



(10) **LT 4958 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4958**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 087**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 08 24**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 04 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2002 10 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/05704**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 03 02**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 01 16**
- (30) Prioritetas: **60/124,131, 1999 03 12, US**
60/154,919, 1999 09 21, US
- (72) Išradėjas:
Jeffrey ROBL, US
Joseph A. TINO, US
Andres S. HERNANDEZ, US
James J. LI, US
Jun LI, US
Stephen G. SWARTZ, US
- (73) Patent savininkas:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Gedimino pr. 45-6, 2600 Vilnius, LT
- (51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/41**
A61K 31/4178
A61K 31/4439
A61K 31/5377
A61P 3/04
A61P 5/08
A61P 5/48
A61P 19/10
C07D401/12
C07D401/14
C07D403/12
C07D403/14
C07D413/12
C07D413/14

- (54) Pavadinimas:
Heterocikliniai aromatiniai junginiai naudingi kaip augimo hormonų išskyrimą didinantys preparatai
- (57) Referatas:

Išradime pateikti heterocikliniai aromatiniai junginiai, kurie tinka augimo hormono endogeninei produkcijai arba išsiskyrimui stimuliuoti ir nutukimui, osteoporozėi (gerina kaulų tankį) gydyti bei raumens masei ir raumens jėgai padidinti. Šie heterocikliniai aromatiniai junginiai turi struktūrą (I), įskaitant jų farmaciškai priimtinas druskas ir

visus jų izomerus, kuriuose X_a yra heteroarilas, geriausia (a), (b) arba (c), o R_1 , R_{1a} , R_6 , Y , X_b , A , B , Z , R_3 , R_4 , R_{4a} , R_5 ir R_{5a} turi aprašyme nurodytas reikšmes.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su naujais heterocikliniais aromatiniais junginiais, kurie stimuliuoja augimo hormono endogeninę produkciją ir/arba išsiskyrimą, ir su nutukimo gydymo būdais, kaulų tankio pagerinimu (gydyti osteoporozei), raumens masės ir raumens jėgos padidinimo stimuliavimu, naudojant tokius junginius.

Išradimo prielaidos

Hipofizės liauka išskiria augimo hormoną, kuris stimuliuoja galinčių augti kūno audinių augimą ir veikia metabolinius procesus, padidindamas baltymų sintezės greitį ir mažindamas karbohidratų sintezės greitį ląstelėse. Augimo hormonai taip pat didina laisvųjų riebalų rūgščių atpalaidavimą ir laisvųjų riebalų rūgščių panaudojimą energijai.

Iki šiol yra žinoma daug patentų/paraiškų, kuriose aprašomi junginiai, tinkantys naudoti kaip augimo hormono sekreciją skatinantys agentai.

Toliau duotuose patentuose/paraiškose aprašomi benzokondensuoti laktamai, kurie, kaip teigiama, tinka augimo hormono išsiskyrimui skatinti:

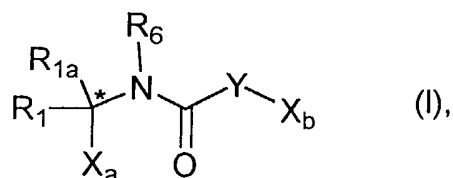
JAV patentai Nr.Nr. 5,206,235; 5,283,741; 5,284,841; 5,310,737; 5,317,017; 5,374,721; 5,430,144; 5,434,261; 5,438,136; 5,545,735; 5,583,130; 5,606,054; 5,672,596 ir 5,726,307; WO 96-05195 ir WO 95-16675.

Toliau duotuose patentuose/paraiškose aprašomi įvairūs chemotipai, kurie tinka augimo hormono išsiskyrimui skatinti:

JAV patentai Nr.Nr. 5,536,716; 5,578,593; 5,622,973; 5,652,235; 5,663,171; WO 94-19367; WO 96-22997; WO 97-24369 ir WO 98-58948.

Išradimo santrauka

Šiame išradime yra pateikiami nauji heterocikliniai aromatiniai junginiai, kurie yra augimo hormono sekreciją skatinantys agentai ir turi struktūrą:



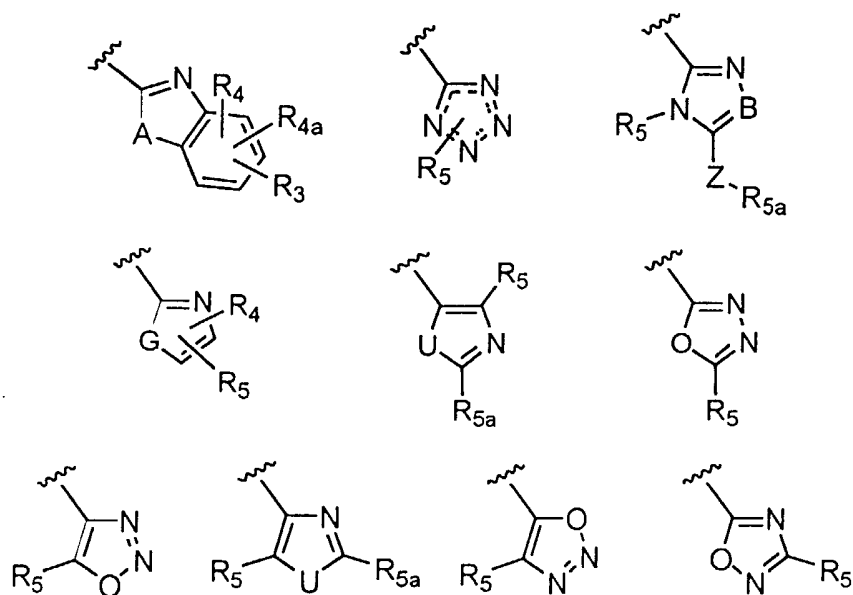
(įskaitant farmaciškai priimtinas jų druskas, jų provaistinius esterius ir visus jų stereoizomerus)

kurioje

R_1 yra alkilas, arilas, alkenilas, alkinilas, arilalkilas, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, alkoksialkilas, arilalkiloksialkilas, ariloksialkilas, heteroarilas, cikloalkilalkoksialkilas, heteroarilalkilas, cikloheteroalkilas arba cikloheteroalkilalkilas (kur aukščiau duotos grupės yra apibūdintos žemiau), ir šiose grupėse gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC(O)}\text{R}_8$, alkilo, fenilo, fenoksigrupės, halogenfenilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{R}_{8a})\text{C(O)}(\text{R}_8)$ arba $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_{8a})$;

R_{1a} yra H, alkilas arba cikloalkilas;

X_a yra heteroarilas, ir tinkamiausi yra



A yra deguonis, siera, $-\text{NH}-$, $-\text{N}-\text{R}_5$ arba $-\text{NC(O)}-\text{R}_2$;

B yra $-CR_{5b}$ arba $-N-$;

Z yra jungtis arba $-S-$;

G yra deguonis arba siera;

U yra deguonis, siera, $-NH-$ arba $-N-R_{5b}$;

R_2 yra alkilas, arilas, alkenilas, alkinilas, arilalkilas, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, alkoksialkilas, ariloksialkilas, heteroarilas arba heteroarilalkilas, (kur aukščiau duotos grupės yra apibūdintos žemiau), ir šiose grupėse gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, $-OR_{8b}$, $-OC(O)R_{8b}$, alkilo, fenilo, fenoksigrupės, halogenfenilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R_{8c})C(O)(R_{8b})$ arba $-N(R_{8c})(R_{8b})$;

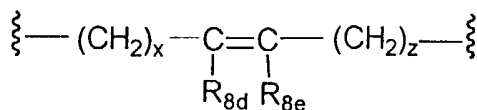
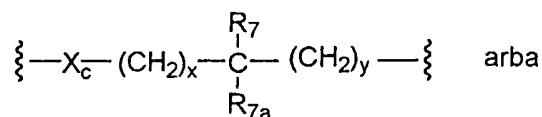
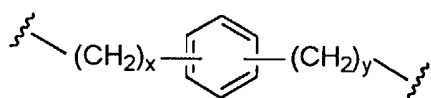
R_3 yra H, halogenas, alkilas, arilas, alkenilas, alkinilas, alkarilas, alkoksigrupė, ariloksigrupė arba J_1 , ir kur alkile, arile, alkenile, alkinile, arilalkile, alkoksigrupėje arba ariloksigrupėje gali būti nuo 1 iki 3 pakaitų J_1 ;

R_4 ir R_{4a} yra vienodi arba skirtingi ir nepriklausomai vienas nuo kito yra H, halogenas, $-CF_3$, alkilas arba arilas;

R_5 yra H, alkilas, arilas, alkenilas, arilalkenilas, alkinilas, arilalkilas, arilalkinilas, cikloalkilalkilas, alkoksialkilas, ariloksialkilas, arilalkiloksialkilas, heteroarilas, cikloalkilalkoksialkilas, $-SO_2T_1$, $-SO_2N(T_{1a})T_1$ arba heteroarilalkilas, ir kur alkile, arile, alkenile, arilalkenile, alkinile, arilalkile, arilalkinile, cikloalkilalkile, alkoksialkile, ariloksialkile, arilalkiloksialkile, heteroarile, heteroariloksialkile, cikloalkilalkoksialkile arba heteroarilalkile gali būti nuo 1 iki 3 nepriklausomų pakaitų J_1 ;

R_{5a} ir R_{5b} yra vienodi arba skirtingi ir nepriklausomai vienas nuo kito yra H, alkilas, arilas, alkenilas, arilalkenilas, alkinilas, arilalkilas, arilalkinilas, cikloalkilalkilas, alkoksialkilas, ariloksialkilas, arilalkiloksialkilas, heteroarilas, cikloalkilalkoksialkilas, heteroarilalkilas arba J_1 , ir kur alkile, arile, alkenile, arilalkenile, alkinile, arilalkile, arilalkinile, cikloalkilalkile, alkoksialkile, ariloksialkile, arilalkiloksialkile, heteroarile, heteroariloksialkile, cikloalkilalkoksialkile arba heteroarilalkile gali būti nuo 1 iki 3 nepriklausomų pakaitų J_1 ;

Y yra



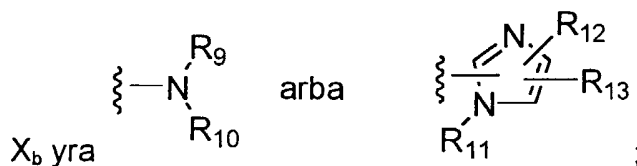
kur x ir y nepriklausomai vienas nuo kito yra 0-3, o z yra 1-3;

X_c yra jungtis, $-\text{N}-\text{R}_{6a}$ arba $-\text{O}-$;

R_7 ir R_{7a} yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai H, alkilas, $-\text{CF}_3$, fenilas, arilas, arilalkilas ir cikloalkilas; arba vienas arba abu iš R_7 ir R_{7a} gali būti nepriklausomai sujungti su viena arba abiem R_9 ir R_{10} grupėmis (X_b), susidarant alkileno tilteliams iš 1-5 anglies atomų; arba R_7 ir R_{7a} yra sujungti tarpusavyje, susidarant žiedui iš 3-7 anglies atomų;

R_6 , R_{6a} , R_{6b} , R_{6c} , R_8 , R_{8a} , R_{8b} , R_{8c} , R_{8d} , R_{8e} , R_{8f} , R_{8g} , R_{8h} , R_{8i} , R_{8k} , R_{8l} ir R_{8m} yra vienodi arba skirtingi ir nepriklausomai vienas nuo kito yra H, alkilas, cikloalkilas, alkenilas arba arilas;

R_{8j} yra H, alkilas, arilas, hidroksilas arba $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{8k}$;



R_9 ir R_{10} yra vienodi arba skirtingi ir nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, alkilo ir pakaitų turinčio alkilo, kuriame pakaitais gali būti 1-3 hidroksilai, 1-3 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkanoiloksigrupės, 1-3 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, fenilas, fenoksigrupė, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksikarbonilas; arba R_9 ir R_{10} kartu gali sudaryti $-(\text{CH}_2)_t\text{X}_d(\text{CH}_2)_u-$, kur X_d yra $\text{C}(\text{R}_{8h})(\text{R}_{8j})$, $-\text{O}-$ arba $-\text{N}(\text{R}_{6b})$, t ir u nepriklausomai vienas nuo kito yra 1-3;

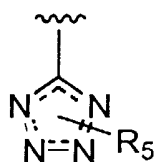
R_{11} yra H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilas, $-\text{CF}_3$, arilalkilas arba arilas, ir alkilo ir arilo grupėse, kaip pakaitai, gali būti 1-3 hidroksilai, 1-3 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkanoiloksigrupės, 1-3 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, fenilas, fenoksigrupė arba $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksikarbonilas;

R_{12} ir R_{13} nepriklausomai vienas nuo kito yra H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilas, $-\text{CF}_3$, arilas arba halogenas, ir alkilo ir arilo grupėse, kaip pakaitai, gali būti 1-3 hidroksilai, 1-3 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkanoiloksigrupės, 1-3 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės arba $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksikarbonilas;

J_1 yra nitrogrupė, $-(CH_2)_vN(T_{1a})C(O)T_1$, $-(CH_2)_vCN$,
 $(CH_2)_vN(T_{1a})C(O)OT_1$,
 $-(CH_2)_vN(T_{1a})C(O)N(T_{1b})T_1$, $-(CH_2)_vN(T_{1a})SO_2T_1$, $-(CH_2)_vC(O)N(T_{1a})T_1$,
 $-(CH_2)_vC(O)OT_1$, $-(CH_2)_vOC(O)OT_1$, $-(CH_2)_vOC(O)T_1$,
 $(CH_2)_vOC(O)N(T_{1a})T_1$,
 $-(CH_2)_vN(T_{1a})SO_2N(T_{1b})T_1$, $-(CH_2)_vOT_1$, $-(CH_2)_vSO_2T_1$,
 $(CH_2)_vSO_2N(T_{1a})T_1$,
 $-(CH_2)_vC(O)T_1$, $-(CH_2)_vCH(OH)T_1$, cikloheteroalkilas arba aukščiau
 apibūdintas heteroarilas, kur v yra 0-5;

T_1 , T_{1a} ir T_{1b} yra vienodi arba skirtingi ir nepriklausomai vienas nuo kito
 yra H, alkilas, alkenilas, alkinilas, žemesnysis alkiltioalkilas, alkoksalkilas,
 arilas, arilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, cikloheteroalkilas arba
 cikloalkilas, ir kiekviename iš jų kaip pakaitai gali būti 1, 2 arba 3 tokios
 grupės: halogenas, hidroksilas, $-NR_{8f}C(O)NR_{8g}R_{8i}$, $-C(O)NR_{8f}R_{8g}$,
 $-NR_{8f}C(O)R_{8g}$, $-CN$,
 $-N(R_{8f})SO_2R_{14}$, $-OC(O)R_{8f}$, $-SO_2NR_{8f}R_{8g}$, $-SOR_{14}$, $-SO_2R_{14}$, alkoksigrupė,
 $-COOH$, cikloheteroalkilas arba $-C(O)OR_{14}$; arba T_1 ir T_{1a} arba T_1 ir T_{1b} kartu
 gali sudaryti $-(CH_2)_wX_e(CH_2)_z-$, kur X_e yra $-C(R_{8m})(R_{8l})$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$,
 SO_2- ,
 $-NC(O)OR_{14a}$, $-NC(O)NR_{14a}R_{14b}$, $-NC(O)R_{14a}$ arba $-N(R_{6c})$, kur kiekvienas iš w
 ir z nepriklausomai vienas nuo kito yra 1-3; su išlyga, kad T_1 negali būti
 vandenilis, kai jis yra prijungtas prie karbonilo arba sieros, kaip $-C(O)T_1$ arba
 SO_2T_1 grupėse;

R_{14} , R_{14a} ir R_{14b} nepriklausomai vienas nuo kito yra C_1 - C_6 -alkilas,
 heteroarilas arba arilas, ir kiekviename iš jų kaip pakaitas gali būti
 $(CH_2)_sOH$, kur s yra 0-5;



su išlyga, kad kur X_a yra

(1) kai vienas arba abu iš R_7 ir R_{7a} ir vienas arba abu iš R_9 ir R_{10}
 sudaro alkileno tiltelį, tada kai R_5 yra $-(CH_2)C(O)N(T_{1a})T_1$, tai bent vienas iš
 T_{1a} ir $T \neq H$; arba

---C-CO-alkilas
|

arba

---C-COOH
|

arba

Be to, šiame išradime yra pateikiamas osteoporozės profilaktikos arba gydymo (kaulų tankio ir/arba stiprumo pagerinimo), arba nutukimo gydymo būdas, arba raumens masės ir/arba raumens jėgos padidinimo būdas, arba

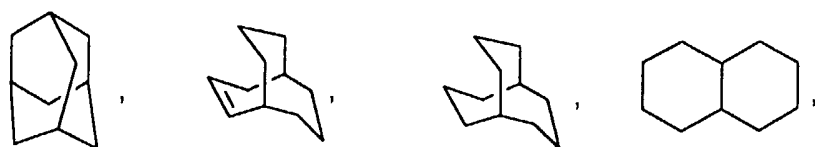
pagyvenusių žmonių raumens jėgos ir funkcijos išlaikymo būdas, arba pagyvenusių žmonių silpnumo prevencijos arba sugražinimo į pradinę būklę būdas, kuriame yra skiriamas terapiškai efektyvus kiekis aukščiau apibūdintos I formulės junginio.

Smulkus išradimo aprašymas

Jeigu nepažymėta kitaip konkrečiais atvejais, šiame aprašyme yra naudojami tokie terminai.

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 1-40 anglies atomų, geriau 1-20 anglies atomų, dar geriau – 1-6 anglies atomus normalioje grandinėje, tokius kaip metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, t-butilas, izobutilas, pentilas, heksilas, izohexilas, 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 1-3 pakaitus, įskaitant alkilą, arilą, alkenilą, alkinilą, hidroksilą, arilalkilą, cikloalkilą, cikloalkilalkilą, alkoksigrupę, arilalkiloksigrupę, alkanoilą, aminogrupę, halogenarilą, CF₃, OCF₃, ariloksigrupę, heteroarilą, cikloalkilalkoksialkilą arba cikloheteroalkilą.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "cikloalkilas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, apima sočiųjų arba dalinai nesočiųjų (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 4-7 žiedą sudarančius anglies atomus, ir jos gali būti kondensuotos su 1 aromatinio žiedu, kuris yra aprašytas apibūdinant arilą; šios grupės apima ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, cikloheptilą, ciklooktilą, ciklodecilą, ciklododecilą, cikloheksenilą,



ir kiekvienoje iš šių grupių gali būti 1-3 pakaitai, tokie kaip apibūdinti aprašant alkilą.

Čia naudojamas terminas "arilas", vienas arba kaip kitos grupės dalis, reiškia monociklines ir biciklines aromatinės grupės, turinčias 6-10 anglies atomų žiedo dalyje, (tokias kaip fenilas arba naftilas) ir taip pat gali turėti 1-3 papildomus žiedus, kondensuotus su "arilu" (tokius kaip arilo, cikloalkilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedus), bei taip pat prie prieinamų anglies atomų kaip pakaitus gali turėti 1, 2 arba 3 grupes, pasirinktas iš vandenilio, halogeno, halogenalkilo, alkilo, alkoksigrupės, halogenalkoksigrupės, alkenilo, trifluormetilo, trifluormetoksigrupės, alkinilo, cikloalkilalkilo, fluorenilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, ariloksigrupės, ariloksialkilo, arilalkoksigrupės, ariltiogrūpės, arilazogrūpės, heteroarilalkilo, heteroarilalkenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloksigrūpės, hidroksilo, nitrogrupės, oksogrūpės, cianogrūpės, aminogrūpės, pakaitų turinčios aminogrūpės, kurioje yra 1 arba 2 pakaitai (kurie yra alkilas, arilas arba bet kuris iš apibrėžimuose paminėtų arilinių junginių), tiolinės grupės, alkiltiogrūpės, ariltiogrūpės, heteroariltiogrūpės, ariltioalkilo, alkoksialkiltiogrūpės, alkilkarbonilo, arilkarbonilo, alkilaminokarbonilo, arilaminokarbonilo, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, alkilkarboniloksigrūpės, arilkarboniloksigrūpės, alkilkarbonilaminogrūpės, arilkarbonilaminogrūpės, arilsulfinilo, arilsulfinilalkilo, arilsulfonilaminogrūpės arba arilsulfonilaminokarbonilo, arba geriau grupės iš bet kurių aukščiau nurodytų arilo pakaitų.

Tinkamiausios arilo grupės yra fenilas, bifenilas arba naftilas.

Čia naudojamas terminas "aralkilas", "arilalkilas" arba "aril-žemesnysis alkilas", vienas arba kaip kitos grupės dalis, reiškia aukščiau apibūdintas alkilo grupės, turinčias arilo pakaitą, tokias kaip benzilas arba fenetilas, arba naftilpropilas, o arilas yra toks, kaip apibūdinta aukščiau.

Čia naudojamas terminas "žemesnysis alkoksilas", "alkoksilas" arba "aralkoksigrupė", atskira arba kaip kitos grupės dalis, apima bet kurią iš aukščiau minėtų alkilo, aralkilo arba arilo grupių, prijungtų prie deguonies atomo.

Čia naudojamas terminas "aminogrupė", viena arba kaip kitos grupės dalis, gali turėti vieną arba du pakaitus, tokius kaip alkilas, arilas, arilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, cikloheteroalkilas, cikloheteroalkilalkilas ir/arba cikloalkilas.

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

Čia naudojamas terminas "žemesnioji alkilaminogrupė", "alkilaminogrupė", "arilaminogrupė" arba "arilalkilaminogrupė", atskira arba kaip kitos grupės dalis, apima bet kurią iš aukščiau minėtų alkilo, aralkilo arba arilo grupių, prijungtų prie azoto atomo.

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 alkanoilas, alkenoilas, aroilas, aralkanoilas, heteroaroilas, cikloalkanoilas ir panašios.

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

Jeigu nenurodyta kitaip, terminas "žemesnysis alkenilas" arba "alkenilas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės radikalus iš 2-20 anglies atomų, geriau 3-12 anglies atomų, o geriausia 2-6 anglies atomų normalioje grandinėje, kuriame yra nuo vieno 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, ir juose gali būti 1-4 pakaitai, būtent, halogenas, halogenalkilas, alkilas, alkoksigrupė, alkenilas, alkinilas, arilas, arilalkilas, cikloalkilas, aminogrupė, hidroksilas, heteroarilas, cikloheteroalkilas, alkanoilaminogrupė, alkilamidogrupė,

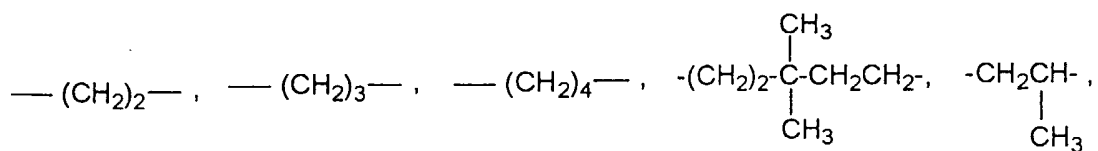
arilkarbonilaminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolinė grupė, alkiltiogrupė arba bet koks aukščiau paminėtas alkilo grupės pakaitas.

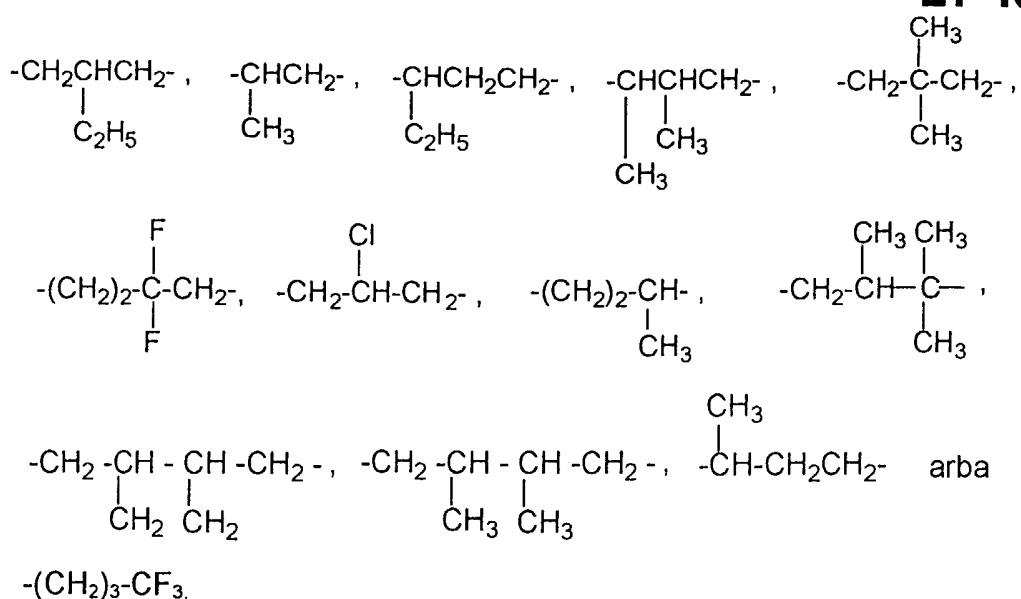
Jeigu nenurodyta kitaip, terminas "žemesnysis alkinilas" arba "alkinilas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės radikalus iš 2-20 anglies atomų, geriau 2-12 anglies atomų, o geriausia 2-8 anglies atomų normalioje grandinėje, kuriame yra vienas trigubasis 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, ir juose 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 ir/arba alkiltiogrupė arba bet koks aukščiau paminėtas alkilo grupės pakaitas.

Čia naudojamas terminas "alkilenas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia aukščiau apibūdintas alkilo grupes, turinčias viengubuosius ryšius kitoms grupėms prijungti prie dviejų skirtingų anglies atomų, ir taip pat gali turėti aprašant "alkilą" nurodytų pakaitų.

Čia naudojamas terminas "alkenilenas" ir "alkinilenas", atskiri arba kaip kitos grupės dalis, atitinkamai reiškia aukščiau apibūdintas alkenilo grupes ir aukščiau apibūdintas alkinilo grupes, turinčias viengubuosius ryšius kitoms grupėms prijungti prie dviejų skirtingų anglies atomų.

$(\text{CH}_2)_x$, $(\text{CH}_2)_y$, $(\text{CH}_2)_w$, $(\text{CH}_2)_v$, $(\text{CH}_2)_s$, $(\text{CH}_2)_t$, $(\text{CH}_2)_u$ arba $(\text{CH}_2)_z$ grupių (kuriose gali būti čia apibūdintų alkileno, alkenileno arba alkinileno grupių ir 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip apibūdinti aprašant alkilo grupę) pavyzdžiais yra tokios grupės:



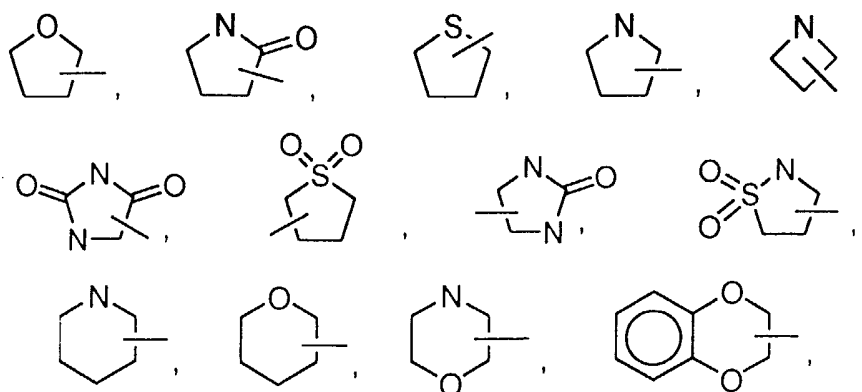


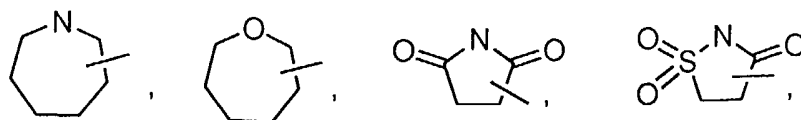
Čia naudojamas terminas "halogenas" arba "hal", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia chlorą, bromą, fluorą ir jodą, o taip pat CF₃; tinkamiausi yra chloras arba fluoras.

Terminas "metalo jonas" reiškia šarminių metalų jonus, tokius kaip natrio, kalio arba ličio, ir žemės šarminių metalų jonus, tokius kaip magnio ir kalcio, o taip pat cinko ir aliuminio jonus.

Čia naudojamas terminas "heterociklinis", "heterociklo" arba "heterociklas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia "heteroarilo" grupes arba "cikloheteroarilo" grupes.

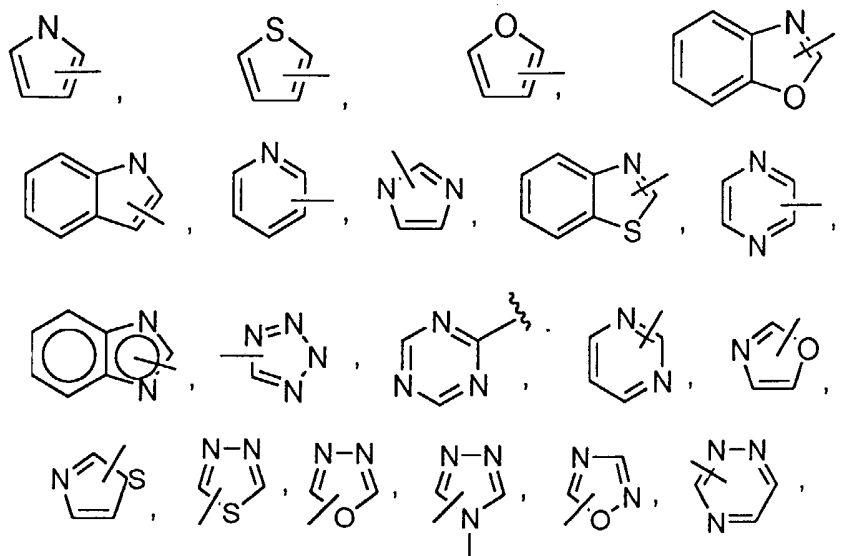
Čia naudojamas terminas "cikloheteroalkilas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia 4-, 5-, 6- arba 7-narių sotų arba dalinai nesotų žiedą, kuriame yra 1-2 heteroatomai, tokie kaip azotas, deguonis ir/arba siera, prijungti per anglies atomą arba, jeigu galima, per heteroatomą arba per galimą jungę (CH₂)_p (kuri yra apibūdinta aukščiau), tokį kaip





ir panašias. Aukščiau paminėtose grupėse gali būti 1-4 pakaitai, tokie kaip alkilas, halogenas, okso ir/arba bet kuris iš aukščiau apibūdintų arilo pakaitų. Be to, bet kuris iš aukščiau parodytų žiedų gali būti kondensuotas su cikloalkilo, arilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedu.

Čia naudojamas terminas "heteroarilas", atskiras arba kaip kitos grupės dalis, reiškia 5- arba 6-narij 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., benztiofenilo, indolilo) ir apima galimus N-oksirus, tokie kaip



ir panašios.

Heteroarilo grupėse taip pat gali būti 1-4 pakaitai, tokie kaip bet kuris iš aukščiau nurodytų arilo pakaitų. Be to, kiekvienas iš aukščiau parodytų žiedų gali būti kondensuotas su cikloalkilo, arilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedu.

Terminas I formulės junginių "provaistiniai esteriai" apima hidroksilų ir fenolių esterius, tokius kaip acetatas, benzoatas, pivolatas, stearoilatas, izobutiratas ir panašius žinomus esterius.

Bendrosios sintezės schemos

Šio išradimo junginiai gali būti pagaminami pagal toliau duodamas bendrąsias sintezės schemas bei pagal atitinkamas literatūroje aprašytas metodikas, kurias naudoja šios srities specialistai. Toliau ir darbinuose pavyzdžiuose yra pateikti šioms reakcijoms reikalingų reagentų ir jų metodikų pavyzdžiai. Jeigu nenurodyta kitaip, įvairūs junginiuose esantys pakaitai yra apibrėžti tokiu pačiu būdu, kaip ir šio išradimo I formulės junginiuose.

Tolimesnėse reakcijose amidinio ryšio sudarymo (peptidinio kopuliavimo) reakcijos yra vykdomos pagal žinomas standartines peptidinio kopuliavimo reakcijas. Optimaliu atveju reakcijos yra vykdomos tirpiklyje, tokiaime kaip dimetilformamidas (DMF) nuo 0 °C iki kambario temperatūros, naudojant 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)karbodiimidą ((EDAC) arba (WSC)), 1-hidroksibenzotriazolo hidrata (HOBt) arba 1-hidroksi-7-azabenzotriazolą (HOAt) ir bazę, pavyzdžiui 4-dimetilaminopiridiną (DMAP) arba Hunig'o bazę.

Negamtinės blokuotos aminorūgštys gali būti gaunamos arba pagaminamos standartiniais žinomais būdais. Chiralinė sintezė aprašyta Meyers, A.G. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 656-673 (1997). O-alkilinto serino dariniai gali būti gaunami iš serino žinomais būdais, Maligres, P. E. et al., *Tetrahedron*, **53**, 10983-10992 (1997).

Ciklizacija į benzimidazolus arba benzoksazolus 1, 1a ir 1b schemose gali būti vykdoma standartinėmis žinomomis sąlygomis. Tinkamos ciklizacijos metodikos yra aprašytos Nestor, Jr., J.J., *J. Med. Chem.*, **27**, 320-5 (1984); optimaliausia šildyti (60-90 °C) rūgštiniame tirpiklyje, tokiaime kaip acto rūgštis. Benzotiazolai gali būti pagaminti pagal Spitulnik, M.J., *Synthesis*, 730 (1976) arba kitais žinomais būdais.

Toliau duodamose schemose blokavimas ir deblokavimas gali būti vykdomas pagal paprastai žinomas metodikas. Žr. pavyzdžiui, T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, 1991. PG toliau duodamose schemose reiškia azotą apsaugančią grupę, geriausia BOC. BOC grupė gali būti atskelta rūgštinėse sąlygose, geriausia HCl arba trifluoracto rūgštimi.

Nitrogrupės redukcija 1c ir 1d schemose gali būti vykdoma žinomais būdais. Optimaliausia redukciją vykdyti H₂, esant katalizatoriaus (paladžio arba platinos).

Arilinio reakcija, parodyta 2 schemeje, gali būti vykdoma literatūroje žinomo Suzuki kopuliavimo sąlygomis arba kitokiomis žinomomis sąlygomis, naudojant metalinį cinką arba alavą. Jeigu R_x yra chloras, kopuliavimą galima vykdyti pagal Indolese, A.F., *Tet. Lett.*, 38, 3513-3516 (1997) arba Shen, W. *Tet. Lett.*, 38, 5575-5578 (1997) aprašytomis sąlygomis, naudojant nikelio katalizatorių.

Tetrazolo sudarymo reakcija, randama 3 schemeje, gali būti vykdoma žinomomis standartinėmis sąlygomis. Tinkamas metodikas aprašė Duncia et al. *J. Org. Chem.*, 56, 2395 (1991).

Triazolo sudarymo reakcija, randama 4 schemeje, gali būti vykdoma žinomomis standartinėmis sąlygomis. Tinkamas metodikas aprašė Sung, K. et al. *Heterocyc. Chem.*, 29, 1101 (1992), Shukla, J.S. et al. *Indian J. Chem.*, 30B, 332 (1991) ir Wilson, M.W. et al. *Molecular Diversity*, 3, 95 (1998).

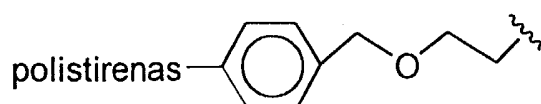
Kiti heterociklai gali būti pagaminti šios srities specialistams žinomais būdais ir būdais, kuriuos galima rasti A. Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Volume 1 and Volume 2, Elsevier. Oksazolai gali būti sudaryti pagal Hamada, Y. et al. *Tet. Lett.*, 23, 235-6 (1982). Oksazolai taip pat gali būti pagaminti pagal Zhang, X. et al. *J. Heterocyclic Chem.*, 34, 1061-4 (1997) ir jame pacituotus literatūros šaltinius. Tiazolai gali būti pagaminti pagal Bredenkamp, M.W. et al., *Synth. Commun.*, 2235-2249 (1990) arba Aguilar, E., *Tet. Lett.*, 2473-2476 (1994) aprašytas metodikas. Oksadiazolai gali būti pagaminti pagal Borg, S. et al. *J. Org. Chem.*, 60, 3112-3120 (1995).

Alkoholių 69 transformacija į azido-junginius 70 ir 75 į 76 (5 ir 5a scheme) gali būti vykdoma žinomais būdais. Optimaliausia transformacija yra Thompson, A.S. et al. *J. Org. Chem.*, 58, 886 (1993) aprašyta metodika, neišskirant tarpinių junginių.

Imidazolai, parodyti 5 ir 5a scheme, gali būti pagaminami pagal Chadwick, D.J. et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 481 (1984) Iddon, B., *Heterocycles*, 23, 117 (1985) duotas metodikas.

Tetrazolo sudarymo reakcija, parodyta 6 schemeje, gali būti vykdoma ant kietafazės dervos.

Tamsūs rutuliukai scheme ir toliau duodamuose pavyzdžiuose žymi kietafazę dervą, pavyzdžiui



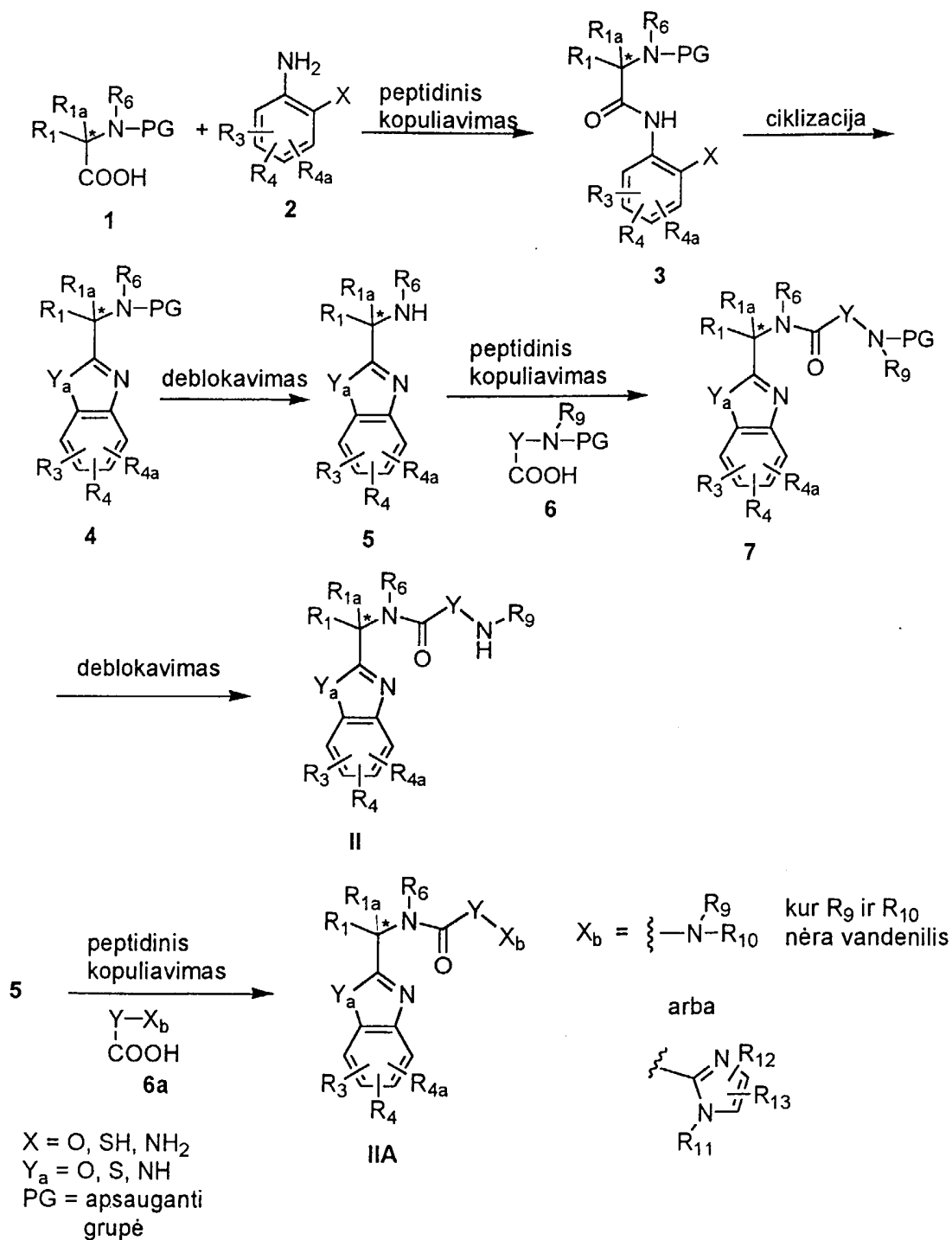
Derva gali būti Merrifield'o tipo derva.

Tarpiniai junginiai 28 ir 42 gali būti toliau transformuojami kaip parodyta anksčiau 3 schemose. Kitu atveju, tarpiniai junginiai 28 ir 42 gali būti veikiami prie dervos, tokios kaip Merrifield'o arba Rink'o, prijungta rūgštimi, gaunant prie dervos prijungtus amidus, kuriuos atskėlus, gaunami VI ir IX junginiai. 6 scheme pavaizduota karbamatinės dervos jungė yra tik vienas iš galimų kandidatų (Hernandez, A. et al. *J. Org. Chem.*, 62, 3153 (1997)).

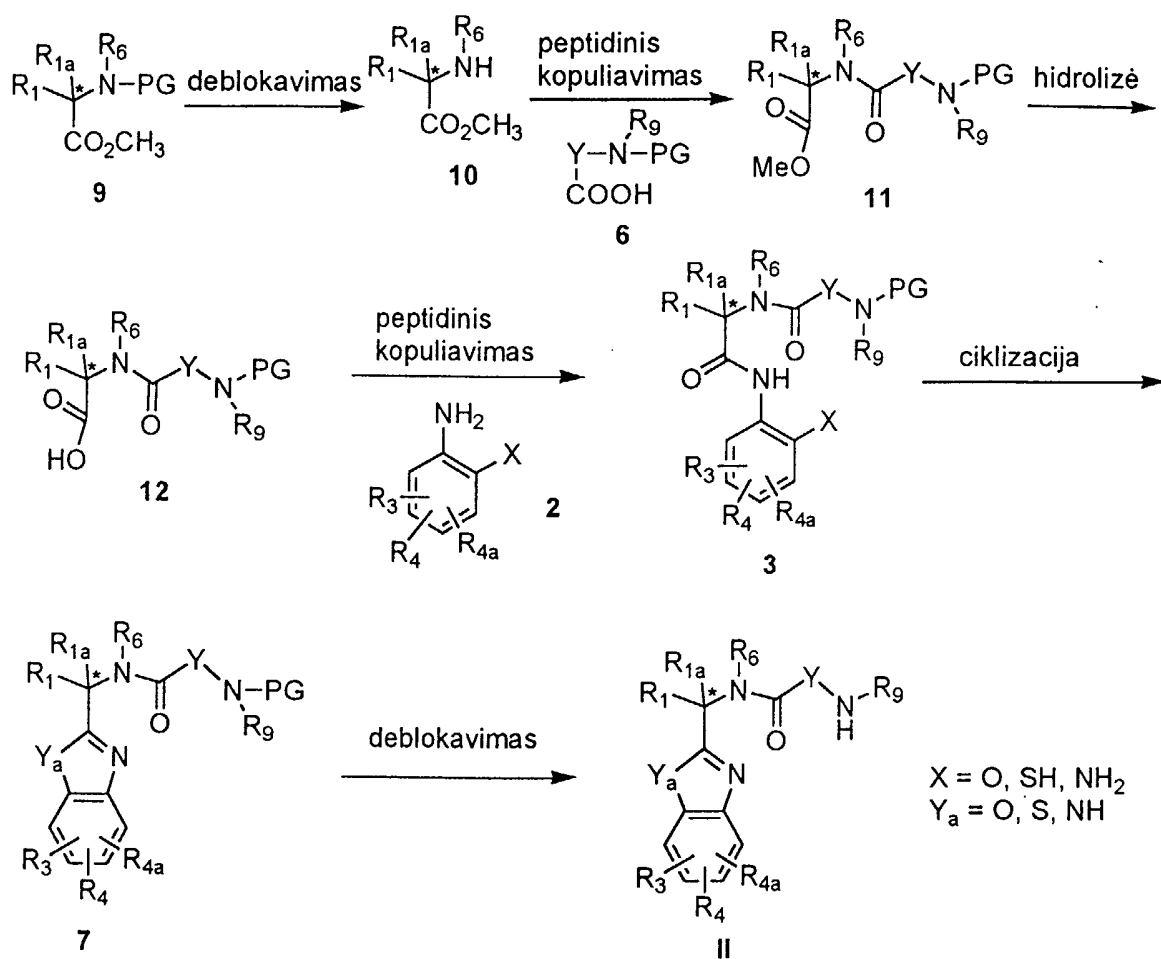
Visose schemose, išskyrus 1b, parodyti junginiai su galine $-NH-R_9$ liekana gali būti transformuojami žinomais būdais, tokiais kaip redukcinis

amininimas arba alkilinimas, į $\begin{array}{c} R_9 \\ | \\ -N \\ | \\ R_{10} \end{array}$ formos junginius.

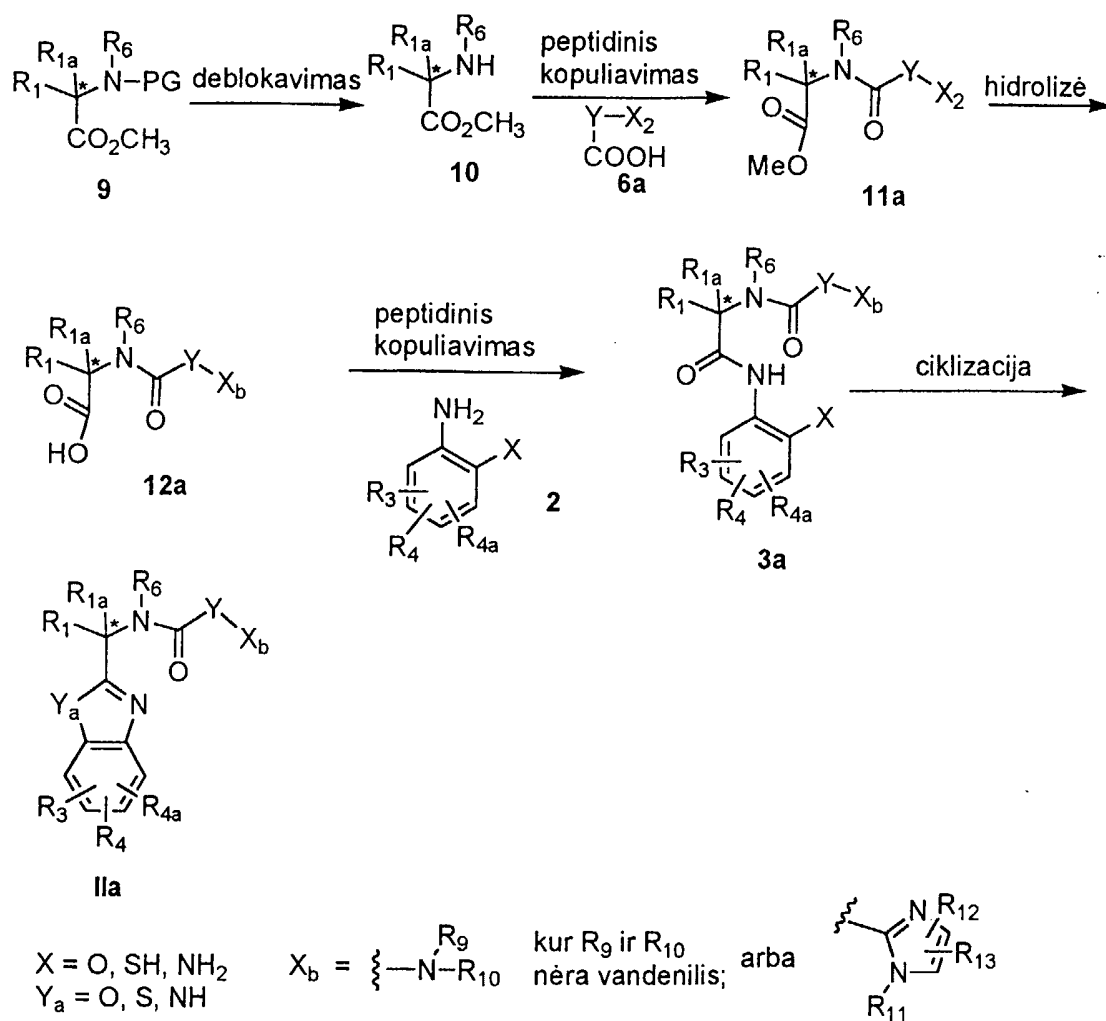
1 schema



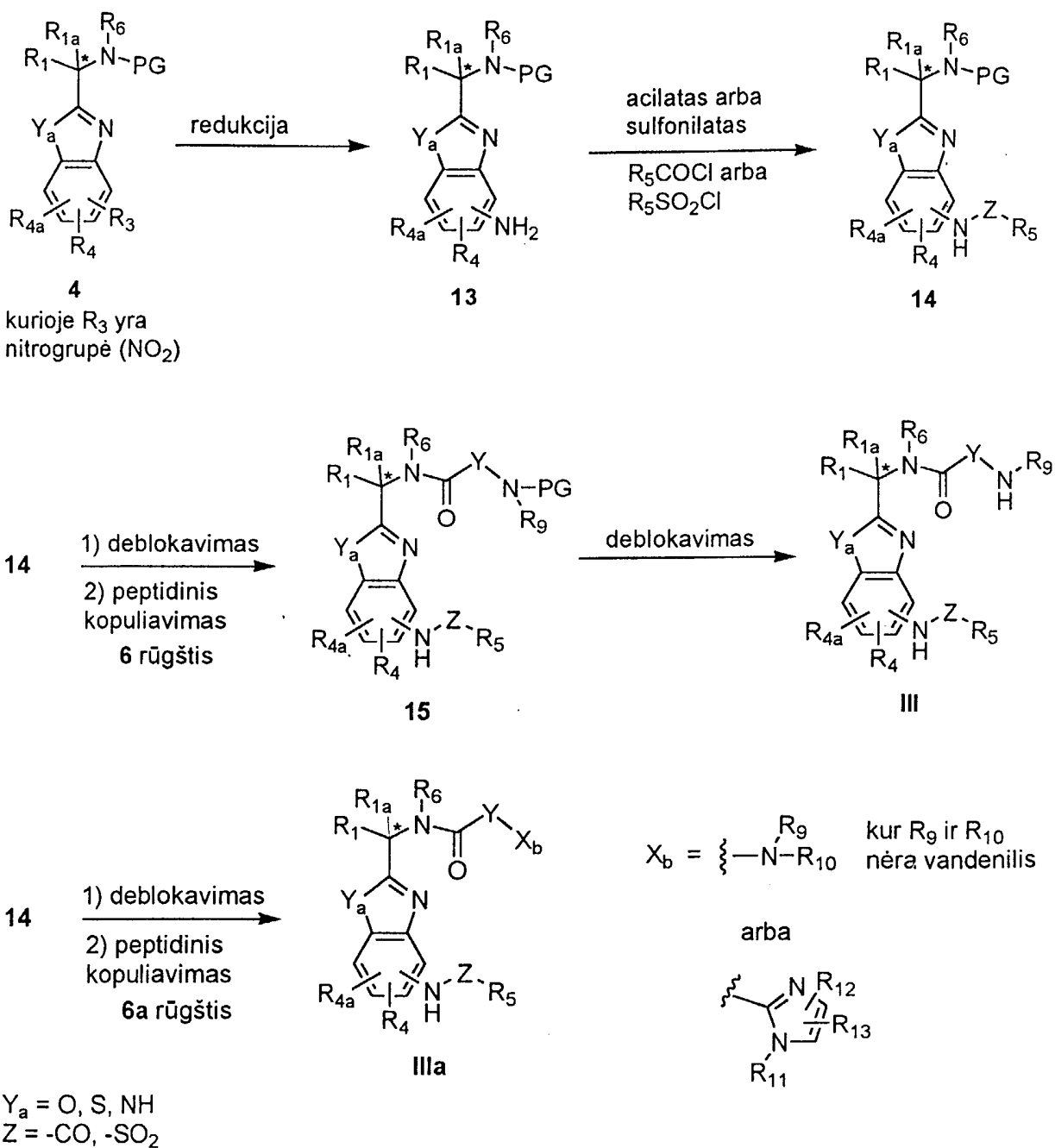
1a schema



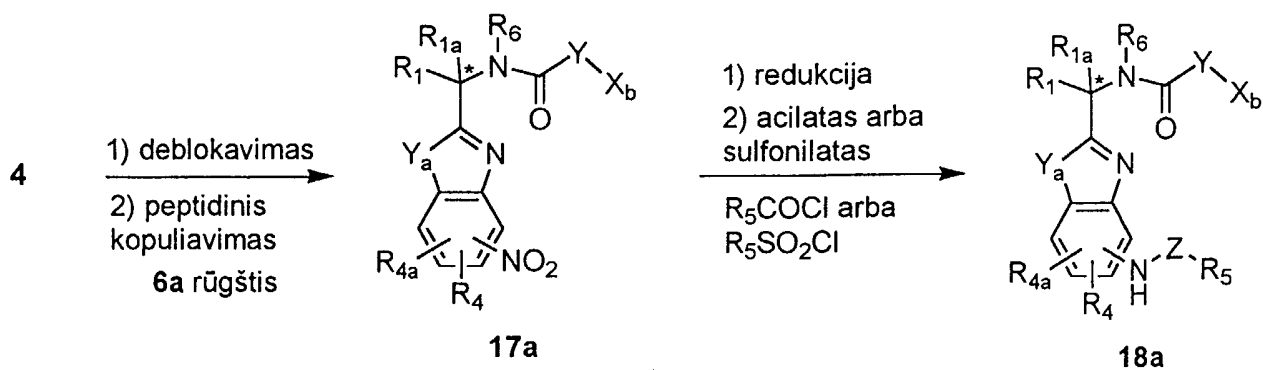
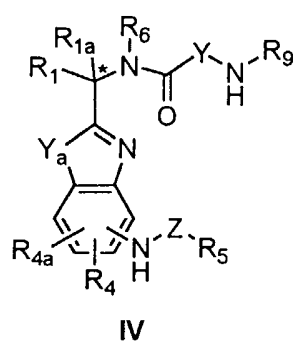
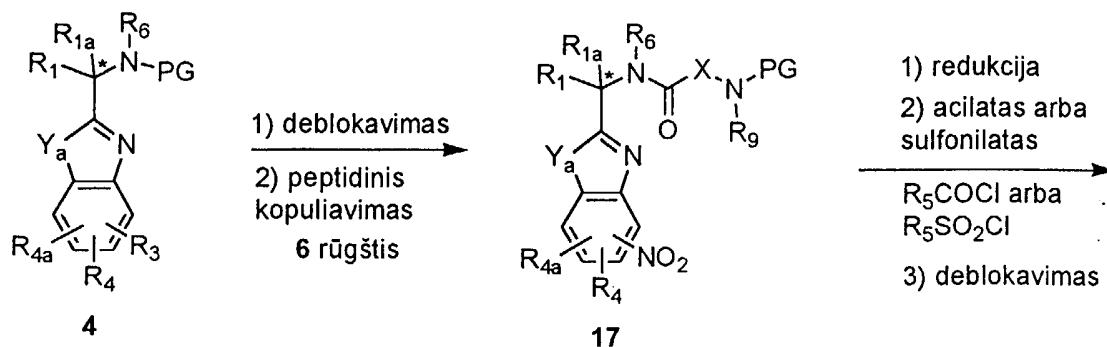
1b schema



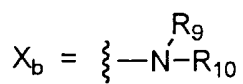
1c schema



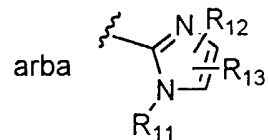
1d schema



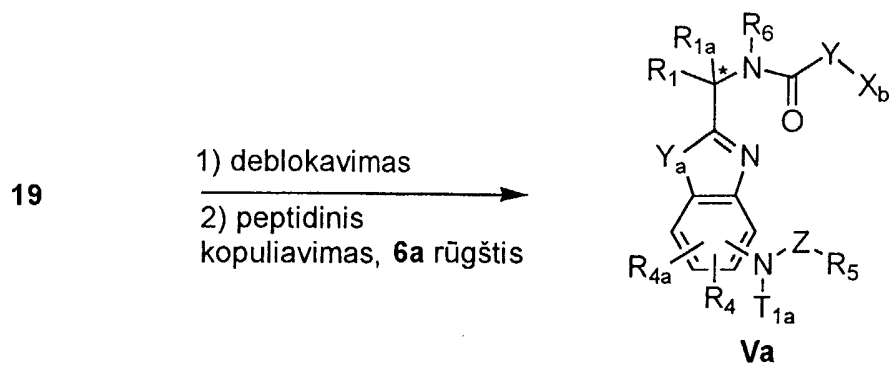
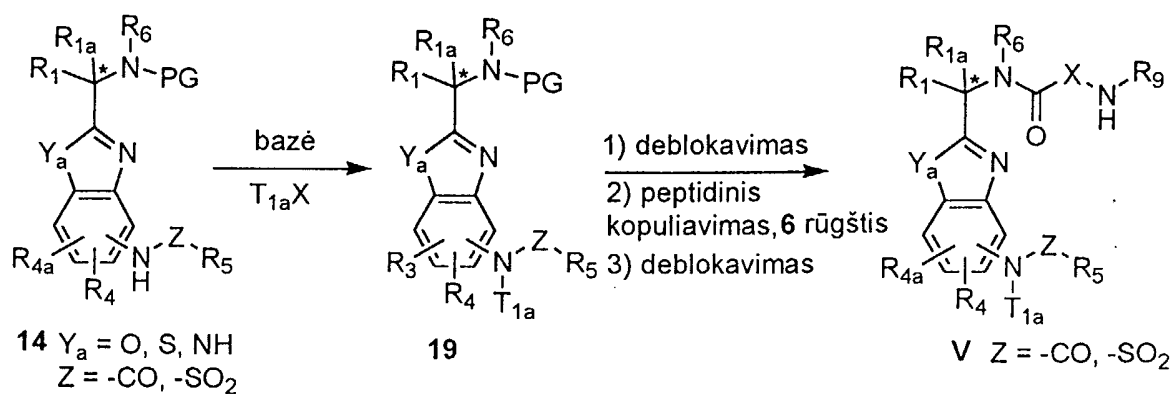
kur R_x yra nitrogrupė (NO_2)
 $Y_a = O, S, NH$
 $Z = -CO, -SO_2$



kur R_9 ir R_{10} nėra vandenilis

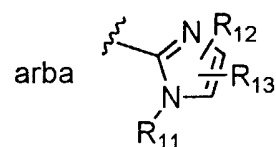


1e schema

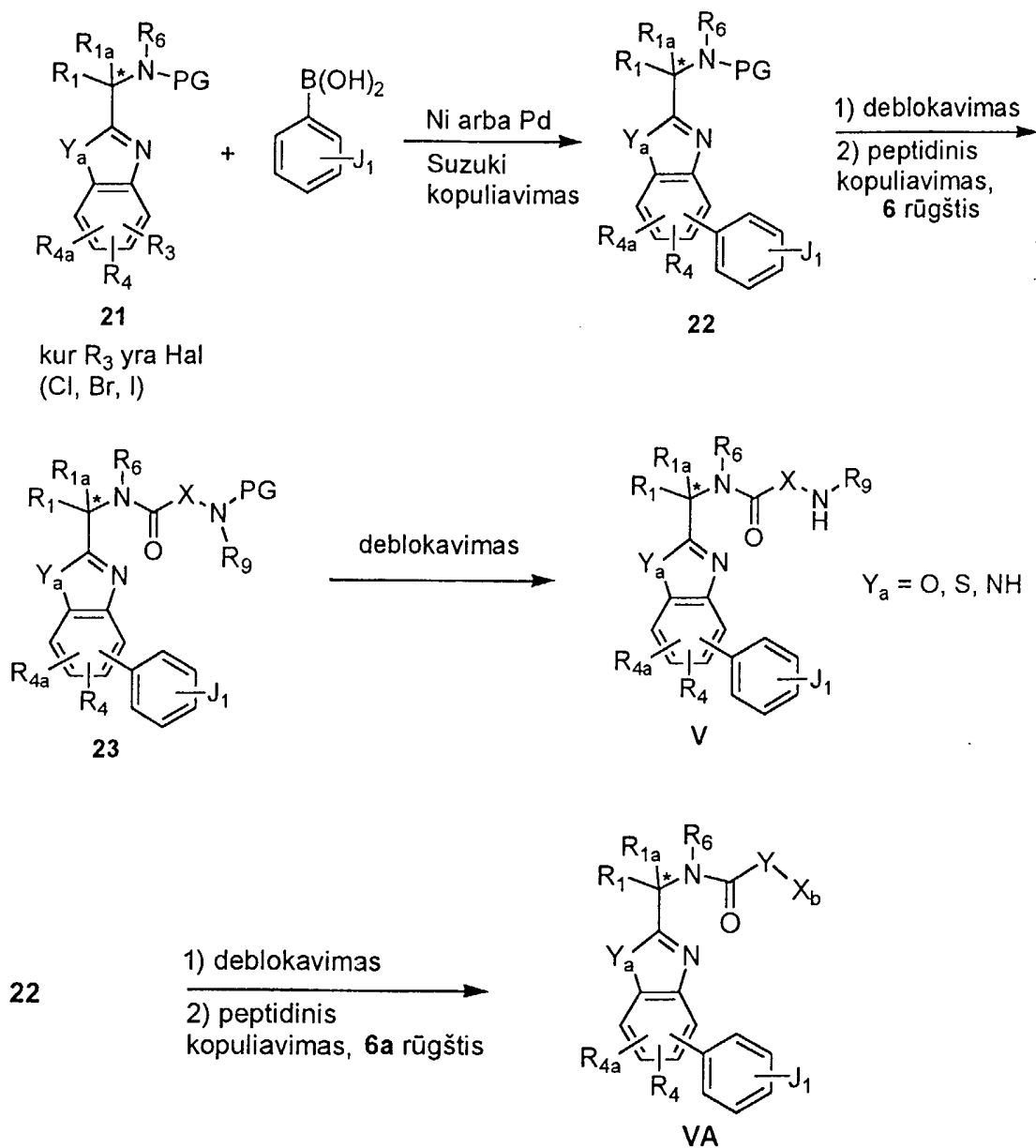


$Y_a = O, S, NH$
 $Z = -CO, -SO_2$

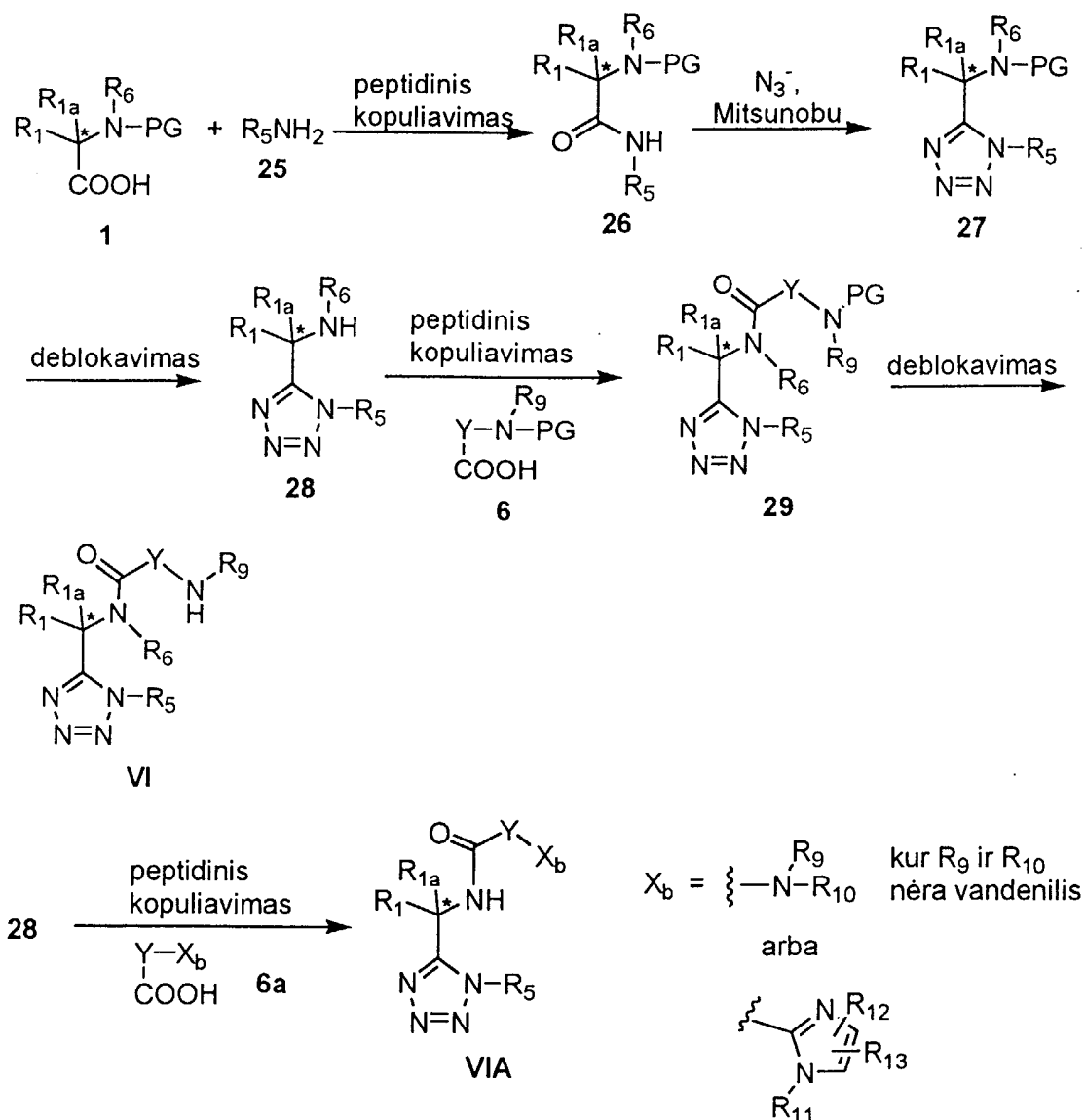
$X_b = \begin{cases} R_9 \\ R_{10} \end{cases} - N - R_{10}$ kur R_9 ir R_{10} nėra vandenilis



