo, heteroarilalkenilo, heteroarilheteroarilo,

heteroariloksigrupės, hidroksilo, nitrogrupės, cianogrupės, aminogrupės, pakeistos aminogrupės, kurioje yra 1 arba 2 pakaitai (kurie yra alkilas, arilas arba bet kuri iš apibūdintų kitų arilinių junginių), tiolinės grupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės, heteroariltiogrupės, ariltioalkilo, alkoksiariltiogrupės, alkilkarbonilo, arilkarbonilo, alkilaminokarbonilo, arilaminokarbonilo, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, alkilkarboniloksigrupės, arilkarboniloksigrupės, alkilkarbonilaminogrupės, arilkarbonilaminogrupės, arilsulfinilo, arilsulfinilalkilo, arilsulfonilaminogrupės arba arilsulfonaminokarbonilo ir/arba bet kurios iš R^4 grupių arba R^4 grupėje esančių pakaitų.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "žemesnioji alkoksigrupė", "alkoksigrupė", "ariloksigrupė" arba "aralkoksigrupė", atskira arba kaip kitos grupės dalis, apima bet kurią iš aukščiau minėtų alkilo, aralkilo arba arilo grupių, prijungtų prie deguonies atomo.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "pakeista aminogrupė", atskira arba kaip kitos grupės dalis, reiškia aminogrupę, turinčią vieną arba du pakaitus, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, tokius kaip alkilas, arilas, arilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, cikloheteroalkilas, cikloheteroalkilalkilas, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, halogenalkilas, hidroksialkilas, alkoksialkilas arba tioalkilas. Šiuose pakaituose kaip pakaitas dar gali būti karboksirūgštis ir/arba bet kuri ir R^4 grupių arba aukščiau paminėtų pakaitų R^4 grupėje. Be to, aminogrupės pakaitai, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, gali sudaryti 1-pirolidinilą, 1-piperidinilą, 1-azepinilą, 4-morfolinilą, 4-tiamorfolinilą, 1-piperazinilą, 4-alkil-1-piperazinilą, 4-arilalkil-1-piperazinilą, 4-diarilalkil-1-piperazinilą, 1-pirolidinilą, 1-piperidinilą arba 1-azepinilą, kuriuose kaip pakaitai gali būti alkilas, alkoksigrupė, alkiltiogrupė, halogenas, trifluormetilas arba hidroksilas.

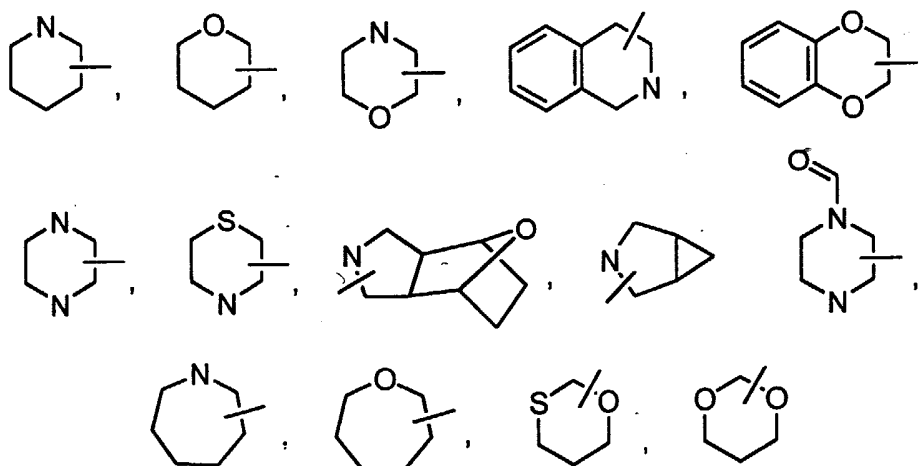
Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "žemesnioji alkiltiogrupė", "alkiltiogrupė", "ariltiogrupė" arba "aralkiltiogrupė", atskira arba kaip kitos grupės dalis, apima bet kurią iš aukščiau minėtų alkilo, aralkilo arba arilo grupių, prijungtų prie sieros atomo.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "žemesnioji alkilaminogrupė", "alkilaminogrupė", "arilaminogrupė" arba

“aralkilaminogrupė”, atskira arba kaip kitos grupės dalis, apima bet kurią iš aukščiau minėtų alkilo, aralkilo arba arilo grupių, prijungtų prie azoto atomo.

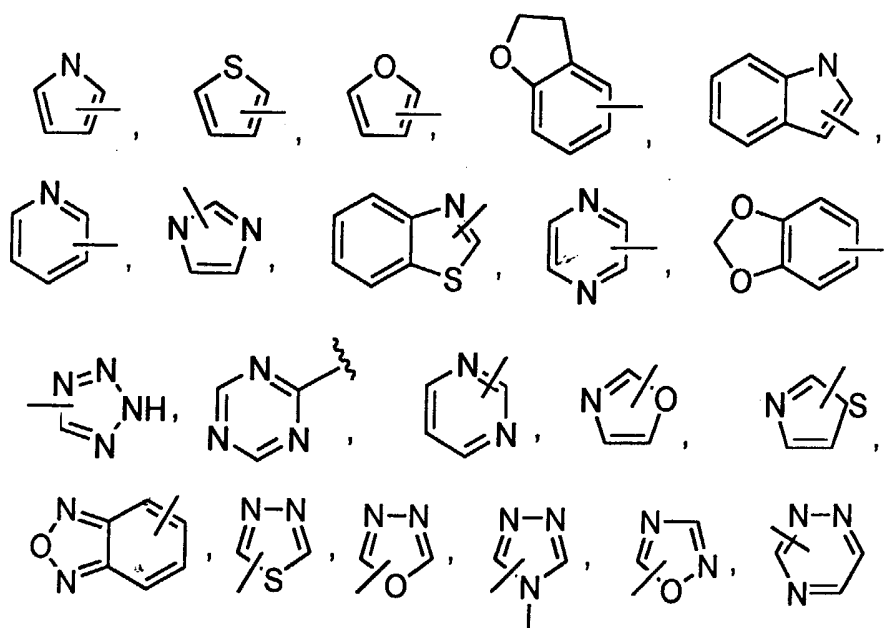
Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas “acilas”, atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia bet kokį organinį radikalą, prijungtą prie karbonilo ($C=O$) grupės; acilo grupių pavyzdžiais yra bet kuri iš R^3 grupių, prijungtų prie karbonilo, tokios kaip alkanoilas, alkenoilas, aroilas, aralkanoilas, heteroaroilas, cikloalkanoilas, cikloheteroalkanoilas ir panašios.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas “cikloheteroalkilas”, atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia 5-, 6- arba 7-narį sotų arba dalinai nesotų žiedą, kuriame yra 1-2 heteroatomai, tokie kaip azotas, deguonis ir/arba siera, prijungti per anglies atomą arba, jeigu galima, per heteroatomą arba per galimą jungę $(CH_2)_p$ (kur p yra 1, 2 arba 3), tokį kaip



ir panašias. Aukščiau paminėtose grupėse gali būti 1-4 pakaitai, tokie kaip alkilas, halogenas, okso ir/arba bet kuri iš R^4 grupių ir R^4 grupėje esančių čia nurodytų pakaitų. Be to, bet kuris iš cikloheteroalkio žiedų gali būti kondensuotas su cikloalkilo, arilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedu.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas “heteroarilas”, atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia 5- arba 6-narį aromatinį žiedą, kuriame yra 1, 2, 3 arba 4 heteroatomai, tokie kaip azotas, deguonis arba siera, ir tokie žiedai yra kondensuoti su arilo, cikloalkilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedu (pvz., benzotiofenilo, indolilo) ir apima galimus N-oksidus. Heteroarilo grupėje gali būti 1-4 pakaitai, tokie kaip bet kuri iš R^4 grupių arba čia nurodytų R^4 grupės pakaitų. Heteroarilo grupių pavyzdžiais yra tokios grupės:



ir panašios.

Čia naudojamas terminas "cikloheteroalkilalkilas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia aukščiau apibūdintas cikloheteroalkilo grupes, prijungtas per C atomą arba heteroatomą prie $(CH_2)_p$ grandinės.

Čia naudojamas terminas "heteroarilalkilas" arba "heteroarilalkenilas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia aukščiau apibūdintas heteroarilo grupes, prijungtas per C atomą arba heteroatomą prie $(CH_2)_p$ grandinės, aukščiau apibūdintų alkileno arba alkenileno.

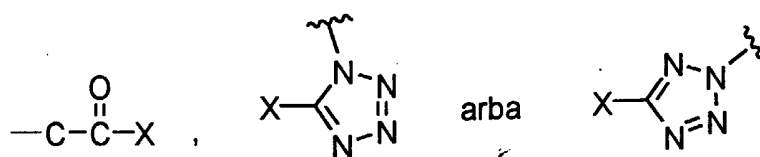
Čia naudojamas terminas "polihalogenalkilas" reiškia aukščiau apibūdintą "alkilo" grupę, kurioje yra 2-9, geriau 2-5, halogeniniai pakaitai, tokie kaip F arba Cl, geriau F, kaip antai CF_3CH_2 , CF_3 arba $CF_3CF_2CH_2$.

Čia naudojamas terminas "polihalogenalkiloksigrupė" reiškia aukščiau apibūdintą "alkoksigrupę" arba "alkiloksigrupę", kurioje yra 2-9, geriau 2-5, halogeniniai pakaitai, tokie kaip F arba Cl, geriau F, kaip antai CF_3CH_2O , CF_3O arba $CF_3CF_2CH_2O$.

Čia naudojamas terminas "provaistiniai esteriai" apima specialistams žinomus karboksirūgščių provaistinius esterius, tokius kaip įprasti karboksirūgščių esteriai, tokie kaip metilo, etilo, benzilo ir pan. Kiti pavyzdžiai apima tokias grupes: (1-alkanoiloksi)alkilo, tokias kaip

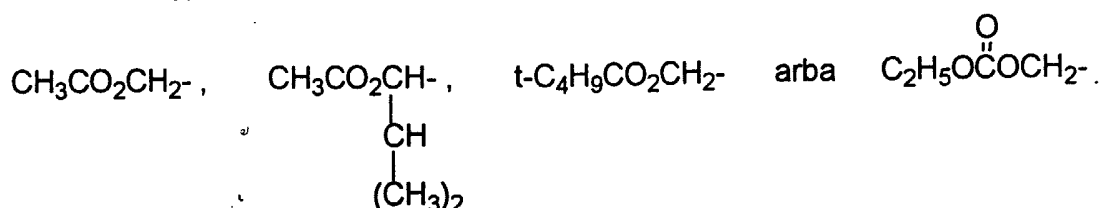


kuriose R^a , R^b ir R^c yra H, alkilas, arilas arba arilalkilas; tačiau R^aO negali būti HO, ir kuriose Z^1 yra

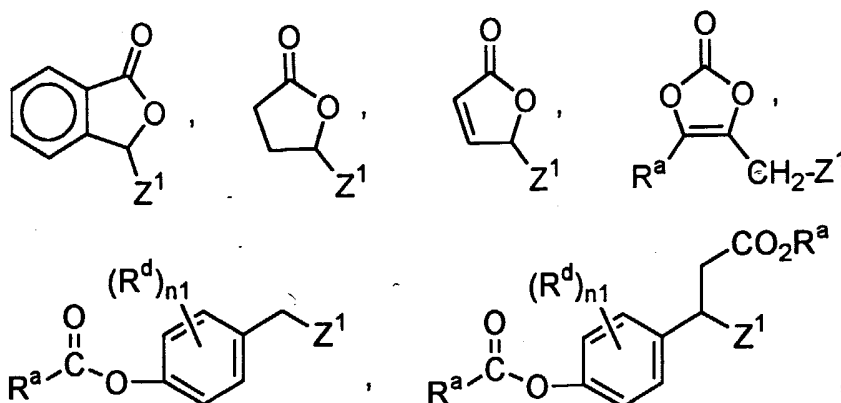


(kuriose X yra toks, kaip apibūdinta anksčiau).

Tokių provaistinių esterių pavyzdžiais yra



Kitais tinkamų provaistinių esterių pavyzdžiais yra:



kuriuose R^a gali būti H, alkilas (kaip antai metilas arba t-butilas), arilalkilas (kaip antai benzilas) arba arilas (kaip antai fenilas); R^d yra H, alkilas, halogenas arba alkoksigrupė, R^e yra alkilas, arilas, arilalkilas arba alkoksilas, o n_1 yra 0, 1 arba 2.

Kai I struktūrinės formulės junginys yra rūgšties formos, jis gali sudaryti farmaciškai priimtina druską, tokią kaip šarminių metalų druskos, kaip antai ličio, natrio arba kalio, žemės šarminių metalų druskos, kaip antai kalcio arba magnio, o taip pat cinko ir aliuminio arba kitų katijonų, tokių kaip amonio, cholino, dietanolamino, etilendiamino, t-butilamino, t-oktilamino, dehidroabietilamino druskos.

Turima omenyje visi šio išradimo junginių stereoizomerai, tiek mišiniai, tiek ir grynos arba iš esmės grynos jų formos. Šio išradimo junginiai gali turėti asimetrinius centrus prie bet kurio anglies atomo, įskaitant bet kurį iš R pakaitų. Tokiu būdu, I formulės junginiai gali egzistuoti enantiomerinėse arba

diastereomerinėse formose arba gali būti šių formų mišiniai. Gavimo būduose pradinėmis medžiagomis gali būti naudojami racematai, enantiomerai arba diastereomerai. Kai yra pagaminami diastereomeriniai arba enantiomeriniai produktai, jie gali būti išskirstomi įprastais metodais, pavyzdžiui, chromatografija arba frakciniu kristalinimu.

Jeigu pageidaujama, I struktūros junginiai gali būti naudojami derinyje su vienu arba daugiau kitų tipų terapinių agentų, kurie gali būti vartojami peroraliniu būdu toje pačioje dozuotoje formoje, atskira peroraline dozuota forma arba injekcijų būdu.

Kito tipo terapinis agentas, kuris gali būti naudojamas derinyje su I formulės aP2 inhibitoriumi, gali būti 1, 2, 3 arba daugiau priešdiabetinių agentų arba antihiperглиkeminių agentų, įskaitant insulino sekreciją skatinančius vaistus arba jautrumą insulinui didinančius vaistus, arba kitus priešdiabetinius agentus, geriausia turinčius skirtingą nuo aP2 inhibitoriaus veikimo mechanizmą; jais gali būti biguanidai, sulfonilkarbamidai, gliukozidazės inhibitoriai, PPAR γ agonistai, tokie kaip tiazolidindionai, SGLT2 inhibitoriai, PPAR α/γ dvigubi agonistai, dipeptidilpeptidazės IV (DP4) inhibitoriai ir/arba meglitinidai, o taip pat insulinas ir/arba panašus į gliukagoną peptidas-1 (GLP-1).

Manoma, kad I struktūros junginių panaudojimas derinyje su 1, 2, 3 arba daugiau kitų priešdiabetinių agentų duoda didesnius antihiperглиkeminius rezultatus, nei būtų galima gauti naudojant kiekvieną iš šių vaistų atskirai, ir didesnius nei sudėti šių vaistų sukelti adityviniai antihiperглиkeminiai efektai.

Kitas priešdiabetinis agentas gali būti peroralinis antihiperглиkeminis agentas, geriausia biguanidas, toks kaip metforminas arba fenforminas arba jų druskos, geriausia metformino HCl.

Kai kitas priešdiabetinis agentas yra biguanidas, naudojamas I struktūros junginių ir biguanido masių santykis bus nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,1:1 iki maždaug 5:1.

Kitas iš tinkamiausių priešdiabetinių agentų taip pat gali būti sulfonilkarbamidas, toks kaip gliburidas (taip pat žinomas kaip glibenklamidas), glimepiridas (aprašytas JAV patente No. 4,379,785), glipizidas, gliklazidas arba chlorpropamidas, kiti žinomi sulfonilkarbamidai

arba kiti antihiperглиkeminiai agentai, kurie veikia į β -ląstelių nuo ATP priklausomus kanalus; tinkamiausi iš jų yra gliburidas ir glipizidas, kurie gali būti vartojami toje pačioje arba atskirose peroralinėse dozuotose formose.

Naudojamas I struktūros junginių ir sulfonilkarbamidų masių santykis bus nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,2:1 iki maždaug 10:1.

Peroralinis priešdiabetinis agentas taip pat gali būti gliukozidazės inhibitorius, toks kaip akarbozė (aprašytas JAV patente Nr. 4,904,769) arba miglitolis (aprašytas JAV patente Nr. 4,639,436), kurie gali būti vartojami toje pačioje arba atskirose peroralinėse dozuotose formose.

Naudojamas I struktūros junginių ir gliukozidazės inhibitoriaus masių santykis bus nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 50:1.

I struktūros junginiai gali būti naudojami derinyje su PPAR γ agonistu, tokiu kaip tiazolidinoninis peroralinis priešdiabetinis agentas, arba kitais jautrumą insulinui didinančiais vaistais (kurie turi jautrumą insulinui didinantį efektą NIDDM pacientams), tokiais kaip troglitazonas (Warner-Lambert'o Rezulin®, aprašytas JAV patente No. 4,572,912), rosiglitazonas (SKB), pioglitazonas (Takeda), Mitsubishi'io MCC-555 (aprašytas JAV patente Nr. 5,594,016), Glaxo-Welcome'o GL-262570, englitazonas (CP-68722, Pfizer) arba darglitazonas (CP-86325, Pfizer), izaglitazonas (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) arba YM-440 (Yamanouchi); tinkamiausi yra roziglitazonas ir pioglitazonas.

Naudojamas I struktūros junginių ir šio tiazolidindiono masių santykis bus nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,2:1 iki maždaug 10:1.

Sulfonilkarbamidas ir tiazolidindionas, mažesniais nei 150 mg peroralinio priešdiabetinio agento kiekiais, gali būti įterpiami į tą pačią tabletę su I struktūros junginiu.

I struktūros junginiai taip pat gali būti naudojami derinyje su antihiperглиkeminio agentu, tokiu kaip insulinas, arba su panašiu į gliukagoną peptidu-1 (GLP-1), tokiu kaip GLP-1(1-36) amidas, GLP-1(7-36) amidas,

GLP-1 (7-37) (kaip aprašė Habener JAV patente Nr. 5,614,492, kurio aprašymas duodamas kaip literatūros šaltinis) bei AC2993 (Amylen) ir LY-315902 (Lilly), kurie gali būti vartojami injekcijų būdu, į nosį arba transderminiais arba žandiniais įtaisais.

Jeigu yra, metforminas, sulfonilkarbamidai, tokie kaip gliburidas, glimepiridas, glipiridas, glipizidas, chlorpropamidas ir gliklazidas, ir gliukozidazės inhibitoriai, akarbozė arba miglitolis, arba insulinas (injekciniai, plautiniai, žandiniai arba peroraliniai) gali būti naudojami aukščiau aprašytose kompozicijose Physician's Desk Reference (PDR) nurodytais kiekiais ir dozavimo būdu.

Jeigu yra, metforminas arba jo druskos gali būti naudojamos kiekiais nuo maždaug 500 iki maždaug 2000 mg per dieną, skiriant kaip vienkartinę dozę arba padalintomis dozėmis nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

Jeigu yra, tiazolidinoninis priešdiabetinis agentas gali būti naudojamas kiekiais nuo maždaug 0,01 iki maždaug 2000 mg per dieną, skiriant kaip vienkartinę dozę arba padalintomis dozėmis nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

Jeigu yra, insulinas gali būti naudojamas kompozicijomis, kiekiais ir dozavimo būdu, nurodytais Physician's Desk Reference.

Jeigu yra, GLP-1 peptidai gali būti vartojami peroralinėmis žandinėmis kompozicijomis, nosiniu būdu arba parenteriniu būdu, kaip aprašyta JAV patentuose Nr. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 ir 5,631,224, kurie yra duodami kaip literatūros šaltiniai.

Kitas priešdiabetinis agentas taip pat gali būti PPAR α/γ dvigubasis agonistas, toks kaip AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), bei kiti, aprašyti Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts as a Coligand for Peroxisome Proliferation – Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes*, 47, 1841-1847 (1998) ir JAV atskirtoji paraiška Nr. 60/155,400, užregistruota 1999 m. rugsėjo 22 d. (patikėtinio byla LA29), kurios aprašymas duodamas kaip literatūros šaltinis, naudojant ten nurodytas dozes, ir ten nurodyti tinkamiausi junginiai yra tinkamiausi ir šiame išradime.

Kitas priešdiabetinis agentas gali būti SGLT2 inhibitorius, toks kaip aprašytas JAV atskirtojoje paraiškoje Nr. 60/158,773 užregistruotoje 1999 m. spalio 12 d. (patikėtinio byla LA49), naudojant ten nurodytas dozes. Tinkamiausi junginiai yra tie, kurie yra nurodyti aukščiau minėtoje paraiškoje.

Kitas priešdiabetinis agentas gali būti DP4 inhibitorius, toks kaip aprašytas WO99/388501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirolidinas (Novartis) (tinkamiausias), aprašytas Hughes et al. *Biochemistry*, 38(36) 11597-11603, 1999, TSL-225 (tryptofil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-karboksirūgštis (aprašyta Yamada et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 8 (1998) 1537-1540, 2-cianopirolididai ir 4-cianopirolididai, aprašyti Ashworth et al, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, Vol.6, No.22, pp 1163-1166 ir 2745-2748 (1996), naudojant aukščiau paminėtuose šaltiniuose nurodytas dozes.

Meglitinidu, kuris, esant reikalui, taip pat gali būti naudojamas derinyje su I formulės junginiu, gali būti repaglinidas, nateglinidas (Novartis) arba KAD1229 (PF/Kissei); tinkamiausias yra repaglinidas.

I formulės $\alpha P2$ inhibitoriaus ir šio meglitinido, PPAR γ agonisto, PPAR α/γ dvigubojų agonisto, SGLT2 inhibitoriaus arba DP4 inhibitoriaus masių santykis bus nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,2:1 iki maždaug 10:1.

Hipolipideminis agentas arba lipidų kiekį mažinantis agentas, kuris, esant reikalui, taip pat gali būti naudojamas derinyje su šio išradimo I formulės junginiais, gali apimti 1, 2, 3 arba daugiau MTP inhibitorių, HMG CoA reduktazės inhibitorius, skvaleno sintetazės inhibitorius, fibrino rūgšties darinius, ACAT inhibitorius, lipoksigenazės inhibitorius, cholesterolio sugerties inhibitorius, klubinės žarnos Na^+ /tulžies rūgšties kotransporto inhibitorius, LDL receptoriaus aktyvumo pozityvius reguliatorius, tulžies rūgšties sekvestrantus ir/arba nikotino rūgštį ir jos darinius.

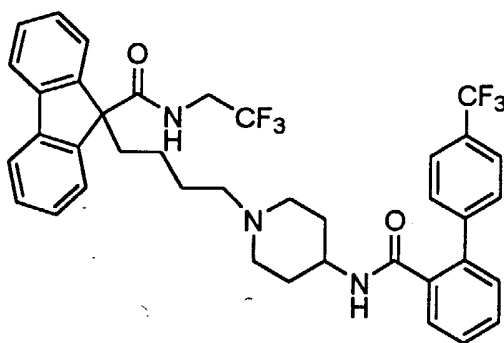
Čia naudojami MTP inhibitoriai apima JAV patente Nr. 5,595,872, JAV patente Nr. 5,739,135, JAV patente Nr. 5,712,279, JAV patente Nr. 5,760,246, JAV patente Nr. 5,827,875, JAV patente Nr. 5,885,983 ir JAV paraiškoje ser. Nr. 09/175,180, užregistruotoje 1998 m. spalio 20 d., dabar

JAV patentas Nr. 5,962,440 aprašytus MTP inhibitorius. Tinkamiausias iš jų yra kiekviename iš aukščiau pateiktų patentų ir paraiškų nurodyti tinkamiausi MTP inhibitoriai.

Visi aukščiau nurodyti JAV patentai ir paraiškos yra duodami kaip literatūros šaltiniai.

Patys tinkamiausi MTP inhibitoriai, kurie turėtų būti naudojami pagal šį išradimą, yra JAV patentuose Nr. 5,739,135 ir 5,712,279 ir JAV patente Nr. 5,760,246 nurodyti tinkamiausi MTP inhibitoriai.

Visų geriausias MTP inhibitorius yra 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoretoksi)benzoi]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas



Hipolipideminiu agentu gali būti HMG CoA reduktazės inhibitorius, kuris apima (bet neapsiriboja) mevastatiną ir giminingus junginius, kaip aprašyta JAV patente Nr. 3,983,140, lovastatiną (mevinoliną) ir giminingus junginius, kaip aprašyta JAV patente Nr. 4,231,938, pravastatiną ir giminingus junginius, tokius kaip aprašyti JAV patente Nr. 4,346,227, simvastatiną ir giminingus junginius, kaip aprašyta JAV patentuose Nr. 4,448,784 ir 4,450,171. Kitais HMG CoA reduktazės inhibitoriais, kurie gali būti naudojami šiame išradime, yra (bet jais neapsiribojama) fluvastatinas, aprašytas JAV patente Nr. 5,354,772, cerivastatinas, aprašytas JAV patentuose Nr. 5,006,530 ir 5,177,080, atorvastatinas, aprašytas JAV patentuose Nr. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 ir 5,686,104, atavastatinas (Nissan/Sankyo's nisvastatinas (NK-104)), aprašytas JAV patente Nr. 5,011,930, Shionogi-Astra/Zeneca vizastatinas (ZD-4522), aprašytas JAV patente Nr. 5,260,440 ir giminingi statinui junginiai, aprašyti JAV patente Nr. 5,753,675, mevalonolaktono darinių pirazoliniai analogai, kaip aprašyta JAV patente Nr. 4,613,610, mevalonolaktono darinių indeniniai analogai, kaip aprašyta PCT

paraiškoje WO 86/03488, 6-[2-(pakeistas-pirol-1-il)alkil]piran-2-onai ir jų dariniai, kaip aprašyta JAV patente No. 4,647,576, Searle'o SC-45355 (3-pakeisto pentandikarboksirūšties darinio) dichloracetatas, mevalonolaktono imidazoliniai analogai, kaip aprašyta PCT paraiškoje WO 86/07054, 3-karboksi-2-hidroksi-propanfosfonio rūgšties dariniai, kaip aprašyta Prancūzijos patente Nr. 2596393, 2,3-dipakeisti pirola, furano ir tiofeno dariniai, kaip aprašyta Europos patentinėje paraiškoje Nr. 0221025, mevalonolaktono naftiliniai analogai, kaip aprašyta JAV patente Nr. 4,686,237, oktahidronaftalenai, tokie kaip aprašyta JAV patente Nr. 4,499,289, mevinolino (lovastatino) ketoanalogai, kaip aprašyta Europos patentinėje paraiškoje Nr. 0142146 A2 ir chinolino ir piridino dariniai, aprašyti JAV patentuose Nr. 5,506,219 ir 5,691,322.

Be to, HMG CoA reduktazei inhibuoti tinkami fosfino rūgšties dariniai, kurie gali būti naudojami šiame išradime, yra aprašyti GB 2205837.

Skvaleno sintetazės inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, apima (bet jais neapsiribojama) α -fosfonosulfonatus, aprašytus JAV patente Nr. 5,712,396, aprašytus Biller et al, *J. Med. Chem.*, 1988, vol. 31, No. 10, pp. 1869-1871, įskaitant izopreninius (fosfinilmetil)fosfonatus, o taip pat ir kitus skvaleno sintetazės inhibitorius, pavyzdžiui, aprašytus JAV patente Nr. 4,871,721 ir 4,924,024 ir Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., *Current Pharmaceutical Design*, 2, 1-40 (1996).

Be to, kitais tinkamais čia naudoti skvaleno sintetazės inhibitoriais yra terpeniniai pirofosfatai, aprašyti P. Ortiz de Montellano et al, *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 243-249, farnezildifosfato analogas A ir preskvaleno pirofosfatas (PSQ-PP) analogai, aprašyti Corey and Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatai, aprašyti McClard, R.W. et al, *J.A.C.S.*, 1987, 109, 5544, ir ciklopropanai, aprašyti Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp.16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Kitais tinkamais čia naudoti hipolipideminiais agentais yra (bet jais neapsiribojama) fibrino rūgšties dariniai, tokie kaip fenofibratas, gemfibrozilas, klofibratas, bezafibratas, ciprofibratas, klinofibratas ir panašūs, probukolis ir giminingi junginiai, aprašyti JAV patente Nr. 3,674,836, o tinkamiausi yra

probukolis ir gemfibrozilas, tulžies rūgšties sekvestrantai, tokie kaip cholestiraminas, kolestipolis ir DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®, o taip pat lipostabilas (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (N-pakeistas etanolamino darinys), imaniksilas (HOE-402), tetrahidrolipstatinas (THL), istigmastanilfosforilcholinai (SPC, Roche), aminociklodekstrinas (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azuleno darinys), melinamidas (sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 ir CL-283,546 (dipakeisti karbamido dariniai), nikotino rūgštis, acipimoksas, acifranas, neomicinas, p-aminosalicilo rūgštis, aspirinas, poli(dialilmetilamino) dariniai, tokie kaip aprašyti JAV patente Nr. 4,759,923, ketvirtinis aminoras poli(dialildimetilamonio chloridas) ir jononai, tokie kaip aprašyti JAV patente Nr. 4,027,009, ir kiti žinomi cholesterolio kiekį serume mažinantys agentai.

Kitas hipolipideminis agentas gali būti ACAT inhibitorius, toks kaip aprašyta *Drugs of the Future* 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, *Atherosclerosis* (Shannon, Irel), (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. drug Rev.* (1988), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, *Curr. Med. Chem.* (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-n'—[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, *Chemtracts:Org. Chem.* (1995), 8(6), 359-62 arba TS-962 (Taisho Pharmaceutical co. Ltd).

Hipolipideminiu agentu gali būti LD2 receptoriaus aktyvumo pozityvusis reguliatorius, toks kaip MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) ir LY295427 (Eli Lilly).

Hipolipideminiu agentu gali būti cholesterolio sugerties inhibitorius, geriausia Schering-Plough'o SCH48461, bei kiti, aprašyti *Atherosclerosis* 115, 45-63 (1995) ir *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).

Hipolipideminiu agentu gali būti klubinės žarnos Na⁺/tulžies rūgšties kotransporto inhibitorius, toks kaip aprašytas *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

Tinkamiausiais hipolipideminiais agentais yra pravastatinas, lovastatinas, simvastatinas, atorvastatinas, fluvastatinas, cerivastatinas, atavastatinas ir ZD-4522.

Aukščiau minėti JAV patentai yra duodami kaip literatūros šaltiniai. Naudojami kiekiai ir dozės yra nurodytos Physician's Desk Reference ir/arba aukščiau duotuose patentuose.

Šio išradimo I formulės junginių ir hipolipideminio agento (kai jis yra) masių santykis turėtų būti nuo maždaug 500:1 iki maždaug 1:500, geriau nuo maždaug 100:1 iki maždaug 1:100.

Skiriamos dozės turėtų būti rūpestingai parinktos pagal paciento amžių, masę ir būklę, o taip pat priklausomai nuo vartojimo būdo, dozuotos formos ir režimo, bei norimo pasiekti rezultato.

Kitų hipolipideminių agentų dozės ir vaisto formos, jeigu jie yra naudojami, bus nurodytos paskutiniame Physician's Desk Reference leidinyje.

Peroralinio vartojimo atveju patenkinamas rezultatas gali būti gaunamas vartojant MTP inhibitoriaus kiekį, esantį nuo maždaug 0,01 mg/kg iki maždaug 500 mg, geriau nuo maždaug 0,1 mg iki maždaug 100 mg, ribose nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

Tinkamiausioje peroralinėje dozuotoje formoje, tokioje kaip tabletės arba kapsulės, bus nuo maždaug 1 iki maždaug 500 mg, geriau - nuo maždaug 2 iki maždaug 400 mg, o dar geriau - nuo maždaug 5 iki maždaug 250 mg, MTP inhibitoriaus, vartojant jį nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

Peroralinio vartojimo atveju patenkinamas rezultatas gali būti gaunamas vartojant HMG CoA reduktazės inhibitorių, pavyzdžiui, pravastatiną, lovastatiną, simvastatiną, atorvastatiną, fluvastatiną arba

cerivastatiną dozėmis, kurios yra nurodytos Physician's Desk Reference, kaip antai nuo maždaug 1 iki 2000 mg, geriau nuo maždaug 4 iki maždaug 200 mg.

Skvaleno sintetazės inhibitorius gali būti vartojamas dozėmis nuo maždaug 10 mg iki maždaug 2000 mg, geriau nuo maždaug 25 mg iki maždaug 200 mg.

Tinkamiausioje peroralinėje dozuotoje formoje, tokioje kaip tabletės arba kapsulės, bus nuo maždaug 0,1 iki maždaug 100 mg, geriau - nuo maždaug 5 iki maždaug 80 mg, o dar geriau - nuo maždaug 10 iki maždaug 40 mg, HMG CoA reduktazės inhibitoriaus.

Tinkamiausioje peroralinėje dozuotoje formoje, tokioje kaip tabletės arba kapsulės, bus nuo maždaug 10 iki maždaug 500 mg, geriau - nuo maždaug 25 iki maždaug 200 mg, skvaleno sintetazės inhibitoriaus.

Kitu hipolipideminiu agentu taip pat gali būti lipoksigenazės inhibitorius, įskaitant 15-lipoksigenazės (15-LO) inhibitorių, tokį kaip benzimidazolo dariniai, aprašyti WO 97/12615, LO-15 inhibitoriai, aprašyti WO 97/12613, izotiazolonai, aprašyti WO 96/38144, ir 15-LO inhibitoriai, aprašyti Sendobry et al. "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology* (1997) 120, 1199-1206, ir Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5, 11-20.

I formulės junginiai ir hipolipideminis agentas gali būti naudojami kartu toje pačioje peroralinėje dozuotoje formoje arba atskirose dozuotose formose, priimamose tuo pačiu metu.

Aukščiau aprašytos kompozicijos gali būti vartojamos aukščiau aprašytais dozuotomis formomis, kaip vienkartinės dozės arba padalintos dozės, nuo vieno iki keturių kartų per dieną. Gali būti patartina pacientui pradėti nuo mažų dozių derinio ir laipsniškai pasiekti didelių dozių derinį.

Tinkamiausias hipolipideminis agentas yra pravastatinas, simvastatinas, lovastatinas, atorvastatinas, fluvastatinas arba cerivastatinas.

Kito tipo terapinis agentas, kuris gali būti naudojamas su I formulės aP2 inhibitoriumi, gali būti 1, 2, 3 arba daugiau agentų nuo nutukimo, įskaitant

beta 3 adrenerginį agonistą, lipazės inhibitorių, tiroidinio receptoriaus beta vaistą ir/arba anorektinį agentą.

Beta 3 adrenerginis agonistas, kurį, esant reikalui, galima naudoti derinyje su I formulės junginiu, gali būti AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) arba CP331648 (Pfizer) arba kiti žinomi beta 3 agonistai, tokie kaip aprašyti JAV patentuose Nr. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 ir 5,488,064; tinkamiausi iš jų yra AJ9677, L750355 ir CP331648.

Lipazės inhibitorius, kurį, esant reikalui, galima naudoti derinyje su I formulės junginiu, gali būti orlistatas arba ATL-962 (Alizyme); tinkamiausias yra orlistatas.

Serotonino (ir dopamino) sugėrimo inhibitorius, kurį, esant reikalui, galima naudoti derinyje su I formulės junginiu, gali būti sibutraminas, topiramatas (Johnson & Johnson) arba aksokinas (Regeneration); tinkamiausi yra sibutraminas ir topiramatas.

Tiroidinio receptoriaus beta junginys, kurį, esant reikalui, galima naudoti derinyje su I formulės junginiu, gali būti tiroidinio receptoriaus ligandas, aprašytas WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) ir GB98/284425 (KaroBio); tinkamiausi yra KaroBio paraiškų junginiai.

Anorektinis agentas, kurį, esant reikalui, galima naudoti derinyje su I formulės junginiu, gali būti deksamfetaminas, fenterminas, fenilpropanolaminas arba mazindolis; tinkamiausias yra deksamfetaminas.

Įvairūs aukščiau aprašyti agentai nuo nutukimo gali būti naudojami toje pačioje dozuotoje formoje su I formulės junginiu arba skirtingose dozuotose formose, taikant specialistams paprastai žinomas arba PDR aprašytas dozes ir gydymo režimą.

Kito tipo terapinis agentas, kuris, esant reikalui, gali būti naudojamas su I formulės aP2 inhibitoriumi, gali būti 1, 2, 3 arba daugiau priešhipertenzinių agentų, įskaitant ACE inhibitorių, vazopeptidazės inhibitorių, angiotenzino II antagonistą, kalcio kanalo blokatorių, kalio kanalo atvėriklių, alfa-blokatorių, beta-blokatorių, centriškai veikiančių alfa-agonistą ir/arba diuretiką.

ACE inhibitorius, kurį, esant reikalui, galima naudoti derinyje su I formulės junginiu, gali būti lizinaprilas, enalaprilas, chinaprilas, benazeprilas,

fosfinoprilas, fentiaprilas, ramiprilas, kaptoprilas, enalaprilatas, moeksiprilas, tranolaprilas, perindoprilas, ceranoprilas, zofenoprilas arba cetaprilas.

Tinkamiausiais ACE inhibitoriais yra kaptoprilas bei fosfinoprilas, enalaprilas, lizinoprilas, chinaprilas, benazeprilas, fentiaprilas, ramiprilas ir moeksiprilas.

Vazopeptidazės inhibitorius (taip pat žinomas kaip NEP/ACE inhibitoriai), kurį, esant reikalui, galima naudoti su I formulės aP2 inhibitoriumi, gali būti omapatrilatas (tinkamiausias) ir [S-(R*,R*)]-heksahidro-6-[(2-merkpto-1-okso-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-okso-1H-azepin-1-acto rūgštis (BMS 189921, taip pat tinkamiausias) bei inhibitoriai, aprašyti JAV patentuose Nr. 5,362,727, 5,366,973, 5,225,401, 4,722,810, 5,223,516, 4,749,688, JAV patente Nr. 5,504,080, JAV patente Nr. 5,552,397, JAV patente Nr. 5,612,359, JAV patente Nr. 5,525,723, Europos patentinėse paraiškose 0599444, 0481522, 0599444, 0595610, Europos patentinėse paraiškose 0534362.A2, 534396 ir 534492 ir Europos patentinėje paraiškoje 0629627.A2.

Tinkamiausi yra tie NEP/ACE inhibitoriai, kurie yra nurodyti kaip tinkamiausi aukščiau paminėtuose patentuose/paraiškose; čia JAV patentai/paraiškos yra duodami kaip literatūros šaltiniai.

Angiotenzino II receptoriaus antagonistu (taip pat čia vadinamas angiotenzino II antagonistu arba AII antagonistu), kuris, esant reikalui, gali būti naudojamas derinyje su I formulės junginiu, gali būti irbesartanas, lozartanas, valsartanas, kandesartanas, telmisartanas, tazosartanas ir/arba eprosartanas; tinkamiausi yra irbesartanas arba lozartanas.

Kalcio kanalų blokatoriumi (taip pat vadinami kalcio antagonistu), kuris, esant reikalui, gali būti naudojamas derinyje su I formulės junginiu, gali būti amlodipinas, diltiazemas, nifedipinas, verapamilas, feldodipinas, nizoldipinas, izradipinas ir/arba nikardipinas; tinkamiausi yra amlodipinas, diltiazemas, verapamilas ir nifedipinas.

Alfa-blokatoriumi, kuris, esant reikalui, gali būti naudojamas derinyje su I formulės junginiu, gali būti terazosinas, doksazosinas arba prazosinas; visi jie yra labai tinkami.

Beta-blokatoriumi, kuris, esant reikalui, gali būti naudojamas derinyje su I formulės junginiu, gali būti nadololis, atenololis, propanololis, metoprololis, karvediolis arba sotalolis; tinkamiausi yra atenololis ir nadololis.

Kalio kanalų atvėrikliu, kuris, esant reikalui, gali būti naudojamas derinyje su I formulės junginiu, gali būti minoksidilas.

Centriškai veikiančiu α agonistiniu priešhipertenziniu agentu, kuris, esant reikalui, gali būti naudojamas derinyje su I formulės junginiu, gali būti klonidinas arba guanfacinas; tinkamiausias yra klonidinas.

Diuretikų, kuris, esant reikalui, gali būti naudojamas derinyje su I formulės junginiu, gali būti hidrochlortiazidas, torazemidas, furozemidas, spironolaktonas ir/arba indapamidas; tinkamiausi yra hidrochlortiazidas ir furozemidas.

Prieštrombocitiniu agentu (taip pat žinomu kaip trombocitų agregacijos inhibitorius), kuris, esant reikalui, gali būti naudojamas derinyje su I formulės junginiu, gali būti aspirinas, klopidoirelis, tiklopidinas, dipiridamolis, abiciksimumas, tirofibanas, eftifibatidas, anagrelidas ir/arba ifetrobanas; tinkamiausi yra aspirinas ir klopidoirelis.

Priešinfekciniu agentu, kuris, esant reikalui, gali būti naudojamas derinyje su I formulės junginiu, gali būti priešinfekcinis agentas, kuris yra efektyvus prieš chlamidines infekcijas, toks kaip azitromicinas, gatifloksacinas, ciprofloksacinas, levofloksacinas ir trovafloksacinas; tinkamiausi yra azitromicinas ir gatifloksacinas.

[vairūs aukščiau aprašyti priešhipertenziniai agentai, prieštrombocitiniai agentai ir priešinfekciniai agentai gali būti naudojami toje pačioje dozuotoje formoje su I formulės junginiu arba skirtingose dozuoiose formose, taikant specialistams paprastai žinomas arba PDR aprašytas dozes ir gydymo režimą.

[gyvendinant šio išradimo būdą, turėtų būti naudojama farmacinė kompozicija, turinti I struktūros junginio, su kitu terapiniu agentu arba be jo, kartu su farmaciniu tirpikliu arba skiedikliu. Ši farmacinė kompozicija gali būti sukomponuojama naudojant įprastus kietus arba skystus tirpikliu arba skiediklius ir farmacinius priedus, pritaikytus norimam vartojimo būdui. Junginiai gali būti įvedami žinduoliams, įskaitant žmones, beždžiones, šunis ir

t.t., peroraliniu būdu, pavyzdžiui, tablečių, kapsulių, granulių arba miltelių forma, arba jie gali būti įvedami parenteriniu būdu injekcijoms pritaikytų preparatų forma. Tinkamiausios dozės suaugusiems yra tarp 20 ir 2000 mg per dieną, kurios gali būti skiriamos kaip vienkartinė dozė arba kaip individualios dozės, duodamos 1-4 kartus per dieną.

Tipiškoje peroralinio vartojimo kapsulėje yra 1 struktūros junginio (250 mg), laktozės (75 mg) ir magnio stearato (15 mg). Mišinys yra perleidžiamas per 60 mešų sietaį ir supilstomas į Nr.1 želatinines kapsules.

Tipiškas preparatas injekcijoms yra pagaminamas aseptiškai įdedant 250 mg 1 struktūros junginio į ampulę, aseptiškai liofilizuojant ir užlydant. Naudojimo metu, ampulės turinys sumaišomas su 2 ml fiziologinio druskos tirpalo ir gaunamas injekcijoms skirtas preparatas.

Šio išradimo junginių aP2 inhibitorinis aktyvumas gali būti nustatytas naudojant *in vitro* testavimo sistemą, kurioje matuojama aP2 inhibavimo geba pagal fluorescencinio substrato išstūmimą iš aP2 šio inhibitoriaus pagalba. Šio išradimo aP2 inhibitorių inhibicijos konstantos (K_i reikšmės) gali būti nustatytos žemiau aprašytu metodu.

Išgryninto rekombinantinio žmogaus aP2 baltymo gavimas.

Rekombinantinis žmogaus aP2 baltymas yra pagaminamas panaudojant standartinę rekombinantinę DNR technologiją. Tipišku atveju aP2 yra pagaminamas panaudojant heterologinę ekspresiją *E. coli* kamienne BL21 (D53), transformuotame pET11a vektoriumi, turinčiu pilno ilgio žmogaus aP2 kDNR (Baxa, C.A., Sha, R.S., Buelt, M.K., Smith, A.J., Matarese, V., Chinander, L.L., Boundy, K.L., and Bernlohr, D.A. (1989), Human adipocyte lipid-binding protein: purification of the protein and cloning of its complementary DNA, *Biochemistry* 28: 8683-8690 ir Xu, Z., Buelt, M.K., Banaszak, L.J., and Bernlohr, D.A. (1991), Expression, purification and crystallization of the adipocyte lipid binding protein, *J. Biol. Chem.* 266:14367-14370). aP2 išskyrimas iš *E. coli* buvo vykdomas pagal Xu aprašymą, gaunant iš esmės homogeninį aP2 baltymą, kurio molekulinė masė ~14600 daltonų ir jis neturi endogeninių riebalų rūgščių. Išgrynintas aP2 gali prijungti iki vieno molio laisvos riebalų rūgšties moliui baltymo. Anksčiau buvo

parodyta, kad rekombinantinio aP2 baltymo surišimas ir struktūrinės savybės yra identiškos aP2 baltymui, išskirtam iš riebalinio audinio.

aP2 inhibitorių *in vitro* testas. aP2 inhibitoriai buvo įvertinami pagal homogeninį, paremtą fluorescencija konkurencijos testą, naudojant rekombinantinį aP2 baltymą ir 1,8-anilinonaftalensulfonrūgštį (1,8 ANS), kaip testo substratą. Šis konkurencinis testas buvo pritaikytas išeinant iš anksčiau aprašytų bendrųjų metodikų (Kane, C.D. and Bernlohr, D.A. (1996). A simple assay for intracellular lipid-binding proteins using displacement of 1-anilino-8-sulfonic acid. (1996) *Anal. Biochem.* 233:197-204 ir Kurian E., Kirk, W.R. and Prendergast, F.G. (1996). Affinity of fatty acid for r-rat intestinal fatty acid binding protein. *Biochemistry*, 35, 3865-3874). Metodas remiasi 1,8 ANS fluorescencijos kvantinės išeigos padidėjimu susijungus jai su aP2 riebalų rūgšties susirišimo vieta. Testuojama naudojant atitinkamas inhibitoriaus, 1,8-ANS ir aP2 baltymo koncentracijas, kad būtų galima apskaičiuoti inhibitoriaus susirišimo konstantą (K_i) įvertinamam junginiui. K_i skaičiavimai remiasi anksčiau Kurian'o aprašyta metodika disociacijos konstantoms apskaičiuoti. Mažesnės K_i reikšmės rodo, kad junginių susirišimo su aP2 afiniškumai yra didesni.

Čia aprašytų inhibitorių tyrimo teste eilė aP2 alikvotų (5 μ M) 10 mM kalio fosfatinio buferio (pH 7,0) tirpale sumaišoma su ekvimoline tiriamojo junginio koncentracija, po to pridedama eilė didėjančių 1,8-ANS koncentracijų tirpalų (nuo 0 iki 5 μ M). Testuojama paprastai 96 duobučių formato plokštelėse, reagentams supilti naudojant prietaisus-robotus (Packard Multiprobe 104). Kiekvieno testo fluorescencijos reikšmė yra nustatoma naudojant Cytofluor-4000 daugiakanalį fluorescencijos plokštelių skaitikį (Perceptive Biosystems), naudojant 360 nm sužadavimo bangos ilgį ir 460 nm emisijos bangos ilgį, arba naudojant kitą tinkamą spektrofluorimetą. Pasiruošiant bandymui, iš pradžių pagaminami tiriamųjų junginių 10 mM tirpalai dimetilsulfoksido. Visi kiti praskiedimai atliekami ir testo metu pridedamos medžiagos yra tirpinamos 10 mM kalio fosfato buferyje, pH 7,0.

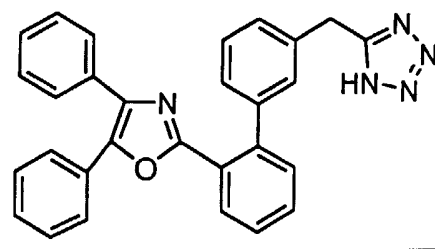
Inhibitoriaus-aP2 komplekso Rentgeno spindulių kristalografiją gali atlikti šios srities specialistas, naudodamas šiuolaikines biofizikines metodikas

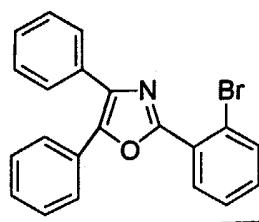
ir komercinius prietaisus. Tokie kristalografiniai duomenys gali būti naudojami galutiniam nustatymui, ar šiame išradime naudojamas junginys patenkina struktūrinius reikalavimus, būtinus aP2 inhibicijai. Tokio Rentgeno spindulių kristalografinio tyrimo pavyzdys yra duotas žemiau:

Kompleksuoto su inhibitoriais aP2 kristalai paprastai buvo auginami kabančio lašo metodu. Iš pradžių 8,3 mg/ml aP2 buvo pusiausvyrinama su 1-5 mM inhibitoriaus tirpalu 0,1 M Tris-HCl pH 8,0, 1 % m/t DMSO keturias valandas. Ant plastiku uždengtų ilgų siaurų juostelių buvo pakabinami 2 μ l lašai, turintys pusiausvyrą pasiekusio baltymo ir rezervuaro tirpalo 1:1 santykiu, ir pusiausvyrinami prieš 1 ml rezervuarą, kuriame yra 2,6-3,0 M amonio sulfatas 0,1 M Tris-HCl buferyje, pH 8,0. Paprastai po 2-3 dienų pasirodo kristalai ir per 2 savaites jie pasiekia maksimalų dydį. Duomenys paprastai gaunami imant atskirą staigiai užšaldytą kristalą (Oxford Cryosystems), naudojant Rigaku besisukantį anodą ir Brukerio daugialaidžio ploto R-ašies II vaizdo plokštės detektorių. Difrakcija nuo aP2 kristalų buvo puiki. Difrakcija buvo pastoviai stebima, esant geresnei nei 2 Å skiriamajai gebai, dažnai mažesnei nei 1,5 Å skiriamajai gebai. Duomenys buvo apdorojami arba DENZO/SCALEPACK (R-ašies II duomenys) arba Xengen (Bruker duomenys). Struktūros priderinimui buvo naudota XPLOR, o modelis sukurtas naudojant modeliavimo programų paketą CHAIN. Po pirmojo derinimo ciklo $F_o - F_c$ žemėlapiu studijavimas paprastai leido lengvai įstatyti inhibitorių į aP2 surišimo ertmę. Iteracinis derinimas ir tobulinimas buvo tęsiamas tol, kol nebesimatė pagerėjimo elektronų tankio žemėlapyje arba laisvame R.

Toliau duodami pavyzdžiai atstovauja tinkamiausius šio išradimo variantus.

1 pavyzdys

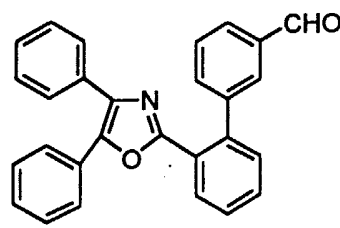




A.

2-Brombenzenkarboksirūgštis (21,8 g, 108 mmol), 4-dimetilaminopiridino (1 g, 8,19 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (22,6 g, 118 mmol) ir benzoino (20 g, 94,2 mmol) tirpalas dichlormetane (200 ml) maišomas kambario temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinys plaunamas vandeniu (2 x 50 ml), sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinamas bevandeniu MgSiO_4 ir sukonzentravus gaunamas ketoesteris, kuris yra bespalvė alyva (36 g).

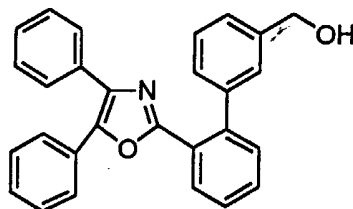
Ketoesterio (36 g, 94,2 mmol) ir amonio acetato (36 g, 471 mmol) mišinys ledinėje acto rūgštyje (350 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu maišant 1,5 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 300 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (2 x 100 ml), sočiu vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu (2 x 100 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (100 ml), džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami iki geltonai oranžinės alyvos. Negrynas produktas perkristalinamas iš karšto metanolio, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (21,6 g, 61 %).



B.

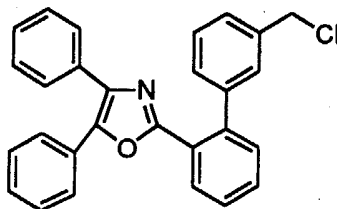
Per A dalies junginio (1,48 g, 3,93 mmol), 3-formilfenilboro rūgštis (766 mg, 5,11 mmol) ir vandeninio natrio karbonato (3,2 ml, 2M, 6,4 mmol) tirpalą toluene (10 ml) ir etanolyje (4,2 ml) kambario temperatūroje 30 min. burbuliukais leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenil)fosfin)paladžio(0) (150 mg, 0,13 mmol), ir mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 14 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu (100 ml), džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami.

Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 1:9 iki 2:8 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (800 mg, 51 %).



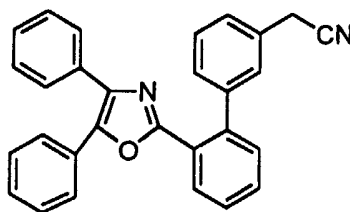
C.

[B dalies junginio (494 mg, 1,23 mmol) tirpalą bevandeniame metanolyje (2 ml) 0 °C temperatūroje lėtai pridedama natrio borhidrido (19 mg, 0,5 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 2 val. 0 °C temperatūroje, po to sušildomas iki kambario temperatūros. Konc. HCl parūgštinama iki pH 2 ir sukonzentruojama. Liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (360 mg, 89 %).



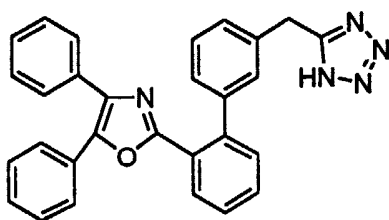
D.

[maišomą C dalies junginio (7,5 g, 18,6 mmol) tirpalą dioksane (62 ml) kambario temperatūroje pridedama cinko chlorido (78 mg, 0,54 mmol), o po to tionilo chlorido (2,74 ml, 37,5 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val. ir sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama etilacetate, plaunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra klampi alyva (8,0 g, 100 %).



E.

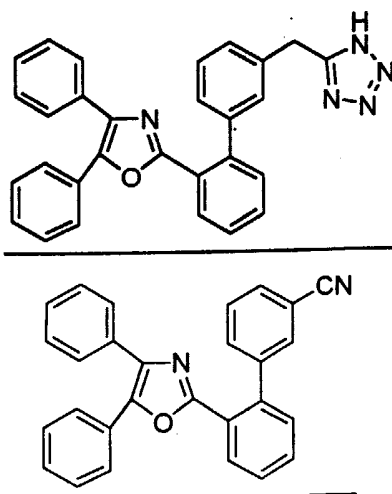
D dalies junginio (8,0 g, 18,6 mmol) ir natrio cianido (1,39 g, 28,2 mmol) tirpalas acetonitrile (75 ml) ir vandenyje (7 ml) maišomas virinant su grįžtamu šaldytuvu 14 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir sukonzentruojamas. Liekana paskirstoma tarp dichlormetano ir vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 5:95 iki 15:85 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (6,4 g, 83,6 %).



F.

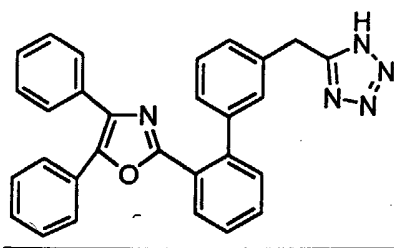
E dalies junginio (6,18 g, 15,0 mmol) ir azidotrimetilalavo (4,32 g, 21,0 mmol) tirpalas ksilene (50 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, pridedama metanolio (150 ml), mišinys maišomas 30 min. ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 3:7 iki 5:5 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (5,96 g, 87 %). Šis junginys gali būti perkristalintas iš karšto etanolio.

2 pavyzdys



A.

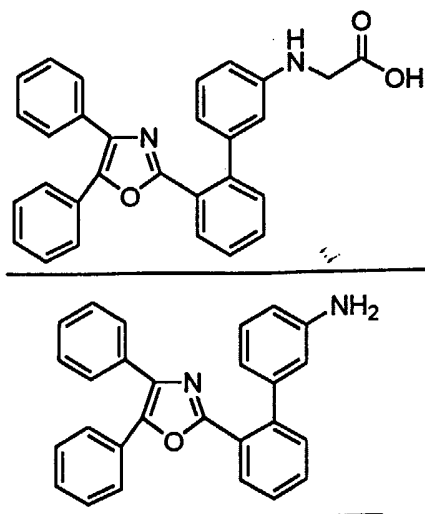
[silicio tetrachlorido (170 mg, 115 μ l, 1 mmol) ir natrio azido (195 mg, 3 mmol) tirpalą bevandeniame acetonitrile (3 ml) 0 °C temperatūroje pridedama 1 pavyzdžio B dalies junginio (401 mg, 1 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros, po to iki 50 °C temperatūros ir maišomas 24 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir supilamas į vandeninį sotų natrio karbonato tirpalą. Natrio karbonato tirpalu mišinio pH sureguliuojamas iki 9-10 ir ekstrahuojama chloroformu (3 x 10 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu, džiovinami bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 3:97 iki 5:95 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (200 mg, 50 %).



B.

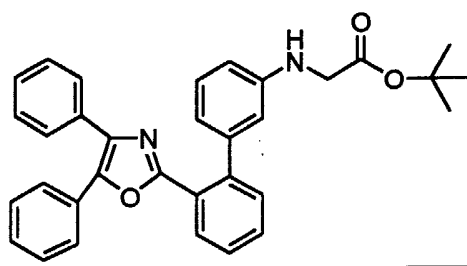
A dalies junginio (199 mg, 0,5 mmol) ir azidotrimetilalavo (145 mg, 0,7 mmol) tirpalas ksilene (5 ml) kaitinamas 100 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, pridedama metanolio (8 ml), mišinys maišomas 30 min., nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Po sparčiosios chromatografijos per silikagelį, eliuuojant 1:4 etilacetatu/heksanu ir po to 95:5:0,15 dichlormetanu/metanolio/acto rūgštimi, gautas negrynas produktas. Papildomas gryninimas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 1:4 iki 1:1 etilacetato/heksano ir po to nuo 95:5 iki 90:10 dichlormetano/metanolio davė norimą junginį, kuris yra putų pavidalo medžiaga (70 mg, 32 %).

3 pavyzdys



A.

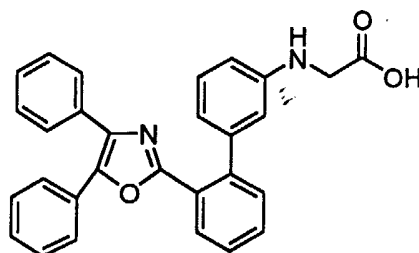
Per 1 pavyzdžio A dalies junginio (5 g, 13,29 mmol), 3-aminofenilboro rūgšties (2,37 g, 17,29 mmol) ir natrio karbonato (11 ml, 2M, 22 mmol) tirpalą toluene (40 ml) ir etanolyje (15 ml) kambario temperatūroje 30 min. leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (508 mg, 0,43 mmol) ir reakcijos mišinys kaitinamas 80 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir paskirstomas tarp dietilo eterio ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 1:3 etilacetatu/heksanu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra gelsva putų pavidalo medžiaga (2,56 g, 49 %).



B.

[A dalies junginio (2,56 g, 6,60 mmol) ir kalio karbonato (918 mg, 6,60 mmol) suspensiją bevandeniame dimetilformamide (20 ml) pridedama tret-butilbromacetato (150 μl , 1,01 mmol) ir mišinys maišomas 7 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp dietilo eterio ir vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu,

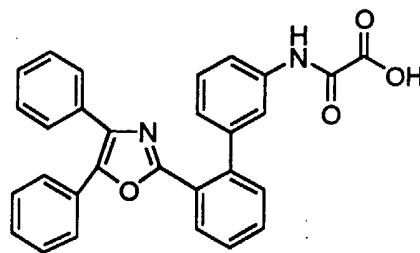
eliuuoiant 15:85 etilacetatu/heksanu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra putų pavidalo medžiaga (2,230 g, 67 %).



C.

B dalies junginio (2,230 g, 4,4 mmol) tirpalas trifluoracto rūgštyje (15 ml) ir dichlormetane (40 ml) maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas, liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandens. Vandeninis sluoksnis pašarminamas 1N NaOH o po to 10 % citrinų rūgšties tirpalu parūgštinama iki pH 3-4. Organinis sluoksnis atskiriamas ir plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 7:93 metanolio/dichlormetanu; gaunamos alyvingos putos, kurios trinamos etilacetate/heksane ir gaunamas norimas junginys, kuris yra geltona putų pavidalo medžiaga (1,692 g, 86 %).

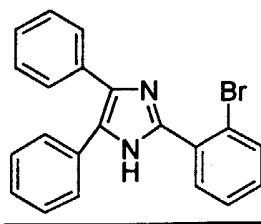
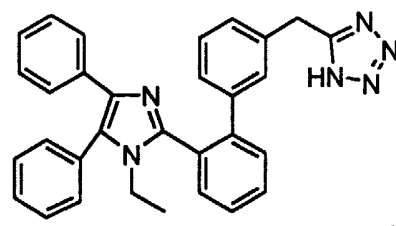
4 pavyzdys



[3 pavyzdžio A dalies junginio (149 mg, 0,38 mmol) tirpalą dichlormetane (2 ml) pridedama diizopropiletilamino (100 μ l), po to etiloksalilo chlorido (147 μ l, 0,42 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 2 val., paskirstomas tarp etilacetato ir vandeninio HCl (1N). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentravus gaunamas negrynas esteris, kuris yra geltonai ruda putų pavidalo medžiaga (189 mg). [negryno esterio tirpalą metanolyje (3 ml) lašinamas vandeninis NaOH (~800

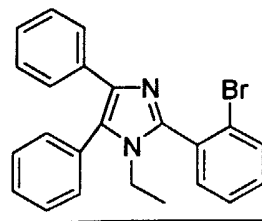
μl, 1N) tol, kol tirpalas pasidaro drumstas. Pamašius tirpalą per naktį, susidaro nuosėdos. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandeninio HCl (1N). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas trinamas su etilacetatu ir heksanu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (118 mg, 67 %).

5 pavyzdys



A.

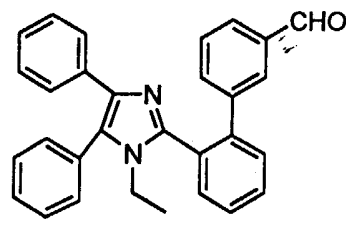
Benzilo (10 g, 47,6 mmol) ir amonio acetato (44 g, 564 mmol) mišinys ledinėje acto rūgštyje (260 ml) veikiamas 2-brombenzaldehydu (5,5 ml, 47,6 mmol) ir maišomas 105 °C temperatūroje 3 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, praskiedžiamas vandeniu ir nuosėdos nufiltruojamos. Kieta medžiaga ištirpinama šiltame etilacetate. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas $MgSO_4$ ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas trinamas su etilacetatu/heksanu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (16,55 g, 93 %).



B.

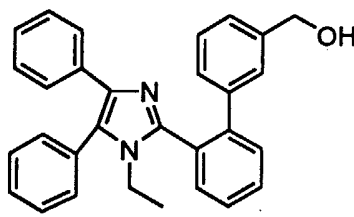
[A dalies junginio (2,5 g, 6,67 mmol) ir etilo jodido (1,15 g, 7,3 mmol) tirpalą bevandeniame dimetilformamide (17 ml) pridedama kalio karbonato (922 mg, 6,67 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje

per naktį ir paskirstomas tarp etilacetato/vandens. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra pusiau kieta medžiaga (5,5 g, 94 %).



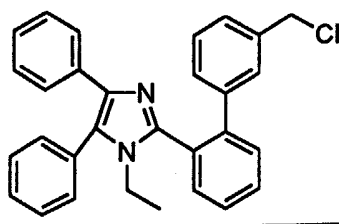
C.

Per B dalies junginio (2,0 g, 4,96 mmol), 3-formilfenilboro rūgštis (966 mg, 6,44 mmol) ir vandeninio natrio karbonato (4 ml, 2M, 8 mmol) tirpalą toluene (15 ml) ir etanolyje (8 ml) kambario temperatūroje 30 min. leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (190 mg, 0,16 mmol) ir reakcijos mišinys kaitinamas 80 °C temperatūroje 36 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 1:9 iki 2:8 etilacetato/heksano ir gaunamas norimas junginys, kuris yra alyva (1,7 g, 80 %).



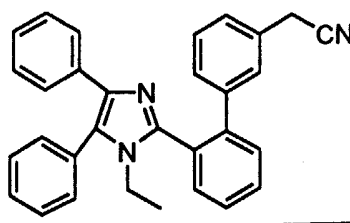
D.

I C dalies junginio (900 mg, 2,1 mmol) tirpalą bevandeniame metanolyje (5 ml) 0 °C temperatūroje lėtai pridedama natrio borhidrido (57 mg, 1,51 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 2 val. 0 °C temperatūroje. Dar pridedama natrio borhidrido (57 mg, 1,51 mmol) ir maišymas tęsiamas 2 val.; po to reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros. Mišinys paskirstomas tarp etilacetato/chloroformo ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (650 mg, 72 %).



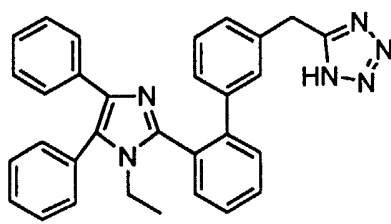
E.

I maišomą D dalies junginio (645 mg, 1,5 mmol) tirpalą dioksane (8 ml) kambario temperatūroje pridedama cinko chlorido (6 mg, 0,045 mmol), o po to tionilo chlorido (220 μ l, 3,0 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val. ir sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama etilacetate, plaunama sočiu NaCl tirpalu ir 5 % vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu, džiovinama bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra putų pavidalo medžiaga (650 mg, 95 %).



F.

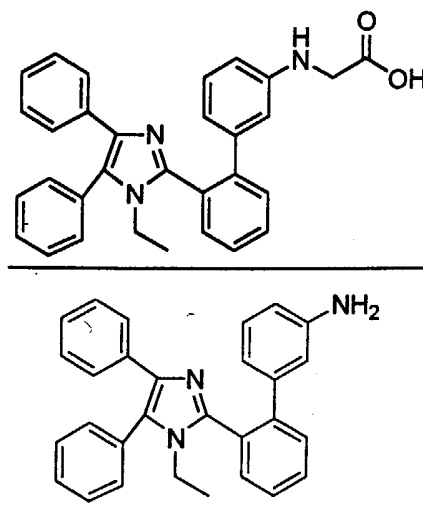
E dalies junginio (600 mg, 1,34 mmol) ir natrio cianido (92 mg, 1,88 mmol) tirpalas acetonitrile (6 ml) ir vandenyje (400 μ l) maišomas virinant su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Dar pridedama natrio cianido (92 mg, 1,88 mmol) vandenyje (400 μ l) ir virinimas tęsiamas 6 val. Vėl pridedama natrio cianido (50 mg, 1,01 mmol) vandenyje (400 μ l) ir virinimas tęsiamas 2 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir sukonzentruojamas. Liekana paskirstoma tarp dichlormetano ir vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 10:90 iki 30:70 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (300 mg, 51 %).



G.

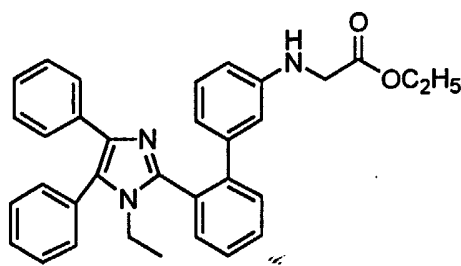
F dalies junginio (255 mg, 0,58 mmol) ir azidotrimetilalavo (167 mg, 0,81 mmol) tirpalas ksilene (2 ml) kaitinamas 130 °C temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, pridedama metanolio (8 ml), ir mišinys maišomas 30 min. Pieno pavidalo baltos nuosėdos nufiltruojamos ir sukonzentruojamas filtratas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu 1:1 etilacetato/heksano ir po to 95:5 dichlormetano/metanolio, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (216 mg, 77 %).

6 pavyzdys



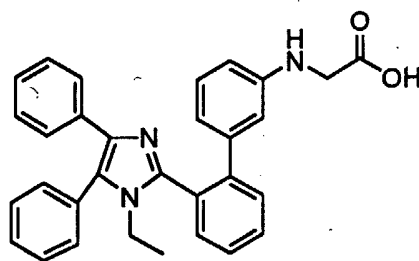
A.

Per 5 pavyzdžio B dalies junginio (1,0 g, 2,48 mmol), 3-aminofenilboro rūgšties (442 mg, 3,22 mmol) ir vandeninio natrio karbonato (2 ml, 2M, 4 mmol) tirpalą toluene (7 ml) ir etanolyje (4 ml) kambario temperatūroje 30 min. leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (95 mg, 0,08 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje per naktį argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 2:8 iki 3:7 etilacetato/heksano ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (400 mg, 39 %).



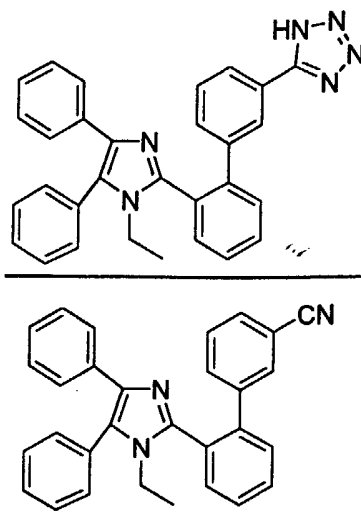
B.

A dalies junginio (400 mg, 0,96 mmol), diizopropiletilamino (333 μ l, 1,92 mmol) ir etilbromacetato (95 μ l, 0,86 mmol) tirpalas dimetilformamide (3 ml) maišomas kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 2:8 iki 3:7 etilacetato/heksano ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (400 mg, 83 %).



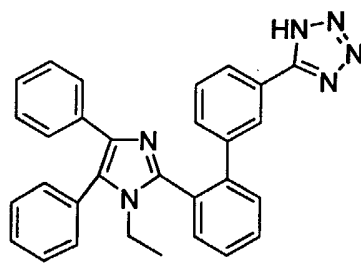
C.

B junginio (400 mg, 0,77 mmol) tirpalas vandeniniame natrio hidrokside (2,3 ml, 1N, 2,3 mmol) ir metanolyje (15 ml) maišomas kambario temperatūroje 2 val. Vandens vonioje 30 °C temperatūroje reakcijos mišinys sukonzentruojamas iki baltos suspensijos. Ši suspensija ištirpinama distiliuotame vandenyje. Vandeniniu citrinos rūgšties tirpalu (1N) tirpalas parūgštinamas iki pH 4. Baltos nuosėdos ištirpinamos etilacetate. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra putų pavidalo medžiaga (350 mg, 96 %).



A.

Į silicio tetrachlorido (58 μ l, 0,5 mmol) ir natrio azido (98 mg, 1,5 mmol) tirpalą bevandeniame acetonitrile (3 ml) 0 °C temperatūroje pridedama 5 pavyzdžio C dalies junginio (214 mg, 0,5 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros, po to 50 °C ir maišomas 48 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir supilamas į vandeninį sotų natrio karbonato tirpalą. Natrio karbonato tirpalu sureguliuojamas mišinio pH iki 9-10 ir mišinys ekstrahuojamas chloroformu du kartus. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas spąrčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 15:58 iki 20:80 etilacetato/heksano ir gaunamas norimas junginys, kuris yra putų pavidalo medžiaga (56 mg, 26 %).

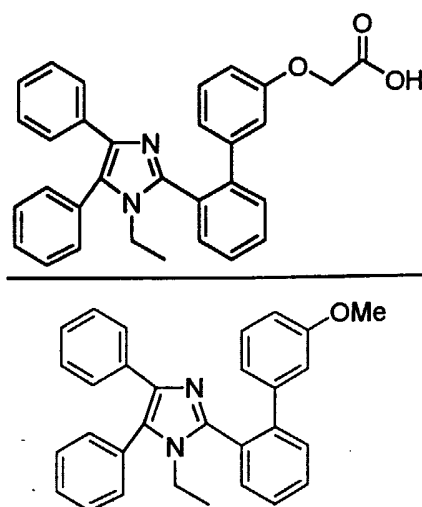


B.

A dalies junginio (50 mg, 0,11 mmol) ir azidotrimetilalavo (34 mg, 0,16 mmol) tirpalas ksilene (3 ml) kaitinamas 100 °C temperatūroje 48 val. Reakcijos mišinys koncentruojamas, kad būtų pašalintas visas ksilenas. Pridedama šviežio ksileno (250 μ l) ir azidotrimetilalavo (34 mg, 0,16 mmol) ir mišinys kaitinamas 130 °C temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys

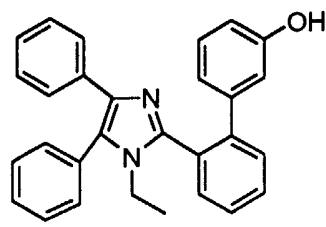
atvėsinaamas iki kambario temperatūros, pridedama metanolio (8 ml), maišoma 30 min., nufiltruojama ir sukoncentruojama. Po sparčiosios chromatografijos per silikagelį, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 1:4 iki 1:1 etilacetato/heksano, po to nuo 95:5 iki 90:10 dichlormetano/metanolio, gaunamas norimas junginys, kuris yra putų pavidalo medžiaga (45 mg, 87 %).

8 pavyzdys



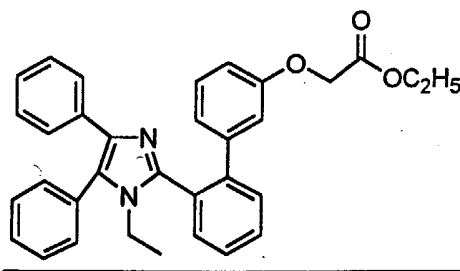
A.

Per 5 pavyzdžio B dalies junginio (4,925 g, 17,2 mmol), 3-metoksifenilboro rūgšties (3,50 g, 23,0 mmol) ir 2M vandeninio natrio karbonato (14 ml) tirpalą toluene (50 ml) ir absoliučiaame etanolyje (20 ml) kambario temperatūroje 30 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (795 mg, 0,68 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 18 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir paskirstomas tarp etilacetato/dietilo eterio ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$ ir sukoncentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuojant 3:1 etilacetatu/heksano ir gaunamas norimas junginys, kuris yra gelsva putų pavidalo medžiaga (7,34 g, 99 %).



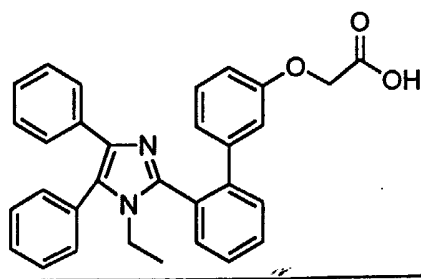
B.

I A dalies junginio (7,341 g, 17,07 mmol) tirpalą bevandeniame dichlormetane (100 ml) 0 °C temperatūroje pridedama boro tribromido dichlormetane (38 ml, 1M, 38 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1,5 val., skaldomas vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas bevandeniu MgSO_4 , greitai nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Kieta medžiaga trinama su eteriu/etilacetatu/metanolium ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (3,156 g, 91 % grynumo). Pokristalizacinis tirpalas sukonzentruojamas ir gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 15:85 etilacetatu/heksanu ir gaunamas norimas junginys, kurį ištrynus su eteriu/dichlormetanu, gaunama balta kieta medžiaga (626 mg, >95 % grynumo).



C.

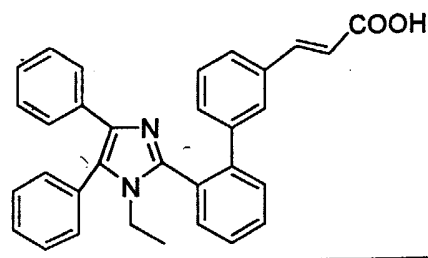
B junginio (91 % grynumas, 3,15 g) suspensija dimetilformamide (35 ml) šildoma, kol dalinai ištirpsta fenolis. Mišinys atvėsina iki 30 °C, pridedama kalio karbonato (920 mg, 6,6 mmol), o po to etilo bromacetato (1,35 ml, 12,12 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Vėl pridedama kalio karbonato (920 mg, 6,6 mmol) ir etilo bromacetato (1,35 ml, 12,12 mmol) ir maišymas tęsiamas 40 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuojant 1:9 etilacetatu/dichlormetanu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (2,678 g, 77 %).



D.

C dalies junginio 2,670 g, 5,31 mmol) tirpalas 1,4-dioksane (15 ml) veikiamas natrio hidroksido tirpalu (13 ml, 1N, 13 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 50 °C temperatūroje 45 min. Reakcijos mišinys atvėsintas iki kambario temperatūros ir parūgštinamas vandeniniu citrinų rūgšties tirpalu (25 ml, 10 %). Mišinys praskiedžiamas vandeniu (120 ml) ir intensyviai maišomas 30 min. Nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu, ir išdžiovinus gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (2,533 g, 100 %).

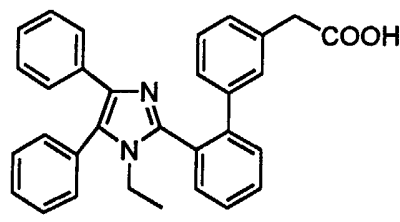
9 pavyzdys



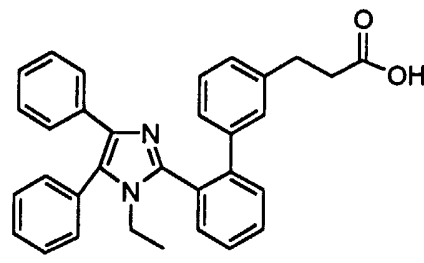
[maišomą natrio hidrido (52 mg, 1,28 mmol) suspensiją bevandeniame tetrahidrofurane (2 ml) įlašinama gryno trietilfosfonato (201 µl, 1,28 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val., po to lėtai pridedama 5 pavyzdžio C dalies junginio (500 mg, 1,16 mmol) bevandeniame tetrahidrofurane (2 ml). Reakcijos mišinys maišomas 5 val. Vėl pridedama natrio hidrido (20 mg, 0,50 mmol) ir maišoma dar 1 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp dietilo eterio ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 3:7 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas 9 pavyzdžio etilo esteris (167 mg, 29 %).

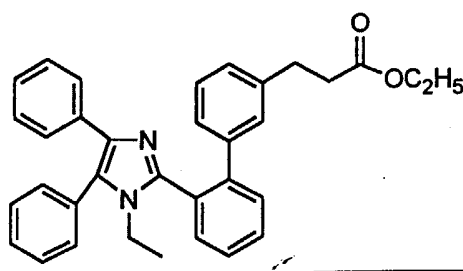
Dalis šio esterio hidrolizuojama apdirbimo metu. Aukščiau minėti vandeniniai sluoksniai parūgštinami vandeniniu citrinų rūgšties tirpalu iki pH 2. Išsiskyrusi kieta medžiaga ekstrahuojama eteriu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas.

Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 2:98 iki 1:9 metanolio/dichlormetano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra putų pavidalo medžiaga (30 mg, 6 %). Šis junginys taip pat yra lengvai gaunamas, panaudojant tarpinio esterio bazinę hidrolizę.

10 pavyzdys

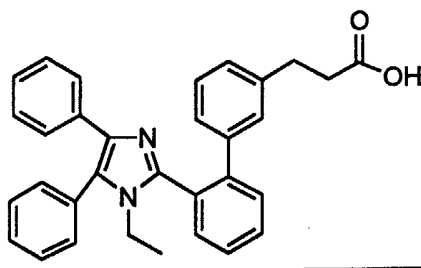
5 pavyzdžio F dalies junginio (44 mg, 0,1 mmol) tirpalas vandeniniame natrio hidrokside (250 μ l, 10N, 2,5 mmol) ir etanolyje (2 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val, po to maišomas kambario temperatūroje 14 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas ir liekana ištirpinama vandenyje. Acto rūgštimi parūgštinama iki pH 4. Nuosėdos nufiltruojamos ir ištirpinamos chloroforme. Organinis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 2:8 etilacetato/heksano, po to nuo 95:5 iki 90:10 dichlormetano/metanolio, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra putų pavidalo medžiaga (34 mg, 62 %).

11 pavyzdys



A.

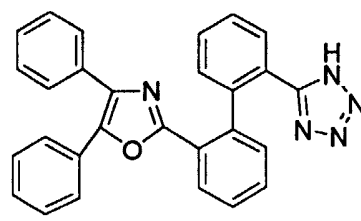
9 pavyzdyje aprašyto esterio (100 mg, 0,20 mmol) ir 10 % paladžio ant anglies (20 mg) suspensija metanolyje (3 ml) maišoma Parr'o purtyklėje vandenilio (275,8 kPa) atmosferoje 2 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per Celito 525 sluoksnėlį, ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (100 mg, 98 %).

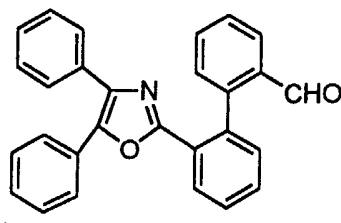


B.

A dalies junginio (100 mg, 0,2 mmol) tirpalas vandeniniame kalio hidrokside (600 μ l, 2N, 1,2 mmol) ir tetrahidrofurane (2 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 48 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas ir liekana ištirpinama vandenyje. Vandeniniu HCl (1N) parūgštinama iki pH 2. Baltos nuosėdos išekstrahuojamos etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentravus gaunama putų pavidalo medžiaga. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 98:2 iki 95:5 dichlormetano/metanolio, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra putų pavidalo medžiaga (32 mg, 34 %).

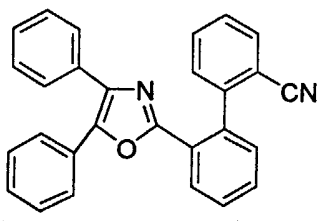
12 pavyzdys





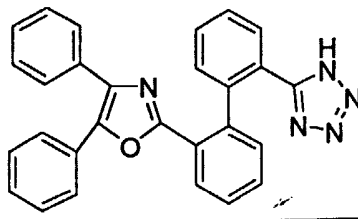
A.

Per 1 pavyzdžio A dalies junginio (10 g, 26,57 mmol), 1-formilfenilboro rūgšties (5,18 g, 34,55 mmol) ir vandeninio natrio karbonato (21,25 ml), 2M, 42,5 mmol) tirpalą toluene (70 ml) ir etanolyje (27 ml) kambario temperatūroje 30 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)-paladžio(0) (1 g, 0,86 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 14 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas ir praskiedžiamas etilacetatu/vandeniu. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (2x200 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 1:19 iki 2:8 etilacetato/heksano ir gaunamas norimas junginys, kuris yra geltona kieta medžiaga (6,11 g, 57,3 %). Taip pat buvo surinktos mažiau grynios frakcijos 2,84 g.



B.