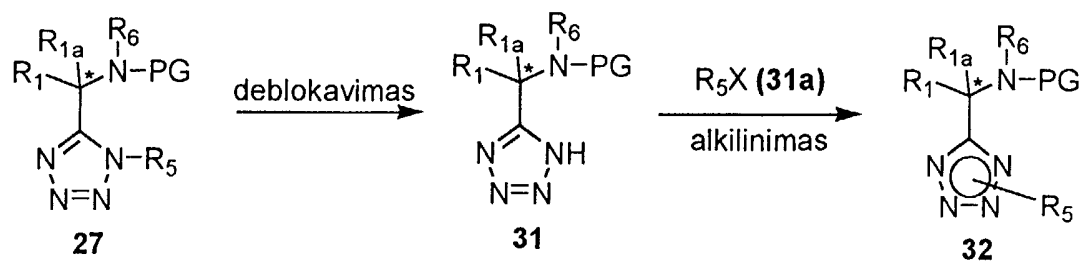
2 schema



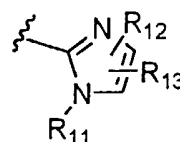
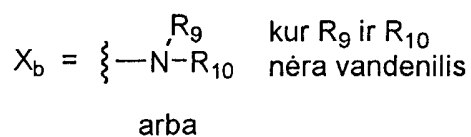
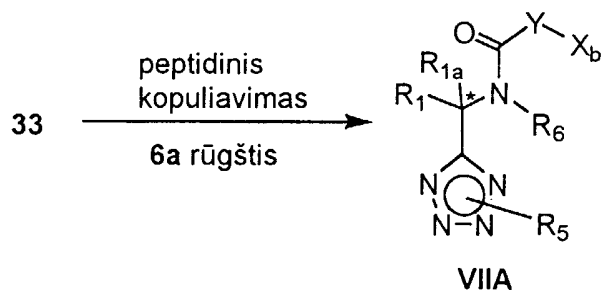
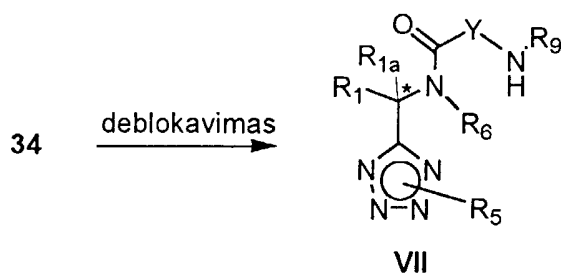
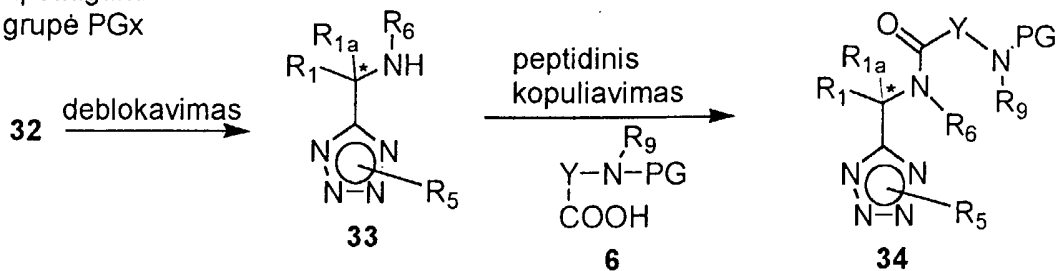
3 schema: Tetrazolas



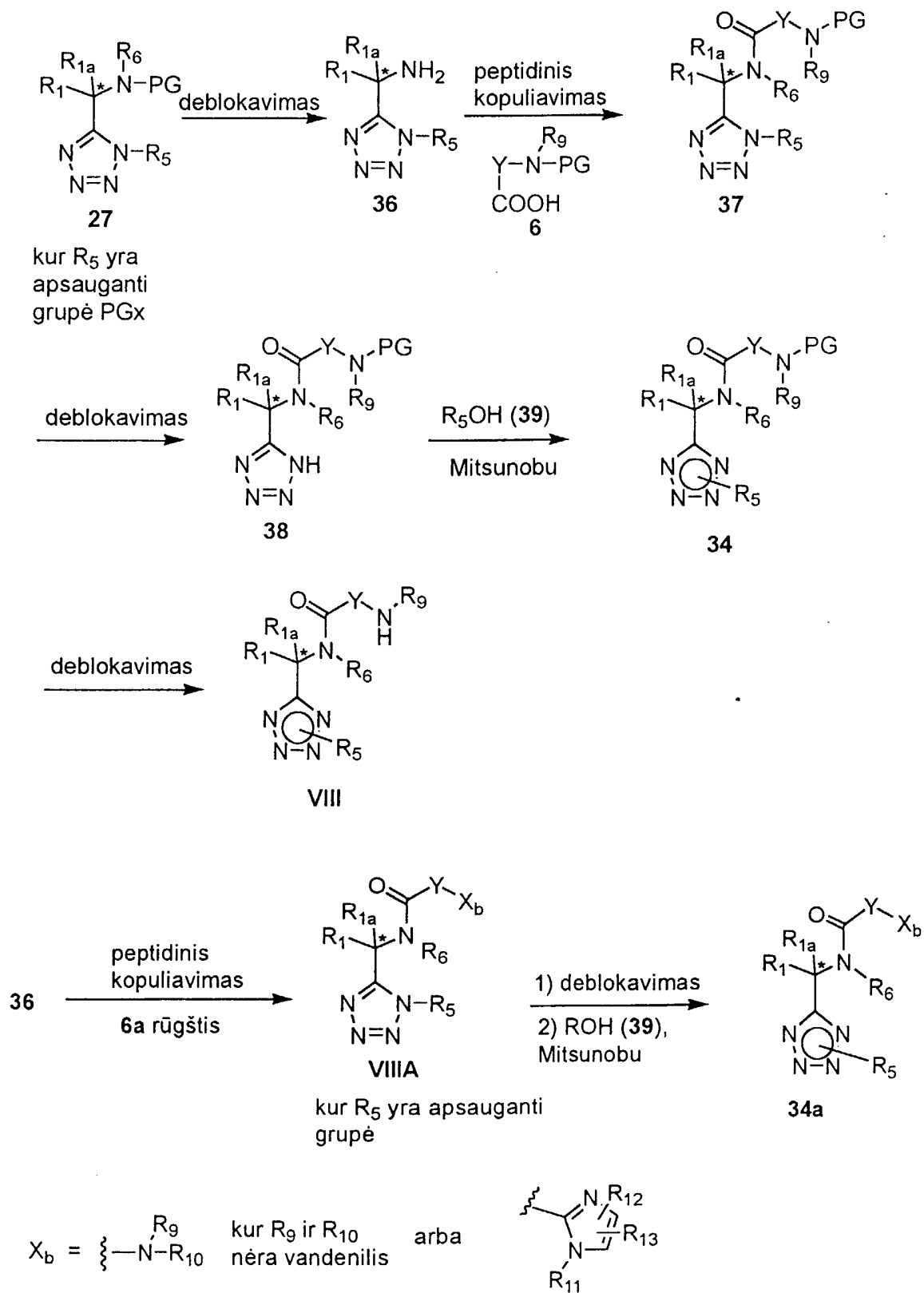
3a schema: Tetrazolas



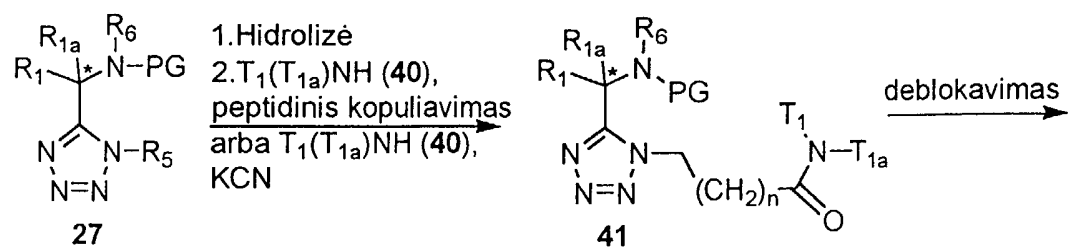
kur R_5 yra
apsauganti
grupė PGx



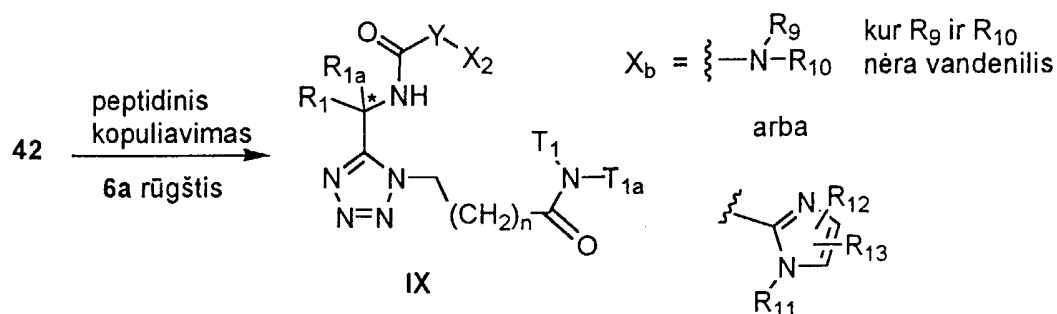
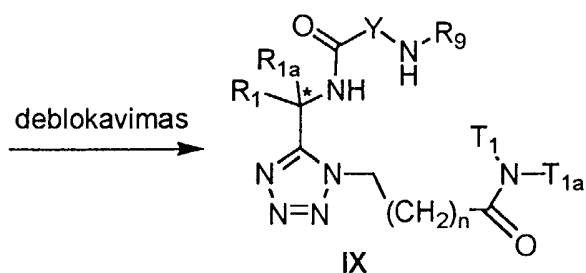
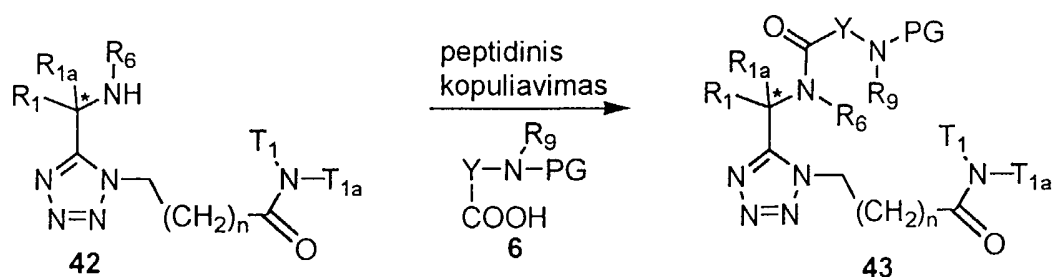
3b schema



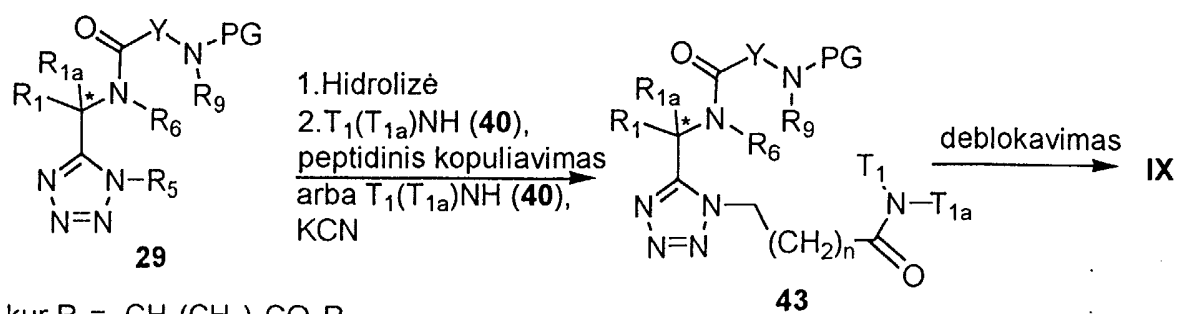
3c schema



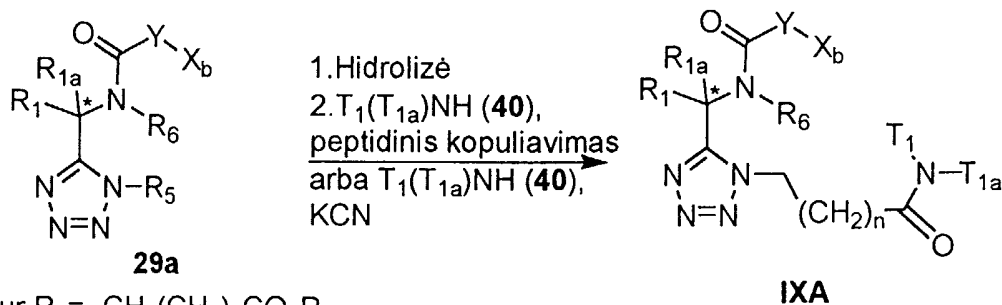
kur $R_5 = -CH_2(CH_2)_nCO_2R_x$
 $n=0-4$, R_x =alkilas, alkarilas, alkenilas



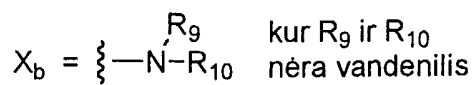
3d schema



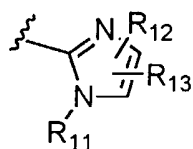
kur $R_5 = -CH_2(CH_2)_nCO_2R_x$
 $n=0-4$



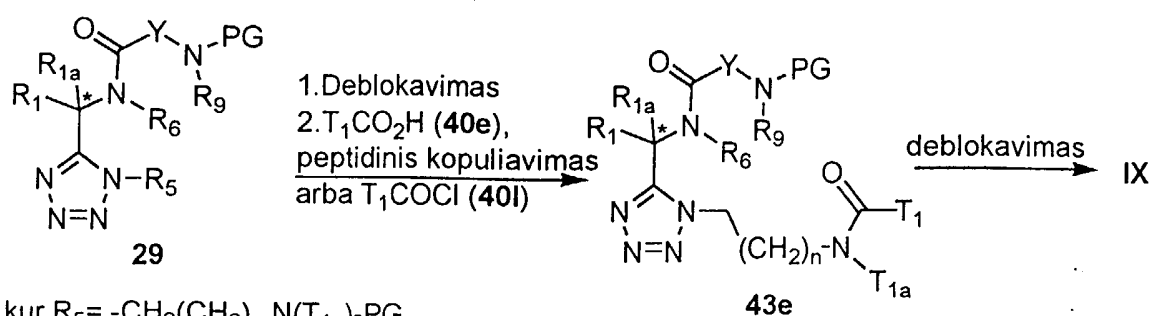
kur $R_5 = -CH_2(CH_2)_nCO_2R_x$
 $n=0-4$



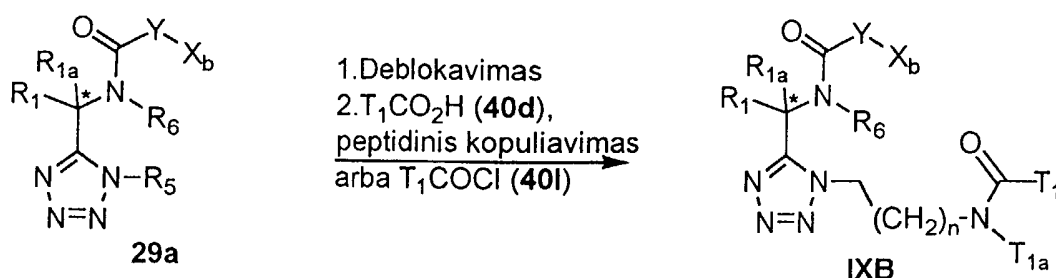
arba



3e schema



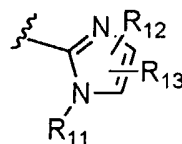
kur $R_5 = -CH_2(CH_2)_n-N(T_{1a})-PG_x$
 $n=0-4$, PG_x = blokuojanti grupė



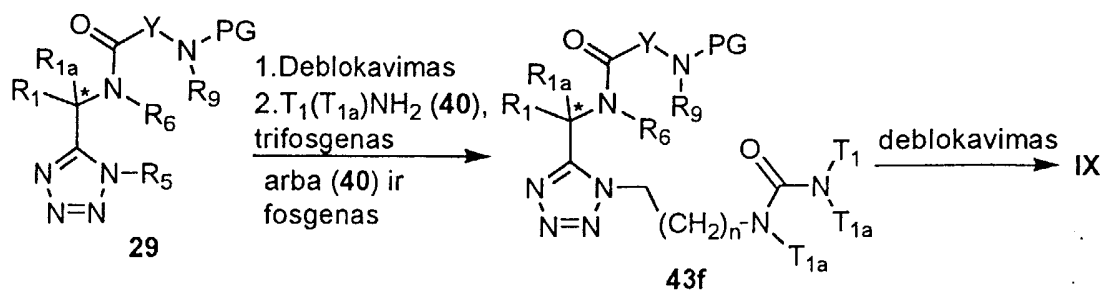
kur $R_5 = -CH_2(CH_2)_n-N(T_{1a})-PG_x$
 $n=0-4$, PG_x = blokuojanti grupė

$X_b = \begin{cases} R_9 \\ -N-R_{10} \end{cases}$ kur R_9 ir R_{10} nėra vandenilis

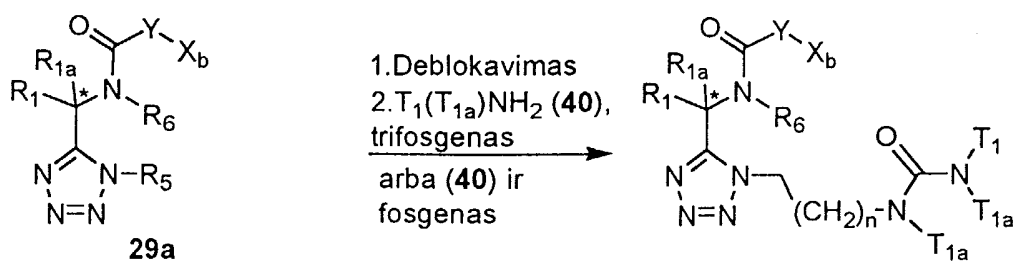
arba



3f schema



kur $R_5 = -CH_2(CH_2)_n-N(T_{1a})-PG_x$
 $n=0-4$, PG_x = blokuojanti grupė

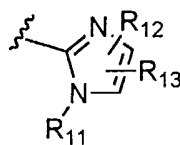


kur $R_5 = -CH_2(CH_2)_n-N(T_{1a})-PG_x$
 $n=0-4$, PG_x = blokuojanti grupė

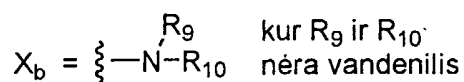
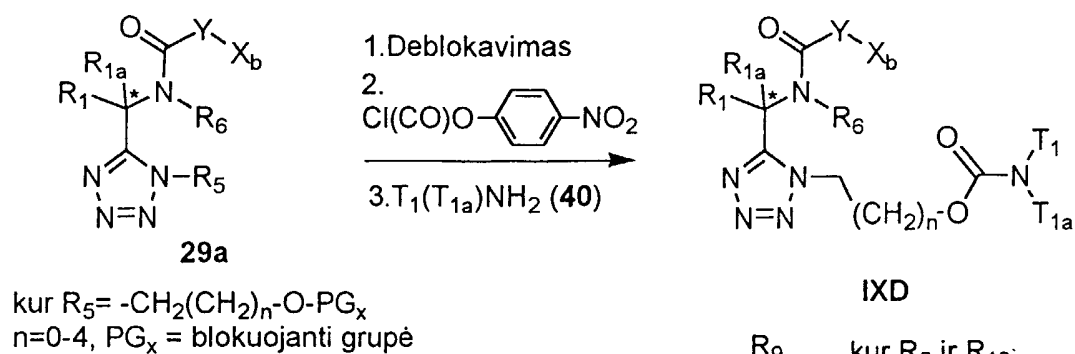
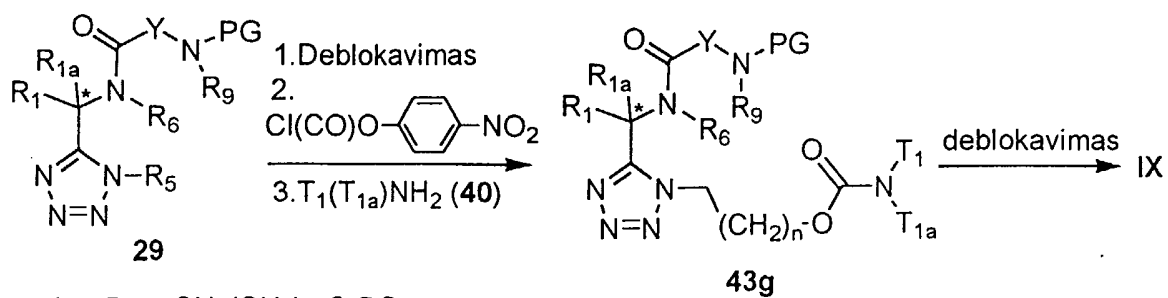
IXC

$X_b = \begin{cases} R_9 \\ -N-R_{10} \end{cases}$ kur R_9 ir R_{10} nėra vandenilis

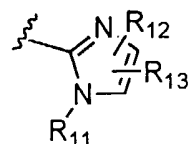
arba



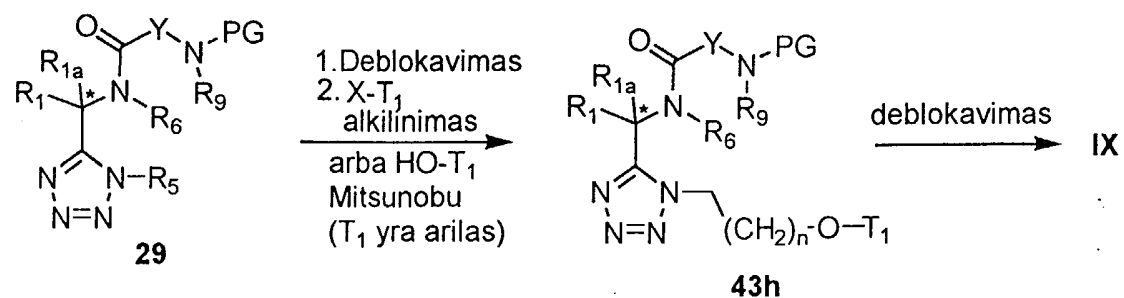
3g schema



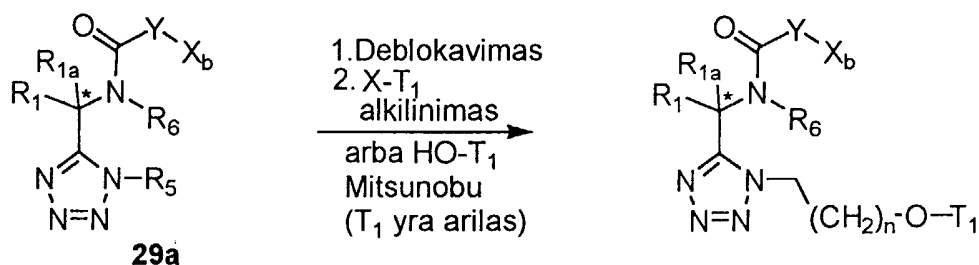
arba



3h schema



kur $R_5 = -CH_2(CH_2)_n-O-PG_x$
 $n=0-4$, PG_x = blokuojanti grupė

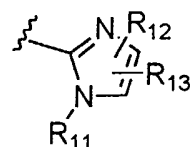


kur $R_5 = -CH_2(CH_2)_n-O-PG_x$
 $n=0-4$, PG_x = blokuojanti grupė

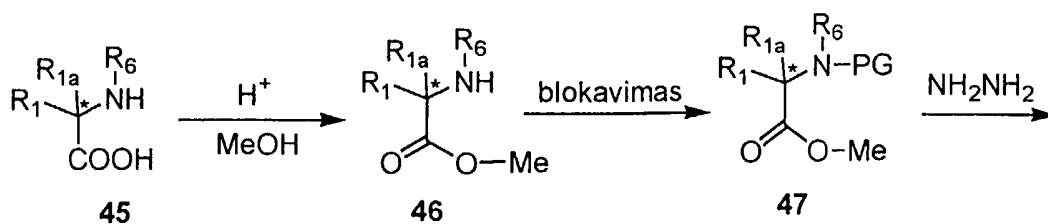
IXE

$X_b = \begin{cases} R_9 \\ -N-R_{10} \end{cases}$ kur R_9 ir R_{10} nėra vandenilis

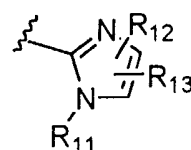
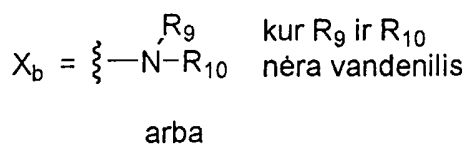
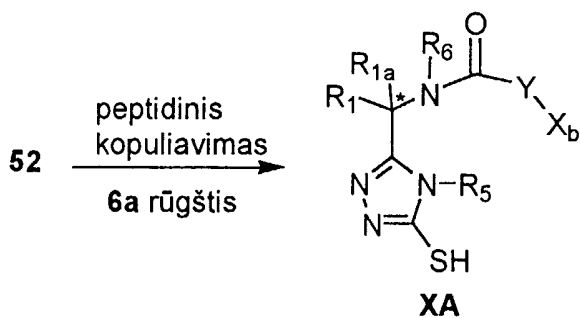
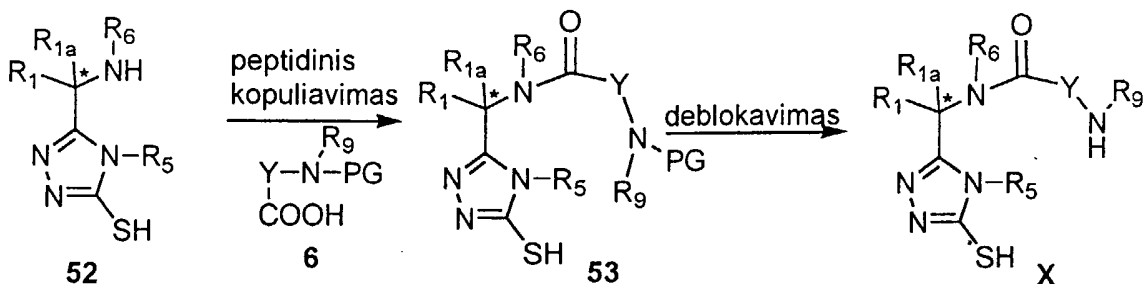
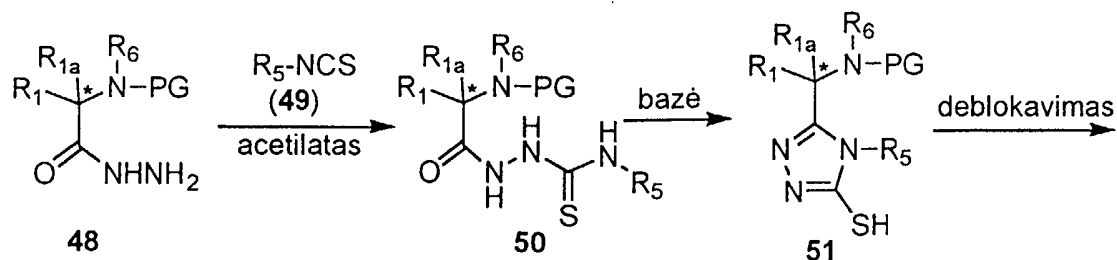
arba



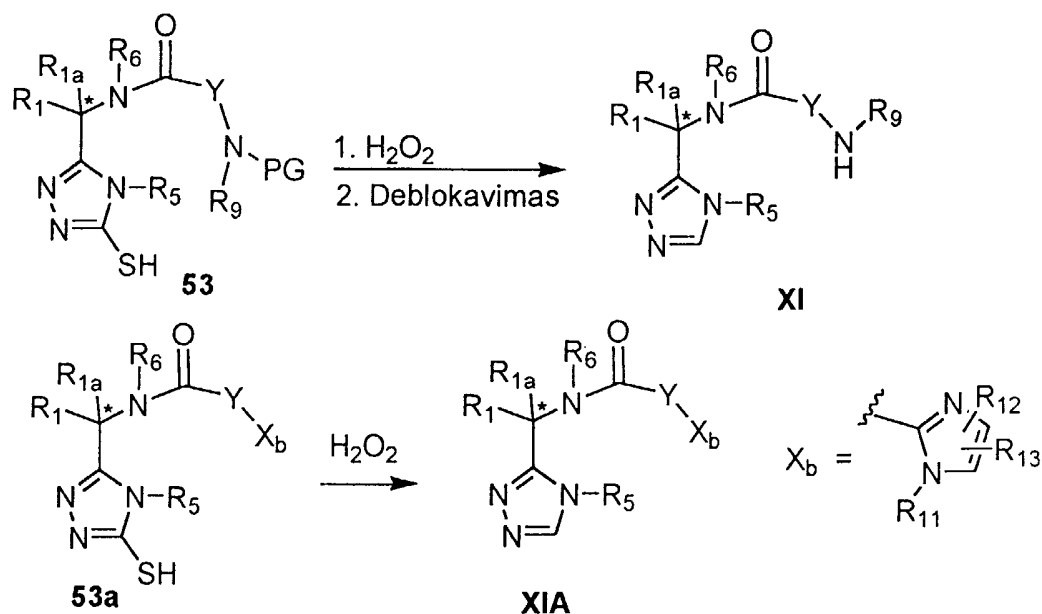
4 schema: Triazolai



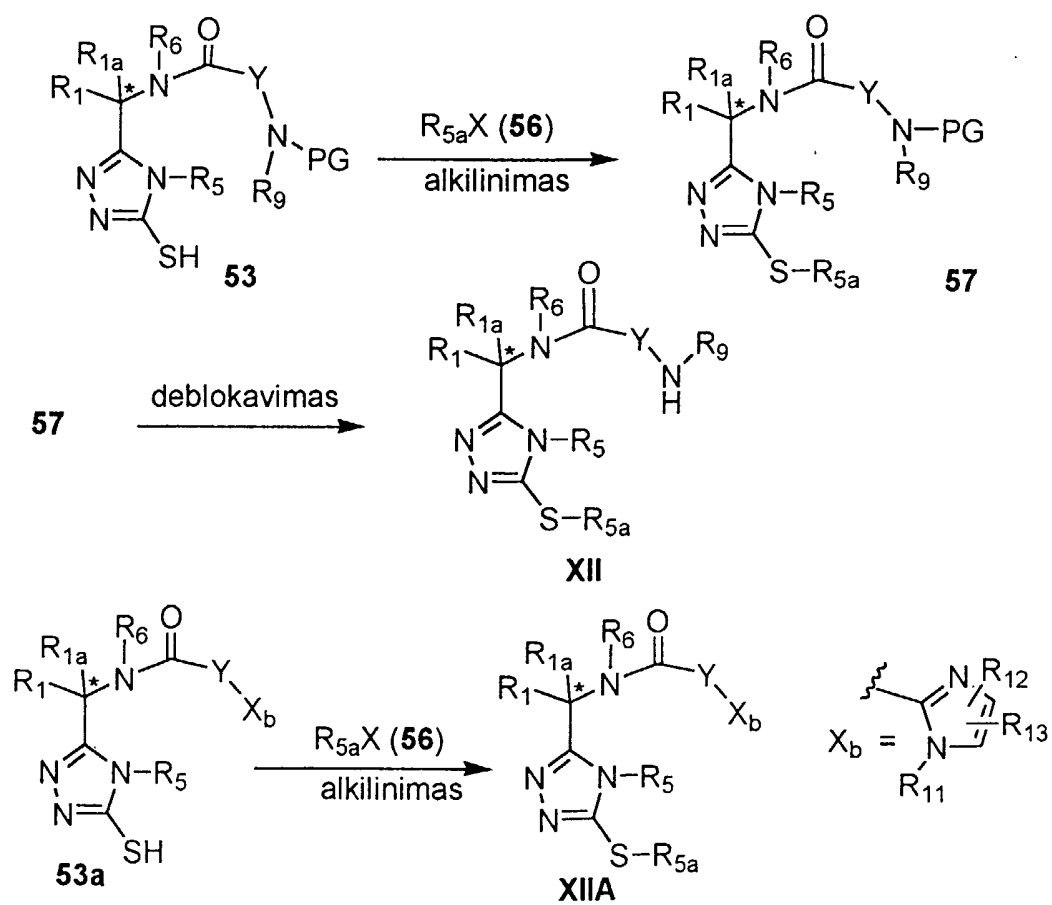
45 gali būti bet kokia
gamtinė arba negamtinė
 α -aminorūgštis



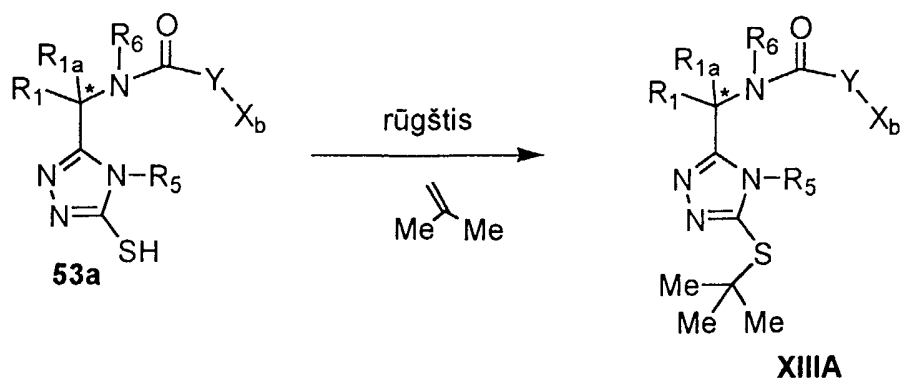
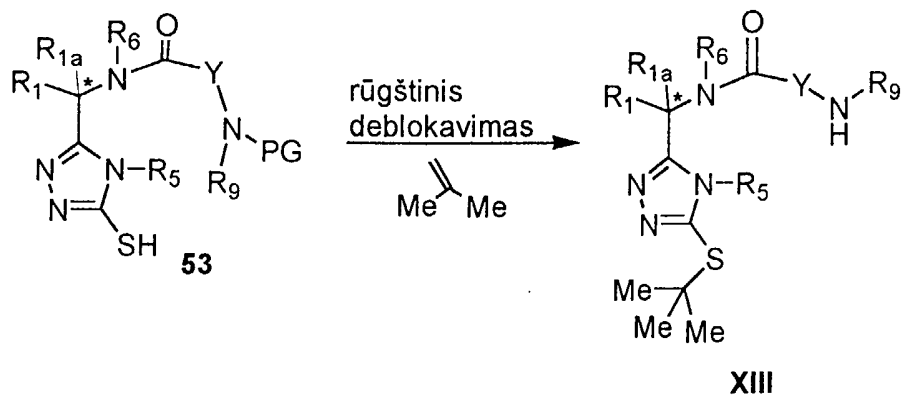
4a schema



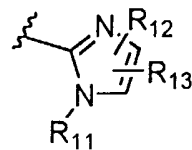
4b schema



4c schema

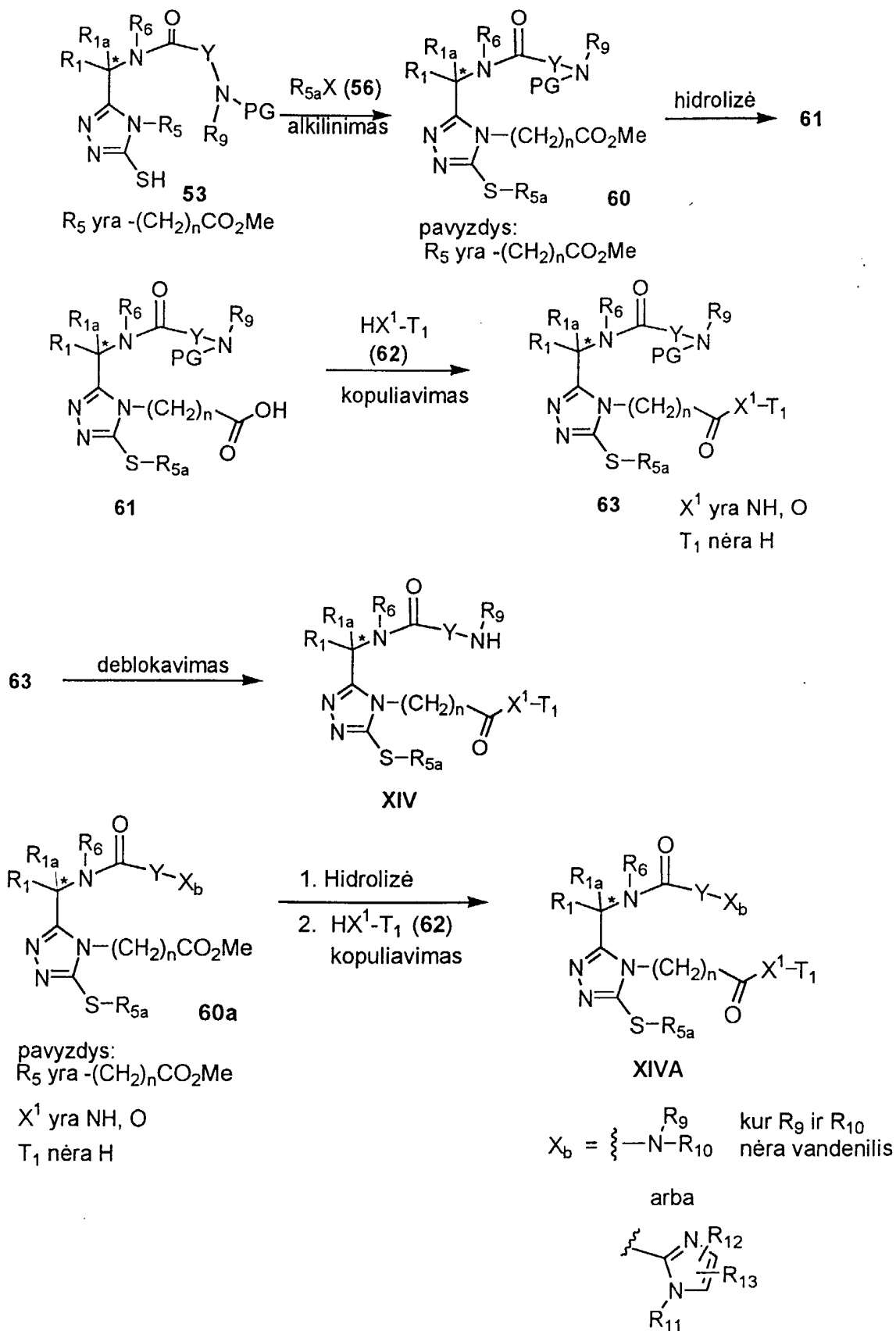


$X_b = \begin{cases} \text{---}N(R_9)R_{10} \\ \text{---}N(R_9)R_{10} \end{cases}$ kur R_9 ir R_{10} nėra vandenilis arba

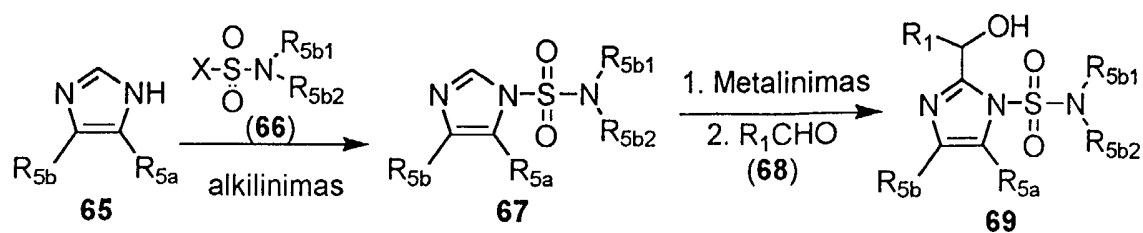


4d schema

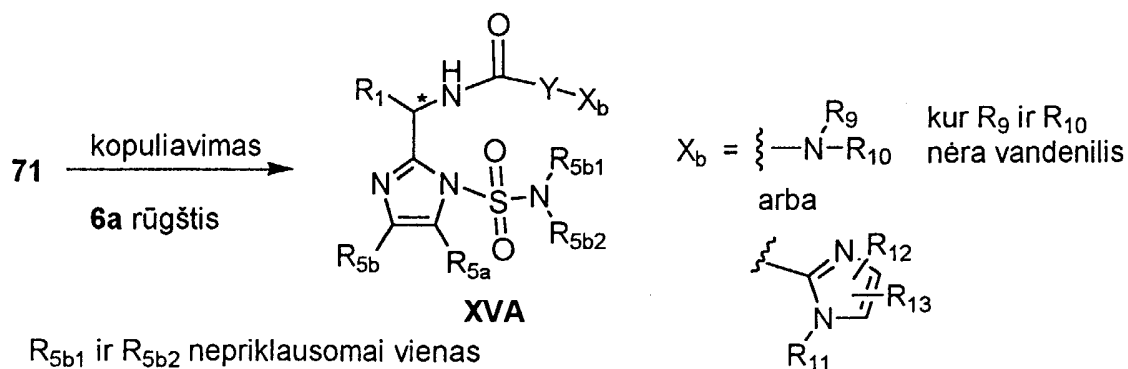
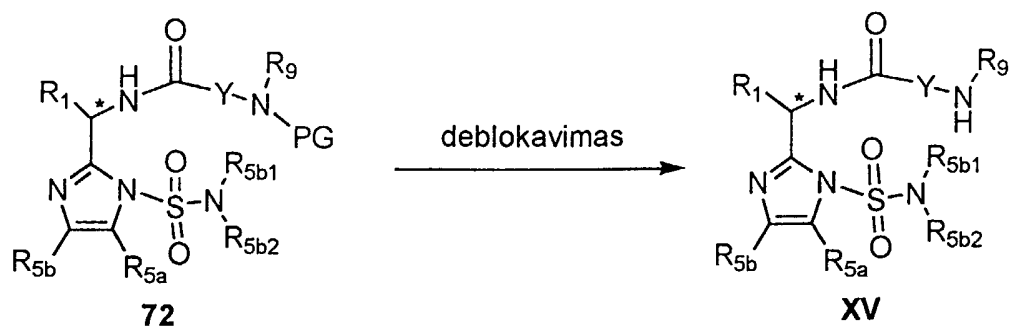
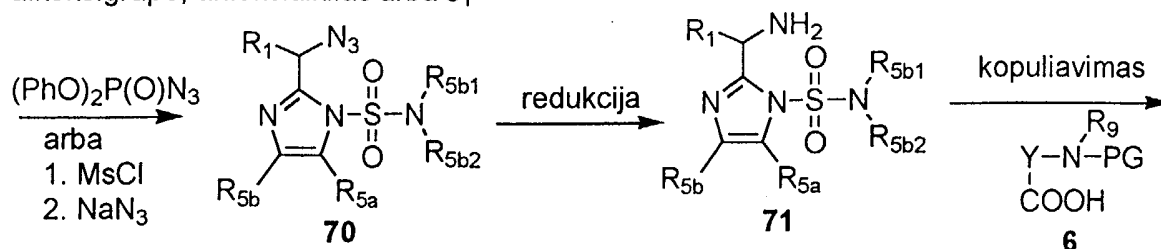
LT 4958 B



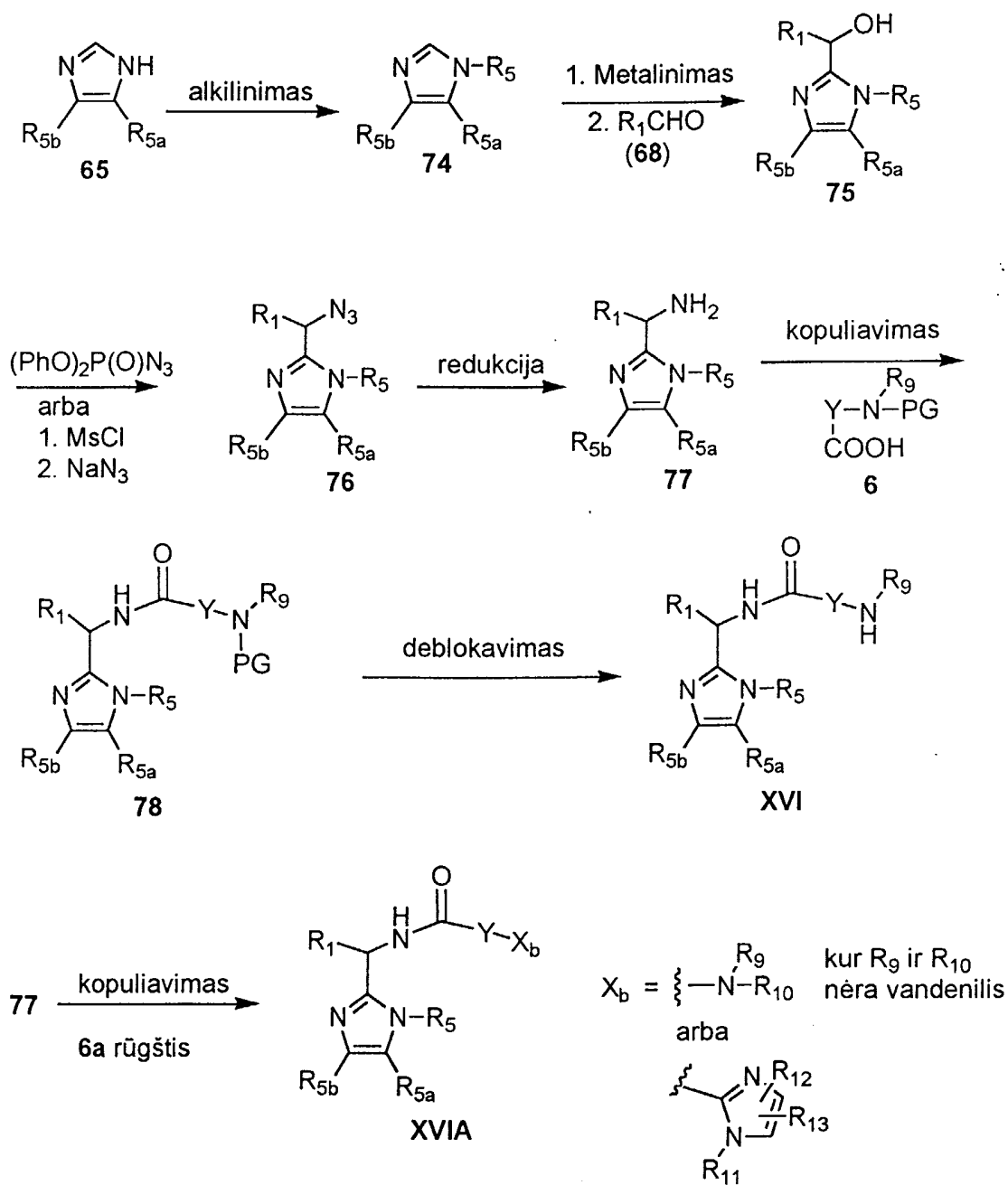
5 schema: Imidazolai



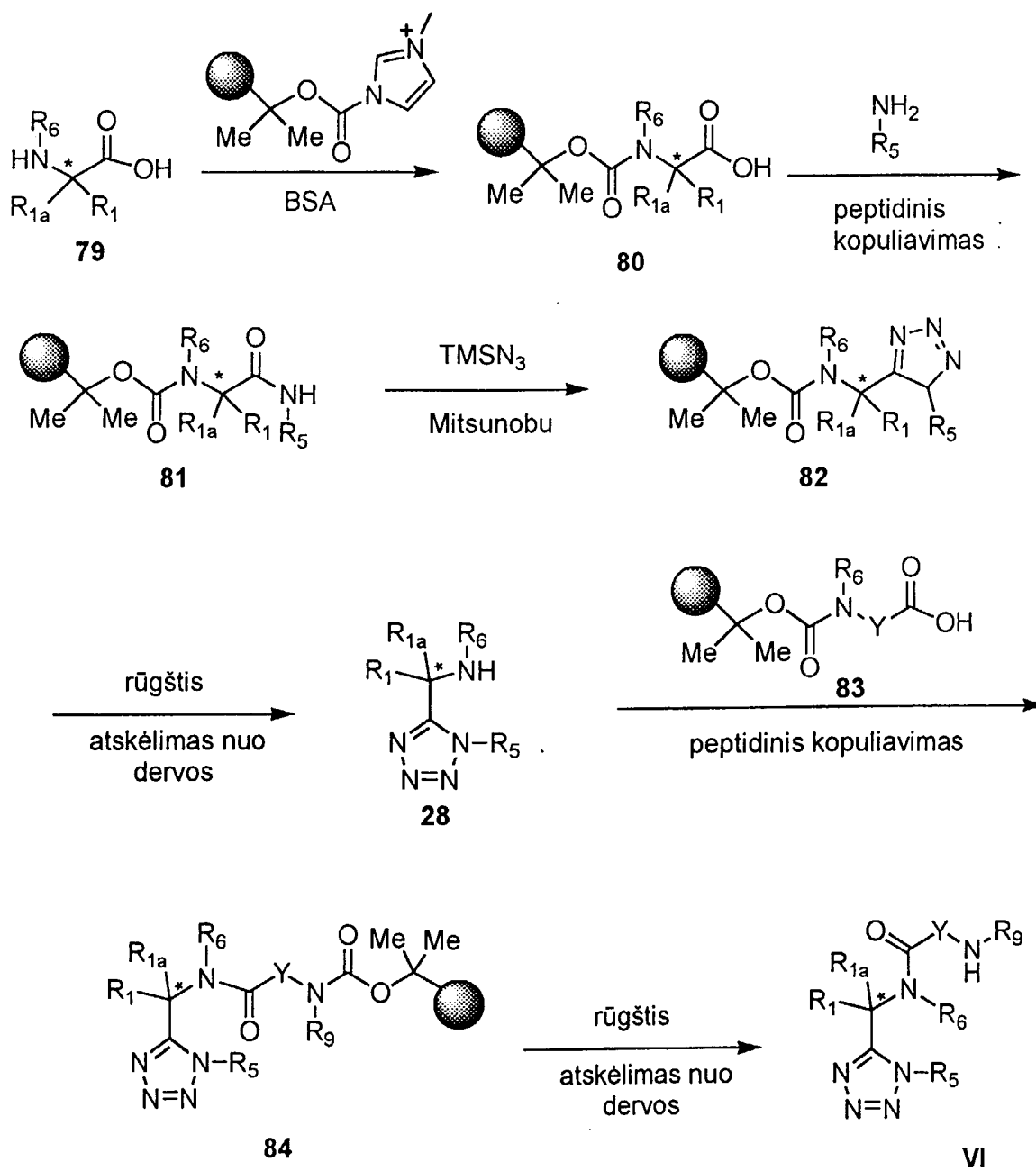
R₄ ir R_{4a} nepriklausomai vienas nuo kito yra H, halogenas, alkilas, arilas, alkoksigrupė, ariloksialkilas arba J₁



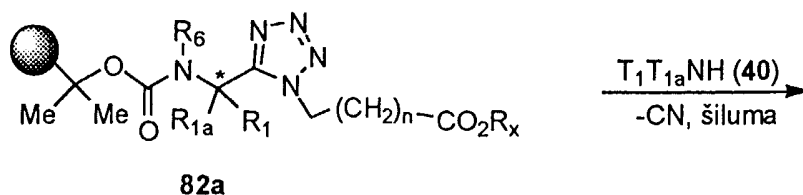
R_{5b1} ir R_{5b2} nepriklausomai vienas nuo kito yra alkilas arba arilas



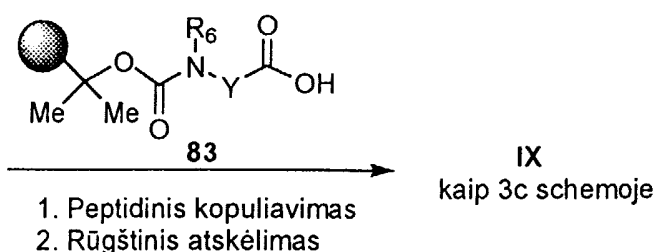
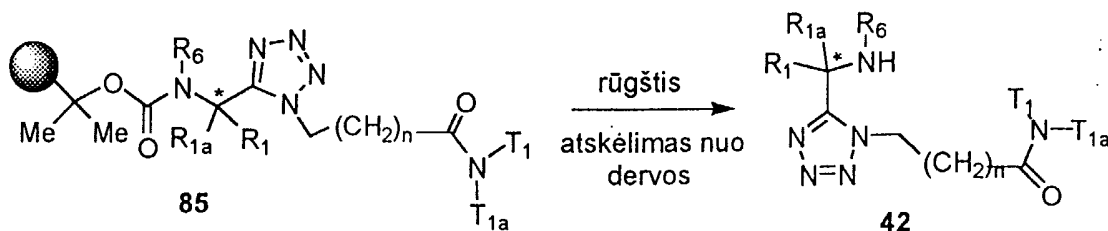
6 schema:



Kitu atveju, kai R_5 yra $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2R_x$



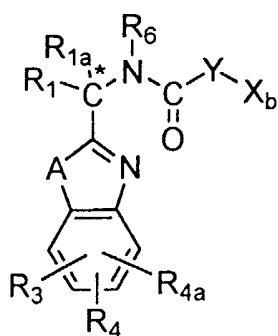
R_x yra alkilas, alkarilas, alkenilas
n yra 0-4



Čia aprašytos sąlygos kiekvienos bendrųjų sintexės schemų stadijos vykdymui yra įprastos ir jas galima keisti plačiose ribose. Jos yra pateiktos tik iliustraciniais tikslais ir neturi būti laikomos apribojančiomis išradimą.

Galutiniai junginiai gali būti lengvai išgryninti perkristalinant, chromatografuojant per silikagelį arba atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu. Tais atvejais, kai yra naudojama atvirkštinių fazių preparatinė HPLC, yra naudojamas tirpiklio A (10 % MeOH/90 % H_2O /0,2 % TFA) ir tirpiklio B (90 % MeOH/10 % H_2O /0,2 % TFA) mišinys.

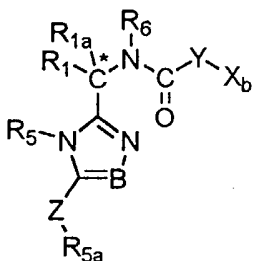
Tinkamiausiais šio išradimo I formulės junginiais yra tokios struktūros junginiai, kuriuose X_a yra toks:



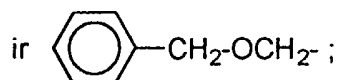
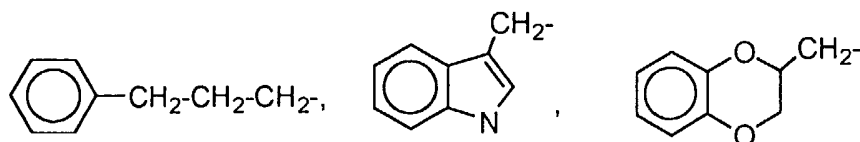
IB



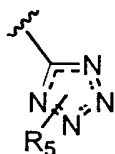
IC



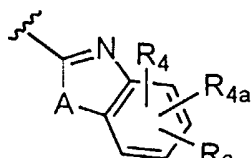
Tinkamiausiais šio išradimo I struktūros junginiais yra tie, kuriuose R_1 yra arilalkilas, arilalkiloksialkilas, ariloksialkilas, cikloheteroalkilalkilas, heteroarilalkilas, pavyzdžiui,



R_{1a} yra H arba alkilas;

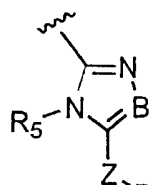


ir (1) X_a yra , kur R_5 yra alkilas, alkenilas arba heteroariloksialkilas, ir kiekviename iš jų kaip pakaitas yra J_1 , o J_1 yra $-(CH_2)_vOC(O)N(T_{1a})(T_1)$, $-(CH_2)_vCN$ arba heteroarilas, arba



(2) X_a yra , kur A yra NH, R_4 ir R_{4a} yra H, o R_3 yra J_1 ;

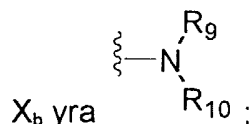
arba



(3) X_a yra
alkilas, arba arilalkilas, ir kiekviename jų, kaip pakaitai, yra 1-3 J_1 ; R_5 yra
alkilas, galintis turėti pakaitą J_1 ;

R_6 yra H;

Y yra $\xi - X_c - (CH_2)_x - \underset{R_{7a}}{\overset{R_7}{C}} - (CH_2)_y - \xi$, kur x ir y yra 0, X_c yra jungtis, o
 R_7 ir R_{7a} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas;



R_{8j} yra hidroksilas arba $-OC(O)R_{8k}$, kur R_{8k} yra alkilas arba arilas;

R_9 ir R_{10} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H ir pakaitų turintis
alkilas, kur pakaitais gali būti 1 arba 2 hidroksilai;

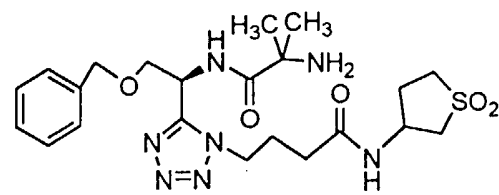
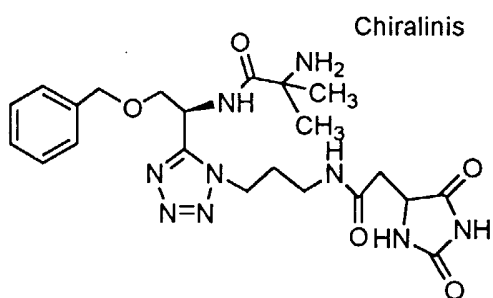
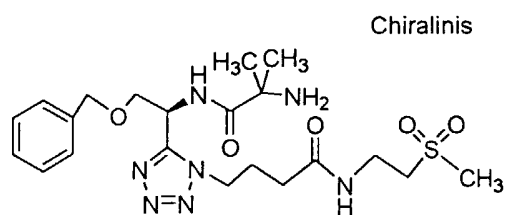
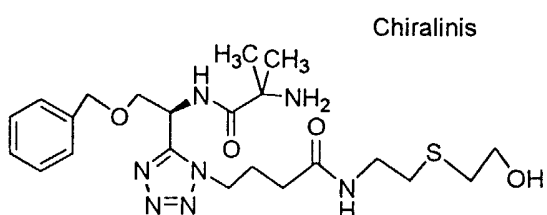
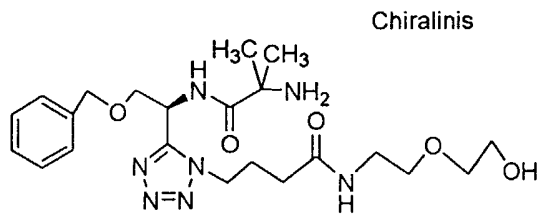
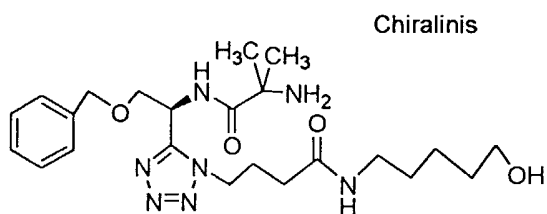
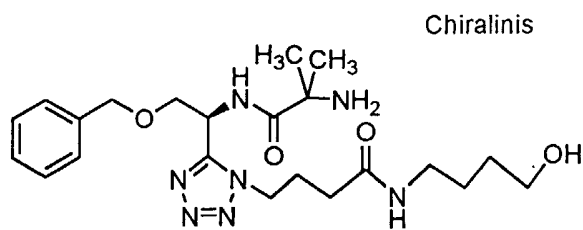
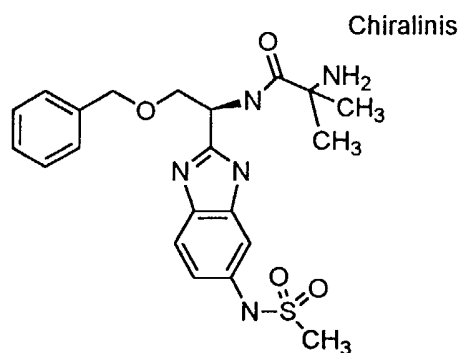
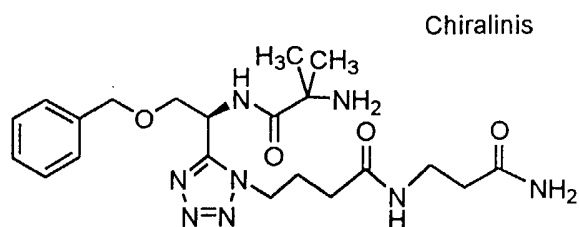
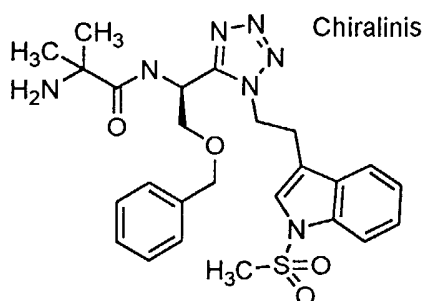
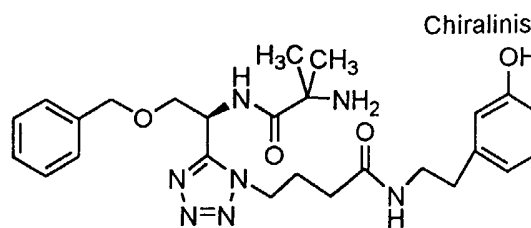
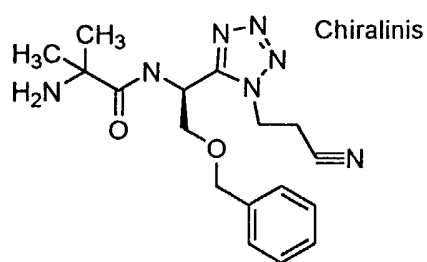
J_1 yra $-(CH_2)_vCN$, $-(CH_2)_vN(T_{1a})SO_2T_1$, $-(CH_2)_vC(O)N(T_{1a})T_1$,
 $-(CH_2)_vN(T_{1a})C(O)T_1$, $-(CH_2)_vOC(O)N(T_{1a})T_1$, $-(CH_2)_vN(T_{1a})C(O)N(T_{1b})T_1$ arba
heteroarilas, kur v yra 0-4;

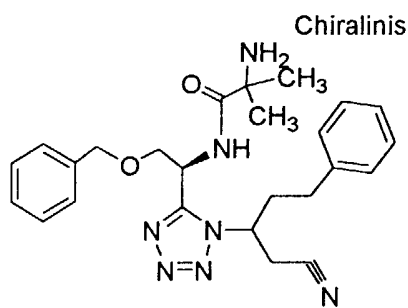
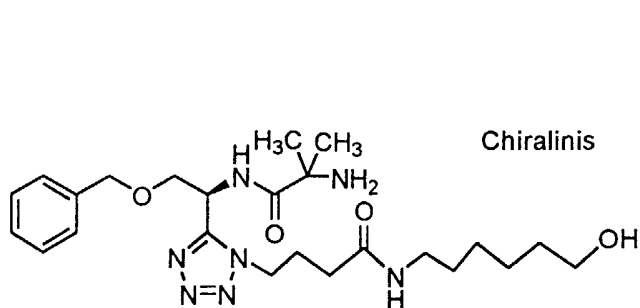
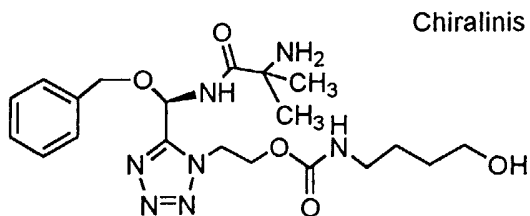
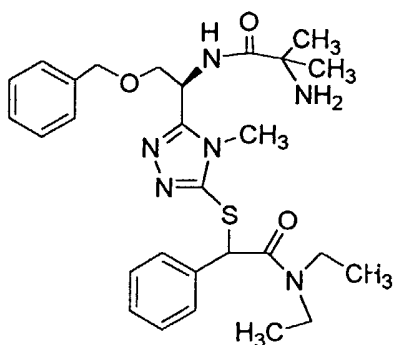
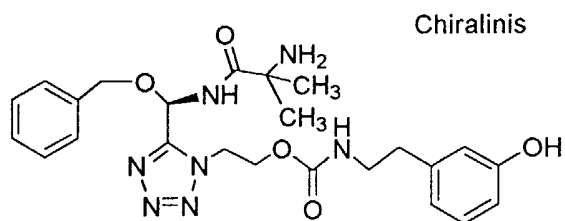
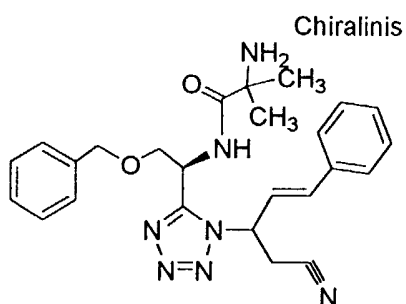
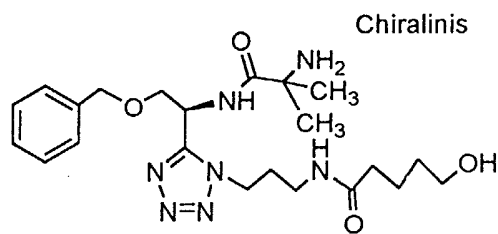
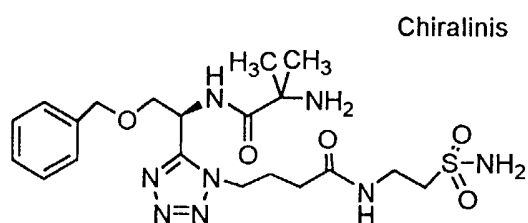
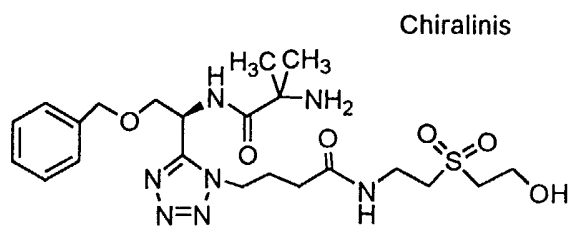
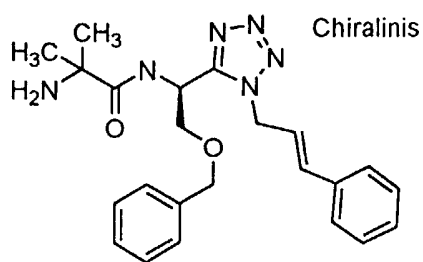
T_1 , T_{1a} ir T_{1b} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas, žemesnysis
alkiltioalkilas, alkoksialkilas, arilas, arilalkilas, heteroarilalkilas,
cikloheteroalkilas arba cikloalkilas, ir kiekviename iš jų kaip pakaitai gali būti
 $-OC(O)R_{8f}$,

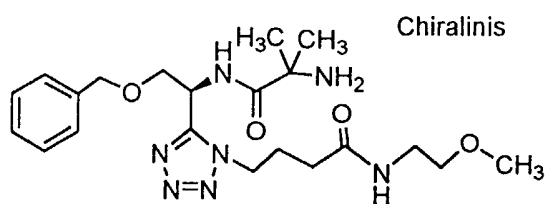
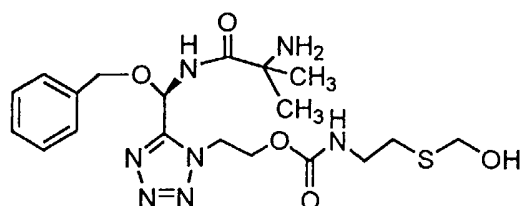
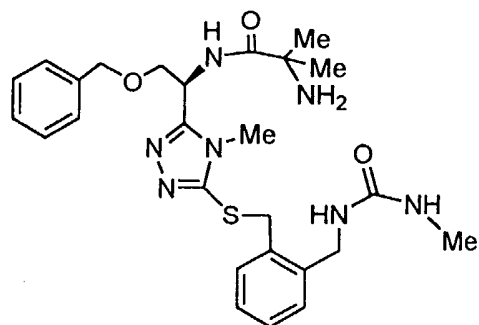
$-C(O)NR_8R_{8a}$, $-(CH_2)_sOH$, kur s yra 0-2, $-SO_2NR_8R_{8a}$, $-SO_2R_{14}$ arba
alkoksigrupė; arba T_1 ir T_{1a} arba T_1 ir T_{1b} kartu gali sudaryti $-(CH_2)_wX_e(CH_2)_z-$,
kur X_e yra $C(R_{8m})(R_{8l})$;

R_{14} yra C_1 - C_6 -alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti $-(CH_2)_vOH$, kur v
yra 0-2.

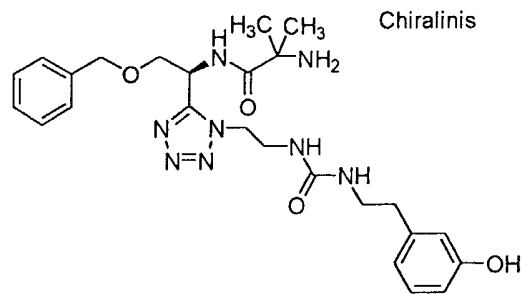
Tinkamiausiais šio išradimo junginiais yra tokie junginiai:



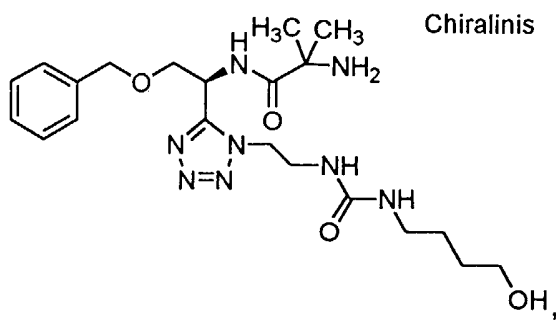




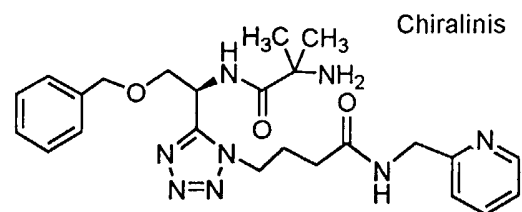
Chiralinis



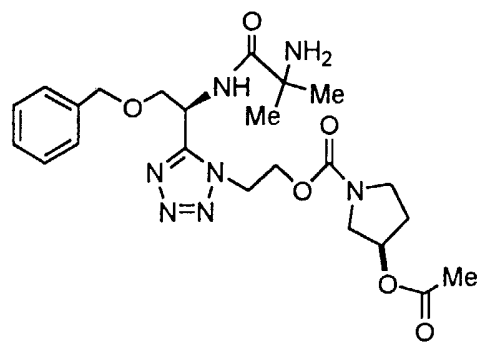
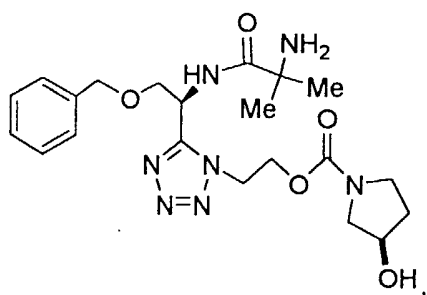
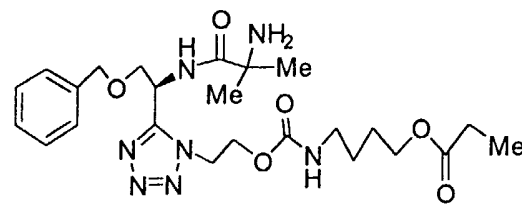
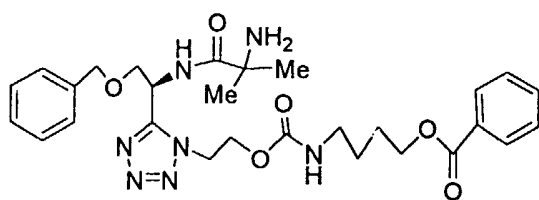
Chiralinis

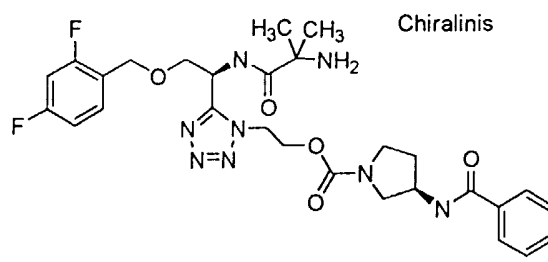
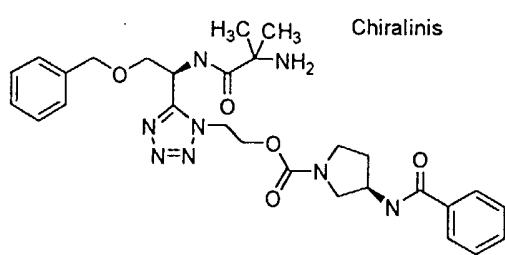
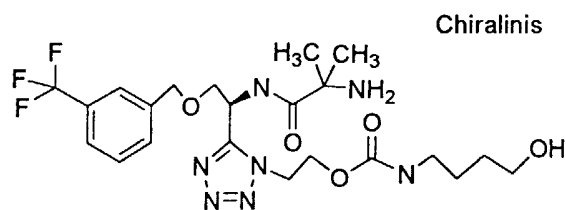
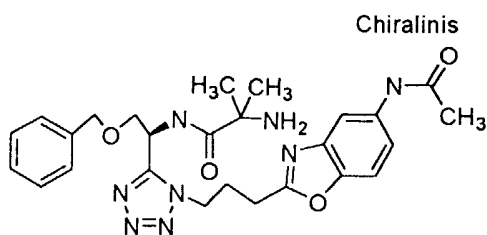
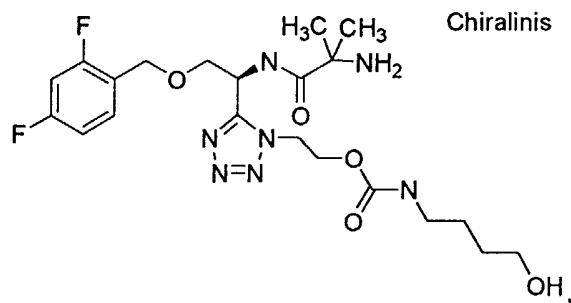
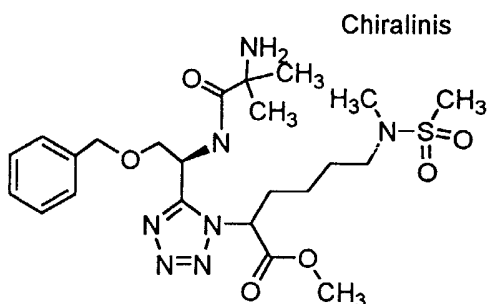
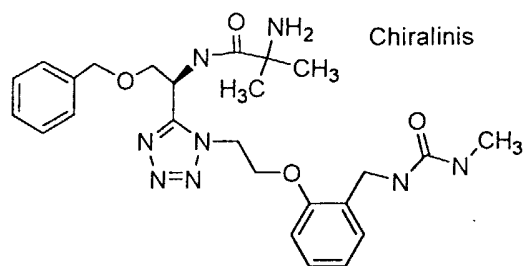
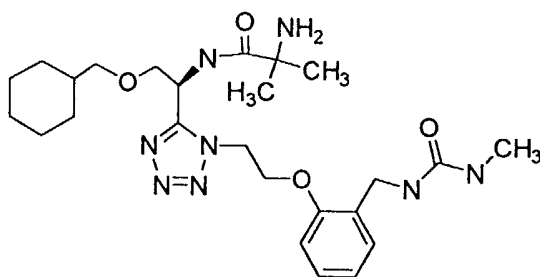
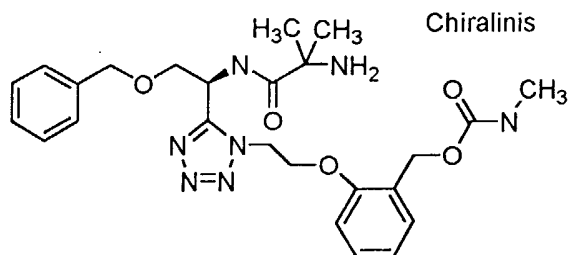
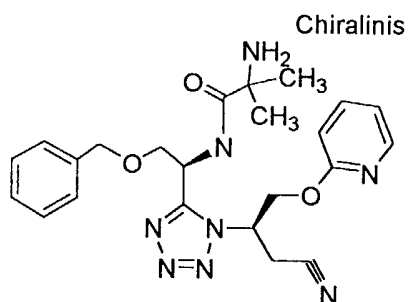
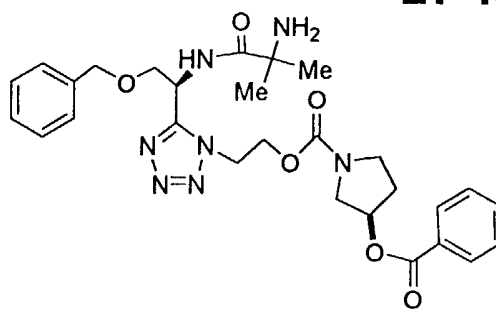
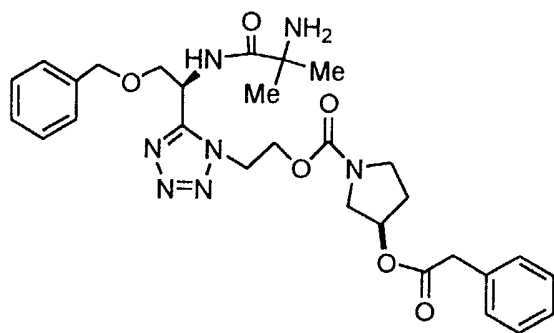


Chiralinis

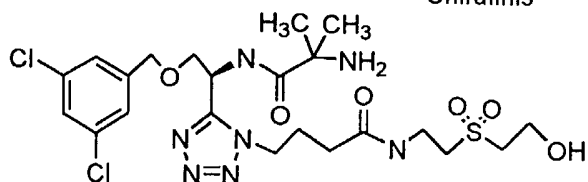


Chiralinis

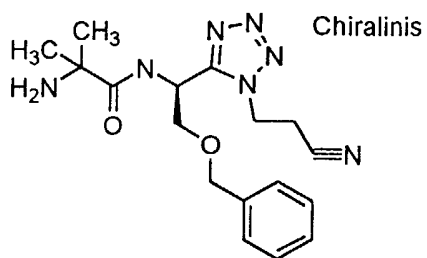




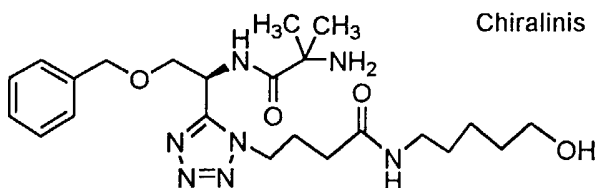
Chiralinis



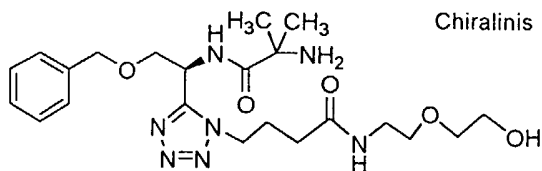
Dar tinkamesni šio išradimo junginiai yra tokie:



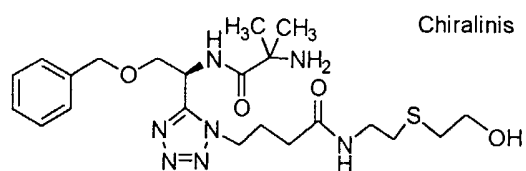
Chiralinis



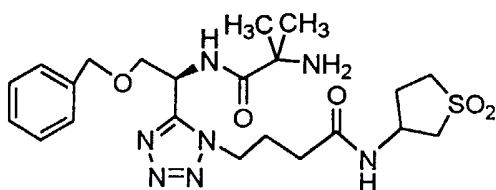
Chiralinis



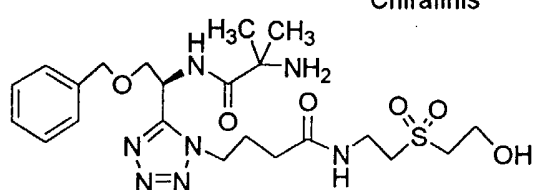
Chiralinis



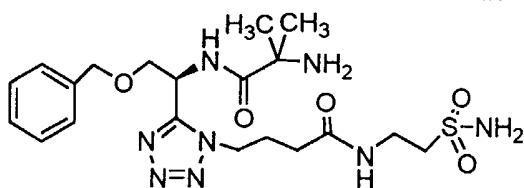
Chiralinis



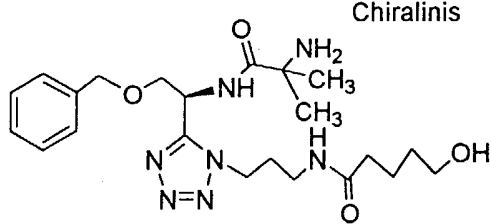
Chiralinis



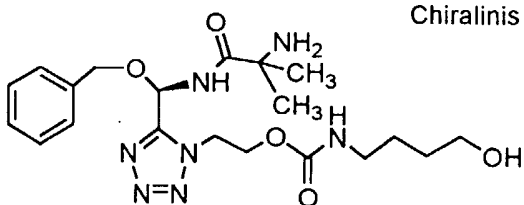
Chiralinis

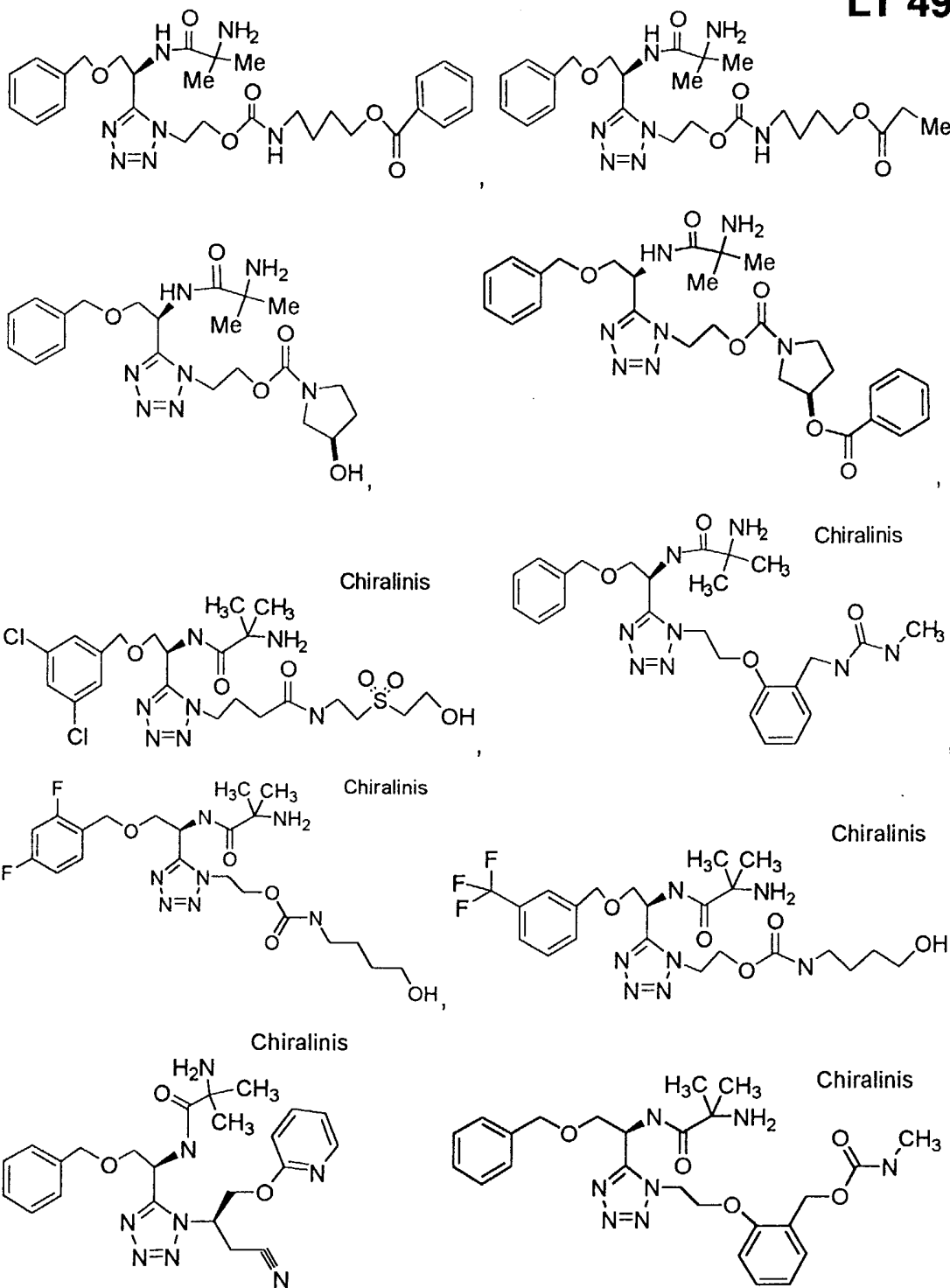


Chiralinis



Chiralinis





Augimo hormoną atpalaiduojantys I formulės junginiai gali būti skiriami gyvūnams, įskaitant žmogų, augimo hormonui atpalaiduoti *in vivo*. Pavyzdžiui, junginiai gali būti duodami komerciškai svarbiems gyvuliams, tokiems kaip kiaulės, galvijai, avys ir pan., jų augimo greičio ir apimties padidimui ir tokių gyvūnų pieno kiekio padidimui.

[šio išradimo sferą patenka farmacinės kompozicijos, kuriose, kaip veiklusis ingredientas, yra bent vienas I formulės junginys derinyje su farmaciniu nešikliu arba skiedikliu. Jeigu pageidaujama, šios farmacinės kompozicijos veiklusis ingredientas, apart bent vieno I formulės junginio, gali būti augimą skatinantis agentas arba kita kompozicija, kuri turi kitokį aktyvumą, pvz. antibiotikas arba kita farmaciškai veikli medžiaga.

Augimą skatinantys agentai yra, bet jais neapsiribojama, TRH, dietilstilbestrolis, teofilinas, enkefalinas, E serijos prostaglandinai, JAV patente Nr. 3,239,345 aprašyti junginiai, pvz. zeranolis, ir JAV patente Nr. 4,036,979 aprašyti junginiai, pvz. sulbenoksas, arba JAV patente Nr. 4,411,890 aprašyti peptidai.

Dar kitas aprašytų šio išradimo I formulės junginių panaudojimas yra derinyje su kitais augimo hormono sekreciją skatinančiais agentais, tokiais kaip GHRP-6, GHRP-1, aprašytais JAV patente Nr. 4,411,890 ir WO 89/07110 ir WO 89/07111 publikacijose, ir B-HT920 arba augimo hormoną atpalaiduojančiu faktoriumi ir jo analogais, arba augimo hormonu ir jo analogais, arba somatomedininiais preparatais, įskaitant IGF-1 ir IGF-2. Dar kitas aprašytų šio išradimo I formulės junginių panaudojimas yra derinyje su paratiroidiniu hormonu arba bisfosfonatu, kaip antai MK-217 (alendronatu) osteoporozės gydymui.

Dar kitas aprašytų I formulės junginių panaudojimas yra derinyje su estrogenų, testosteronu, selektyviu estrogeno receptoriaus moduliatoriumi, tokiu kaip tamoksifenas arba raloksifenas, arba selektyviu androgeno receptoriaus moduliatoriumi, tokiu kaip aprašytas Edwards, J.P. et al., *Biomed. Chem. Let.*, 9, 1003-1008 (1999) ir Hamann, L.G. et al., *J. Med. Chem.*, 42, 210-212 (1999), metabolinio sindromo aspektų gydymui, pagyvenusių žmonių raumenų jėgos ir funkcijos palaikymui, pagyvenusių žmonių silpnumo prevencijai arba sugrąžinimui į pradinę būklę, raumens masės ir raumens jėgos padidinimo stimuliavimui, baltymų katabolinio atsako po sunkios operacijos arba traumos sumažinimui; išsekimo ir baltymų nuostolių dėl chroniškų susirgimų, tokių kaip vėžys arba AIDS, sumažinimui, raumens judrumo padidinimui ir odos storio palaikymui.

Specialistams yra gerai žinoma, kad augimo hormono potencialūs panaudojimo atvejai yra labai įvairūs ir labai platūs. Taigi, šio išradimo junginių įvedimas endogeninio augimo hormono atpalaidavimo stimuliavimo tikslams gali turėti tuos pačius efektus arba panaudojimo atvejus kaip ir pats augimo hormonas. Šie įvairūs augimo hormono panaudojimo atvejai gali būti apibendrinti taip: augimo hormono atpalaidavimo stimuliavimas pagyvenusiems žmonėms; raumenų jėgos ir funkcijos palaikymas pagyvenusiems žmonėms, pagyvenusių žmonių silpnumo prevencija arba sugrąžinimas į pradinę būklę, gliukokortikoidų katabolinio šalutinio poveikio prevencija, osteoporozės gydymas, raumens masės ir raumens jėgos stimuliavimas ir padidinimas, imuninės sistemos stimuliavimas, žaizdų gijimo pagreitinimas, lūžusio kaulo atsistatymo pagreitinimas, inkstų pakenkimo arba nepakankamumo, sukeliančio augimo sulėtėjimą, gydymas, fiziologinio žemaūgiškumo, įskaitant augimo hormono deficitą turinčius vaikus, gydymas, žemaūgiškumo, susijusio su chroniškėmis ligomis, gydymas, nutukimo ir su nutukimu susijusio augimo sulėtėjimo gydymas, susijusio su Praderio-Willis'o sindromu ir Turner'o sindromu augimo sulėtėjimo gydymas; apdegusių pacientų išgijimo pagreitinimas ir hospitalizacijos laiko sumažinimas; augimo gimdoje sulėtėjimo, skeleto displazijos, hiperkortizolizmo ir Kušingo sindromo gydymas; augimo hormono pulsuojančio atpalaidavimo indukcija; augimo hormono pakeitimas stresą patyrusiems pacientams; osteochondrodisplazijų, Noonan'o sindromo, šizofrenijos, depresijos, Alchaimerio ligos, sulėtėjusio žaizdų gijimo ir psichosocialinio neprisitaikymo gydymas; plaučių funkcijos sutrikimo ir ventiliacinio priklausomumo gydymas; baltymų katabolinio atsako po sunkios operacijos arba traumos sumažinimas; išsekimo ir baltymų nuostolių dėl chroniškos ligos, tokios kaip vėžys arba AIDS, sumažinimas; hiperinsulinemijos, įskaitant nesidioblastozę, gydymas; pagalbinis gydymas ovuliacijai sukelti; timinio vystymosi stimuliavimas ir timinės funkcijos susijusių su amžiumi nukrypimų prevencija; imunodeficitinių pacientų gydymas; raumenų judrumo pagerinimas, odos storio, metabolinės homeostazės, silpnų pagyvenusių žmonių inkstų homeostazės išlaikymas; osteoblastų, kaulų performavimo ir kremzlių augimo stimuliavimas; bandos

gyvūnų imuninės sistemos stimuliavimas ir bandos gyvūnų senėjimo sutrikimų gydymas; naminių gyvulių augimo skatinimas; ir avių vilnų augimo stimuliavimas.

Be to, naudojant šio išradimo junginius, gali būti gydomos būklės, ligos ir susirgimai, kolektyviai vadimami "sindromu X" arba metaboliniu sindromu, aprašytu Johannsson J. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-34 (1997).

Šio išradimo junginiai yra agentai, kurie yra augimo hormono sekreciją skatinantys agentai, ir gali būti skiriami įvairiems žinduoliams, kaip anatai beždžionėms, šunims, katėms, žiurkėms, žmonėms ir t.t., kuriems yra reikalingas toks gydymas. Šie agentai gali būti skiriami sisteminiu būdu, tokiu kaip peroralinis arba parenterinis.

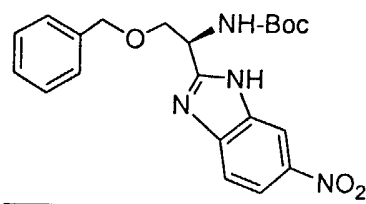
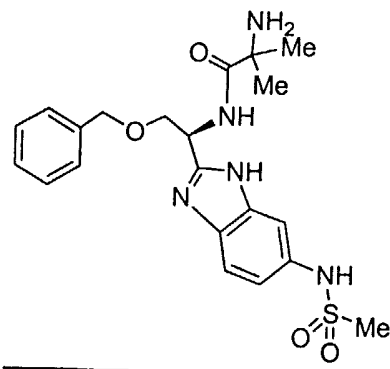
Šio išradimo junginiai gali būti įterpiami į įprastą sisteminę dozuotą formą, tokią kaip tabletė, kapsulė, eleksyras arba injekcijoms skirta vaisto forma. Į aukščiau minėtas dozuotas formas taip pat įeis reikalingas fiziologiškai priimtinas nešiklis, pagalbinė medžiaga, tepalas, buferis, priešbakterinė medžiaga, turį duodantis agentas (toks kaip manitolis), antioksidantai (askorbo rūgštis arba natrio rūgštusis sulfitas) arba panašūs. Tinkamiausios yra peroralinės dozuotos formos, nors gana geros yra ir parenterinės, į nosį įvedamos arba aerozolinės formos.

Skiriama dozė turi būti kruopščiai pritaikyta pagal paciento amžių, masę ir būklę, o taip pat ir vartojimo būdą, dozuotą formą ir režimą bei norimą gauti rezultatą. Bendru atveju, aukščiau aprašytos dozuotos formos gali būti vartojamos nuo maždaug 0,0001 iki maždaug 100 mg/kg kūno masės kiekiais arba nuo maždaug 1 iki maždaug 1000 mg per dieną, geriausia nuo maždaug 5 iki maždaug 500 mg per dieną, kiekiais kaip vienkartinė dozė arba padalinta dozė nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

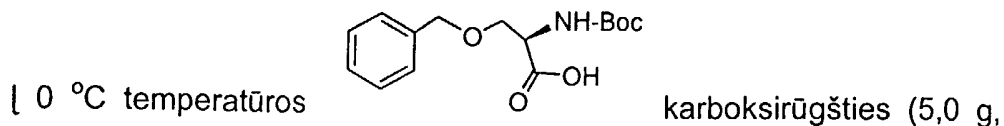
Toliau duodami pavyzdžiai atstovauja tinkamiausius išradimo įgyvendinimo variantus. Jeigu nenurodyta kitaip, visos temperatūros yra °C laipsniais.

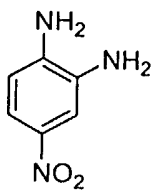
Terminas HPLCa reiškia Shimadzu didelio efektyvumo skysčių chromatografiją (HPLC), naudojant 4 minučių 0-100 % tirpiklio B [MeOH:H₂O:0,2 % H₃PO₄] gradientą su 1 min. sulaikymu, ultravioletinį (UV) detektorių su nustatytu 220 nm bangos ilgiu ir naudojant kolonėlę (4,6 x 50 mm), užpildytą YMC C18 5 mikronų derva. Terminas HPLCb reiškia Shimadzu HPLC, naudojant 4 minučių 0-100 % tirpiklio B [MeOH:H₂O:0,1 % TFA] gradientą su 1 min. sulaikymu, ultravioletinį (UV) detektorių su nustatytu 220 nm bangos ilgiu ir naudojant kolonėlę (4,6 x 50 mm), užpildytą YMC C18 5 mikronų derva. Tirpiklio A (10 % MeOH/90 % H₂O/0,2 % TFA) ir tirpiklio B (90 % MeOH/10 % H₂O/0,2 % TFA) mišinys yra naudojamas preparatinėje atvirkštinių fazių HPLC su automatizuota Shimadzu sistema. Preparatinės kolonėlės užpildytos YMC ODS C18 5 mikronų derva.

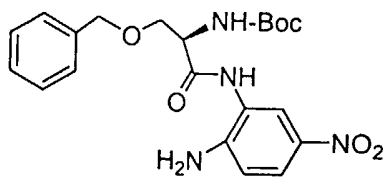
1 pavyzdys



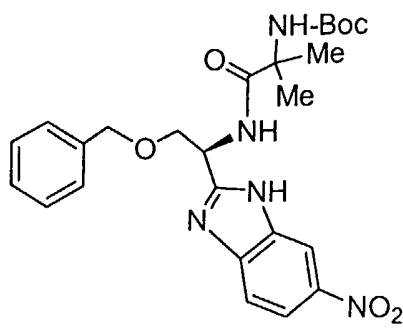
A.




 16,9 mmol, Sigma), dianilino (2,3 g, 15 mmol, Aldich) ir 1-hidroksiazabenzotriazolo (HOAt) (2,5 g, 18 mmol) tirpalą DMF (48 ml) azoto atmosferoje pridedama 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido (EDAC arba EDCI) (3,25 g, 17 mmol), po to diizopropiletilamino (2,95 ml, 17 mmol). Reakcijos mišinys paliekamas lėtai sušilti iki kambario temperatūros per naktį. Po 18 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu. Organinis sluoksnis ekstrahuojamas praskiestu vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu, vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus vakuume

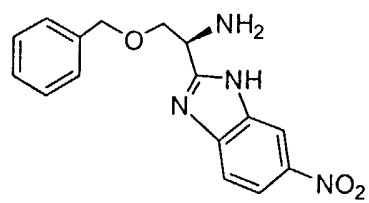

 gaunamas , kuris yra raudonos spalvos alyva (5,47 g), turinti pradinio dianilino (čia vadinamas negrynu junginiu). Aukščiau aprašytas negrynas junginys buvo naudojamas tolimesnėje reakcijoje negrynintas. HPLCb sl = 3,19 min.

Dalis aukščiau aprašyto negryno junginio (1,25 g, $\leq 2,9$ mmol) ištirpinama acto rūgštyje (45 ml) ir kaitinama 69 °C temperatūroje 4,5 val. Pamašius kambario temperatūroje per naktį, lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir gaunamas negrynas norimas junginys raudonos spalvos alyvos formoje, kuris gali būti naudojamas negrynintas. Kitu atveju, ši raudona alyva ištirpinama etilacetate, ir organiniai sluoksniai ekstrahuojami tris kartus 1N vandeniniu vandenilio chloridu, vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu, ir sukonzentravus vakuume gaunamas grynas norimas junginys (0,92 g), kuris yra tamsios spalvos alyvingos putos. HPLCa sl = 3,99 min.



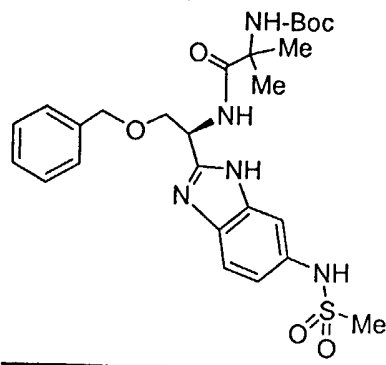
B.

Negrynas A dalies junginys (≤ 450 mg, $\leq 1,04$ mmol) veikiamas vandenilio chlorido tirpalu dioksane (6 ml, 4N), ir po 45 min. iš tirpalo iškrenta ruda kieta medžiaga. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir po 2 val. gaunama tamsios spalvos kieta medžiaga. Ši liekana trinama tris kartus su



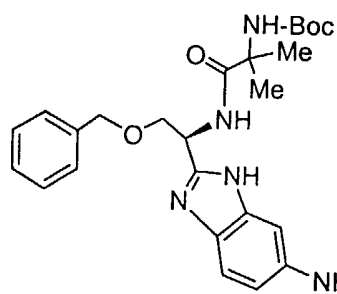
karštu etilacetatu ir gaunamas negrynas junginys kuris yra ruda kieta medžiaga (338 mg). Šis negrynas junginys naudojamas tolimesnėje reakcijoje negrynintas. HPLCa sl = 2,93 min.

[0 °C temperatūros Boc-metilalanino karboksirūgštis (256 mg, 1,26 mmol, Aldrich), aukščiau aprašyto negryno junginio (338 mg, $\leq 0,97$ mmol) ir HOAt (207 mg, 1,52 mmol) tirpalą DMF (5 ml) azoto atmosferoje pridedama EDAC (245 mg, 1,28 mmol), o po to diizopropiletilamino (0,39 ml, 2,25 mmol). Reakcijos mišinys paliekamas lėtai sušilti iki kambario temperatūros per naktį. Po 18 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu. Organinis sluoksnis ekstrahuojamas praskiestu vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu, 1N vandenilio chloridu, vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu, ir sukonzentravus vakuume gaunama tamsios spalvos alyva (564 mg). Ši negryna liekana sumaišoma su medžiaga iš kitos reakcijos (0,10 mmol) ir gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (SiO_2 , 40 g), eliuuojant 3,5 % metanoliu/dichlormetane; gaunamas norimas junginys, kuris yra oranžinės spalvos alyva (305 mg). HPLCb sl = 4,20 min; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 499 (M+H).



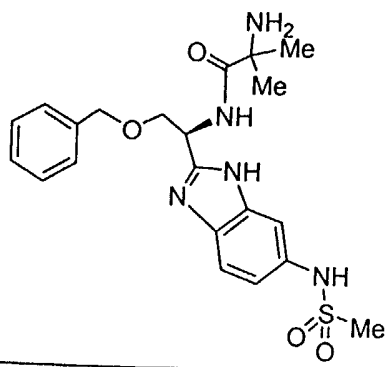
C.

B dalies junginio (100 mg, 0,2 mmol) tirpalas metanolyje (2 ml), turintis 10 % paladžio ant anglies (15 mg), prapučiamas vandeniliu ir maišomas vandenilio atmosferoje (iš baliono) 2 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per nailono fritą, gerai perplaunama metanolio, ir nugarinus tirpiklius gaunamas



aminas (82 mg, 88 % negrynos medžiagos išeiga), pagal HPLCa ~80 % grynumo, sl = 3,0 min. Šis aminas tolimesnėje reakcijoje buvo naudojamas negrynintas. LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 468 (M+H).

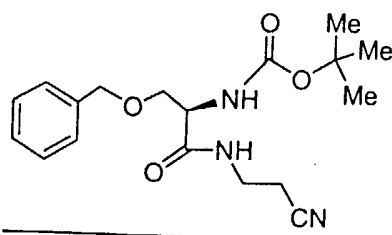
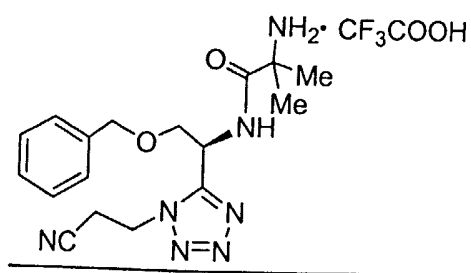
[negryno amino (82 mg, 0,18 mmol) ir trietilamino (35 μ l, 0,25 mmol) tirpalą dichlormetane (1,8 ml) azoto atmosferoje pridedama metansulfonilchlorido (18 μ l, 0,23 mmol). Po 2 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, ir organinis sluoksnis ekstrahuojamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas vakuume. Negryna liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (SiO_2 , 10 g), eliuuojant 5,25 % metanolio dichlormetane, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra oranžinės spalvos kieta medžiaga (30,7 mg). HPLCa sl = 3,37 min.



D.

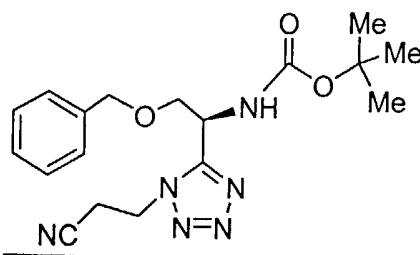
Į gryną C dalies junginį (31 mg, 56,8 μmol) pridedama vandenilio chlorido (0,8 ml, 4N tirpalas dioksane), ir mišinys maišomas 2,5 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume ir du kartus nugarinama, pridedant dichlormetano; gaunama gelsvai ruda kieta medžiaga. Ši negryna liekana sumaišoma su medžiaga iš kitos reakcijos (39,8 μmol) ir neutralizuojama, ištirpinant 9 % metanolyje/dichlormetane, turinčiame amonio hidroksido. Gauta suspensija gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (SiO_2 , 5 g), eliuuojant 9 % metanolio dichlormetane, turinčiu 0,9 % amonio hidroksido, ir gaunama stiklo pavidalo kieta medžiaga (35 mg). Liekana ištirpinama metanolyje (2,5 ml) ir veikiama trifluoracto rūgštimi (4,5 μl). Po 15 min. lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir gaunamas norimas junginys (43 mg), kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga. HPLCb sl = 2,43 min. MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 446 (M+H).

2 pavyzdys



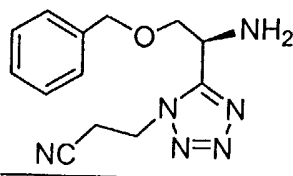
A.

[atšaldytą iki $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ N-Boc-O-benzilserino (2,91 g, 9,84 mmol, Sigma) tirpalą THF (14,0 ml) pridedama N-metilmorfolino (1,08 ml, 9,83 mmol) ir izobutilo chlorformiato (1,27 ml, 9,80 mmol). Pamaišius mišinį 0,5 val. $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, supilamas $-14\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros 3-aminopropionitrilo (0,73 ml, 9,89 mmol) ir N-metilmorfolino (1,08 ml, 9,83 mmol) tirpalas THF (6,0 ml), ir per 5,25 val. gautam mišiniui leidžiama sušilti iki $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros. Mišinys nufiltruojamas ir tirpalas beveik sausai nugarinamas. Liekana ištirpinama EtOAc (70 ml) ir plaunama 5 % NaHCO_3 (2 x 60 ml), vandeniu (60 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (60 ml). Organinis tirpalas džiovinamas (Na_2SO_4), nugarinamas ir chromatografuojamas (230-240 mešų SiO_2 , 1/1 heksanai/EtOAc); gaunamas norimas junginys (3,33 g, 97 % išeiga): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 348 (M+H).



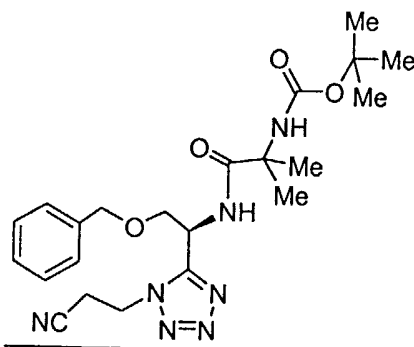
B.

[atšaldytą iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ A dalies junginio (3,33 g, 9,60 mmol), trifenilfosfino (2,52 g, 9,61 mmol) ir diizopropiletilamino (0,42 ml, 2,41 mmol) tirpalą THF (30 ml) pridedama dietilazodikarboksilato (1,51 ml, 9,59 mmol) ir azidotrimetilsilano (1,27 ml, 9,57 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį ir po to atšaldomas iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pridedamas dar kitas ekvivalentas trifenilfosfino (2,52 g), dietilazidokarboksilato (1,51 ml) ir azidotrimetilsilano (1,27 ml), ir maišoma dar 28 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir sumaišomas su vandeniniu amonio cerio(IV) nitrato tirpalu (2,63 g/100 ml). Vandeninis mišinys ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3 x 150 ml), sumaišytos organinės fazės džiovinamos (MgSO_4), nugarinama, ir po chromatografijos (230-400 mešų SiO_2 , 1/1 heksanai/EtOAc) gaunamas tetrazolas (3,5 g, su 1,2-dikarbetoksihidrazino priemaiša) ir A dalies junginys (1,47 g su trifenilfosfino oksido priemaiša). Šis užterštas tetrazolas ištirpinamas CHCl_3 , ir pridėjus eterio nusėda norimas junginys (2,08 g), kuris yra bespalvė kieta medžiaga: MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 373 (M+H).



C.

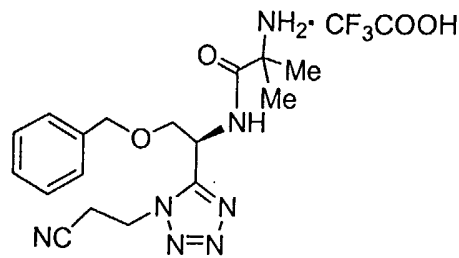
Į B dalies junginio (354 mg, 0,95 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (2,0 ml) pridedama 4M HCl/dioksane tirpalo (3,0 ml), ir sumaišytiems tirpalams leidžiama pastovėti 1,25 val. Tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, ir liekana ištirpinama i-PrOH (1,5 ml). Pridedama sotaus NaCl tirpalo (25,0 ml) ir pridedant 1M K_2CO_3 vandeninis tirpalas pašarminamas iki pH 10. Šis vandeninis tirpalas ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3 x 40 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (Na_2SO_4), ir nugarinus gaunamas norimas aminas (258 mg), kuris yra bespalvė alyva. Tolimesnėje reakcijoje ši medžiaga yra naudojama negryninta. ^1H BMR δ (CDCl_3 , m.d.) 7,31 (m, 5H), 4,80 (m, 2H), 4,54 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 1,82 (platus s, 2H).



D.

0 °C temperatūroje sumaišomi N-Boc-metilalaninas $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{Me})-\text{NH}-\text{Boc}$ (285 mg, 1,40 mmol, Sigma), EDAC (272 mg, 1,42 mmol), HOAt (190 mg, 1,40 mmol), 1,2-dichloretanas (1,2-DCE) (1,6 ml) ir DMF (250 μl) ir maišoma 15 min. Gautas drumstas tirpalas švirkštu suleidžiamas į 0 °C temperatūros negryno C dalies amino (258 mg, 0,95 mmol) tirpalą 1,2-DCE (1,4 ml), ir mišinys maišomas 20 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc (75 ml) ir plaunamas sočiu NaHCO_3 (2 x 40 ml), vandeniu (40 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (40 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4), nugarinamas, ir po chromatografijos (230-400 mešų SiO_2 , 1/1 heksanai/EtOAc) gaunamas norimas junginys (338,5 mg), kuris yra

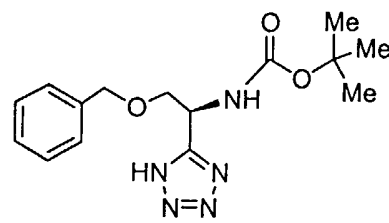
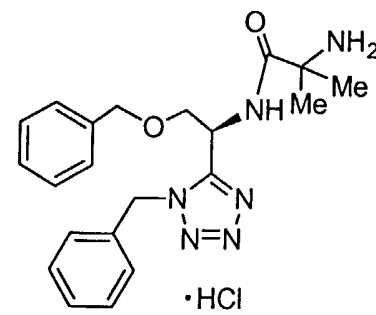
bespalvė alyva: ^1H BMR δ (CDCl_3 , m.d.) 7,36 (m, 6H), 5,55 (m, 1H), 5,13 (platus s, 1H), 4,72 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,51 (2d, $J = 12$ Hz, 2H), 4,02 (dd, $J = 9,2, 5,8$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).



E.

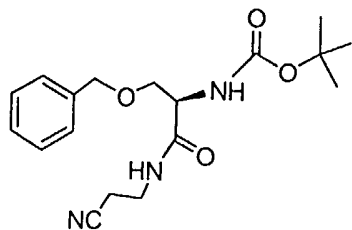
D dalies junginys (181 mg, 0,40 mmol) veikiamas 15 % TFA (4,0 ml) 2,2 val., nugarinama vakuume, likusi TFA nugarinama vis pridedant CH_2Cl_2 (5 x 6 ml). Alyvos pavidalo negryna liekana ištirpinama $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (keletas lašų), ir pridėjus eterio nusodinamas norimas junginys (157 mg), kuris yra balta kieta medžiaga: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 352 ($\text{M}+\text{H}$).

3 pavyzdys

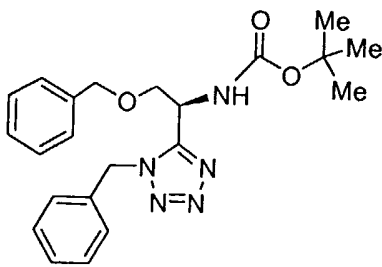


A.

l atšaldytą iki 0 °C temperatūros 2 pavyzdžio A dalies junginio

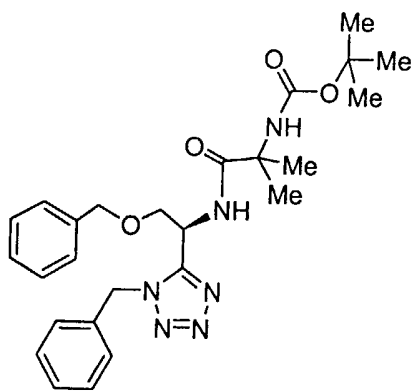


(3,33 g, 9,60 mmol), trifenilfosfino (2,52 g, 9,61 mmol) ir diizopropiletilamino (0,42 ml, 2,41 mmol) tirpalą THF (30 ml) pridedama dietilazidokarboksilato (1,51 ml, 9,59 mmol) ir azidotrimetilsilano (1,27 ml, 9,57 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, ir po to atšaldomas iki 0 °C. Pridedamas dar kitas ekvivalentas trifenilfosfino (2,52 g), dietilazidokarboksilato (1,51 ml) ir azidotrimetilsilano (1,27 ml), ir maišoma dar 28 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C ir sumaišomas su vandeniniu amonio cerio(IV) nitrato tirpalu (2,63 g/100 ml). Vandeninis mišinys ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3 x 150 ml), sumaišytos organinės fazės džiovinamos (MgSO₄), nugarinama, ir po chromatografijos (230-400 mešų SiO₂, 1/1 heksanai/EtOAc) gaunamas negrynas 2 pavyzdžio B dalies junginys (3,5 g). Ši priemaišų turinti liekana, kurioje yra 2 pavyzdžio B dalies junginio, ištirpinama CHCl₃. 2 pavyzdžio B dalies junginys (2,08 g) nusodinamas pridedant eterio, ir filtratas sukonzentruojamas. Gauta liekana, turinti daugiau 2 pavyzdžio B dalies junginio, ištirpinama THF (12 ml), pilama 1M NaOH ir papildomas kiekis THF, kol išnyksta 2 pavyzdžio B dalies junginys (kontroliuojama TLC, 1/1 heksanai/EtOAc). Galutinis reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu NaCl tirpalu (70 ml) ir plaunamas eteriu (60 ml) ir CHCl₃ (2 x 50 ml). Pridedant 1M H₃PO₄, vandeninis sluoksnis parūgštintas iki pH 3, ir tirpalas ekstrahuojamas EtOAc (3 x 60 ml). Sumaišytos organinės fazės plaunamos fosfatinio buferiu (2 x 40 ml, pH 3) ir sočiu NaCl tirpalu (40 ml), džiovinamos (Na₂SO₄), ir nugarinus gaunamas norimas junginys (571 mg): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 320 (M+H).



B.

Į maišomą A dalies junginio (115 mg, 0,36 mmol) ir cezio karbonato (258 mg, 0,79 mmol) suspensiją CH_3CN (1,0 ml) pridedama benzilo bromido (54 μl , 0,45 mmol), ir mišinys maišomas 18 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 (20 ml) ir plaunamas vandeniu (8 ml). Vandeninė fazė vėl ekstrahuojama CH_2Cl_2 du kartus, sumaišyta organinė fazė džiovinama (Na_2SO_4), nugarinama ir chromatografuojama (230-400 mešų SiO_2 , 3/1 heksanai/EtOAc); gaunamas norimas junginys, kuris yra N-1/N-2 tetrazolo izomerų mišinys (122 mg): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 410 (M+H).

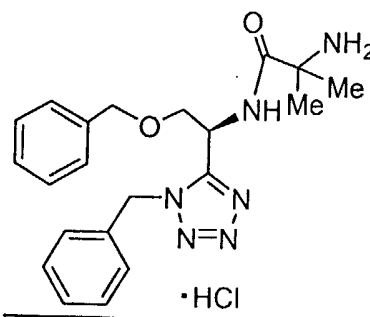


C.

B dalies izomerų mišinys (122,2 mg, 0,30 mmol) veikiamas 15 % TFA (3,0 ml) 2,0 val. ir nugarinamas. Į liekaną pridedama i-PrOH (2 ml) ir sotaus NaCl tirpalo (15,0 ml), ir pridedant 1M K_2CO_3 vandeninis tirpalas pašarminamas iki pH 10. Vandeninis tirpalas ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3 x 25 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (Na_2SO_4) ir nugarinus gaunamas norimas aminas (94 mg). Šis aminas naudojamas tolimesnėje reakcijoje negrynintas. LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 310 (M+H).

0 °C temperatūroje sumaišomi N-Boc-metilalaninas (79 mg, 0,39 mmol), EDAC (75 mg, 0,39 mmol), HOAt (53 mg, 0,40 mmol), 1,2-DCE (0,7 ml) ir DMF (60 μl) ir maišoma 15 min. Gautas drumstas tirpalas švirkštu supilamas į 0 °C temperatūros negryno amino (94 mg, 0,30 mmol) tirpalą 1,2-

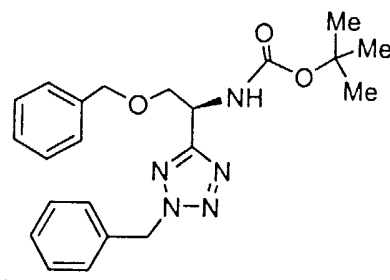
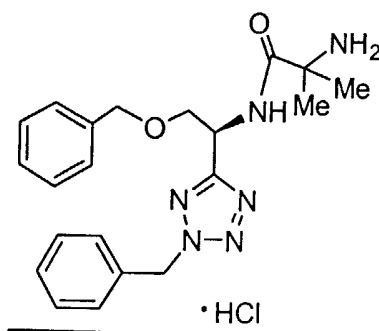
DCE (0,6 ml), ir mišinys maišomas 24 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc (30 ml) ir plaunamas sočiu NaHCO_3 (2 x 20 ml), vandeniu (20 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (20 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4), nugarinamas ir po chromatografijos (230-400 mešų SiO_2 , 7/3 CHCl_3 /eteris) gaunamas norimas junginys (44,6 mg). LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 495 ($\text{M}+\text{H}$).



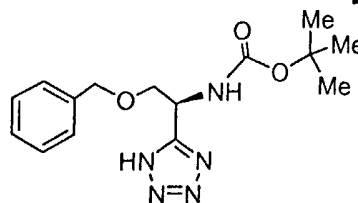
D.

C dalies junginys (44,6 mg, 0,09 mmol) veikiamas $\sim 2\text{M}$ $\text{HCl}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, MeOH , MeOAc (3,0 ml, pagamintas pridedant AcCl į 8/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 2,3 val. ir nugarinamas. Liekana toliau džiovinama giliame vakuume, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė kieta medžiaga (41,1 mg): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 395 ($\text{M}+\text{H}$).

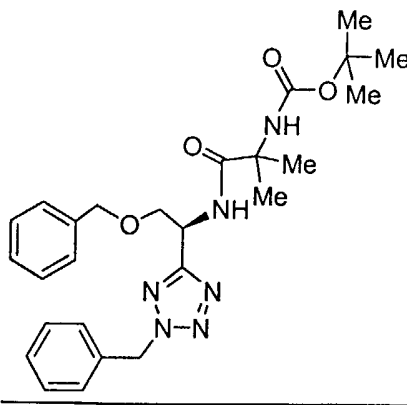
4 pavyzdys



A.

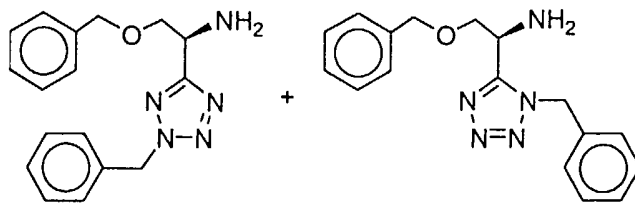


[maišomą 3 pavyzdžio A junginio (115 mg, 0,36 mmol) ir cezio karbonato (258 mg, 0,79 mmol) suspensiją CH_3CN (1,0 ml) pridedama benzilo bromido (54 μl , 0,45 mmol), ir mišinys maišomas 18 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 (20 ml) ir plaunamas vandeniu (8 ml). Vandeninė fazė vėl ekstrahuojama CH_2Cl_2 du kartus, sumaišytos organinės fazės džiovinamos (Na_2SO_4), nugarinama ir po chromatografijos (230-400 mešų SiO_2 , 3/1 heksanai/EtOAc) gaunamas norimas junginys, kuris yra N-1/N-2 tetrazolo izomerų mišinys (122 mg): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 410 ($\text{M}+\text{H}$).



B.

A dalies izomerų mišinys (122,2 mg, 0,30 mmol) veikiamas 15 % TFA (3,0 ml) 2,0 val. ir nugarinamas. Į liekaną pridedama i-PrOH (2 ml) ir sotaus NaCl tirpalo (15,0 ml), ir pridedant 1M K_2CO_3 vandeninis tirpalas pašarminamas iki pH 10. Vandeninis tirpalas ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3 x 25 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (Na_2SO_4) ir nugarinus

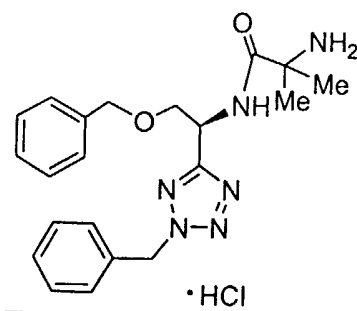


gaunamas

aminas (94 mg). Ši

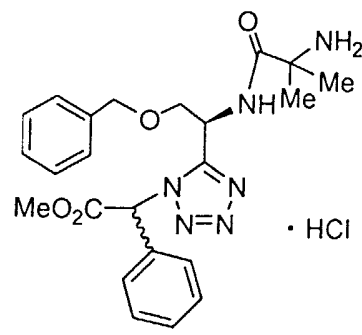
medžiaga naudojamas tolimesnėje reakcijoje negryninta. LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 310 ($\text{M}+\text{H}$).

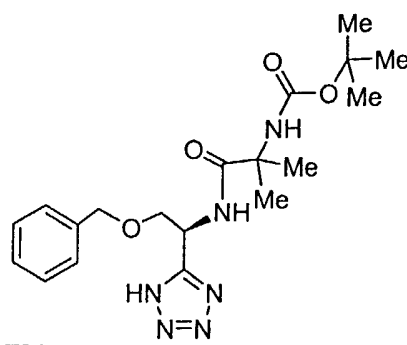
0 °C temperatūroje sumaišomi N-Boc-metilalaninas (79 mg, 0,39 mmol), EDAC (75 mg, 0,39 mmol), HOAt (53 mg, 0,40 mmol), 1,2-DCE (0,7 ml) ir DMF (60 µl) ir maišoma 15 min. Gautas drumstas tirpalas švirkštu supilamas į 0 °C temperatūros negryno amino (94 mg, 0,30 mmol) tirpalą 1,2-DCE (0,6 ml), ir mišinys maišomas 24 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc (30 ml) ir plaunamas sočiu NaHCO₃ (2 x 20 ml), vandeniu (20 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (20 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄), nugarinamas ir po chromatografijos (230-400 mešų SiO₂, 7/3 CHCl₃/eteris) gaunamas norimas junginys (81,0 mg), kuris yra balta kieta medžiaga. LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 495 (M+H).



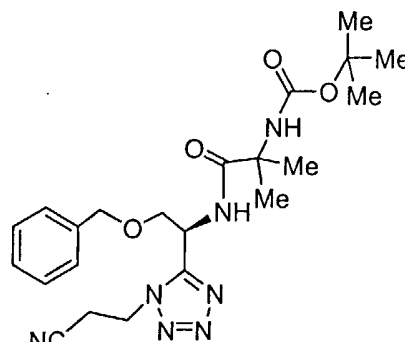
B dalies junginys (81,0 mg, 0,09 mmol) veikiamas ~2M HCl/CH₂Cl₂, MeOH, MeOAc (3,0 ml, pagamintas pridedant AcCl į 8/1 CH₂Cl₂/MeOH) 2,3 val. ir nugarinamas. Liekana toliau džiovinama giliame vakuume, ir gaunamas norimas junginys (72,4 mg), kuris yra gelsva kieta medžiaga: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 395 (M+H).

5 pavyzdys

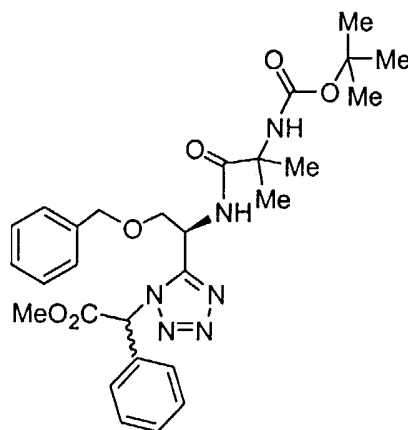




A.



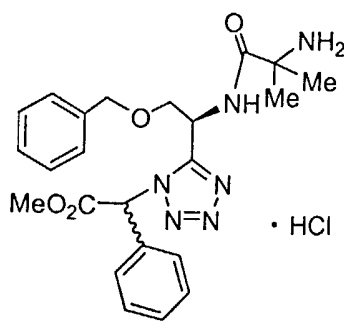
[2 pavyzdžio D dalies junginio (308 mg, 0,67 mmol) tirpalą 6/1 THF/dioksane (3,5 ml) pridedama 1M NaOH (0,67 ml) ir i-PrOH (0,50 ml), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 13 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu NaCl tirpalu (30 ml), ir pridedant 1M H₃PO₄ vandeninis tirpalas parūgštinamas iki pH 3. Vandeninis tirpalas ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), sumaišyta organinė fazė džiovinama (Na₂SO₄) ir nugarinus gaunamas norimas junginys (234 mg): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 405 (M+H).



B.

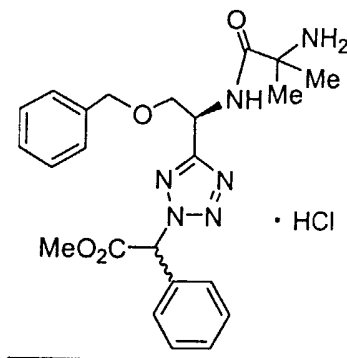
[atšaldytą iki 0 °C (+)-metil-L-mandelato (56 mg, 0,34 mmol, Aldrich), A dalies junginio (118,5 mg, 0,29 mmol) ir trifenilfosfino (87 mg, 0,33 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (0,9 ml) pridedama diizopropiletilamino (10 µl, 57 µmol) ir dietilazodikarboksilato (53 µl, 0,34 mmol). Pamaišius mišinį kambario

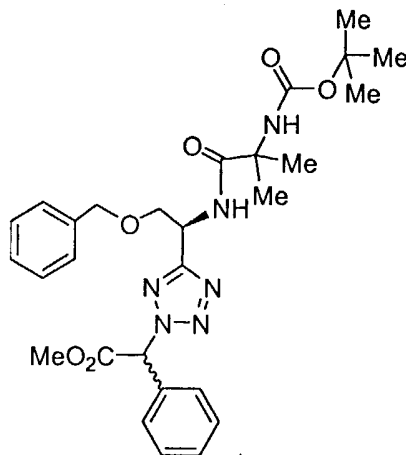
temperatūroje 34 val., pridedami papildomi reagentų (trifenilfosfino (99 mg), (+)-metil-L-mandelato (56 mg) ir dietilazodikarboksilato (53 μ l)) kiekiai. Mišinys maišomas kambario temperatūroje dar 24 val. ir sukonzentruojamas vakuume. Gauta liekana chromatografuojama (230-400 mešų SiO_2 , 4/1 CH_2Cl_2 /eteris), ir gaunamas mišinys, turintis norimo junginio (57,5 mg) su 1,2-dikarbetoksihidrazido priemaišomis. Šis mišinys gryninamas chromatografuojant (230-400 mešų SiO_2 , 95/5 CHCl_3 /MeOH) ir gaunamas norimas junginys (49,2 mg, 1/1 diastereomerų mišinys), kuris yra bespalvė alyva: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 553 (M+H).



B dalies junginys (49,2 mg, 89 μ mol) veikiamas ~2M HCl/ CH_2Cl_2 , MeOH, MeOAc (3,0 ml, pagamintas pridedant AcCl į 8/1 CH_2Cl_2 /MeOH) 2,3 val. ir nugarinamas. Liekana toliau džiovinama giliame vakuume, ir gaunamas norimas junginys (42,7 mg, 1/1 diastereomerų mišinys), kuris yra balta kieta medžiaga: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 453 (M+H).

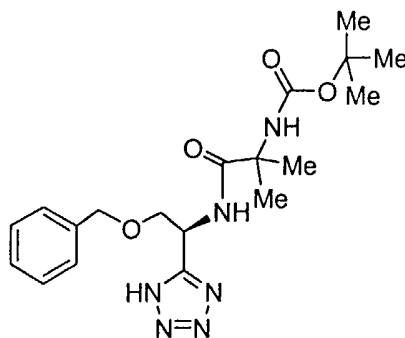
6 pavyzdys





A.

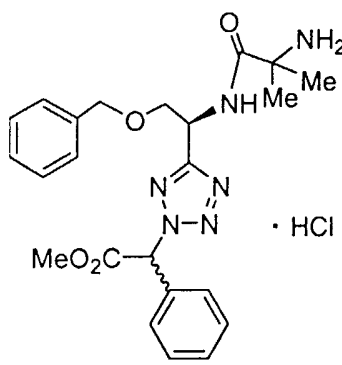
[atšaldytą iki 0 °C (+)-metil-L-mandelato (56 mg, 0,34 mmol, Aldrich), 5



pavyzdžio A dalies junginio

(118,5 mg, 0,29

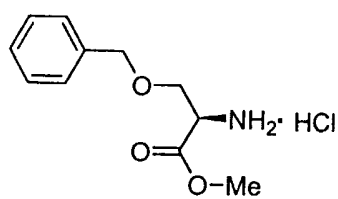
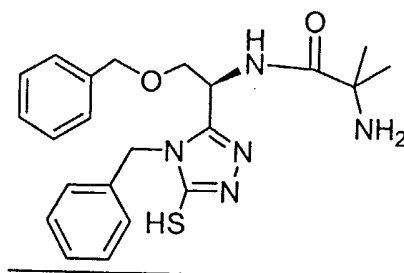
mmol) ir trifenilfosfino (87 mg, 0,33 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (0,9 ml) pridedama diizopropiletilamino (10 μl , 57 μmol) ir dietilazodikarboksilato (53 μl , 0,34 mmol). Pamašius mišinį kambario temperatūroje 34 val., pridedami papildomi reagentų (trifenilfosfino (99 mg), (+)-metil-L-mandelato (56 mg) ir dietilazodikarboksilato (53 μl)) kiekiai. Mišinys maišomas kambario temperatūroje dar 24 val. ir sukonzentruojamas vakuume. Gauta liekana chromatografuojama (230-400 mešų SiO_2 , 4/1 CH_2Cl_2 /eteris), ir gaunamas norimas junginys (70,6 mg, 1/1 diastereomerų mišinys), kuris yra bespalvė alyva: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$).



B.

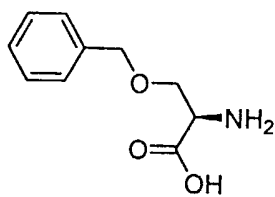
A dalies junginys (70,6 mg, 0,13 mmol) veikiamas ~2M HCl/CH₂Cl₂, MeOH, MeOAc (3,0 ml, pagamintas pridedant AcCl į 8/1 CH₂Cl₂/MeOH) 2,3 val. ir nugarinamas. Liekana toliau džiovinama giliame vakuume, ir gaunamas norimas junginys (61,9 mg, 1/1 diastereomerų mišinys), kuris yra balta kieta medžiaga: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 453 (M+H).

7 pavyzdys



A.