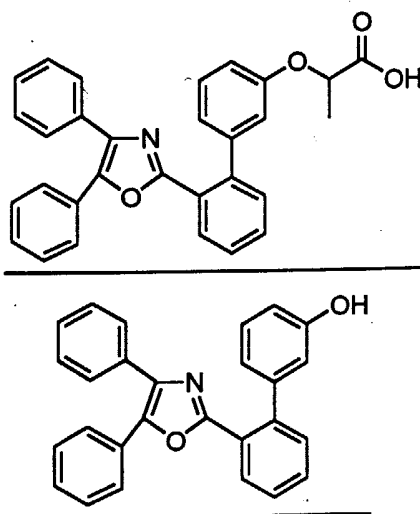
[silicio tetrachlorido (285 μl , 2,49 mmol) ir natrio azido (0,486 mg, 7,47 mmol) tirpalą bevandeniame acetonitrile (10 ml) 0 °C temperatūroje pridedama A dalies junginio (1 g, 2,49 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros, po to iki 50 °C ir maišomas 18 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir supilamas į etilacetato ir vandeninio sotaus natrio karbonato tirpalo mišinį. Natrio karbonato tirpalu sureguliuojamas mišinio pH iki 9-10 ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (3x100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami gaunamas norimas junginys, kuris yra geltona alyva (1,06 g, 107 %).



C.

B dalies junginio (0,20 g, 0,50 mmol) ir azidotrimetilalavo (0,140 g, 0,70 mmol) tirpalas p-kisilene (2 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, pridedama metanolio (10 ml), mišinys maišomas 30 min. ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 8:2 etilacetato/heksano iki 9:1:0,5 dichlormetano/metanolio/acto rūgšties ir gaunamas norimas junginys, kuris yra kieta medžiaga (0,107 g, 48,6 %).

13 pavyzdys

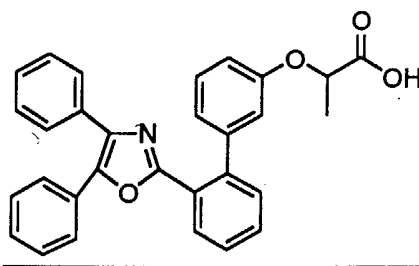


A.

Į 1 pavyzdžio A dalies junginio (7,52 g, 20 mmol) tirpalą bevandeniame tetrahidrofurane (100 ml) -78°C temperatūroje įlašinama n-butillio heksane (9,3 ml, 2,5 N, 23,25 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 15 min., po to pridedama sublimuoto cinko bromido (5,2 g, 23,1 mmol) bevandeniame tetrahidrofurane (40 ml). Į šį mėlyną tirpalą pridedama O-t-butildimetilsilil-3-jodfenolio (6,7 g, 21,1 mmol) tetrahidrofurane (40 ml), o po to tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (1,2 g, 0,96 mmol). Reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 30 min. ir po to kambario temperatūroje 20 val. Reakcijos mišinys skaldomas sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu ir

ekstrahuojamas tris kartus dietilo eteriu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentravus gaunama negryna gintaro spalvos alyva.

I šios negrynos gintaro spalvos alyvos tirpalą bevandeniame tetrahidrofurane (100 ml) sulašinamas tetrabutilamonio fluoridas tetrahidrofurane (25 ml, 1 M, 25 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 val., skaldomas sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu ir ekstrahuojamas tris kartus dietilo eteriu. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 2:8 etilacetatu/heksanu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra geltona putų pavidalo medžiaga (4,6 g, 59 %).



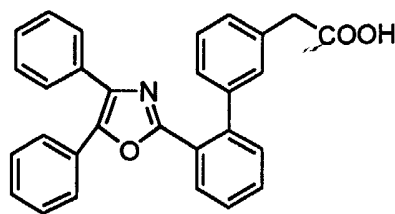
B.

I A dalies junginio (200 mg, 0,51 mmol) ir cezio karbonato (217 mg, 0,57 mmol) suspensiją bevandeniame dimetilformamide (10 ml) pridedama etilo 2-brompropionato (121 mg, 0,67 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., praskiedžiamas vandeniu (20 ml), ekstrahuojamas etilacetatu (3x20 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentravus gaunamas negrynas esteris, kuris yra geltona alyva.

Negryno esterio tirpalas vandeniniame natrio hidroksido tirpale (5 ml, 1N) ir dioksane (5 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 min. Reakcijos mišinys atšaldomas, sukonzentruojamas, praskiedžiamas vandeniu ir HCl (1N) parūgštinamas iki pH 1. Šis mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (3x20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuojant

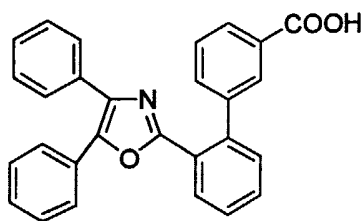
75:25 etilacetatu/metanoliu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai balti milteliai (208 mg, 88 %).

14 pavyzdys



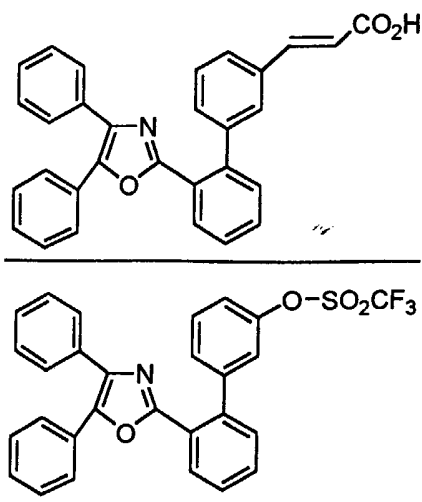
1 pavyzdžio E dalies junginio (165 mg, 0,4 mmol) tirpalas vandeniniame natrio hidrokside (1 ml, 10N, 10 mmol) ir etanolyje (3 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val., po to maišomas kambario temperatūroje 14 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas ir liekana ištirpinama vandenyje. Acto rūgštimi parūgštinama iki pH 4. Nuosėdos nufiltruojamos ir ištirpinamos chloroforme. Organinis tirpalas nufiltruojamas ir sukonzentravus filtratą gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (95 mg, 55 %).

15 pavyzdys



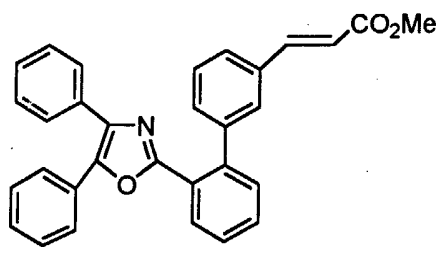
1 pavyzdžio C dalies junginio (75 mg, 0,18 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (4 ml) 0 °C temperatūroje pridama kietos sulfamo rūgšties (19 mg, 0,18 mmol). Į šį šaltą tirpalą per 10 min. sulašinamas natrio chlorito (20 mg, 0,18 mmol) tirpalas vandenyje (2 ml). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to paskirstomas tarp eterio ir sotaus NaCl tirpalo. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu MgSO₄ ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 2:8 etilacetato/heksano iki 5:95 metanolio/dichlormetano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (53 mg, 71 %).

16 pavyzdys



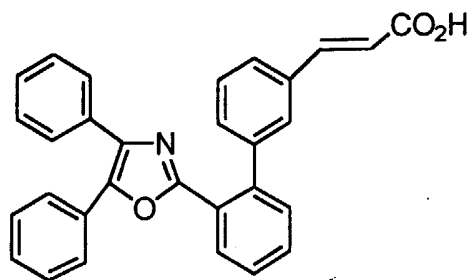
A.

[13 pavyzdžio A dalies junginio (389 mg, 1 mmol) ir trietilamino (420 μl , 3 mmol) tirpalą dichlormetane (25 ml) 0 °C temperatūroje lėtai pridedama triflo rūgšties anhidrido (185 μl , 1,1 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros per 2 val., plaunamas vandeniu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 1:4 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra ruda alyva.



B.

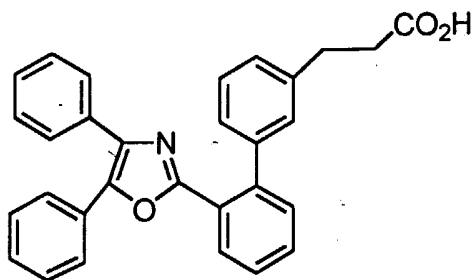
A dalies junginio (485 mg, 0,93 mmol), trietilamino (142 μl , 1,02 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (11 mg, 0,02 mmol), metilakrilato (167 μl , 1,86 mmol) ir paladžio acetato (5,2 mg, 0,02 mmol) mišinys dimetilformamide (10 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį 100 °C temperatūroje. Šis reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas dichlormetanu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniniu 1N HCl, vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuojant 15:85 etilacetato/heksano ir gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai balti milteliai (234 mg, 55 %).



C.

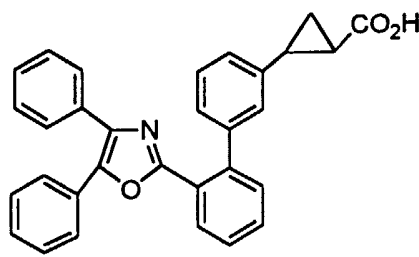
B dalies junginio (234 mg, 0,51 mmol) tirpalas 1,4-dioksane (5 ml) ir natrio hidrokside (5 ml, 1M, 5 mmol) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 0,5 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, HCl tirpalu (1M) parūgštinama iki pH 2 ir tada ekstrahuojama etilacetatu (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinami bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (198 mg, 87 %); lyd. temp. 190-192 °C.

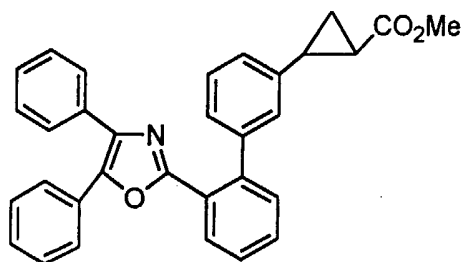
17 pavyzdys



16 pavyzdžio C dalies junginio (136 mg, 0,31 mmol) ir 10 % paladžio ant anglies (100 mg) suspensija tetrahidrofurane (20 ml) maišoma vandenilio atmosferoje per naktį. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama etilacetate, plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (124 mg, 90 %); lyd. temp. 91-93 °C.

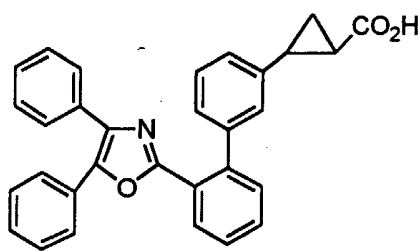
18 pavyzdys





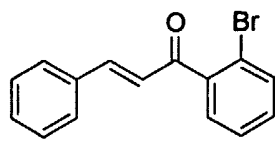
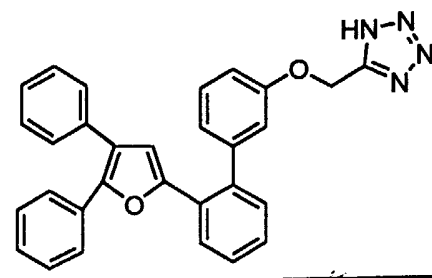
A.

Į eterio ir vandeninio kalio hidroksido tirpalo mišinį 0 °C temperatūroje pridedama 1-metil-3-nitro-1-nitrozoguanidino. Geltonas eterinis sluoksnis nupilamas į kolbą, kurioje yra atšaldyto iki 0 °C temperatūros kieto kalio hidroksido. Šis eteris 0 °C temperatūroje nupilamas į 16 pavyzdžio B dalies junginio tirpalą dichlormetane. Į šį mišinį pridedama paladžio acetato ir reakcijos mišinys maišomas 12 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per Celito 525 sluoksnėlį, ir sukonzentravus filtratą, gaunama ruda alyva. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 1:4 etilacetatu/heksanu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra geltona alyva (90 mg, 92 %).



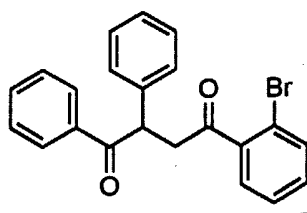
B.

A dalies junginio (90 mg, 0,203 mmol) ir ličio hidroksido (9 mg, 0,223 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (5 ml) ir vandenyje (5 ml) maišomas kambario temperatūroje per naktį. Parūgštinama koncentruotu HCl iki pH < 7 ir ekstrahuojama etilacetatu (3 x 20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinami MgSO₄ ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuojant 4:6 etilacetatu/heksanu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (82 mg, 88 %).



A.

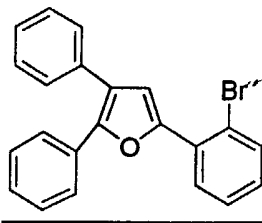
Į 2'-bromacetofenono (6,7 ml, 50 mmol) ir kalio hidroksido (14,03 g, 150 mmol) tirpalą metanolyje (100 ml) kambario temperatūroje pridedama benzaldehido (15,3 ml, 150 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 30 min. ir 0 °C temperatūroje supilamas į acto rūgšties ir vandens (1:2, 300 ml) mišinį. Mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu (3 x 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu, sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Benzaldehidui pašalinti negrynas produktas nudistiliuojamas vakuume. Liekana gryninama sparciosios chromatografijos metodu, eliuuojant 9:11 dichlormetanu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra geltona alyva.



B.

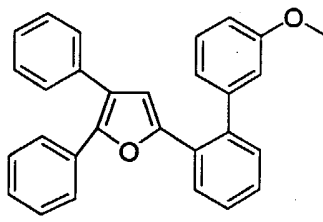
A dalies junginio (9,18 g, 31,9 mmol), benzaldehido (3,4 ml, 33,5 mmol), trietilamino (2,6 ml, 18,5 mmol) ir 3,4-dimetil-5-(2-hidroksietil)thiazolio jodido (1,82 g, 6,4 mmol) tirpalas etanolyje (45 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 40 val. Raudonai oranžinis tirpalas nugarinamas sumažintame slėgyje etanoliui pašalinti. Liekana ištirpinama dichlormetane (200 ml). Organinis sluoksnis plaunamas praskiesta HCl (1M, 200 ml), sočiu vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu (200 ml), vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, tada džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Raudonai oranžinė liekana gryninama sparciosios chromatografijos metodu, eliuojant laipsnišku

gradientu nuo 50 % iki 66 % dichlormetano heksane, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (9,80 g, 78 %).



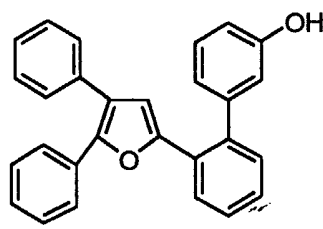
C.

B dalies junginio (1,31 g, 3,34 mmol) ir boro trifluorido dietilo eterato (0,42 ml, 3,34 mmol) tirpalas toluene (15 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas heksanu (250 ml). Organinis sluoksnis plaunamas sočiu vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu (200 ml), vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojamas. Šviesiai geltona alyva gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 1:9 dichlormetanu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (1,10 g, 88 %).



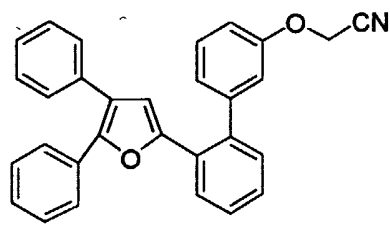
D.

Per C dalies junginio (1,0 g, 2,66 mmol), 3-metoksifenilboro rūgšties (526 mg, 3,46 mmol) ir natrio karbonato (9,3 ml, 2M, 18,6 mmol) tirpalą toluene (7 ml) ir etanolyje (2,8 ml) kambario temperatūroje 30 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)-paladžio(0) (100 mg, 0,086 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 90 °C temperatūroje 16 val. azoto atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 1:3 dichlormetanu/heksanu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (1,01 g, 94 %).



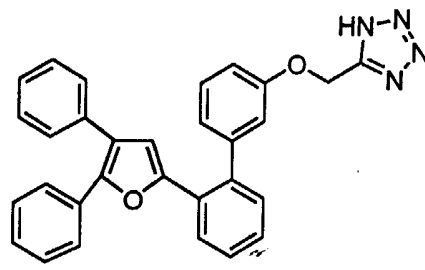
E.

I D dalies junginio (791 mg, 1,97 mmol) ir ličio jodido (3,95 g, 29,5 mmol) mišinį kambario temperatūroje pridedama dimetilformamido (7 ml). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 170 °C temperatūroje per naktį argono atmosferoje, atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas eteriu (3 x 35 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu (80 ml), vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 1:3 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (651 mg, 85 %).



F.

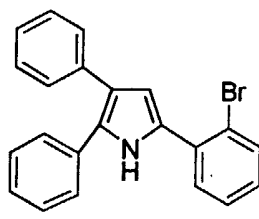
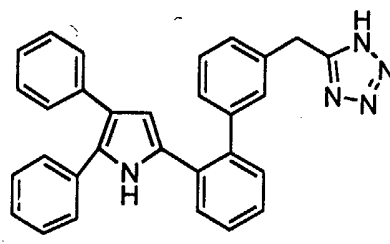
I E dalies junginio (368 mg, 0,95 mmol) bevandeniame dimetilformamide (2,5 ml) pridedama natrio hidrido (38 mg, 60 %, 0,95 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 min., po to pridedama bromacetonitrilo (0,10 ml, 1,44 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 50 °C temperatūroje per naktį, atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas eteriu (3 x 40 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu (80 ml), vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 1:9 dichlormetanu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (306 mg, 75 %).



G.

F dalies junginio (174 mg, 0,41 mmol) ir azidotrimetilalavo (126 mg, 0,61 mmol) tirpalas toluene (2 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, pridedama metanolio (5 ml), pamaišoma 30 min. ir sukonzentruojama. Liekana ištirpinama dichlormetane (100 ml), plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinama bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojama. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 1:9 metanolio/etilacetatu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (110 mg, 57 %).

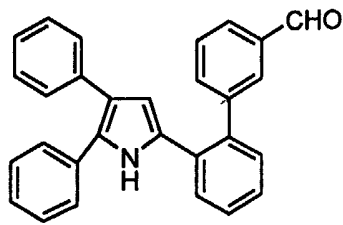
20 pavyzdys



A.

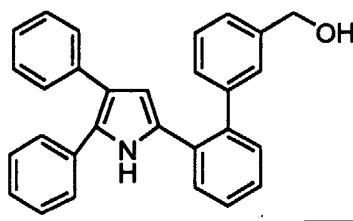
Apsaugotas džiovinimo vamzdeliu 19 pavyzdžio B dalies junginio (787 mg, 2,0 mmol) ir amonio acetato (800 mg, 10,4 mmol) tirpalas acto rūgštyje (5 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir lėtai supilamas į vandeninį sotų natrio rūgščiojo karbonato tirpalą, ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis džiovinamas ($MgSO_4$) ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 11:39

dichlormetanu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (508 mg, 68 %).



B.

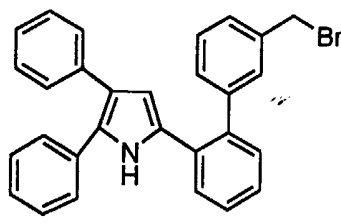
Per A dalies junginio (775 mg, 2,07 mmol), 3-formilfenilboro rūgštis (405 mg, 2,7 mmol) ir vandeninio natrio karbonato (3,3 ml, 2M, 6,6 mmol) tirpalą toluene (5,5 ml) ir etanolyje (2,2 ml) kambario temperatūroje 30 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)-paladžio(0) (80 mg, 0,07 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 14 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilacetatu du kartus. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparciosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 2:1 dichlormetanu/heksanu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (598 mg, 72 %).



C.

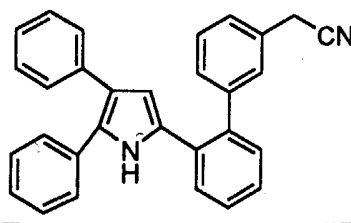
[B dalies junginio (495 mg, 1,24 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (3 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje lėtai pridedama ličio borhidrido tetrahidrofurane (0,5 ml, 2M, 1 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 30 min., atsargiai skaldomas vandeniniu sočiu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu, maišomas 10 min. ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis ekstraktas džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas. Liekana ištirpinama dichlormetane ir nufiltruojama per silikagelio sluoksnėlį (25 g). Šis sluoksnelis plaunamas dichlormetanu (200 ml). Filtratas džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas

gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (490 mg, 98 %).



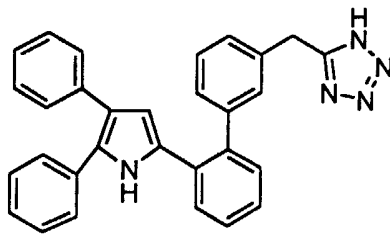
D.

I C dalies junginio (214 mg, 0,53 mmol) ir anglies tetrabromido (200 mg, 0,60 mmol) tirpalą dichlormetane (2 ml) kambario temperatūroje pridedama trifenilfosfino (158 mg, 0,53 mmol). Tirpalas maišomas 1 val., nugarinamas ant silikagelio ir gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 3:7 dichlormetanu/heksanu; gaunamas norimas junginys (180 mg, 73 %), kuris yra gelsva putų pavidalo medžiaga.



E.

D dalies junginio (175 mg, 0,37 mmol) ir natrio cianido (200 mg, 0,60 mmol) tirpalas dimetilsulfoksido (1 ml) maišomas 3 val. 50 °C temperatūroje argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsina iki kambario temperatūros, praskiedžiamas vandeniu ir nufiltruojamas. Kieta medžiaga perplaunama vandeniu, ir išdžiovinus gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (140 mg, 91 %).

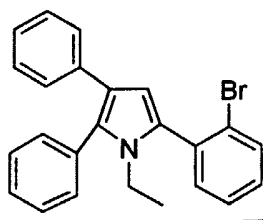
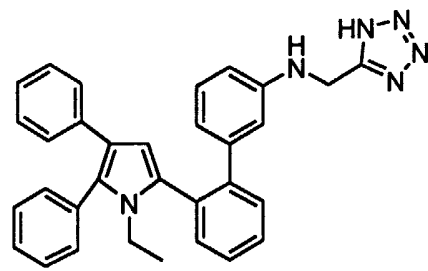


F.

E dalies junginio (135 mg, 0,33 mmol) ir azidotrimetilalavo (100 mg, 0,49 mmol) tirpalas toluene (2 ml) kaitinamas 140 °C temperatūroje 18 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsina iki kambario

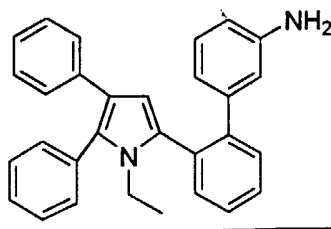
temperatūros. Pridėjus metanolio (5 ml), reakcijos mišinys pamaišomas 30 min. ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 1:5 metanolio/dichlormetanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga (105 mg, 70 %).

21 pavyzdys



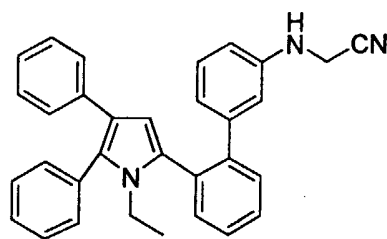
A.

19 pavyzdžio B dalies junginio (1,164 g, 2,96 mmol), etilamino hidrochlorido (1,22 g, 15 mmol) ir natrio acetato (1,23 g, 15 mmol) tirpalas acto rūgštyje (10 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu argono atmosferoje 52 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir lėtai supilamas į sotų vandeninį natrio rūgščiojo karbonato tirpalą (100 ml). Šis mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu (2 x 100 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami, džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 1:7 dichlormetanu/heksanais, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (556 mg, 47 %).



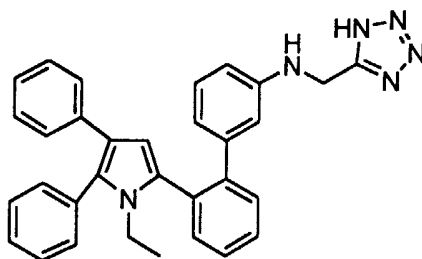
B.

Per A dalies junginio (547 mg, 1,35 mmol), 3-aminofenilboro rūgštis (327 mg, 2,4 mmol) ir vandeninio natrio karbonato (3,0 ml, 2M, 6 mmol) tirpalą toluene (5 ml) ir etanolyje (2 ml) kambario temperatūroje 30 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)-paladžio(0) (50 mg, 0,05 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 14 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilacetatu du kartus. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 11:9 dichlormetanu/heksanais, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (379 mg, 68 %).



C.

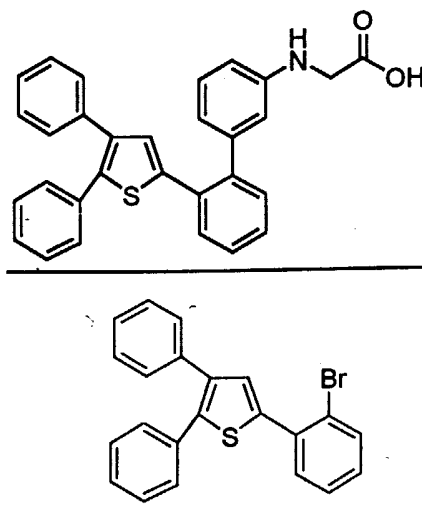
[B dalies junginio (373 mg, 0,90 mmol) ir kalio karbonato (200 mg, 1,4 mmol) suspensiją bevandeniame DMF (2 ml) pridedama bromacetonitrilo (70 μl , 1,0 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 50 °C temperatūroje per naktį, atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas eteriu (3 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 3:7 dichlormetanu/heksanais, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (174 mg, 43 %).



D.

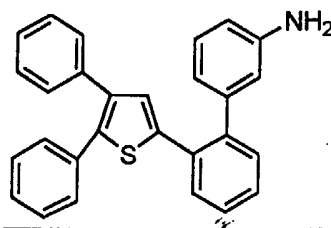
C dalies junginio (120 mg, 0,38 mmol) ir azidotrimetilalavo (100 mg, 0,5 mmol) tirpalas toluene (2 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, pridedama metanolio (5 ml), pamaišoma 1 val. ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra geltona alyva. Dalis šio negryno produkto (85 mg) gryninama preparatinės HPLC metodu (C-18 atvirkštinė fazė, eliuuojant metanolio/0,1 % vandeninės TFA), ir gaunamas norimas junginys (47 mg, 34 %), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp. 109-111 °C.

22 pavyzdys



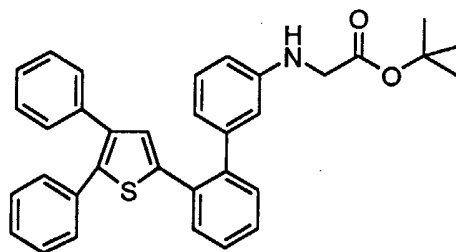
A.

19 pavyzdžio B dalies junginio (3,26 g, 8,3 mmol) ir Lawesson'o reagento (7 g, 17 mmol) tirpalas toluene (15 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 24 val. argono atmosferoje. Vėl pridedama Lawesson'o reagento (2 g, 4,94 mmol) ir tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu dar 24 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas eteriu. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu, vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparciosios chromatografijos metodu, eliuuojant 1:24 dichlormetanu/heksanais, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (2,65 g), turinti atitinkamo furano priemaišų (20 %). Mišinys perkristalinamas iš heksanų ir gaunamas produktas, kuris yra balta kieta medžiaga (850 mg, 93 % grynumo, 28 % išeiga).



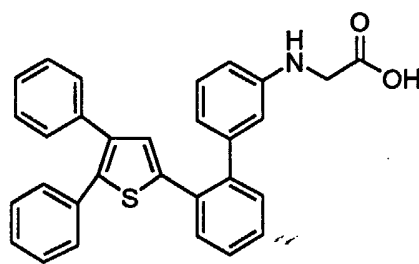
B.

Per A dalies junginio (663 mg, 1,69 mmol), 3-aminofenilboro rūgšties (410 mg, 2,20 mmol) ir vandeninio natrio karbonato (3,7 ml, 2M, 7,4 mmol) tirpalą toluene (6 ml) ir etanolyje (2,5 ml) kambario temperatūroje 30 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (67 mg, 0,06 mmol) ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas sočiu NaCl tirpalu (10 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 3:1 dichlormetanu/heksanais, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (680 mg, 100 %).



C.

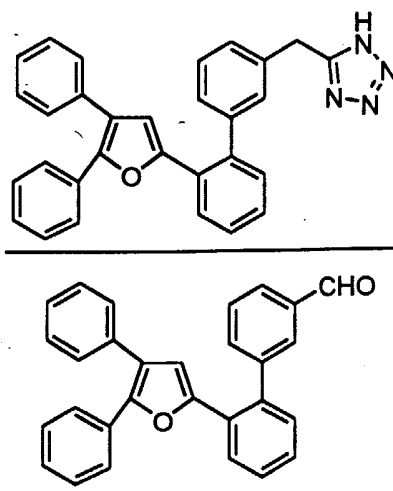
[B dalies junginio (354 mg, 0,878 mmol) ir kalio karbonato (250 mg, 1,8 mmol) suspensiją bevandeniame DMF (3 ml) pridedama tret-butylbromacetato (130 μl , 0,88 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 50 °C temperatūroje argono atmosferoje per naktį, atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas eteriu (3 x 20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 2:3 dichlormetanu/heksanais, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (118 mg, 26 %).



D.

C dalies junginio (115 mg, 0,222 mmol) tirpalas trifluoroacto rūgštyje (1 ml) ir dichlormetane (1 ml) maišomas kambario temperatūroje 14 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys nugarinamas iš etanolio (4 ml) du kartus. Liekana ištirpinama etilacetate ir pridėjus heksano, gaunamas alyvos pavidalo produktas. Tirpiklis nupilamas, o produktas džiovinamas vakuume 60 °C temperatūroje ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (47 mg, 62 %), 87 % grynumo, turinti 7,8 % analogiško furano.

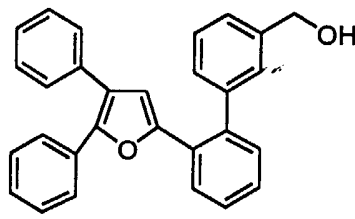
23 pavyzdys



A.

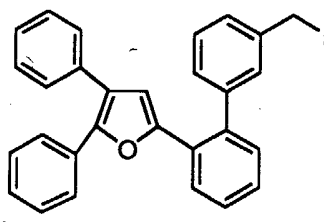
Per 19 pavyzdžio C dalies junginio (1,0 g, 2,66 mmol), 3-formilfenilboro rūgšties (520 mg, 3,5 mmol) ir vandeninio natrio karbonato (9,3 ml, 2M, 18,6 mmol) tirpalą toluene (7 ml) ir etanolyje (2,8 ml) kambario temperatūroje 30 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)-paladžio(0) (100 mg, 0,09 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 14 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 30 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparciosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 1:3

dichlormetanu/heksanais, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (525 mg, 49 %).



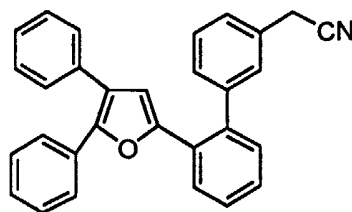
B.

[A dalies junginio (494 mg, 1,23 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (3 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje lėtai pridedama ličio aliuminio hidrido tetrahidrofurane (0,7 ml, 1M, 0,7 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 15 min., atsargiai skaldomas vandeniniu kalio hidrosulfato tirpalu (5 %) ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (471 mg, 95 %).



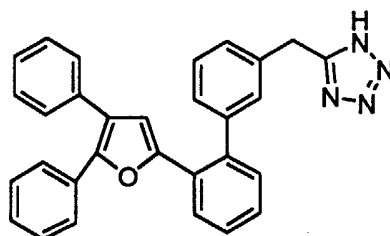
C.

[B dalies junginio (465 mg, 1,15 mmol), trifenilfosfino (303 mg, 1,16 mmol) ir imidazolo (172 mg, 2,5 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (5 ml) argono atmosferoje per 5 min. pridedama jodo tirpalo (293 mg, 1,15 mmol) THF (1 ml). Reakcijos mišinys pamaišomas 10 min. ir po to praskiedžiamas etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas natrio rūgščiojo sulfito tirpalu (5 %), džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (304 mg, 51 %).



D.

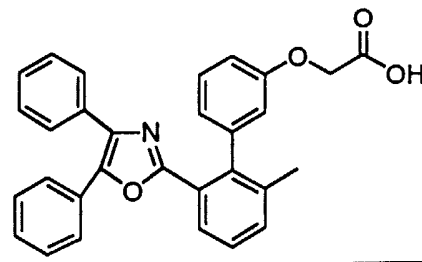
C dalies junginio (299 mg, 0,584 mmol) ir kalio cianido (300 mg, 4,6 mmol) tirpalas DMSO (3 ml) maišomas 50 °C temperatūroje 13 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas dietilo eteriu (3 x 20 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra geltona alyva (193 mg, 80 %).

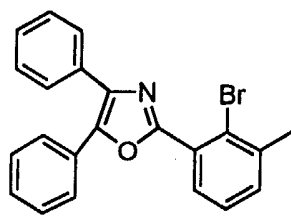


E.

D dalies junginio (190 mg, 0,46 mmol) ir azidotrimetilalavo (140 mg, 0,68 mmol) tirpalas toluene (3 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, pridedama metanolio (5 ml), ir mišinys maišomas 30 min. Nugarinus tirpiklius, negrynas produktas perkristalinamas iš etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kietą medžiaga (77 mg, 37 %); lyd. temp. 188-190 °C.

24 pavyzdys

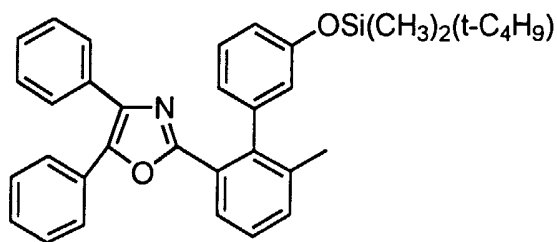




A.

Į 2-brom-3-metilbenzenkarboksirūgšties (2,15 g, 10 mmol), 4-dimetilaminopiridino (211 mg, 1,73 mmol) ir benzoino (2,07 g, 9,56 mmol) tirpalą dichlormetane (30 ml) kambario temperatūroje pridedama 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (2,09 g, 10,6 mmol). Gautas gelsvas tirpalas maišomas 48 val., veikiamas HCl (20 ml, 0,5 N) ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami HCl (20 ml, 0,5 N), sočiu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu (20 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 5:95 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas ketoesteris, kuris yra bespalvė alyva (2,83 g, 67 %).

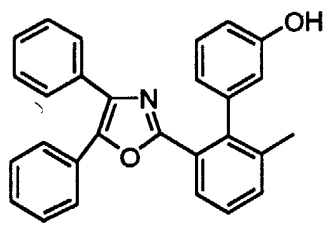
Negryno ketoesterio (2,81 g, 6,9 mmol) ir amonio acetato (2,63 g, mmol) mišinys ledinėje acto rūgštyje (25 ml) maišomas 110 °C temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas iki pusės tūrio, atšaldomas iki 0 °C ir praskiedžiamas vandeniu. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (3 x 30 ml), sočiu vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu (2 x 30 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (30 ml), džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuojant 5:95 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (2,46 g, 91 %); lyd. temp. 83-85 °C.



B.

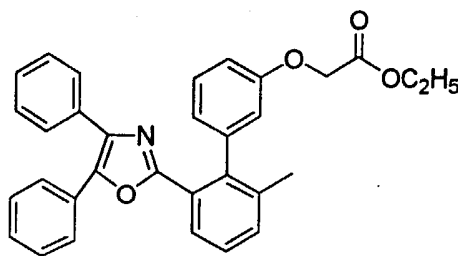
Į A dalies junginio (500 mg, 1,28 mmol) tirpalą bevandeniame tetrahidrofurane (7 ml) -78 °C temperatūroje įlašinama n-butillio heksane

(600 μ l, 2,5 N, 1,47 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 15 min., po to pridedama cinko bromido (330 mg, 1,47 mmol) bevandeniame tetrahidrofurane (3,3 ml). Į šį šviesiai žalią tirpalą pridedama 1-(t-butildimetilsililoksi)-3-jodbenzeno (428 mg, 1,37 mmol) tetrahidrofurane (1 ml), o po to tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (74 mg, 0,06 mmol). Reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 30 min., po to kambario temperatūroje 20 val. Reakcija stabdoma vandeniniu amonio chlorido tirpalu (5 ml, 25 %) ir mišinys ekstrahuojamas dietilo eteriu (2 x 25 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniniu amonio chlorido tirpalu (5 ml, 25 %), sočiu NaCl tirpalu (5 ml), džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 2:98 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra sirupo pavidalo medžiaga (229 mg, 34,6 %).



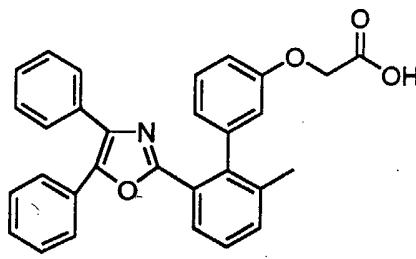
C.

Į B dalies junginio (229 mg, 0,44 mmol) tirpalą bevandeniame tetrahidrofurane (4 ml) įlašinama tetrabutilamonio fluorida tetrahidrofurane (400 μ l, 1 M, 0,4 mmol). Geltonas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 72 val., skaldomas vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 ml, 25 %) ir ekstrahuojamas dietilo eteriu (2 x 25 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 ml, 25 %), džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuojant laipsnišku gradientu nuo 2:98 iki 5:95 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra sirupo pavidalo medžiaga (163 mg, 92 %).



D.

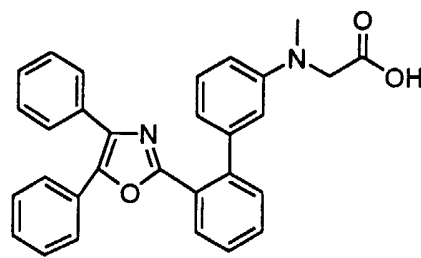
[C junginio (41 mg, 0,10 mmol) ir kalio karbonato (25 mg, 0,18 mmol) suspensiją bevandeniame dimetilformamide (0,5 ml) pridėdama etilo bromacetato (15 μ l, 0,14 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val. ir praskiedžiamas etilacetatu (20 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (3 x 1 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (1 ml), po to džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Tolimesnėje stadijoje naudojamas negrynintas esteris.

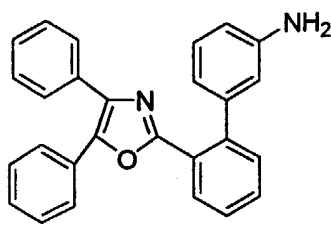


E.

D dalies junginio (41 mg, 0,084 mmol) ir natrio hidroksido tirpalas (250 μ l, 1N, 0,25 mmol) metanolyje (1 ml) ir vandenyje (1 ml) maišomas kambario temperatūroje 1,5 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas, praskiedžiamas vandeniu ir HCl (200 μ l, 1N) ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 10 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (2 x 1 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (1 ml), džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra smėlio spalvos putų pavidalo medžiaga (41 mg, 100 %).

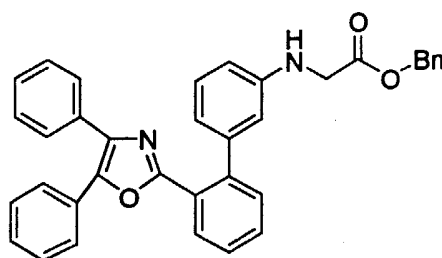
25 pavyzdys





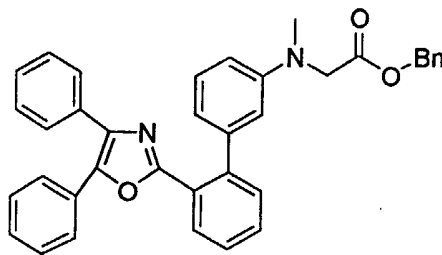
A.

1 pavyzdžio A dalies junginio (1,25 g, 3,22 mmol) ir tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (117 mg, 0,10 mmol) tirpalas toluene (7,5 ml) maišomas 10 min. Į šį tirpalą pridedama 3-aminofenilboro rūgštis (637 mg, 3,96 mmol), o po to vandeninio natrio karbonato (3,3 ml, 2M, 6,6 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 80 °C temperatūroje argono atmosferoje 20 val., atvėsintas iki kambario temperatūros ir sukonzentruojamas. Liekana paskirstoma tarp etilacetato (2 x 90 ml) ir vandens (9 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparciosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 1:9 iki 1:4 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra alyva (1,445 g, 100 %).



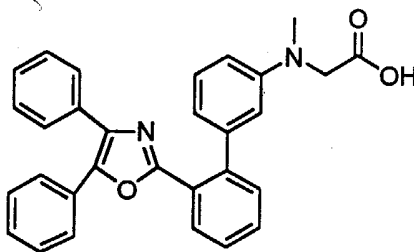
B.

A dalies junginio (1,445 g, 3,22 mmol), diizopropiletilamino (1,12 ml, 6,44 mmol) ir benzilbromacetato (610 μl , 3,7 mmol) mišinys bevandeniame dimetilformamide (15 ml) maišomas kambario temperatūroje 17 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (250 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (3 x 40 ml), sočiu NaCl tirpalu (40 ml), džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparciosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuojant laipsnišku gradientu nuo 1:9 iki 1:4 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra alyva (1,57 g, 91 %).