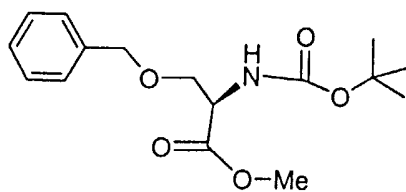
[160 ml atšaldyto metanolio 0 °C temperatūroje lėtai pridedama acetilo chlorido (10 g, 128 mmol). Pamaišius 0 °C temperatūroje 15 min., pridedama



O-benzil-D-serino

(5 g, 25,6 mmol), ir tirpalas virinamas

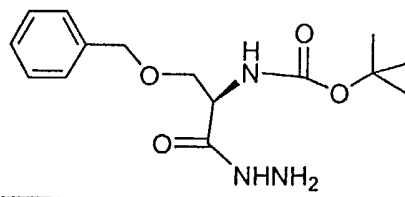
su grįžtamu šaldytuvu 2 dienas. Tirpiklis nugarinamas, ir išdžiovinus liekaną giliame vakuume gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (6,29 g, 100 %). HPLCα sl = 1,90 min.



B.

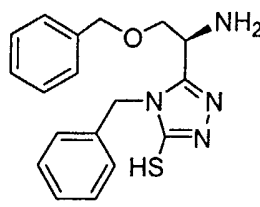
[A dalies junginio (3,65 g, 14,9 mmol) tirpalą 100 ml sauso metileno chlorido pridedama di-t-butylkarboksimate (3,89 g, 17,8 mmol), o po to trietilamino (2,52 g, 22,3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas per naktį,

skaldomas 50 ml vandens ir ekstrahuojamas metileno chloridu (3 x 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentravus gaunamas negrynas norimas produktas, kuris yra alyva (5,01 g). HPLCb sl = 3,24 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 310 (M+H).



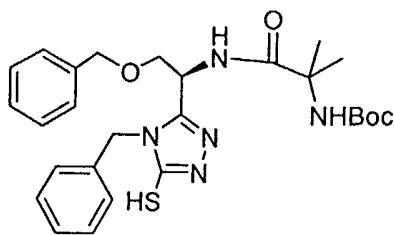
C.

[negryno B dalies junginio (0,98 g, 3,17 mmol) tirpalą 10 ml sauso metilo alkoholio pridedama hidrazino (0,447 g, 13,9 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val. ir pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val. Tirpiklis nugarinamas, ir išdžiovinus liekaną giliame vakuume gaunamas norimas junginys, kuris yra alyva (0,96 g, 98 %). HPLCb sl = 3,21 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 310 (M+H).



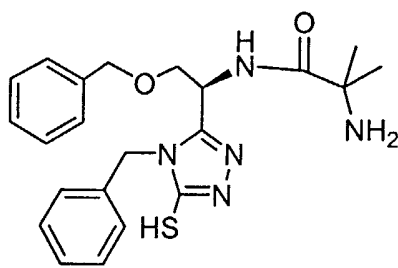
D.

[negryno C dalies junginio (0,53 g, 1,72 mmol) tirpalą 10 ml sauso etilo alkoholio pridedama benzilo izotiocianato (307 mg, 2,06 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Mišiniui leidžiama atvėsti iki kambario temperatūros ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Po to liekana veikiama 1N NaOH, ir gautas mišinys kaitinamas 109 °C temperatūroje 4 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, susidariusios baltos nuosėdos nufiltruojamos. Kieta medžiaga perplaunama vandeniu, ir išdžiovinus giliame vakuume gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (0,36 g, 62 %). HPLCb sl = 3,29 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 341 (M+H).



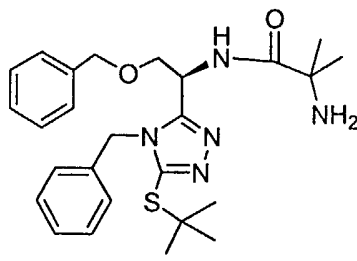
E.

Į D dalies junginio (153 mg, 0,45 mmol) tirpalą 4 ml DMF kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama Boc-metilalaninkarboksirūgšties (96 mg, 0,47 mmol, Sigma), HOAt (64 mg, 0,47 mmol), EDAC (91 mg, 0,47 mmol) ir diizopropiletilamino (61 mg, 0,47 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val. ir skaldomas vandeniu (10 ml). Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 20 ml), organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu, ir sukcentravus vakuume gaunama negryna geltona alyva. Ši negryna liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant heksanu/etilacetatu (2:1), ir gaunamas norimas junginys, kuris yra alyva (153 mg, 65 %). HPLCb sl = 4,13 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 526 (M+H).

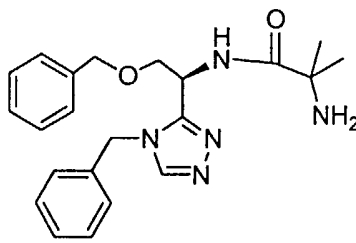


F.

E dalies junginys (133 mg, 0,25 mmol) veikiamas 2 ml TFA/CH₂Cl₂ (1:3) kambario temperatūroje 1 val., tirpiklis nugarinamas ir liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (Shimadzu, 30-100 % B, 30 min. gradientas, 5 min. sulaikymas, 220 nm); gaunamas norimas junginys (80 mg, 59 %). HPLCb sl = 3,25 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 425 (M+H).

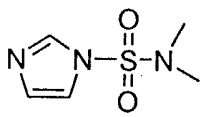
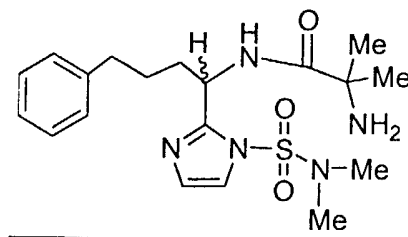
8 pavyzdys

7 pavyzdžio E dalies junginys (133 mg, 0,25 mmol) veikiamas 2 ml TFA/CH₂Cl₂ (1:3) kambario temperatūroje 1 val., tirpiklis nugarinamas ir liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (Shimadzu, 30-100 % B, 30 min. gradientas, 5 min. sulaikymas, 220 nm), ir gaunamas norimas junginys (42 mg, 28 %). HPLCb sl = 3,80 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 481 (M+H).

9 pavyzdys

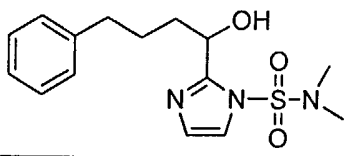
7 pavyzdžio E dalies junginio (78 mg, 0,15 mmol) tirpalas 7,5 ml THF supilamas į vandenilio peroksida (0,33 ml, 30 m/m %). Pamaišius kambario temperatūroje 2 dienas, tirpiklis nugarinamas. Po to liekana veikiama 3 ml TFA/CH₂Cl₂ (1:3) kambario temperatūroje 1 val., tirpiklis nugarinamas, ir išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (Shimadzu, 20-100 % B, 30 min. gradientas, 5 min. sulaikymas, 220 nm) gaunamas norimas junginys (59 mg, 79 %). HPLCb sl = 2,99 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 394 (M+H).

10 pavyzdys



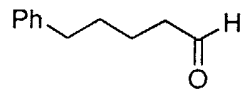
A.

[imidazolo (19,08 g, 0,28 mol) suspensiją 300 ml sauso benzeno pridedama dimetilchlorsulfonamido (26 ml, 0,24 mol) ir trietilamino (36 ml, 0,26 mol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje azoto atmosferoje 24 val., mišinys nufiltruojamas ir filtratas sukonzentruojamas. Gautas negrynas produktas distiliuojamas sumažintame slėgyje (0,03 mm Hg), ir gaunamas norimas junginys (36,4 g, 86 %). HPLCb sl = 0,64 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 176 (M+H).



B.

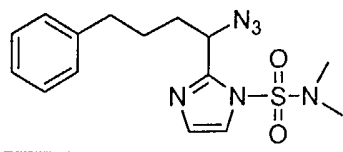
[A dalies junginio (1,88 g, 10,75 mmol) suspensiją 100 ml sauso THF -78°C temperatūroje azoto atmosferoje įlašinama n-BuLi (4,60 ml, 2,5 M heksane, 11,51 mmol). Reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 1



val. ir po to iš karto pridedama 4-fenilbutiraldehido 20 ml sauso eterio. Mišinys pamaišomas -78°C temperatūroje 5 min., po to leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Palaikius 3 val. kambario temperatūroje, reakcijos mišinys skaldomas sočiu NH_4Cl tirpalu. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 20 ml), organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu, ir sukonzentravus vakuume gaunama negryna geltona alyva. Ši negryna liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant heksanu/etilacetatu (1:3) ir gaunamas norimas junginys, kuris yra alyva (3,24

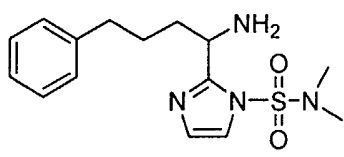
g, 93 %). HPLCb sl = 3,44 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 324 (M+H).

C.



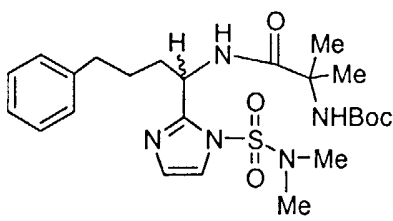
[B dalies junginio (3,2 g, 9,91 mmol) ir difenilfosforazido (3,27 g, 11,89 mmol) mišinį 17 ml sauso tolueno 0 °C temperatūroje azoto atmosferoje pridedama 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (1,81 g, 11,89 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 2 val. 0 °C temperatūroje, o po to 20 val. kambario temperatūroje. Gautas dvifazinis mišinys skaldomas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 20 ml). Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu, sukonzentruojamas vakuume ir gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, naudojant 3:1 heksaną/etilacetatą; gaunamas norimas junginys, kuris yra alyva (1,64 g, 48 %). HPLCb sl = 4,15 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 349 (M+H).

D.



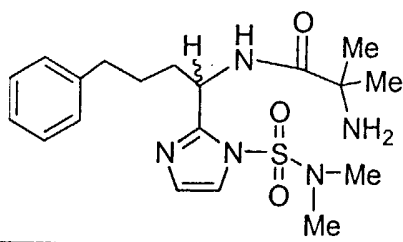
C dalies junginio (232 mg, 0,67 mmol) ir 5 % Pd/C (50 mg) mišinys 3 ml EtOH hidrinamas 1 atmosferos vandenilio slėgyje. Po 9 val. kieta medžiaga nufiltruojama, ir vakuume sukonzentravus filtratą gaunamas D dalies junginys, kuris yra alyva (200 mg, 93 %). HPLCb sl = 3,10 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 323 (M+H).

E.



[D dalies junginio (172 mg, 0,53 mmol) ir Boc-metilalaninkarboksirūgšties (114 mg, 0,56 mmol, Sigma) tirpalą 3 ml acetonitrilo pridedama benzotriazol-1-ilo-bis(dimetilamin)fosfonio

heksafluorofosfato (BOP) (248 mg, 0,56 mmol). Pamaišius 20 min. kambario temperatūroje, pridedama trietilamino (56,6 mg, 0,56 mol), ir reakcijos mišinys maišomas 5 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas, ir išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant heksanu/etilacetatu (1:1); gaunamas E dalies junginys, kuris yra alyva (238 mg, 88 %). HPLCb sl = 4,13 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 508 (M+H).



F.

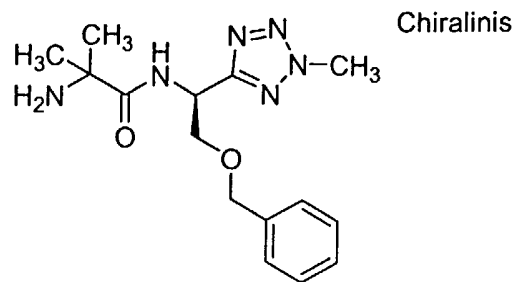
E dalies junginys (167 mg, 0,33 mmol) veikiamas 2 ml TFA/CH₂Cl₂ (1:3) kambario temperatūroje 1 val., tirpiklis nugarinamas ir liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (Shimadzu, 30-100 % B, 30 min. gradientas, 5 min. sulaikymas, 220 nm); gaunamas norimas junginys (137 mg). HPLCb sl = 3,33 min.; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 408 (M+H).

Toliau duodami junginiai buvo pagaminti naudojant aukščiau aprašytas metodikas ir darbinius pavyzdžius.

11-45 pavyzdžiai

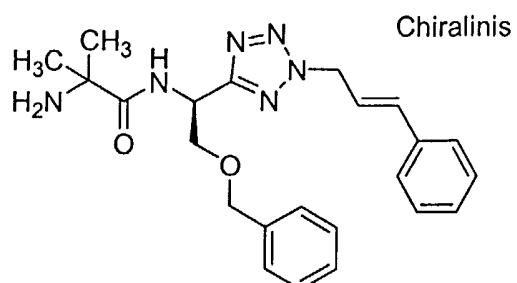
Pavyzdžio Nr.	Struktūra	M+H teigiami jonai
11		Chiralinis 387

12



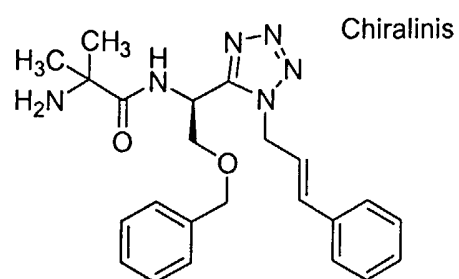
319

13



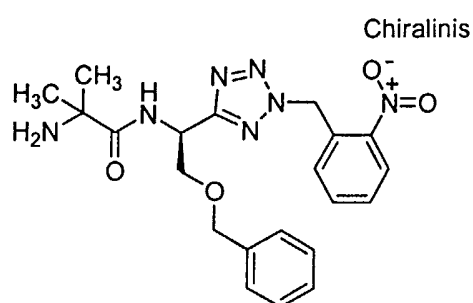
421

14



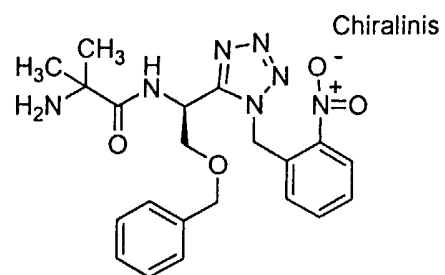
421

15



440

16

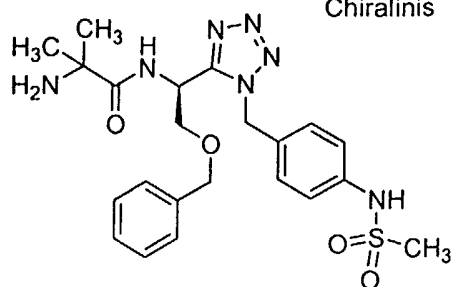


440

17

Chiralinis

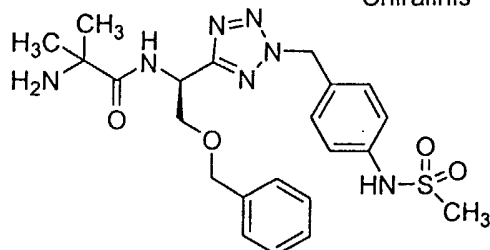
488



18

Chiralinis

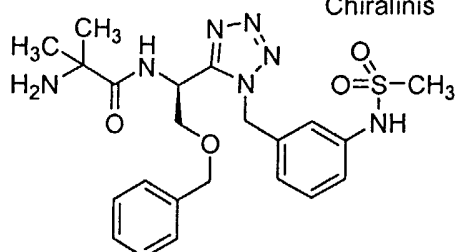
488



19

Chiralinis

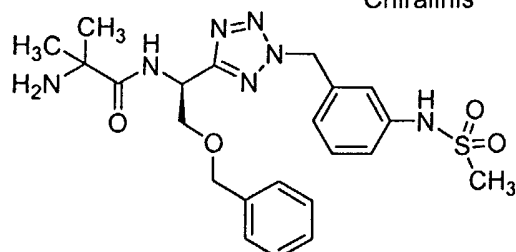
488



20

Chiralinis

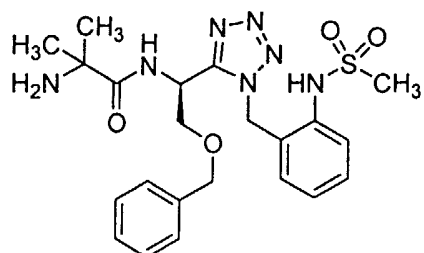
488



21

Chiralinis

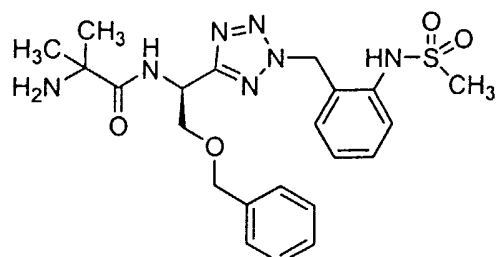
488



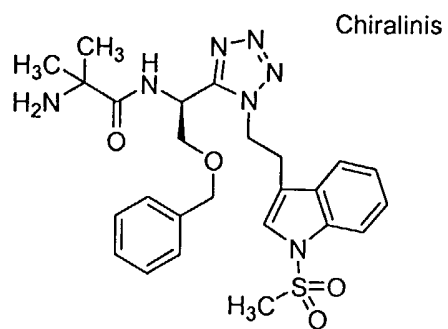
22

Chiralinis

488

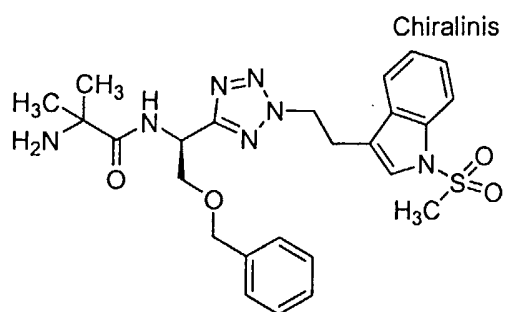


23



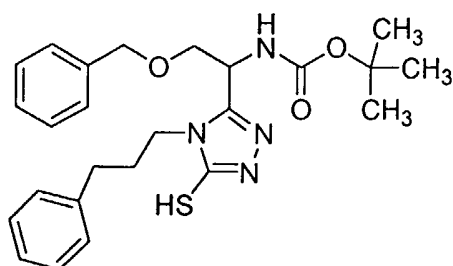
526

24



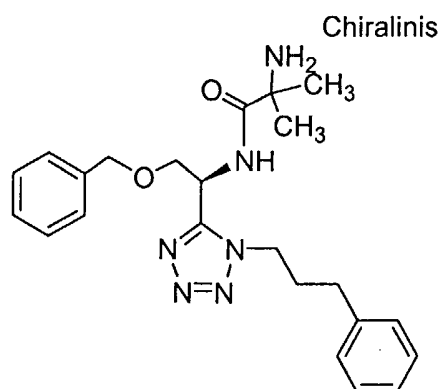
526

27



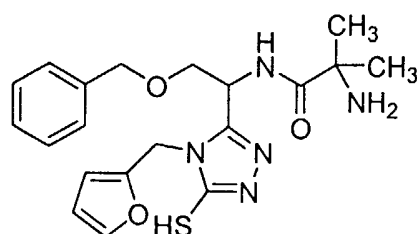
469

28



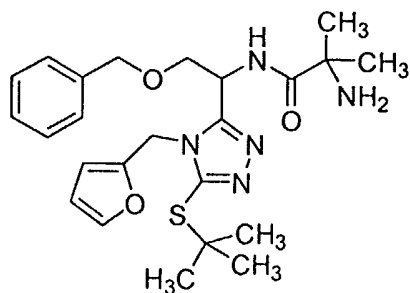
423

29



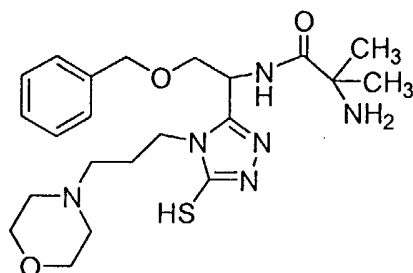
416

30



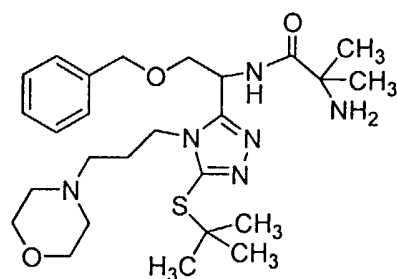
472

31



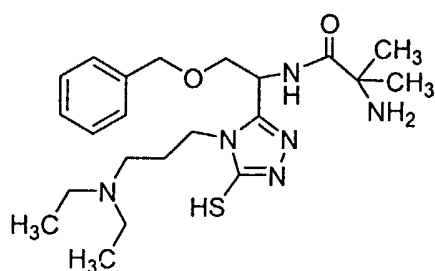
463

32



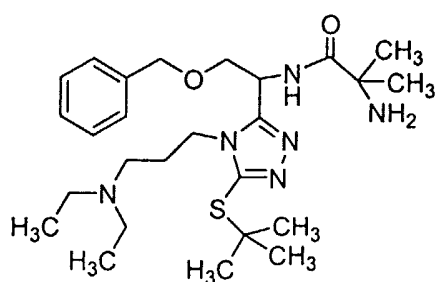
519

33



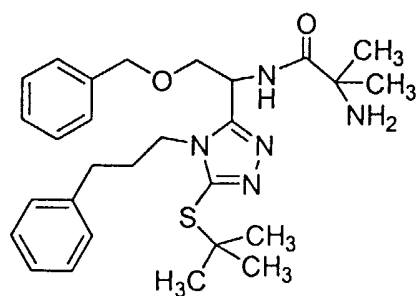
449

34



505

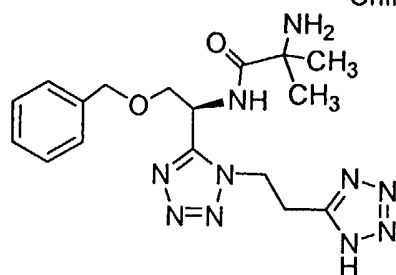
35



510

36

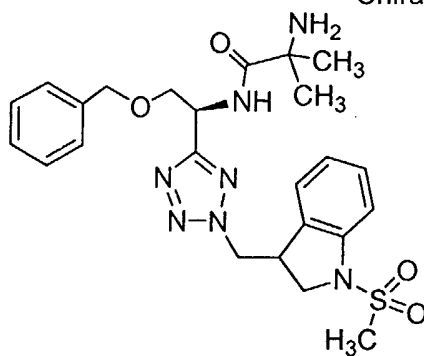
Chiralinis



37

Chiralinis

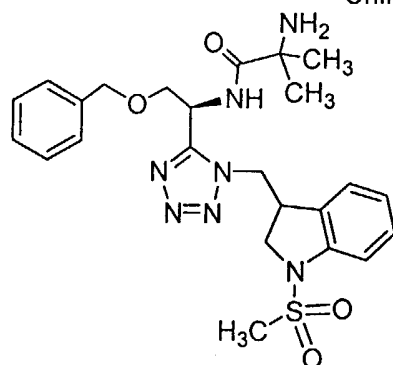
514



38

Chiralinis

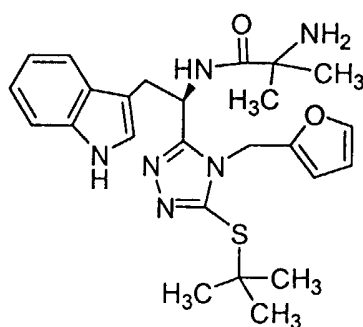
514



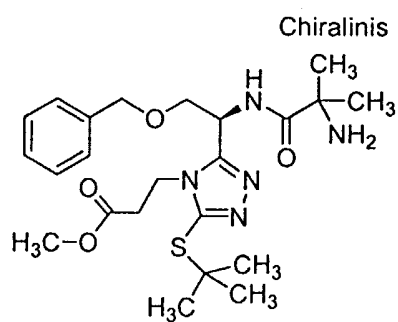
39

Chiralinis

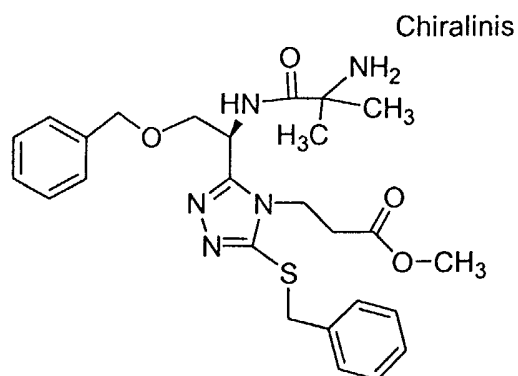
481



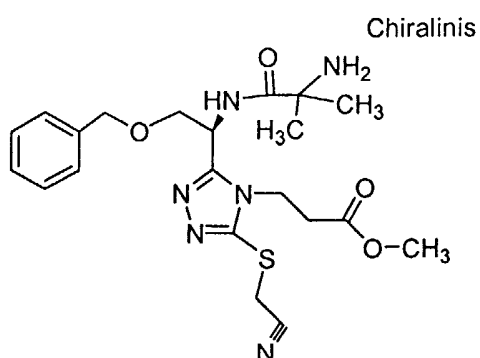
40



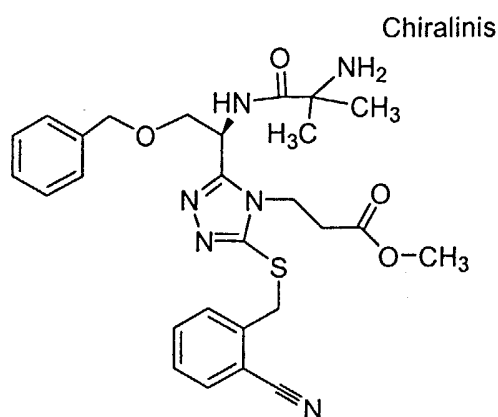
41



42



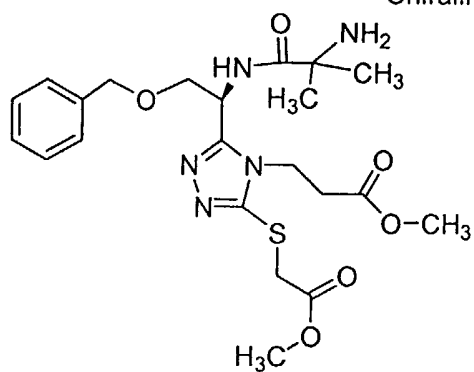
43



44

Chiralinis

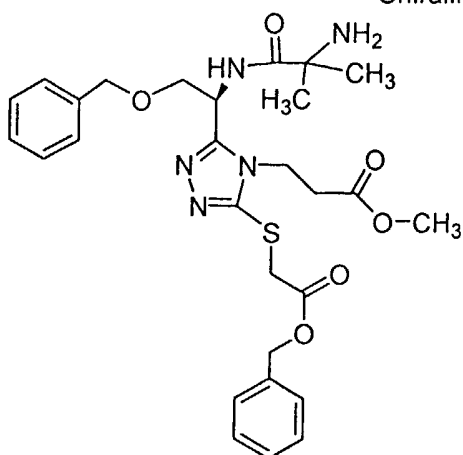
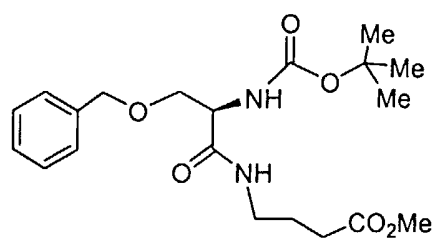
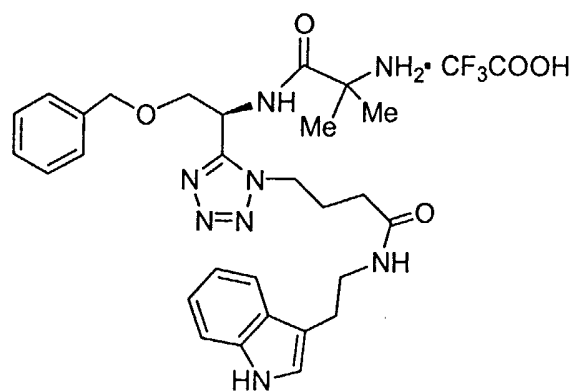
494



45

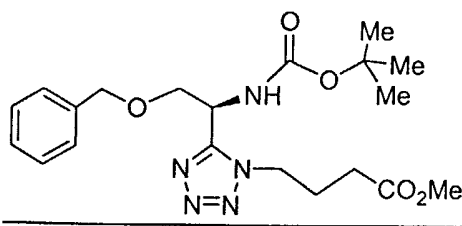
Chiralinis

570

**46 pavyzdys**

A.

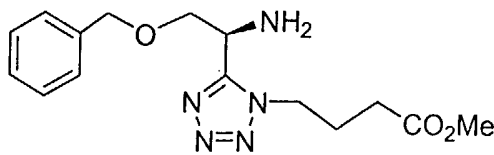
[atšaldytą iki $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ N-Boc-O-benzil-D-serino (6,73 g, 22,8 mmol, Sigma) tirpalą THF (35 ml) pridedama N-metilmorfolino (2,5 ml) ir izobutilo chlorformiato (2,88 ml, 22,8 mmol). Pamašius mišinį 0,5 val. $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, supilamas metilo 4-aminobutirato hidrochlorido $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (3,53 g, 23 mmol) ir N-metilmorfolino (5 ml) tirpalas THF (15 ml) ir DMF (25 ml), reakcijos temperatūrą laikant žemiau $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Gautas mišinys maišomas 5 val. $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrų intervale. Mišinys nufiltruojamas, perplaunama etilacetatu ir tirpalas nugarinamas sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama EtOAc (160 ml) ir plaunama 5 % NaHCO_3 (2 x 40 ml), vandeniu (50 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (50 ml). Organinis tirpalas džiovinamas (MgSO_4), nugarinamas ir po chromatografijos (230-400 mešų SiO_2 , 4 % metanolis dichlormetane) gaunamas norimas junginys (8,5 g), kuris yra bespalvė sirupo pavidalo medžiaga: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 395 (M+H).



B.

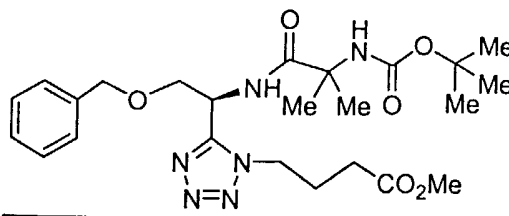
[$0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros A dalies junginio (8,5 g, 21,6 mmol), trifenilfosfino (5,7 g, 21,6 mmol) ir diizopropiletilamino (1 ml, 5,4 mmol) tirpalą THF (70 ml) pridedama dietilazodikarboksilato (13,4 ml, 21,6 mmol) ir azidotrimetilsilano (2,87 ml, 21,6 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., po to atšaldomas iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pridedama po kitą ekvivalentą trifenilfosfino (5,7 g), dietilazodikarboksilato (13,4 ml) ir azidotrimetilsilano (2,87 ml) ir maišoma dar 48 val. kambario temperatūroje. Po to reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume iki vieno trečdalo pradinio tūrio, praskiedžiamas etilacetatu (200 ml) ir po to atšaldomas iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pridedama vandeninio amonio cerio(IV) nitrato tirpalo (65 g/250 ml), ir mišinys maišomas 15 min. Organinis sluoksnis atskiriamas, vandeninis mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (150 ml) ir sumaišyta organinė fazė džiovinama (Na_2SO_4). Sukonzentravus vakuume, liekana chromatografuojama (230-400 mešų SiO_2 , 40 % etilacetatas heksanuose); gaunamas kietas norimas junginys (5,5 g, turintis mažiau polinę

priemaišą) ir regeneruojamas A dalies junginys (5,5 g, turintis trifenilfosfino oksido priemaišų). Priemaišų turintis norimas junginys gali būti naudojamas tolimesnėje reakcijoje. Kitu atveju, dalis negryno norimo junginio (4,2 g) chromatografuojama (230-400 mešų SiO₂, 25 % etilo eteris dichlormetane) ir gaunamas kietas norimas junginys (3,5 g), kuris yra bespalvė kietą medžiaga: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 420 (M+H).



C.

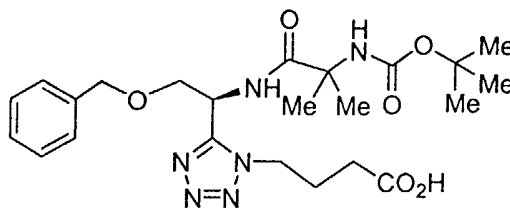
[B dalies junginio (3,5 g, 8,48 mmol) tirpalą dichlormetane (20 ml) pridedama 4M HCl/dioksane tirpalo (5 ml). Po 3 val. dar pridedama 4M HCl/dioksane tirpalo (4 ml) ir iš viso po 5 val. lakios medžiagos nugarinamos vakuume, gaunant sirupo pavidalo medžiagą. Liekana ištirpinama dichlormetane (200 ml), plaunama 1N NaOH (75 ml), sočiu NaCl tirpalu (2 x 80 ml), džiovinama (natrio sulfatu), ir sukonzentravus gaunamas norimas junginys, kuris yra sirupo pavidalo medžiaga. Tolimesnėje reakcijoje ši medžiaga naudojama negryninta: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 320 (M+H).



D.

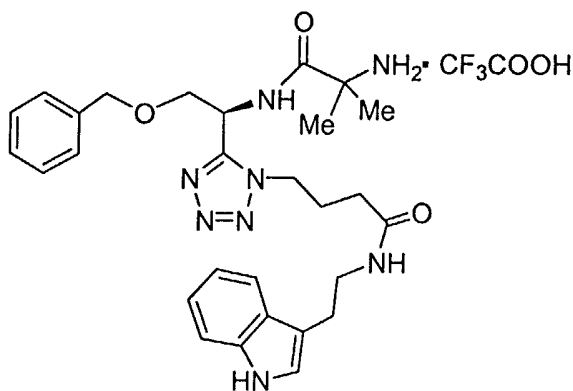
N-Boc-metilalanino $\text{HO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Me})_2-\text{NH}-\text{Boc}$ (1,88 g, 9,2 mmol, Sigma), C dalies junginio (2,46 g, 7,7 mmol), HOAT (1,17 g, 8,5 mmol) ir EDAC (1,62 g, 8,5 mmol) tirpalas DMF (30 ml) maišomas kambario temperatūroje 20 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume ir liekana ištirpinama dichlormetane (200 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (3 x 100 ml), džiovinamas magnio sulfatu ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana chromatografuojama (230-400 mešų SiO₂), eliuuojant 40 % eteriu

dichlormetane, ir gaunamas norimas junginys (3,14 g), kuris yra bespalvė alyva: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 505 (M+H).

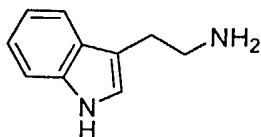


E.

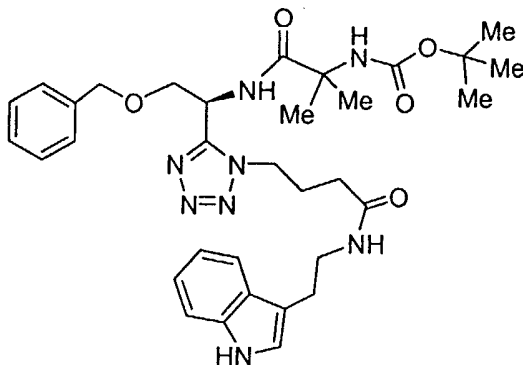
[D dalies junginio (1,4 g, 2,78 mmol) tirpalą THF (8 ml) pridedama vandeninio ličio hidroksido tirpalo (143 mg, 6 mmol, 2 ml vandens), ir mišinys maišomas 20 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys 1N vand. HCl (5 ml) parūgštinamas iki pH 1-2, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (200 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (60 ml), sočiu NaCl tirpalu (100 ml), džiovinamas (magnio sulfatu), ir sukonzentravus vakuume gaunamas norimas junginys (1,32 g), kuris yra bespalvė kieta medžiaga. Tolimesnėje reakcijoje ši medžiaga naudojama negryninta: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 491 (M+H).



F.



[triptaminą (24 mg, 0,15 ml) pridedama dichlormetano (1 ml) ir E dalies junginio (50 mg, 0,1 mmol), EDAC (28,8 mg, 0,15 mmol) ir dimetilaminopiridino (18,3 mg, 0,15 mmol, DMAP) tirpalo DMF (0,5 ml). Reakcijos mišinys purtomas 20 val., po to praskiedžiamas metanolium (5 ml). Gautas tirpalas perleidžiamas per SCX dervos kolonėlę (1 g), eliuuojant metanolium (15 ml), ir vakuume sukonzentravus eliuentą, gaunamas



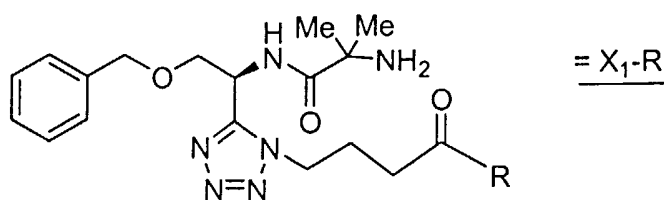
tarpinis amidas:

Gauta liekana ištirpinama HCl tirpale dichlormetane/metanolyje (1,5 ml, pagamintas ištirpinant acetilo chloridą (10,2 ml) 3/2 dichlormetane/metanolyje (40 ml), 3,5 M), maišoma kambario temperatūroje 4 val. ir sumažintame slėgyje nugarinamos lakios medžiagos. Gauta liekana gryninama preparatinės HPLC metodu, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra tamsios spalvos putų pavidalo medžiaga (44 mg): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 533 (M+H).

Panašiu būdu, kaip ir gaminant 46 pavyzdžio junginį, iš 46 pavyzdžio E dalies junginio (0,1 mmol) ir atitinkamo amino (0,15-0,2 mmol) buvo pagaminti toliau duodamoje lentelėje išvardinti 47-91 pavyzdžių junginiai. 47-50 pavyzdžiuose, gaminant galutinius produktus, vietoj HCl, buvo veikama trifluoracto rūgštimi (0,4 ml) ir tioanizolu (0,05 ml) dichlormetane (1 ml). Visi, išskyrus 70 pavyzdžio junginį, buvo gryninami preparatinės HPLC metodu, eliuuojant metanolio ir vandens su 0,2 % trifluoracto rūgšties gradientine sistema. Visi junginiai buvo išskirti trifluoracto rūgšties druskų pavidalu.

Toliau duodamose junginių lentelėse ženklas X_1 reiškia konkrečios R liekanos prijungimo vietą prie likusios molekulės dalies.

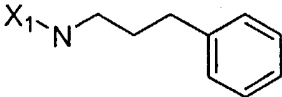
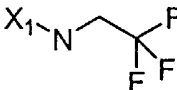
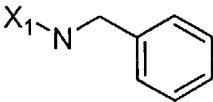
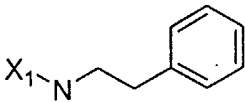
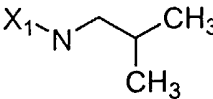
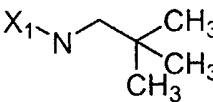
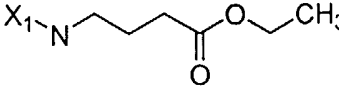
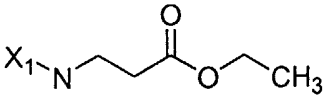
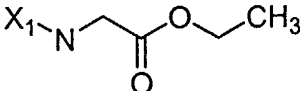
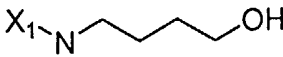
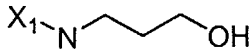
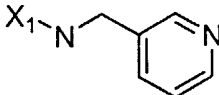
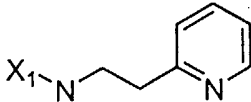
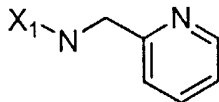
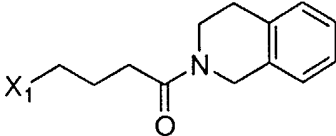
47-91 pavyzdžiai

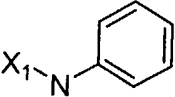
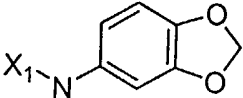
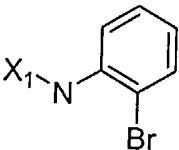
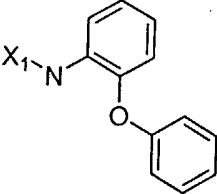
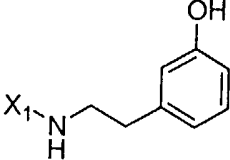
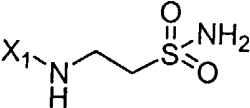
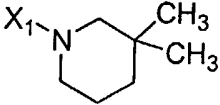
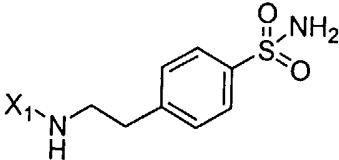
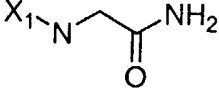
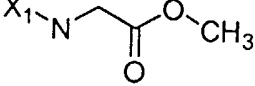
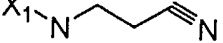
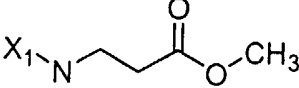
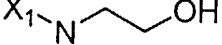


Pavyzdžio
Nr.

X_1-R

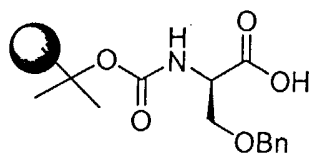
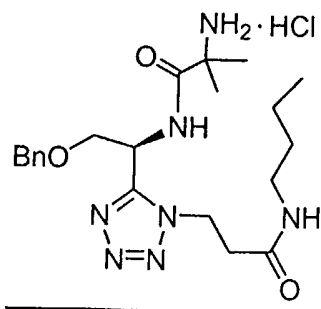
M+H teigiami jonai

47		506
48		472
49		480
50		494
51		446
52		460
53		504
54		490
55		476
56		462
57		448
58		481
59		495
60		481
61		506

62		466
63		510
64		545
65		558
66		510
67		497
68		486
69		573
70		447
71		462
72		443
73		476
74		434

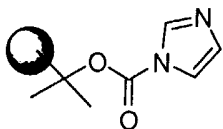
75		476
76		478
77		494
78		448
79		462
80		490
81		475
82		502
83		515
84		503
85		464
86		478
87		496
88		510
89		526
90		508
91		462

92 pavyzdys



A.

[atšaldytą iki 5 °C prie dervos prijungto (tret-alkoksikarbonil)imidazolo

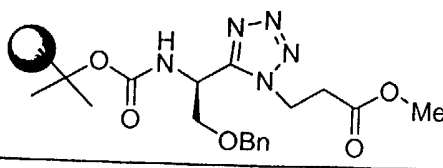


(8,68 g, [krova 0,72 mmol/g] [pastaba: ši metodika buvo paimta ir pritaikyta iš Hernandez and Hodges, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 3153] suspensiją sausame 1,2-DCE (60,0 ml) pridėdama metiltriflato (1,30 ml, 11,5 mmol). Mišinys maišomas 20 min. šioje temperatūroje ir dar 15 min., per kurias sušyla iki kambario temperatūros. Pridėjus DMAP (2,96 g, 24,2 mmol), maišoma dar 10 min.

[O-benzil-D-serino (3,54 g, 18,1 mmol) suspensiją DMF (21 ml) pridėdama N,O-bis(trimetilsilil)acetamido (4,48 ml, 18,1 mmol), ir mišinys maišomas 30 min. kambario temperatūroje. Gautas tirpalas švirkštu suleidžiamas į maišomą dervos suspensiją. Šis mišinys purtomas 8 val. kambario temperatūroje ir nufiltruojamas. Derva su prijungtu O-benzil-D-serinu perplaunamas DMF (3 kartus), 5 % AcOH/DMF, MeOH (3 kartus, iš viso 100 ml), THF (3 kartus), CH₂Cl₂ (3 kartus) ir išdžiovinama: 9,58 g; IR 1717 (plati) cm⁻¹; Analizė. Rasta: C 80,78; H 8,00; N 0,94. [krova pagal N kiekį: 0,65 mmol/g.

Dalis šios dervos (27 mg) veikiama 10 % TFA/CH₂Cl₂ (1,0 ml) 4,5 val. ir nufiltruojama. Derva perplaunama CH₂Cl₂ (3 kartus) ir MeOH (2 kartus), filtratas nugarinamas ir išdžiovinus (vakuume per naktį) vėl gaunamas O-benzil-D-serinas TFA druskos pavidalu (4,4 mg): LC-MC 100 % plotas; LC/MS

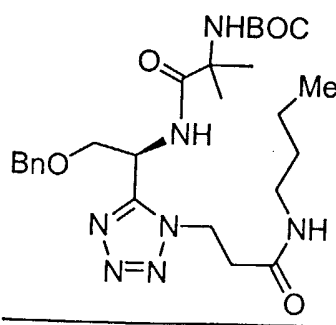
(elektronų srautas, +jonai) m/z 196 ($M+H$). Įkrova pagal prie dervos prijungto O-benzil-D-serino atskeltą kiekį: 0,53 mmol/g.



B.

Į A dalies dervą su prijungtu O-benzil-D-serinu (1,75 g, 1,14 mmol) įpilama β -alanino metilo esterio hidrochlorido (315 mg, 2,27 mmol), diizopropiletilamino (0,39 ml, 2,24 mmol) ir HOAT (308 mg, 2,26 mmol) tirpalo DMF (3,0 ml), o po to EDAC (433 mg, 2,26 mmol) tirpalo DMF (5,5 ml). Mišinys siūbuojamas 24 val. kambario temperatūroje ir nufiltruojamas. Polimeras plaunamas po tris kartus DMF, THF ir CH_2Cl_2 , ir gaunama derva su prijungtu O-benzil-D-serin-2-metoksikarboniletilamidu.

Į dervą su prijungtu amidu įpilama trifenilfosfino (955 mg, 3,64 mmol) tirpalo 1,2-DCE (3,0 ml) ir atšaldyto iki 0 °C trimetilsililazido (0,48 ml, 3,62 mmol) ir dietilo azodikarboksilato (DEAD) (0,57 ml, 3,62 mol) tirpalo 1,2-DCE (3,0 ml). Mišinys siūbuojamas 24 val. kambario temperatūroje ir nufiltruojamas. Derva plaunama DMF (3 kartus) ir CH_2Cl_2 (6 kartus) ir vėl leidžiama į aukščiau aprašytą Mitsunobu reakciją du kartus. Po to polimeras plaunamas DMF (3 kartus), THF (3 kartus) ir CH_2Cl_2 (3 kartus), ir gaunama derva su prijungtu 1-(2-metoksikarboniletil)tetrazolu.

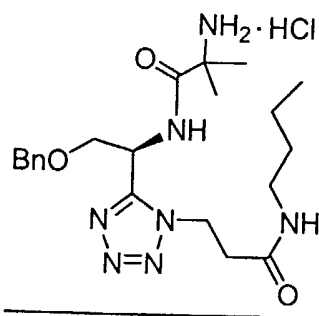


C.

Į tetra-*n*-butilamonio cianido (40 mg, 0,15 mmol) tirpalą MeOH (0,3 ml) pridedama B dalies dervos su prijungtu metilo esteriu (307 mg, < 0,20 mmol) *n*-butilamine (2,0 ml), ir mišinys šildomas 50 °C temperatūroje 3,6 val. Nufiltravus, polimeras perplaunamas po tris kartus DMF, MeOH, THF ir CH_2Cl_2 ir gaunama derva su prijungtu amidu.

Ši derva veikiama ~3M HCl/CH₂Cl₂, MeOH, metilacetatu (4,0 ml, pagamintas pridedant acetilchlorido (AcCl) į 3/2 CH₂Cl₂/MeOH tirpalą) 4,5 val. ir nufiltruojama. Derva perplaunama CH₂Cl₂ (3 kartus) ir MeOH (2 kartus), ir nugarus filtratus gaunama tarpinio junginio amino druska. Ši medžiaga ištirpinama izopropanolyje (1,5 ml) ir sočiame NaCl (20 ml). Pridedant 1M K₂CO₃, vandeninė fazė pašarminama iki pH 10, ir tirpalas ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos (Na₂SO₄) ir sukonzentravus gaunamas laisvas aminos, turintis trifenilfosfino oksido priemaišų (30,7 mg).

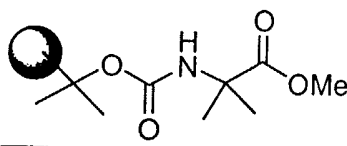
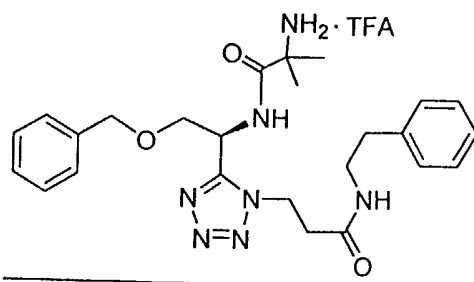
N-Boc-izosviesto rūgštis (36 mg, 0,18 mmol), EDAC (34 mg, 0,18 mmol), HOAT (25 mg, 0,18 mmol), 1,2-DCE (0,3 ml) ir DMF (30 µl) maišomi 0 °C temperatūroje 15 min. Gautas tirpalas supilamas į 0 °C temperatūros negryno amino (30,7 mg, < 0,09 mmol) tirpalą 1,2-DCE (0,2 ml). Mišinys maišomas 22 val. kambario temperatūroje ir praskiedžiamas EtOAc (25 ml). Tirpalas plaunamas sočiu NaHCO₃ (2 x 20 ml), vandeniu (20 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas, ir nugarus gaunamas negrynas C dalies junginys (44,4 mg). Po preparatinės HPLC (B tirpiklis: pradžioje 30 %, galė 90 %; gradiento laikas: 15 min; srauto greitis 20 ml/min; bangos ilgis 220 nm; kolonėlė YMC S5 ODS 20x100 mm) gaunamas C dalies junginys (19,0 mg): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 532 (M+H).



D.

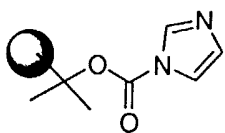
C dalies junginys (19,0 mg, 0,036 mmol) veikiamas ~ 3M HCl CH₂Cl₂, MeOH, MeOAc (2,0 ml, pagamintas pridedant AcCl į 3/2 CH₂Cl₂/MeOH tirpalą) 2,2 val. ir sukonzentruojamas. Liekana toliau džiovinama (vakuume, 2 val.) ir gaunamas norimas junginys (16,6 mg), kuris yra bespalvė kieta medžiaga: LC-MS 96 % plotas; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 432 (M+H).

93 pavyzdys

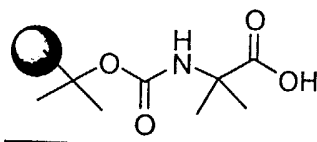


A.

[atšaldytą iki 10 °C prie dervos prijungto (tret-alkoksikarbonil)imidazolo



(5,06 g, įkrova 0,70 mmol/g) suspensiją sausame 1,2-DCE (30,0 ml) pridama metiltriflato (0,80 ml, 7,11 mmol). Mišinys maišomas 20 min. šioje temperatūroje ir dar 10 min., kol sušyla iki kambario temperatūros. Pridėjus Et₃N (2,40 g, 17,2 mmol), maišoma dar 10 min. Metilo 2-aminoizobutirato (1,14 g, 7,42 mmol) ir Et₃N (0,98 ml, 7,04 mmol) suspensija DMF (13 ml) nufiltruojama ir švirkštu suleidžiama į maišomą dervos suspensiją. Šis mišinys purtomas 5,5 val. kambario temperatūroje ir nufiltruojamas. Derva su prijungtu A dalies junginiu perplaunama THF (3 kartus), 1/1 THF/MeOH, THF (3 kartus), CH₂Cl₂ (3 kartus) ir išdžiovinama: IR 1728 cm⁻¹; Analizė. Rasta: C 82,02; H 7,96; N 0,89. Įkrova pagal N kiekį: 0,64 mmol/g.

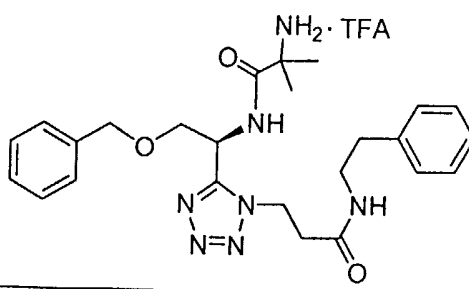


B.

Ant A dalies junginio (2,63 g, įkrova 0,64 mmol/g) užpilama 3/2 dioksano/0,25 M KOH tirpalo (40 ml), ir suspensija šildoma 75 °C temperatūroje 4,5 val. Nufiltravus, polimeras perplaunamas DMF (3 kartus), 5

% AcOH/DMF (3 kartus, iš viso 50 ml), MeOH (3 kartus), THF (3 kartus) ir CH_2Cl_2 (3 kartus), džiovinama ir gaunamas B dalies junginys (2,50 g).

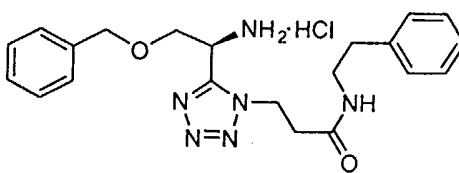
Dalis šios dervos (53 mg) veikiama 10 % TFA/ CH_2Cl_2 (1,5 ml) 5 val. ir nufiltruojama. Derva perplaunama CH_2Cl_2 (3 kartus) ir MeOH (2 kartus), filtratai nugarinami, ir išdžiovinus (vakuume per naktį) gaunama gryna 2-aminoizosviesto rūgštis TFA druskos pavidalu (6,3 mg): ^1H BMR δ (CD_3OD , m.d.) 1,55 (s, 6H). Įkrova pagal prie dervos prijungtos 2-aminoizosviesto rūgšties atskeltą kiekį: 0,53 mmol/g.



C.

[92 pavyzdžio B dalies junginio suspensiją fenetilamine (1,40 ml) pridedama tetra-n-butilamonio cianido (22 mg, 0,08 mmol) tirpalo MeOH (0,3 ml), ir mišinys šildomas 60-65 °C temperatūroje 3 val. Nufiltravus, polimeras perplaunamas po 3 kartus DMF, 1/1 THF/MeOH, THF ir CH_2Cl_2 , ir gaunama derva su prijungtu amidu.

Ši derva veikiama ~3M HCl CH_2Cl_2 , MeOH, MeOAc (3,0 ml, pagamintas pridedant AcCl į 3/2 CH_2Cl_2 /MeOH tirpalą) 5 val. ir nufiltruojama. Derva perplaunama CH_2Cl_2 (3 kartus) ir MeOH (2 kartus) ir nugarinus filtratus,



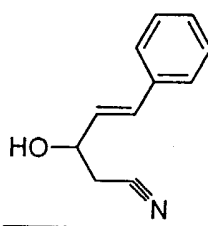
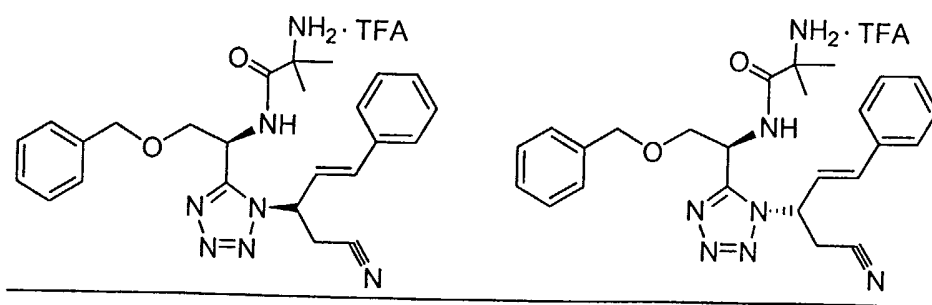
gaunamas tarpinis junginys

(69,3 mg).

Šis tarpinis junginys (69,3 mg, 0,18 mmol) ir A dalies junginys (400 mg, įkrova 0,53 mmol/g) sumaišomi su EDAC (115 mg, 0,60 mmol), HOAT (83 mg, 0,60 mmol) tirpalu DMF (3,0 ml), ir gauta suspensija siūbuojama kambario temperatūroje 24 val. Nufiltravus, derva perplaunama DMF (3 kartus) ir dioksanu (3 kartus). Derva išbrinkinama 3/2 dioksane/ H_2O , siūbuojama per naktį, nufiltruojama ir perplaunama THF (3 kartus) ir CH_2Cl_2 (3 kartus).

Ši derva veikiama ~3M HCl CH₂Cl₂, MeOH, MeOAc (4,0 ml, pagamintas pridedant AcCl į 3/2 CH₂Cl₂/MeOH tirpalą) 6 val. ir nufiltruojama. Derva perplaunama CH₂Cl₂ (2 kartus) ir MeOH, ir nugarinus filtratus, gaunamas negrynas norimas junginys. Šis mišinys ištirpinamas acetonitrile/MeOH, perleidžiamas per anijonitinį patroną (3,0 g, CHQAX), eliuuojant acetonitrilu (18 ml) ir gaunamas aminos (22,2 mg). Toliau eliuuojant 1/1 acetonitrilu/MeOH (20 ml), gaunamas papildomas kiekis amino (29,8 mg). Sumaišyti aminos vėl gryninami preparatinės HPLC metodu (B tirpiklis: pradžioje 30 %, gale 80 %; gradiento laikas: 20 min; srauto greitis 20 ml/min; bangos ilgis 220 nm; kolonėlė YMC S5 ODS 20x100 mm) ir gaunamas norimas junginys (20,7 mg): HPLC 100 plotas; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 480 (M+H).

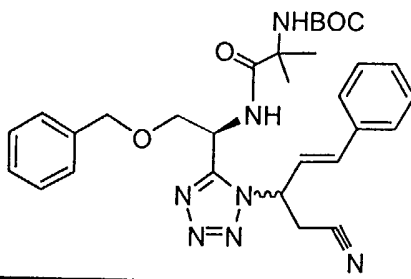
94 ir 95 pavyzdžiai



A.

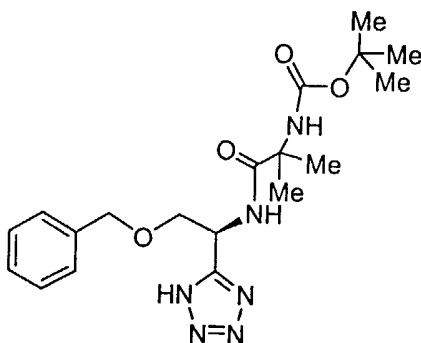
[atšaldytą iki 0 °C cinamoilacetonitrilo (1,0 g, 5,84 mmol, Maybridge) tirpalą 4/1 MeOH/H₂O (30 ml) pridedama natrio borhidrido (110 mg, 2,92 mmol), ir mišinys maišomas 1,5 val. Sušildžius iki kambario temperatūros, kas 45 min. pridedamos nedidelės porcijos natrio borhidrido, kol reakcija pilnai įvyksta (dar 90 min.). Nugarinus vakuume didžiąją dalį MeOH, pridedama kalio fosfato buferio (pH 3, 45 ml), ir mišinys maišomas 15 min. Pridedama 5 % NaHCO₃ (45 ml), ir vandeninis mišinys ekstrahuojamas CH₂Cl₂. Organinės fazės sumaišomos, džiovinamos (Na₂SO₄) ir sukonzentruojamos. Liekana chromatografuojama (230-400 mešų SiO₂, 1/1 heksanas/EtOAc), ir gaunamas

A dalies junginys (842,5 mg), kuris yra geltonas skystis: LC/MS 98 % plotas; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 156 (M-OH).



B.

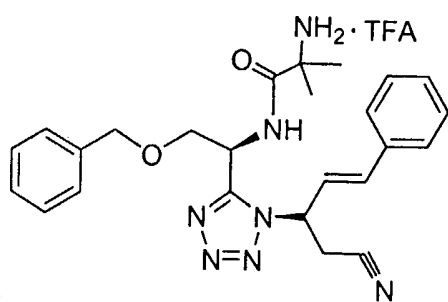
[atšaldytą iki 0 °C A dalies alkoholio (198 mg, 1,14 mmol), 5 pavyzdžio



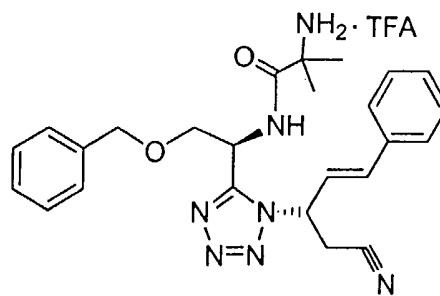
A dalies junginio

(360 mg, 0,89 mmol) ir Ph_3P

(303 mg, 1,15 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (2,6 ml) pridedama diizopropiletilamino (31 μl , 0,18 mmol) ir dietilazodikarboksilato (0,18 ml, 1,14 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. ir nugarinamas. Liekana chromatografuojama (230-400 mešų SiO_2 , 1/1 heksanas/EtOAc) ir gaunamas B dalies N-1 pakeisti tetrazolai (98,3 mg, 20 % išeiga, 2 diastereomerai): HPLC 98 % diastereomerų mišinio plotas; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 560 (M+H).



C.

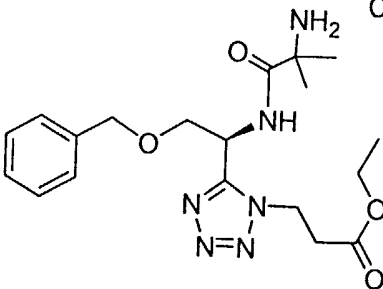
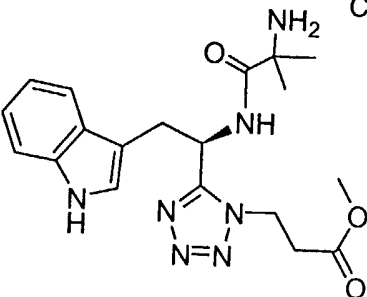
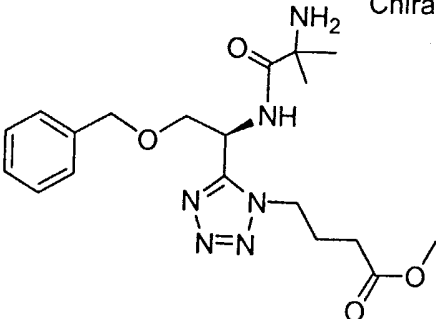


ir D.

B dalies junginio (72 mg, 0,13 mmol, 2 diastereomerai) ir tioanizolo (45 μl , 0,38 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (1,5 ml) veikiamas 4M HCl/dioksane tirpalu (1,5 ml) 1,2 val. ir sukonzentruojamas. Po preparatinės HPLC (B tirpiklis: pradžioje

40 %, gale 90 %; gradiento laikas: 30 min; srauto greitis 20 ml/min, bangos ilgis 220 nm; kolonėlė YMC S5 ODS 20x100 mm) gaunamas norimas 94 pavyzdžio junginys (23,8 mg, 32 % išeiga, vienas diastereomeras), kuris yra bespalvė kieta medžiaga: LC/MS 100 % plotas; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 460 (M+H) ir norimas 95 pavyzdžio junginys (26,7 mg, 36 % išeiga, kitas diastereomeras), kuris yra bespalvė kieta medžiaga: LC/MS 100 % plotas; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 460 (M+H).

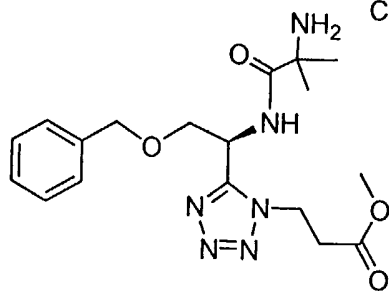
Toliau duodami junginiai buvo pagaminti naudojant 96-101 pavyzdžiuose aprašytas metodikas.

Pavyzdžio Nr.	Struktūra	M+H teigiami jonai
96	 Chiralinis	405
97	 Chiralinis	400
98	 Chiralinis	405

99

Chiralinis

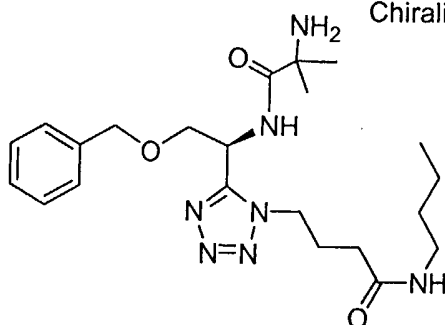
391



100

Chiralinis

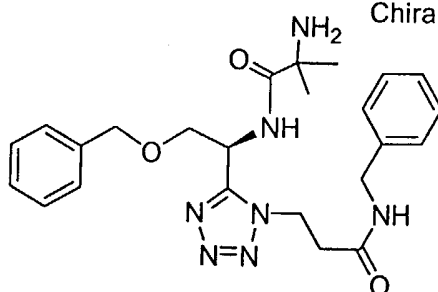
446



101

Chiralinis

466



Toliau duodami junginiai buvo pagaminti naudojant 102-117 pavyzdžiuose aprašytas metodikas ir darbiniuose pavyzdžiuose detalizuotas metodikas.

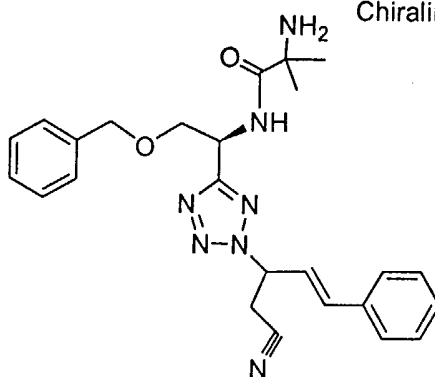
Pavyzdžio
Nr.
102

Struktūra

M+H teigiami jonai

Chiralinis

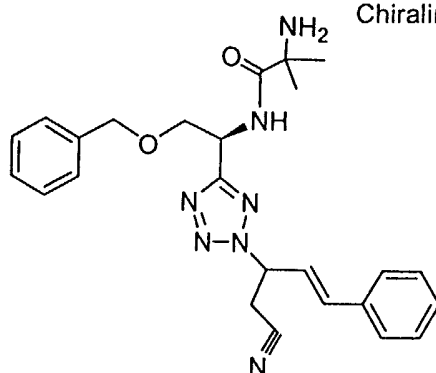
460



103

Chiralinis

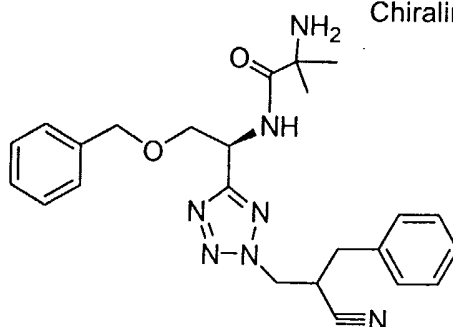
460



104

Chiralinis

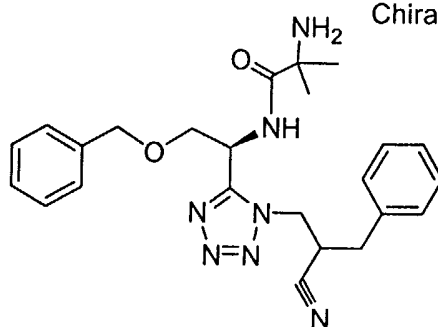
448



105

Chiralinis

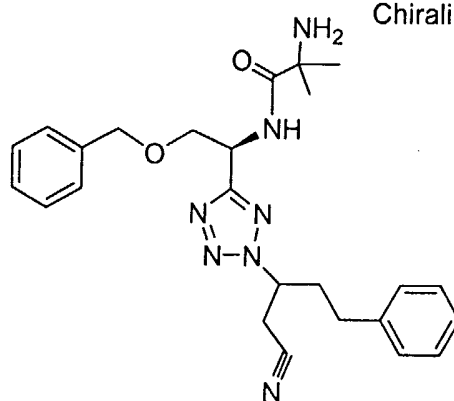
448



106

Chiralinis

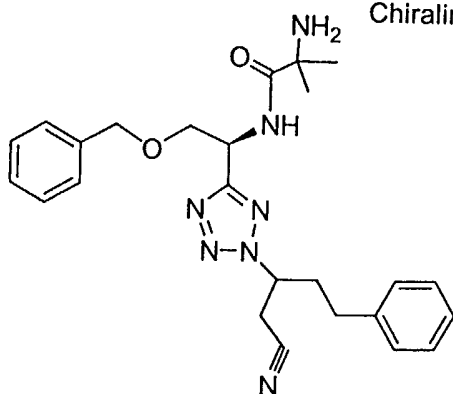
462



107

Chiralinis

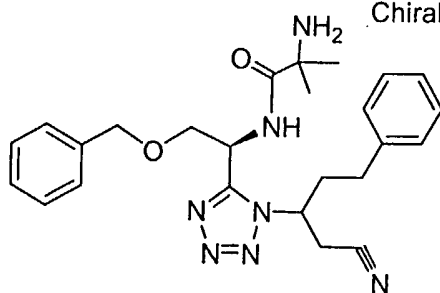
462



108

Chiralinis

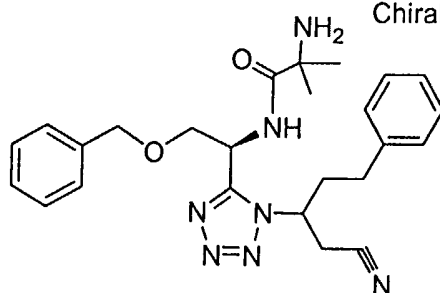
462



109

Chiralinis

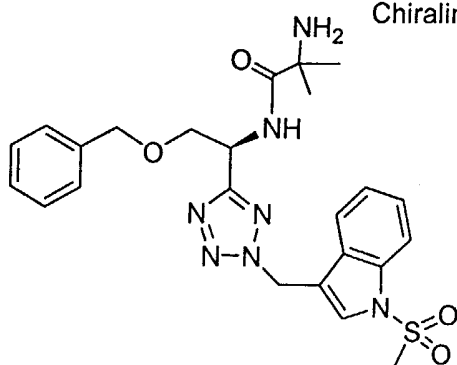
462



110

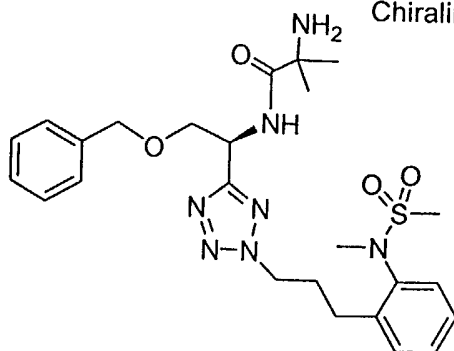
Chiralinis

512



111

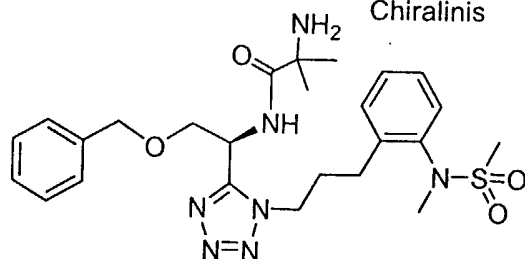
Chiralinis



112

Chiralinis

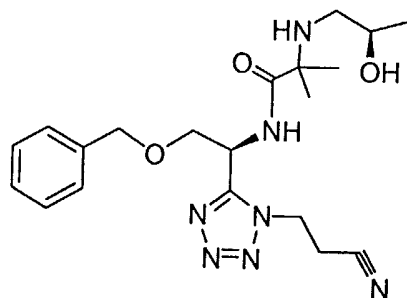
530



113

Chiralinis

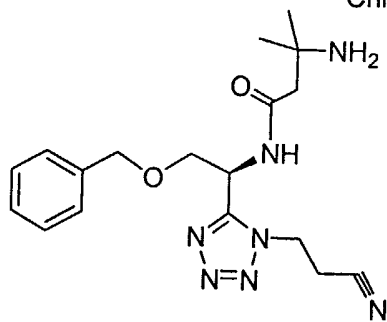
416



114

Chiralinis

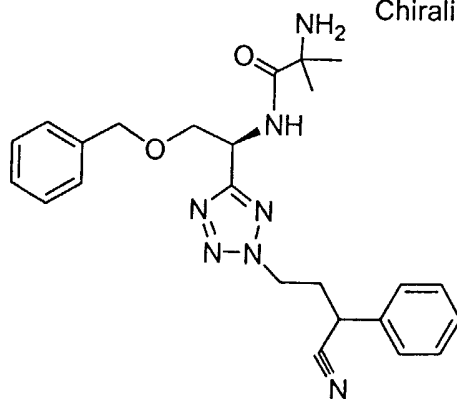
372



115

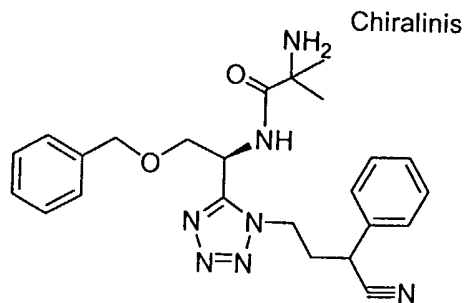
Chiralinis

448



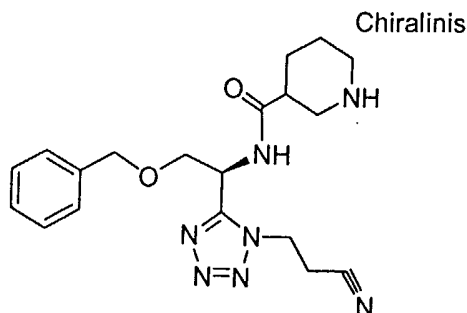
116

448

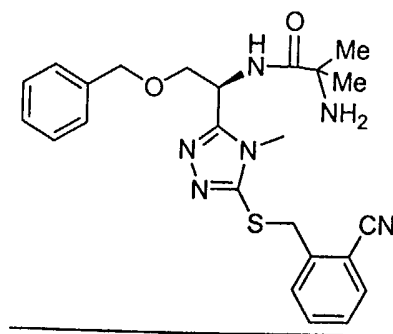


117

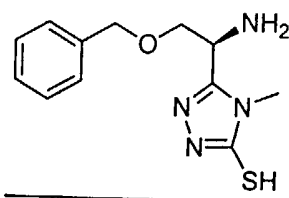
384



118 pavyzdys



A.

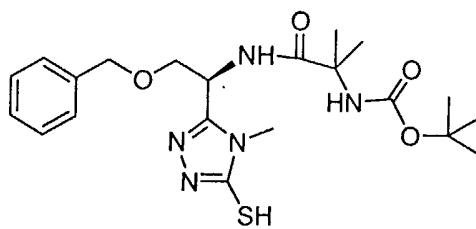


[negryno

(pagaminto pagal 7 pavyzdžio C

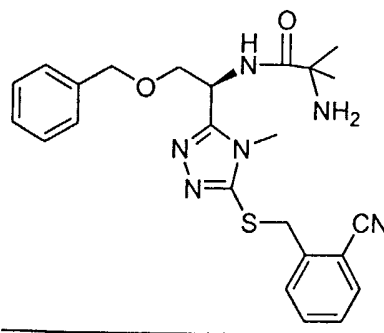
dalyje aprašytą metodiką) (7,84 g, 25,37 mmol) tirpalą 150 ml sauso etilo alkoholio pridedama metilizotiocianato (2,04 g, 27,91 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 val. Reakcijos mišiniui leidžiama atvėsti iki kambario temperatūros ir garintuvu nugarinamas tirpiklis. Po to

liekana veikama 1N NaOH (70 ml), gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu (alyvos vonios temperatūra 113 °C) 12 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana veikama 300 ml metilo chlorido/metanolio (100:7,5). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. ir nufiltruojamas. Filtratas sukonzentruojamas, ir nugarinus, pridedant tolueno, gaunamas negrynas norimas junginys (7,54 g). HPLCb sulaikymo laikas (sl) = 2,37 min. LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 265 (M+H).



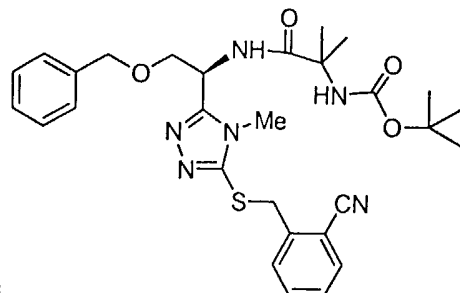
B.

[A dalies junginio (7,54 g, 28,6 mmol) ir Boc-metilalaninkarboksirūgšties (6,96 g, 34,3 mmol, Sigma) tirpalą kambario temperatūroje azoto atmosferoje 100 ml DMF pridedama HOAt (5,05 g, 37,1 mmol) ir EDAC (8,21 g, 42,8 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpiklis nugarinamas vakuume ir liekana praskiedžiama vandeniu (100 ml). Mišinys ekstrahuojamas 1/1 etilacetatu/eteriu (3 x 200 ml), organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu ir nufiltruojamas. Filtratas laikomas 0 °C temperatūroje, susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, ir gaunamas B dalies junginys (1,45 g). Tada gautas filtratas sukonzentruojamas, ir liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant heksanu/etilacetatu (2:1), ir dar gaunama B dalies junginio, kuris yra balta kieta medžiaga (6,92 g). HPLCb sulaikymo laikas (sl) = 3,19 min. LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 450 (M+H).



C.

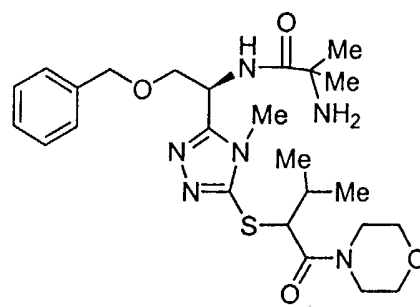
[B dalies junginio (67,4 mg, 0,15 mmol) tirpalą 1 ml sauso dioksano kambario temperatūroje pridedama trietilamino (30,3 mg, 0,3 mmol) ir 2-cianobenzilbromido (58,8 mg, 0,3 mmol). Reakcijos mišinys purtomas per naktį, ir, vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas tarpinis



junginys

Tada liekana veikama TFA/dichlormetanu (1 ml, 1:3) kambario temperatūroje 2 val. Tirpiklis nugarinamas ir reakcijos mišinys gryninamas leidžiant per SCX kolonėlę (2 g) tokiu būdu: Kolonėlė kondicionuojama plaunant metanolio (10 ml). Reakcijos mišinys 1 ml metanolio supilamas į kolonėlę, o po to užpilama metanolio (30 ml). Tada produktas eliuojamas 2N amoniaku metanolyje (7 ml). Naudojant vakuuminį rotorių, iš mėginio nugarinamas tirpiklis ir gaunamas norimas junginys (53 mg, 76 %), kuris yra alyva: HPLCb sl = 3,15 min. LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 465 (M+H).

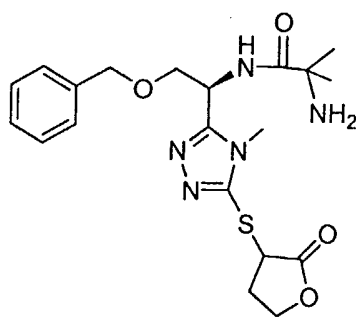
119 pavyzdys



[118 pavyzdžio B dalies junginio (67,4 mg, 0,15 mmol) tirpalą 1 ml sauso dioksano kambario temperatūroje pridedama trietilamino (30,3 mg, 0,3 mmol) ir 4-(2-bromizovaleril)morfolino (75 mg, 0,3 mmol). Reakcijos mišinys purtomas per naktį, po to pridedama kalio karbonato (103 mg, 0,75 mmol) ir reakcijos mišinys toliau purtomas dar 24 val. Kieta medžiaga nufiltruojama, filtratas surenkamas ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Tada liekana veikama TFA/metileno chloridu (1 ml, 1:3) kambario temperatūroje 2 val. Tirpiklis nugarinamas, ir reakcijos mišinys gryninamas leidžiant per SCX kolonėlę (2 g)

tokiu būdu: Kolonėlė kondicionuojama plaunant metanoliu (10 ml). Reakcijos mišinys 1 ml metanolio supilamas į kolonėlę, o po to užpilama metanolio (30 ml). Tada produktas eliuuojamas 2N amoniaku metanolyje (7 ml). Naudojant vakuuminį rotorių, iš mėginio nugarinamas tirpiklis ir gaunamas norimas junginys (41 mg, 53 %), kuris yra alyva: HPLCb sl = 3,06 min. LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 519 (M+H).

120 pavyzdys

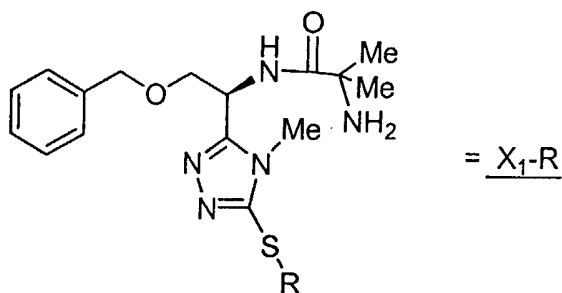


Į 118 pavyzdžio B dalies junginio (67,4 mg, 0,15 mmol) tirpalą 1 ml sauso dioksano kambario temperatūroje pridedama trietilamino (30,3 mg, 0,3 mmol) ir 2-brombutirolaktono (49,5 mg, 0,3 mmol). Reakcijos mišinys purtomas per naktį, po to pridedama kalio karbonato (103 mg, 0,75 mmol) ir reakcijos mišinys toliau purtomas dar 24 val. Kieta medžiaga nufiltruojama, filtratas surenkamas ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Reakcijos mišinys gryninamas leidžiant per trumpą silikagelio kolonėlę (2 g) tokiu būdu: Kolonėlė kondicionuojama perplaunant etilacetatu (10 ml). Reakcijos mišinys 1 ml metanolio supilamas į kolonėlę, o po to užpilama etilacetato (7 ml). Tirpalas surenkamas, ir vakuuminiu rotoriumi iš mėginio nugarinamas tirpiklis. Liekana veikiama TFA/metilo chloridu (1 ml, 1:3) kambario temperatūroje 2 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume ir gaunama norimo junginio TFA druska (47,1 mg, 57 %): HPLC sl = 2,56 min. LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 434 (M+H).

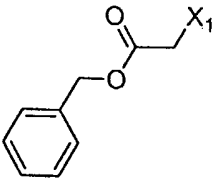
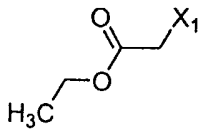
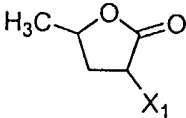
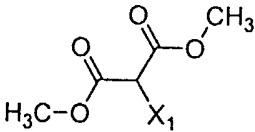
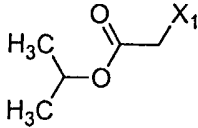
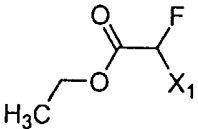
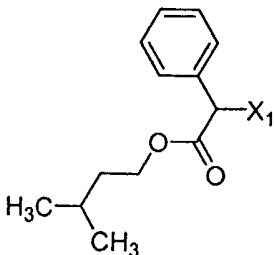
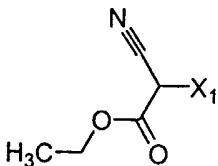
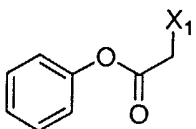
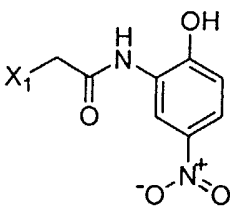
Panašiu būdu, kaip aprašyta 118-120 junginių gavimo atveju, iš 118 pavyzdžio B dalies junginio (0,15 mmol) ir atitinkamo bromido (0,3 mmol) buvo pagaminti toliau duodamoje lentelėje išvardinti 121-172 junginiai. 159-172 pavyzdžiuose, prieš deblokuojant TFA, buvo reikalingas papildomas

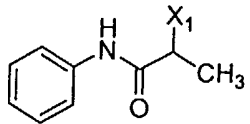
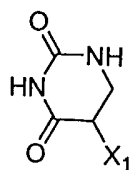
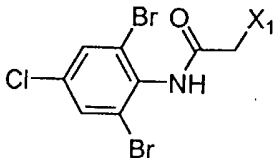
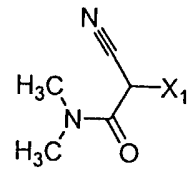
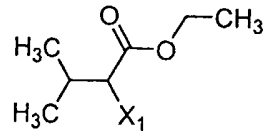
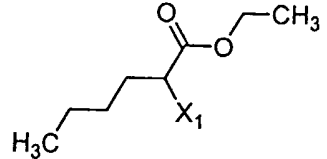
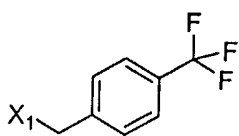
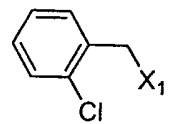
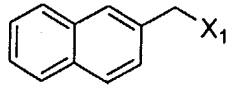
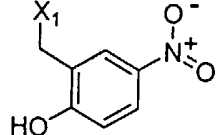
apdorojimas. Keli pavyzdžiai buvo gryninti preparatinės HPLC metodu, eliuuojant metanolio ir vandens su 0,2 % trifluoracto rūgšties gradientine sistema. 121-172 pavyzdžiai buvo išskirti kaip trifluoracto rūgšties druskos arba kaip laisvos bazės.

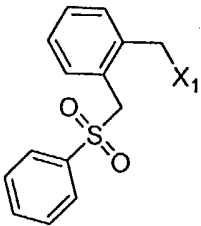
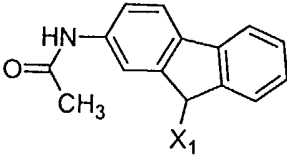
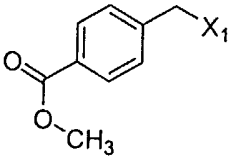
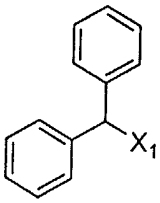
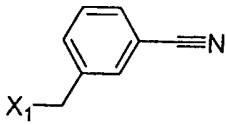
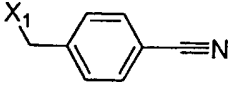
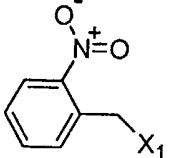
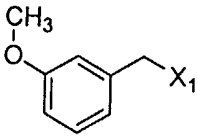
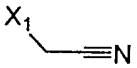
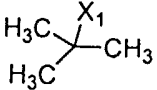
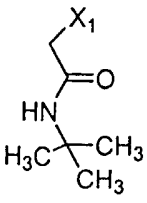
121-172 pavyzdžiai



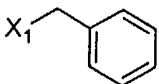
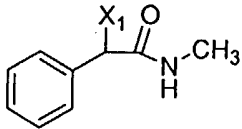
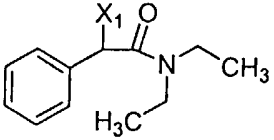
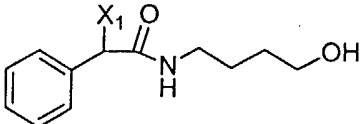
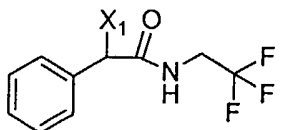
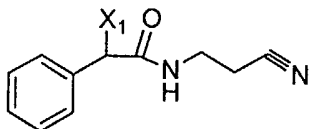
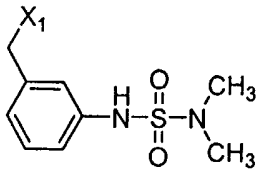
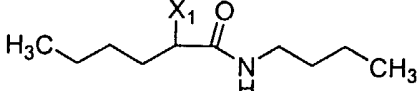
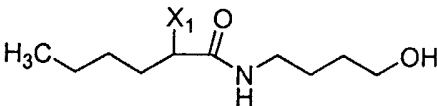
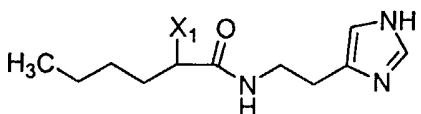
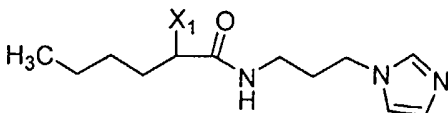
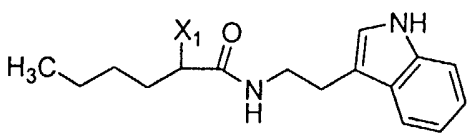
Pavyzdžio Nr.	<u>X₁-R</u>	M+H teigiami jonai
121		498
122		508
123		545
124		450
125		408
126		422

127		498 LT 4958 B
128		436
129		448
130		480
131		450
132		454
133		554
134		461
135		484
136		544

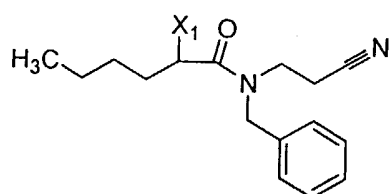
137		497
138		462
139		675
140		460
141		478
142		492
143		508
144		475
145		490
146		501

147		594
148		571
149		498
150		516
151		465
152		465
153		485
154		470
155		389
156		406
157		463

LT 4958 B

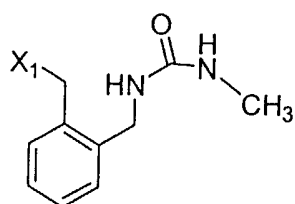
158		440
159		497
160		539
161		555
162		565
163		536
164		576
165		519
166		535
167		557
168		571
169		606

170



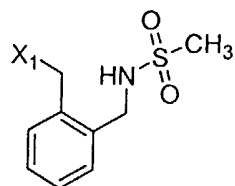
606

171



526

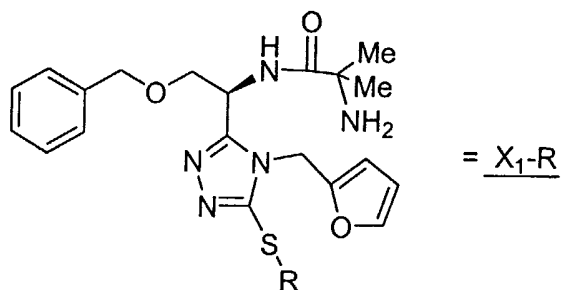
172



547

Tolimesnėje lentelėje surašyti 173-216 pavyzdžių junginiai buvo pagaminti analogišku būdu kaip ir 118-172 pavyzdžių junginiai.

173-216 pavyzdžiai

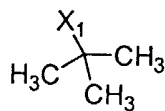
= $\underline{X_1-R}$

Pavyzdžio
Nr.
173

 $\underline{X_1-R}$

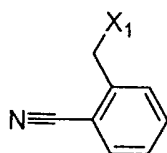
M+H teigiami jonai

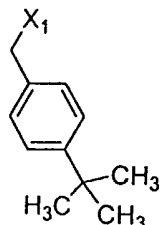
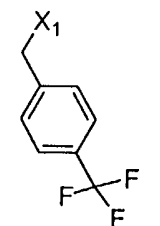
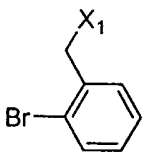
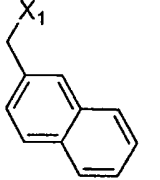
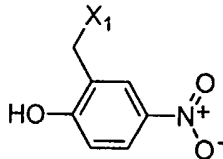
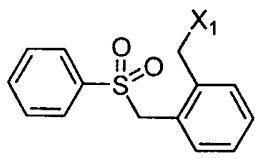
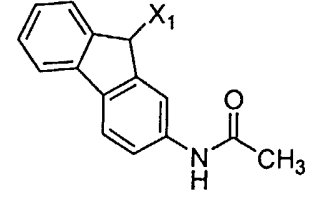
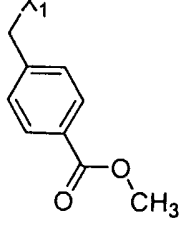
472



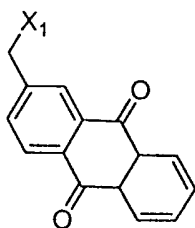
174

531

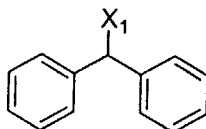


175		562
176		574
177		585
178		556
179		567
180		660
181		651
182		564

183

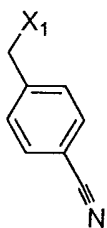


184



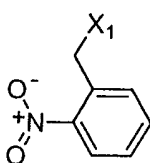
582

185



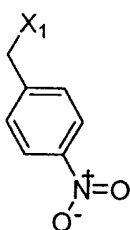
531

186



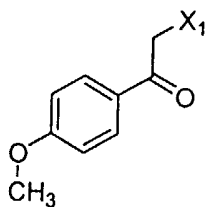
551

187



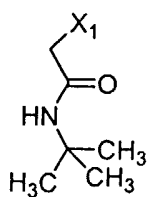
551

188



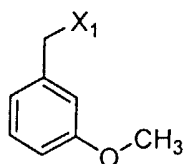
564

189

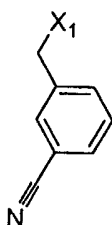
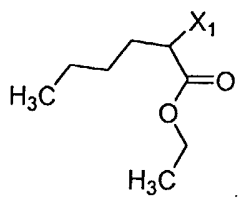
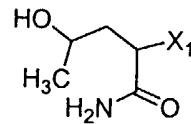
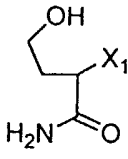
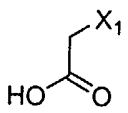
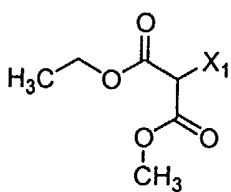
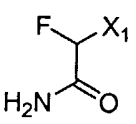
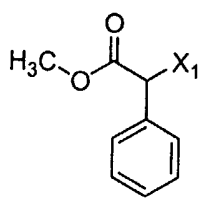
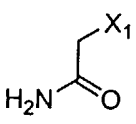
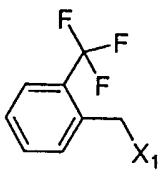


529

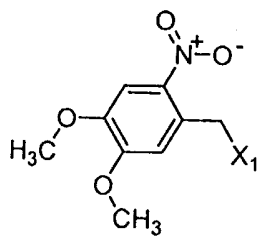
190



536

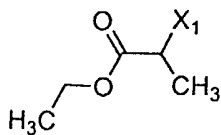
191		531
192		558
193		531
194		517
195		474
196		560
197		491
198		564
199		473
200		574

201

614 **LT 4958 B**

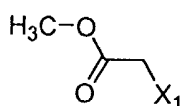
202

516



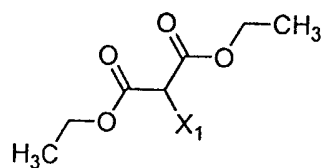
203

488



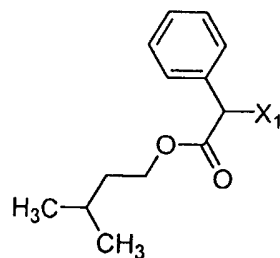
204

574



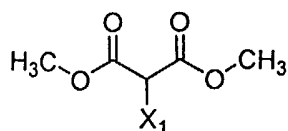
205

620



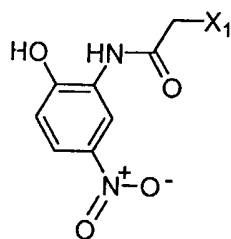
206

546



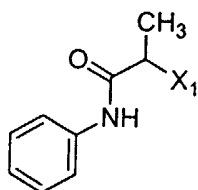
207

610



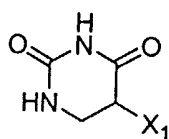
208

563

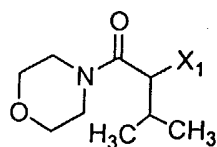


209

528



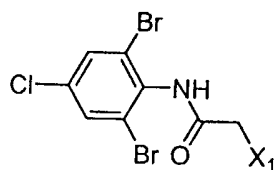
210



LT 4958 B

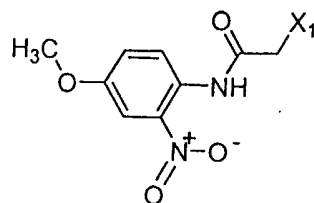
585

211



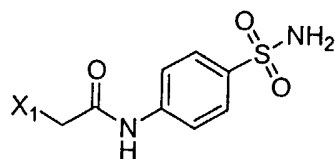
741

212



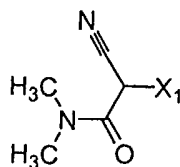
624

213



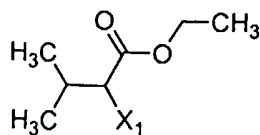
628

214



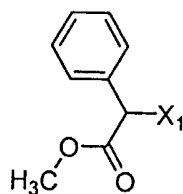
526

215

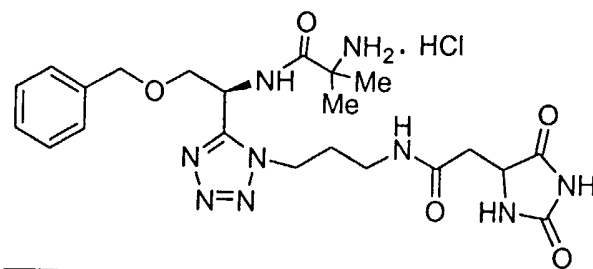


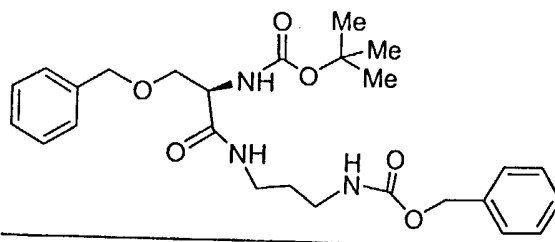
544

216



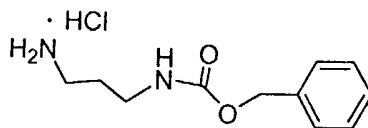
564

217 pavyzdys

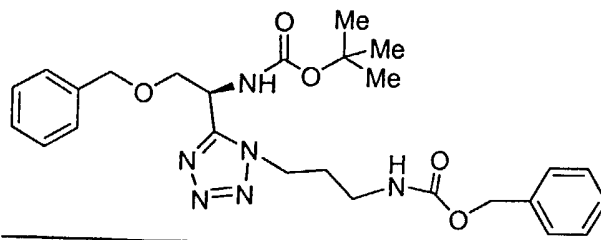


A.

[atšaldytą iki $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros N-Boc-O-benzil-D-serino (5 g, 16,9 mmol, ChemImpex) tirpalą THF (35 ml) azoto atmosferoje pridedama N-metilmorfolino (1,86 ml, 16,9 mmol) ir izobutilchlorformiato (2,19 ml, 16,9 mmol). Pamaišius mišinį 0,5 val. $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, supilamas N-Cbz-1,3-



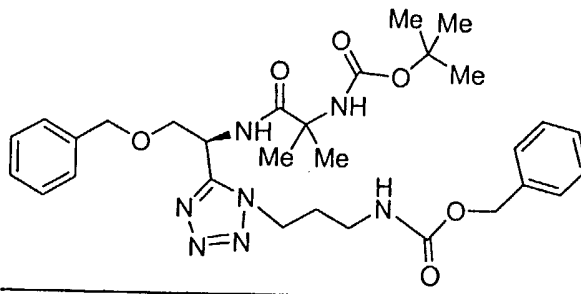
diaminbutano hidrochlorido (4,14 g, 16,9 mmol) ir N-metilmorfolino (1,86 ml, 16,9 mmol) tirpalas DMF (10 ml), ir gautas mišinys paliekamas sušilti per 4 val. iki $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mišinys nufiltruojamas ir tirpalas beveik sausai nugarinamas. Liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama 5 % NaHCO_3 (3 x 50 ml), vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis tirpalas džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinus gaunamas A dalies junginys (7,84 g, 97 % išeiga): LC/Ms (elektronų srautas, +jonai) m/z 486 (M+H).



B.

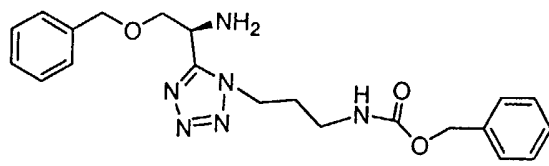
[atšaldytą iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros A dalies junginio (7,92 g, 16,3 mmol) ir trifenilfosfino (4,28 g, 16,8 mmol) tirpalą THF (60 ml) azoto atmosferoje pridedama dietilazodikarboksilato (2,57 ml, 16,3 mmol) ir azidotrimetilsilano (2,16 ml, 16,3 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį ir po to atšaldomas iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pridedamas kitas ekvivalentas trifenilfosfino (4,28 g), dietilazodikarboksilato (2,57 ml) ir azidotrimetilsilano (2,16 ml) ir maišoma dar 24 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, pridedama amonio cerio(IV) nitrato (2,63 g/100 ml) vandeninio tirpalo (75 ml) ir maišoma 1 val. Vandeninis mišinys ekstrahuojamas CH_2Cl_2 , organinė fazė džiovinama (Na_2SO_4), nugarinama ir po chromatografijos (230-400 mešų

SiO₂, 1/1 heksanai/EtOAc) gaunamas negrynas B dalies junginys. Priemaišų turintis tetrazolas ištirpinamas CHCl₃, ir pridėjus eterio nusėda B dalies junginys (2,6 g), kuris yra bespalvė kieta medžiaga: LC/Ms (elektronų srautas, +jonai) m/z 511 (M+H).



C.

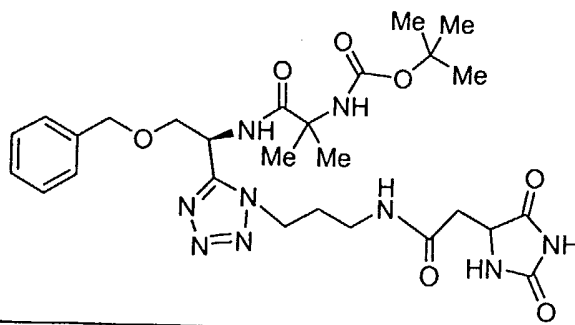
[B dalies junginio (2,5 g, 4,80 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ pridedama 4M HCl/dioksane tirpalo (14,7 ml) ir maišoma 3 val. Tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, liekana sukonzentruojama nugarinant CH₂Cl₂ ir ištirpinama minimaliame kiekyje i-PrOH. Pridedama sotaus NaCl tirpalo (150 ml) ir pridedant 1M K₂CO₃ vandeninis tirpalas pašarminamas iki pH 10. Šis vandeninis tirpalas ekstrahuojamas CH₂Cl₂, džiovinamas (Na₂SO₄) ir



nugarinus gaunamas tarpinis aminos

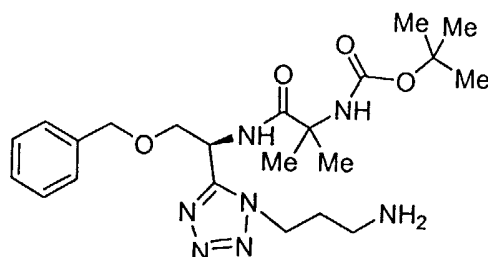
kuris tolimesnėje reakcijoje naudojamas negrynintas.

N-Boc-metilalaninas (1,49 g, 7,35 mmol, Sigma), EDAC (1,14 g, 7,35 mmol), HOAt (1 g, 7,35 mmol), 1,2-DCE ir DMF (1,29 ml) sumaišomi 0 °C temperatūroje ir maišoma 15 min. Gautas tirpalas supilamas į 0 °C temperatūros negryno tarpinio amino (pagamintas aukščiau) tirpalą 1,2-DCE, ir mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir plaunamas sočiu NaHCO₃, vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄), nugarinamas ir po chromatografijos (230-400 mešų SiO₂, 1/1 heksanai/EtOAc) gaunamas C dalies junginys (1,58 g), kuris yra bespalvė alyva: LC/Ms (elektronų srautas, +jonai) m/z 596 (M+H).



D.

C dalies junginio (100 mg, 0,17 mmol) metanolinis tirpalas (3 ml) ir 5 % paladis ant anglies (50 mg) hidrinami 1 val., esant 310 kPa vandenilio slėgiui. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per cėlį ir sukonzentravus gaunamas

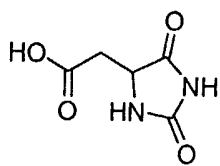


tarpinis junginys

(68,1 mg). Gauta liekana

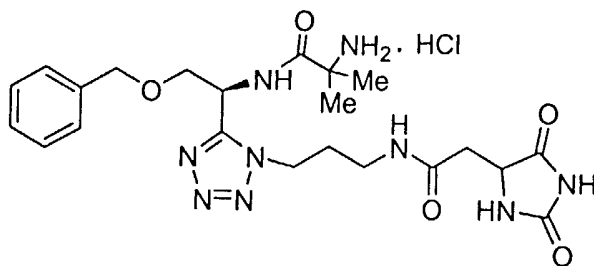
gali būti gryninama autopreparatinės HPLC metodu ir gaunamas grynas tarpinis junginys (47,6 mg): LC/Ms (elektronų srautas, +jonai) m/z 462 (M+H).

Kambario temperatūroje ir azoto atmosferoje supilamas hidantoino



(25,3 mg, 0,16 mmol), EDAC (31,3 mg, 0,16 mmol) ir

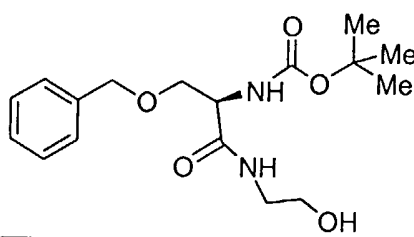
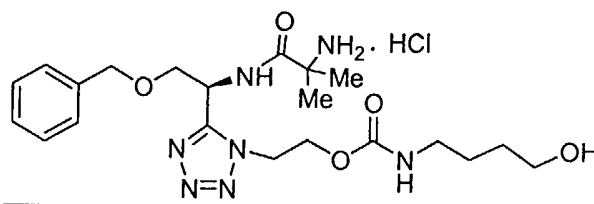
dimetilaminopiridino (DMAP) (20,4 mg, 0,16 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (1 ml) ir DMF (0,5 ml) į tarpinio junginio (75 mg, 0,16 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (1 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį ir lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Gauta liekana ištirpinama metanolyje, perleidžiama per SCX dervos kolonėlę ir gaunamas D dalies junginys (72 mg): LC/Ms (elektronų srautas, +jonai) m/z 602 (M+H).



E.

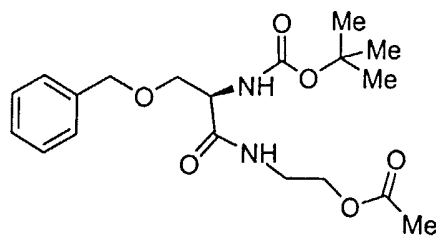
D dalies junginio (64,3 mg, 0,107 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 veikiamas HCl tirpalu (3,0 ml; 10,2 ml AcCl 40 ml 3/2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 3 val. ir nugarinamas vakuume. Liekana nugarinama keturis kartus pridedant CH_2Cl_2 ir gaunamas norimas junginys (51,4 mg), kuri yra balta kieta medžiaga: LC/Ms (elektronų srautas, +jonai) m/z 602 (M+H).

218 pavyzdys



A.

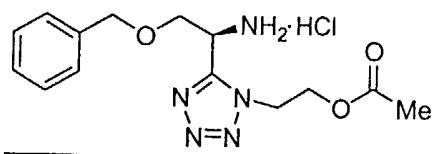
[atšaldytą iki $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros N-Boc-O-benzil-D-serino (6 g, 20,3 mmol, ChemImpex) tirpalą THF (30 ml) azoto atmosferoje pridedama N-metilmorfolino (2,23 ml, 20,3 mmol) ir izobutilchlorformiato (2,64 ml, 20,3 mmol). Pamaišius mišinį 45 min. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, supilamas etanolamino (1,3 g, 21,4 mmol) tirpalas THF (20 ml), ir gautas mišinys paliekamas sušilti per 4 val. iki kambario temperatūros. Pamaišius per naktį, mišinys nufiltruojamas ir tirpalas beveik sausai nugarinamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (silikagelis), eliuuojant heksanais:etilacetatu (1:4) ir gaunamas B dalies junginys (7,3 g): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 339 (M+H).



B.

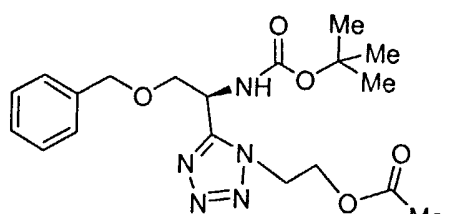
[A dalies junginio (3,60 g, 10,7 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (20 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama piridino (3,44 ml, 42,6 mmol) ir

acto rūgšties anhidrido (1,1 ml, 11,7 mmol). Po 14 val. lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Gauta liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (silikagelis), eliuuojant heksanais:etilacetatu (2:1) ir gaunamas B dalies junginys (3,85 g): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 381 (M+H).



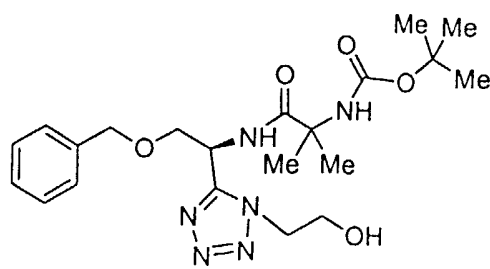
C.

[B dalies junginio (3,83 g, 10,1 mmol) tirpalą THF (30 ml) pridedama trifenilfosfino (2,64 g, 10,1 mmol), dietilazodikarboksilato (1,24 ml, 10,1 mmol) ir azidotrimetilsilano (1,34 ml, 10,1 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. ir po to pridedamas kitas ekvivalentas trifenilfosfino (2,64 g), dietilazodikarboksilato (1,24 ml) ir azidotrimetilsilano (1,34 ml) ir maišoma dar 24 val. kambario temperatūroje. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume ir po sparčiosios chromatografijos (230-400 mešų SiO₂, 8/1 heksanai/EtOAc) gaunamas šiek tiek negrynas tarpinis junginys



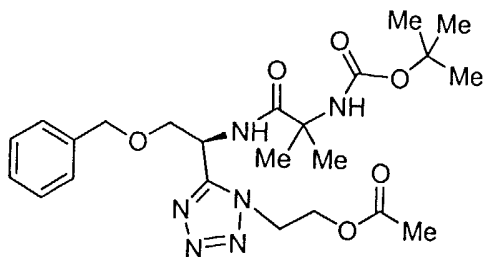
(2,71 g). Priemaišų turintis tetrazolas yra pakankamai grynas tolimesnei reakcijai.

[Šį tarpinį junginį (2,71 g, ≤6,69 mmol) pridedama 4M HCl/dioksane tirpalo ir maišoma 1,5 val. Tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, ir nugarinus liekaną, pridedant du kartus tolueno ir metanolio mišinio, gaunamas C dalies junginys (2,28 g), kuris yra bespalvė kieta medžiaga: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 381 (M+H).



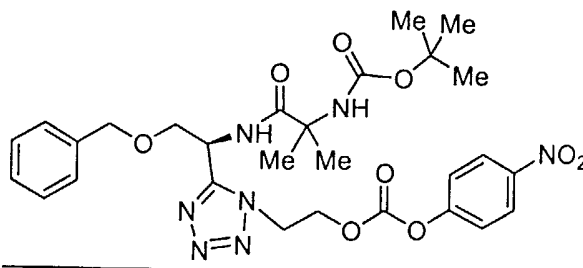
D.

[C dalies junginio (2,28 g, 6,7 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (25 ml) pridedama diizopropiletilamino (2,33 ml, 13,4 mmol), N-Boc-metilalanino (2,04 g, 10 mmol, ChemImpex), HOAt (1,36 g, 10 mmol) ir EDAC (1,92 g, 10 mmol) ir mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys skaldomas sočiu amonio chloridu ir vandenins sluoksnis tris kartus plaunamas CH_2Cl_2 . Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (Na_2SO_4), ir nugarinus gaunamas tarpinis junginys



, kuris yra pakankamai grynas tolimesnei reakcijai.

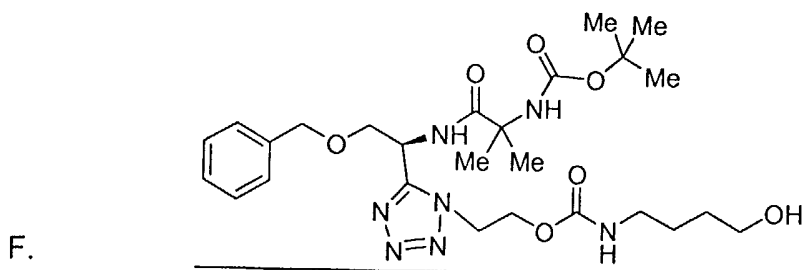
Šio tarpinio junginio tirpalas THF/MeOH (20 ml, 20/1) veikiamas 2N ličio hidroksidu (10 ml) 1 val. Atšaldžius iki 0 °C, reakcijos mišinys neutralizuojamas iki pH 7 ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3 kartus, 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4), nufiltruojami ir sukonzentruojami vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (230-400 mešų SiO_2 , 1/1 heksanai/EtOAc) ir gaunamas D junginys (1,69 g): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 449 (M+H).



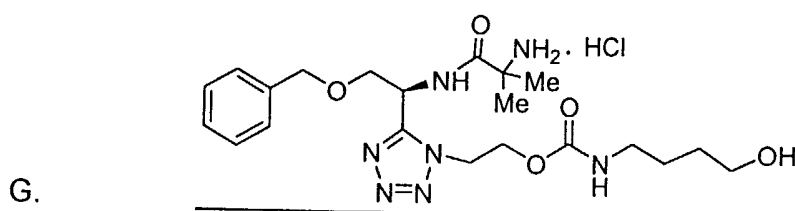
E.

[D dalies junginio (1,34 g, 3,0 mmol) tirpalą THF (20 ml) 0 °C temperatūroje pridedama piridino (0,53 ml, 6,6 mmol). Po 3 min. pridedama para-nitrofenilchlorformiato (1,33 g, 6,6 mmol) tirpalo THF (10 ml), ir mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val. ir kambario temperatūroje 2 val. Po to reakcijos mišinys nufiltruojamas ir filtratas sukonzentruojamas vakuume. Gauta liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (230-400

mešų SiO_2 , 1/1 heksanai/EtOAc), ir gaunamas E dalies junginys (1,69 g):
LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 614 (M+H).



[E dalies junginio (3,4 g, 5,55 mmol) tirpalą THF (20 ml) pridedama $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (0,74 g, 8,32 mmol), ir po 3 val. kambario temperatūroje lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Gauta liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (230-400 mešų SiO_2 , 1/2 heksanai/EtOAc, nuo 4/1 iki 1/1) ir gaunamas grynas F dalies junginys (2,325 g), o taip pat ir šiek tiek mažiau grynos medžiagos: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 564 (M+H).

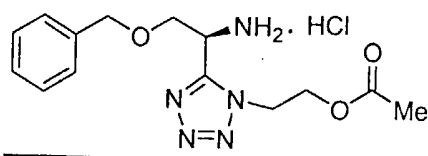
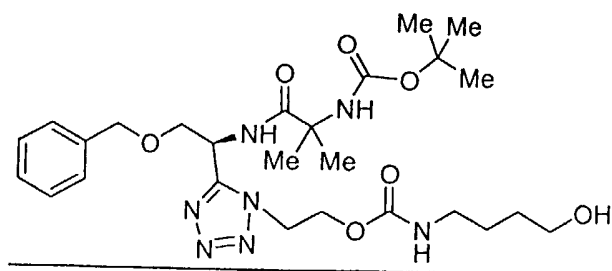


F dalies junginys (1,59 g, 2,82 mmol) veikiamas 4N HCl/dioksane tirpalu (15 ml) 1,5 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume ir gaunamas norimas junginys (1,44 g), kuris yra bespalvė kieta medžiaga: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 464 (M+H).

Aukščiau aprašytas tarpinis junginys veikiamas 4N HCl/dioksane tirpalu 3 val. ir nugarinama vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys (85 mg), kuris yra balta kieta medžiaga: MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 566 (M+H).

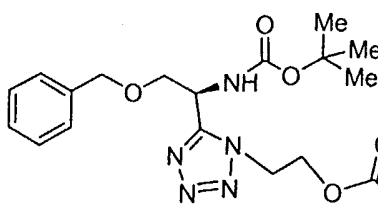
218 pavyzdžio F dalies tarpinis junginys gali būti pagaminamas modifikuotomis sąlygomis, kaip aprašyta 219 pavyzdyje.

219 pavyzdys



A.

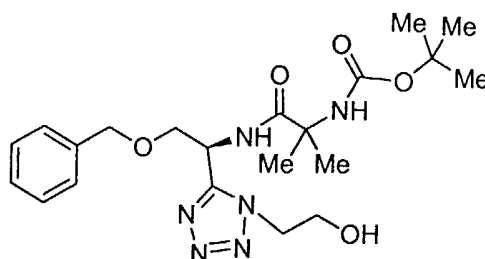
[atšaldytą iki 1 °C temperatūros 218 pavyzdžio B dalies junginio (47,0 g, 120 mmol) tirpalą THF (250 ml) pridedama trifenilfosfino (32,6 g, 123 mmol) ir diizopropiletilamino (5,4 ml, 32 mmol). Per 15 min., palaikant temperatūrą žemiau 5 °C, sulašinamas dietilazodikarboksilatas (19,6 ml, 123 mmol, DEAD), o po to pridedama azidotrimetilsilano (16,5 ml, 123 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val, po to, kaip ir anksčiau, pridedamas kitas ekvivalentas trifenilfosfino (32,6 g), DEAD (19,6 ml) ir azidotrimetilsilano (16,8 ml) ir maišoma dar 24 val. kambario temperatūroje. Kaip ir anksčiau, pridedamas kitas ekvivalentas trifenilfosfino (32,6 g), DEAD (19,6 ml) ir azidotrimetilsilano (16,8 ml) ir maišoma dar 24 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 1 °C ir per 45 min. skaldomas amonio cerio(IV) nitrato (136 g) tirpalu vandenyje (500 ml). Gautas mišinys nufiltruojamas per celitą, sukonzentruojamas vakuume ir ekstrahuojamas du kartus etilacetatu (250 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami magnio sulfatu ir sukonzentravus vakuume gaunama oranžinė alyva (236 g). Ši alyva ištirpinama metilo t-butilo eteryje (1 l, MTBE), plaunama du kartus 1N NaOH (500 ml), vieną kartą vandeniu (500 ml) ir vieną kartą sočiu NaCl tirpalu (500 ml), džiovinama magnio sulfatu ir sukonzentravus vakuume gaunama geltona kieta medžiaga (166 g). Ši kieta medžiaga gryninama chromatografuojant per silikagelio sluoksnį (500 g, 230-400 mešų), eliuuojant 15-40 % etilacetatu heksanuose, ir gaunamas tarpinis



acetatas, kuris yra geltona alyva
išeiga).

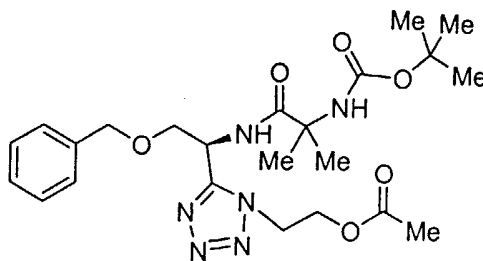
(20,6 g, 41 %

[šio tarpinio junginio (106,6 g, 263 mmol, sumaišyto iš kelių reakcijų) tirpalą CH_2Cl_2 (600 ml) pridedama 4M HCl/dioksane tirpalo (325 ml) ir maišoma per naktį. Tirpikliai nugarinami vakuume, liekana du kartus nugarinama, pridedant tolueno ir metanolio mišinio, ir gaunamas norimas junginys (89,3 g, 100 % išeiga), kuri yra ruda putų pavidalo medžiaga: LC/MS (elektronų srauras, +jonai) m/z 381 (M+H).



B.

[A dalies junginio (80,0 g, 262 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (1 l) pridedama diizopropiletilamino (120 ml, 262 mmol), N-Boc-metilalanino (80,0 g, 393 mmol), HOAt (53,3 g, 393 mmol) ir EDAC (75,3 g, 393 mmol), ir mišinys maišomas 1 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys plaunamas vandeniu (500 ml), 0,5 M HCl (500 ml) ir sočiu NaHCO_3 (500 ml), džiovinamas (MgSO_4), ir nugarinus gaunamas tarpinis junginys, kuris yra geltona putų



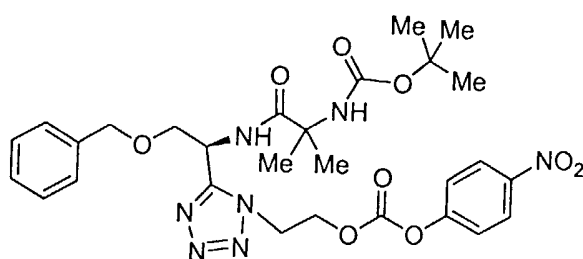
pavidalo medžiaga (146,8 g)

; jis yra

pakankamai grynas tolimesnei reakcijai.

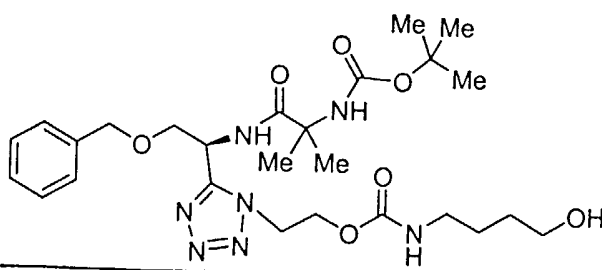
Šio tarpinio junginio tirpalas THF/MeOH (1,25 l, 4/1) įdedamas į vandens vonią ir per 15 minučių, palaikant vidinę temperatūrą žemiau 25°C , veikiamas 2N ličio hidroksidu (65 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume iki

alyvos/kietos medžiagos mišinio, kuris ištirpinamas vandenyje (500 ml) ir 1N HCl (40 ml) neutralizuojamas iki pH 5,5. Pridedama dichlormetano (500 ml) ir mišinys maišomas 30 min. Organinis sluoksnis atskiriamas, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (250 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (400 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (400 ml), džiovinami (MgSO_4), nufiltruojami, ir sukonzentravus vakuume gaunamas D dalies junginys (123,2 g), kuris yra gelsva putų pavidalo medžiaga: LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 449 (M+H).



C.

[B dalies junginio (123 g, 260 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (350 ml) 0 °C temperatūroje pridedama piridino (32,0 ml, 391 mmol). Po 10 min. per 1 val. pridedama para-nitrofenilchlorformiato (63,0 g, 313 mmol) tirpalo CH_2Cl_2 (150 ml), ir mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val. ir kambario temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys plaunamas vandeniu (300 ml), 1N HCl (300 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (300 ml), džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas vakuume iki rudos alyvos (187,3 g). Ši negryna medžiaga gryninama chromatografuojant per silikagelio sluoksnį (500 g, 230-400 mešų), eliuuojant 30-50 % etilacetatu heksanuose, ir gaunamas C dalies junginys, kuris yra nevisai balta putų pavidalo medžiaga (130,98 g, 81,9 % išeiga): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 614 (M+H).



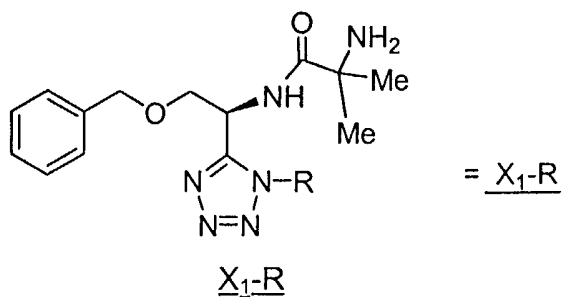
D.

[C dalies junginio (117,5 g, 190 mmol) tirpalą THF (600 ml), esantį vandens vonioje, per 30 min. sulašinamas aminobutanolis $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$

(19,4 g, 210 mmol) ir po 1 val. kambario temperatūroje dar pridedama papildoma alikvota 4-amino-1-butanolio (1,7 ml, 18 mmol). Pamaišius dar 30 min. kambario temperatūroje, lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Gauta liekana ištirpinama EtOAc (600 ml) ir plaunama 1N HCl (200 ml), sočiu NaHCO_3 (1 x 400 ml ir 2 x 200 ml), emulsija) ir sočiu NaCl tirpalu (3 x 200 ml, lėtai atsiskiria sluoksniai), džiovinama (MgSO_4), ir sukonzentravus vakuume gaunama alyva. Ši alyva ištirpinama MTBE (1 l) ir plaunama 1N NaOH (500 ml) ir vandeniu. Organinis sluoksnis vėl plaunamas 1N NaOH (500 ml), ir sumaišyti plovimui naudoti NaOH tirpalai ekstrahuojami MTBE (400 ml). Sumaišyti MTBA sluoksniai plaunami vandeniu (500 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (500 ml), džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentravus vakuume gaunamas grynas D dalies junginys, kuris yra gelsva alyva (103,08 g, 95,5 % išeiga): LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 564 (M+H).

220-352 pavyzdžių junginiai buvo pagaminti analogišku būdu kaip ir šio išradimo aukščiau aprašyti junginiai ir pagal žinomus metodus.

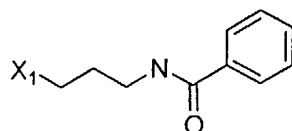
220-352 pavyzdžiai



Pavyzdžio

Nr.