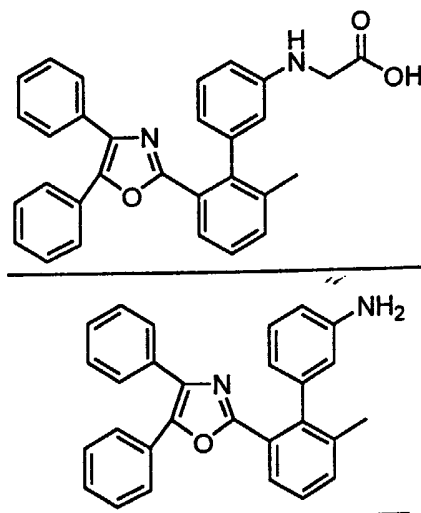
C.

[B dalies junginio (100 mg, 0,19 mmol) ir kalio karbonato (26 mg, 0,19 mmol) suspensiją bevandeniame dimetilformamide (1 ml) pridedama metilo jodido (17 μ l, 0,28 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Vėl pridedama metilo jodido (60 μ l, 0,99 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 24 val. Dar kartą pridedama metilo jodido (40 μ l, 0,66 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 20 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (25 ml). Organinis sluoksnius plaunamas vandeniu (3 x 2 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (2 ml), po to džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojamas. Aukso spalvos alyva gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 1:9 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (73 mg, 70 %).



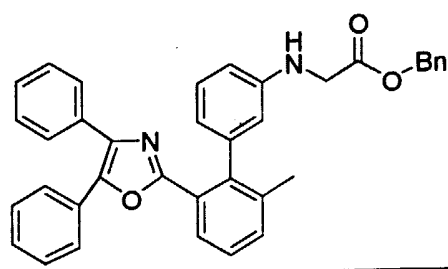
D.

C dalies junginio (73,5 mg, 0,13 mmol) ir 20 % paladžio hidroksido ant anglies (12,9 mg) suspensija etilacetate (3 ml) maišoma vandenilio atmosferoje (1 atm.) 5 val. Dar pridedama katalizatoriaus (12 mg), ir reakcijos mišinys maišomas 5 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per Celite® 525 sluoksnelį. Kietos medžiagos perplaunamos etilacetatu (2 x 10 ml) ir sukonzentruojama. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 1:4 etilacetato/heksano iki 95:5 dichlormetano/metanolio, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra putų pavidalo medžiaga (14 mg, 24 %).



A.

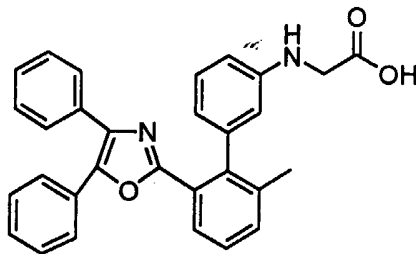
24 pavyzdžio A dalies junginio (700 mg, 1,79 mmol) ir tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (63 mg, 0,055 mmol) tirpalas toluene (4 ml) maišomas 10 min. Į šį tirpalą pridedama 3-aminofenilboro rūgštis (344 mg, 2,15 mmol), o po to vandeninio natrio karbonato (1,8 ml, 2M, 3,6 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 80 °C temperatūroje argono atmosferoje 20 val., atvėsintas iki kambario temperatūros ir sukonzentruojamas. Liekana paskirstoma tarp etilacetato (2 x 50 ml) ir vandens (5 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 1:9 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (623 mg, 86 %).



B.

A dalies junginio (300 mg, 0,72 mmol), diizopropiletilamino (0,25 ml, 1,44 mmol) ir benzilbromacetato (130 μl , 0,79 mmol) mišinys bevandeniame dimetilformamide (3 ml) maišomas kambario temperatūroje 20 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (100 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (2 x 10 ml), sočiu NaCl tirpalu (10 ml), džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios

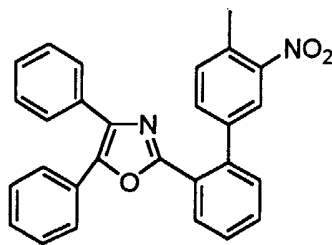
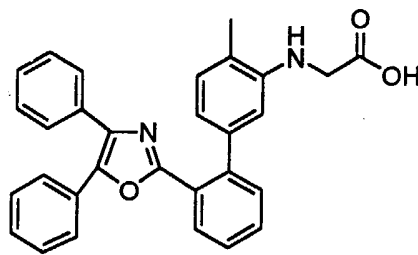
chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 5:95 iki 1:9 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (341 mg, 86 %).



C.

B dalies junginio (311 mg, 0,56 mmol) ir 20 % paladžio hidroksido ant anglies (50 mg) suspensija etilacetate (10 ml) maišoma vandenilio atmosferoje (1 atm.) 5 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per Celite® 525 sluoksnelį. Kietos medžiagos perplaunamos etilacetatu (3 x 10 ml) ir sukonzentruojama. Negrynas produktas trinamas su 1:5 dichlormetanu/pentanu (25 ml), ir gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai baltos nuosėdos, kurios perplaunamos pentanu ir išdžiovinamos (222 mg, 86 %); lyd. temp. 175-177 °C.

27 pavyzdys

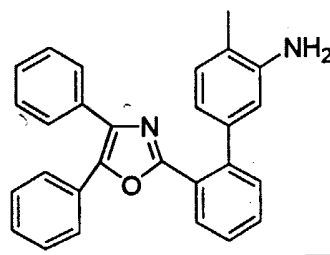


A.

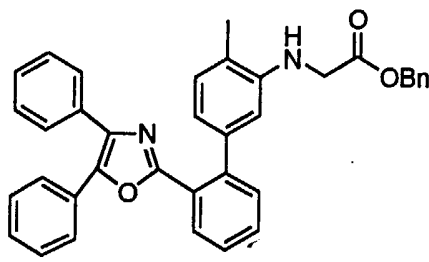
[2-(3-nitro-p-toluil)benzenkarboksirūgšties (325 mg, 1,26 mmol), 4-dimetilaminopiridino (41 mg, 0,34 mmol) ir benzoino (404 mg, 1,90 mmol) tirpalą dichlormetane (6 ml) kambario temperatūroje pridedama 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidroklorido (408 mg, 2,09 mmol).

Gautas gelsvas tirpalas maišomas 16 val., veikiamas HCl (4 ml, 0,5 N) ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 30 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami HCl (4 ml, 0,5 N), sočiu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu (4 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (4 ml), džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentravus gaunama gelsva alyva.

Negryno ketoesterio ir amonio acetato (500 mg, 6,48 mmol) mišinys ledinėje acto rūgštyje (5 ml) maišomas 105 °C temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (3 x 12 ml), sočiu vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu (2 x 12 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (7 ml), džiovinami bevandeniu MgSO_4 tirpalu ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 5:95 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (265 mg, 48 %); lyd. temp. 108-110 °C.

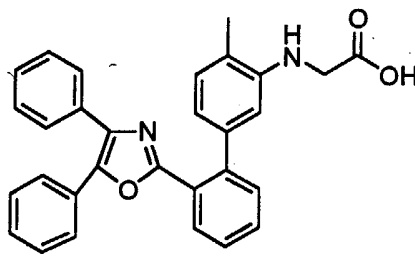
**B.**

A dalies junginio (265 mg, 0,61 mmol) ir 20 % paladžio hidroksido ant anglies (50 mg) suspensija etilacetate (10 ml) maišoma vandenilio atmosferoje (1 atm.) 41 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per Celite® 525 sluoksnelį. Kietos medžiagos perplaunamos etilacetatu (3 x 10 ml) ir sukonzentruojama. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 5:95 iki 1:9 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (259 mg, 100 %).



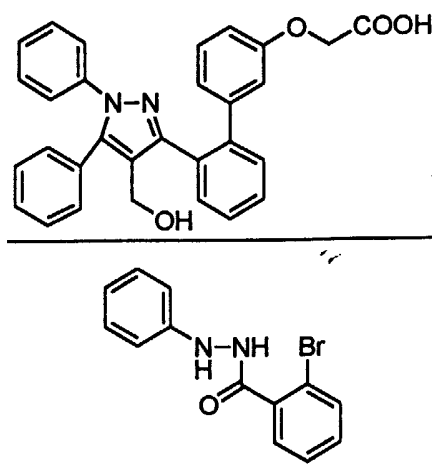
C.

B dalies junginio (255 mg, 0,63 mmol), diizopropiletilamino (0,22 ml, 1,26 mmol) ir benzilbromacetato (120 μ l, 0,72 mmol) mišinys bevandeniame dimetilformamide (3 ml) maišomas kambario temperatūroje 20 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (250 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (3 x 8 ml), sočiu NaCl tirpalu (8 ml), džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 1:9 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (226 mg, 65 %).



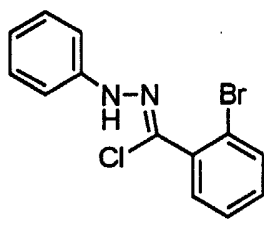
D.

C dalies junginio (226 mg, 0,41 mmol) ir 20 % paladžio hidroksido ant anglies (37 mg) suspensija etilacetate (7,5 ml) maišoma vandenilio atmosferoje (1 atm.) 5 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per Celite® 525 sluoksnelį. Kietos medžiagos perplaunamos etilacetatu (3 x 10 ml) ir sukonzentruojama. Negrynas produktas trinamas su 1:4 dichlormetanu/heksanu (25 ml), ir gaunamas norimas junginys, kuris yra kreminės spalvos nuosėdos, kurios perplaunamos heksanu ir išdžiovinamos (188 mg, 100 %); lyd. temp. 182-184 °C.



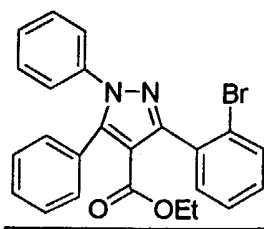
A.

Į maišomą fenilhidrazino (11,6 ml, 0,118 mol) ir trietilamino (16,0 ml, 0,115 mol) tirpalą eteryje (400 ml) 0 °C temperatūroje per 30 min. sulašinamas 2-brombenzoilchloridas (15,2 ml, 0,118 mol). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros. Susidariusios kietos medžiagos nufiltruojamos ir tris kartus perplaunamos eteriu. Kietos medžiagos ištirpinamos dichlormetane, perplaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, išdžiovinama bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojama. Negryna medžiaga perkristalinama iš etilacetato ir gaunamas norimas junginys (12,1 g, 35 %).



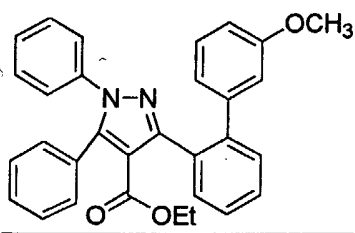
B.

A dalies junginio (5 g, 17,2 mmol) ir fosforo pentachlorido (4,22 g, 19,3 mmol) tirpalas eteryje (100 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 19 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir veikiamas fenolio (7,38 g, 78,4 mmol) tirpalu eteryje (10 ml). Po 10 min. pridedama metanolio (7,3 ml), mišinys pamaišomas 5 min. ir sukonzentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 10 % EtOAc heksane, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra rusva alyva (2,07 g, 39 %).



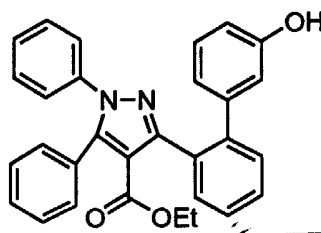
C.

[etilbenzoilacetato (1,26 ml, 6,55 mmol) ir 21 % natrio etoksido etanolyje (2,09 ml, 6,44 mmol) tirpalą absoliučiam etanolyje (12,6 ml) supilamas B dalies junginio (2,0 g, 6,46 mmol) tirpalas absoliučiam etanolyje (9,4 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val., skaldomas 2N HCl (7,5 ml) ir sukonzentruojamas. Liekana trinama su eteriu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 5% iki 10 % EtOAc heksane, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra tiršta alyva (1,1 g, 38 %).



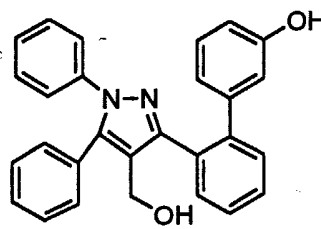
D.

Per C dalies junginio (1,145 g, 2,56 mmol), 3-metoksifenilboro rūgšties (478 mg, 3,15 mmol) ir vandeninio natrio karbonato (2,6 ml, 2M, 5,2 mmol) tirpalą toluene (6 ml) ir etanolyje (2,6 ml) kambario temperatūroje 15 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)-paladžio(0) (93 mg, 0,08 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 20 val. argono atmosferoje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 5 % iki 10 % etilacetato heksane, ir gaunamas norimas junginys (1,215 g, 100 %).



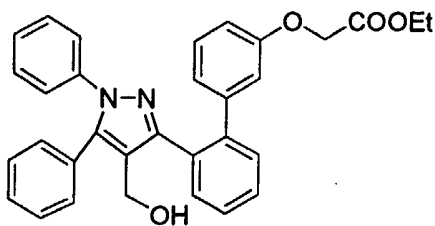
E.

Į D dalies junginio (948 mg, 1,99 mmol) tirpalą sausame dichlormetane (10 ml) 0 °C temperatūroje pridedama boro tribromido dichlormetane (1M, 4,1 ml, 4,1 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 3 val. ir kambario temperatūroje – per naktį. Mišinys praskiedžiamas vandeniu, po to 1N HCl ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 10 % iki 50 % etilacetato heksane, ir gaunamas norimas junginys (688 mg, 75 %).



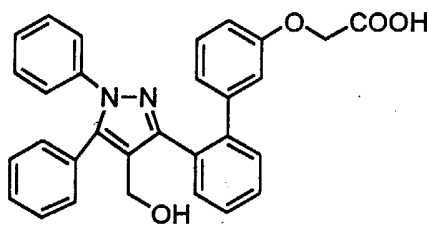
F.

Į ličio aliuminio hidrido (114 mg, 2,85 mmol) suspensiją bevandeniame eteryje (6 ml) 0 °C temperatūroje supilamas E dalies junginio (670 mg, 1,45 mmol) tirpalas bevandeniame eteryje (3,6 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 3 val. ir kambario temperatūroje 4 val. Į reakcijos mišinį pridedama bevandenio THF (10 ml) ir maišoma 4 val. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C, skaldomas 10 % HCl ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuojant laipsnišku gradientu nuo 10 % iki 20 % iki 50 % etilacetato heksane, ir gaunamas norimas junginys (474 mg, 78 %).



G.

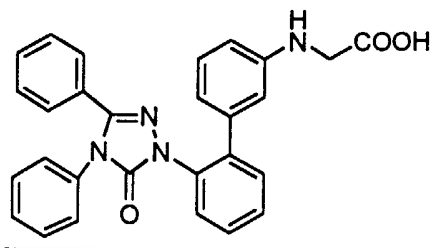
[F dalies junginio (472 mg, 1,13 mmol) ir kalio karbonato (180 mg, 1,3 mmol) suspensiją bevandeniame dimetilformamide (5 ml) pridedama etilo bromacetato (150 μ l, 1,3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 48 val., praskiedžiamas etilacetatu ir vandeniu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį meodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 25 % iki 33 % etilacetato heksane, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra alyva (410 mg, 74 %).

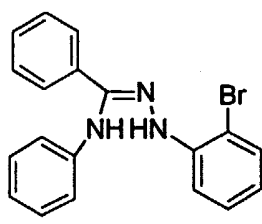


H.

G dalies junginio (60 mg, 0,12 mmol) tirpalas vandeniniame natrio hidrokside (350 μ l, 1N, 3,5 mmol) ir metanolyje (1,4 ml) šildomas 50 °C temperatūroje 3 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas ir liekana praskiedžiama vandeniu. Tirpalas parūgštinamas 1N HCl iki pH 1. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra putų pavidalo medžiaga (63,8 mg, 100 %).

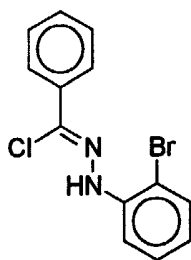
29 pavyzdys





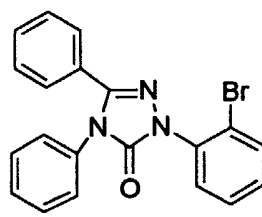
A.

Į anilino (650 μ l, 7,13 mmol) ir trietilamino (970 μ l, 6,96 mmol) tirpalą bevandeniame benzene (10,8 ml) 50 °C temperatūroje supilamas



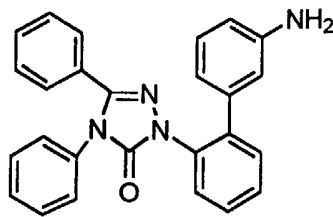
(2 g, 6,46 mmol), gauto pagal analogišką aprašytai 28

pavyzdžio B dalyje metodiką, tirpalas bevandeniame benzene (10 ml). Reakcijos mišinys pamaišomas 50 °C temperatūroje 3 val. ir sukonzentruojamas. Liekana paskirstoma tarp vandens ir etilacetato. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 5 % etilacetatu heksane, ir gaunamas norimas junginys (1,328 g, 57 %).



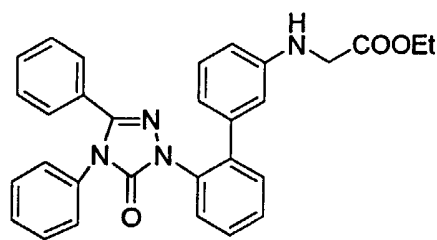
B.

Užlydytame vamzdelyje 160 °C temperatūroje 1 min. kaitinamas A dalies junginio (200 mg, 0,55 mmol) ir tiofosgeno (248 mg, 0,82 mmol) tirpalas piridine (600 μ l). Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir paskirstomas tarp vandens ir etilacetato. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 25 % etilacetatu heksane, ir gaunamas norimas junginys (203 mg, 94 %).



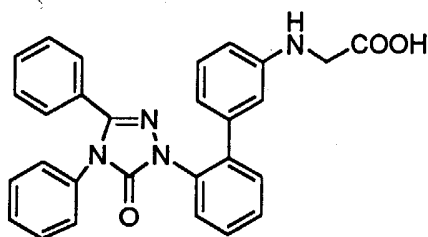
C.

Pagal tą pačią eksperimentinę metodiką, kaip aprašyta 28 pavyzdžio D dalyje, kopuliuojant B dalies junginį su 3-aminofenilboro rūgštimi, gaunamas norimas junginys (99 % išeiga).



D.

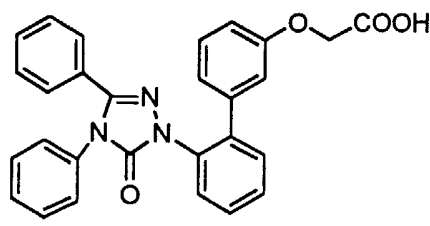
Pagal tą pačią eksperimentinę metodiką, kaip aprašyta 28 pavyzdžio G dalyje, alkilinant C dalies junginį etilo bromacetatu, gaunamas norimas junginys (34 % išeiga).

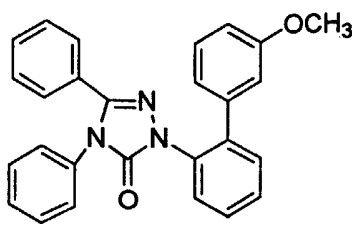


E.

Pagal tą pačią eksperimentinę metodiką, kaip aprašyta 28 pavyzdžio H dalyje, hidrolizuojant D dalies junginį, gaunamas norimas junginys (90 % išeiga).

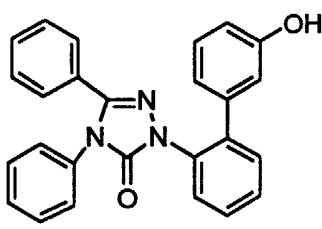
30 pavyzdys





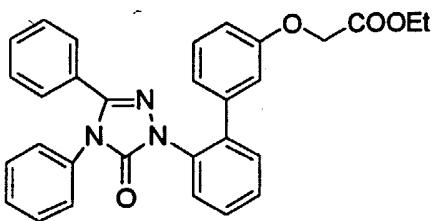
A.

Pagal tą pačią eksperimentinę metodiką, kaip aprašyta 28 pavyzdžio D dalyje, 29 pavyzdžio B dalies junginio Suzuki kopuliavimas su 3-metoksifenilboro rūgštimi davė norimą junginį (87 % išeiga).



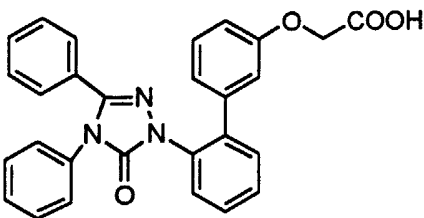
B.

Pagal tą pačią eksperimentinę metodiką, kaip aprašyta 28 pavyzdžio E dalyje, A dalies junginys veikiamas boro tribromidu ir gaunamas norimas junginys (73 % išeiga).



C.

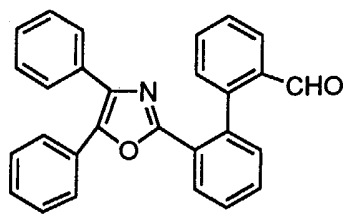
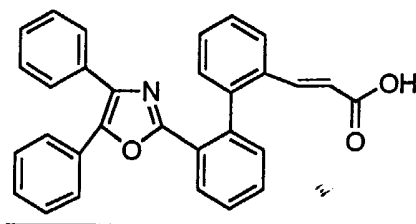
Pagal tą pačią eksperimentinę metodiką, kaip aprašyta 28 pavyzdžio G dalyje, alkilinant B dalies junginį etilo bromacetatu, gaunamas norimas junginys (96 % išeiga).



D.

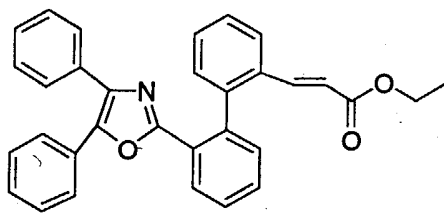
Pagal tą pačią eksperimentinę metodiką, kaip aprašyta 28 pavyzdžio H dalyje, hidrolizuojant C dalies junginį, gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (98 % išeiga).

31 pavyzdys



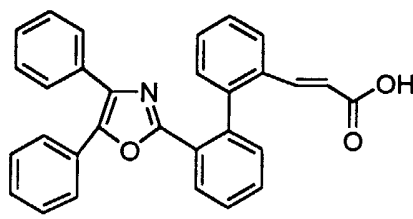
A.

1 pavyzdžio A dalies junginys kopuliuojamas su 2-formilfenilboro rūgštimi pagal 1 pavyzdžio B dalyje aprašytą Suzuki kopuliavimo metodiką ir 84 % išeiga gaunamas norimas junginys.



B.

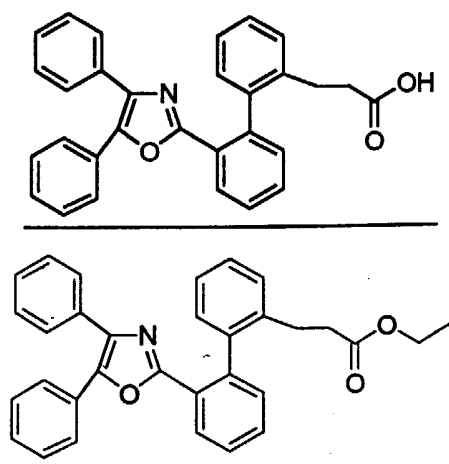
Į maišomą natrio hidrido (33 mg, 1,37 mmol) suspensiją THF (2 ml) įlašinama trietilfosfonacetato (0,27 ml, 1,37 mmol). Mišinys maišomas 1 val., po to sulašinamas B dalies junginio (500 mg, 1,24 mmol) tirpalas THF (2 ml). Gautas geltonas tirpalas maišomas kanbario temperatūroje per naktį. Vėl pridedama natrio hidrido (20 mg, 0,83 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 1 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu (50 ml) ir eteriu (30 ml). Vandeninis sluoksnis du kartus ekstrahuojamas eteriu. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO_4 ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys (528 mg, 90 %), kuris tolimesnėje stadijoje naudojamas negrynintas.



C.

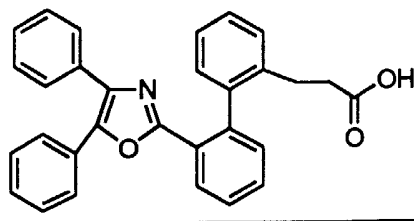
B dalies junginio (100 mg, 0,212 mmol) mišinys THF (1 ml) veikiamas 1N NaOH tirpalu (0,424 ml, 0,424 mmol). Pavirinus su grįžtamu šaldytuvu per naktį, mišinys sukcentruojamas ir praskiedžiamas etilacetatu/vandeniu. Reakcijos mišinys parūgštinamas 1N HCl iki pH 1. Susidariusios gelsvos nuosėdos nufiltruojamos ir perplaunamos heksanu ir vandeniu. Kieta medžiaga gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 1:1 heksanu:etilacetatu, ir gaunamas norimas junginys (42 mg, 45 %).

32 pavyzdys



A.

31 pavyzdžio B dalies junginio (100 mg, 0,212 mmol) ir 20 % paladžio ant anglies (20 mg) suspensija metanolyje maišoma vandenilio atmosferoje (1 atm.) per naktį. Reakcijos mišinys nufiltruojamas Celite® 545 sluoksnelį ir filtratas sukcentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuojant laipsnišku gradientu nuo 5 % iki 10 % EtOAc heksane, ir gaunamas norimas junginys (92 mg, 92 %).

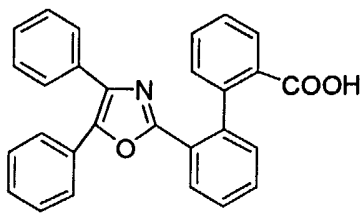


B.

A dalies junginio (90 mg, 0,190 mmol) mišinys THF (0,5 ml) veikiamas 1N NaOH tirpalu (0,380 ml, 0,380 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje per naktį, mišinys sukcentruojamas ir praskiedžiamas vandeniu. Reakcijos

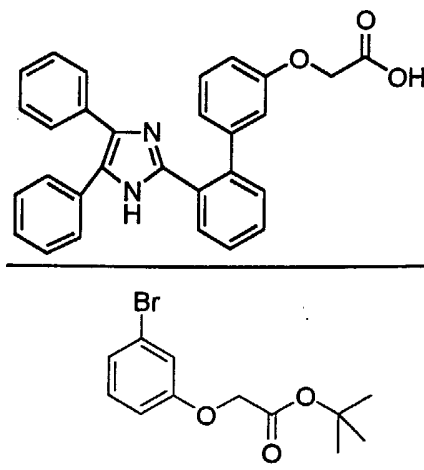
mišinys parūgštinamas 1N HCl iki pH 1. Gelsvai rudos nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos heksanu ir vandeniu. Išdžiovinus šią kietą medžiagą, gaunamas norimas junginys (60 mg, 71 %).

33 pavyzdys



[31 pavyzdžio A dalies junginio (200 mg, 0,49 mmol) tirpalą THF (1,5 ml) ir vandenyje (0,5 ml) 0 °C temperatūroje pridedama sulfamo rūgšties (48 mg, 0,49 mmol) ir natrio chlorito (45 mg, 0,49 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1,5 val. ir praskiedžiamas eteriu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negryna medžiaga gryninama preparatiinės atvirkštinių fazių HPLC metodu, ir gaunamas norimas junginys (65 mg, 31 %).

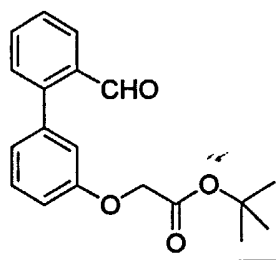
34 pavyzdys



A.

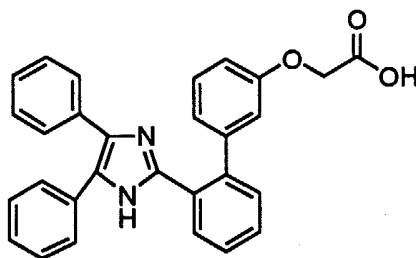
3-Bromfenolio (20 g, 116 mmol), K_2CO_3 (31,95 g, 231,2 mmol) ir DMF (120 ml) mišinys veikiamas tret-butilo bromacetatu (20 ml, 231 mmol), ir mišinys maišomas 16 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas ir liekana ištirpinama etilacetate. Organinė frakcija plaunama vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinama (MgSO_4) ir sukonzentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 5 % etilacetatu

heksane, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (30 g, 100 %).



B.

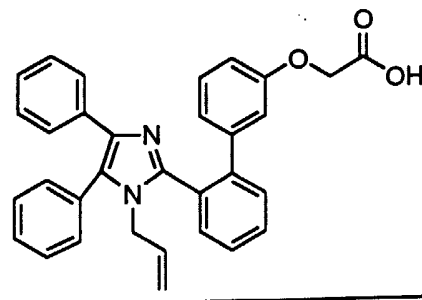
A dalies junginys kopuliuojamas su 2-formilfenilboro rūgštimi pagal 5 pavyzdžio C dalyje aprašytą Suzuki kopuliavimo metodiką, ir 69 % išeiga gaunamas norimas junginys.

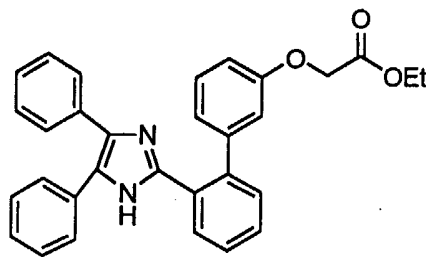


C.

Benzilo (5,5 g, 26,4 mmol) ir amonio acetato (12,94 g, 168 mmol) mišinys ledinėje acto rūgštyje (120 ml) veikiamas B dalies junginiu (7,5 g, 24,0 mmol) ir maišomas 120 °C temperatūroje 15 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, supilamas į vandenį (300 ml) ir nufiltruojamos nuosėdos. Ši kieta medžiaga perplaunama heksanu, ir išdžiovinus gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (12 g, 100 %).

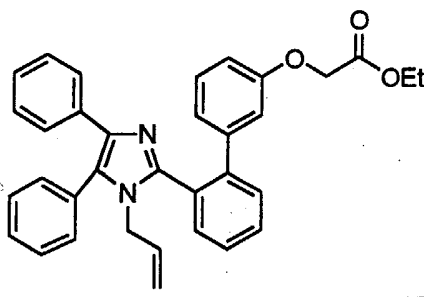
35 pavyzdys





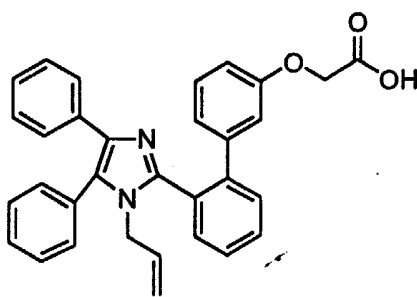
A.

34 pavyzdžio junginio (11,5 g, 22,8 mmol) tirpalas etanolyje (300 ml) ir sulfato rūgštis (3 ml) maišomi kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas, praskiedžiamas etilacetatu ir neutralizuojamas vandeniniu natrio karbonato tirpalu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, vandeniniu natrio karbonatu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas trinamas su heksanu ir eteriu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra gelsva kieta medžiaga (9,13 g, 84 %).



B.

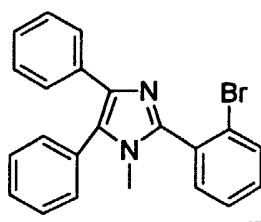
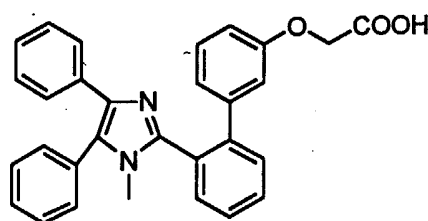
A dalies junginio (0,100 g, 0,210 mmol), K_2CO_3 ir DMF (1 ml) mišinys veikiamas alilo bromidu (20 μl , 0,231 mmol), ir mišinys maišomas 16 val. Dar pridedama alilo bromido (20 μl , 0,023 mmol). Mišinys maišomas 2 val. Mišinys praskiedžiamas vienodais kiekiais etilacetato ir vandens. Organinė frakcija plaunama vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinama (MgSO_4) ir sukonzentruojama. Liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 10 % iki 20 % etilacetato heksane, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva (0,095 g, 88 %).



C.

B dalies junginio (0,095 g, 0,184 mmol) metanolyje ir THF (0,5 ml) mišinys veikiamas 1N NaOH tirpalu (0,276 ml, 0,276 mmol). Pamaišius per naktį kambario temperatūroje, mišinys sukonzentruojamas ir praskiedžiamas etilacetatu. Reakcijos mišinys parūgštinamas 1N HCl iki pH 1. Sluoksniai suplakami ir atskiriami. Organinė frakcija plaunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama MgSO_4 ir sukonzentruojama. Negrynas produktas perkristalinamas iš etilcetato/heksano/dichlormetano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (0,032 g, 36 %).

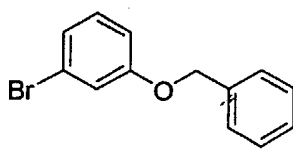
36 pavyzdys



A.

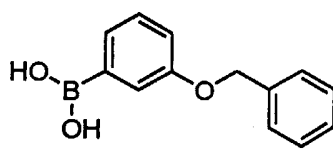
5 pavyzdžio A dalies junginio (3,78 g, 10,0 mmol) ir natrio hidrido (0,24 g, 10,0 mmol) mišinys 35 ml THF maišomas kambario temperatūroje 15 min. Anijonas lėtai veikiamas metilo jodidu (1,42 g, 10,0 mmol) ir maišomas per naktį. Mišinys praskiedžiamas vienodais kiekiais vandens ir etilacetato. Suplakami sluoksniai. Organinė frakcija plaunama vandeniu (2 x 20 ml), sočiu NaCl tirpalu, džiovinama MgSO_4 , ir sukonzentravus vakuume gaunama balta kieta medžiaga. Perkristalinus šią medžiagą iš metanolio, gaunama 2 g produkto. Pokristalizacinis skystis sukonzentruojamas ir perkristalinus iš

metanolio ir pėdsakų vandens, gaunama dar 1 g medžiagos. Šios baltos kietos medžiagos sumaišomos ir tai yra norimas junginys (3 g, 77 %).



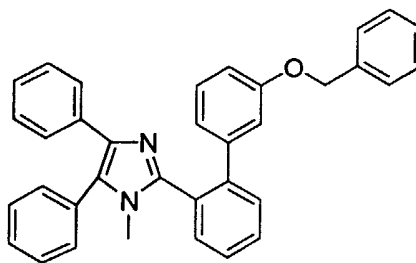
B.

3-Bromfenolio (5 g, 29,0 mmol), kalio karbonato (4,0 g, 29,0 mmol) ir benzilo bromido (4,87 g, 28,5 mmol) mišinys 40 ml DMF maišomas kambario temperatūroje 18 val. Mišinys praskiedžiamas vandeniu, KOH (plokštelės) pašarminama iki pH 12, ir susidaro balta kieta medžiaga. Ši kieta medžiaga trinama su vandeniu, nufiltruojama, perplaunama vandeniu, ir gaunamas norimas junginys (7,20 g, 96 %).



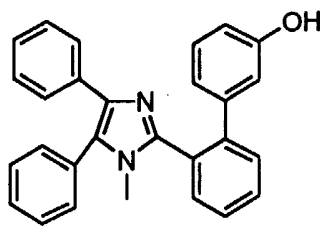
C.

B dalies junginio (3,20 g, 12,16 mmol) ir 24 ml THF mišinys -78°C temperatūroje veikiamas n-butilličiu (5,8 ml, 14,6 mmol). Po 1 val. -78°C temperatūroje anijonas lėtai veikiamas triizopropilboratu (2,28 g, 12,18 mmol), ir mišinys sušildomas iki kambario temperatūros. Šis mišinys praskiedžiamas 3 % acto rūgšties vandeniniu tirpalu (60 ml). Mišinys pamaišomas 40 min. ir nufiltruojama susidariusi kieta medžiaga. Ši kieta medžiaga trinama su nedideliu kiekiu 5 % etilacetato heksane, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balti milteliai (0,5 g, 18 %).



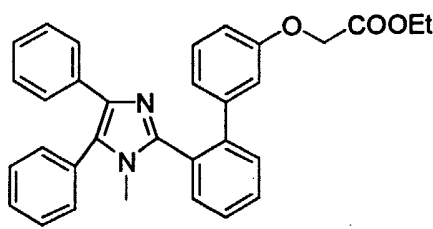
D.

Pagal 8 pavyzdžio A dalyje aprašytą bendrąją metodiką, A dalies ir C dalies junginių Suzuki kopuliavimas duoda norimą junginį (60 % išeiga).



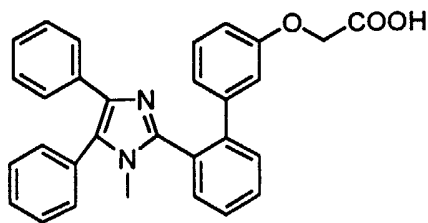
E.

D dalies junginio (0,50 g, 1,0 mmol) ir etanolio (7 ml) mišinys degazuojamas ir veikiamas 100 mg 10 % Pd ant anglies. Mišinys įdedamas į dujinio vandenilio atmosferą (baliono slėgis) ir maišomas per naktį. Mišinys nufiltruojamas, bespalvis tirpalas sumaišomas su 100 mg Pearlman'o katalizatoriaus ir įdedamas į vandenilio atmosferą 4 val. Mišinys nufiltruojamas ir filtratas sukonzentruojamas iki alyvos. Ši alyva naudojama negryninta.



F.

Negryninto E dalies junginio (1 mmol), K_2CO_3 (0,138 g, 1,0 mmol) ir etilo bromacetato (0,14 g, 0,8 mmol) mišinys dimetilformamide (3 ml) maišomas kambario temperatūroje per naktį. Turinys praskiedžiamas vienodais kiekiais vandens ir etilacetato. Organinė frakcija džiovinama ($MgSO_4$) ir sukonzentravus gaunama tiršta alyva. Ši alyva gryninama kolonėlių chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 15 % etilacetatu heksanuose, ir gaunama 0,28 g negrynos medžiagos. Ši medžiaga vėl chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 7 % etilacetatu dichlormetane, ir gaunamas norimas junginys (0,18 g, 36 %).

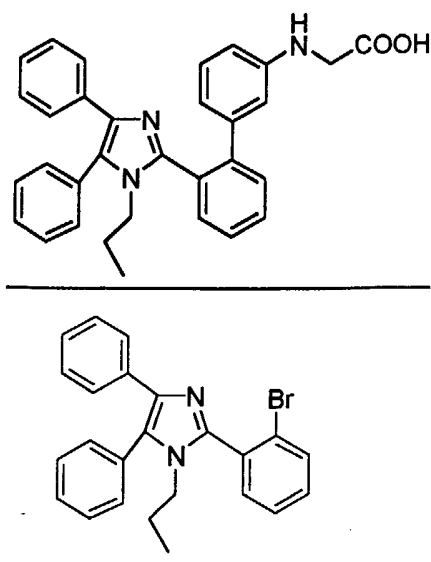


G.

F dalies junginys (0,18 g, 0,36 mmol) ištirpinamas etanolyje (2 ml) ir veikiamas 1N NaOH (2 ml, 2 mmol). Po 18 val. kambario temperatūroje

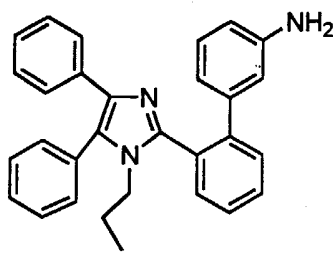
mišinys rūgštinamas citrinų rūgštimi iki gaunamas pH 3. Šis mišinys praskiedžiamas vienodais tūriais etilacetato ir vandens. Suplakami sluoksniai, organinė frakcija džiovinama (Na_2SO_4), ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys (0,17 g, 100 %).

37 pavyzdys



A.

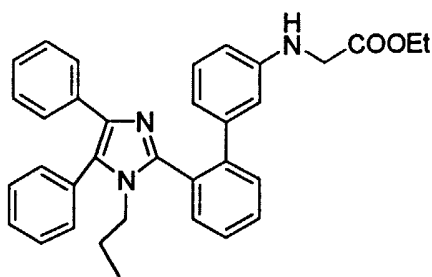
5 pavyzdžio A dalies junginio (0,75 g, 2 mmol) ir 5 ml DMF mišinys kambario temperatūroje veikiamas K_2CO_3 (0,28 g, 2 mmol) ir n-propilo jodidu (0,3 ml, 3 mmol). Mišinys maišomas 18 val. ir supilamas į vandenį. Vandeninė frakcija nupilama nuo tirštos liekanos. Liekana trinama su EtOH/vandeniu, ir išdžiovinus likusią dalį vakuumu gaunamas norimas junginys, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (380 mg, 50 %).



B.

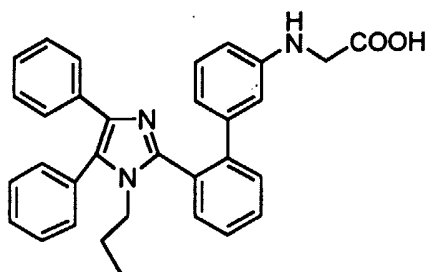
Per A dalies junginio (350 mg, 0,84 mmol), 3-aminofenilboro rūgšties (172 mg, 1,26 mmol) ir vandeninio natrio karbonato (840 μl , 2M, 1,68 mmol) tirpalą toluene (1,3 ml) ir etanolyje (700 μl) kambario temperatūroje 15 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (50 mg, 0,04 mmol), ir mišinys maišomas 80 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje argono

atmosferoje 36 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 35:65 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys (310 mg, 88 %).



C.