220

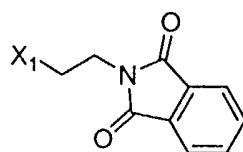


M+H teigiami

jonai

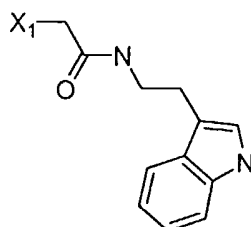
466

221



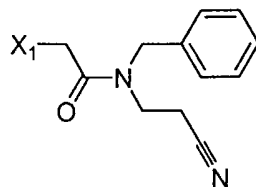
478

222



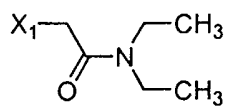
505

223



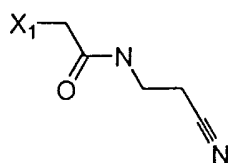
505

224



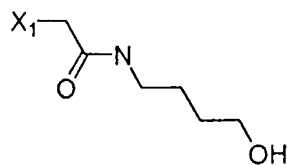
418

225

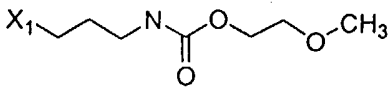
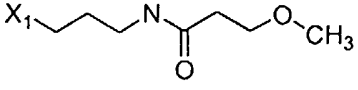
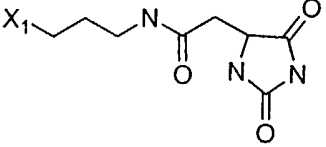
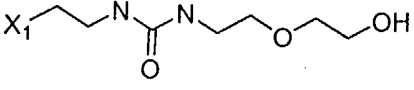
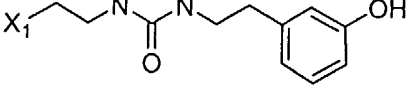
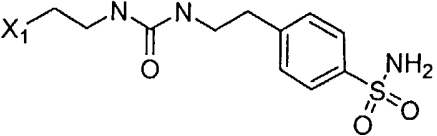
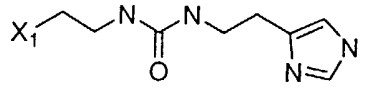
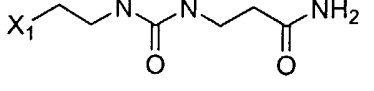
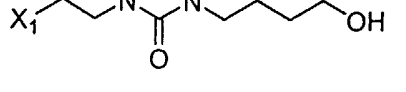
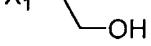
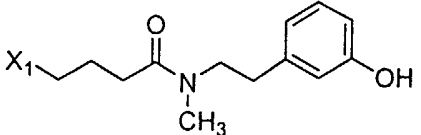
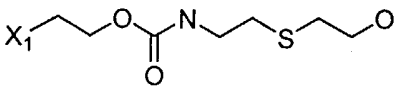
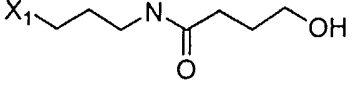
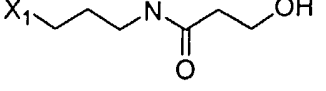
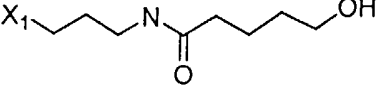


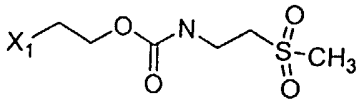
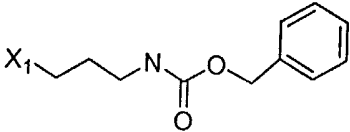
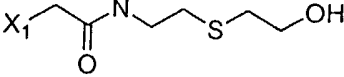
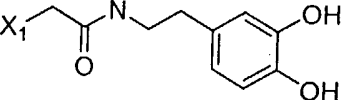
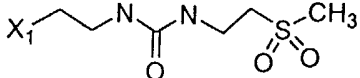
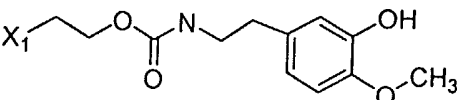
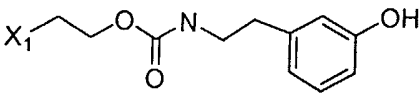
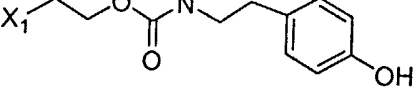
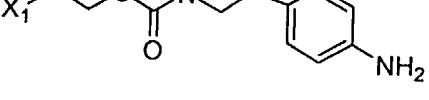
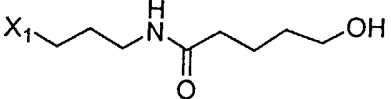
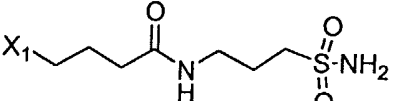
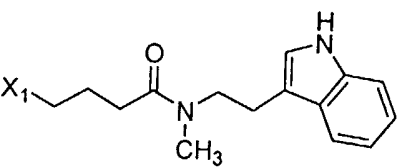
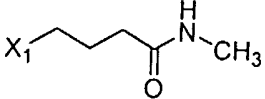
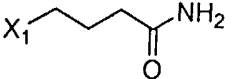
415

226

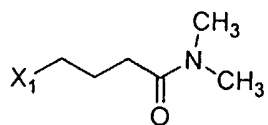


434

239		464
240		448
241		502
242		479
243		511
244		574
245		485
246		462
247		463
248		349
249		524
250		496
251		448
252		434
253		462

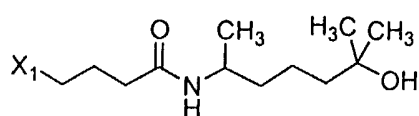
254		498
255		496
256		466
257		498
258		497
259		542
260		512
261		512
262		511
263		462
264		511
265		547
266		404
267		390

268



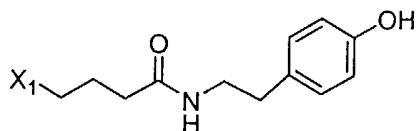
418

269



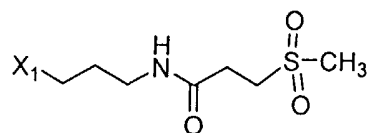
518

270



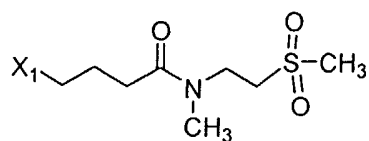
510

271



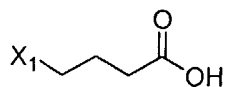
496

272



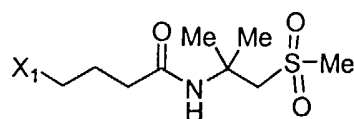
510

273



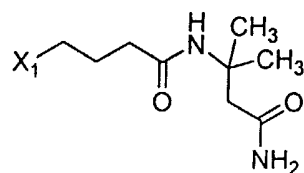
391

274



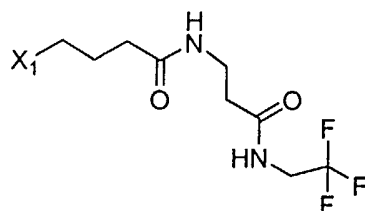
524

275



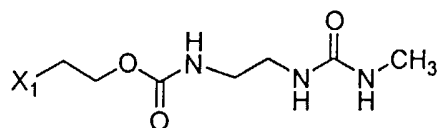
489

276



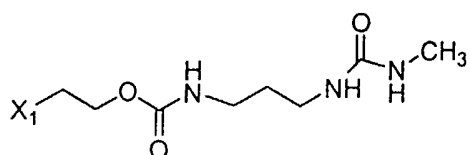
543

277

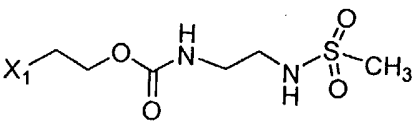
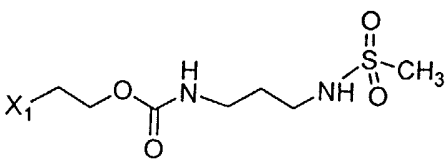
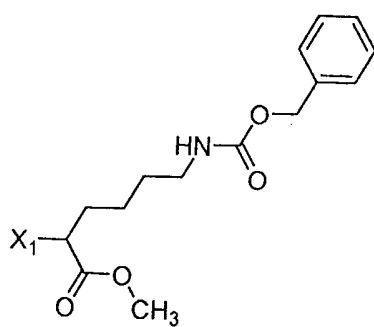
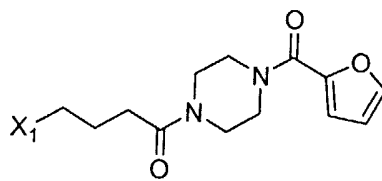
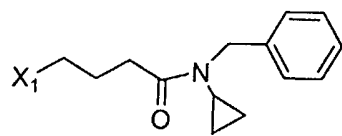
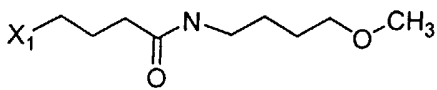
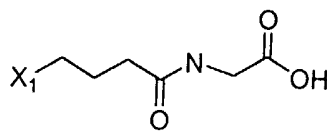
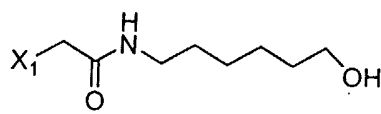
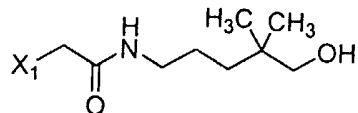
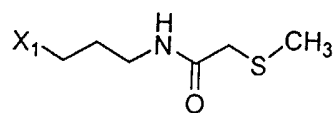
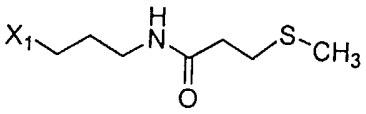


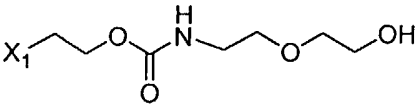
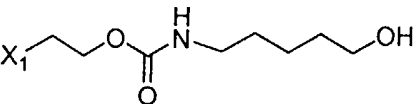
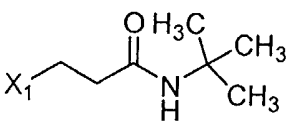
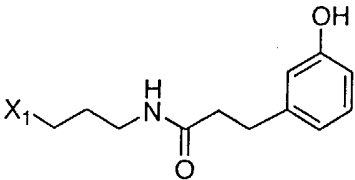
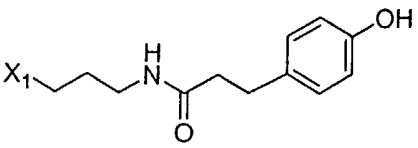
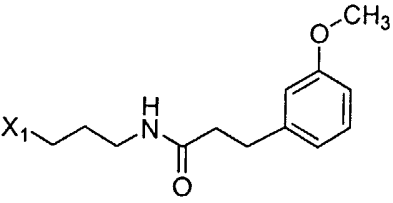
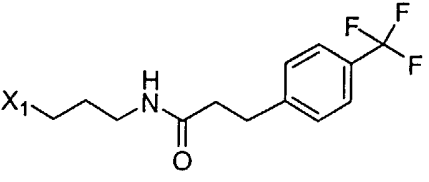
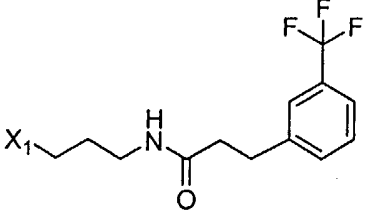
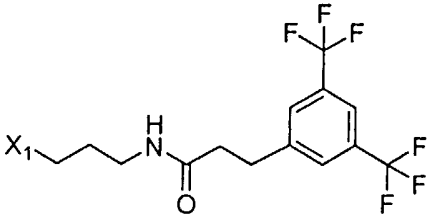
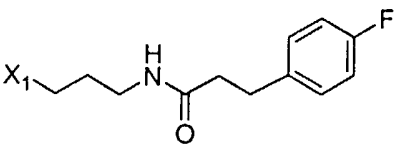
492

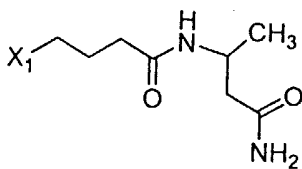
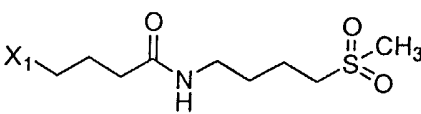
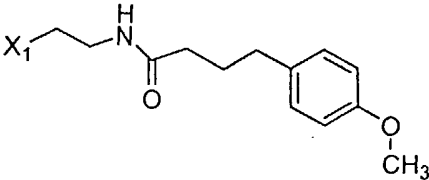
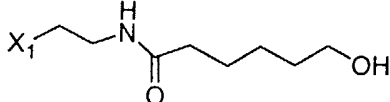
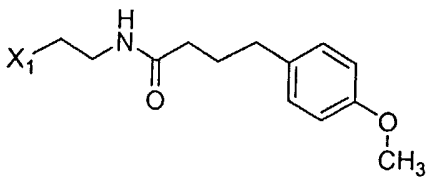
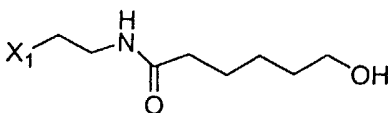
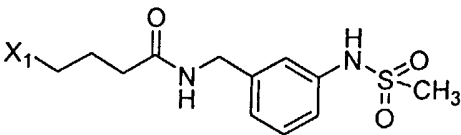
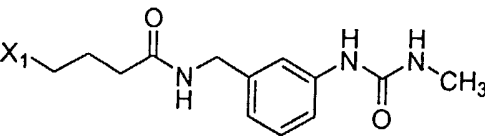
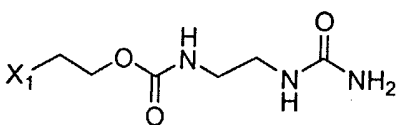
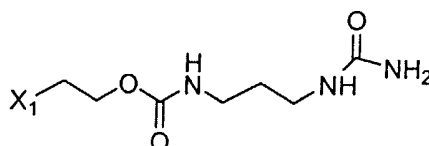
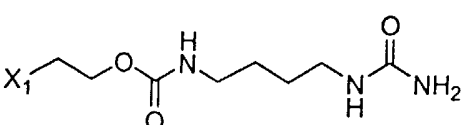
278



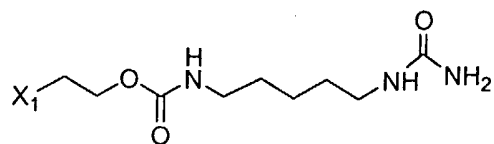
506

279		513
280		527
281		582
282		553
283		520
284		476
285		448
286		462
287		476
288		450
289		464

290		480
291		478
292		432
293		510
294		510
295		524
296		562
297		562
298		630
299		512

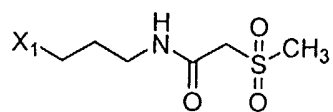
300		475
301		524
302		524
303		462
304		524
305		462
306		573
307		552
308		478
309		492
310		506

311



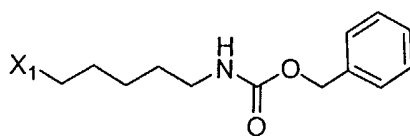
520

312



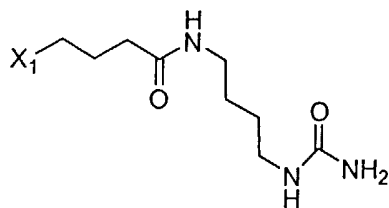
482

313



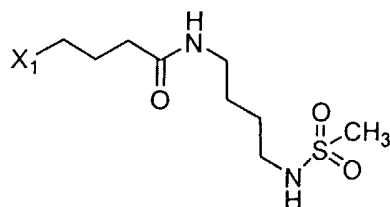
524

314



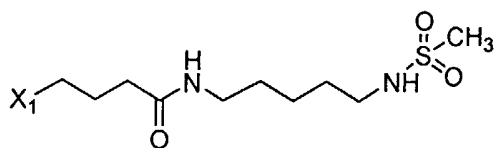
504

315



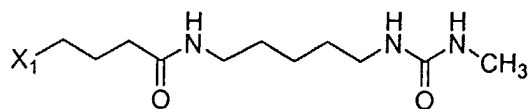
539

316



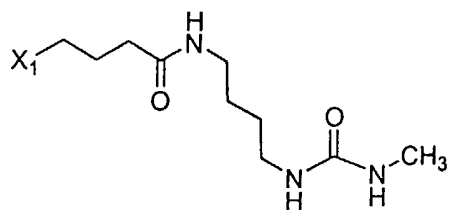
553

317



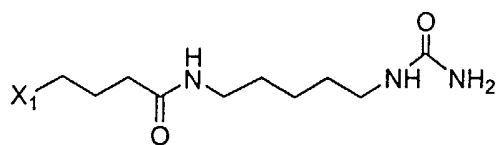
532

318



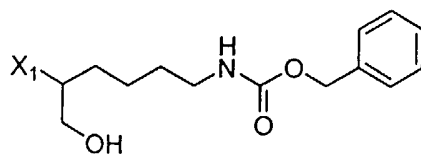
518

319

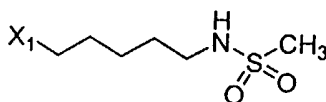
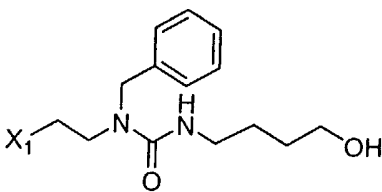
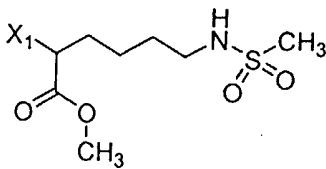
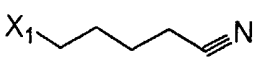
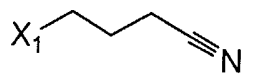
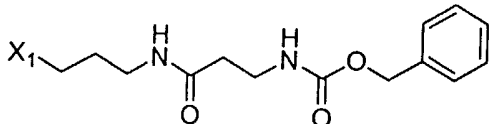
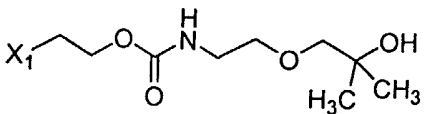
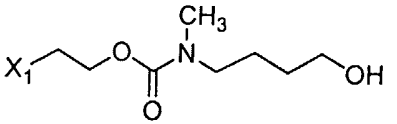
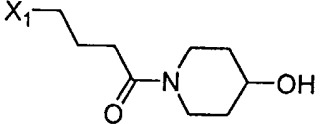
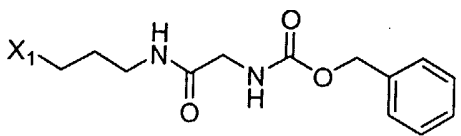
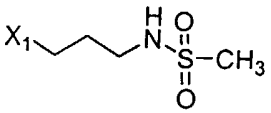
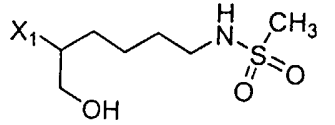
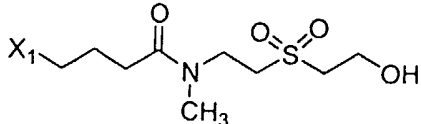


518

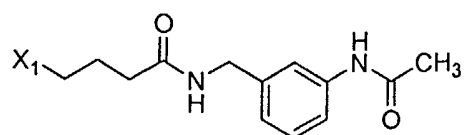
320



554

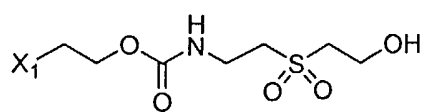
321		468
322		553
323		526
324		386
325		372
326		567
327		508
328		478
329		474
330		553
331		440
332		498
333		540

334



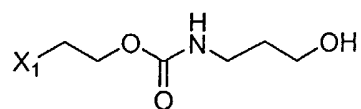
537

335



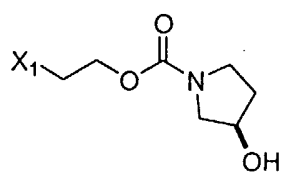
528

336



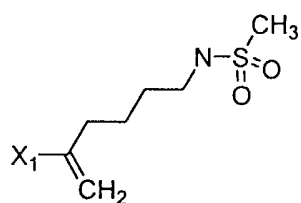
450

337



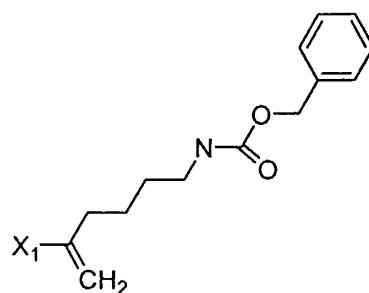
462

338



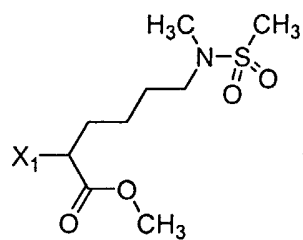
480

339



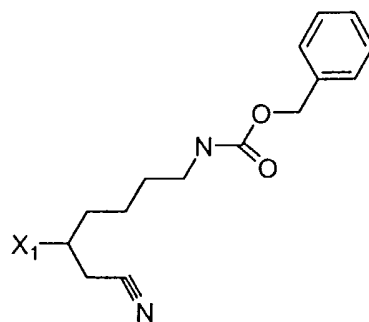
536

340



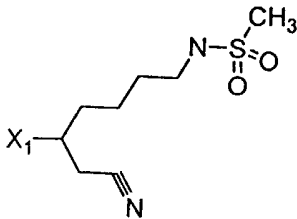
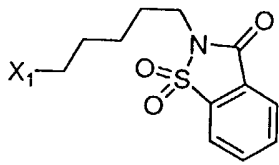
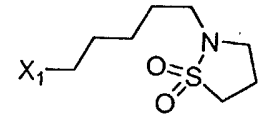
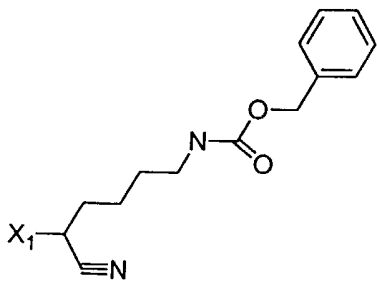
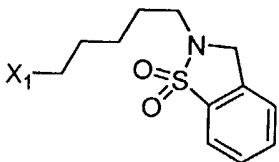
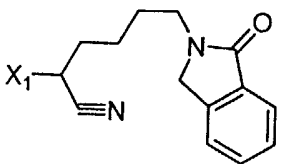
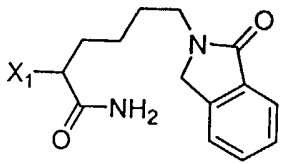
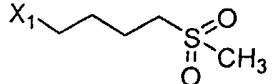
540

341



563

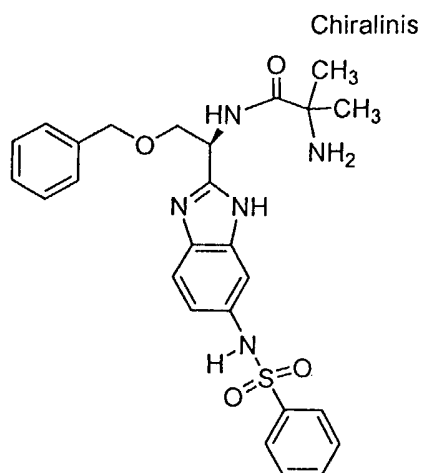
137

342		507
343		556
344		494
345		549
346		542
347		531
348		549
349		377
350		439

Pavyzdžio
Nr.
351

Struktūra

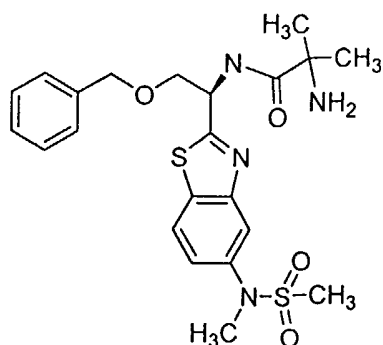
M+H teigiami
jonai
508



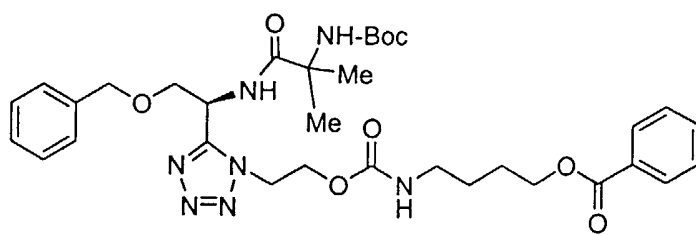
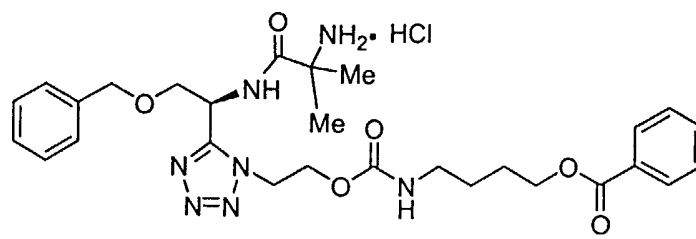
352

Chiralinis

477



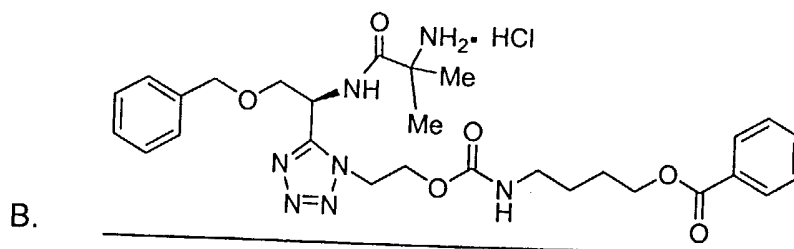
353 pavyzdys



A.

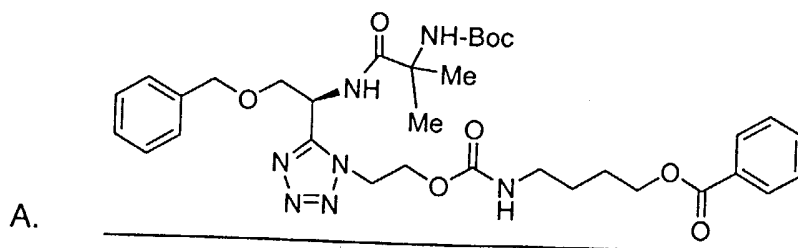
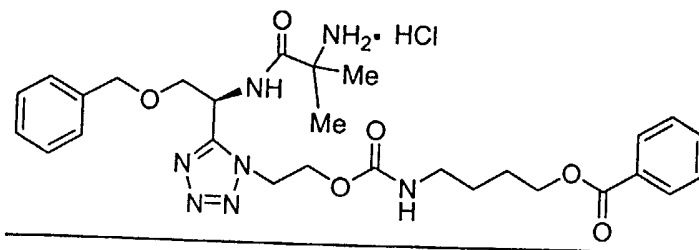
[218 pavyzdžio F dalies junginio (929 mg, 1,65 mmol) tirpalą bevandeniame CH_2Cl_2 (8 ml) pridedama piridino (40 μl , 4,95 mmol) ir DMAP

(40 mg, 0,33 mmol), o po to benzoilo chlorido (287 μ l, 2,48 mmol). Pamaišius 5 val. kambario temperatūroje, tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SiO_2 , 20 % - 50 % EtOAc heksanuose) ir gaunamas norimas produktas (1,09 g, 99 % išeiga).



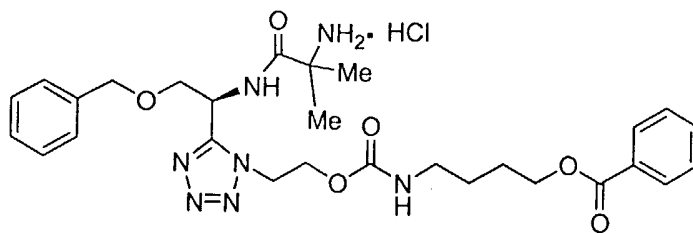
[A dalies junginio (580 mg) tirpalą CH_2Cl_2 (3 ml) pridedama 4N HCl dioksane (3 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,5 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume ir gaunamas norimas produktas (469 mg, 89 % išeiga). LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 567 (M+H).

353 pavyzdys, kitas gavimo būdas



[219 pavyzdžio junginio (102,66 g, 182 mmol) tirpalą bevandeniame CH_2Cl_2 (650 ml) pridedama piridino (37,0 ml, 455 mmol) ir DMAP (2,23 g, 18,2 mmol). Kolba įmerkiama į vandens vonią ir per 20 min. sulašinamas benzoilo chloridas (25 ml, 219 mmol). Pamaišius 2 val. kambario temperatūroje, dar įlašinama benzoilo chlorido (6,0 ml, 54 mmol) ir reakcijos mišinys toliau maišomas kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys plaunamas 1N HCl (300 ml), sočiu NaHCO_3 (300 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (300

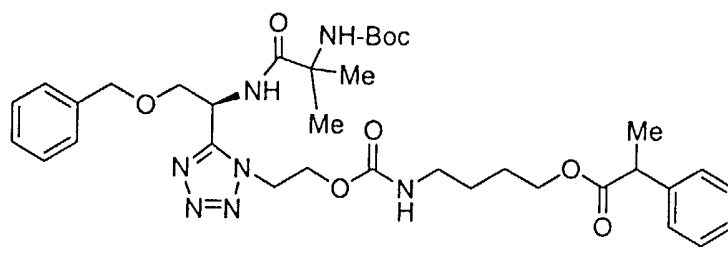
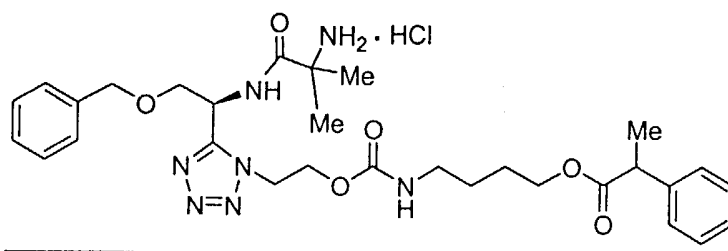
ml), džiovinamas (MgSO_4), sukonzentruojamas vakuume ir liekana gryninama filtruojant per silikagelio sluoksnį (SiO_2 , 650 g, 10 % - 85 % EtOAc heksanuose); gaunamas norimas junginys (116,34 g, 97 % išeiga), kuris yra bespalvė putų pavidalo medžiaga.



B.

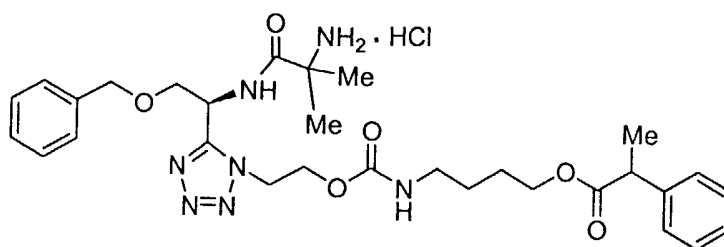
[A dalies junginio (116,0 g, 174 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (700 ml) per 30 min. sulašinama 4N HCl dioksane (218 ml, 870 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana ištirpinama vandenyje (500 ml) ir plaunama MTBE (250 ml). Vandėnis sluoksnis sumaišomas su CH_2Cl_2 (300 ml) ir 1N NaOH (190 ml) pašarminamas iki pH 11. CH_2Cl_2 sluoksnis atskiriamas, o vandėnis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (300 ml). Sumaišyti CH_2Cl_2 sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu (2 x 300 ml), džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentravus vakuume gaunamas norimas produktas (92,8 g, 94 % išeiga), kuris yra geltona alyva. LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 567 (M+H).

354 pavyzdys



A.

[219 junginio (100 mg, 0,18 mmol) tirpalą 1,2-dichloretane (250 μ l) 0 °C temperatūroje supilamas 2-fenilpropiono rūgštis (50 μ l, 0,37 mmol), EDAC (69 mg, 0,36 mmol) ir DMAP (44 mg, 0,36 mmol) tirpalas 1,2-dichloretane (250 μ l). Reakcijos mišinys maišomas 36 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc (50 ml) ir plaunamas sočiu NaHCO_3 (2 x 25 ml), vandeniu (25 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (25 ml), džiovinamas (Na_2SO_4), ir nugarinus gaunamas negrynas produktas (128 mg). Ši medžiaga gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 1:1 heksanais:EtOAc, ir gaunamas produktas (122,4 mg, 99 % išeiga).

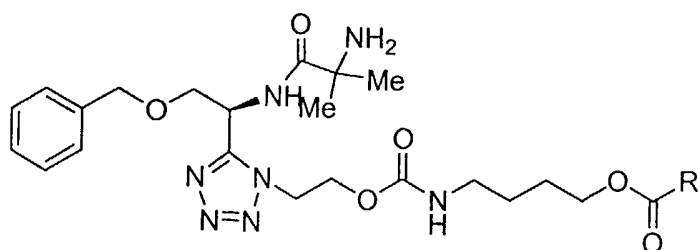


B.

A dalies junginys (122 mg, 0,18 mmol) maišomas 10 % TFA tirpale CH_2Cl_2 (4,0 ml) 2,5 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume. Likusi TFA pašalinama nugarinant su CH_2Cl_2 (4 x 3 ml) ir MeOH (2 x 3 ml). Liekana ištirpinama MeOH ir šildoma 60 °C temperatūroje 8 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (20 % - 100 % B, 12 min. gradientas, 20 ml/min., YMCS5 ODS 20x100 mm), ir gaunamas norimas produktas (115,4 mg, 93 % išeiga). LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 596 (M+H).

Analogišku būdu, kaip aprašyta 353 ir 354 pavyzdžiuose, iš 218 pavyzdžio F dalies junginio ir atitinkamos rūgštis arba chloranhidrido buvo pagaminti toliau duotoje lentelėje surašyti 355-392 pavyzdžių junginiai.

355-392 pavyzdžiai

= X_1-R

Pavyzdžio

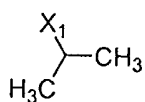
Nr.

 X_1-R

M+H teigiami

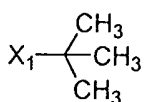
jonai

355



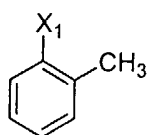
534

356



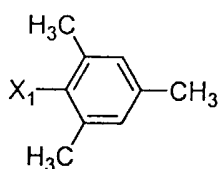
548

357



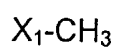
582

358



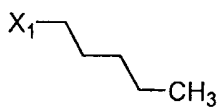
610

359



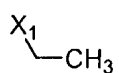
506

360



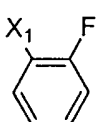
548

361



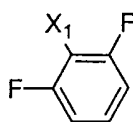
520

362



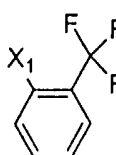
586

363



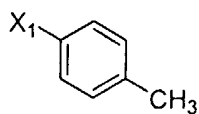
604

364

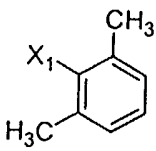
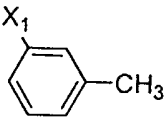
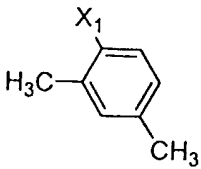
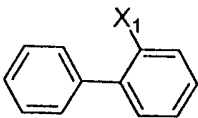
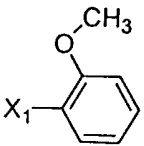
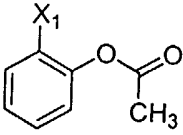
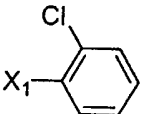
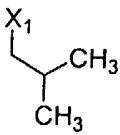
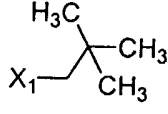
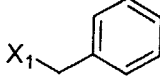
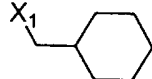
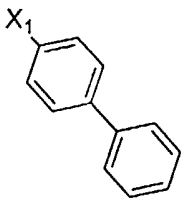


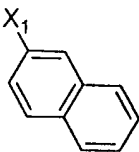
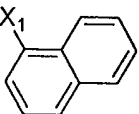
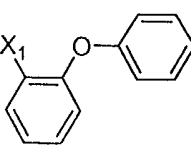
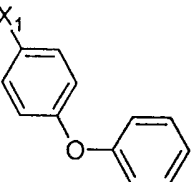
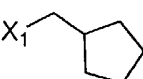
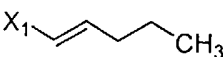
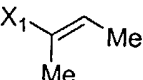
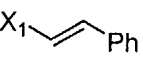
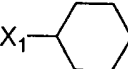
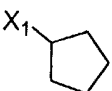
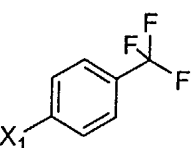
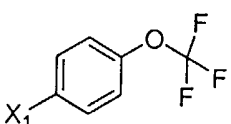
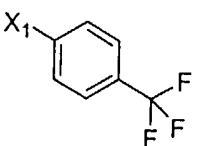
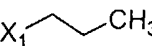
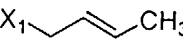
636

365



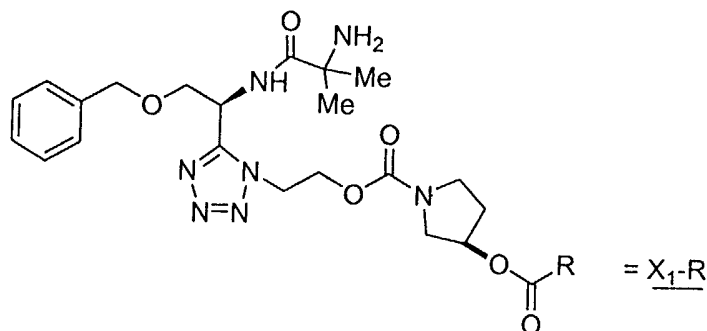
582

366	 <chem>Cc1ccccc1X1</chem>	596
367	 <chem>Cc1cccc(X1)c1</chem>	582
368	 <chem>Cc1cc(X1)cc(C)c1</chem>	596
369	 <chem>c1ccccc1-c2ccccc2X1</chem>	644
370	 <chem>COC1=CC=C(X1)C=C1</chem>	598
371	 <chem>CC(=O)OC1=CC=C(X1)C=C1</chem>	626
372	 <chem>ClC1=CC=C(X1)C=C1</chem>	603
373	 <chem>CC(C)C(X1)C</chem>	548
374	 <chem>CC(C)(C)C(X1)C</chem>	562
375	 <chem>c1ccccc1CC(X1)C</chem>	582
376	 <chem>C1CCCCC1CC(X1)C</chem>	588
377	 <chem>c1ccc(cc1)-c2ccc(X1)cc2</chem>	644

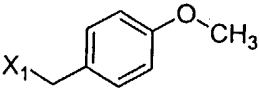
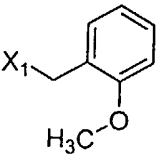
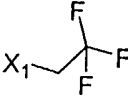
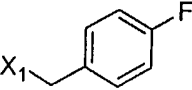
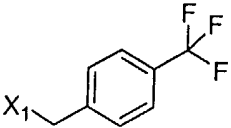
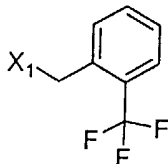
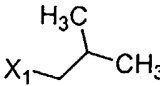
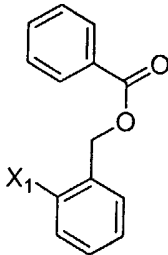
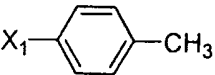
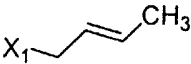
378		618
379		618
380		660
381		660
382		574
383		560
384		546
385		594
386		574
387		560
388		636
389		652
390		650
391		534
392		546

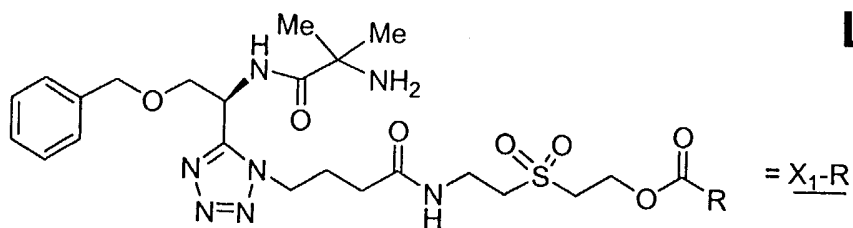
Toliau duodamose lentelėse surašyti 393-424 pavyzdžių junginiai buvo pagaminti analogišku būdu kaip ir 353 ir 354 junginiai.

393-424 pavyzdžiai



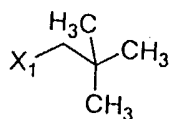
Pavyzdžio Nr.	$\underline{X_1-R}$	M+H teigiami jonai
393		566
394		580
395		572
396		580
397		594
398		560
399		596
400		606

401		640
402		610
403		586
404		598
405		648
406		648
407		546
408		700
409		580
410		544



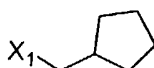
Pavyzdžio Nr.	$\underline{X_1-R}$	M+H teigiami jonai
411	X_1-CH_3	568
412		596
413	$X_1-CH_2-CH_3$	582
414		630
415		625
416		597
417		644
418		665
419		660
420		610
421		650
422		648

423



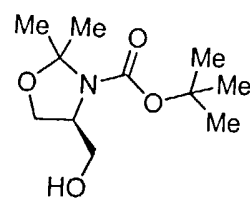
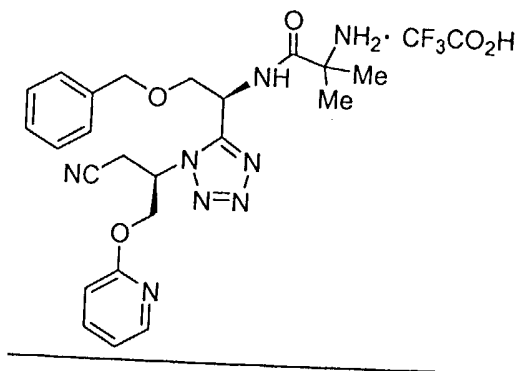
LT 4958 B

424



636

425 pavyzdys

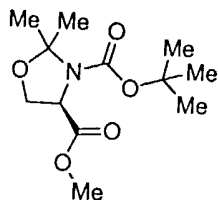


A.

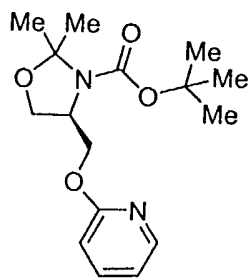
l

metilo

R-(+)-3-BOC-2,2-dimetil-4-oksazolidinkarboksilato

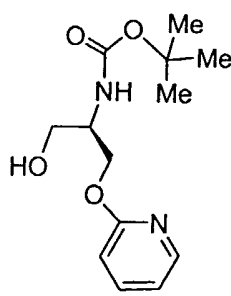


(2,05 g, 7,75 mmol, Aldrich, 98 %) tirpalą THF (24,0 ml) pridedama šviesi kalcio chlorido (4,37 mg, 3,94 mmol) suspensija EtOH (16,5 ml), ir gautas tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Pridedama natrio borhidrido, ir mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2 val. ir kambario temperatūroje 4 val. Galutinis mišinys atšaldomas iki 0 °C ir pridedama kalio fosfato buferio (pH 3, 40 ml). Vandėninis mišinys maišomas 30 min. kambario temperatūroje, po to ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3 x 70 ml). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos (Na₂SO₄) ir nugarinamos iki negrynos liekanos, kuri chromatografuojama (230-400 mešų SiO₂, nuo 3/2 iki 1/1 heksanai/EtOAc), ir gaunamas pradinis esteris (409 mg, regeneruota 20 %) ir norimas alkoholis (1,46 g, 80 % išeiga): ¹H BMR δ (CDCl₃, m.d., rotamerai) 4,18-3,56 (4m, 6H), 1,55 ir 1,50 (2s, 15H).



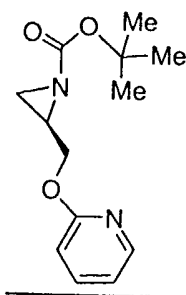
B.

[A dalies junginio (2,90 g, 12,5 mmol), 2-hidroksipiridino (1,54 g, 15,7 mmol) ir trifenilfosfino (4,11 g, 15,7 mmol) tirpalą THF (27 ml) įlašinama dietilazodikarboksilato (2,47 ml, 15,7 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 13,5 val., po to dalinai nugarinamas. Likęs tirpalas perleidžiamas per SiO_2 (230-400 mešų) kolonėlę, eliuuojant 7/3 heksanais/EtOAc, ir gaunamas norimas junginys (1,88 g, 49 % išeiga), kuris yra kieta medžiaga: ^1H BMR δ (CDCl_3 , m.d., rotamerai) 8,15 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,25-3,95 (keli m, 4H), 1,61-1,45 (keli s, 15H).



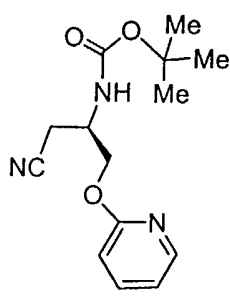
C.

B dalies junginio (434 mg, 1,41 mmol) ir p-toluensulfonrūgšties monohidrato (295 mg, 1,55 mmol) tirpalas sausame MeOH (14,1 ml) šildomas 35°C temperatūroje 7 val. ir po to maišomas kambario temperatūroje 3,8 val. Atšaldžius iki 0°C , pridedama 1M K_2CO_3 tirpalo (0,8 ml), ir mišinys nugarinamas vakuume iki 4 ml. Pridedama sotaus NaCl tirpalo (50 ml) ir, pilant 1M K_2CO_3 , vandeninis tirpalas pašarminamas iki pH 10. Ekstrahuojama CH_2Cl_2 (4 x 50 ml), džiovinama (Na_2SO_4), nugarinama ir po negrynos liekanos chromatografavimo (230-400 mešų SiO_2 , 1/1 heksanai/EtOAc) gaunamas pradinis B dalies junginys (93 mg, 21 % regeneravimas) ir norimas alkoholis (249 mg, 66 % išeiga), kuris yra bespalvė kieta medžiaga: LC-MS 99 % plotas; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 269 (M+H).



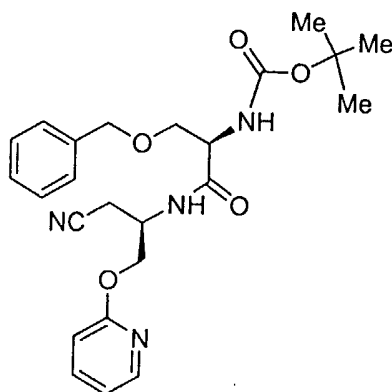
D.

[atšaldytą iki 0 °C temperatūros C dalies junginio (1,34 g, 5,00 mmol) ir trifenilfosfino (1,58 g, 6,02 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (34,0 ml) įlašinama dietilazodikarboksilato (0,95 ml, 6,03 mmol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 3,75 val. Mišinys nugarinamas vakuume iki 8 ml, likęs tirpalas perleidžiamas per SiO_2 (230-400 mešų) kolonėlę, eliuuojamą 7/3 heksanais/EtOAc, ir gaunamas norimas junginys (862 mg, 70 % išeiga), kuris yra geltona alyva: ^1H BMR δ (CDCl_3 , m.d.) 8,13 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,45 (dd, $J = 11,6, 4,4$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 11,6, 5,5$ Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,22 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).



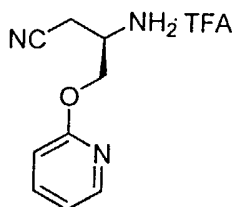
E.

[D dalies junginio (97 mg, 0,39 mmol) ir kalio cianido (51 mg, 0,78 mmol) suspensiją DMSO (2,6 ml) pridedama vandens (7 μl), ir mišinys kaitinamas 30-40 °C temperatūroje 11 val. Maišoma dar 9 val. kambario temperatūroje ir mišinys praskiedžiamas 9/1 heksanais/EtOAc (60 ml). Tirpalas plaunamas vandeniu (2 x 30 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (30 ml), džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinus gaunama 92 mg negrynos medžiagos. Chromatografuojant (230-400 mešų SiO_2 , 7/3 heksanai/EtOAc) gaunamas pradinis aziridinas (8,0 mg, 8 % regeneravimas) ir norimas junginys (75,6 mg, 72 % išeiga), kuris yra bespalvė kieta medžiaga: LC-MS 100 % plotas; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 278 (M+H).



F.

Į kolbą su E dalies junginiu (199 mg, 0,72 mmol) ir tioanizolu (254 μ l, 2,16 mmol) įpilama 15 % TFA tirpalo (6,0 ml), ir susidaręs tirpalas laikomas kambario temperatūroje 4 val. Tirpalas nugarinamas ir likusi TFA pašalinama nugarinant su CH_2Cl_2 (2 x 5 ml) ir MeOH (3 x 5 ml) ir džiovinant giliame

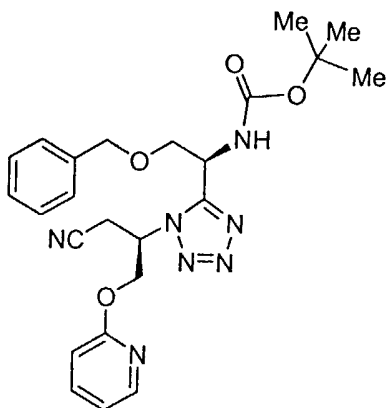


vakuume 1 val. Amino druska

naudojama tolimesnėje

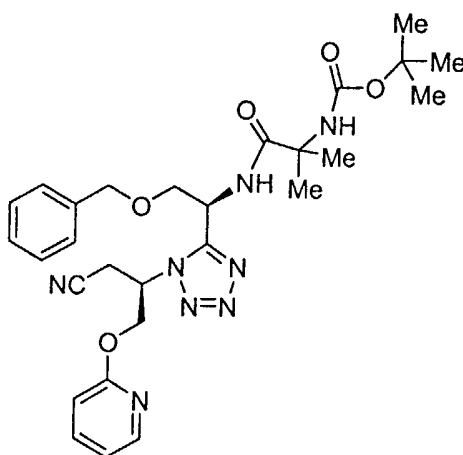
reakcijoje negryninta.

N-Boc-O-benzil-D-serinas (298 mg, 1,00 mmol), EDAC (194 mg, 1,01 mmol), HOAT (137 mg, 1,01 mmol), 1,2-DCE (0,47 ml) ir DMF (940 μ l) sumaišomi 0 °C temperatūroje ir maišoma 15 min. Susidaręs drumstas tirpalas švirkštu suleidžiamas į 0 °C temperatūros aukščiau aprašyto negryno amino tirpalą 1,2-DCE (400 μ l) ir DMF (470 μ l), ir mišinys maišomas 10 min. 0 °C temperatūroje. Pridedama diizopropiletilamino ir toliau maišoma kambario temperatūroje 36 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc (80 ml) ir plaunamas sočiu NaHCO_3 (2 x 40 ml), vandeniu (40 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (40 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4), nugarinamas, chromatografuojamas (230-400 mešų SiO_2 , 1/1 heksanai/EtOAc) ir gaunamas norimas junginys (311 mg, 95 % išeiga), kuris yra bespalvė alyva: ^1H BMR δ (CDCl_3 , m.d.) 8,17 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,30 (m, 5H), 6,94 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,52 (m, 5H), 4,31 (platus s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).



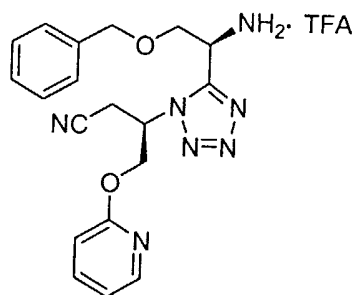
G.

[F dalies junginio (311 mg, 0,69 mmol) ir trifenilfosfino (217 mg, 0,83 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (1,4 ml) pridedama dietilazodikarboksilato (131 μl , 0,83 mmol, DEAD) ir azidotrimetilsilano (110 μl , 0,83 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 22 val. ir vėl pridedama trifenilfosfino (217 mg), DEAD (131 μl) ir azidotrimetilsilano (110 μl). Maišoma dar 24 val. kambario temperatūroje ir galutinis mišinys perleidžiamas per SiO_2 (230-400 mešų) kolonėlę, eliuuojant nuo 3/2 iki 1/1 heksanais/ EtOAc ; gaunamas norimas junginys (248 mg, 76 %), kuris yra tiršta bespalvė alyva: ^1H BMR δ (CDCl_3 , m.d.) 8,11 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,92 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,44 (m, 2H), 4,73 (dd, $J = 11,6, 4,9$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 11,6, 8,3$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 8,3, 5,5$ Hz, 1H), 3,58 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 17,0, 7,1$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 17,0, 7,1$ Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).



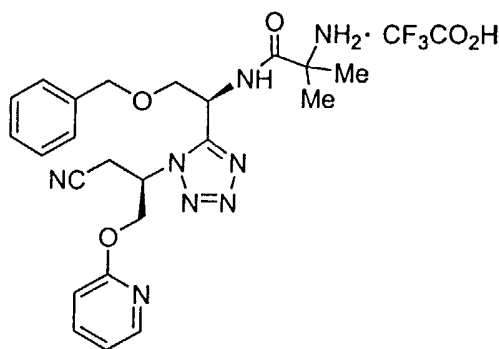
H.

[kolbą su G dalies junginiu (227 mg, 0,47 mmol) ir tioanizolu (166 μ l, 1,41 mmol) pridedama 5 % TFA tirpalo (6,2 ml), ir gautas tirpalas paliekamas stovėti kambario temperatūroje 4 val. Tirpalas nugarinamas ir likusi TFA pašalinama nugarinant su CH_2Cl_2 (2 x 8 ml) ir MeOH (3 x 8 ml) ir džiovinant giliame vakuume 1 val. Liekana kaitinama 60 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje MeOH (25 ml)



ir tirpalas sukonzentruojamas. Gautas aminos naudojamas tolimesnėje reakcijoje negrynintas. N-Boc-metilalaninas

$\text{Me} \times \text{Me}$
 $\text{HO}_2\text{C} \times \text{NH-Boc}$ (125 mg, 0,62 mmol), EDAC (117 mg, 0,61 mmol), HOAT (84 mg, 0,62 mmol), 1,2-DCE (350 μ l) ir DMF (700 μ l) sumaišomi 0 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ir pamaišoma 15 min. Gautas tirpalas švirkštu suleidžiamas į 0 $^{\circ}\text{C}$ temperatūros aukščiau aprašyto negryninto amino tirpalą 1,2-DCE (300 μ l) ir DMF (400 μ l), ir mišinys maišomas 0 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 15 min. Pridedama diizopropiletilamino (205 μ l, 1,18 mmol) ir toliau maišoma 25 val. kambario temperatūroje. Galutinis mišinys praskiedžiamas EtOAc (75 ml) ir plaunamas sočiu NaHCO_3 (2 x 30 ml), vandeniu (30 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (30 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4), nugarinamas ir po chromatografijos (230-400 mešų SiO_2 , nuo 3/2 iki 2/3 heksanų/EtOAc) gaunamas norimas junginys (175,4 mg, 66 % išeiga), kuris yra bespalvė putų pavidalo medžiaga: ^1H BMR δ (CDCl_3 , m.d.) 8,13 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,73 (dd, J = 11,6, 5,5 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,52 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 17,1, 6,6 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 17,0, 7,7 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

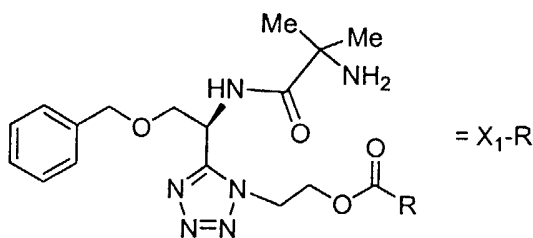


I.

H dalies junginys (492 mg, 0,87 mmol) veikiamas 15 % TFA (14,0 ml) 2,5 val. ir tirpalas sukonzentruojamas vakuume. Likusi TFA nugarinama pridedant CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) ir MeOH (2 x 10 ml) ir džiovinant giliame vakuume 1 val. Liekana kaitinama 60 °C temperatūroje MeOH (40 ml) 10 val., ir sukonzentravus tirpalą gaunamas negrynas norimas junginys. Kelis kartus nusodinant iš MeOH/eterio, gaunamas norimas junginys (418 mg). Pokristalizacinis skystis nugarinamas, liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (Shimadzu, 10-100 % B (MeOH:H₂O:0,1 % TFA), 30 min. gradientas, 20 ml/min. srauto greitis, 220 nm, YMC S5 ODS 20 x 100 mm) ir gaunamas papildomas kiekis norimo junginio (67,6 mg): sumaišytų medžiagų išeiga 96 %; LC-MS 99 % plotas; LC/MS (elektronų srautas, +jonai) m/z 465 (M+H).

Toliau duodami junginiai buvo pagaminti naudojant aukščiau aprašytas metodikas ir darbinius pavyzdžius.

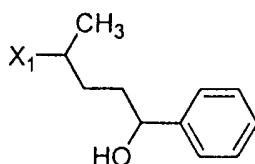
426-477 pavyzdžiai

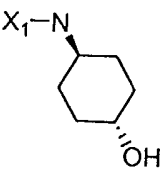
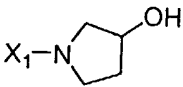
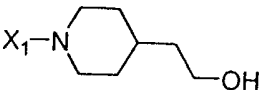
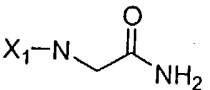
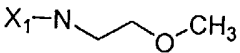
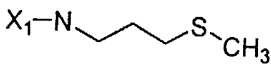
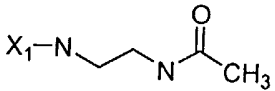
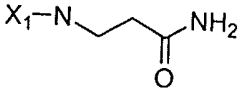
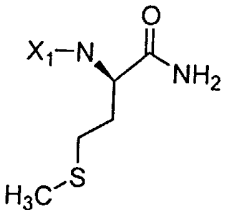
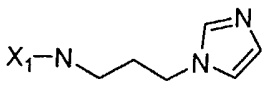
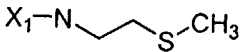
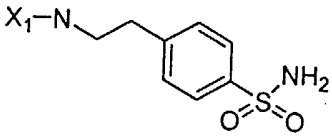
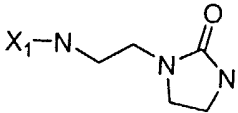
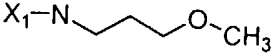


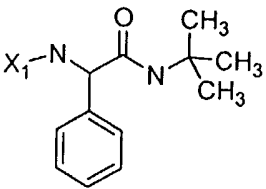
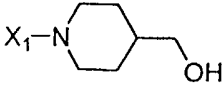
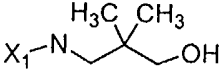
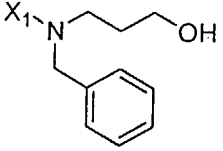
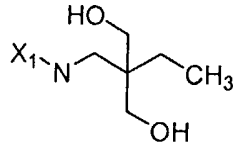
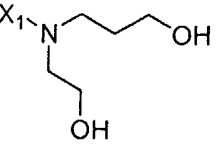
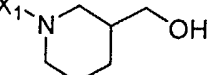
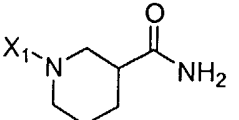
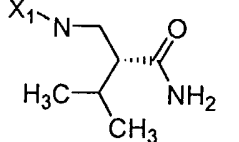
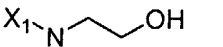
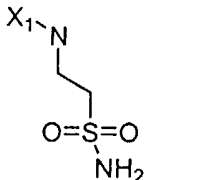
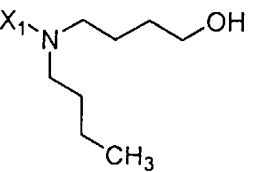
Pavyzdžio
Nr.
426

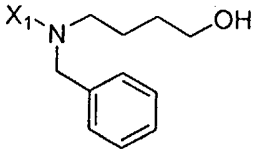
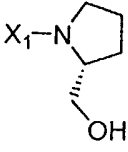
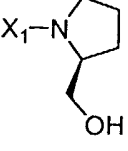
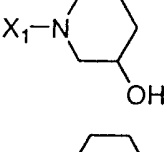
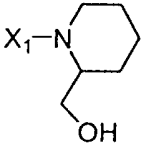
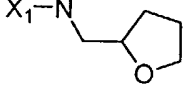
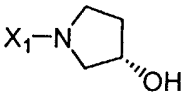
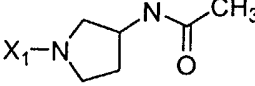
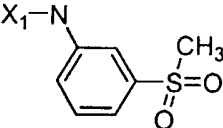
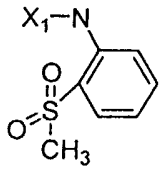
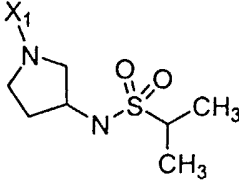
X₁-R

M+H teigiami
jonai
540

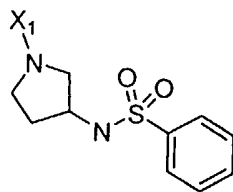


427		490
428		462
429		504
430		449
431		450
432		480
433		477
434		463
435		523
436		500
437		466
438		575
439		504
440		464

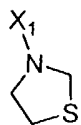
441		581
442		490
443		478
444		
445		
446		
447		
448		
449		
450		
451		
452		

453	 <chem>OCCCN(Cc1ccccc1)N1CCCC1X1</chem>	
454	 <chem>OC[C@H]1CCCN1X1</chem>	
455	 <chem>OC[C@@H]1CCCN1X1</chem>	
456	 <chem>OC[C@H]1CCN(C1)X1</chem>	
457	 <chem>OC[C@H]1CCN(C1)X1</chem>	
458	 <chem>C1CCCN1CN(C2CCOC2)X1</chem>	476
459	 <chem>OC[C@H]1CCCN1X1</chem>	462
460	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CCCN1X1</chem>	503
461	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(CN1CCCN1X1)cc1</chem>	546
462	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(CN1CCCN1X1)cc1</chem>	546
463	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)N[C@H]1CCCN1X1</chem>	567

464

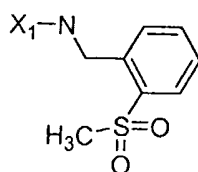


465



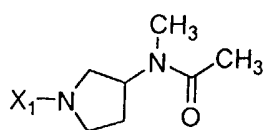
464

466



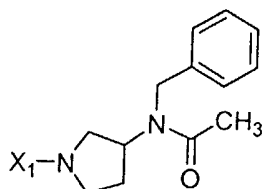
560

467



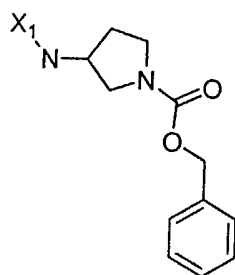
517

468



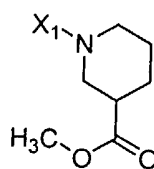
593

469



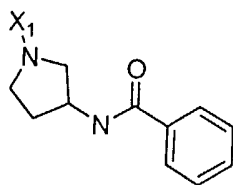
595

470



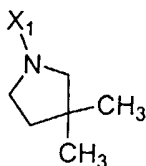
518

471



565

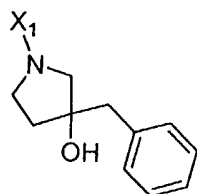
472



476

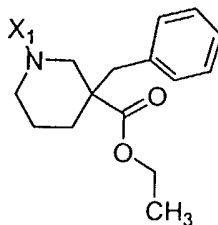
159

473



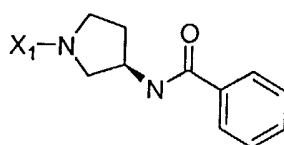
552

474



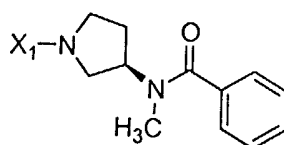
622

475



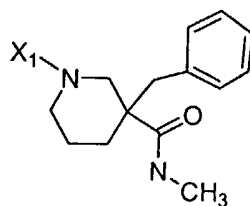
565

476



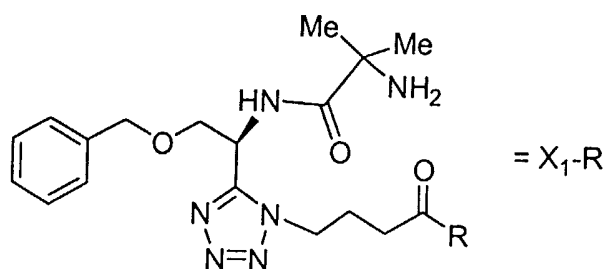
579

477



607

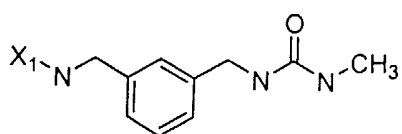
478-498 pavyzdžiai

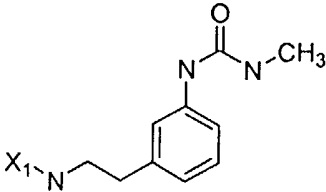
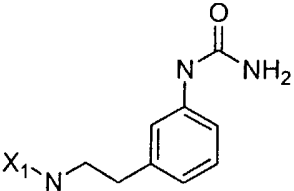
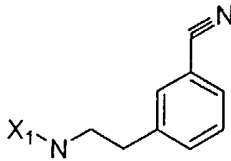
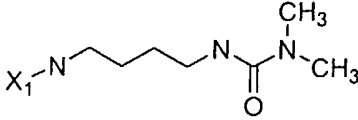
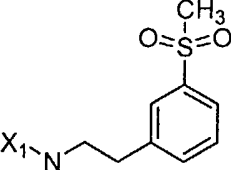
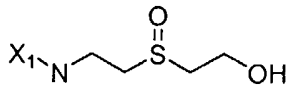
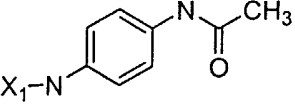
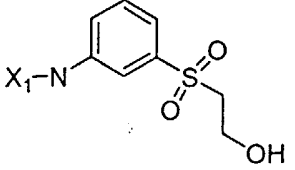
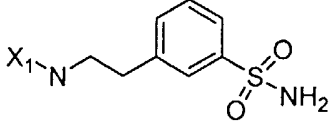
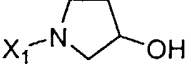
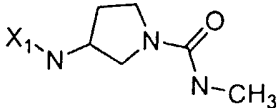


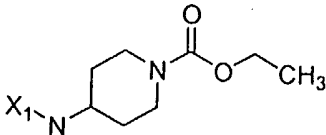
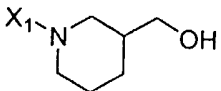
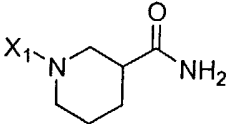
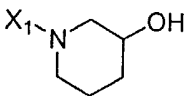
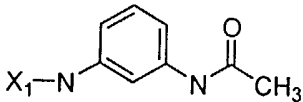
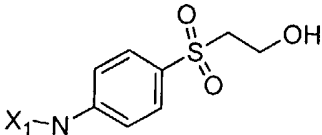
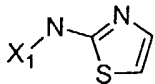
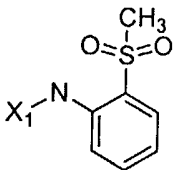
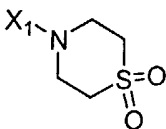
Pavyzdžio
Nr.
478

X₁-R

M+H teigiami
jonai
566

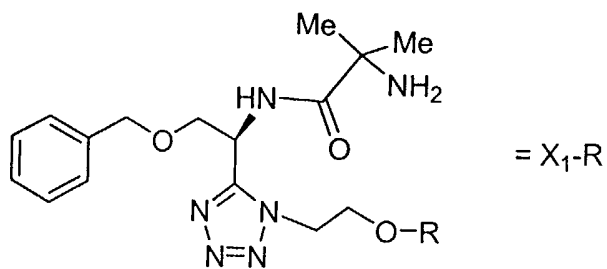


479		566
480		552
481		519
482		532
483		572
484		510
485		523
486		574
487		573
488		460
489		516

490	 <chem>CCOC(=O)N1CCCN1X1</chem>	545
491	 <chem>OC1CCCN1X1</chem>	488
492	 <chem>NC(=O)N1CCCN1X1</chem>	501
493	 <chem>OC1CCCN1X1</chem>	474
494	 <chem>CC(=O)Nc1ccncc1N1X1</chem>	523
495	 <chem>OS(=O)(=O)Cc1ccncc1N1X1</chem>	574
496	 <chem>c1ccncc1N2X1scn2</chem>	473
497	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccncc1N1X1</chem>	544
498	 <chem>O=S1(=O)CCN1X1</chem>	508

499-530 pavyzdžiai

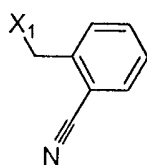
LT 4958 B



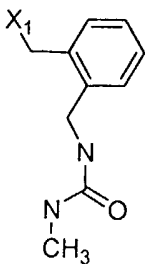
Pavyzdžio
Nr.
499

X₁-R

M+H teigiami
jonai
464

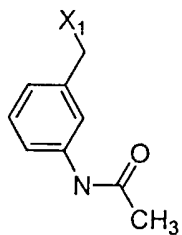


500



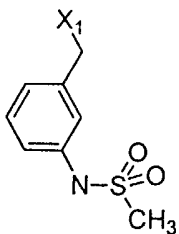
525

501



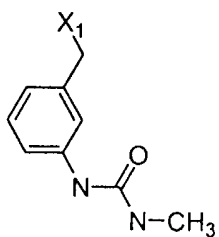
496

502



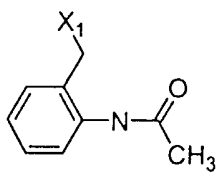
532

503

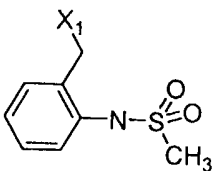
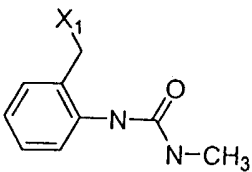
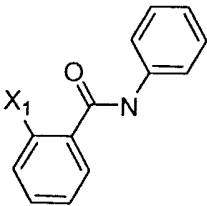
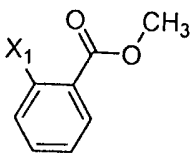
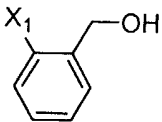
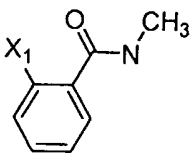
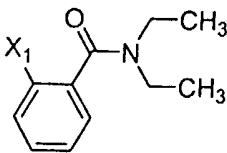
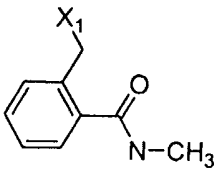
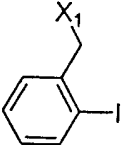
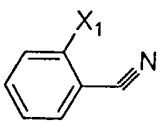


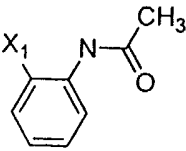
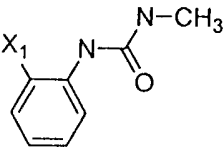
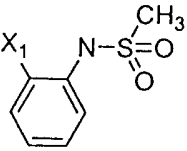
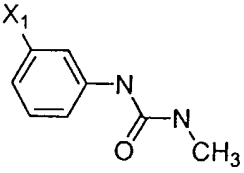
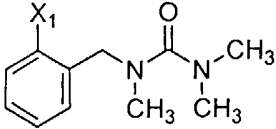
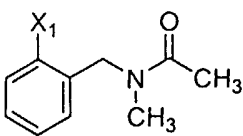
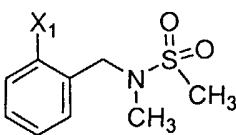
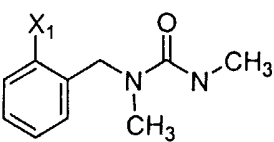
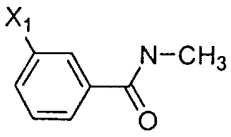
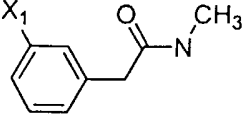
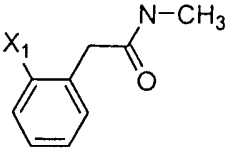
511

504

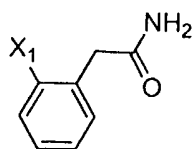


496

505		532
506		511
507		544
508		483
509		455
510		482
511		524
512		496
513		565
514		450

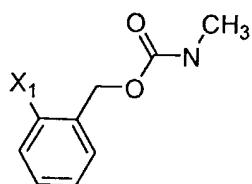
515		482
516		497
517		518
518		497
519		539
520		510
521		546
522		525
523		482
524		496
525		496

526



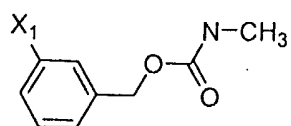
482

527



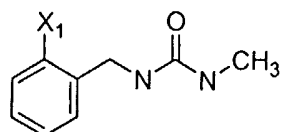
512

528



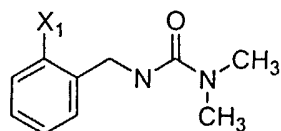
512

529

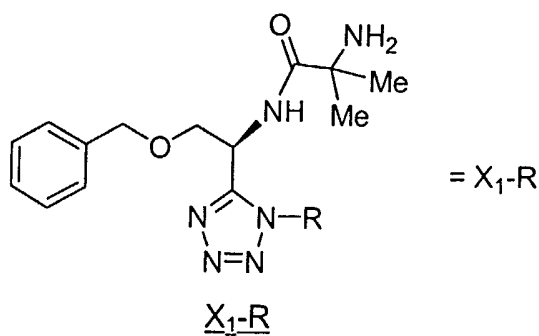


511

530

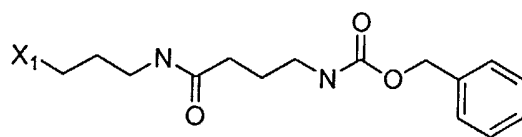


525

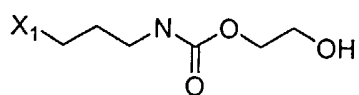
531-554 pavyzdžiai

Pavyzdžio
Nr.
531

M+H teigiami
jonai
581

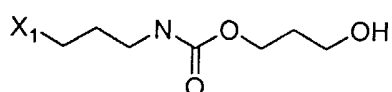


532



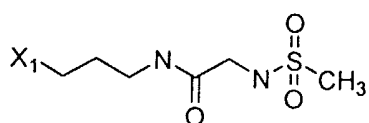
450

533

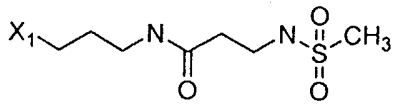
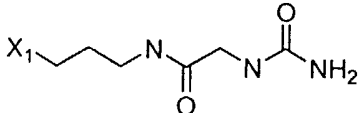
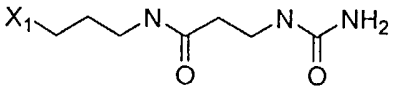
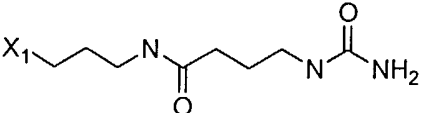
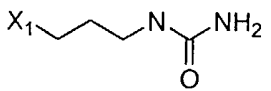
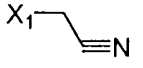
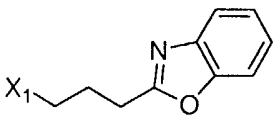
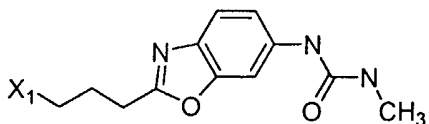
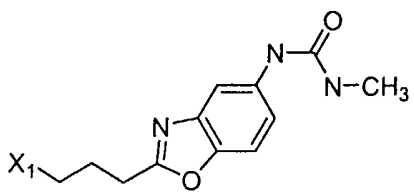
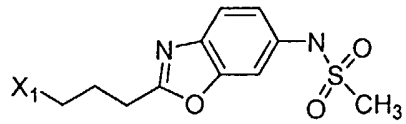
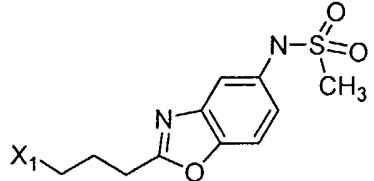
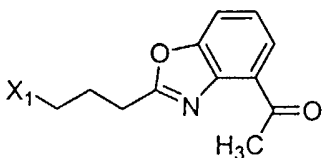


464

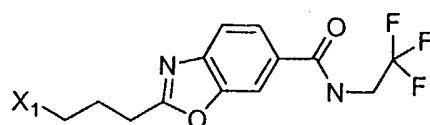
534



497

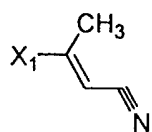
535		511
536		462
537		476
538		490
539		405
540		344
541		464
542		536
543		536
544		557
545		557
546		506

547



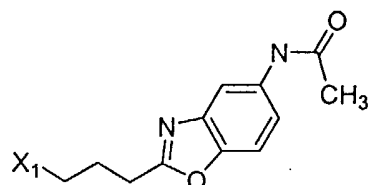
589

548



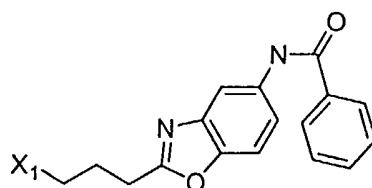
370

549



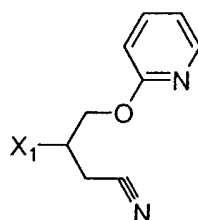
521

550



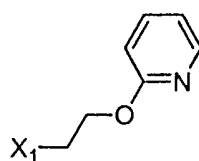
583

551



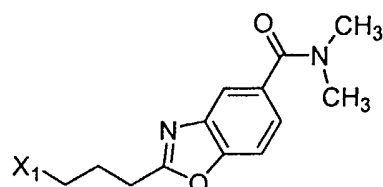
465

552



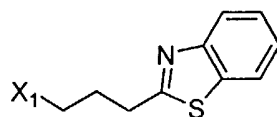
426

553



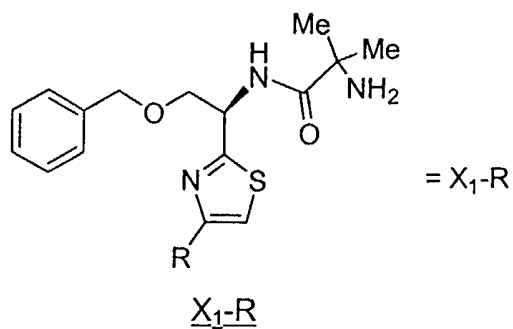
535

554

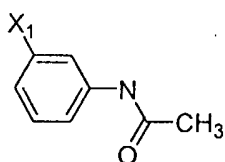


480

555-583 pavyzdžiai

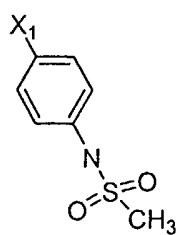


Pavyzdžio
Nr.
555



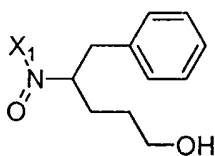
M+H teigiami
jonai
453

556



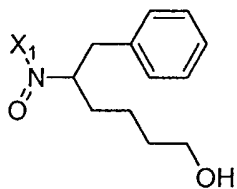
489

557



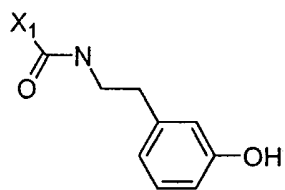
511

558



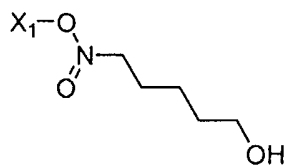
525

559



483

560



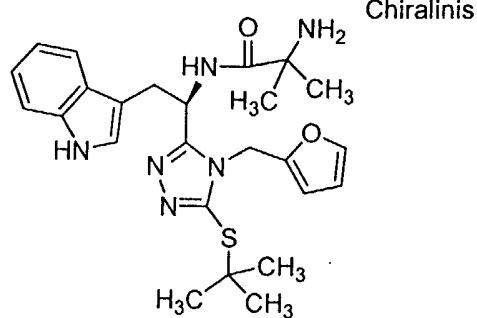
465

Pvz. Nr.

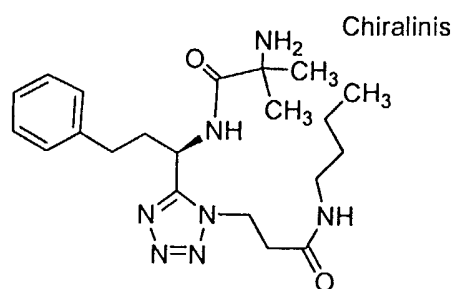
Struktūra

M+H
teigiami
jonai
481

561

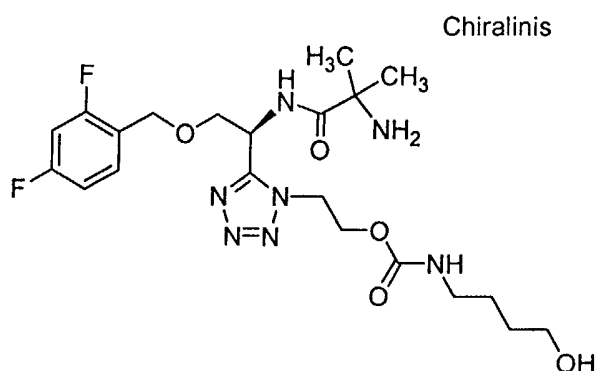


562



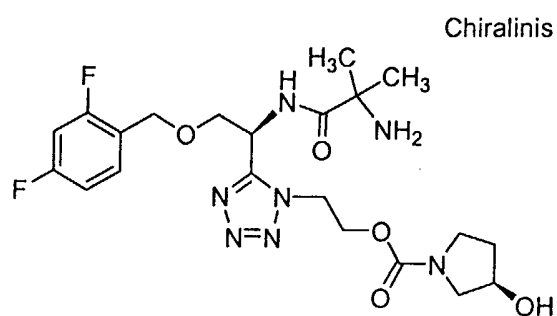
416

563



500

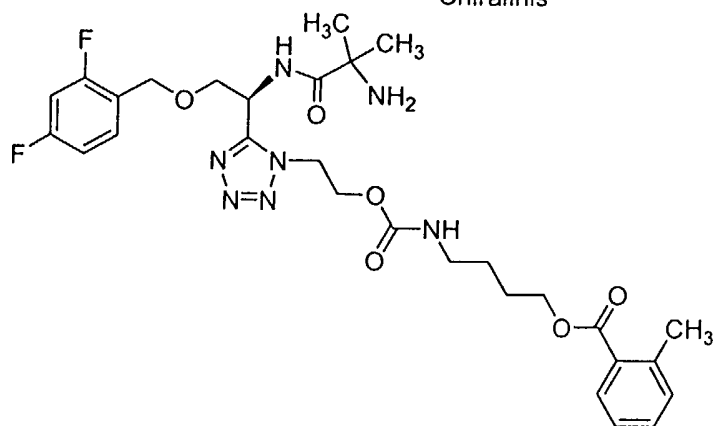
564



498

565

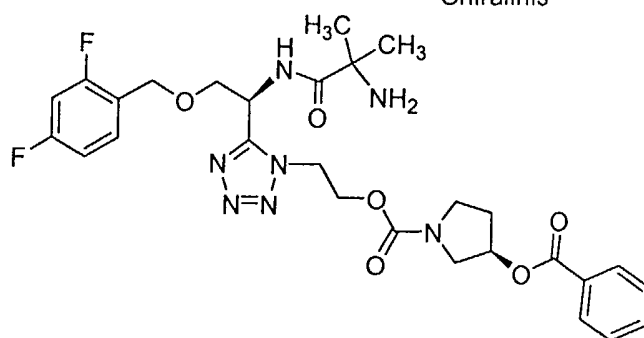
Chiralinis



566

Chiralinis

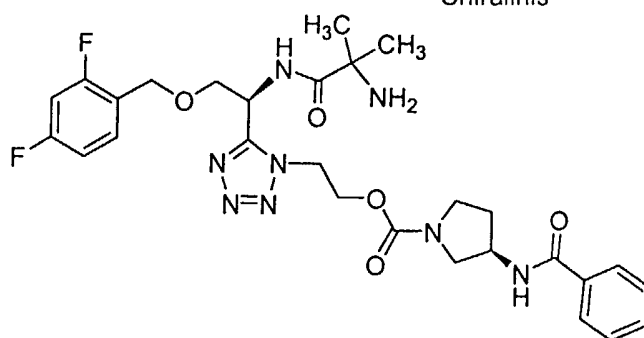
602



567

Chiralinis

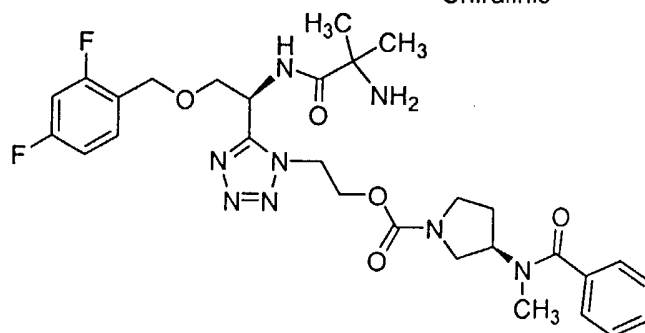
601



568

Chiralinis

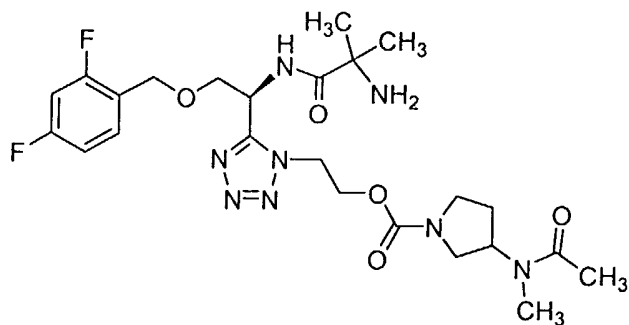
615



569

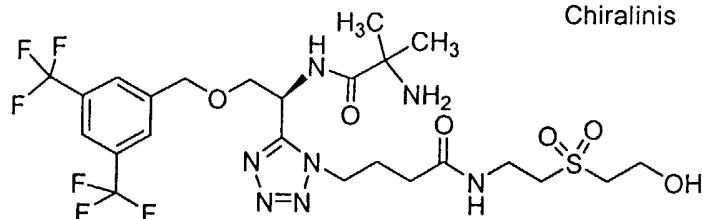
CC(=O)N[C@H]1CCCN1C(=O)OCCN2C=NN=C2[C@H](COC3=CC=C(F)C=C3F)C(=O)N[C@@H](C)C

553



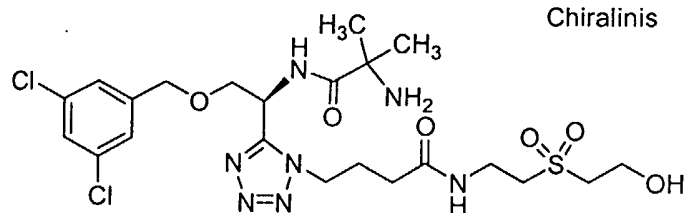
Chiralinis

662



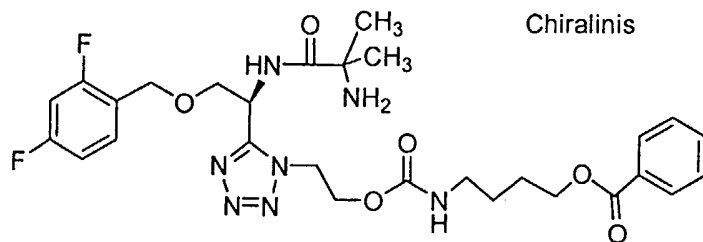
Chiralinis

595



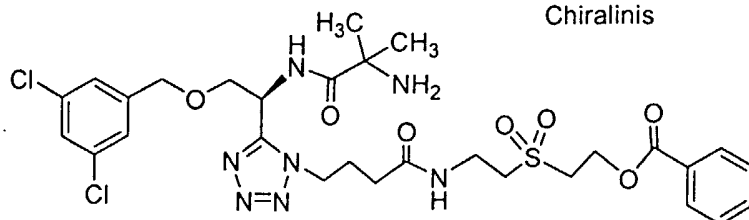
Chiralinis

604

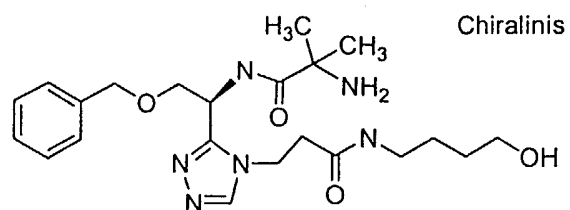


Chiralinis

699

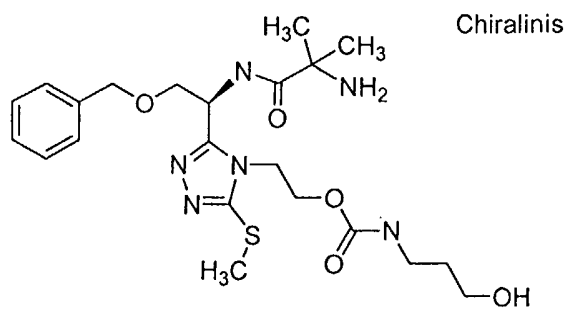


575



Chiralinis

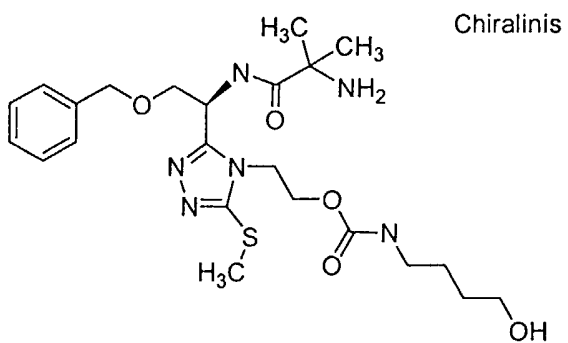
576



Chiralinis

495

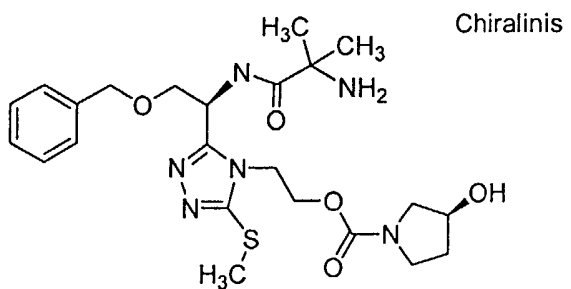
577



Chiralinis

509

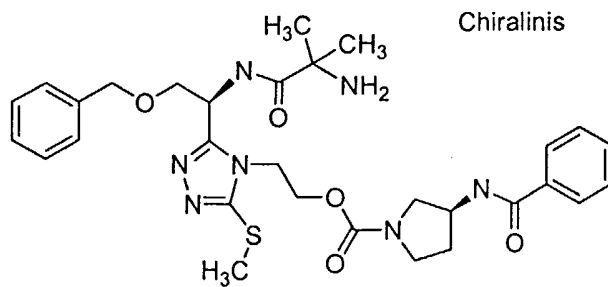
578



Chiralinis

507

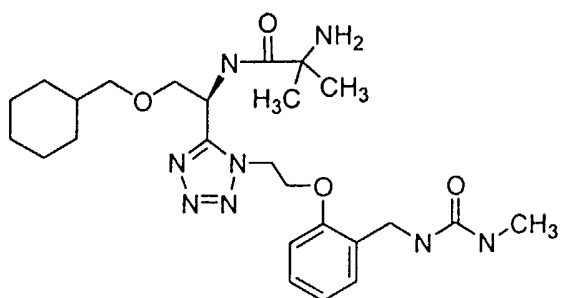
579



Chiralinis

610

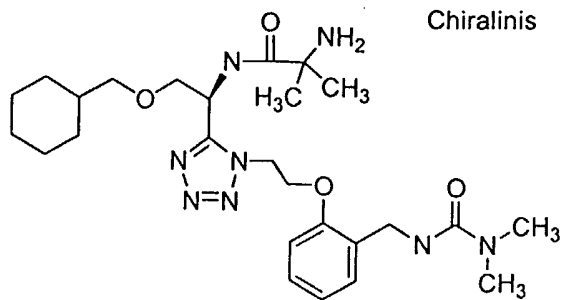
580



517

581

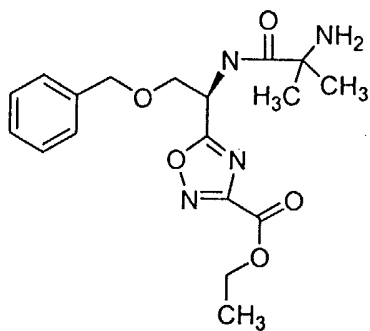
Chiralinis



582

Chiralinis

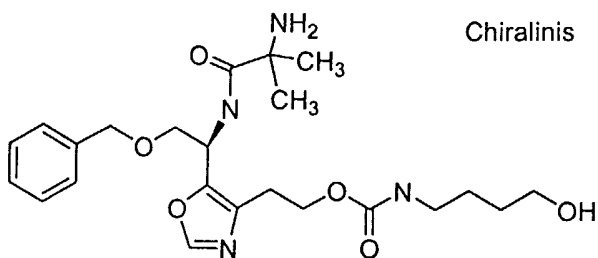
377



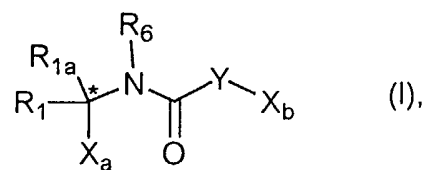
583

Chiralinis

463



1. Junginys, kurio struktūra:



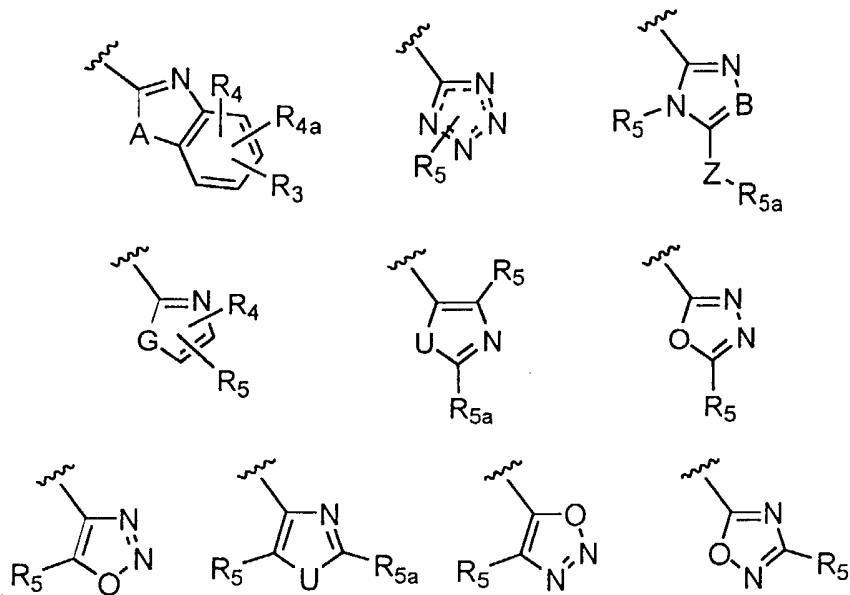
įskaitant farmaciškai priimtinas jo druskas, jo provaistinius esterius ir visus jo stereoizomerus,

kurioje

R_1 yra alkilas, arilas, alkenilas, alkinilas, arilalkilas, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, alkoksialkilas, arilalkiloksialkilas, ariloksialkilas, heteroarilas, cikloalkilalkoksialkilas, heteroarilalkilas, cikloheteroalkilas arba cikloheteroalkilalkilas, ir šiose grupėse gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, alkilo, fenilo, fenoksigrupės, halogenfenilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R_{8a})C(O)(R_8)$ arba $-N(R_8)(R_{8a})$;

R_{1a} yra H, alkilas arba cikloalkilas;

X_a yra heteroarilas, kuris yra



A yra deguonis, sierą, $-NH-$, $-N-R_5$ arba $-NC(O)-R_2$;

B yra $-CR_{5b}$ arba $-N-$;

Z yra jungtis arba $-S-$;

G yra deguonis arba siera;

U yra deguonis, siera, -NH- arba -N-R_{5b};

R₂ yra alkilas, arilas, alkenilas, alkinilas, arilalkilas, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, alkoksialkilas, ariloksialkilas, heteroarilas arba heteroarilalkilas, ir šiose grupėse gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, -OR_{8b}, -OC(O)R_{8b}, alkilo, fenilo, fenoksigrupės, halogenfenilo, -CF₃, -OCF₃, -N(R_{8c})C(O)(R_{8b}) arba -N(R_{8c})(R_{8b});

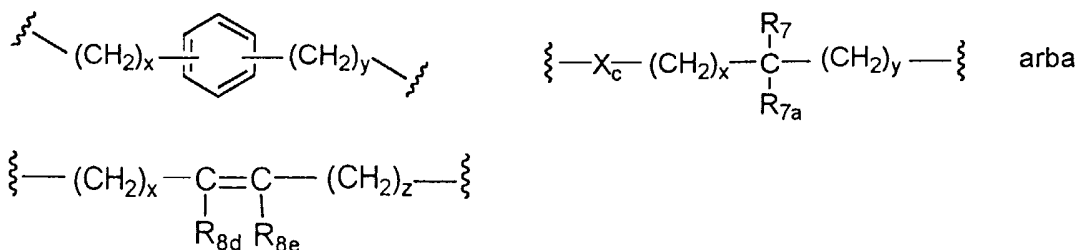
R₃ yra H, halogenas, alkilas, arilas, alkenilas, alkinilas, alkarilas, alkoksigrupė, ariloksigrupė arba J₁, ir kur alkile, arile, alkenile, alkinile, arilalkile, alkoksigrupėje arba ariloksigrupėje gali būti nuo 1 iki 3 pakaitų J₁;

R₄ ir R_{4a} yra vienodi arba skirtingi ir nepriklausomai vienas nuo kito yra H, halogenas, -CF₃, alkilas arba arilas;

R₅ yra H, alkilas, arilas, alkenilas, arilalkenas, alkinilas, arilalkilas, arilalkinilas, cikloalkilalkilas, alkoksialkilas, ariloksialkilas, arilalkiloksialkilas, heteroarilas, cikloalkilalkoksialkilas, -SO₂T₁, -SO₂N(T_{1a})T₁ arba heteroarilalkilas, ir kur alkile, arile, alkenile, arilalkenile, alkinile, arilalkile, arilalkinile, cikloalkilalkile, alkoksialkile, ariloksialkile, arilalkiloksialkile, heteroarile, heteroariloksialkile, cikloalkilalkoksialkile arba heteroarilalkile gali būti nuo 1 iki 3 nepriklausomų pakaitų J₁;

R_{5a} ir R_{5b} yra vienodi arba skirtingi ir nepriklausomai vienas nuo kito yra H, alkilas, arilas, alkenilas, arilalkenas, alkinilas, arilalkilas, arilalkinilas, cikloalkilalkilas, alkoksialkilas, ariloksialkilas, arilalkiloksialkilas, heteroarilas, cikloalkilalkoksialkilas, heteroarilalkilas arba J₁, ir kur alkile, arile, alkenile, arilalkenile, alkinile, arilalkile, arilalkinile, cikloalkilalkile, alkoksialkile, ariloksialkile, arilalkiloksialkile, heteroarile, heteroariloksialkile, cikloalkilalkoksialkile arba heteroarilalkile gali būti nuo 1 iki 3 nepriklausomų pakaitų J₁;

Y yra



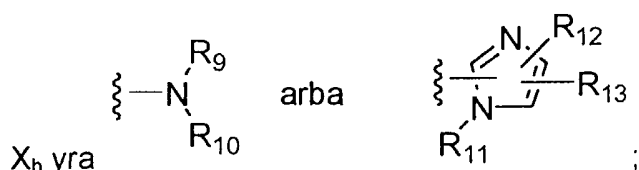
kur x ir y nepriklausomai vienas nuo kito yra 0-3, o z yra 1-3;

X_c yra jungtis, $-N-R_{6a}$ arba $-O-$;

R_7 ir R_{7a} yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai H, alkilas, $-CF_3$, fenilas, arilas, arilalkilas ir cikloalkilas; arba vienas arba abu iš R_7 ir R_{7a} gali būti nepriklausomai sujungti su viena arba abiem R_9 ir R_{10} grupėmis (X_b), susidarant alkileno tilteliams iš 1-5 anglies atomų; arba R_7 ir R_{7a} yra sujungti tarpusavyje, susidarant žiedui iš 3-7 anglies atomų;

R_6 , R_{6a} , R_{6b} , R_{6c} , R_8 , R_{8a} , R_{8b} , R_{8c} , R_{8d} , R_{8e} , R_{8f} , R_{8g} , R_{8h} , R_{8i} , R_{8k} , R_{8l} ir R_{8m} yra vienodi arba skirtingi ir nepriklausomai vienas nuo kito yra H, alkilas, cikloalkilas, alkenilas arba arilas;

R_{8j} yra H, alkilas, arilas, hidroksilas arba $-OC(O)R_{8k}$;



R_9 ir R_{10} yra vienodi arba skirtingi ir nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, alkilo ir pakaitų turinčio alkilo, kuriame pakaitais gali būti 1-3 hidroksilai, 1-3 C_1 - C_{10} -alkanoiloksigrupės, 1-3 C_1 - C_6 -alkoksigrupės, fenilas, fenoksigrupė, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilas; arba R_9 ir R_{10} kartu sudaro $-(CH_2)_tX_d(CH_2)_u-$, kur X_d yra $C(R_{8h})(R_{8j})$, $-O-$ arba $-N(R_{6b})$, t ir u nepriklausomai vienas nuo kito yra 1-3;

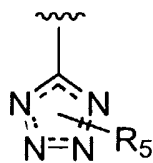
R_{11} yra H, C_1 - C_6 -alkilas, $-CF_3$, arilalkilas arba arilas, ir alkilo ir arilo grupėse, kaip pakaitai, gali būti 1-3 hidroksilai, 1-3 C_1 - C_{10} -alkanoiloksigrupės, 1-3 C_1 - C_6 -alkoksigrupės, fenilas, fenoksigrupė arba C_1 - C_6 -alkoksikarbonilas;

R_{12} ir R_{13} nepriklausomai vienas nuo kito yra H, C_1 - C_6 -alkilas, $-CF_3$, arilas arba halogenas, ir alkilo ir arilo grupėse, kaip pakaitai, gali būti 1-3 hidroksilai, 1-3 C_1 - C_{10} -alkanoiloksigrupės, 1-3 C_1 - C_6 -alkoksigrupės arba C_1 - C_6 -alkoksikarbonilai;

J_1 yra nitrogrupė, $-(CH_2)_vN(T_{1a})C(O)T_1$, $-(CH_2)_vCN$, $-(CH_2)_vN(T_{1a})C(O)OT_1$, $-(CH_2)_vN(T_{1a})C(O)N(T_{1b})T_1$, $-(CH_2)_vN(T_{1a})SO_2T_1$, $-(CH_2)_vC(O)N(T_{1a})T_1$, $-(CH_2)_vC(O)OT_1$, $-(CH_2)_vOC(O)OT_1$, $-(CH_2)_vOC(O)T_1$, $-(CH_2)_vOC(O)N(T_{1a})T_1$, $-(CH_2)_vN(T_{1a})SO_2N(T_{1b})T_1$, $-(CH_2)_vOT_1$, $-(CH_2)_vSO_2T_1$, $-(CH_2)_vSO_2N(T_{1a})T_1$, $-(CH_2)_vC(O)T_1$, $-(CH_2)_vCH(OH)T_1$, cikloheteroalkilas arba aukščiau apibūdintas heteroarilas, kur v yra 0-5;

T_1 , T_{1a} ir T_{1b} yra vienodi arba skirtingi ir nepriklausomai vienas nuo kito yra H, alkilas, alkenilas, alkinilas, žemesnysis alkiltioalkilas, alkoksalkilas, arilas, arilalkilas, heteroarilas, heteroarilalkilas, cikloheteroalkilas arba cikloalkilas, ir kiekviename iš jų kaip pakaitai gali būti 1, 2 arba 3 tokios grupės: halogenas, hidroksilas, $NR_{8f}C(O)NR_{8g}R_{8i}$, $-C(O)NR_{8f}R_{8g}$, $-NR_{8f}C(O)R_{8g}$, $-CN$, $N(R_{8f})SO_2R_{14}$, $-OC(O)R_{8f}$, $-SO_2NR_{8f}R_{8g}$, $-SOR_{14}$, $-SO_2R_{14}$, alkoksigrupė, $-COOH$, cikloheteroalkilas arba $-C(O)OR_{14i}$; arba T_1 ir T_{1a} arba T_1 ir T_{1b} kartu gali sudaryti $-(CH_2)_wX_e(CH_2)_z-$, kur X_e yra $-C(R_{8m})(R_{8l})$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NC(O)OR_{14a}$, $-NC(O)NR_{14a}R_{14b}$, $-NC(O)R_{14a}$ arba $-N(R_{6c})$, kur kiekvienas iš w ir z nepriklausomai vienas nuo kito yra 1-3; su išlyga, kad T_1 negali būti vandenilis, kai jis yra prijungtas prie karbonilo arba sieros, kaip $-C(O)T_1$ arba $-SO_2T_1$ grupėse;

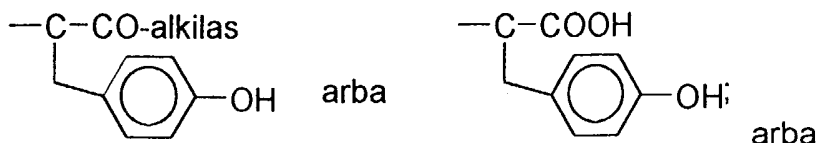
R_{14} , R_{14a} ir R_{14b} nepriklausomai vienas nuo kito yra C_1 - C_6 -alkilas, heteroarilas arba arilas, ir kiekviename iš jų kaip pakaitas gali būti $-(CH_2)_sOH$, kur s yra 0-5;



su išlyga, kad kur X_a yra

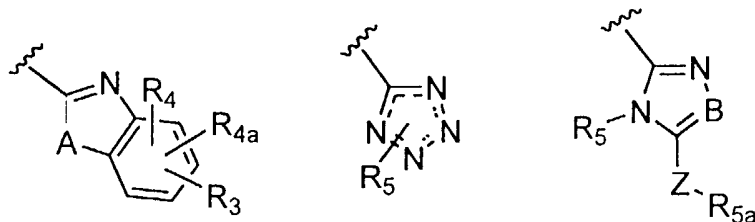
(1) kai vienas arba abu iš R_7 ir R_{7a} ir vienas arba abu iš R_9 ir R_{10} sudaro alkileno tiltelį, tada kai R_5 yra $-(CH_2)C(O)N(T_{1a})T_1$, tai bent vienas iš T_{1a} ir $T_1 \neq H$; arba

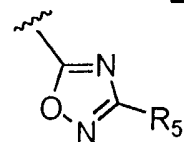
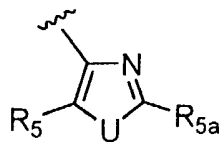
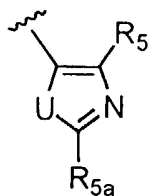
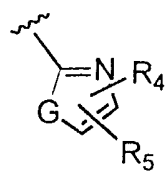
(2) kai R_1 yra arilalkilas, o R_{1a} yra H ir R_5 yra $-(CH_2)C(O)N(T_{1a})T_1$, tai T_{1a} arba T_1 yra kitoks nei



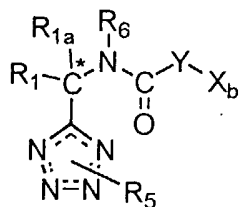
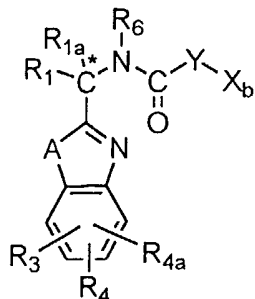
(3) kai kiekvienas iš R_1 ir R_7 yra 2-naftil- CH_2- , tai $R_5 \neq$ fenetilas.

2. Junginys pagal 1 punktą, kuriame X_a yra

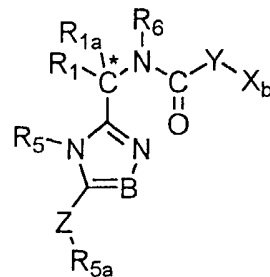




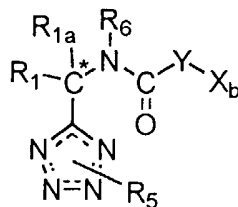
3. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą:



arba



4. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą:



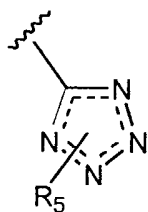
5. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R_1 yra aralkilas, arilalkiloksialkilas, cikloheteroalkilalkilas, ariloksialkilas arba heteroarilalkilas.

6. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R_{1a} yra H arba alkilas.

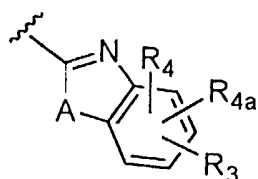
7. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R_1 yra arilalkiloksialkilas, o R_{1a} yra H.

8. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R_6 yra H.

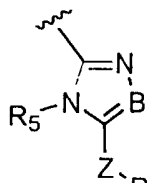
9. Junginys pagal 7 punktą, kuriame



(1) X_a yra R_5 , kur R_5 yra alkilas arba alkenilas, arba heteroariloksialkilas, ir kiekviename iš jų yra pakaitas J_1 , o J_1 yra $-(CH_2)_vOC(O)N(T_{1a})T_1$, $-(CH_2)_vCN$ arba heteroarilas; arba



(2) X_a yra J_1 ; arba

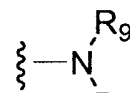


(3) X_a yra R_5 , kur B yra -N- arba CR_{5b} ; Z yra jungtis arba -S-; R_5 yra alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti J_1 ; o R_{5a} yra H, alkilas arba aralkilas, kuriuose gali būti 1-3 pakaitai J_1 ;

R_6 yra H.

10. Junginys pagal 1 punktą, kuriame Y yra

$\left\{ -X_c - (CH_2)_x - \underset{\substack{R_7 \\ | \\ R_{7a}}}{C} - (CH_2)_y - \right\}$, kur X ir y yra 0, X_c yra jungtis, o R_7 ir R_{7a} nepriklausomai vienas nuo kito yra alkilas.



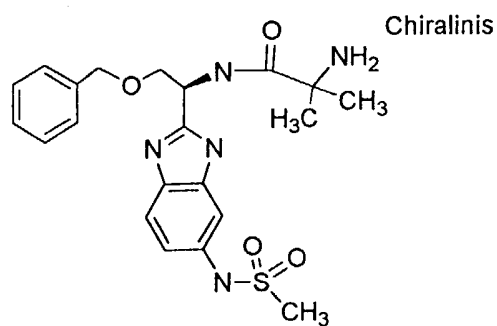
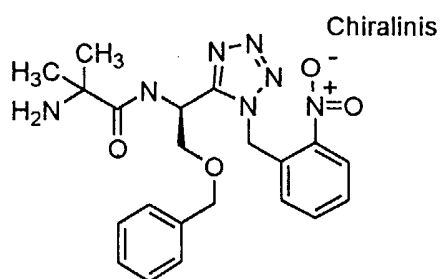
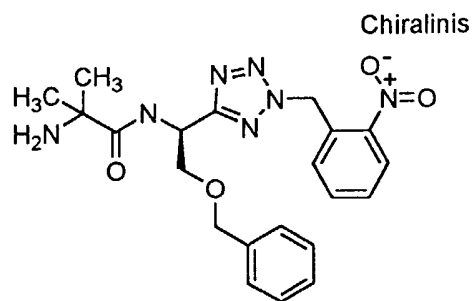
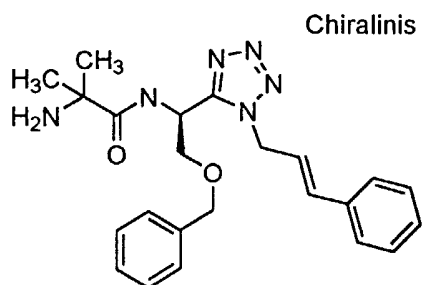
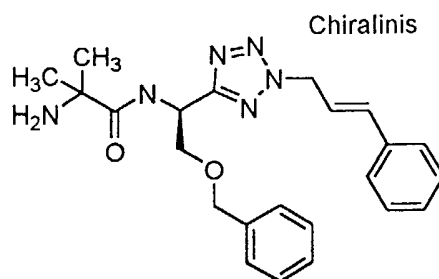
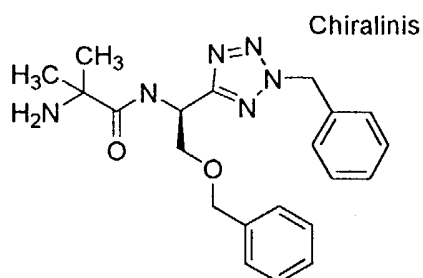
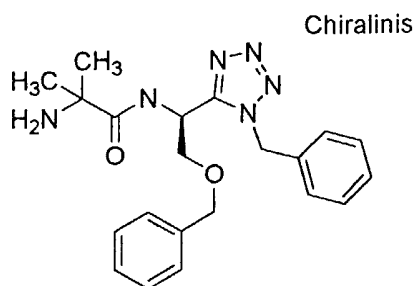
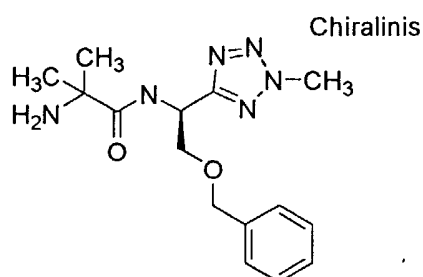
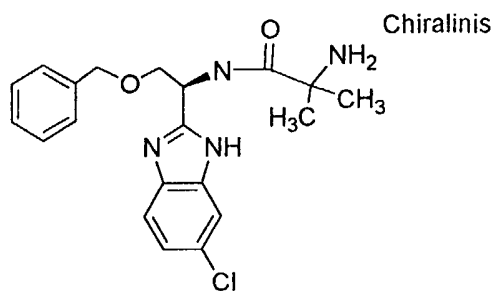
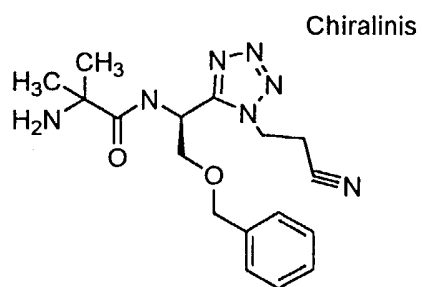
11. Junginys pagal 1 punktą, kuriame X_b yra $\left\{ -N \begin{matrix} R_9 \\ | \\ R_{10} \end{matrix} \right\}$; R_9 ir R_{10} yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš H ir pakaitų turinčio alkilo, kuriame pakaitais gali būti 1 arba 2 hidroksilai.

12. Junginys pagal 1 punktą, kuriame J_1 yra $-(CH_2)_vCN$, $-(CH_2)_vC(O)N(T_{1a})T_1$, $-(CH_2)_vN(T_{1a})C(O)T_1$, $-(CH_2)_vOC(O)N(T_{1a})T_1$, $-(CH_2)_vN(T_{1a})C(O)N(T_{1b})T_1$ arba heteroarilas, kur v yra 0-4;

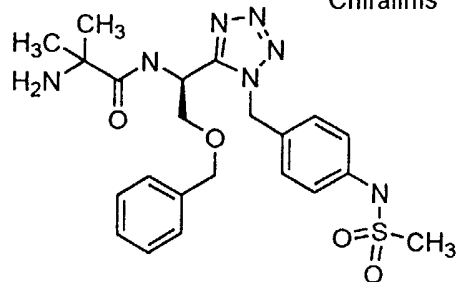
T_1 , T_{1a} ir T_{1b} yra vienodi arba skirtingi ir yra nepriklausomai pasirinkti iš alkilo, žemesniojo alkiltioalkilo, alkoksialkilo, arilo, arilalkilo, heteroarilalkilo arba cikloheteroalkilo, ir kiekviename iš jų kaip pakaitai gali būti $-OC(O)R_{8f}$, $-C(O)NR_{8f}R_{8g}$, $-(CH_2)_sOH$, kur s yra 0-2, $-SO_2NR_{8f}R_{8g}$ arba $-SO_2R_{14}$; arba T_1 ir T_{1a} arba T_1 ir T_{1b} kartu gali sudaryti $-(CH_2)_wX_e(CH_2)_z-$, kur X_e yra $C(R_{8m})(R_{8l})$;

R_{8f} yra alkilas arba arilas.

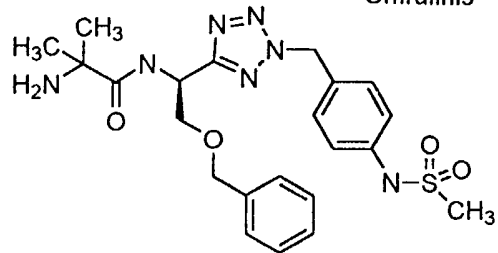
13. Junginys pagal 1 punktą, turintis tokią struktūrą:



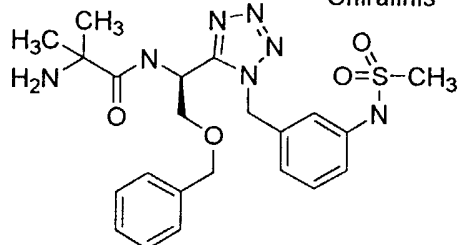
Chiralinis



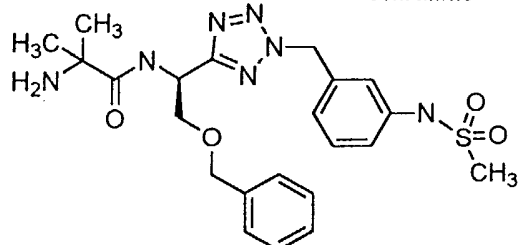
Chiralinis



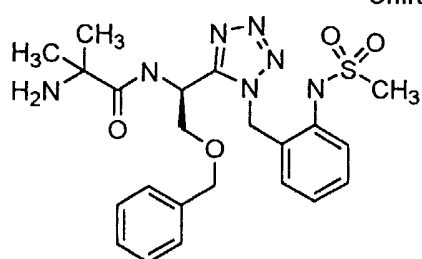
Chiralinis



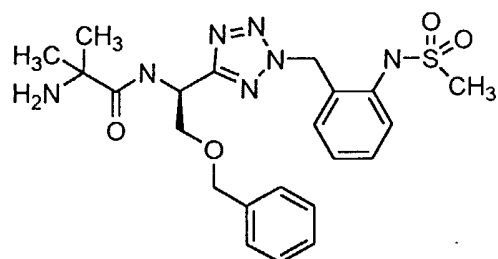
Chiralinis



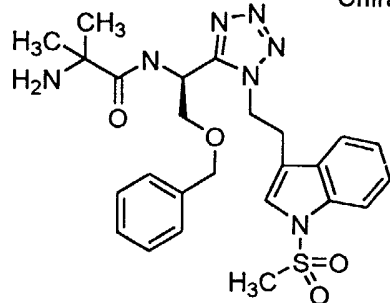
Chiralinis



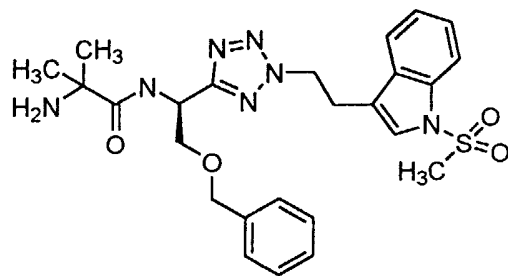
Chiralinis



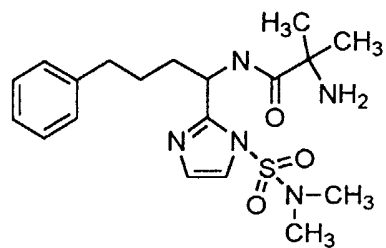
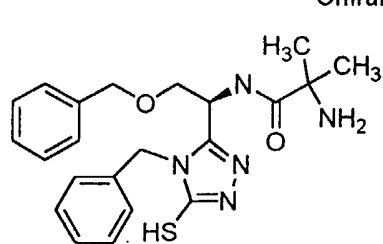
Chiralinis

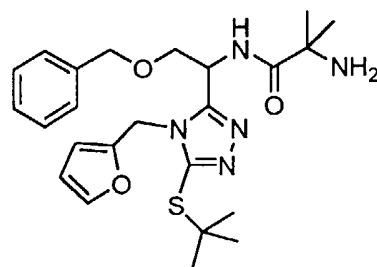
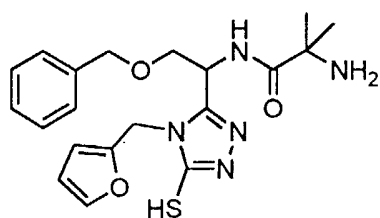
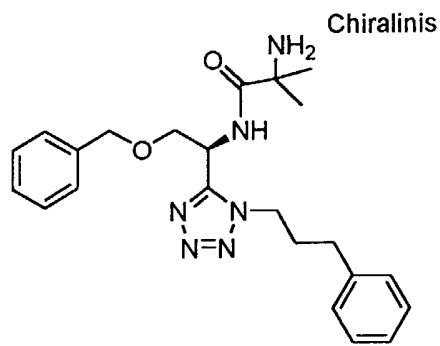
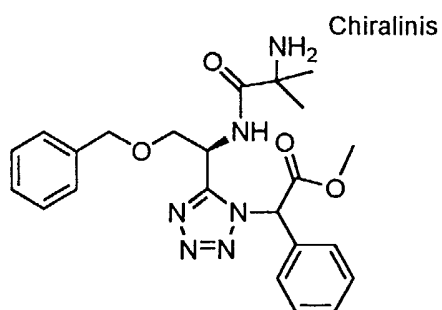
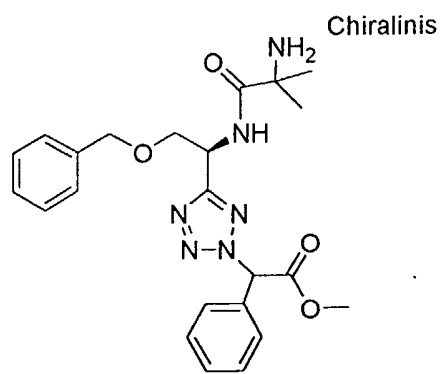
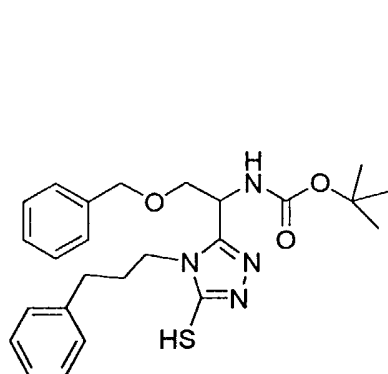
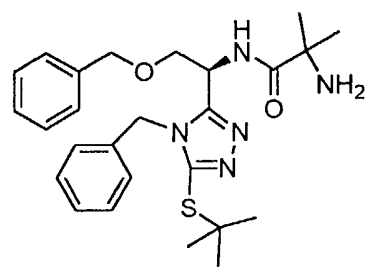
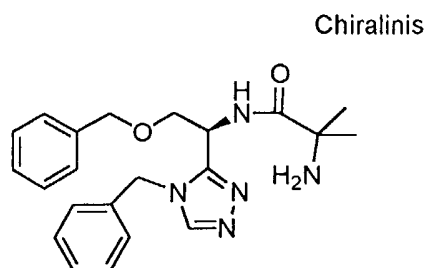
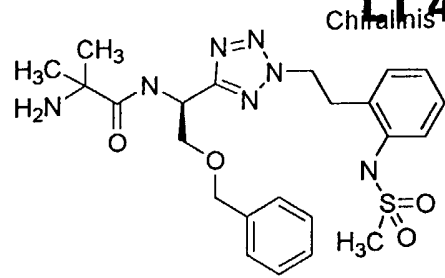
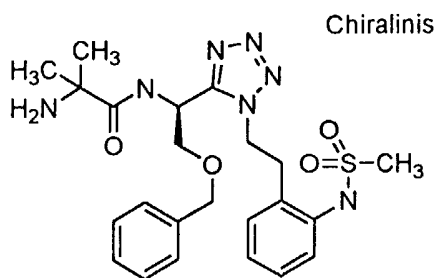


Chiralinis

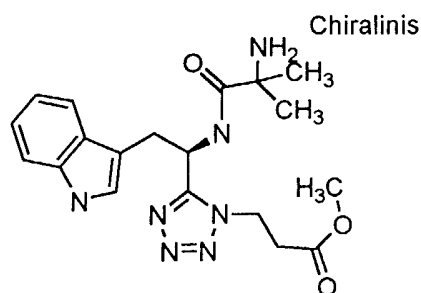
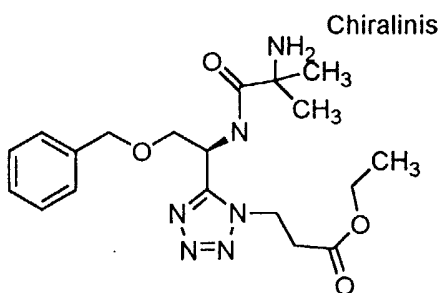
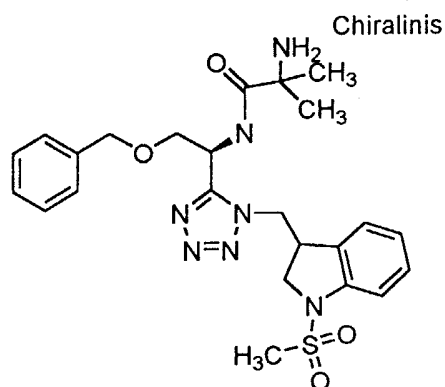
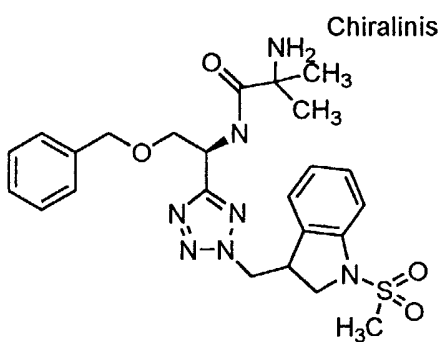
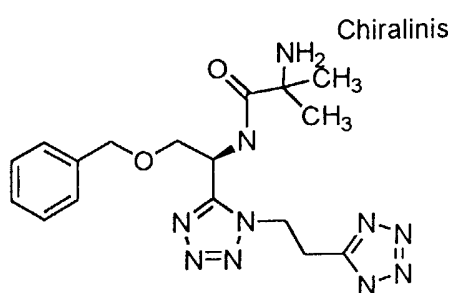
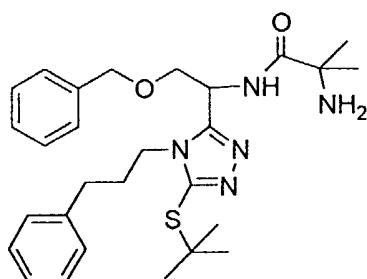
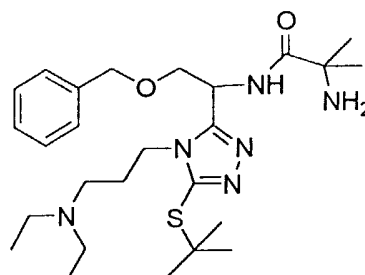
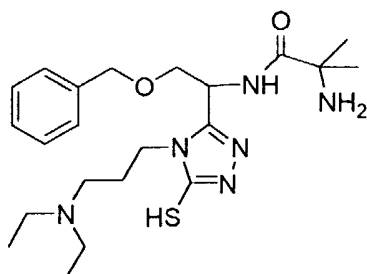
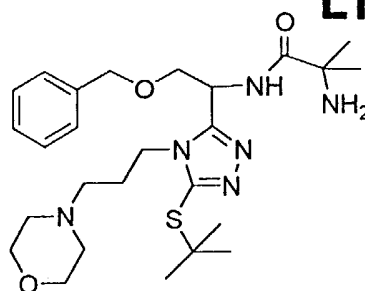
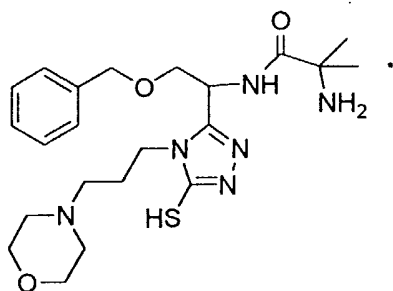


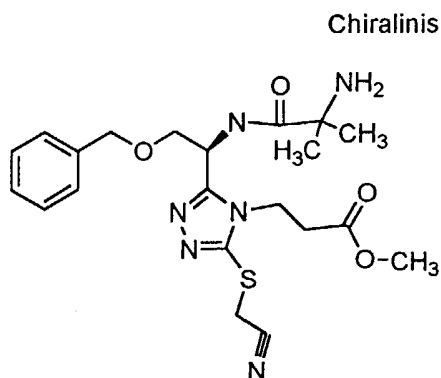
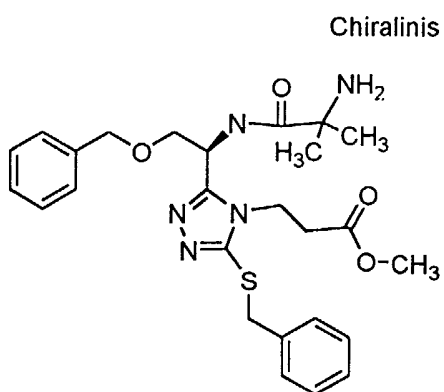
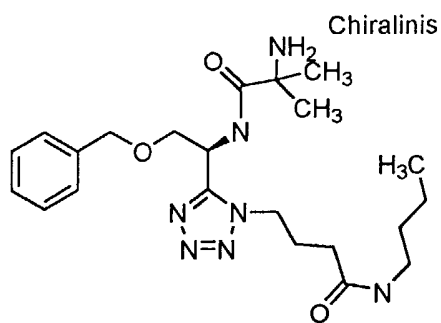
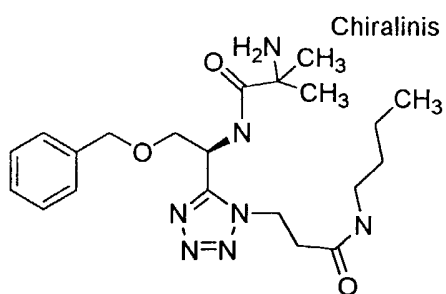
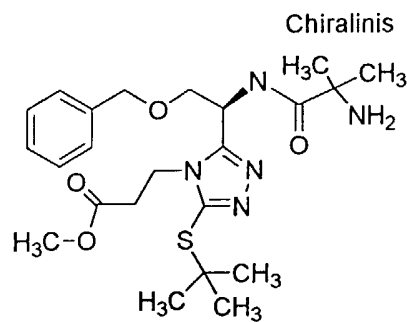
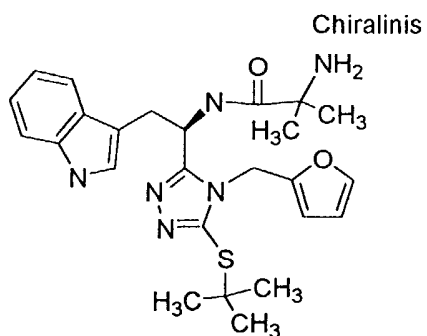
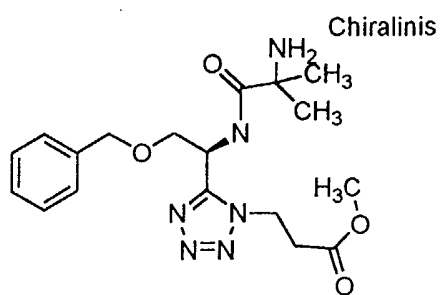
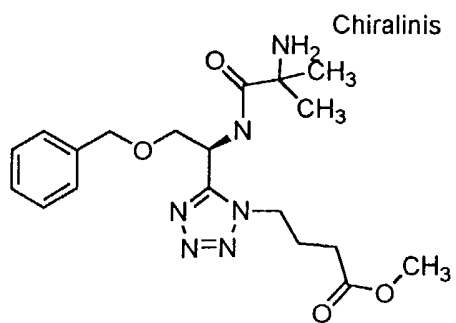
Chiralinis



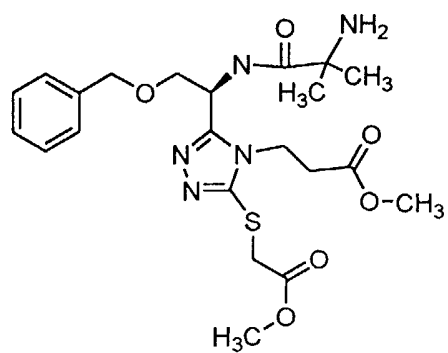
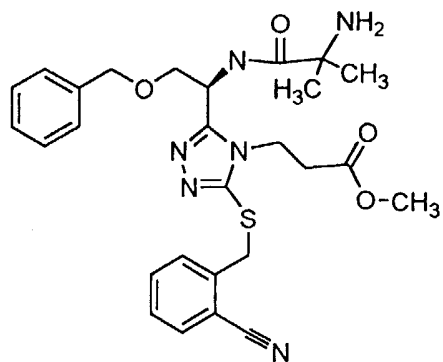


LT 4958 B

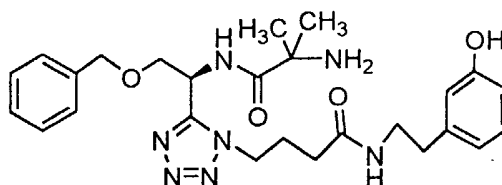
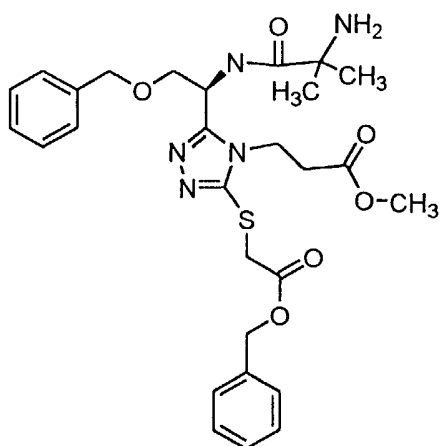




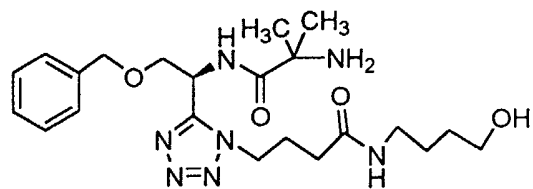
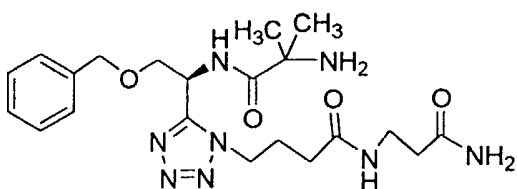
Chiralinis



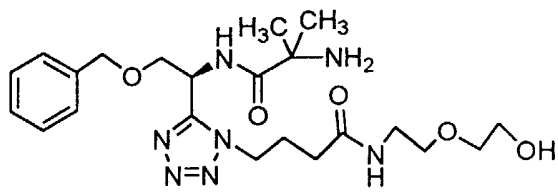
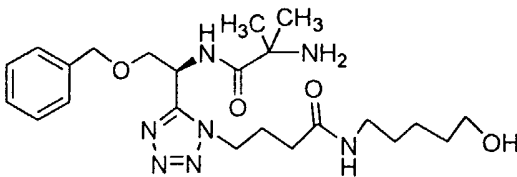
Chiralinis



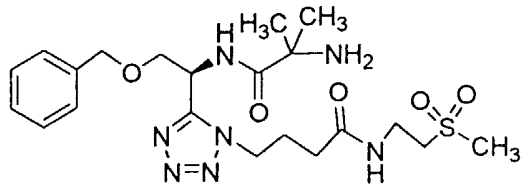
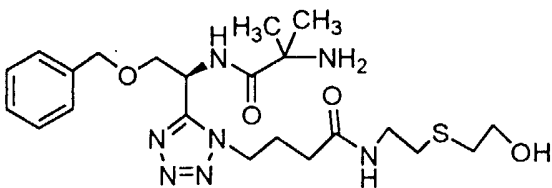
Chiralinis



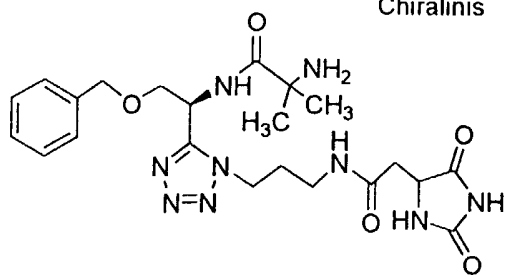
Chiralinis



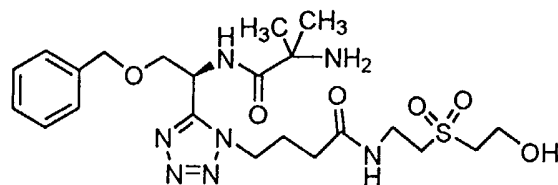
Chiralinis



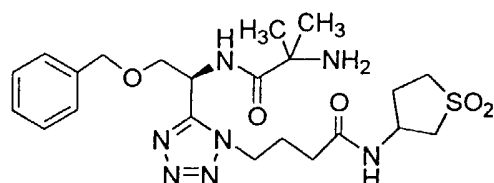
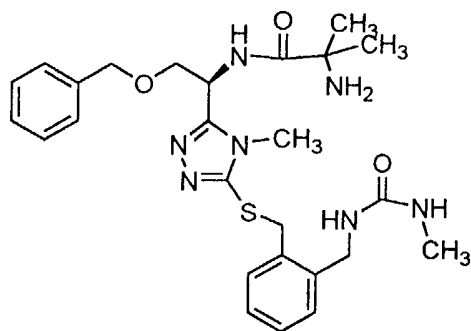
Chiralinis