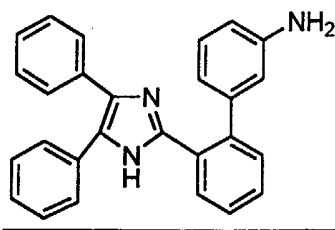
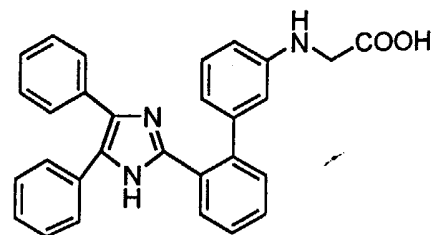
I B dalies junginio (680 mg, 1,57 mmol) ir kalio karbonato (420 mg, 3 mmol) suspensiją bevandeniame dimetilformamide (3 ml) pridedama etilo bromacetato (250 mg, 1,50 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp dietilo eterio ir vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 3:7 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys (450 mg, 55 %).



D.

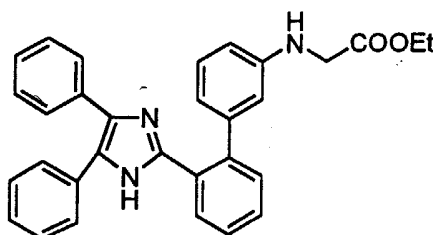
C dalies junginio (0,35 g, 0,67 mmol) ir metanolio (3 ml) mišinys veikiamas 1M NaOH tirpalu (2 ml, 2 mmol). Pamašius 3 val. kambario temperatūroje, mišinys praskiedžiamas eteriu ir dedama citrinų rūgšties tol, kol vandeninės frakcijos pH laikosi lygus 3. Suplakama ir atskiriami sluoksniai. Organinė frakcija džiovinama $MgSO_4$, ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys (0,33 g, 100 %).

38 pavyzdys



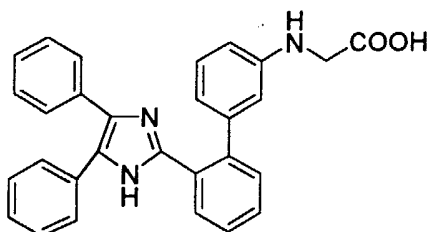
A.

Pagal tą pačią eksperimentinę metodiką, kaip aprašyta 37 pavyzdžio B dalyje, naudojant 5 pavyzdžio A dalies junginį ir 3-aminofenilboro rūgštį, gaunamas norimas junginys (50 % išeiga).



B.

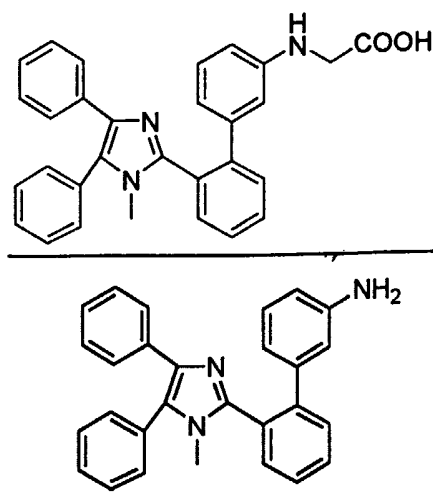
Reakcija vykdoma pagal 37 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką, naudojant aukščiau aprašytos A dalies junginį, ir gaunamas norimas junginys (55 % išeiga).



C.

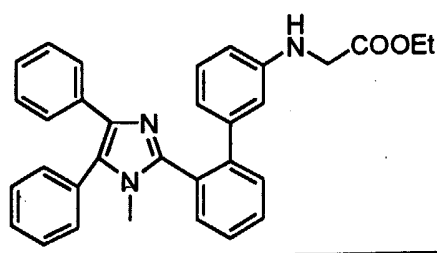
Reakcija vykdoma pagal 37 pavyzdžio D dalyje aprašytą metodiką, naudojant aukščiau aprašytos B dalies junginį, ir gaunamas norimas junginys (75 % išeiga).

39 pavyzdys



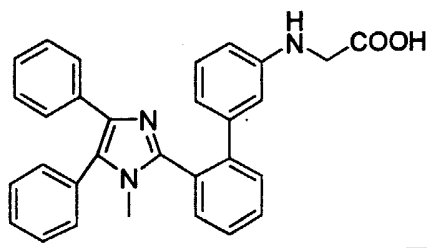
A.

Pagal 37 pavyzdžio B dalyje aprašytą metodiką vykdomas Suzuki kopuliavimas tarp 36 pavyzdžio A dalies junginio ir 3-aminofenilboro rūgšties, ir gaunamas norimas junginys (76 % išeiga).



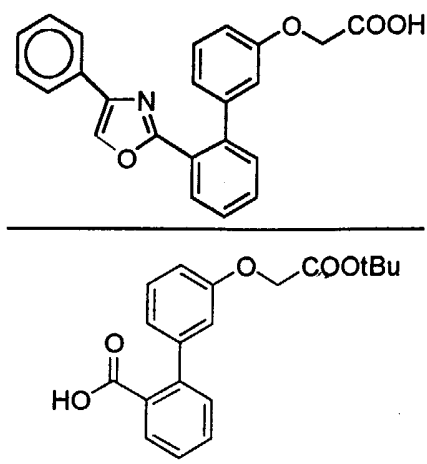
B.

Reakcija vykdoma pagal 37 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką, naudojant aukščiau aprašytos A dalies junginį, ir gaunamas norimas junginys (75 % išeiga).



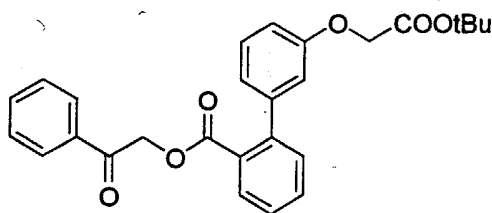
C.

Reakcija vykdoma pagal 37 pavyzdžio D dalyje aprašytą metodiką, naudojant aukščiau aprašytos B dalies junginį, ir gaunamas norimas junginys (60 % išeiga).



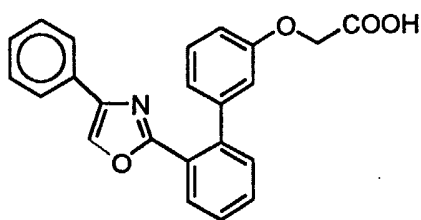
A.

Ledo vonioje 34 pavyzdžio junginio (1,20 g, 3,84 mmol) ir 10 ml 3:1 THF:vandens tirpalo mišinys veikiamas iš pradžių sulfamo rūgštimi (1,31 g, 13,6 mmol), o po to natrio chloritu (1,22 g, 13,6 mmol). Po 15 min. mišinys sušildomas iki kambario temperatūros, palaikomas 1 val. ir praskiedžiamas vienodais tūriais vandens ir eterio. Suplakami sluoksniai ir organinė frakcija plaunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys (1,20 g, 95 %).



B.

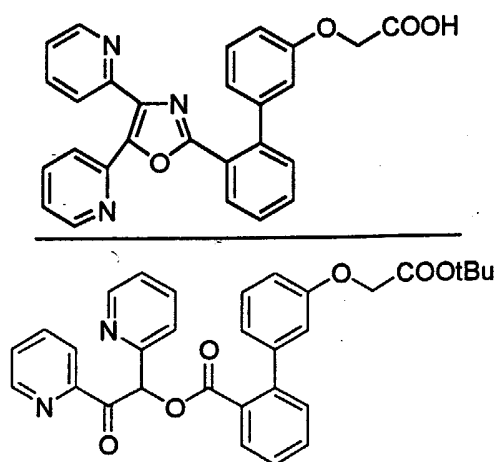
A dalies junginio (0,53 g, 1,61 mmol), kalio karbonato (0,23 g, 1,70 mmol) ir α -bromacetofenono (0,29 g, 1,70 mmol) mišinys 4 ml DMF maišomas kambario temperatūroje per naktį. Mišinys praskiedžiamas vienodais kiekiais vandens ir eterio. Sluoksniai suplakami. Organinė frakcija plaunama vandeniu (2 x 20 ml), sočiu NaCl tirpalu, džiovinama MgSO_4 ir sukonzentruojama vakuume. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 15:85 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys (590 mg, 82 %).



C.

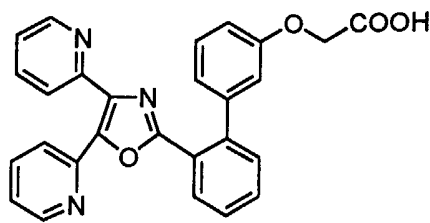
B dalies junginio (0,59 g, 1,33 mmol), 4 ml acto rūgšties ir amonio chlorido (0,60 g, 7,8 mmol) mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 48 val. Mišinys praskiedžiamas vienodais kiekiais vandens ir etilacetato. Organinė frakcija plaunama vandeniu, džiovinama (MgSO_4) ir sukonzentruojama. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 3:97:0,1 THF:dichlormetanu:acto rūgštimi, gaunamas norimas junginys (70 mg, 14 %).

41 pavyzdys



A.

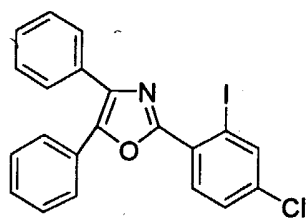
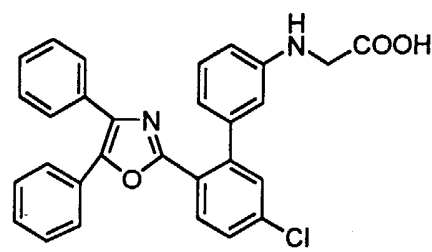
40 pavyzdžio A dalies junginio (0,32 g, 1 mmol), 4-dimetilaminopiridino (0,04 g, 0,3 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (0,23 g, 1,20 mmol) ir 2-piridino (0,21 g, 1,0 mmol) tirpalas dichlormetane (3 ml) maišomas kambario temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinys plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 3:7 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys (0,096 g, 20 %).



B.

A dalies junginio (0,096 g, 0,18 mmol); 2 ml acto rūgšties ir amonio chlorido (0,096 g, 1,2 mmol) mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Mišinys nugarinamas sumažintame slėgyje iki alyvos. Ši alyva gryninama atvirkštinių fazių kolonėlių chromatografijos metodu. Grynios frakcijos sumaišomos, ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys (10 mg, 13 %).

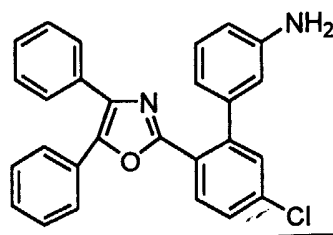
42 pavyzdys



A.

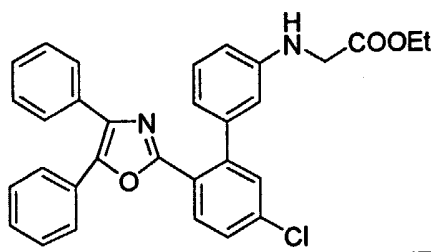
2-Jod-4-chlorbenzenkarboksirūgšties (3,5 g, 12,4 mmol), 4-dimetilaminopiridino (1,65 g, 13,5 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidroklorido (2,6 g, 13,5 mmol) ir benzoino (2,63 g, 12,4 mmol) tirpalas dichlormetane (20 ml) maišomas kambario temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinys plaunamas HCl (1N), NaOH (0,1 N), sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$, ir sukonzentravus gaunamas negrynas ketoesteris (5,9 g, 99 %).

Ketoesterio (5,9 g, 12 mmol) ir amonio chlorido (5,50 g, 71 mmol) mišinys ledinėje acto rūgštyje (45 ml) maišomas virinant su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir supilamas į ledą. Dervos pavidalo kieta medžiaga veikiama karštu etanoliu (25 ml). Susidariusi smėlio spalvos kieta medžiaga nufiltruojama, ir gaunamas norimas junginys (4,5 g, 88 %).



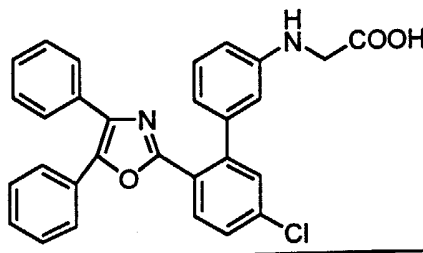
B.

Reakcija vykdoma pagal 37 pavyzdžio B dalyje aprašytą metodiką, naudojant aukščiau aprašytos A dalies junginį, ir gaunamas norimas junginys (92 % išeiga).



C.

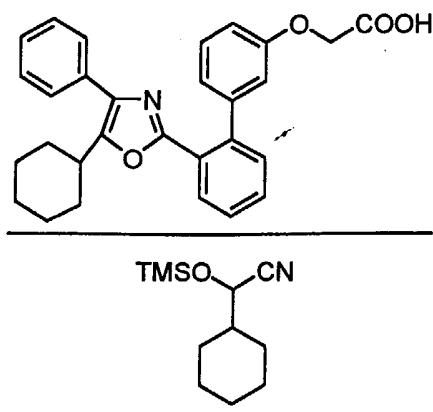
Reakcija vykdoma pagal 37 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką, naudojant aukščiau aprašytos B dalies junginį, ir gaunamas norimas junginys (80 % išeiga).



D.

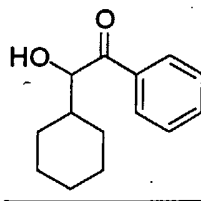
C dalies junginys (0,48 g, 0,94 mmol) praskiedžiamas etanolu (8 ml) ir veikiamas NaOH (0,40 g, 10 mmol) ir 3 ml vandens. Po 18 val. kambario temperatūroje mišinys parūgštinamas citrinų rūgštimi iki pH 3. Mišinys praskiedžiamas vienodais tūriais etilacetato ir vandens. Sluoksniai suplakami, organinė frakcija džiovinama (Na_2SO_4) ir sukonzentruojama. Liekana gryninama preparatinės atvirkštinių fazių kolonėlių chromatografijos metodu. Išskirta medžiaga vėl gryninama sparciosios chromatografijos per silikagelį metodu, naudojant gradientinį eliuavimą nuo 4 % etanolio dichlormetane iki 10 % etanolio dichlormetane su acto rūgšties pėdsakais, ir gaunamas norimas junginys (90 mg, 20 %).

43 pavyzdys



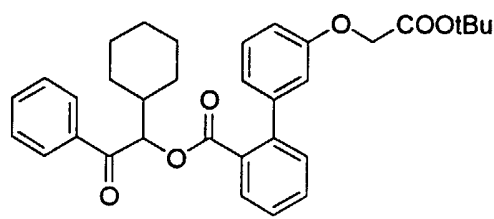
A.

Cikloheksano karboksaldehido (2,800 g, 25 mmol) ir trimetilsililcianido (2,475 g, 25 mmol) mišinys veikiamas cinko jodidu (2 mg, 0,006 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val. Gautas junginys naudojamas negrynintas; išeiga 100 %.



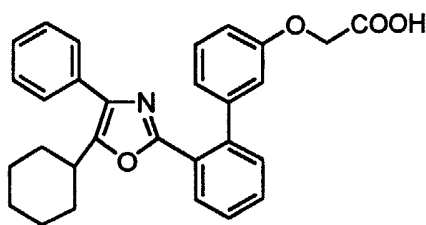
B.

A dalies junginio (2,00 g, 9,45 mmol) ir THF (20 ml) mišinys kambario temperatūroje veikiamas fenilmagnio chloridu (3 M THF, 6,6 ml, 20 mmol). Mišinys maišomas 1 val. kambario temperatūroje, po to virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir maišomas su 1 N HCl tirpalo pertelkiumi 18 val. Mišinys paskirstomas tarp eterio ir vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas MgSO_4 , sukonzentruojamas ir liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 1:9 iki 3:7 etilacetato/heksano; gaunamas norimas junginys (750 mg, 34 %).



C.

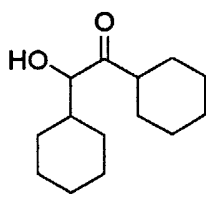
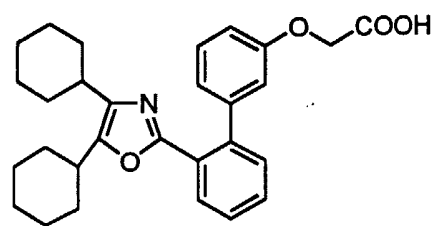
40 pavyzdžio A dalies junginio (330 mg, 1,0 mmol), 4-dimetilaminopiridino (40 mg, 0,3 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (230 mg, 1,2 mmol) ir B dalies junginio (220 mg, 1,0 mmol) tirpalas dichlormetane (2 ml) maišomas kambario temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinys plaunamas vandeniu (2 x 50 ml), sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 5:95 iki 10:90 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys (400 mg, 75 %).



D.

C dalies junginio (400 mg, 0,75 mmol) ir amonio acetato (580 mg, 3,1 mmol) mišinys ledinėje acto rūgštyje (4 ml) maišomas virinant su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir sukonzentruojamas. Negryna alyva gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 3:97:0,5 metanolio/dichlormetanu/acto rūgštimi, ir gaunamas norimas junginys (270 mg, 78 %).

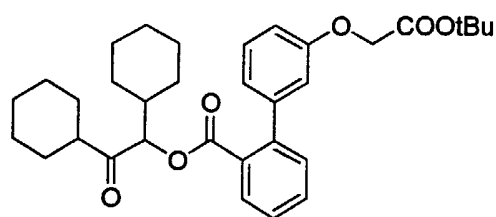
44 pavyzdys



A.

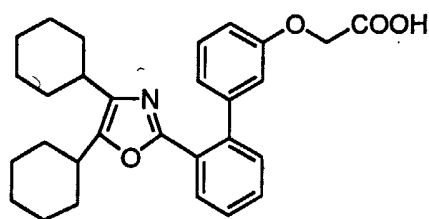
43 pavyzdžio A dalies junginio (2,11 g, 10 mmol) ir THF (10 ml) mišinys kambario temperatūroje veikiamas cikloheksilmagnio chloridu (2 M eteryje, 8 ml, 16 mmol). Mišinys maišomas 1 val. kambario temperatūroje, po to

virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir maišomas su 1 N HCl tirpalo pertekliumi 4 val. Mišinys paskirstomas tarp eterio ir vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas MgSO_4 , sukonzentruojamas, liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 1:9 iki 4:6 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra putų pavidalo medžiaga (750 mg, 33 %).



B.

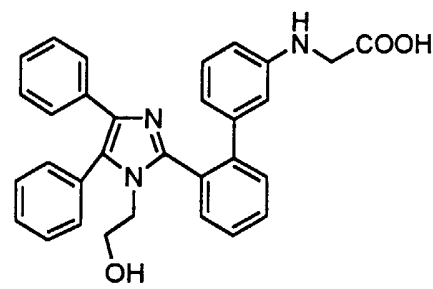
A dalies junginys kopuliuojamas su 40 pavyzdžio A dalies junginiu, naudojant 43 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir 18 % išeiga gaunamas norimas junginys.

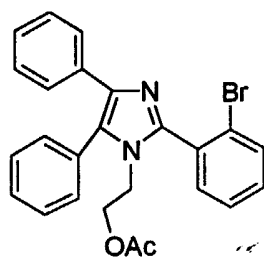


C.

B dalies junginio (240 mg, 0,45 mmol) ir amonio acetato (240 mg, 3,1 mmol) mišinys ledinėje acto rūgštyje (4 ml) maišomas virinant su grįžtamu šaldytuvu 24 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, supilamas į vandenį ir nufiltruojamas. Negryna smėlio spalvos kieta medžiaga trinama su vandeniu ir gaunamas norimas junginys.

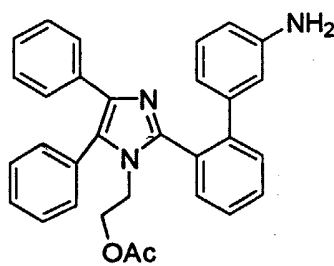
45 pavyzdys





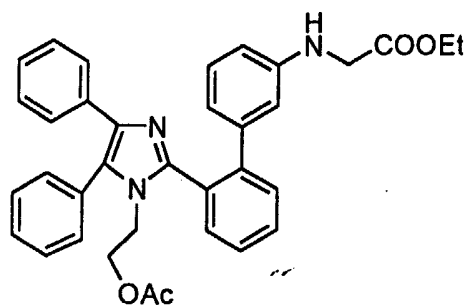
A.

5 pavyzdžio A dalies junginio (0,75 g, 2 mmol) ir 5 ml DMF mišinys kambario temperatūroje veikiamas K_2CO_3 (0,28 g, 2 mmol) ir brometilo acetatu (1 ml, 6 mmol). Mišinys kaitinamas 100 °C temperatūroje hermetiškame vamzdelyje maišant 72 val. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir supilamas į vandenį. Organinės medžiagos ekstrahuojamos etilacetatu, džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama. Liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 15:85 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys (0,40 g, 46 %).



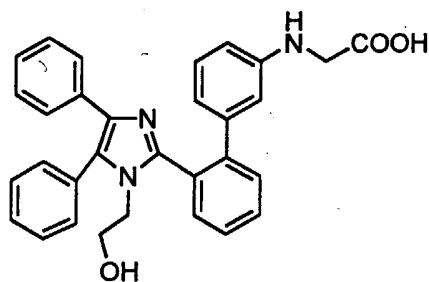
B.

Per A dalies junginio (300 mg, 0,69 mmol), 3-aminofenilboro rūgšties (158 mg, 1,00 mmol) ir vandeninio natrio karbonato (1 ml, 2M, 2 mmol) tirpalą toluene (2 ml) ir etanolyje (1 ml) kambario temperatūroje 15 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (550 mg, 0,04 mmol), ir mišinys maišomas 80 °C temperatūroje argono atmosferoje 36 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu $MgSO_4$ ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 4:6 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys (150 mg, 46 %).



C.

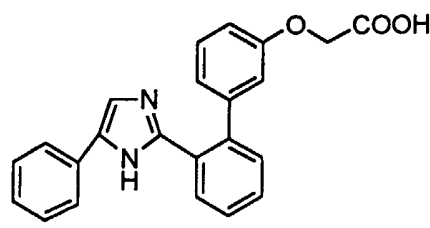
[B dalies junginio (120 mg, 0,28 mmol) ir kalio karbonato (40 mg, 0,28 mmol) suspensiją bevandeniame dimetilformamide (3 ml) pridedama etilo bromacetato (50 mg, 0,28 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp dietilo eterio ir vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas bevandeniu MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 3:7 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys (95 mg, 60 %).



D.

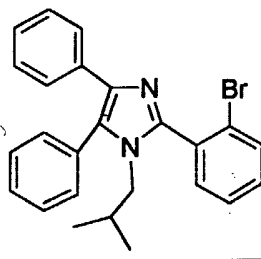
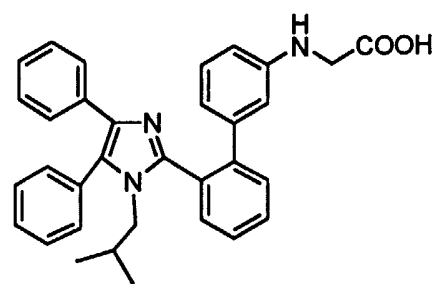
C dalies junginio (90 mg, 0,16 mmol) ir metanolio (3 ml) mišinys veikiamas 1M NaOH tirpalu (1 ml, 1 mmol). Pamašius 3 val. virinant su grįžtamu šaldytuvu, mišinys atvėsinaamas ir praskiedžiamas eteriu. Dedama citrinų rūgštis tol, kol vandeninės frakcijos pH laikosi lygus 3. Suplakama ir atskiriami sluoksniai. Organinė frakcija džiovinama MgSO_4 , ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys (80 mg, 100 %).

46 pavyzdys



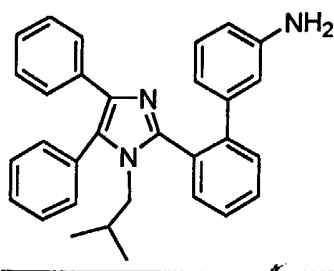
40 pavyzdžio B dalies junginio (0,59 g, 1,33 mmol) mišinys su amonio chloridu (0,60 g, 7,8 mmol) 4-se ml acto rūgšties virinamas su grįžtamu šaldytuvu 48 val. Mišinys praskiedžiamas vienodais tūriais vandens ir etilacetato. Organinė frakcija plaunama vandeniu, džiovinama (MgSO_4) ir sukonzentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 3:97:0,1 THF:dichlormetanu:acto rūgštimi, ir gaunama 15 mg (3 %) norimo junginio.

47 pavyzdys



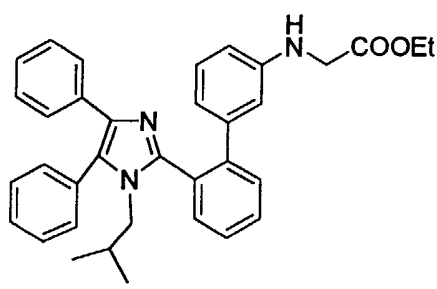
A.

5 pavyzdžio A dalies junginio (0,75 g, 2 mmol) ir 5 ml DMF mišinys kambario temperatūroje veikiamas K_2CO_3 (420 mg, 4 mmol) ir izobutilo jodidu (740 mg, 4 mmol). Mišinys kaitinamas 60 °C temperatūroje hermetiškame vamzdyje 18 val. Vamzdelis atvėsinaamas ir jo turinys praskiedžiamas vienodais kiekiais vandens ir eterio. Organinė frakcija džiovinama MgSO_4 ir sukonzentruojama iki tirštos alyvos. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo 2:98 iki 7:93 etilacetato/heksano, ir gaunamas norimas junginys (250 mg, 30 %).



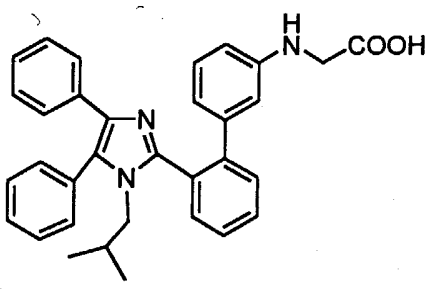
B.

Pagal 37 pavyzdžio B dalyje aprašytą metodiką, naudojant aukščiau aprašytą A dalies junginį, gaunamas norimas junginys (62 % išeiga).



C.

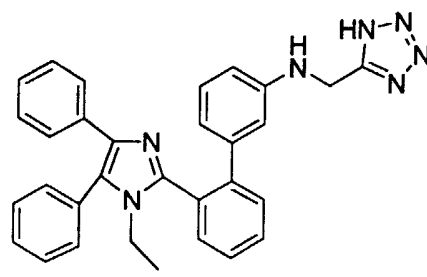
Pagal 37 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką, naudojant aukščiau aprašytą B dalies junginį, gaunamas norimas junginys (72 % išeiga).

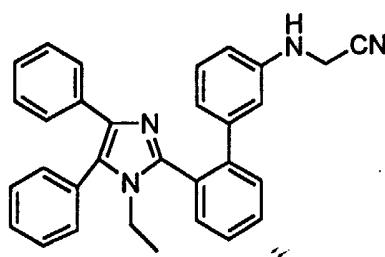


D.

Pagal 37 pavyzdžio D dalyje aprašytą metodiką, naudojant aukščiau aprašytą C dalies junginį, gaunamas norimas junginys (61 % išeiga).

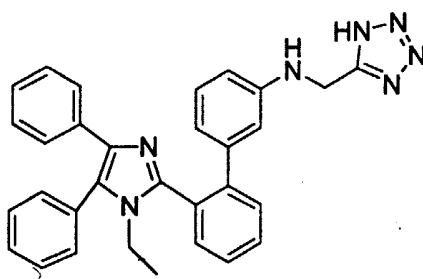
48 pavyzdys





A.

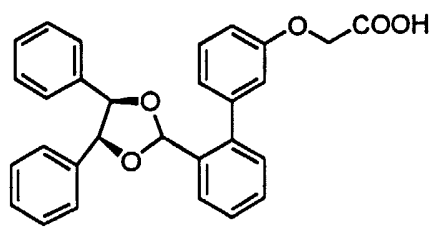
6 pavyzdžio A dalies junginio (0,49 g, 1,18 mmol) tirpalas DMF (2 ml) kambario temperatūroje veikiamas K_2CO_3 (0,28 g, 2 mmol) ir bromacetonitrilu (0,14 g, 1,20 mmol). Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje ir po to kaitinamas 60 °C temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinys atvėsintas iki kambario temperatūros ir supilamas į vandenį. Kieta medžiaga nufiltruojama, ir išdžiovinus per naktį gaunamas norimas junginys (0,45 g, 85 %).



B.

A dalies junginio (0,40 g, 0,88 mmol) tirpalas ksilene (2 ml) veikiamas azidotrimetilalavu (0,23 g, 1,14 mmol), ir mišinys kaitinamas N_2 atmosferoje 135 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys skaldomas metanoliu ir mišinys sukonzentruojamas iki alyvos. Ši alyva gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant laipsnišku gradientu, naudojant 15/85 etilacetatą/heksaną, po to 5/95 metanolį dichlormetaną; gaunama 0,30 g norimo junginio, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (68 %).

49 pavyzdys

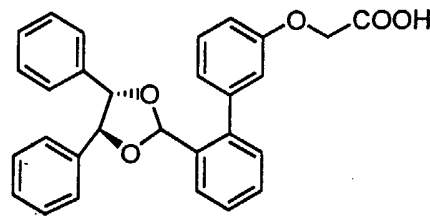


34 pavyzdžio B dalies junginio (0,20 g, 0,64 mmol), piridinio p-toluensulfonato (40 mg) ir mezo-1,2-dihidroksi-1,2-difeniletano (0,14 g, 0,64

mmol) mišinys toluene (5 ml) kaitinamas 80 °C temperatūroje 36 val., po to virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas vandeniu ir etilacetatu. Organinės medžiagos džiovinamos (MgSO_4) ir leidžiamos į tolimesnę stadiją necharakterizuotos.

Šis negrynas esteris (~ 0,64 mmol) metanolyje (4 ml) veikiamas 1M NaOH (1 ml, 1 mmol) ir maišoma per naktį. Mišinys sukcentruojamas ir liekana gryninama chromatografuojant per SP207 silikagelį, naudojant laipsnišką gradientą nuo vandens iki 80 % metanolio vandenyje 20 % inkrementais (70 ml porcijos). Grynios frakcijos sumaišomos ir po liofilizavimo gaunamas norimas junginys balto liofilizato pavidalu (130 mg, 45 %).

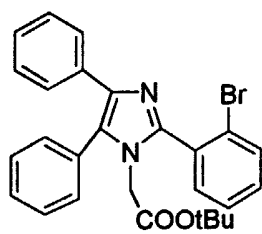
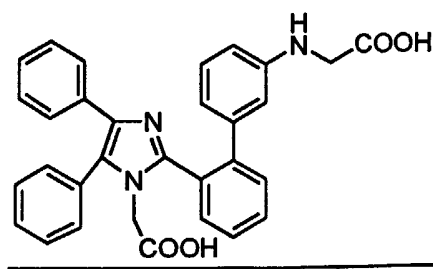
50 pavyzdys



34 pavyzdžio B dalies junginio (0,20 g, 0,64 mmol), piridinio p-toluensulfonato (40 mg) ir (R,R)-1,2-dihidroksi-1,2-difeniletano (0,14 g, 0,64 mmol) mišinys toluene (5 ml) kaitinamas 80 °C temperatūroje 36 val., po to virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas vandeniu ir etilacetatu. Organinės medžiagos džiovinamos (MgSO_4) ir leidžiamos į tolimesnę stadiją necharakterizuotos.

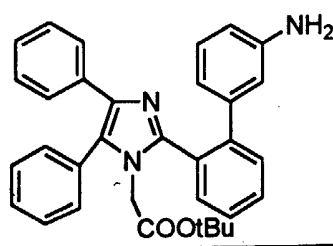
Šis negrynas esteris (~ 0,64 mmol) metanolyje (4 ml) veikiamas 1M NaOH (1 ml, 1 mmol) ir maišoma per naktį. Mišinys sukcentruojamas ir liekana gryninama chromatografuojant per SP207 silikagelį, naudojant laipsnišką gradientą nuo vandens iki 80 % metanolio vandenyje 20 % inkrementais (70 ml porcijos). Grynios frakcijos sumaišomos ir po liofilizavimo gaunamas norimas junginys balto liofilizato pavidalu (200 mg, 65 %).

51 pavyzdys



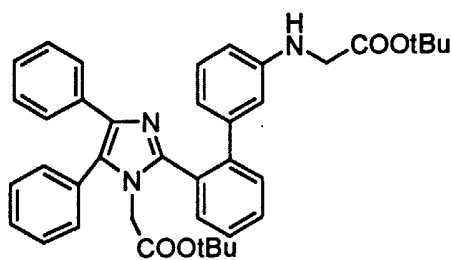
A.

Pagal 37 pavyzdžio A dalyje aprašytą eksperimentinę metodiką, alkilinančiu agentu naudojant tret-butilo bromacetatą, gaunamas norimas junginys (92 % išeiga).



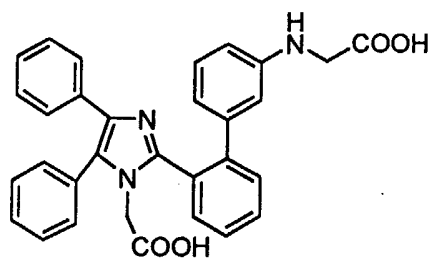
B.

Pagal 37 pavyzdžio B dalyje aprašytą eksperimentinę metodiką, naudojant aukščiau aprašytą A dalies junginį, gaunamas norimas junginys (76 % išeiga).



C.

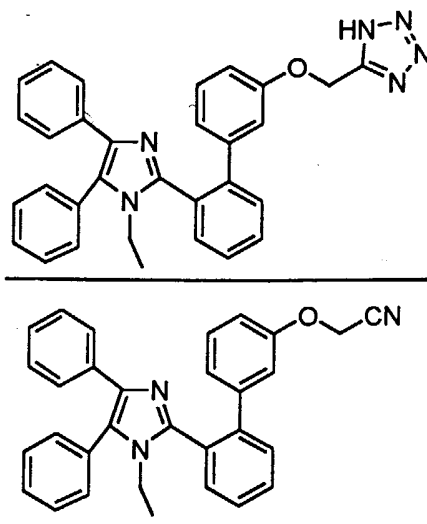
Pagal 37 pavyzdžio C dalyje aprašytą eksperimentinę metodiką, naudojant aukščiau aprašytą B dalies junginį, o po to tret-butilo bromacetatą, gaunamas norimas junginys (75 % išeiga).



D.

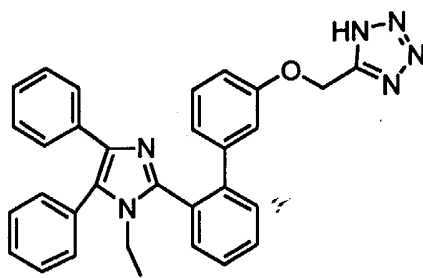
C dalies junginys (0,16 g, 0,26 mmol) 1:1 trifluoroacto rūgštis ir dichlormetano mišinyje (4 ml) maišomas kambario temperatūroje per naktį. Mišinys sukonzentruojamas ir liekana 1N NaOH pašarminama iki pH 13. Tirpalas gryninamas chromatografuojant per SP207 gelį, eliuuojant laipsnišku gradientu nuo vandens iki 60 % metanolio vandenyje 20 % inkrementais (80 ml porcijos). Grynios frakcijos sumaišomos, sumaišytų frakcijų pH 0,1 N NaOH sureguliuojamas iki 6,5 reikšmės, ir po liofilizavimo gaunama 83 mg (62 %) norimo junginio, kuris yra baltas liofilizatas.

52 pavyzdys



A.

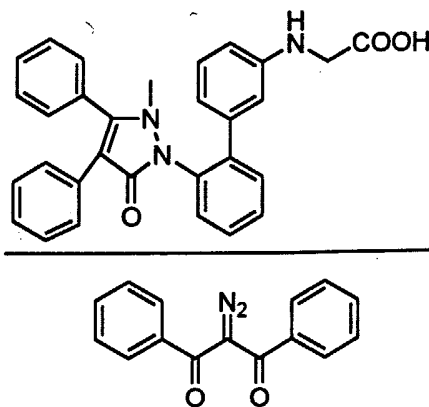
8 pavyzdžio B dalies junginio (0,25 g, 0,6 mmol), K_2CO_3 (0,12 g, 0,9 mmol) ir DMF (3 ml) mišinys veikiamas bromacetonitrilu (0,11 g, 0,9 mmol) ir mišinys maišomas 72 val. TLC parodė, kad reakcija įvyko nepilnai, ir todėl dar pridedama bromacetonitrilo (0,11 g, 0,9 mmol) ir K_2CO_3 (0,12 g, 0,9 mmol). Mišinys maišomas 18 val. Mišinys praskiedžiamas vienodais kiekiais etilacetato ir vandens. Organinė frakcija plaunama vandeniu, džiovinama ($MgSO_4$) ir sukonzentruojama. Liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 20 % etilacetatu heksane, ir gaunama 0,22 g (80 %) norimo junginio.



B.

A dalies junginio (0,20 g, 0,44 mmol) ir ksilenų (2 ml) mišinys veikiamas azidotrimetilalavu (0,11 g, 0,53 mmol) ir šildomas 135 °C temperatūroje (vonios temp.) 18 val. Mišinys sukonzentruojamas ir maišomas su metanolio 45 min. Metanolinis tirpalas sukonzentruojamas ir liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, naudojant eliuavimą laipsnišku gradientu dichlormetanas (80 ml), 1 % metanolis/dichlormetane (200 ml) ir 2 % metanolis/dichlormetane (200 ml), ir gaunama 36 mg (16 %) norimo junginio.

53 pavyzdys

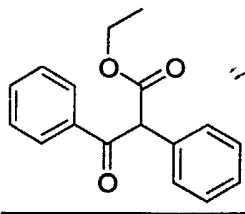


A.

1,3-Difenil-1,3-propandiono (4,50 g, 20 mmol) tirpalas 150 ml dichlormetano sumaišomas su trietilaminu (2,07 g, 20 mmol) ir atšaldomas iki -5 °C (vidinė temperatūra). Po to mišinys veikiamas 4-acetamidobenzen-sulfonilazidu (4,80 g, 21 mmol). Reakcijos mišinys palaikomas -4 °C temperatūroje 4 val., po to sušildomas iki kambario temperatūros ir laikomas per naktį. Šis mišinys praskiedžiamas vandeniu, organinė frakcija plaunama 1N NaOH tirpalu (4 x 125 ml), vandeniu (2 x 50 ml), džiovinama (Na₂SO₄) ir sukonzentruojama iki alyvos. Alyva praskiedžiama nedideliu kiekiu (15 ml)

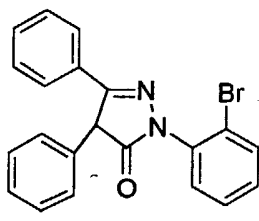
metanolio ir 3 lašais vandens. Gauta kieta medžiaga nufiltruojama ir išdžiovinus gaunama 1,50 g (30 %) norimo junginio.

(Pagal Meier, H. Chem. Ber. 119, 3382-3393, 1986).



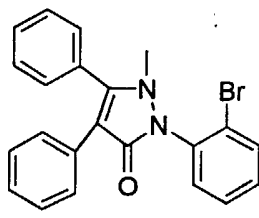
B.

A dalies junginio (1,5 g, 6 mmol) ir 50 ml etanolio mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Etanolis nugarinamas sumažintame slėgyje ir lieka tiršta alyva. Ši alyva sukietėja maišant su heksanu (10 ml) ir sukonzentruojant sumažintame slėgyje. Išdžiovinus, gaunama 1,6 g (100 %) norimo junginio, kuris yra smėlio spalvos kieta medžiaga.



C.

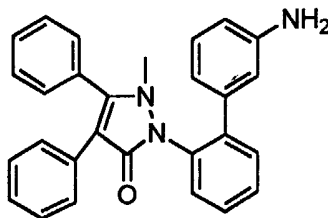
B dalies junginio (0,1 g, 0,37 mmol) ir 3 ml etanolio mišinys veikiamas 2-bromfenilhidrazino hidrochloridu (84 mg, 0,37 mmol) ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Etanolis nugarinamas ir liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 65:35 etilacetatu:heksanu, ir gaunama 90 mg (62 %) norimo junginio.



D.

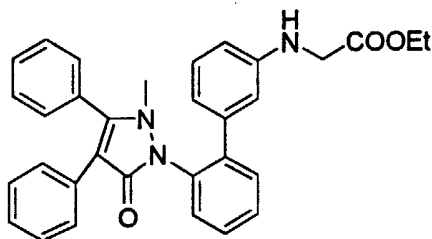
C dalies junginio (0,13 g, 0,33 mmol), K_2CO_3 (0,10 g, 0,73 mmol) ir DMF (3 ml) mišinys veikiamas metilo jodidu (0,10 g, 0,70 mmol), ir mišinys maišomas 18 val. Mišinys praskiedžiamas vienodais kiekiais etilacetato ir vandens. Organinė frakcija plaunama vandeniu, džiovinama ($MgSO_4$) ir sukonzentruojama. Liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos

metodu, eliuuojant 10 % etilacetatu heksane, ir gaunama 80 mg (60 %) norimo junginio.



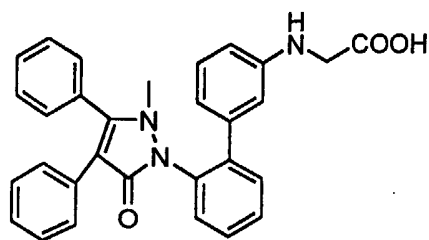
E.

D dalies junginio (80 mg, 0,19 mmol), tolueno (1 ml), etanolio (0,5 ml), 3-aminofenilboro rūgšties (35 mg, 0,25 mmol) ir 2N Na_2CO_3 tirpalo (0,125 μl , 0,25 mmol) mišinys degazuojamas silpna N_2 srove 10 min. Mišinys veikiamas tetrakis(trifenilfosfin)paladžiu(0) (10 mg) ir šis mišinys kaitinamas 80 °C temperatūroje 18 val. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas vienodomis dalimis vandens ir etilacetato. Organinė frakcija džiovinama MgSO_4 ir sukonzentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, mobilia faze naudojant 65:35 etilacetatą:heksaną, ir gaunama 66 mg (80 %) norimo junginio.



F.

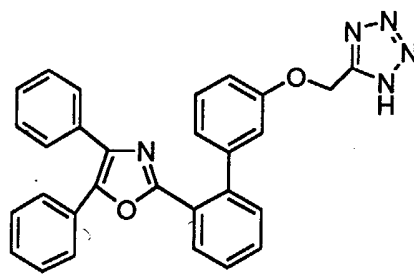
DMF (0,5 ml), kalio karbonato (30 mg, 0,21 mmol) ir E dalies junginio (60 mg, 0,15 mmol) mišinys veikiamas etilo bromacetatu (17 μl , 0,15 mmol). Mišinys maišomas per naktį ir praskiedžiamas vienodomis dalimis etilacetato ir vandens. Suplakami sluoksniai, organinė frakcija džiovinama (MgSO_4) ir sukonzentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, mobilia faze naudojant 20:80 etilacetatą:heksaną, ir gaunama 60 mg (80 %) norimo junginio.



G.

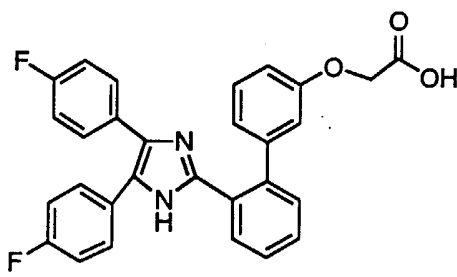
F dalies junginio (60 mg, 0,12 mmol) ir metanolio (3 ml) tirpalas veikiamas 1N NaOH tirpalu (1 ml, 1 mmol) ir maišomas per naktį. Mišinys parūgštinamas citrinų rūgštimi, kol laikosi pH 3. Gauta suspensija praskiedžiama lygiomis dalimis etilacetato ir vandens, ir suplakami sluoksniai. Organinė frakcija džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama. Po vakuumavimo per naktį gaunama 50 mg (88 %) norimo junginio.

54 pavyzdys



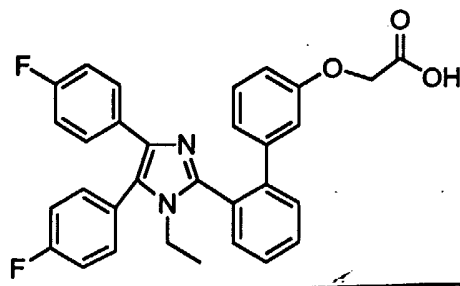
Šis junginys buvo pagamintas pagal 19 pavyzdyje aprašytą metodiką, išeinant iš 13 pavyzdžio A junginio.

55 pavyzdys



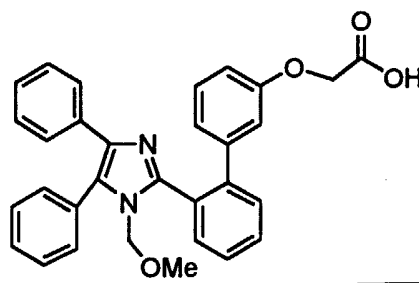
Šis junginys buvo pagamintas pagal 34 pavyzdyje aprašytą metodiką, naudojant 4,4'-difluorbenzilą.

56 pavyzdys



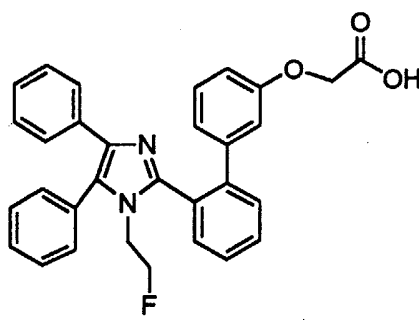
Šis junginys buvo pagamintas iš 55 pavyzdžio junginio pagal 35 pavyzdyje aprašytą metodiką.

57 pavyzdys



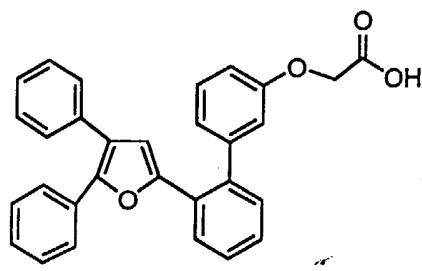
Pagal 35 pavyzdyje aprašytą metodiką 35 pavyzdžio A junginys alkilinamas chlormetilmetileteriu ir po hidrolizės gaunamas norimas junginys.

58 pavyzdys



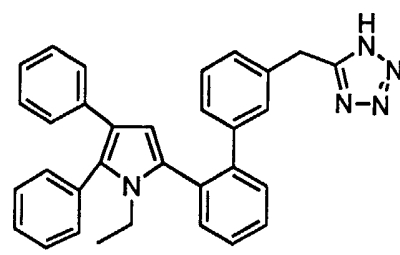
Pagal 35 pavyzdyje aprašytą metodiką 35 pavyzdžio A junginys alkilinamas 1-brom-2-fluoretanu ir po hidrolizės gaunamas norimas junginys.

59 pavyzdys



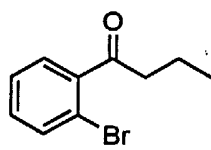
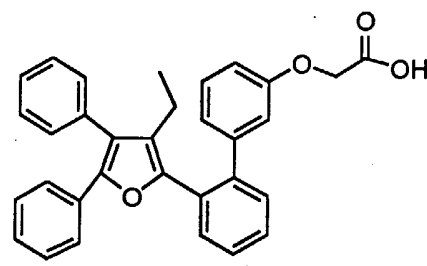
Šis junginys buvo gautas pagal 8 pavyzdyje aprašytą metodiką, išeinant iš 19 pavyzdžio E dalies junginio.

60 pavyzdys



Šis junginys buvo gautas pagal 23 pavyzdyje aprašytą metodiką, išeinant iš 21 pavyzdžio A dalies junginio.

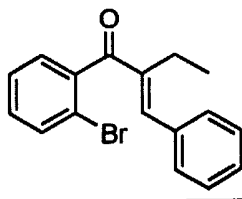
61 pavyzdys



A.

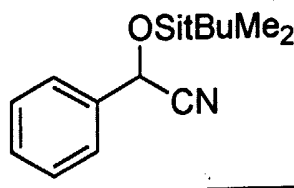
Į maišomą 2-brombenzoilo chlorido (1,31 ml, 10,0 mmol) tirpalą THF (10 ml) argono atmosferoje $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje per 10 min. pridedama tributilfosfino (2,74 ml, 11,0 mmol). Temperatūrai neleidžiama pakilti aukščiau $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 20 min. iš karto supilamas n-propilmagnio chlorido tirpalas (5,0 ml, 10,0 mmol, 2M eteryje). Staiga pakyla reakcijos temperatūra beveik iki $34\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir per 10 min. nukrenta iki $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Palaikius dar 10 min., pridedama 1M vandeninio HCl (18 ml), ir mišinys ekstrahuojamas eteriu (100 ml). Eterinis

ekstraktas plaunamas vieną kartą sočiu NaCl tirpalu, vieną kartą sočiu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (5x25 cm kolonėlė, 38:62 CH_2Cl_2 /heksanai), gaunamas norimas junginys, kuris yra geltona alyva, 2,28 g, 100 % išeiga.



B.

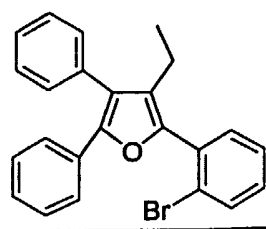
Į maišomą kalio hidroksido (1,23 g, 22 mmol) tirpalą metanolyje (10 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama A dalies junginio (1,00 g, 4,40 mmol). Po 5 min. iš karto pridedama benzaldehido (1,34 ml, 13,2 mmol). Po 4 val. reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C, veikiamas 1M vandeniniu HCl, kad tirpalo pH pasidarytų 7,5, ir po to nugarinamas < 30 °C temperatūroje. Liekana paskirstoma tarp CH_2Cl_2 ir sotaus NaCl tirpalo. Vandeninė fazė ekstrahuojama du kartus CH_2Cl_2 , ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir nugarinami. Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (5x15 cm kolonėlė, 2:3 CH_2Cl_2 /heksanai), gaunamas norimas junginys, kuris yra gelsva alyva, 1,29 g, 95 % išeiga.



C.

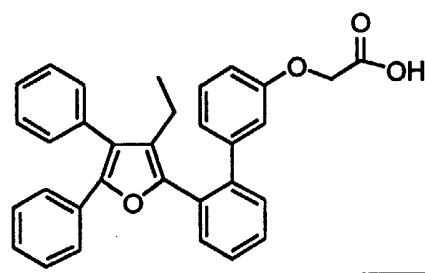
Į maišomą benzaldehido (5,1 ml, 50,0 mmol), kalio cianido (13 g, 200 mmol) ir t-butildimetilsililchlorido (9,0 g, 60 mmol) suspensiją acetonitrile (100 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama cinko jodido (250 mg, 0,8 mmol). Po 14 val. reakcijos mišinys nufiltruojamas ir filtratas nugarinamas. Liekana po nugarinimo suspenduojama heksanuose, palaikoma 1 val. azoto atmosferoje, vėl nufiltruojama ir filtratas nugarinamas. Nudistiliavus alyvos pavidalo liekaną (80-83 °C, 107 Pa), gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva, 7,68 g, 62 % išeiga.

F.



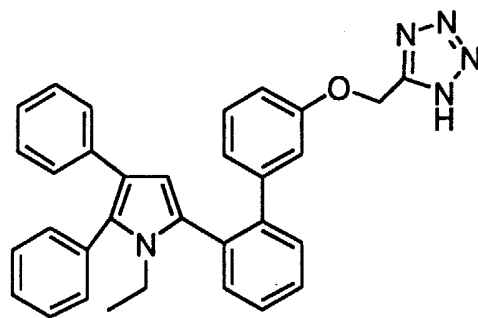
Pagal 19 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką iš E junginio (600 mg, 1,42 mmol) gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva, 557 mg, 97 % išeiga.

G.



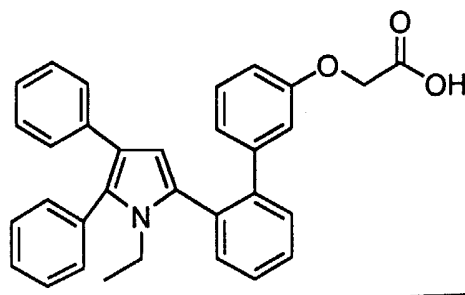
Pagal 8 pavyzdyje aprašytas metodikas iš F dalies junginio gaunamas norimas junginys.

62 pavyzdys



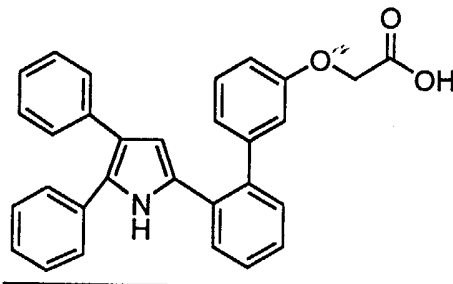
Pagal 19 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 21 pavyzdžio A dalies junginio gaunamas norimas junginys.

63 pavyzdys



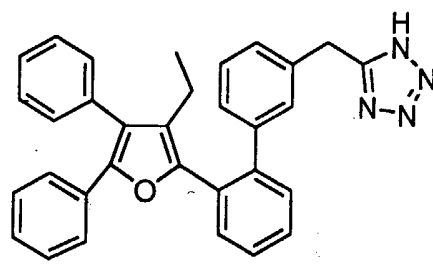
Pagal 8 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 21 pavyzdžio A dalies junginio gaunamas norimas junginys.

64 pavyzdys



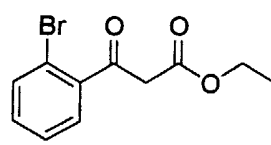
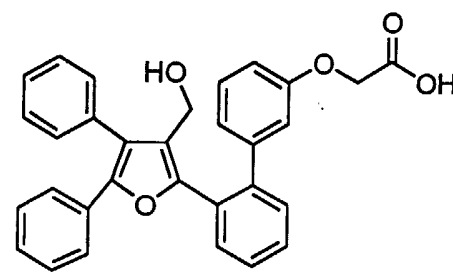
Pagal 8 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 20 pavyzdžio A dalies junginio gaunamas norimas junginys.

65 pavyzdys



Pagal 23 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 61 pavyzdžio F dalies junginio gaunamas norimas junginys.

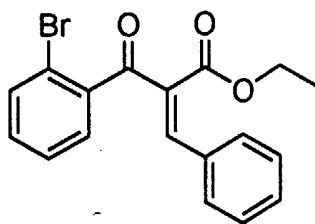
66 pavyzdys



A.

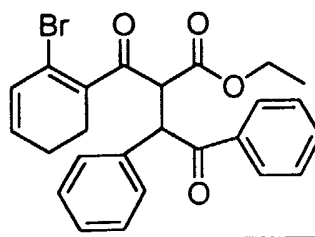
[maišomą NaH (60 % dispersija alyvoje, 10,0 g, 250 mmol) suspensiją dietilkarbonate (40 ml) ir toluene (15 ml) kambario temperatūroje argono

atmosferoje pridedama absoliutaus etanolio (150 μ l) ir po to per 20 min. supilamas 2-bromacetofenono (24,88 g, 125 mmol) tirpalas toluene (20 ml). Reakcijos temperatūra savaime pakyla iki 80 $^{\circ}$ C ir ši temperatūra palaikoma 2 val. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir pridedama acto rūgštis (15 ml). Susidariusi puri kieta medžiaga veikiama lediniu vandeniu (100 ml) ir po to ekstrahuojama du kartus eteriu (250 ml). Ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir nugarinus gaunamas negrynas ketoesteris, kuris yra geltona alyva, 29,75 g. Išgryninus dalį šio negryno produkto (10 g) sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (5 x 25 cm kolonėlė, 9:1 CH_2Cl_2 /heksanai), gaunamas norimas junginys, kuris yra gelsva alyva, 7,83 g, apskaičiuota išeiga – 70 %.



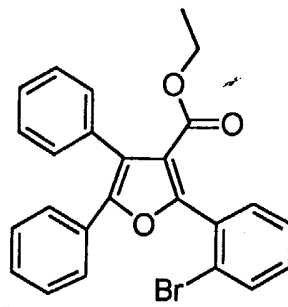
B.

A dalies junginio (5,42 g, 20,0 mmol), benzaldehido (2,24 ml, 22 mmol), 6-aminoheksano rūgštis (100 mg, 0,76 mmol) ir acto rūgštis (3 ml) tirpalas benzene (10 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. prijungus Dino-Štarko gaudyklę. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas etilacetatu ir plaunamas keturis kartus sočiu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu, kol plovimo skysčio pH tampa lygus 8. Organinė fazė džiovinama (MgSO_4) ir nugarinama. Išgryninus negryną produktą sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (5 x 25 cm kolonėlė, 7:3 CH_2Cl_2 /heksanai), gaunamas norimas junginys (55:45 geometrinių izomerų mišinys), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga, 4,38 g, 61 % išeiga.



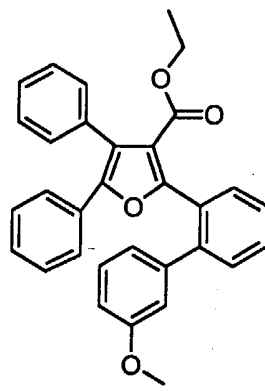
C.

Pagal 19 pavyzdžio B dalyje aprašytą metodiką B dalies junginys buvo panaudotas norimam junginiui gauti.



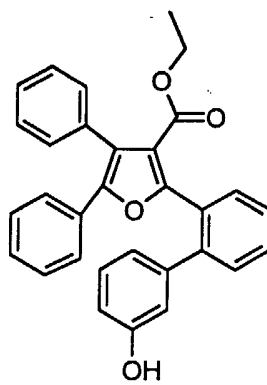
D.

Pagal 19 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką C dalies junginys buvo panaudotas norimam junginiui gauti.



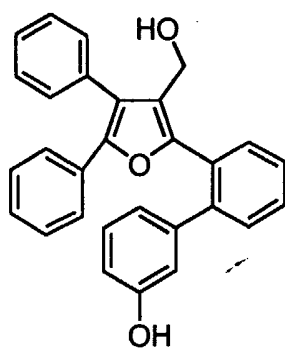
E.

Pagal 8 pavyzdžio A dalyje aprašytą metodiką D dalies junginys buvo panaudotas norimam junginiui gauti.



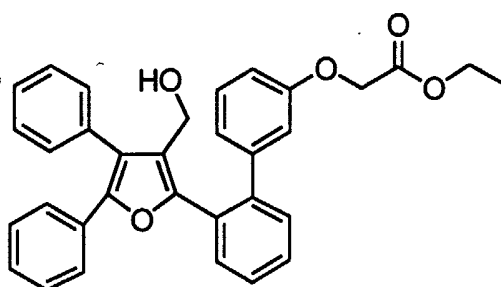
F.

Pagal 8 pavyzdžio B dalyje aprašytą metodiką E dalies junginys buvo panaudotas norimam junginiui gauti.



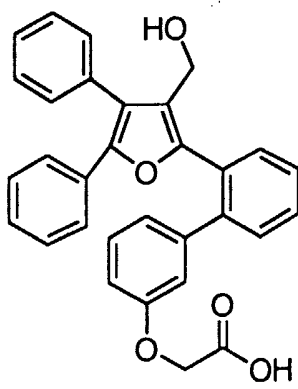
G.

[maišomą 66 pavyzdžio F dalies junginio (497 mg, 1,08 mmol) tirpalą THF (2 ml) kambario temperatūroje argono atmosferoje per 30 sek. supilamas ličio aliuminio hidrido tirpalas (1,5 ml, 1,5 mmol, 1M THF). Gautas gelsvas tirpalas maišomas 15 min., ir per šį laiką susidaro drebučių pavidalo mišinys. Šis mišinys atsargiai skaldomas 5 % kalio hidrosulfato tirpalu ir ekstrahuojamas tris kartus etilacetatu (20 ml). Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir nugarinus gaunama šviesiai rožinės spalvos kieta medžiaga, 440 mg, 97 % išeiga.



H.

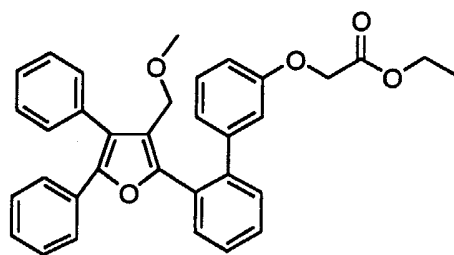
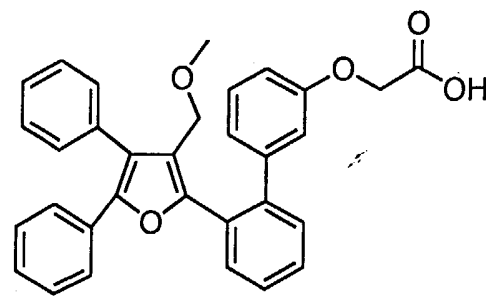
Pagal 8 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką G dalies junginys buvo panaudotas norimam junginiui gauti.



I.

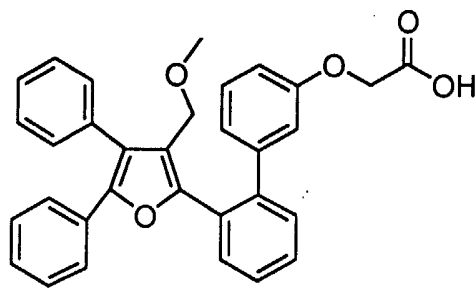
Pagal 8 pavyzdžio D dalyje aprašytą metodiką H dalies junginys buvo panaudotas norimam junginiui gauti.

67 pavyzdys



A.

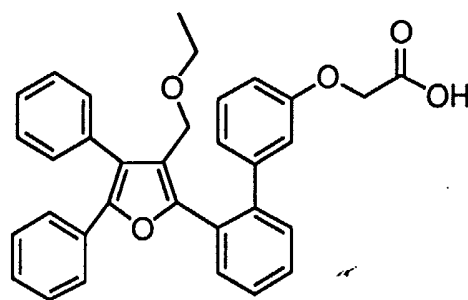
Į maišomą 66 pavyzdžio H dalies junginio (112 mg, 0,222 mmol) tirpalą metanolyje (5 ml) pridedama koncentruotos sulfato rūgšties (2 lašai). Mišinys kaitinamas hermetišrame vamzdelyje 100 °C temperatūroje 9 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, veikiamas sočiu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu ir nugarinamas iki sausos liekanos. Ši liekana ištirpinama CH_2Cl_2 , džiovinama (MgSO_4), ir nugarinus gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva, 98 mg, 88 % išeiga.



B.

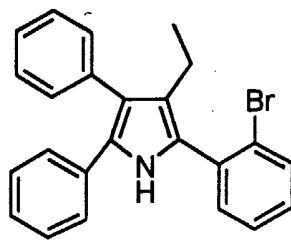
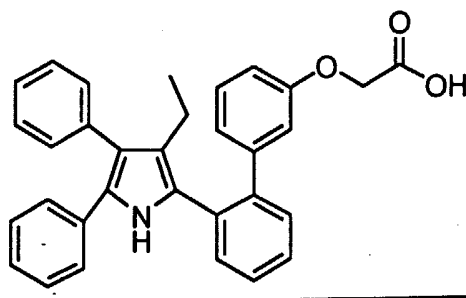
Pagal 8 pavyzdžio D dalyje aprašytą metodiką A dalies junginys buvo panaudotas norimam junginiui gauti.

68 pavyzdys



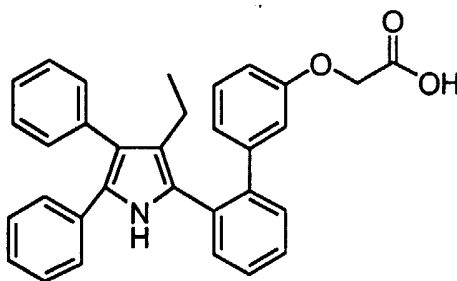
Pagal 67 pavyzdyje aprašytą metodiką 66 pavyzdžio H dalies junginys buvo panaudotas norimam junginiui gauti, metodikoje metanolį pakeitus etanoliu.

69 pavyzdys



A.

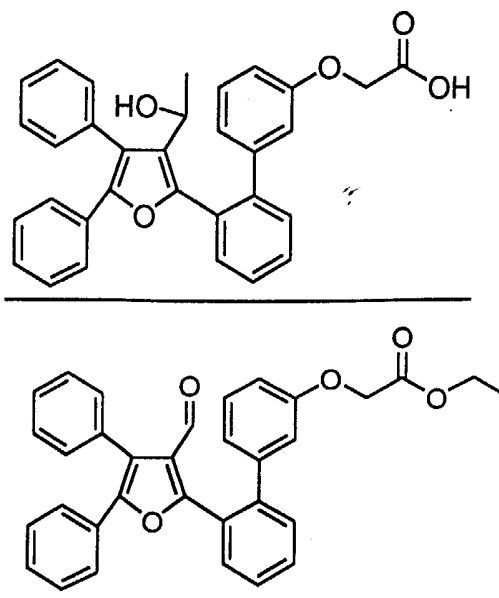
Pagal 20 pavyzdyje aprašytą metodiką 61 pavyzdžio E dalies junginys buvo panaudotas norimam junginiui gauti.



B.

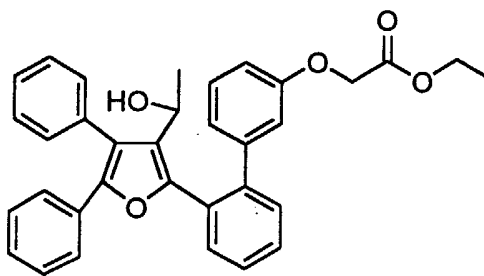
Pagal 8 pavyzdyje aprašytą metodiką 69 pavyzdžio A dalies junginys buvo panaudotas norimam junginiui gauti.

70 pavyzdys



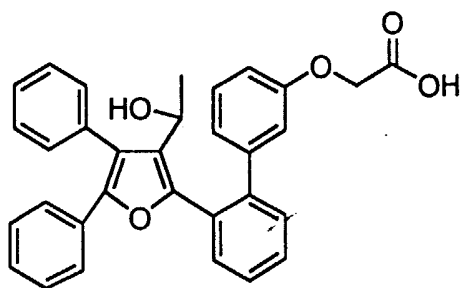
A.

[maišomą suspensiją, susidedančią iš 66 pavyzdžio H dalies junginio (504 mg, 1,0 mmol), miltelių pavidalo 4 Å molekulinų tinkelių (200 mg) ir tetrapropilamonio perrutenato (30 mg, 0,085 mmol), toluene (3,5 ml) leidžiama nepertraukiama sauso oro srovė, reakcijos mišinį šildant iki 65 °C. Po 1 val. reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas CH₂Cl₂ ir nufiltruojamas per silikagelį (~20 g). Nugarinus gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva, 490 mg, 97 % išeiga.



A.

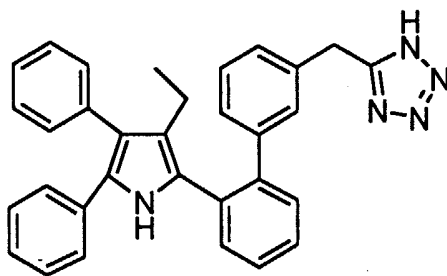
[A dalies junginio (125 mg, 0,25 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ kambario temperatūroje argono atmosferoje per 5 min. sulašinamas trimetilaluminio tirpalas (0,25 ml, 0,5 mmol, 2M CH₂Cl₂). Po 1 val. reakcijos mišinys atsargiai skaldomas 10 % citrinų rūgšties tirpalu ir ekstrahuojamas vieną kartą CH₂Cl₂. Organinė fazė džiovinama (MgSO₄) ir nugarinama. Negryną produktą išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (2,5 x 15 cm kolonėlė, 3:97 eteris/CH₂Cl₂), gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva, 124 mg, 96 % išeiga.



B.

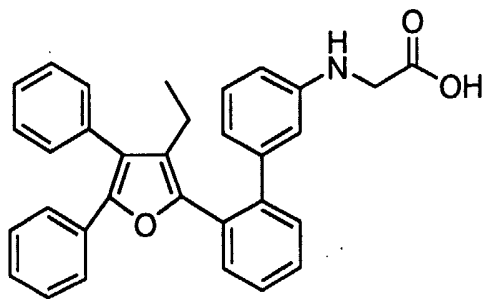
Pagal 8 pavyzdžio D dalyje aprašytą metodiką hidrolizuojamas B dalies junginys ir gaunamas norimas junginys.

71 pavyzdys



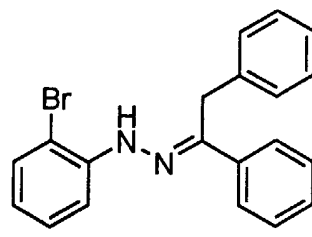
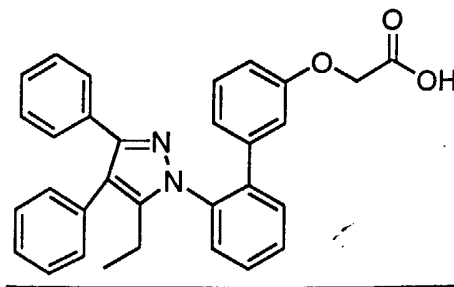
Pagal 23 pavyzdyje aprašytą metodiką buvo panaudotas 69 pavyzdžio A dalies junginys norimam junginiui gauti.

72 pavyzdys



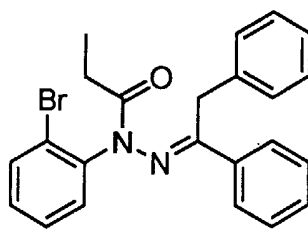
Pagal 3 pavyzdyje aprašytą metodiką buvo panaudotas 61 pavyzdžio F dalies junginys norimam junginiui gauti.

73 pavyzdys



A.

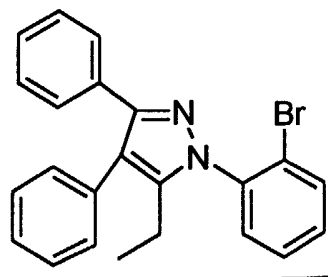
Į maišomą 2-bromfenilhidrazino hidrochlorido (31,02 g, 0,139 mol) suspensiją 95 % etanolyje (500 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama natrio acetato trihidrato (18,87 g, 0,139 mol) ir deoksibenzoino (30,96 g, 0,139 mol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., po to dalinai atšaldomas ir nugarinamas. Liekana suspenduojama sočiame natrio rūgščiojo karbonato tirpale (300 ml), nufiltruojama, perplaunama vandeniu ir džiovinama vakuumė 60 °C temperatūroje 16 val. Gautos kietos medžiagos trinamos karštame metanolyje (200 ml), nufiltruojama ir išdžiovinus gaunamas norimas junginys (Z/E izomerų 96:4 mišinys), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp. 126-128 °C, 36,84 g, 76 % išeiga.



B.

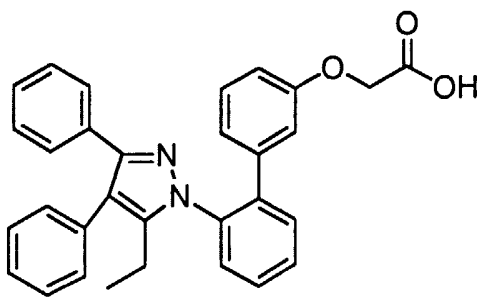
Į maišomą natrio hidrido (60 % dispersija, 1,43 g, 35,8 mmol) suspensiją N-metilpirolidone (NMP, 25 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje per 5 minutes supilamas A dalies junginio (10,0 g, 27,4 mmol) tirpalas NMAP (15 ml). Temperatūra savaime pakyla iki 54 °C, išsiskiria dujos ir susidaro ryškiai raudonas tirpalas. Reakcijos mišinys kaitinamas 60 °C temperatūroje 3 val., po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Į šį tirpalą dedamas šviežiai nudistiliuotas propiono rūgšties anhidridas (4,6 ml, 35,9 mol) tokiu greičiu, kad reakcijos temperatūra būtų žemiau 35 °C. Reakcijos

mišinys maišomas 2 val., po to skaldomas 5 % kalio hidrosulfato tirpalu ir ekstrahuojamas keturis kartus eteriu (100 ml). Eteriniai ekstraktai sumaišomi, perplaunami du kartus vandeniu, vieną kartą sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO_4) ir nugarinus gaunama oranžinė alyva, 12,9 g. Išgryninus negryną produktą sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (12x30 cm kolonėlė, 1:4 etilacetatas/heksanai), gaunamas norimas junginys, kuris yra gelsva alyva, 8,15 g, 71 % išeiga.



C.

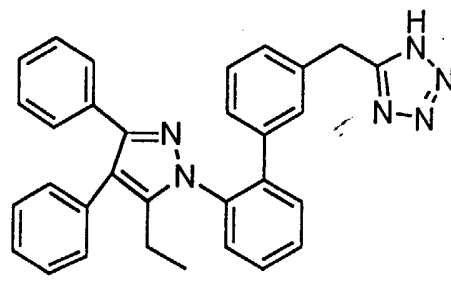
[B dalies junginio (2,33 g, 5,53 mmol) tirpalą DMF (15 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje keliomis dalimis per 1 min. pridedama natrio hidrido (60 % dispersija, 550 mg, 13,8 mmol). Reakcijos mišinys savaime sušyla iki 38 °C ir po to šildomas 50 °C temperatūroje 20 min. Ryškiai raudonas reakcijos mišinys atšaldomas vandens-ledo vonioje ir skaldomas per 10 min. sulašinant 5 % kalio hidrosulfato tirpalą (10 ml). Po to mišinys parūgštinamas 1N hidrochlorido rūgštimi iki pH 2 ir ekstrahuojama tris kartus eteriu (50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami du kartus vandeniu ir vieną kartą sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO_4) ir nugarinami. Išgryninus negryną produktą sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (5x25 cm kolonėlė, 1:3 etilacetatas/heksanai), gaunamas norimas junginys, kuris yra gelsva amorfinė kieta medžiaga, 1,63 g, 73 % išeiga.



D.

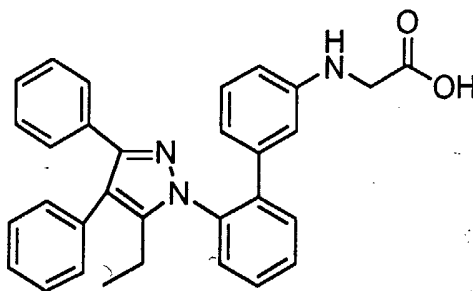
Šis junginys buvo gautas pagal 8 pavyzdyje aprašytą metodiką, pradiniu junginiu naudojant 73 pavyzdžio C junginį.

74 pavyzdys



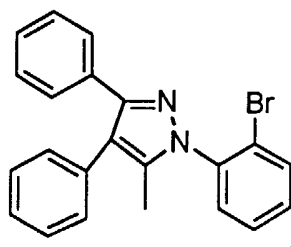
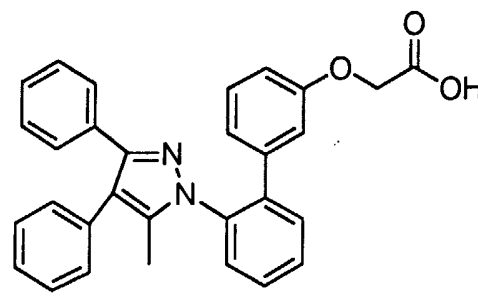
Šis junginys buvo gautas pagal 23 pavyzdyje aprašytą metodiką, pradiniu junginiu naudojant 73 pavyzdžio C junginį.

75 pavyzdys



Šis junginys buvo gautas pagal 3 pavyzdyje aprašytą metodiką, pradiniu junginiu naudojant 73 pavyzdžio C junginį.

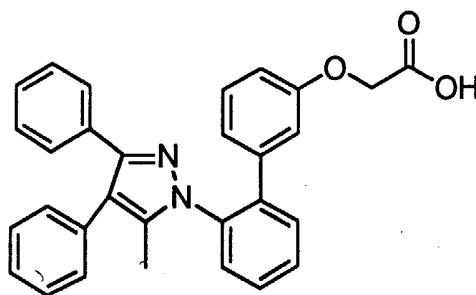
76 pavyzdys



A.

Maišoma natrio hidrido (60 % dispersija, 1,64 g, 41,1 mmol) suspensija N-metilpirolidone (NMP, 13 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje

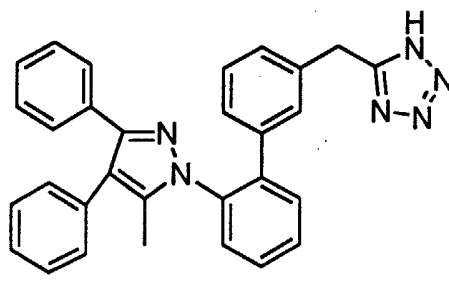
pašildoma iki 40 °C 30 min. Į šį mišinį iš karto supilamas 73 pavyzdžio A dalies junginio (5,00 g, 13,7 mmol) tirpalas NMP (30 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 60 °C temperatūroje 4 val., po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Į šį tirpalą dedamas šviežiai nudistiliuotas acetilo chloridas (4,3 ml, 57,5 mmol) NMP (5 ml) tokiu greičiu, kad reakcijos temperatūra būtų žemiau 50 °C. Reakcijos mišinys maišomas 30 min., po to skaldomas vandeniu (300 ml), ekstrahuojamas du kartus eteriu (100 ml) ir du kartus etilacetatu. Organiniai ekstraktai sumaišomi, perplaunami natrio rūgščiojo karbonato tirpalu, vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir nugarinami. Išgryninus negryną produktą sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (5x20 cm kolonėlė, 1:2 heksanai/CH₂Cl₂), gaunamas norimas junginys, kuris yra amorfinė kieta medžiaga, 1,20 g, 23 % išeiga.



B.

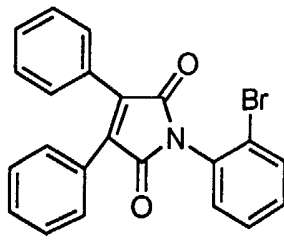
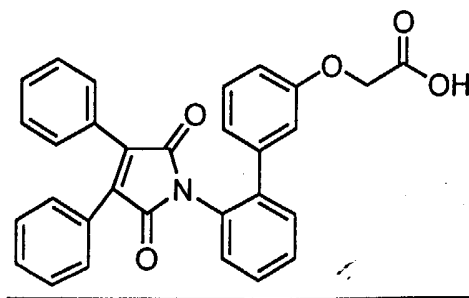
Šis junginys buvo gautas pagal 8 pavyzdyje aprašytą metodiką, pradiniu junginiu naudojant A dalies junginį.

77 pavyzdys



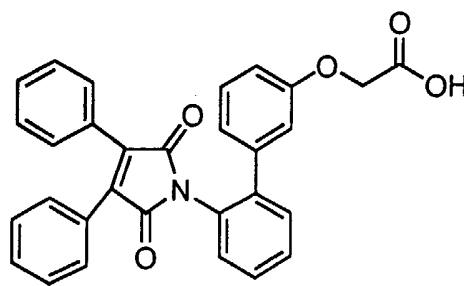
Šis junginys buvo gautas pagal 23 pavyzdyje aprašytą metodiką, pradiniu junginiu naudojant 76 pavyzdžio A dalies junginį.

78 pavyzdys



A.

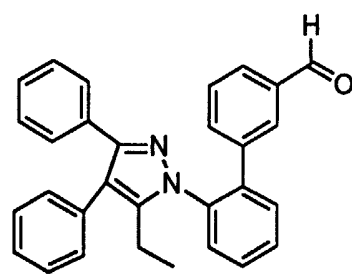
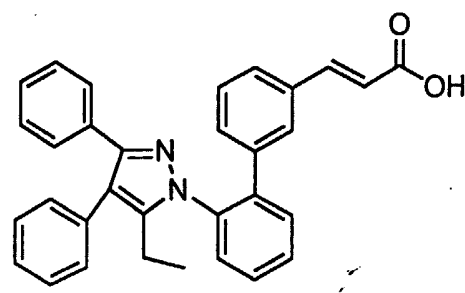
2-Bromanilino (2,18 g, 12,7 mmol) ir 2,3-difenilmaleino rūgšties anhidrido (3,17 g, 12,7 mmol) mišinys maišomas ir kaitinamas argono atmosferoje iki 200 °C temperatūros 6 val. Šis mišinys atvėsina iki kambario temperatūros, ištirpinamas CH₂Cl₂ (50 ml), džiovinamas (MgSO₄) ir nugarinamas. Išgryninus negryną produktą sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (5x25 cm kolonėlė, 2 I 3:7 heksanų/CH₂Cl₂, po to CH₂Cl₂), gautas iš pradžių 4-(2-bromanilino)-2,3-difenil-4-hidroksibutirolaktonas (2,16 g, 40 % išeiga), kuris yra geltona kieta medžiaga, lyd. temp. 162-164 °C, o po to norimas junginys, kuris yra ryškia geltona kieta medžiaga, lyd. temp. 178-180 °C, 2,00 g, 39 % išeiga.



B.

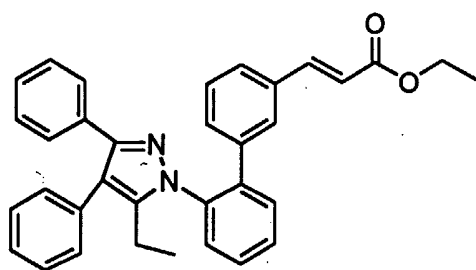
Šis junginys buvo gautas pagal 8 pavyzdyje aprašytą metodiką, pradiniu junginiu naudojant 78 pavyzdžio A dalies junginį.

79 pavyzdys



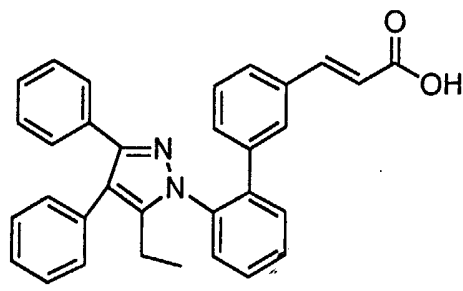
A.

Pagal metodiką, analogišką aprašytai 23 pavyzdžio A dalyje, 73 pavyzdžio C dalies junginys buvo naudojamas norimam junginiui pagaminti.



B.

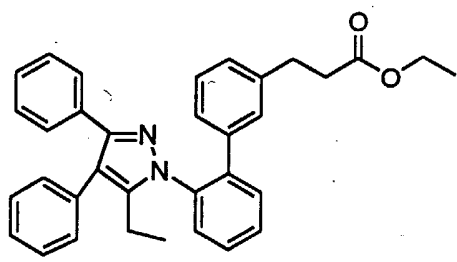
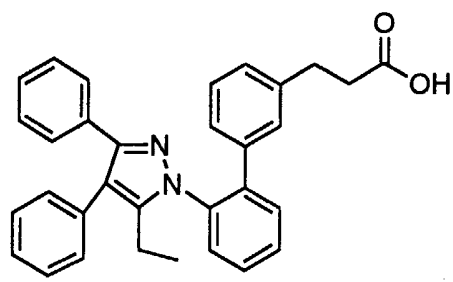
Į maišomą trietilfosfonacetato (0,50 ml, 2,5 mmol) tirpalą THF (2,5 ml) azoto atmosferoje kambario temperatūroje pridedama natrio hidrido (60 % dispersija, 100 mg, 2,5 mmol). Po 10 min. reakcijos mišinys kaitinamas 50 °C temperatūroje. Praėjus dar 20 min., iš karto supilamas 73 pavyzdžio C dalies junginio (775 mg, 1,80 mmol) tirpalas THF (2 ml). Reakcijos mišinys maišomas 2 val., atvėsintas iki kambario temperatūros ir paskirstomas tarp etilacetato (50 ml) ir 5 % kalio hidrosulfato tirpalo. Organinė fazė džiovinama (MgSO_4) ir nugarinama. Išgryninus negryną produktą sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (5x15 cm kolonėlė, 1:49 eteris/ CH_2Cl_2), gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva, 785 mg, 88 % išeiga.



C.

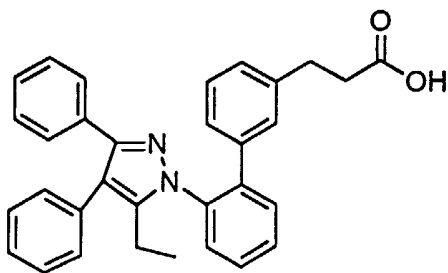
Pagal metodiką, analogišką aprašytai 8 pavyzdžio D dalyje, B dalies junginys buvo naudojamas norimam junginiui pagaminti.

80 pavyzdys



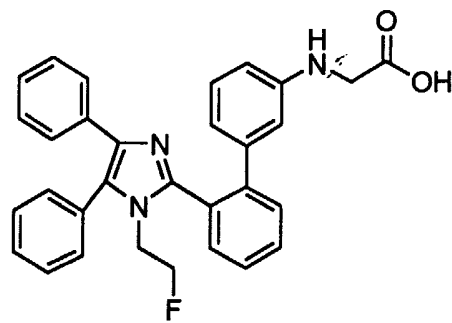
A.

79 pavyzdžio B dalies junginio (765 mg, 1,53 mmol) hidrinimas buvo atliekamas kambario temperatūroje ir atmosferos slėgyje etanolyje (10 ml), naudojant 10 % paladį ant aktyvuotos anglies (100 mg). Po 4 val. reakcijos mišinys prapučiamas azotu, nufiltruojamas (0,45 μ nailono filtras), ir nugarinus filtratą gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė alyva, 770 mg, 100 % išeiga.

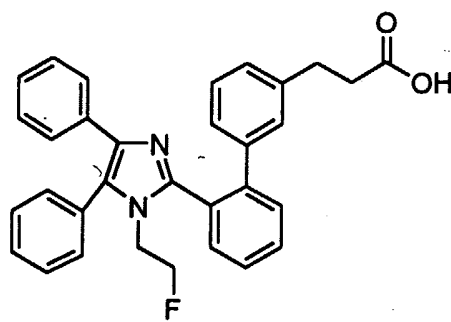


B.

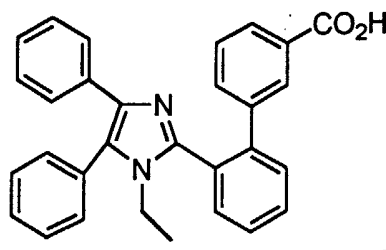
Pagal metodiką, analogišką aprašytai 8 pavyzdžio D dalyje, A dalies junginys buvo naudojamas norimam junginiui pagaminti.

81 pavyzdys

Šis junginys buvo gautas pagal metodikas, analogiškas aprašytoms 5, 9 ir 11 pavyzdžiuose.

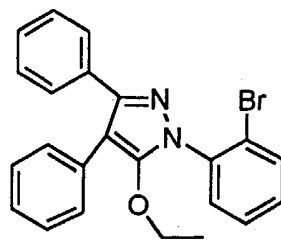
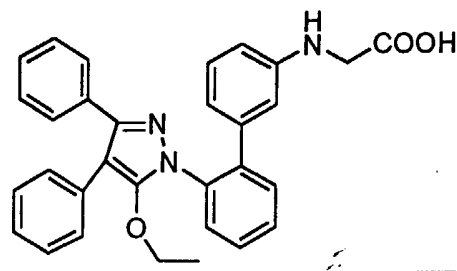
82 pavyzdys

Šis junginys buvo gautas pagal metodikas, analogiškas aprašytoms 5, ir 6.

83 pavyzdys

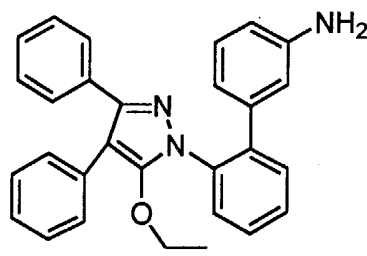
Vykdant reakciją pagal analogišką aprašytai 15 pavyzdyje metodiką, 5 pavyzdžio C dalies junginio oksidimas duoda norimą junginį.

84 pavyzdys



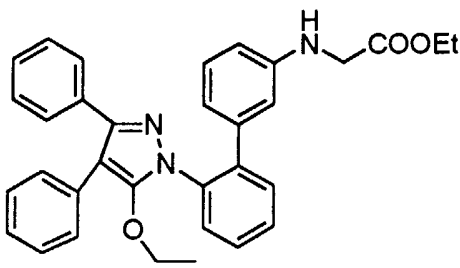
A.

50 pavyzdžio C dalies junginio (50 mg, 0,13 mmol), K_2CO_3 (26 mg, 0,19 mmol) ir DMF (3 ml) mišinys veikiamas etilo jodidu (60 mg, 0,38 mmol), ir mišinys maišomas 18 val. Mišinys praskiedžiamas vienodais kiekiais etilacetato ir vandens. Organinė frakcija plaunama vandeniu, džiovinama ($MgSO_4$) ir sukonzentruojama. Liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 20 % etilacetatu heksane, ir gaunama 48 mg (94 %) norimo junginio.



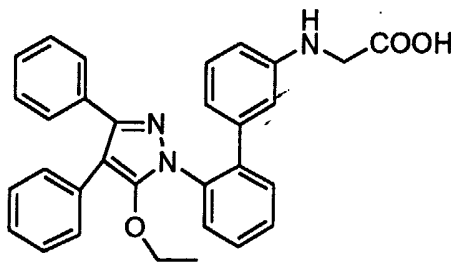
B.

Buvo vykdomas A dalies junginio Suzuki kopuliavimas su 3-aminofenilboro rūgštimi pagal 53 pavyzdžio E dalyje aprašytą eksperimento metodiką ir gautas norimas junginys (91 % išeiga).



C.

Naudojant B dalies junginį ir reakciją vykdant pagal 53 pavyzdžio F dalyje aprašytą metodiką, gaunamas norimas junginys (68 % išeiga).

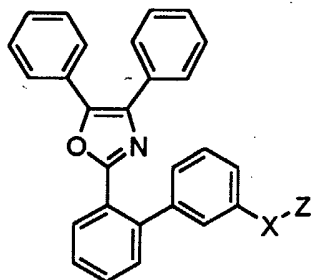


D.

Naudojant C dalies junginį ir reakciją vykdant pagal 53 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, gaunamas norimas junginys (92 % išeiga).

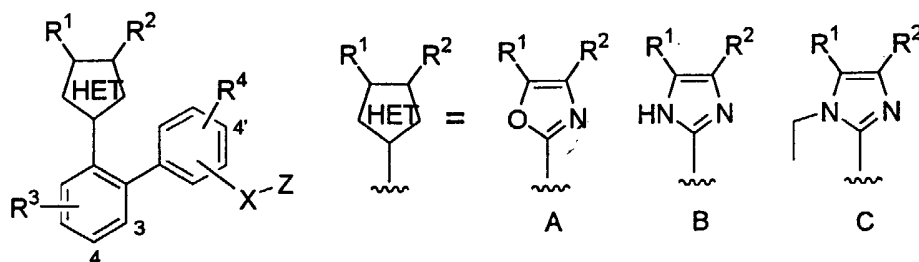
Toliau einančiose lentelėse yra duotos 1-84 pavyzdžiuose pagamintų junginių molekulinės masės ir masių spektrų duomenys.

1 lentelė. Oksazolo serijos junginių jungės variacijos



Pvz.	X	Z	MM	MS (stebimas) (M+H) ⁺
13	-OCH(Me)-	CO ₂ H	461,52	462
54	-O-CH ₂ -	tetrazolas	471,52	472
16	-CH=CH-	CO ₂ H	443,51	441
17	-CH ₂ CH ₂ -	CO ₂ H	445,52	446
3	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	446,51	447
4	-NHCO-	CO ₂ H	460,49	461
18	ciklopropilas	CO ₂ H	457,53	458
25	-N(Me)CH ₂ -	CO ₂ H	460,54	461
15	jungtis	CO ₂ H	417,47	418
14	-CH ₂ -	CO ₂ H	431,5	432
2	jungtis	tetrazolas	441,5	442
1	-CH ₂ -	tetrazolas	455,52	456

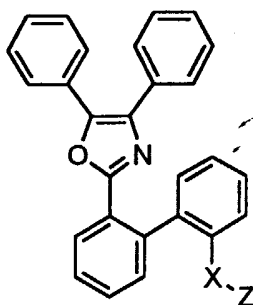
2 lentelė. Žiedų pakaitai



Pvz.	HET	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
26	A	fenilas	fenilas	3-Me	H
27	A	fenilas	fenilas	H	4'-Me
24	A	fenilas	fenilas	3-Me	H
42	A	fenilas	fenilas	4-Cl	H
41	A	2-piridilas	2-piridilas	H	H
44	A	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	H	H
40	A	H	fenilas	H	H
43	A	c-C ₆ H ₁₁	fenilas	H	H
46	B	Ph	H	H	H
55	B	4-F-Ph	4-F-Ph	H	H
56	C	4-F-Ph	4-F-Ph	H	H

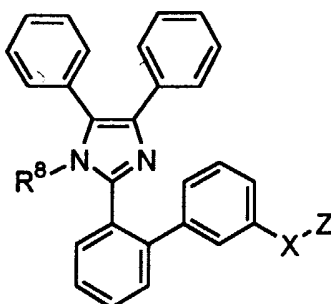
Pvz.	X-Z	MM	MS (stebimas) (M+H) ⁺
26	-NHCH ₂ CO ₂ H	460,54	461
27	-NHCH ₂ CO ₂ H	460,54	461
24	-OCH ₂ CO ₂ H	461,52	462
42	-NHCH ₂ CO ₂ H	480,96	481
41	-OCH ₂ CO ₂ H	449,47	449 (M) ⁺
44	-OCH ₂ CO ₂ H	459,59	460
40	-OCH ₂ CO ₂ H	371,4	372
43	-OCH ₂ CO ₂ H	453,54	454
46	-OCH ₂ CO ₂ H	370,41	371
55	-OCH ₂ CO ₂ H	482,49	483
56	-OCH ₂ CO ₂ H	510,54	511

3 lentelė. X-Z variacijos orto padėtyje



Pvz.	X	Z	MM	MS (stebimas) (M+H) ⁺
31	-CH=CH-	CO ₂ H	443,51	444
32	-CH ₂ CH ₂ -	CO ₂ H	445,5	446
33	jungtis	CO ₂ H	417,47	418
12	jungtis	tetrazolas	441,5	442

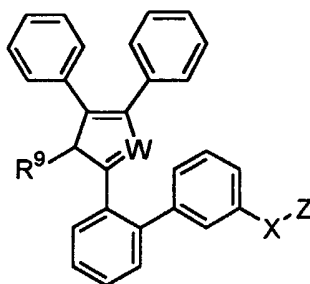
4 lentelė. Analogai imidazolo pagrindu



Pvz.	R ⁸	X	Z	MM	MS (stebimas) (M+H) ⁺
36	Me	-OCH ₂ -	CO ₂ H	460,54	461
38	H	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	445,53	446
39	Me	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	459,55	460
6	Et	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	473,58	474
37	propilas	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	487,61	488
45	-CH ₂ CH ₂ OH	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	489,58	490
9	Et	-CH=CH-	CO ₂ H	470,58	471
47	-CH ₂ CH(Me) ₂	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	501,63	502
48	Et	-NHCH ₂ -	tetrazolas	497,61	498
11	Et	-CH ₂ CH ₂ -	CO ₂ H	472,59	473
7	Et	jungtis	tetrazolas	468,57	469
8	Et	-OCH ₂ -	CO ₂ H	474,56	475
51	-CH ₂ CO ₂ H	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	503,56	504
5	Et	-CH ₂ -	tetrazolas	482,59	483
10	Et	-CH ₂ -	CO ₂ H	458,57	459

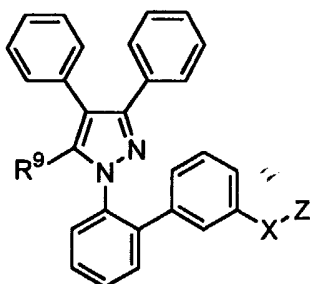
83	Et	jungtis	CO ₂ H	444,54	445
52	Et	-OCH ₂ -	tetrazolas	498,59	499
34	H	-OCH ₂ -	CO ₂ H	446,51	447
35	alilas	-OCH ₂ -	CO ₂ H	486,58	487
57	-CH ₂ OMe	-OCH ₂ -	CO ₂ H	490,56	491
58	-CH ₂ CH ₂ F	-OCH ₂ -	CO ₂ H	492,55	493
81	-CH ₂ CH ₂ F	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	491,57	492
82	-CH ₂ CH ₂ F	-CH ₂ CH ₂ -	CO ₂ H	490,58	491

5 lentelė. Furano, tiofeno ir pirolo dariniai



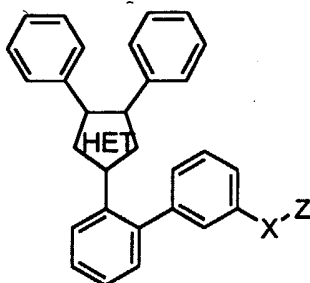
Pvz.	W	R ⁹	X	Z	MM	MS (stebimas) (M+H) ⁺
23	O	H	-CH ₂ -	tetrazolas	454,54	455
21	N-Et	H	-NHCH ₂ -	tetrazolas	496,62	497
22	S	H	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	461,59	462
20	NH	H	-CH ₂ -	tetrazolas	453,55	454
19	O	H	-OCH ₂ -	tetrazolas	470,54	471
59	O	H	-OCH ₂ -	CO ₂ H	446,51	447
60	N-Et	H	-CH ₂ -	tetrazolas	481,61	482
61	O	Et	-OCH ₂ -	CO ₂ H	474,56	475
62	N-Et	H	-OCH ₂ -	tetrazolas	497,6	498
63	N-Et	H	-OCH ₂ -	CO ₂ H	473,58	474
64	NH	H	-OCH ₂ -	CO ₂ H	445,52	446
65	O	Et	-CH ₂ -	tetrazolas	482,59	483
66	O	-CH ₂ OH	-OCH ₂ -	CO ₂ H	476,53	477
68	O	-CH ₂ OEt	-OCH ₂ -	CO ₂ H	504,59	505
69	NH	Et	-OCH ₂ -	CO ₂ H	473,58	474
70	O	-CH(OH)Me	-OCH ₂ -	CO ₂ H	490,56	491
67	O	-CH ₂ OMe	-OCH ₂ -	CO ₂ H	490,56	491
71	NH	Et	-CH ₂ -	tetrazolas	481,61	482
72	O	Et	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	473,58	474

6 lentelė. Analogai pirazolo pagrindu

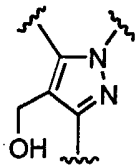
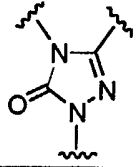
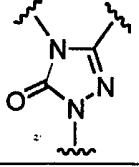
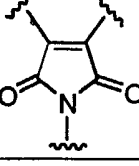
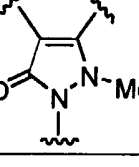


Pvz.	R ⁹	X	Z	MM	MS (stebimas) (M+H) ⁺
73	Et	-OCH ₂ -	CO ₂ H	474,56	475
74	Et	-CH ₂ -	tetrazolas	482,59	483
84	OEt	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	489,58	490
75	Et	-NHCH ₂ -	CO ₂ H	473,58	474
76	Me	-OCH ₂ -	CO ₂ H	460,54	461
77	Me	-CH ₂ -	tetrazolas	468,57	469
80	Et	-CH ₂ CH ₂ -	CO ₂ H	472,59	473
79	Et	-CH=CH-	CO ₂ H	470,58	471

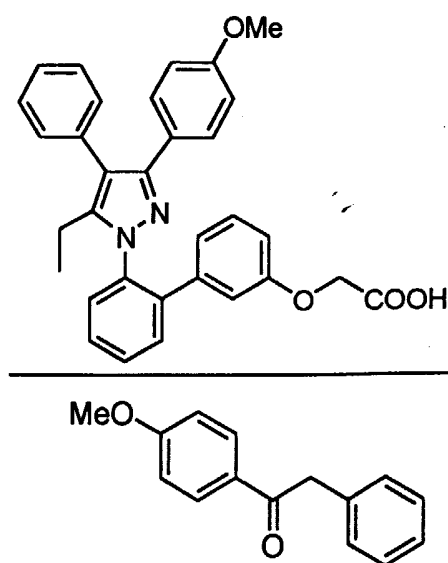
7 lentelė. Analogai įvairių heterociklų pagrindu



Pvz.	HET	X-Z	MM	MS (stebimas) (M+H) ⁺
49		-OCH ₂ CO ₂ H	452,51	475 (M+Na) ⁺
50		-OCH ₂ CO ₂ H	452,51	475 (M+Na) ⁺

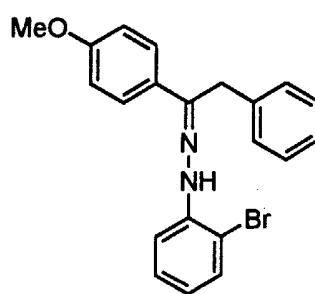
28		-OCH ₂ CO ₂ H	476,54	477
30		-OCH ₂ CO ₂ H	463,5	464
29		-NHCH ₂ CO ₂ H	462,51	463
78		-OCH ₂ CO ₂ H	475,51	476
53		-NHCH ₂ CO ₂ H	475,55	476

85 pavyzdys



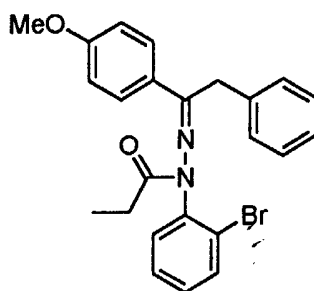
A.

4-Metoksibenzonitrilo (1,33 g, 10,0 mmol) mišinys THF -78°C temperatūroje yra veikiamas benzilmagnio chloridu THF (5,1 ml, 10,2 mmol) per 5 min. Mišinys sušildomas iki 45°C ir palaikomas 2 val. po to atšaldomas iki ledo vonios temperatūros. Tada šis mišinys lėtai veikiamas 5 ml 3N HCl ir maišomas 2 val. Išekstrahavus etilacetatu (3x30 ml), išdžiovinus (MgSO_4) ir sukonzentravus, gaunama geltona alyva. Ši alyva gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 4:6 heksanu:dichlormetanu, ir gaunama 1,54 g (68 %) norimo junginio, kuris yra gelsva kieta medžiaga.



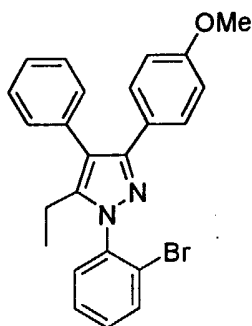
B.

Pagal metodiką, analogišką aprašytai 73 pavyzdžio A dalyje, buvo naudojamas A dalies junginys ir kalio acetatas ir 82 % išeiga gautas norimas junginys.



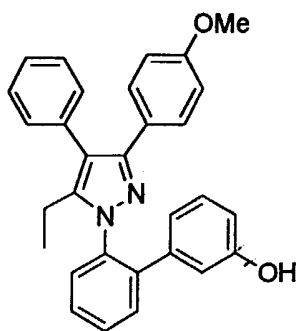
C.

I maišomą B dalies junginio (1,00 g, 2,53 mmol) tirpalą N-metilpirolidone (NMP, 2 ml), 4-dimetilamino-piridiną (DMAP, 0,31 g, 2,53 mmol) ir N,N'-diizopropiletilaminą (0,89 ml, 5,10 mmol) pridedama šviežiai perdistiliuoto propiono rūgšties anhidrido (0,64 ml, 5,10 mmol), ir reakcijos mišinys kaitinamas 90 °C temperatūroje 2 val. Po to šis mišinys kas 24 valandas (iš viso 72 val.) veikiamas trimis papildomais kiekiais DMAP (0,31 g, 2,53 mmol), N,N'-diizopropiletilamino (0,89 ml, 5,10 mmol) ir propiono rūgšties anhidrido (0,64 ml, 5,10 mmol). Po paskutiniojo pridėjimo mišinys maišomas per naktį 90 °C temperatūroje ir atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Šis mišinys praskiedžiamas vienodomis dalimis (50 ml) 4N HCl ir etilacetato ir gerai suplakamas. Organinė frakcija plaunama sočiu NaCl tirpalu, sočiu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama (MgSO₄), ir sukonzentravus gaunama 1,49 g norimo junginio, kuris yra ruda alyva.



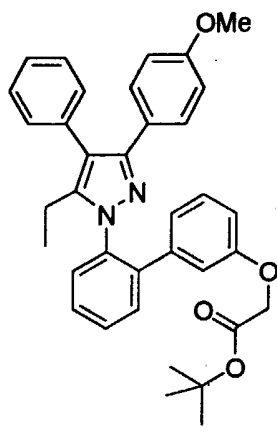
C.

Pagal metodiką, analogišką aprašytai 73 pavyzdžio C dalyje, buvo naudojamas C dalies junginys ir 50 % išeiga gautas norimas junginys.



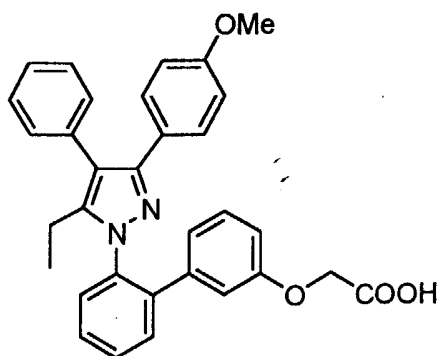
E.

D dalies junginio (1,00 g, 2,3 mmol) ir tris(dibenziliden-acetono)dipaladžio(0) (0,13 g, 0,14 mmol) tirpalas THF:DME:vandens 1:3:1 mišinyje (10 ml) veikiamas 3-hidroksifenilboro rūgštimi (0,45 g, 3,24 mmol), o po to pridedama vandeninio Na_2CO_3 (6,4 ml, 1,5 M, 9,63 mmol). Mišinys šildomas 50 °C temperatūroje 2 val., atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir parūgštinaamas 2N HCl iki pH = 3. Šis mišinys praskiedžiamas vienodomis dalimis etilacetato ir sotaus NaCl tirpalo (50 ml) ir gerai suplakamas. Organinė frakcija plaunama sočiu NaCl tirpalu ir 1N HCl, džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentruojama iki kietos medžiagos. Ši kieta medžiaga perkristalinama iš karšto etilacetato ir gaunama 700 mg (68 %) norimo junginio.



F.

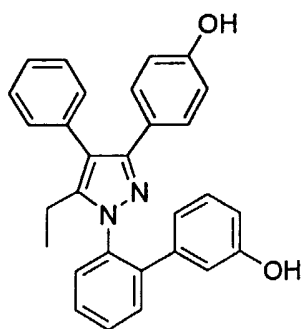
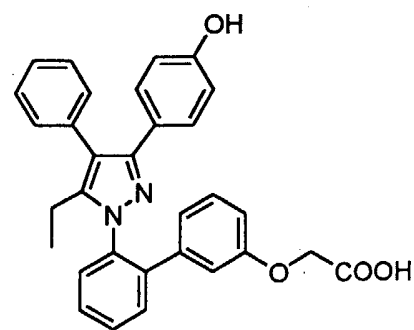
E dalies junginio (0,70 g, 1,57 mmol) suspensija DMF (6 ml) veikiama t-butilbromacetatu (0,25 ml, 1,72 mmol) ir cezio karbonatu (0,51 g, 1,57 mmol) ir maišoma 18 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios kolonėlių chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 3:7 etilacetatu/heksanu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (0,70 g, 80 %).



G.

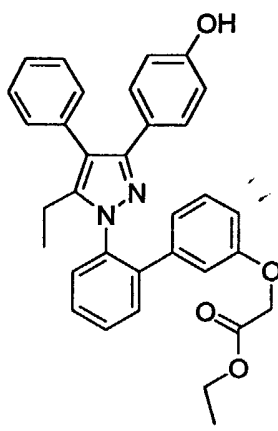
[F dalies junginio (0,33 g, 0,6 mmol) tirpalą sausame dichlormetane (2 ml) 0 °C temperatūroje pridedama boro tribromido dichlormetane (1M, 2,7 ml, 2,7 mmol). Tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 3 val. ir kambario temperatūroje per naktį. Mišinys praskiedžiamas vandeniu, po to 1N HCl ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO_4 ir sukonzentruojami. Negrynas produktas gryninamas preparatinės atvirkštinių fazių chromatografijos metodu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (0,05 g, 15 %) ir 86 pavyzdžio A junginys (0,18 g, 55 %). MS (norimo junginio) $[M+H] = 505$.

86 pavyzdys

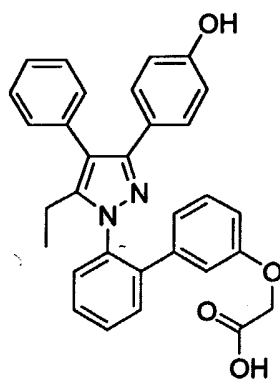


A.

Pagal 85 pavyzdžio F dalyje aprašytą metodiką gaunamas norimas junginys (55 % išeiga).

**B.**

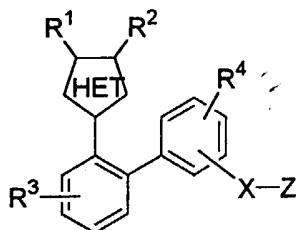
Pagal 28 pavyzdžio G dalies metodiką alkilinant A dalies junginį etilo bromacetatu ir cezio karbonatu, gaunamas norimas junginys (15 %).

**C.**

Pagal 28 pavyzdžio H dalyje aprašytą eksperimento metodiką hidrolizuojant B dalies junginį gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (85 %). MS $[M+H] = 491$.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, turintis struktūrą



kurioje

R¹ ir R² yra tokie patys arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, alkilo, cikloalkilo, cikloalkenilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, aralkilo, cikloheteroalkilo ir cikloheteroalkilalkilo;

R³ yra pasirinktas iš vandenilio, halogeno, alkilo, alkenilo, alkinilo, alkoksigrupės, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, cikloalkenilo, alkilkarbonilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, cikloalkenilalkilo, halogenalkilo, polihalogenalkilo, cianogrupės, nitrogrupės, hidroksilo, aminogrupės, alkanoilo, alkiltiogrupės, alkilsulfonilo, alkoksikarbonilo, alkilaminokarbonilo, alkilkarbonilaminogrupės, alkilkarboniloksigrupės, alkilaminosulfonilo, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, ir visose šiose grupėse, kaip pakaitai prie prieinamų anglies atomų, gali būti 1, 2, 3, 4 arba 5 grupės, pasirinktos iš vandenilio, halogeno, alkilo, polihalogenalkilo, alkoksigrupės, halogenalkoksigrupės, polihalogenalkoksigrupės, alkoksikarbonilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, hidroksilo, hidroksialkilo, nitrogrupės, cianogrupės, aminogrupės, pakeistos aminogrupės, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, tiolinės grupės, alkiltiogrupės, alkilkarbonilo, acilo, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, alkinilaminokarbonilo, alkilaminokarbonilo, alkenilaminokarbonilo, alkilkarboniloksigrupės, alkilkarbonilaminogrupės, arilkarbonilaminogrupės, alkoksikarbonilaminogrupės, alkilsulfonilo, aminosulfinilo, aminosulfonilo, alkilsulfinilo, sulfonamidogrupės arba sulfonilo;

R⁴ yra pasirinktas iš vandenilio, halogeno, alkilo, alkenilo, alkinilo, alkoksigrupės, arilo, heteroarilo, arilalkilo, heteroarilalkilo, arilalkenilo, arilalkinilo, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, policikloalkilo, policikloalkilalkilo, cikloalkenilo, cikloalkinilo, alkilkarbonilo, arilkarbonilo, cikloheteroalkilo,

cikloheteroalkilalkilo, cikloalkenilalkilo, policikloalkenilo, policikloalkenilalkilo, policikloalkinilo, policikloalkinilalkilo, halogenalkilo, polihalogenalkilo, cianogrupės, nitrogrupės, hidroksilo, aminogrupės, alkanoilo, aroilo, alkilsulfonilo, arilsulfonilo, alkoksikarbonilo, ariloksikarbonilo, alkilaminokarbonilo, arilaminokarbonilo, alkilkarbonilaminogrupės, alkoksikarboniloksigrupės, alkilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, ir visose šiose grupėse, kaip pakaitai prie prieinamų anglies atomų, gali būti 1, 2, 3, 4 arba 5 grupės, pasirinktos iš vandenilio, halogeno, alkilo, halogenalkilo, polihalogenalkilo, alkoksigrupės, halogenalkoksigrupės, polihalogenalkoksigrupės, alkoksikarbonilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, cikloalkilalkilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, arilcikloalkilo, arilalkenilo, arilalkinilo, ariloksigrupės, ariloksialkilo, arilalkoksigrupės, arilazogrupės, heteroariloksigrupės, heteroarilalkilo, heteroarilalkenilo, heteroariloksigrupės, hidroksilo, hidroksialkilo, nitrogrupės, cianogrupės, aminogrupės, pakeistos aminogrupės, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, tiolinės grupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės, heteroariltiogrupės, ariltioalkilo, alkilkarbonilo, arilkarbonilo, acilo, arilaminokarbonilo, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, alkinilaminokarbonilo, alkilaminokarbonilo, alkenilaminokarbonilo, alkilkarboniloksigrupės, arilkarboniloksigrupės, alkilkarbonilaminogrupės, arilkarbonilaminogrupės, alkoksikarbonilaminogrupės, arilsulfonilo, arilsulfonilalkilo, arilsulfonilo, alkilsulfonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilo, arilsulfonilaminogrupės, heteroarilkarbonilaminogrupės, heteroarilsulfonilo, heteroariltiogrupės, heteroarilsulfonilo, alkilsulfonilo, sulfonamidogrupės arba sulfonilo;

X yra jungtis arba jungianti grupė, pasirinkta iš $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, $S(CH_2)_n$, cikloalkileno, $N(R^5)(CH_2)_n$, $NHCO$ arba $CH=CH$, kur $n = 0-5$, o R^5 yra vandenilis, alkilas arba alkanoilas;





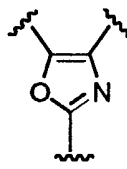
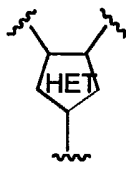
grupė reiškia heteroarilo grupę arba cikloheteroalkilo grupę, kur taip pat gali būti vienas arba du pakaitai, kurie gali būti vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš alkilo, alkenilo, hidroksialkilo, ketogrupės, karboksialkilo, karboksigrupės, cikloalkilo, alkoksigrupės, formilo, alkanoilo, alkoksialkilo arba alkoksikarbonilo,

įskaitant visus jo stereomerus;

ir jo farmaciškai priimtinas druskas arba jo provaistinius esterius;

su išlygomis, kad

(1) $n \neq 0$, kai Z yra CO_2H ir X yra $\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $\text{S}(\text{CH}_2)_n$ arba $\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n$; ir



(2) kai yra , tada X-Z negali būti –O–žemesnysis alkilenas- CO_2H arba –O–žemesnysis alkilenas- CO_2 alkilas, kai ir R^1 , ir R^2 yra alkilas arba pakaitų turintis arilas, o ir R^3 , ir R^4 yra vandenilis.

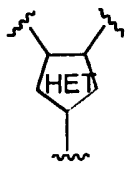
2. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R^3 ir R^4 yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, halogeno, alkilo, alkoksigrupės, alkiltiogrųpės, halogenalkilo, CF_3 , cianogrųpės, hidroksilo arba nitrogrųpės.



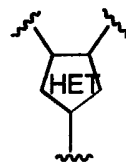
3. Junginys pagal 1 punktą, kuriame turi 1-3 heteroatomus.



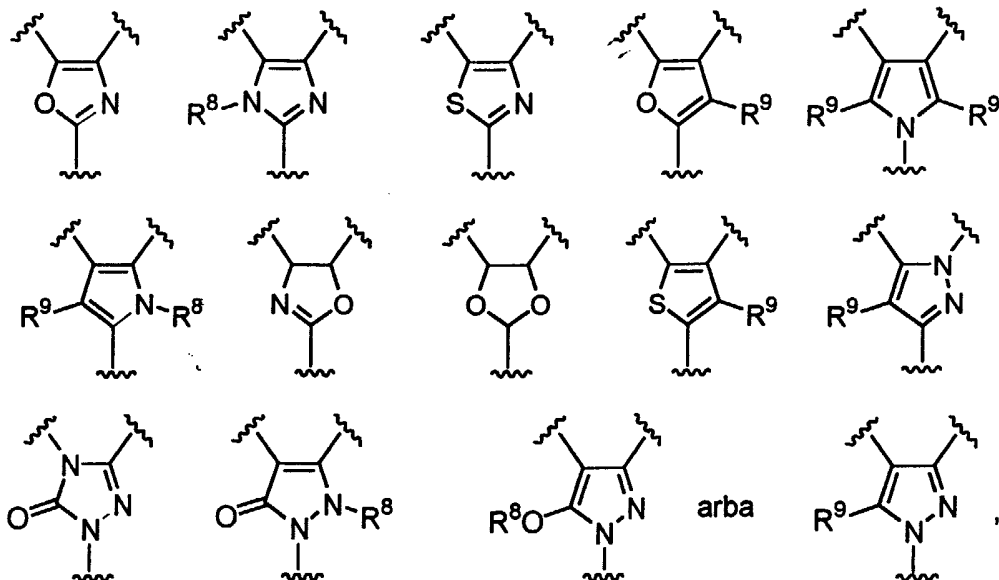
4. Junginys pagal 1 punktą, kuriame yra 5-narė heteroarilo grupė arba 5-narė cikloheteroalkilo grupė.



5. Junginys pagal 1 punktą, kuriame yra heteroarilo grupė.



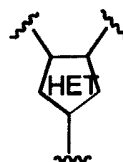
6. Junginys pagal 1 punktą, kuriame yra



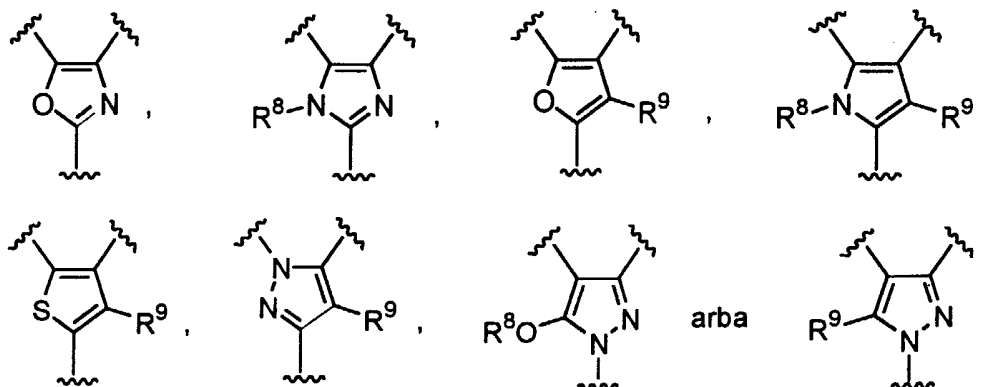
kur

R^8 yra pasirinktas iš H, alkilo, halogenalkilo, hidroksialkilo, alkoksialkilo, alkenilo, ir

R^9 yra pasirinktas iš H, alkilo, alkenilo, formilo, CO_2H , CO_2 (žemesnysis alkilas), hidroksialkilo, alkoksialkilo, CO (alkilas), karboksialkilo, halogenalkilo, alkenilo arba cikloalkilo.



7. Junginys pagal 6 punktą, kuriame yra

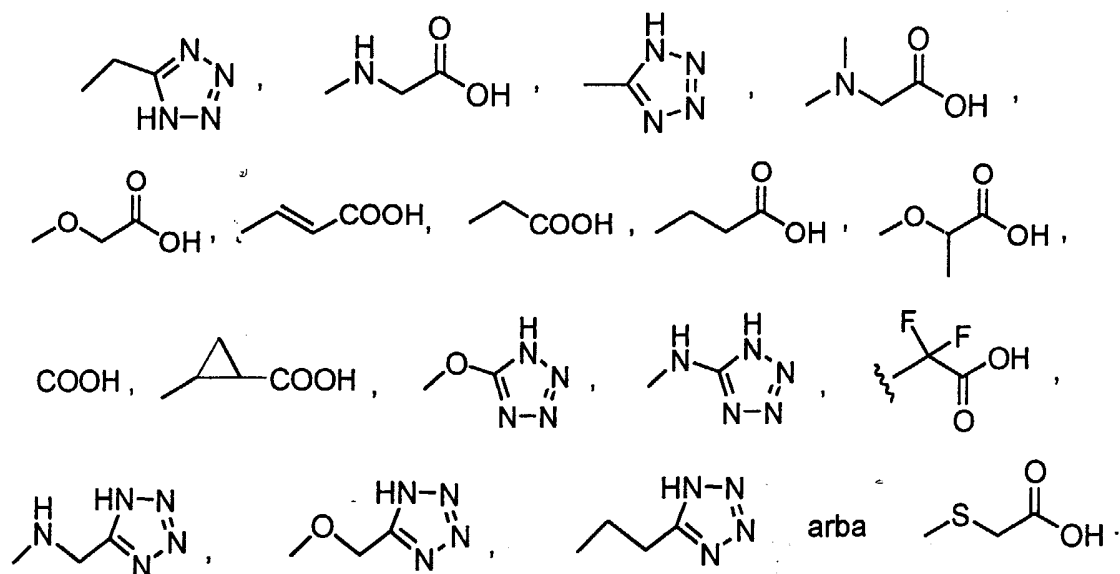


8. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš arilo, cikloalkilo, heteroarilo arba vandenilio.

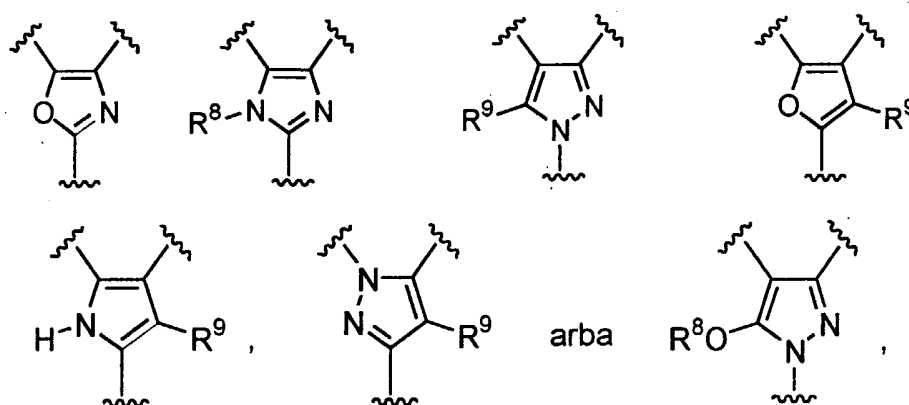
9. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš fenilo, cikloheksilo, vandenilio arba piridogrupės.

10. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R^3 ir R^4 yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, alkilo arba halogeno.

11. Junginys pagal 1 punktą, kuriame $-X-Z$ yra



12. Junginys pagal 1 punktą, kuriame  yra



kur

R^8 yra H, žemesnysis alkilas, fluoralkilas arba alkoksialkilas, o R^9 yra H, žemesnysis alkilas, fluoralkilas, alkoksigrupė arba hidroksialkilas;

R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš fenilo arba pakaitų turinčio fenilo;

R^3 ir R^4 yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš H, halogeno, alkilo arba alkoksigrupės;

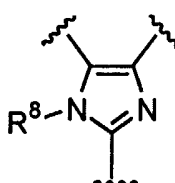
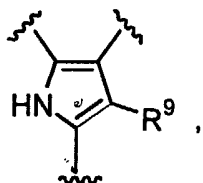
X yra OCH_2 , $NHCH_2$, CH_2 arba CH_2CH_2 ; ir

Z yra CO_2H arba tetrazolas.

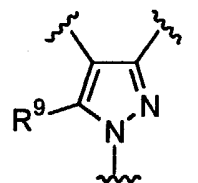


13. Junginys pagal 1 punktą, kuriame

yra



arba



kur

R^8 yra H, žemesnysis alkilas arba fluoralkilas, o R^9 yra H, žemesnysis alkilas, fluoralkilas arba alkoksigrupė;

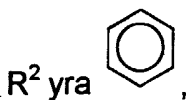
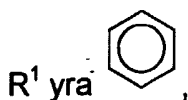
kiekvienas iš R^1 ir R^2 yra fenilas;

kiekvienas iš R^3 ir R^4 yra H;

X yra OCH_2 , CH_2 arba $NHCH_2$; ir

Z yra CO_2H arba tetrazolas.

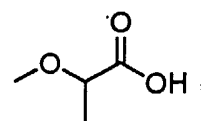
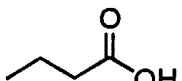
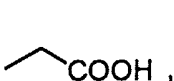
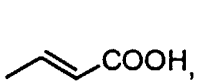
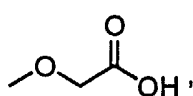
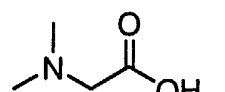
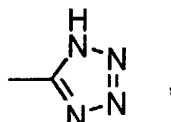
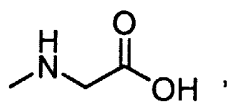
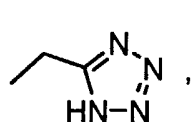
14. Junginys pagal 1 punktą, kuriame

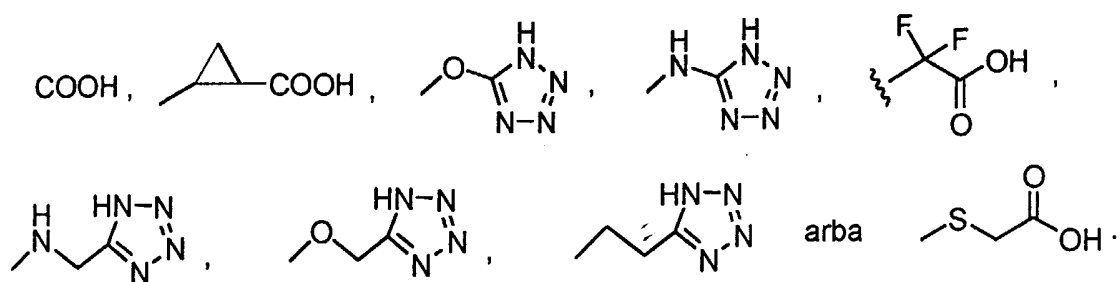


R^3 yra H,

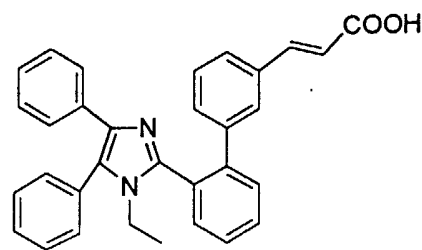
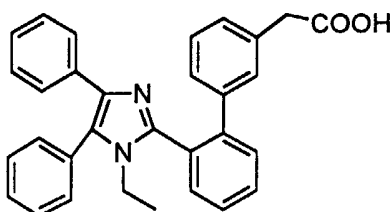
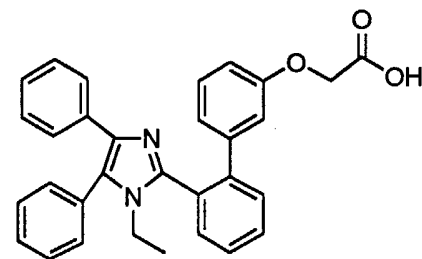
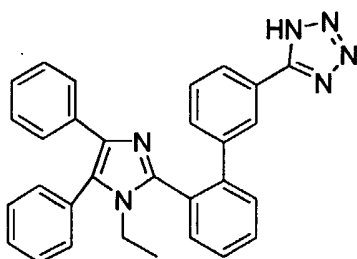
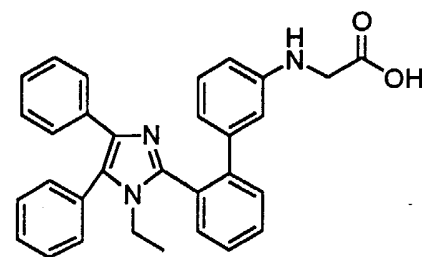
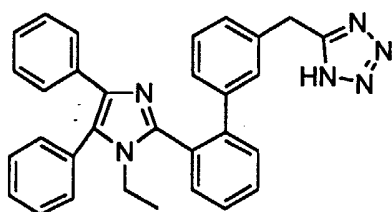
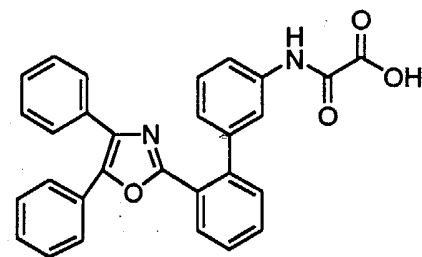
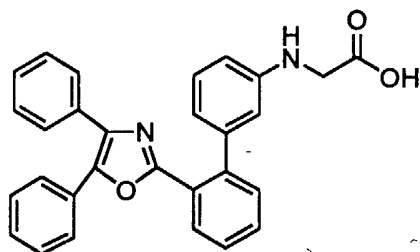
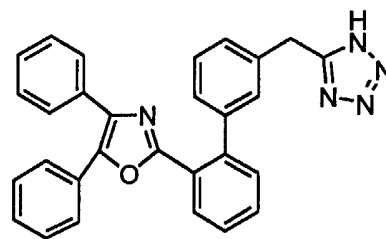
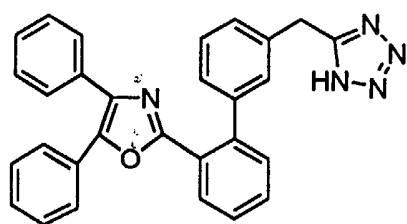
R^4 yra H, o

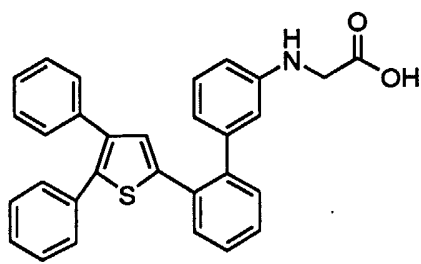
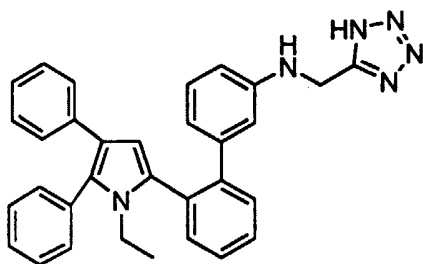
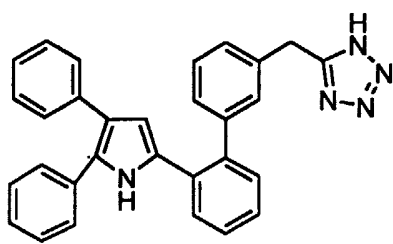
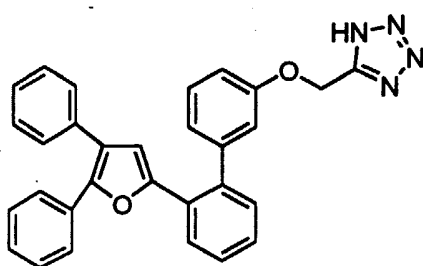
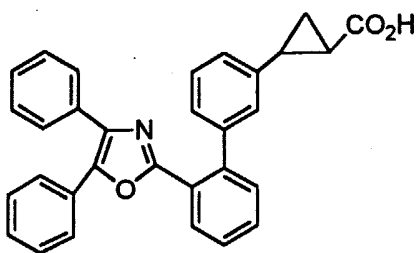
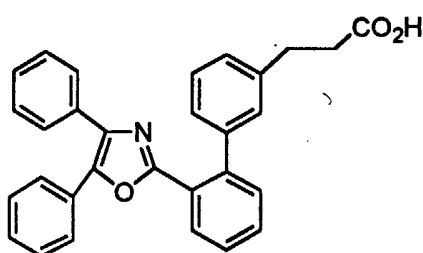
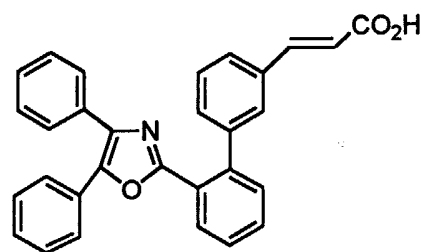
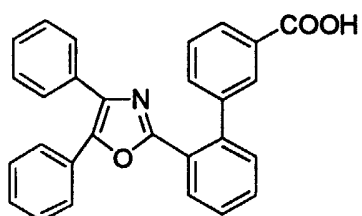
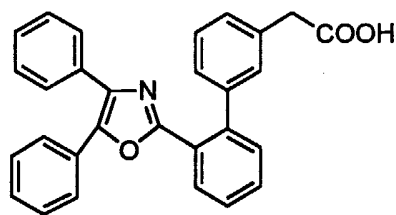
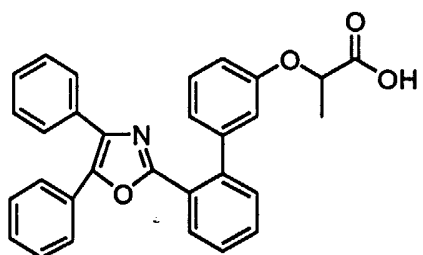
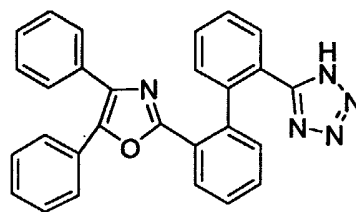
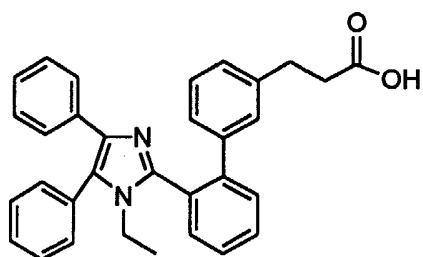
X-Z yra

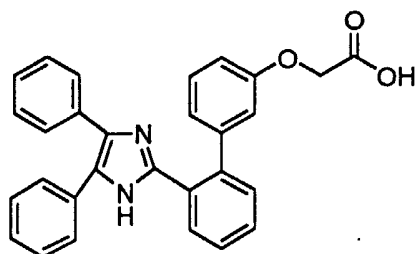
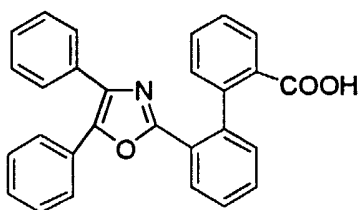
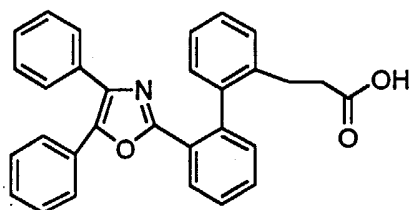
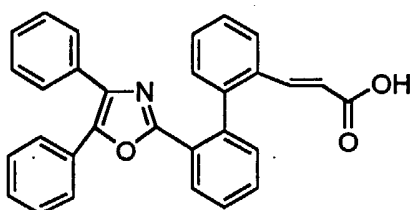
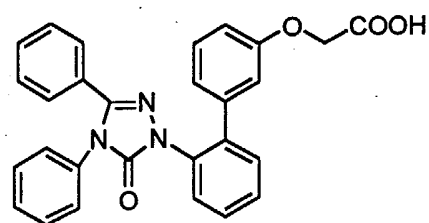
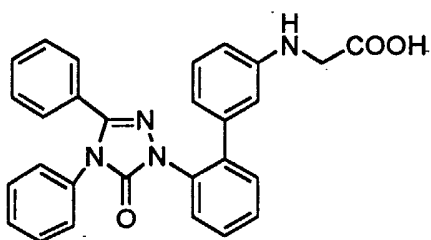
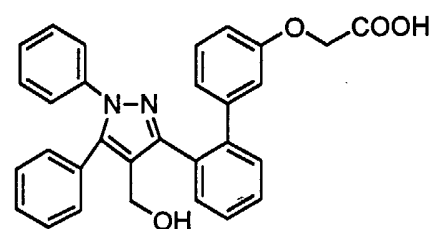
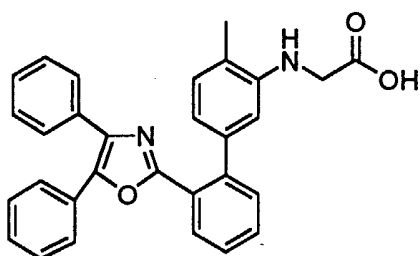
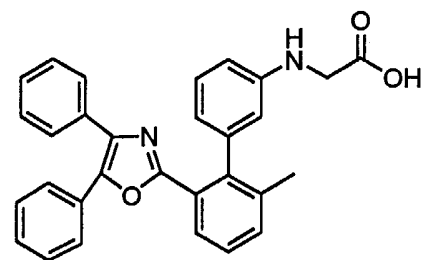
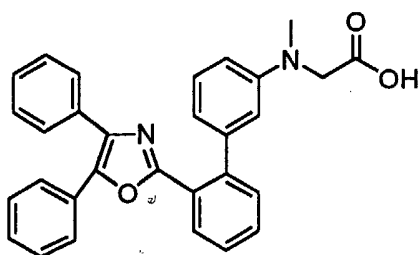
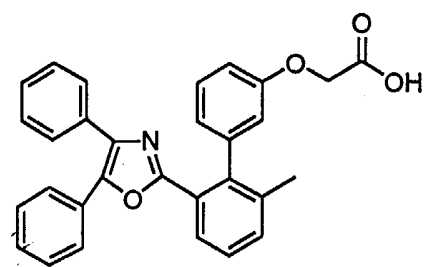
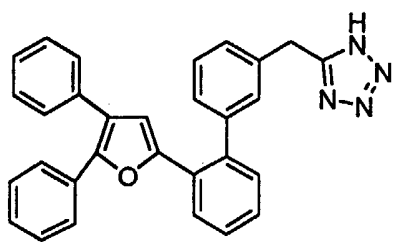


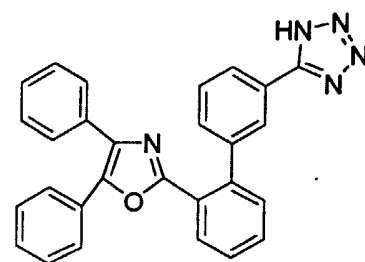
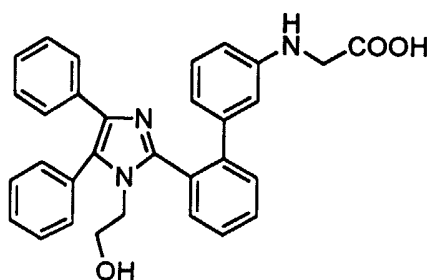
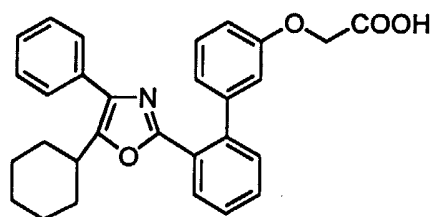
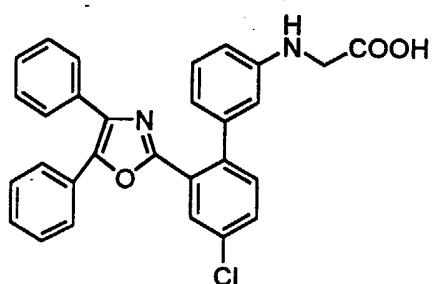
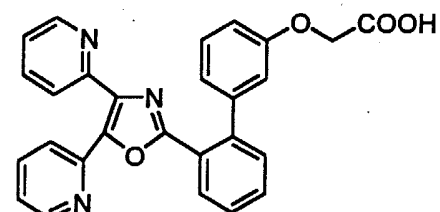
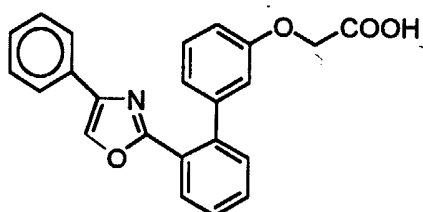
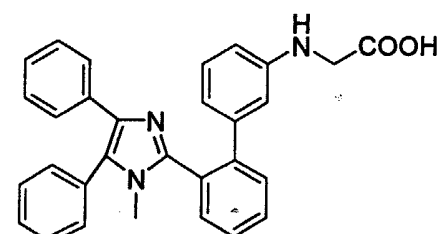
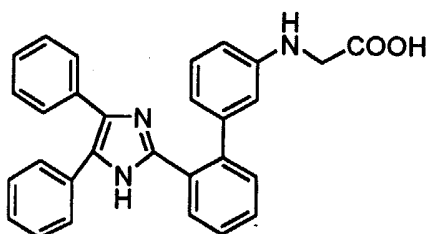
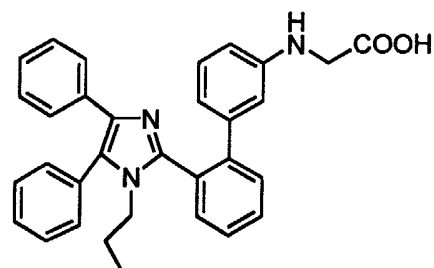
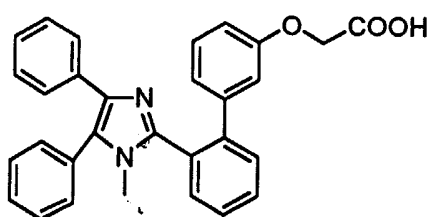
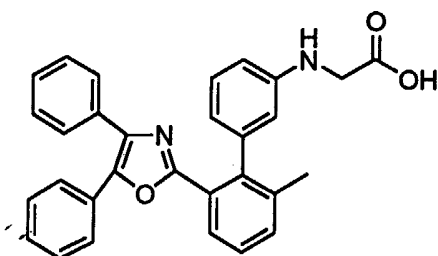
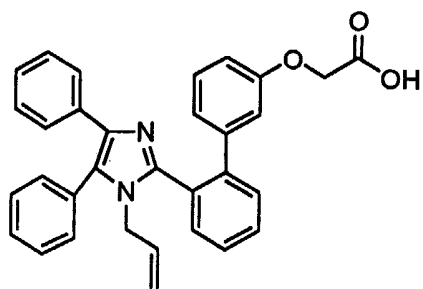


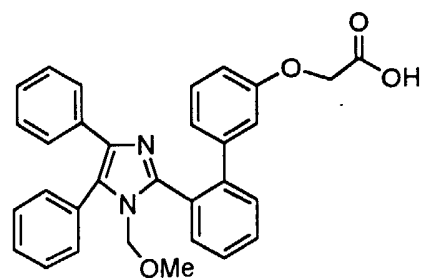
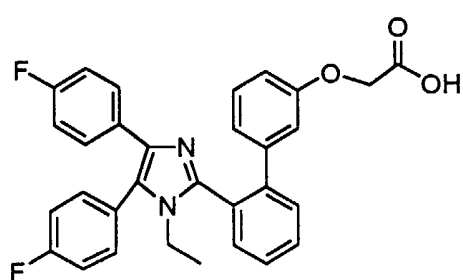
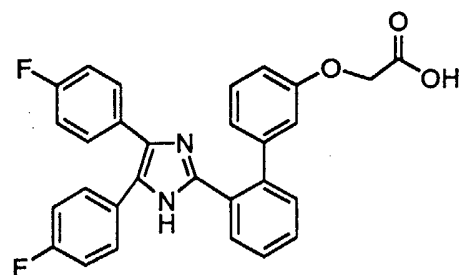
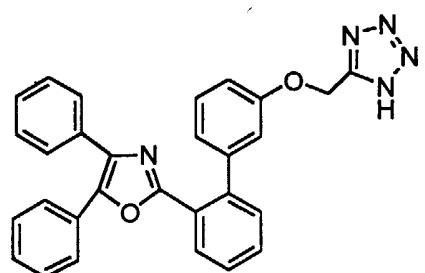
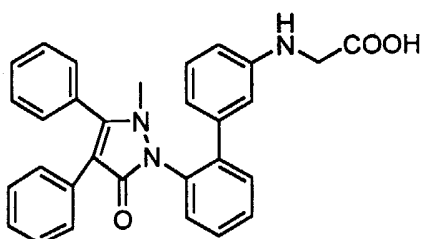
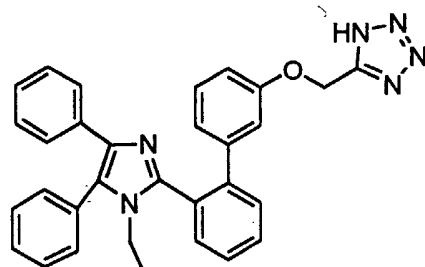
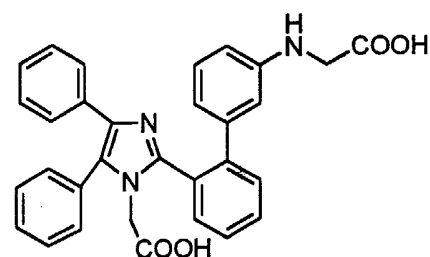
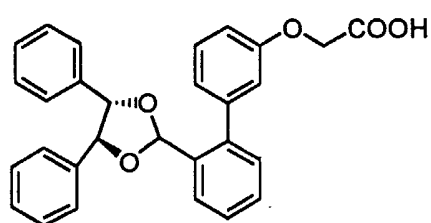
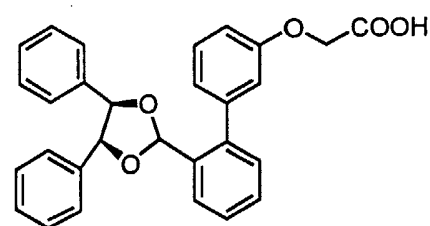
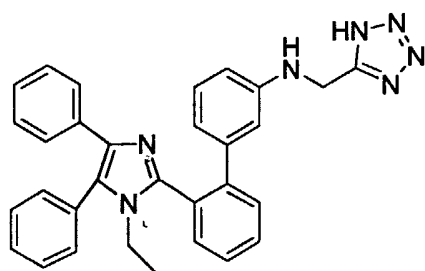
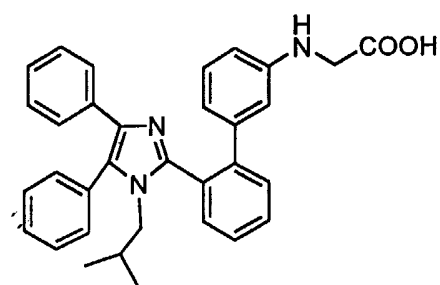
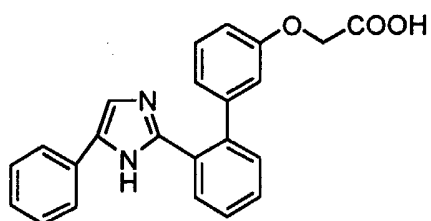
15. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra

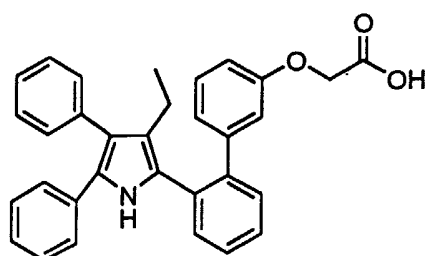
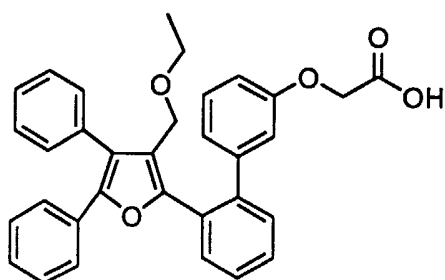
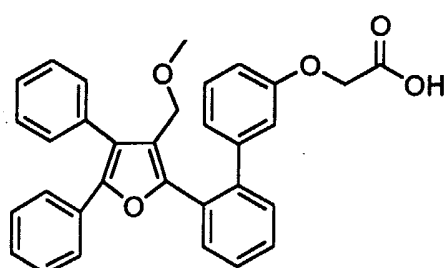
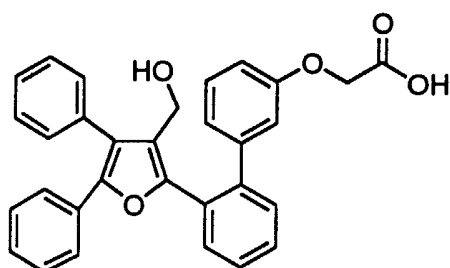
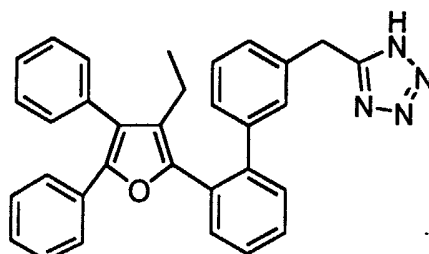
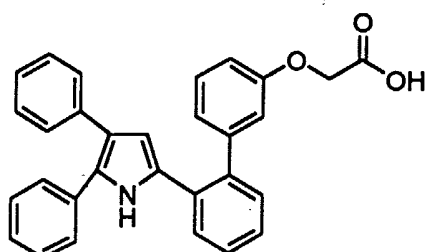
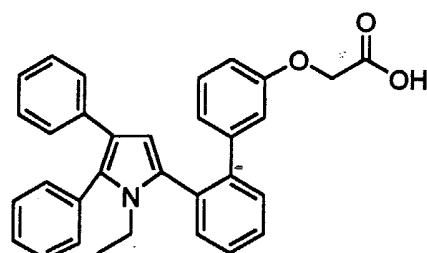
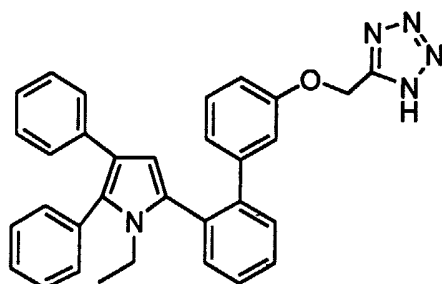
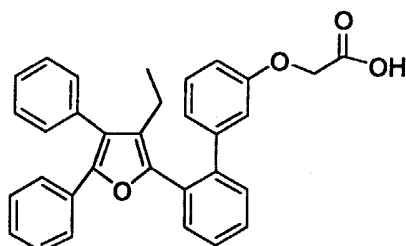
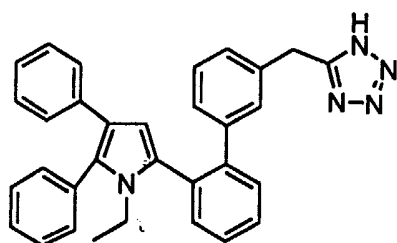
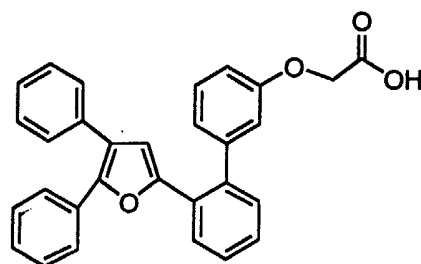
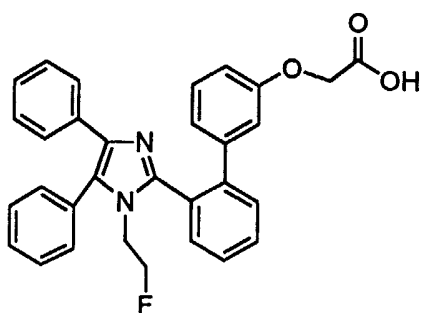


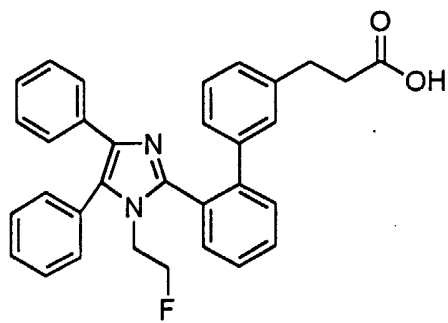
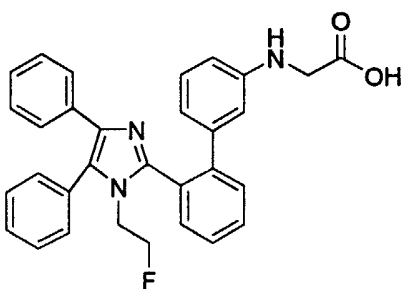
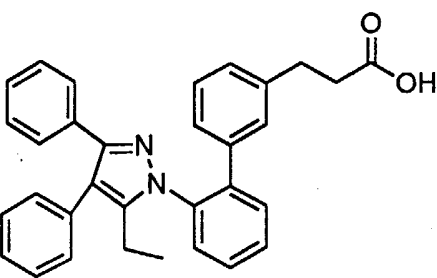
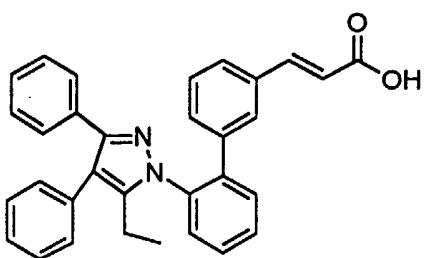
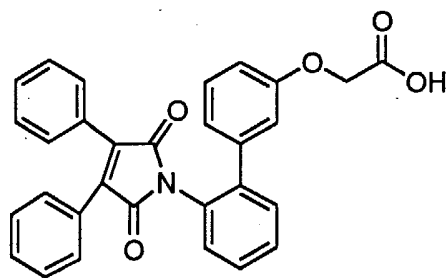
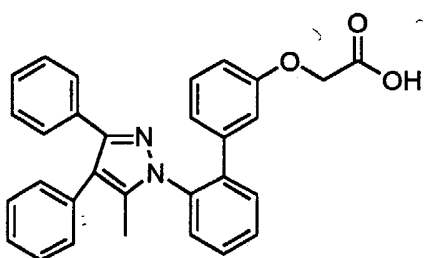
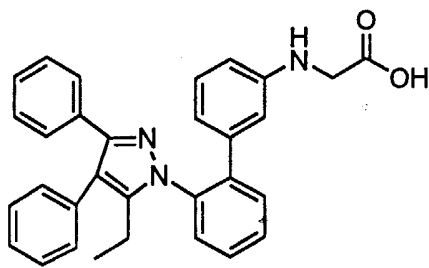
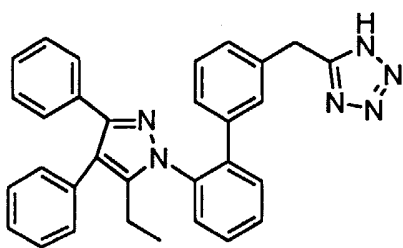
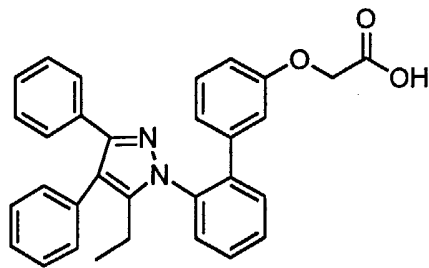
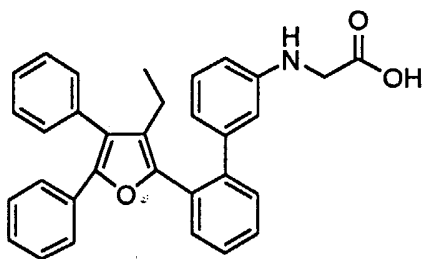
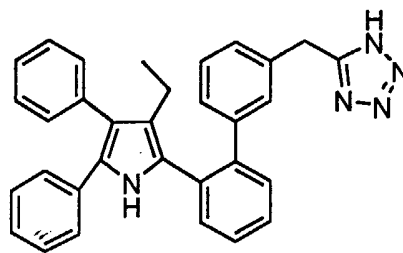
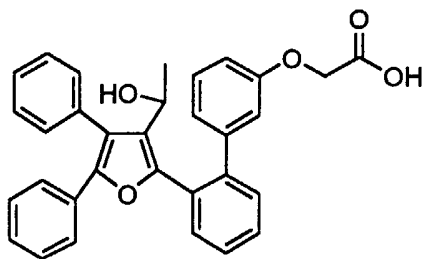


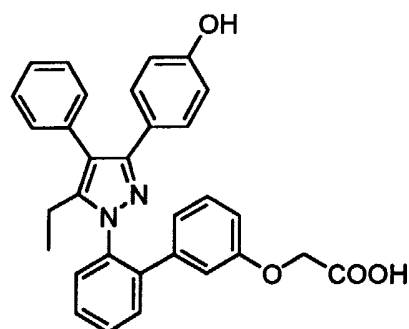
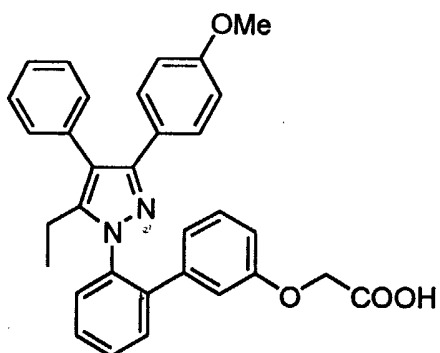
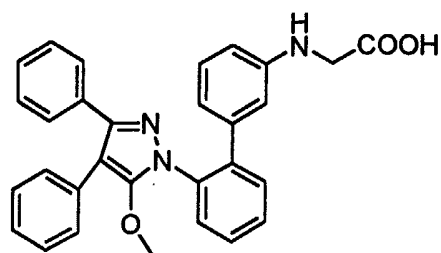
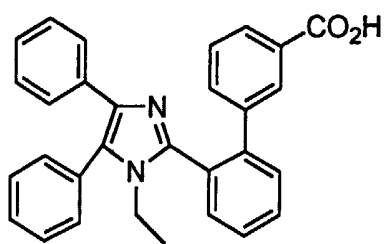




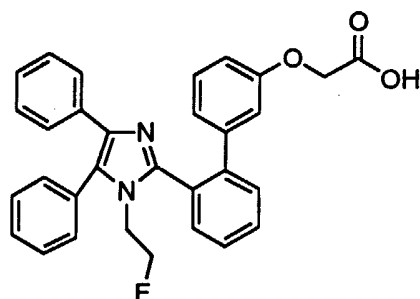
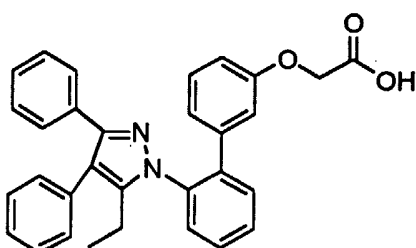
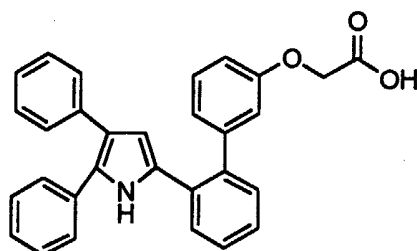
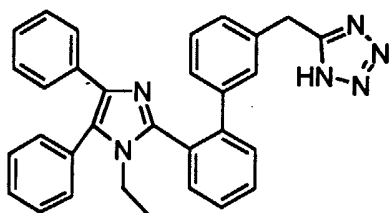
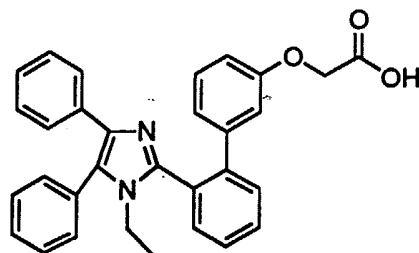
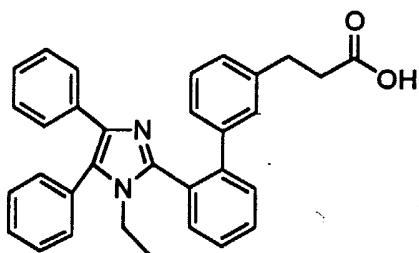


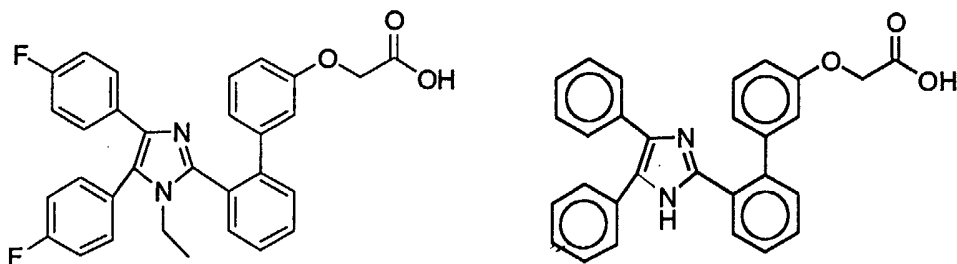






16. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra





17. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina junginys pagal 1 punktą ir jo farmaciškai priimtinas nešiklis.

18. Farmacinis derinys, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina junginys-aP2 inhibitorius pagal 1 punktą ir priešdiabetinis agentas, kuris yra ne aP2 inhibitorius, agentas nuo nutukimo, lipidų kiekį mažinantis agentas, priešhipertenzinis agentas, prieštrombocitinis agentas ir/arba priešinfekcinis agentas.

19. Farmacinis derinys pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina minėtas junginys-aP2 inhibitorius ir priešdiabetinis agentas.

20. Derinys pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame priešdiabetinis agentas yra 1, 2, 3 arba daugiau tokių agentų: biguanidinas, sulfonilkarbamidas, gliukozidazės inhibitorius, PPAR γ agonistas, PPAR α/γ dvigubas agonistas, SGLT2 inhibitorius, DP4 inhibitorius, jautrumą insulinui didinantis agentas, panašus į gliukagoną peptidas (GLP-1), insulinas ir/arba meglitinidas.

21. Derinys pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame priešdiabetinis agentas yra 1, 2, 3 arba daugiau tokių agentų: metforminas, gliburidas, glimepiridas, glipiridas, glipizidas, chlorpropamidas, gliklazidas, akarbozė, miglitolis, pioglitazonas, troglitazonas, roziglitazonas, insulinas, Gl-262570, izaglitazonas, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinidas, nateglinidas, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902 ir/arba NVP-DPP-728A.

22. Derinys pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame šio junginio ir priešdiabetinio agento masių santykis yra nuo maždaug 0,01 iki maždaug 100:1.

23. Derinys pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame agentas nuo nutukimo yra beta 3 adrenerginis agonistas, lipazės inhibitorius,

serotonino (ir dopamino) sugėrimo inhibitorius, tiroidinio receptoriaus beta junginys ir/arba anorektinis agentas.

24. Derinys pagal 23 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame agentas nuo nutukimo yra orlistatas, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutraminas, topiramatas, aksokinas, dėksamfetaminas, fenterminas, fenilpropanolaminas ir/arba mazindolis.

25. Derinys pagal 18 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame lipidų kiekį mažinantis agentas yra MTP inhibitorius, HMG CoA reduktazės inhibitorius, skvaleno sintetazės inhibitorius, fibrino rūgšties darinys, LDL receptoriaus aktyvumo pozityvusis reguliatorius, lipoksigenazės inhibitorius arba ACAT inhibitorius.

26. Derinys pagal 25 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame lipidų kiekį mažinantis agentas yra pravastatinas, lovastatinas, simvastatinas, atorvastatinas, cerivastatinas, fluvastatinas, nisvastatinas, visastatinas, fenofibratas, gemfibrozilas, klofibratas, avasimibas, TS-962, MD-700 ir/arba LY295427.

27. Derinys pagal 25 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame aP2 inhibitoriaus ir lipidų kiekį mažinančio agento masių santykis yra nuo maždaug 0,01 iki maždaug 100:1.

28. Derinys pagal 18 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame priešhipertenzinis agentas yra ACE inhibitorius, vazopeptidazės inhibitorius, angiotenzino-II antagonistas, kalcio kanalų blokatorius, alfa-blokatorius, beta-blokatorius, kalio kanalų atvėriklis, centriškai veikiantis alfa agonistas ir/arba diuretikas.

29. Derinys pagal 28 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame priešhipertenzinis agentas yra omapatrilatas, [S-(R*,R*)]-heksahidro-6-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-okso-1H-azepin-1-acto rūgštis, lizinoprilas, enalaprilas, kvinaprilas, benazeprilas, fosinoprilas, ramiprilas, kaptoprilas, enalaprilatas, moeksiprilas, trandolaprilas, perindoprilas, lozartanas, valsartanas, irbesartanas, kandesartanas, telmisartanas, amlodipinas, diltiazemas, nifedipinas, verapamilas, felodipinas, nizoldipinas, izradipinas, nikardipinas, terazosinas, doksazosinas, prazosinas, nadololis, propanololis, metoprololis, atenololis, karvedilolis, sotalolis,

hidrochlortiazidas, torazemidas, furozemidas, spironolaktonas, indapamidas, klonidinas ir/arba guanfacinas.

30. Derinys pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame prieštrobininis agentas yra aspirinas, klopidoirelis, tiklopidinas, abciiksibas, tirofibanas, eptifibatidas, anagrelidas ir/arba dipiridamolis.

31. Derinys pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame priešinfekcinis agentas yra azitromicinas, gatifoksacinas, ciprofloksacinas, levofloksacinas arba trovafloksacinas.

32. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą terapiškai efektyviame kiekyje, skirta panaudoti žinduolių rezistentiškumo insulinui, hiperglikemijos, hiperinsulinemijos arba padidinto laisvųjų riebalų rūgščių arba glicerolio kiekio kraujyje, nutukimo, hipertrigliceridemijos, X sindromo, diabetinių komplikacijų arba aterosklerozės gydymui.

33. Junginys pagal 1 punktą terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti paciento (žmogaus), sergančio Krono liga, opiniu kolitu, reumatinio artritu, chroniška obstrukcine plaučių liga, emfizema arba sisteminė raudonąja vilklige, gydymui.

34. Junginys, kuris inhibuoja aP2, terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti paciento (žmogaus), sergančio Krono liga, opiniu kolitu, reumatinio artritu, chroniška obstrukcine plaučių liga, emfizema arba sisteminė raudonąja vilklige, gydymui.