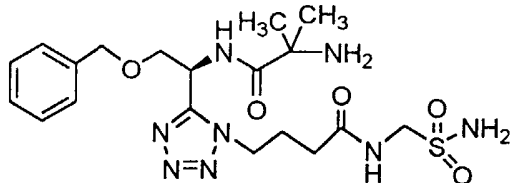
Chiralinis



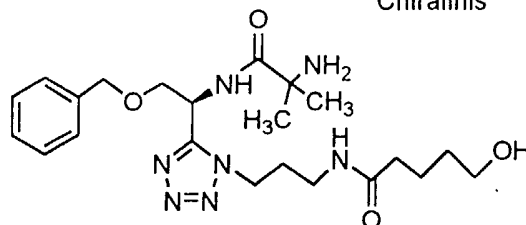
Chiralinis



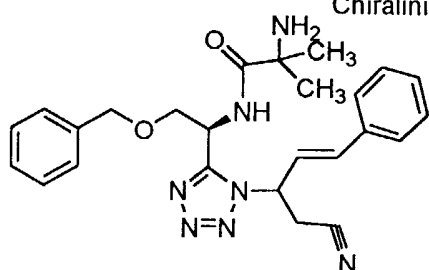
Chiralinis



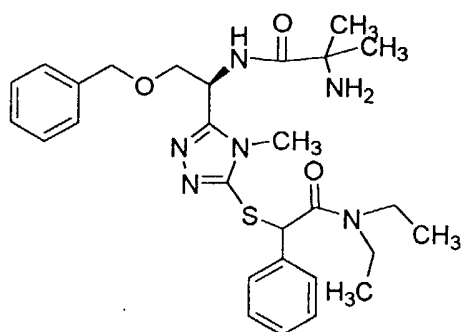
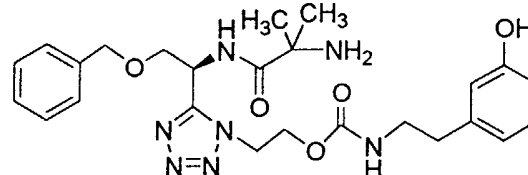
Chiralinis



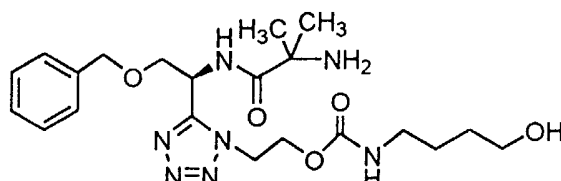
Chiralinis



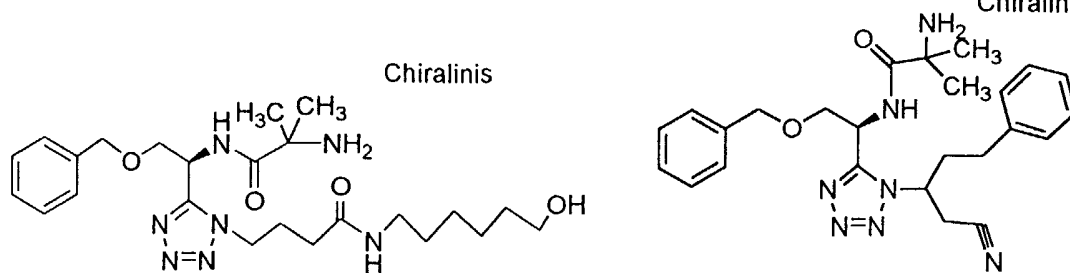
Chiralinis



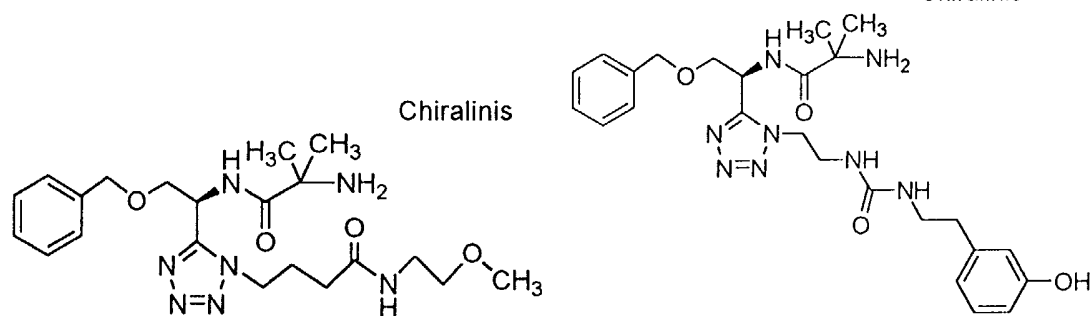
Chiralinis



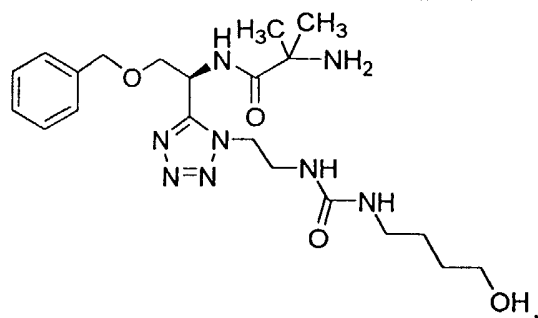
Chiralinis



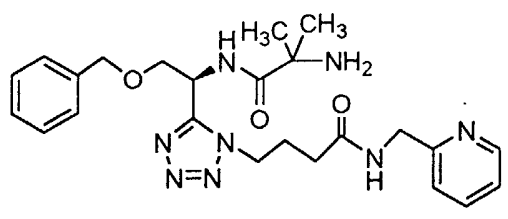
Chiralinis



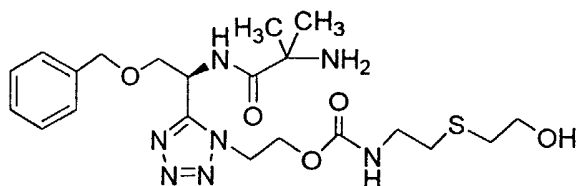
Chiralinis



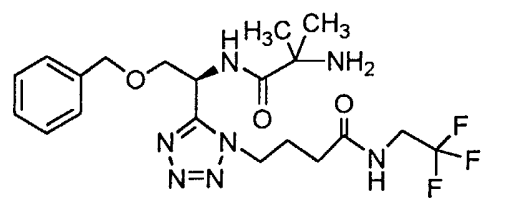
Chiralinis



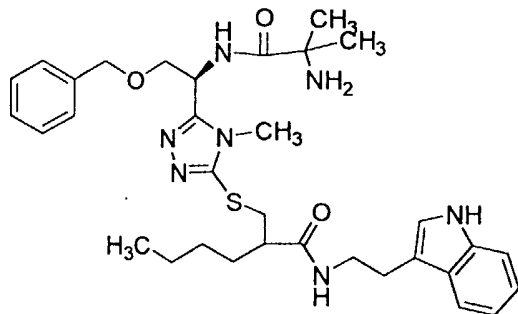
Chiralinis



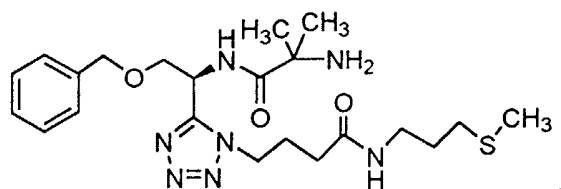
Chiralinis



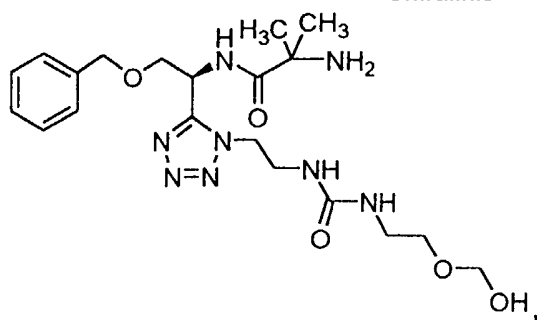
Chiralinis



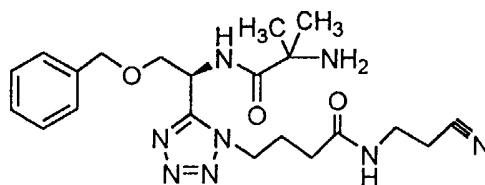
Chiralinis



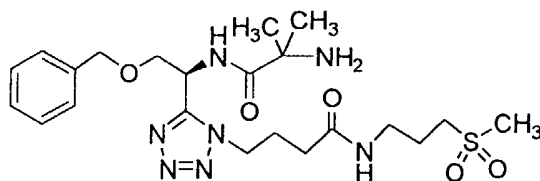
Chiralinis



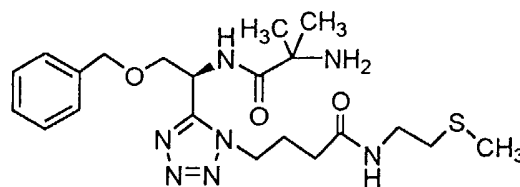
Chiralinis



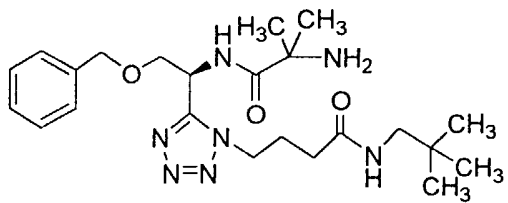
Chiralinis



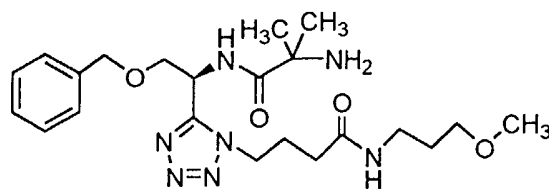
Chiralinis



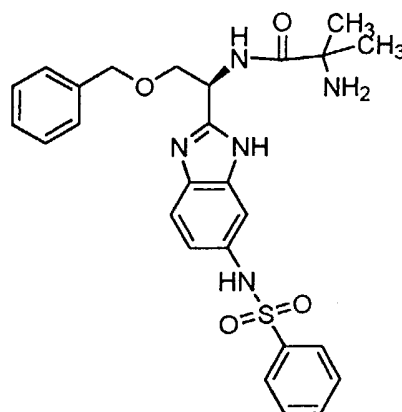
Chiralinis



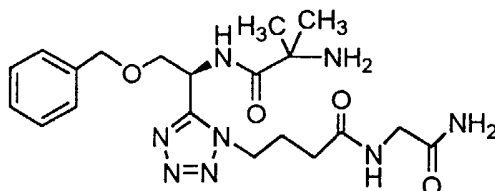
Chiralinis



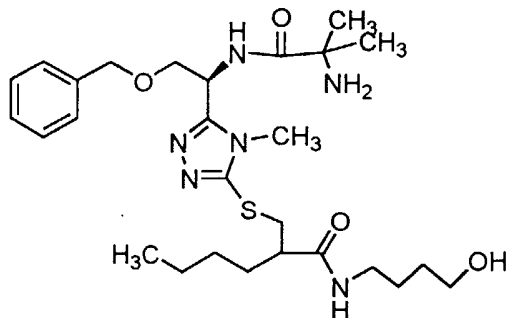
Chiralinis



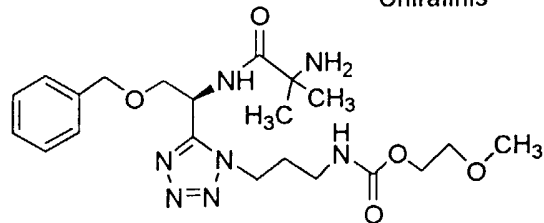
Chiralinis

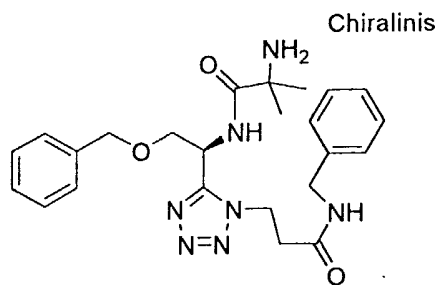
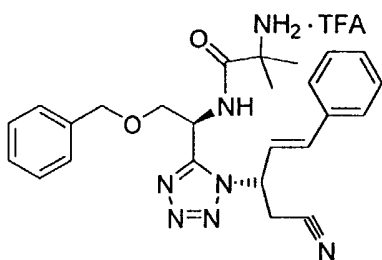
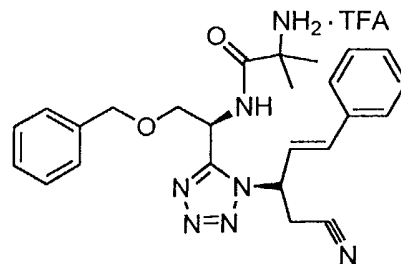
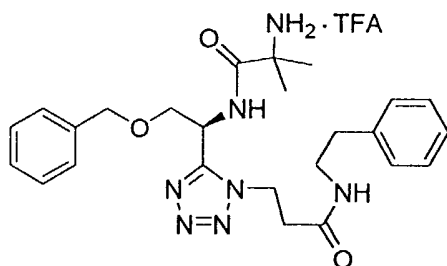
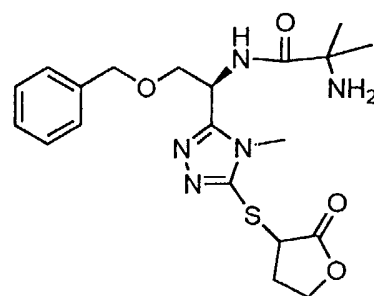
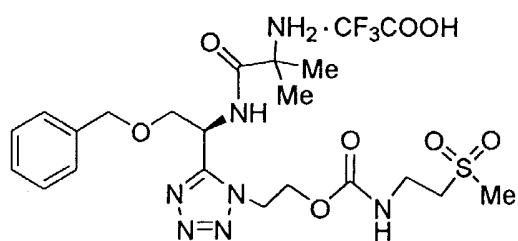


Chiralinis

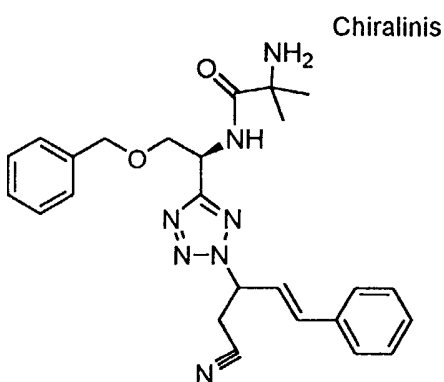


Chiralinis

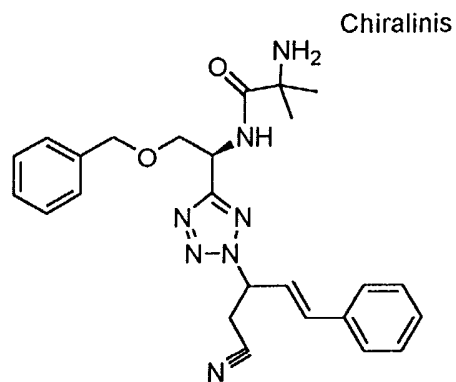




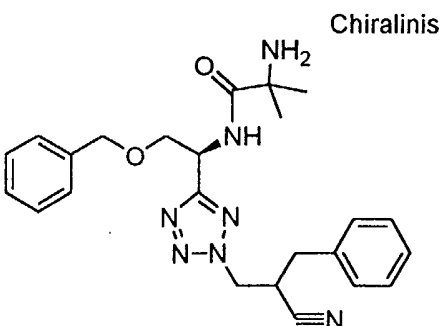
Chiralinis



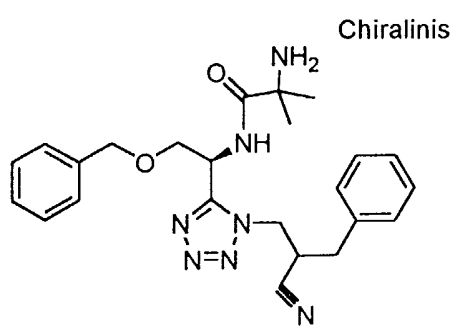
Chiralinis



Chiralinis

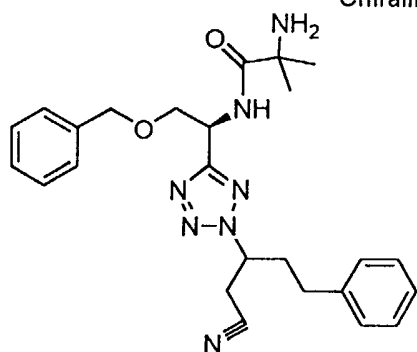


Chiralinis

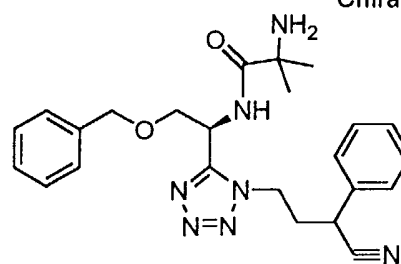


Chiralinis

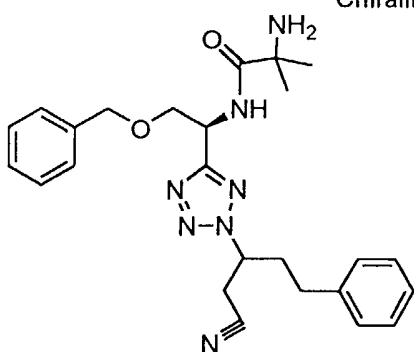
Chiralinis



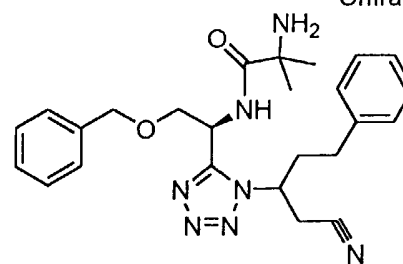
Chiralinis



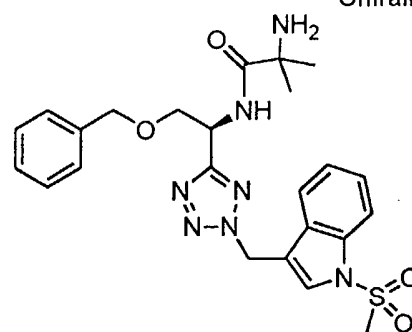
Chiralinis



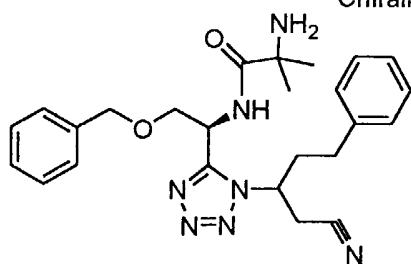
Chiralinis



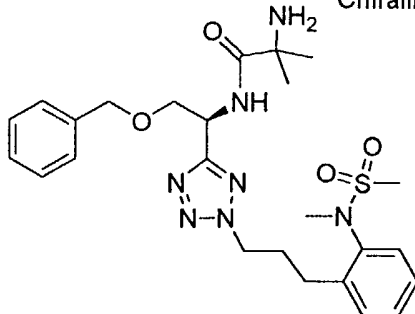
Chiralinis



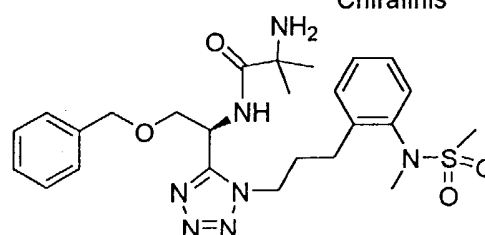
Chiralinis



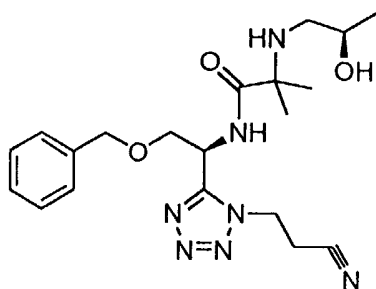
Chiralinis



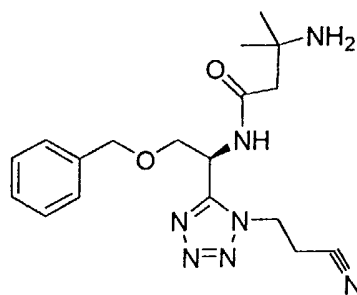
Chiralinis



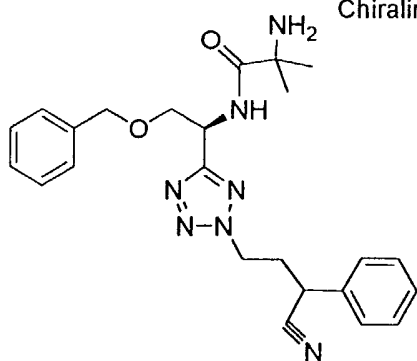
Chiralinis



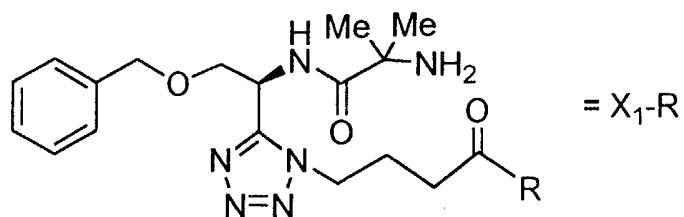
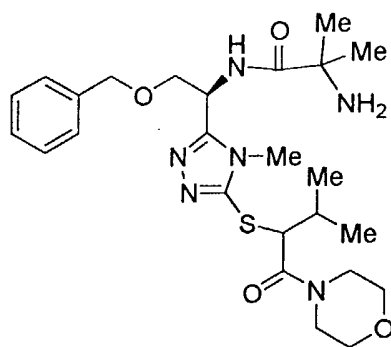
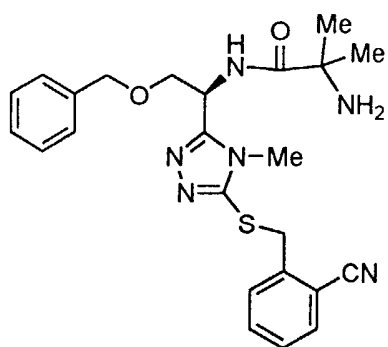
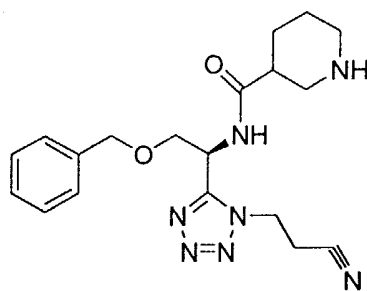
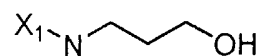
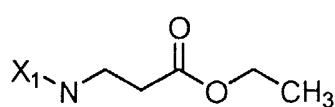
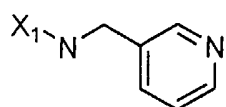
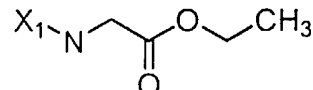
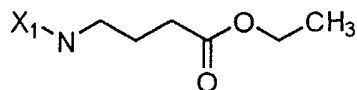
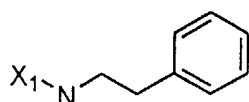
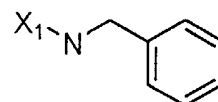
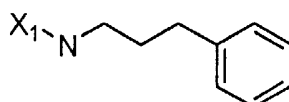
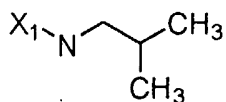
Chiralinis

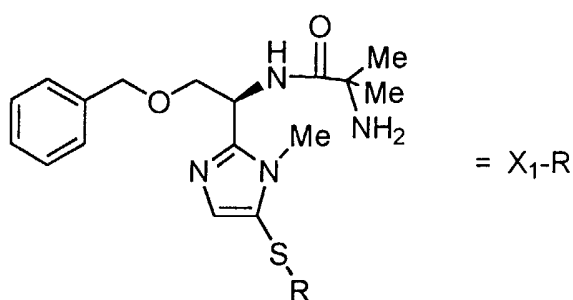
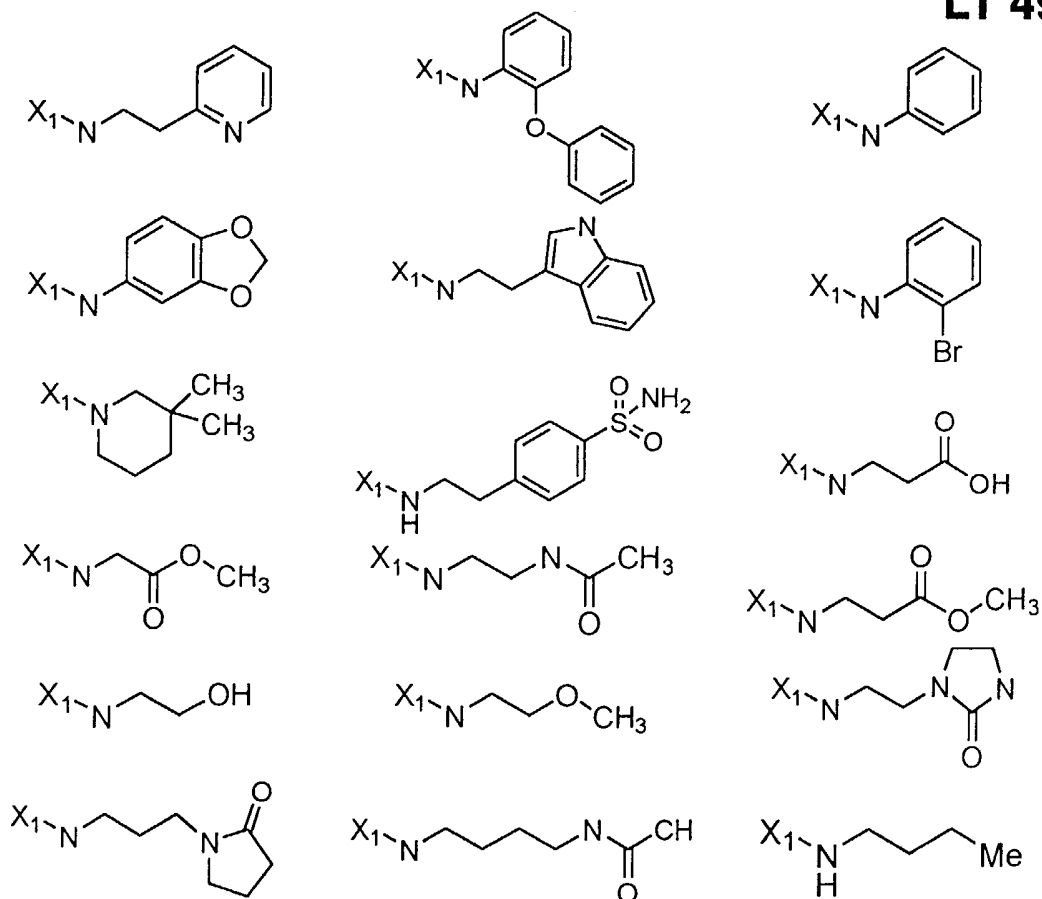
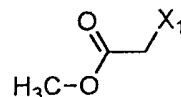
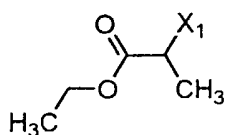
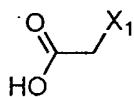
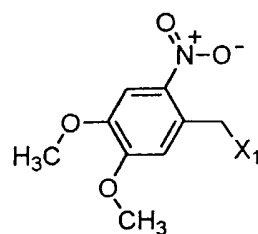
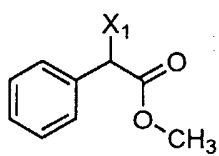
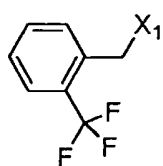


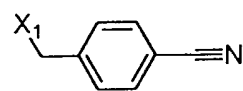
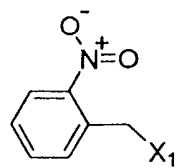
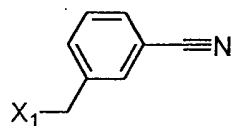
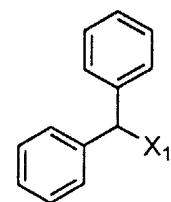
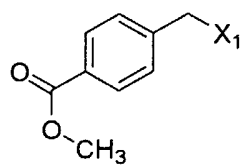
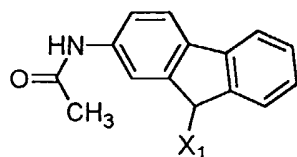
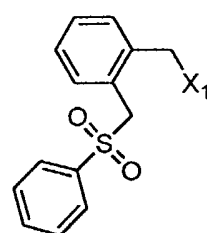
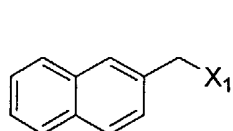
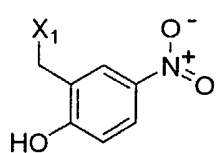
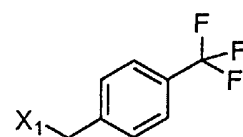
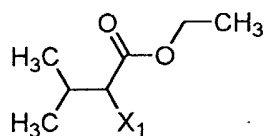
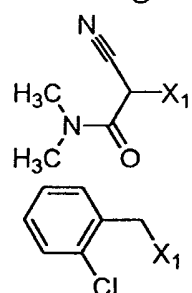
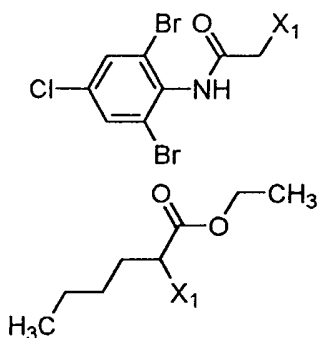
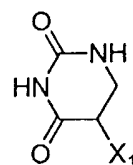
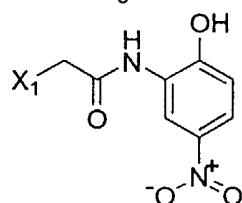
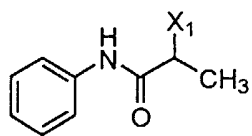
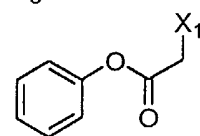
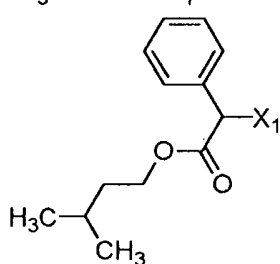
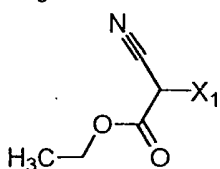
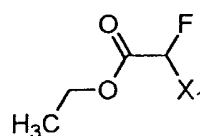
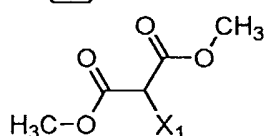
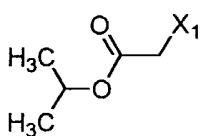
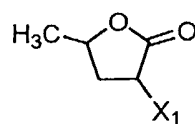
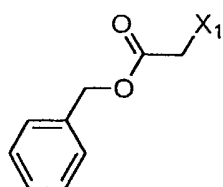
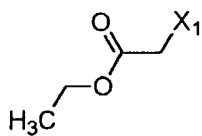
Chiralinis

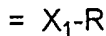
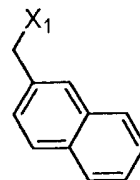
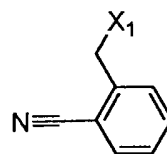
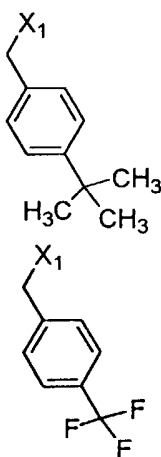
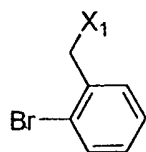


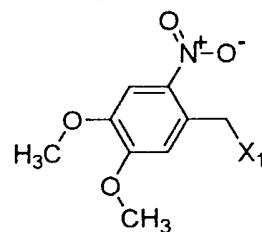
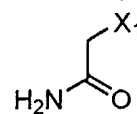
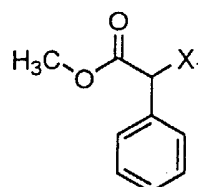
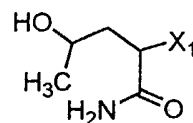
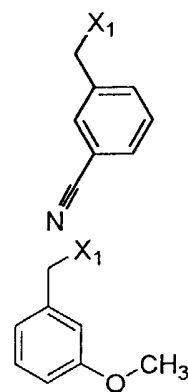
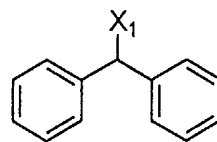
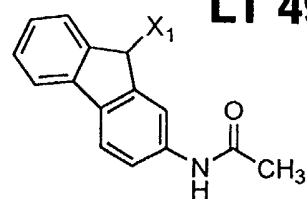
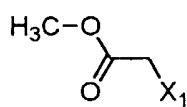
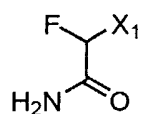
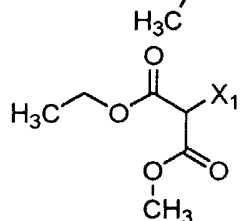
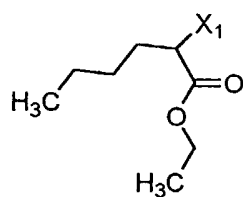
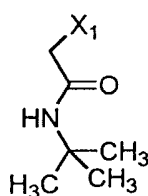
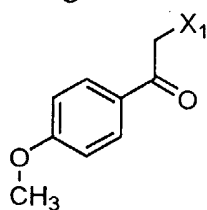
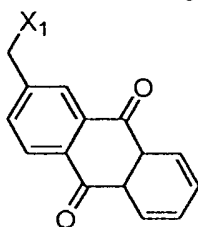
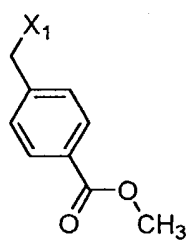
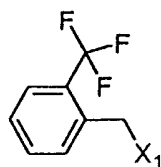
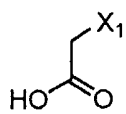
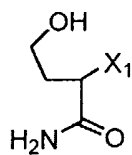
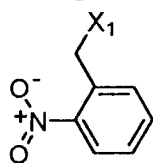
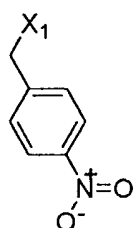
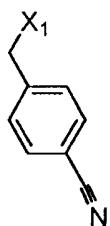
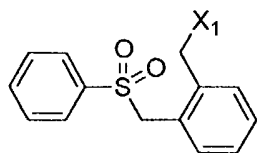
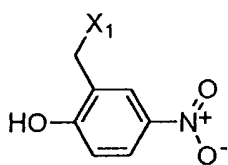
Chiralinis

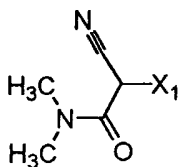
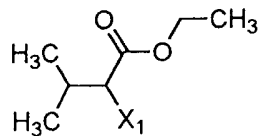
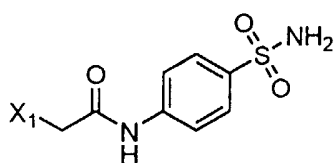
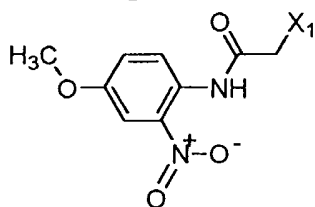
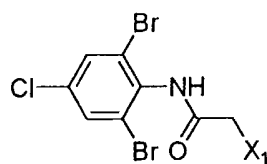
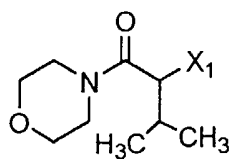
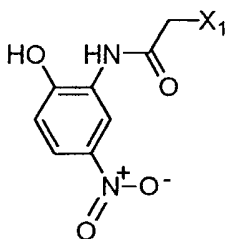
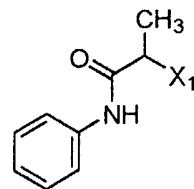
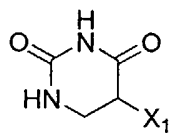
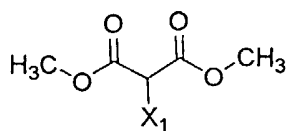
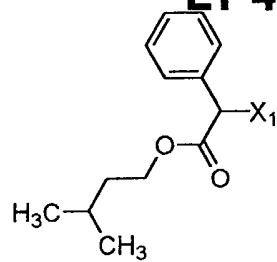
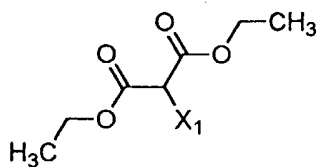
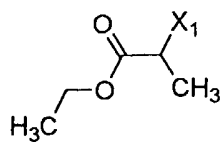
X₁-R =

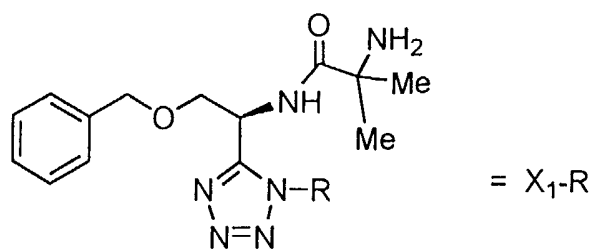
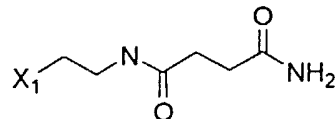
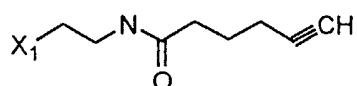
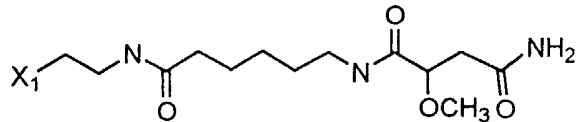
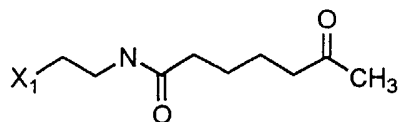
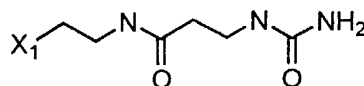
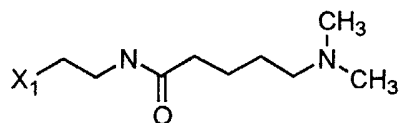
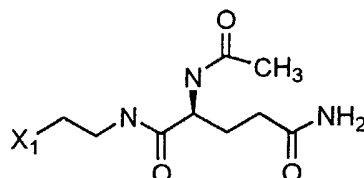
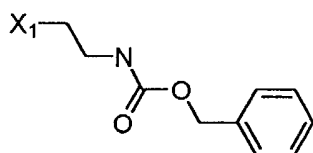
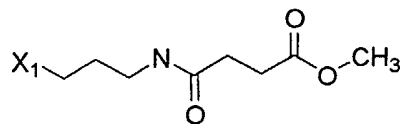
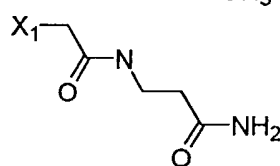
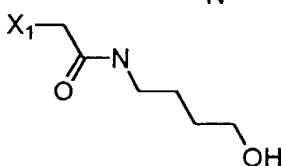
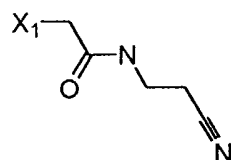
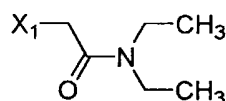
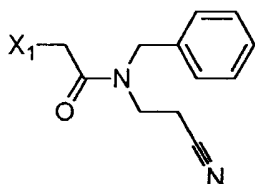
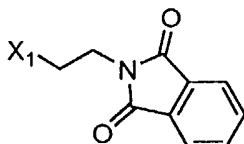
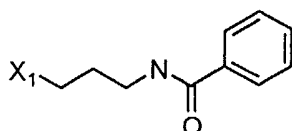
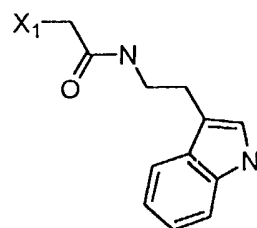
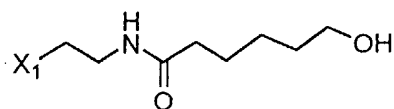
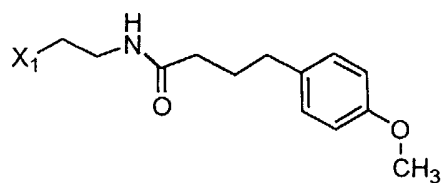
X₁-R =

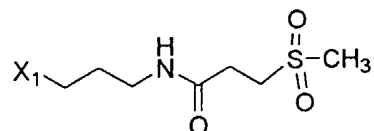
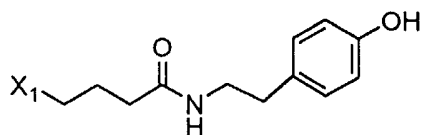
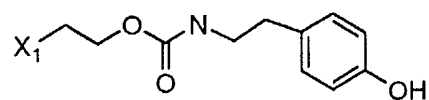
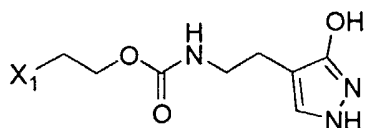
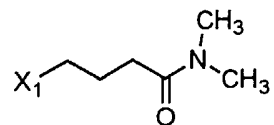
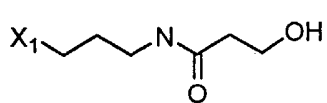
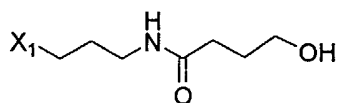
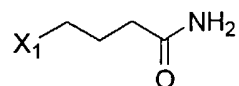
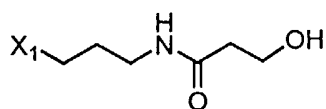
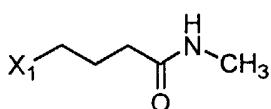
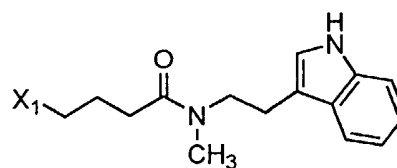
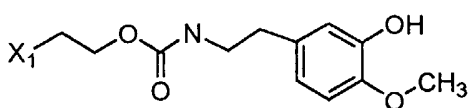
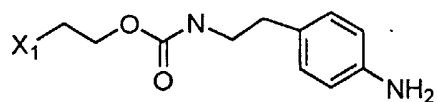
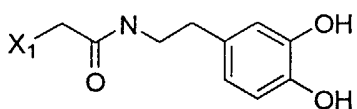
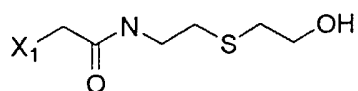
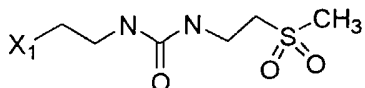
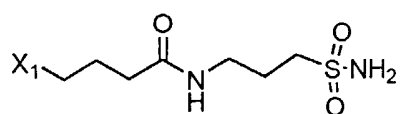
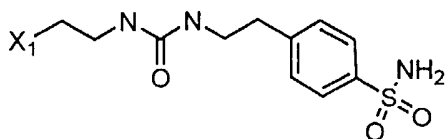
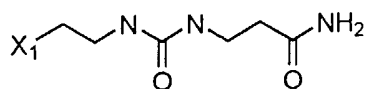
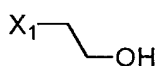
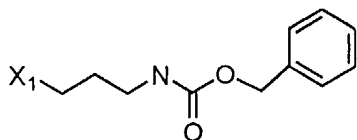
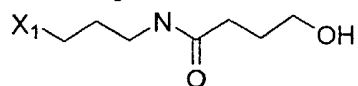
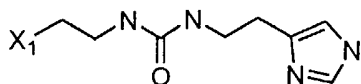
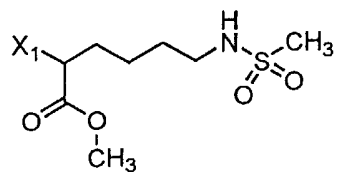
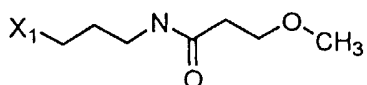
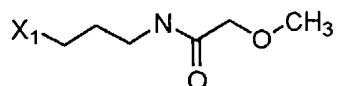
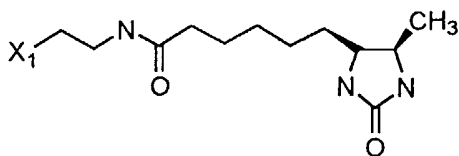


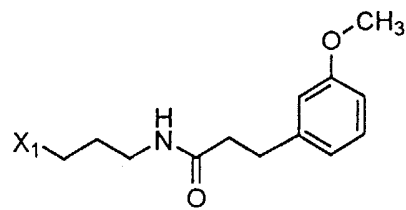
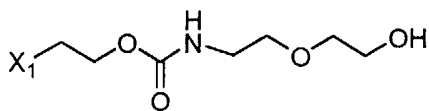
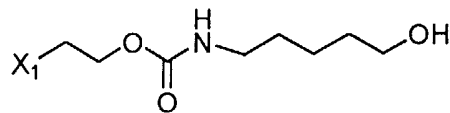
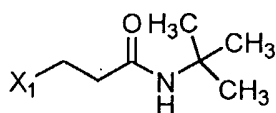
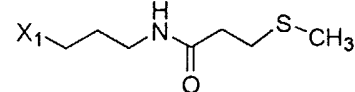
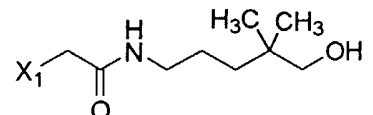
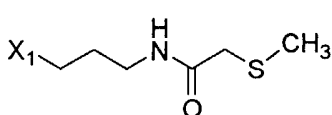
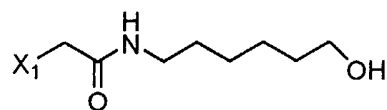
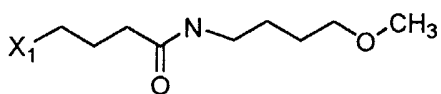
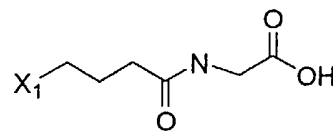
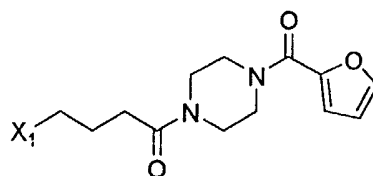
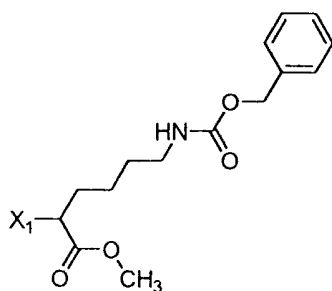
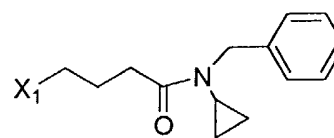
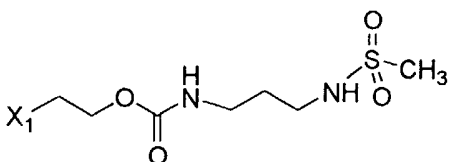
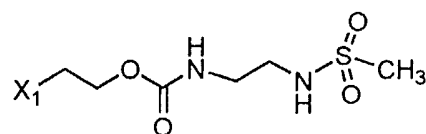
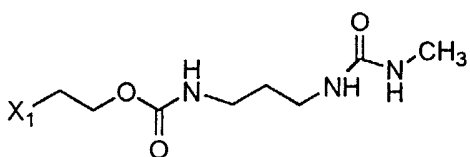
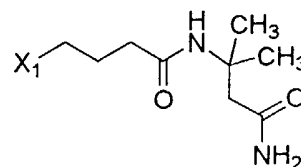
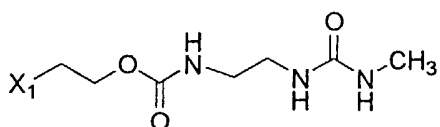
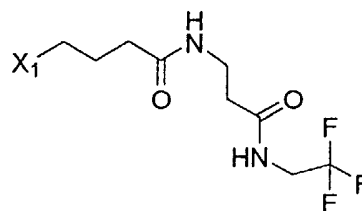
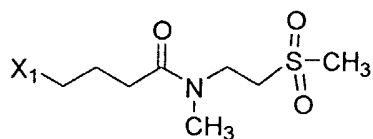
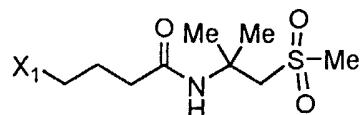
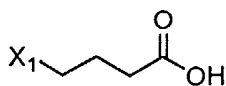
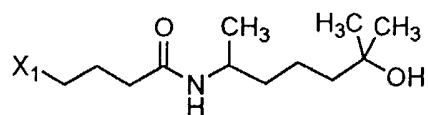
COC(=O)C(c1ccccc1)X1

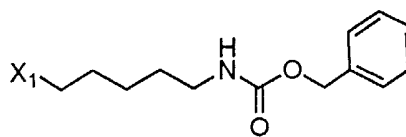
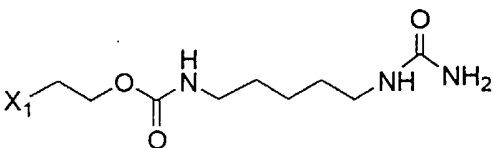
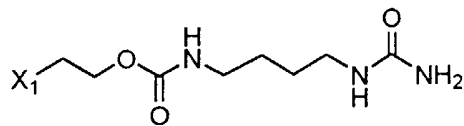
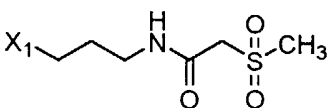
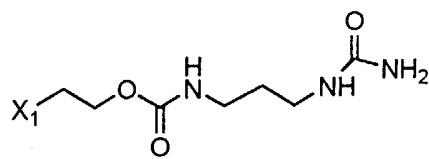
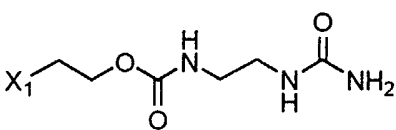
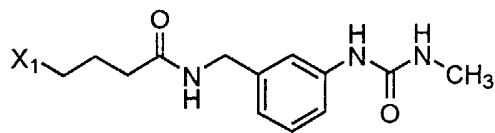
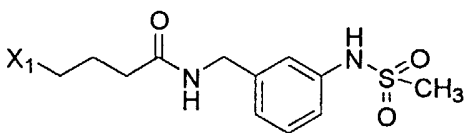
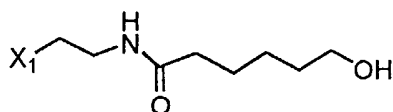
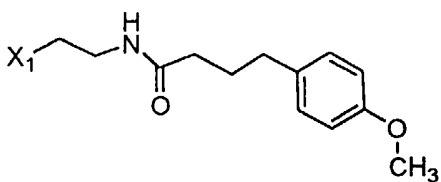
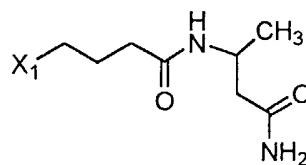
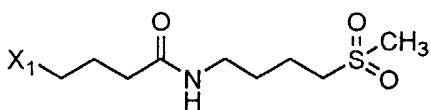
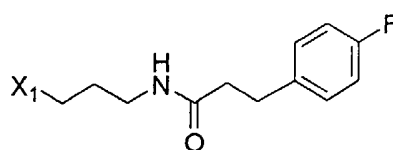
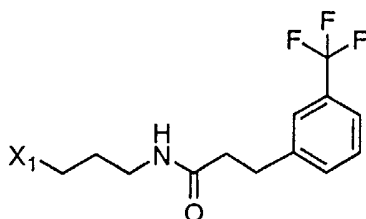
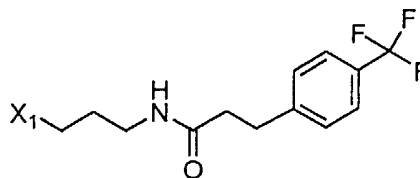
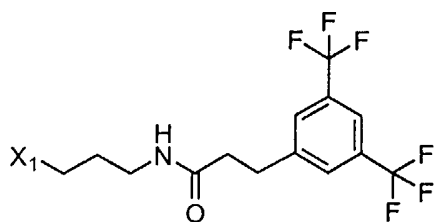
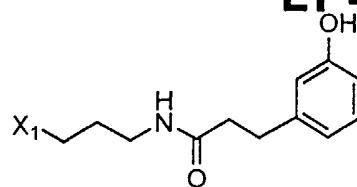
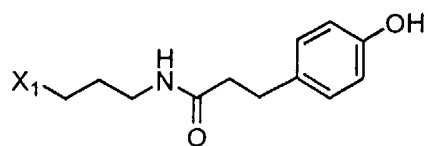




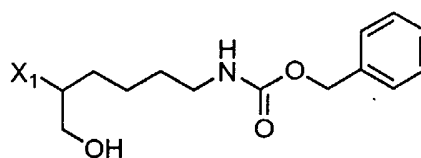
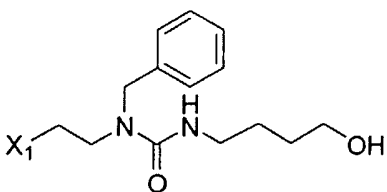
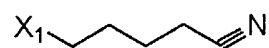
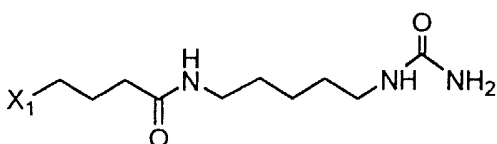
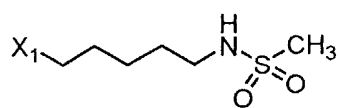
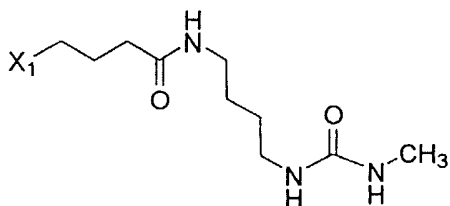
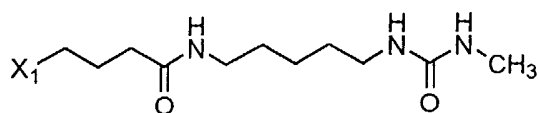
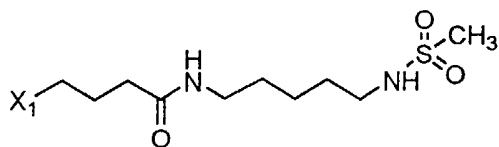
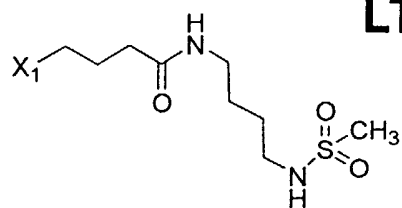
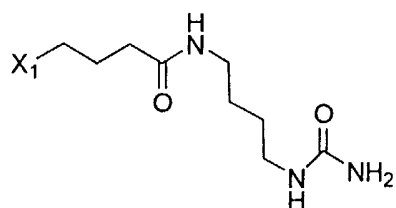
X₁-R =



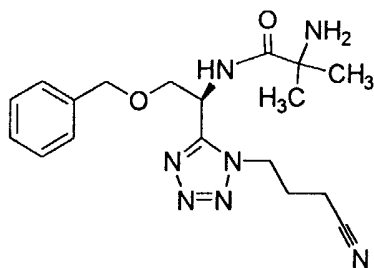




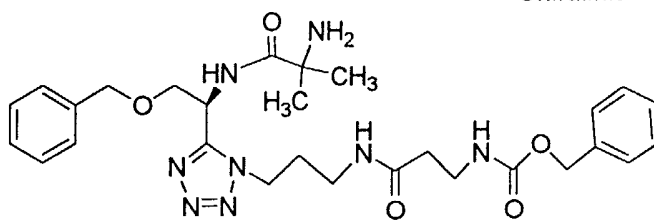
LT 4958 B



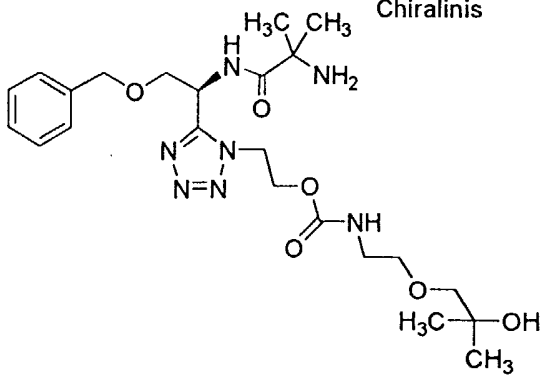
Chiralinis



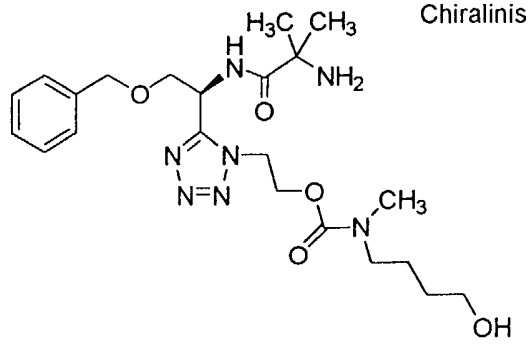
Chiralinis



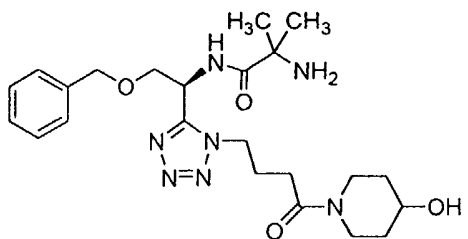
Chiralinis



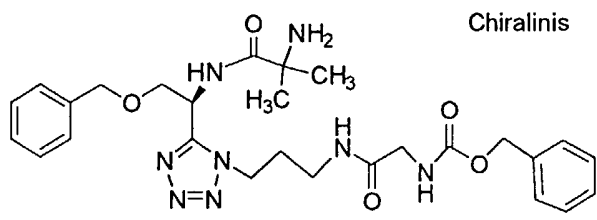
Chiralinis



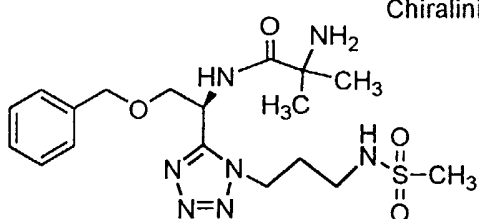
Chiralinis



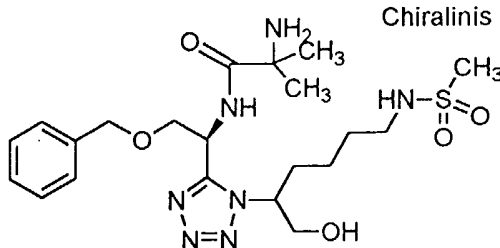
Chiralinis



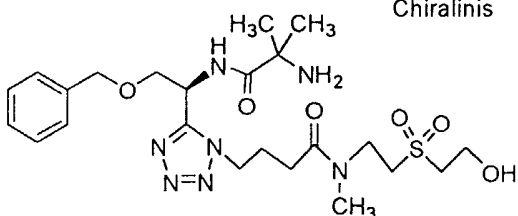
Chiralinis



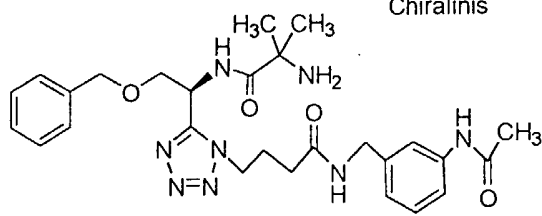
Chiralinis



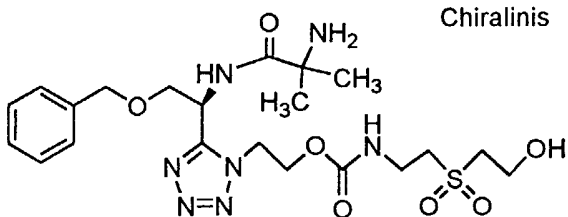
Chiralinis



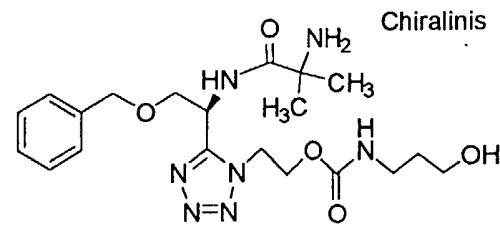
Chiralinis



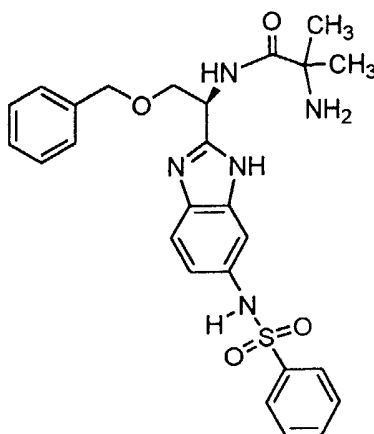
Chiralinis



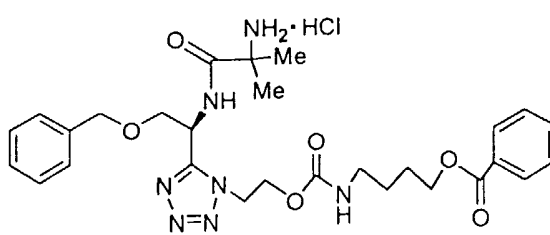
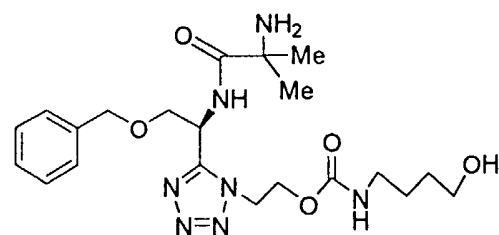
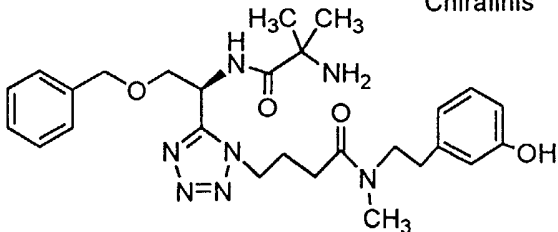
Chiralinis

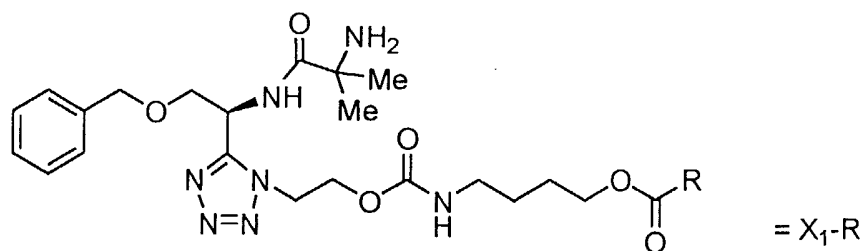
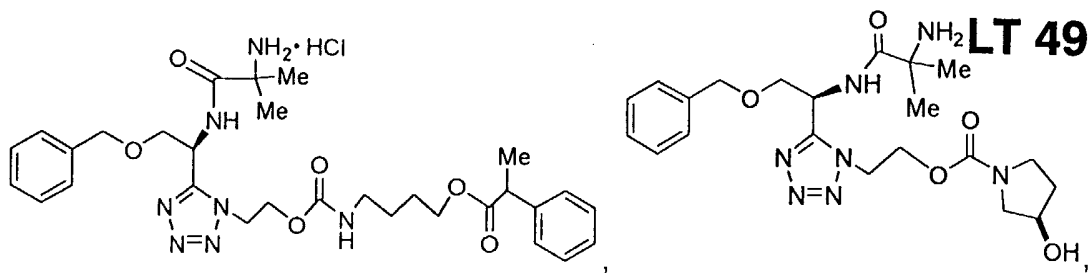
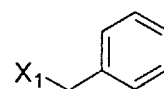
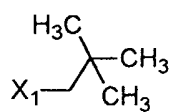
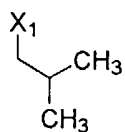
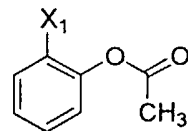
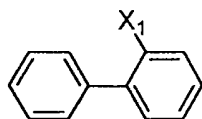
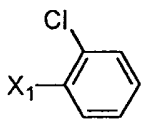
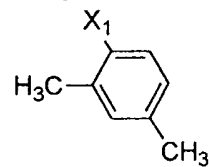
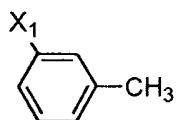
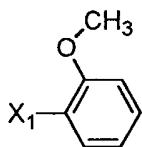
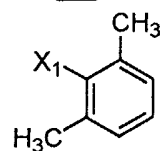
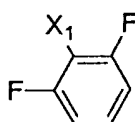
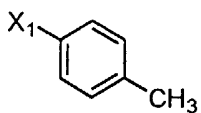
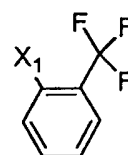
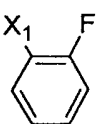
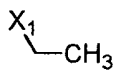
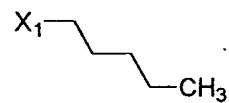
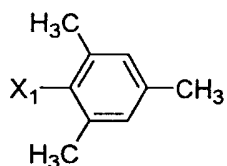
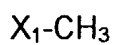
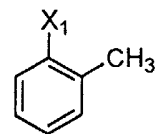
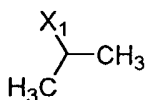


Chiralinis

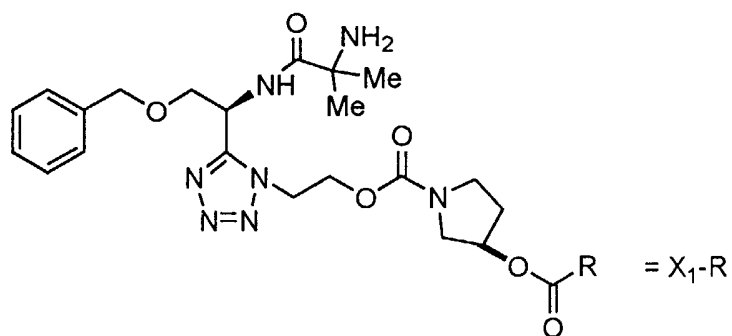
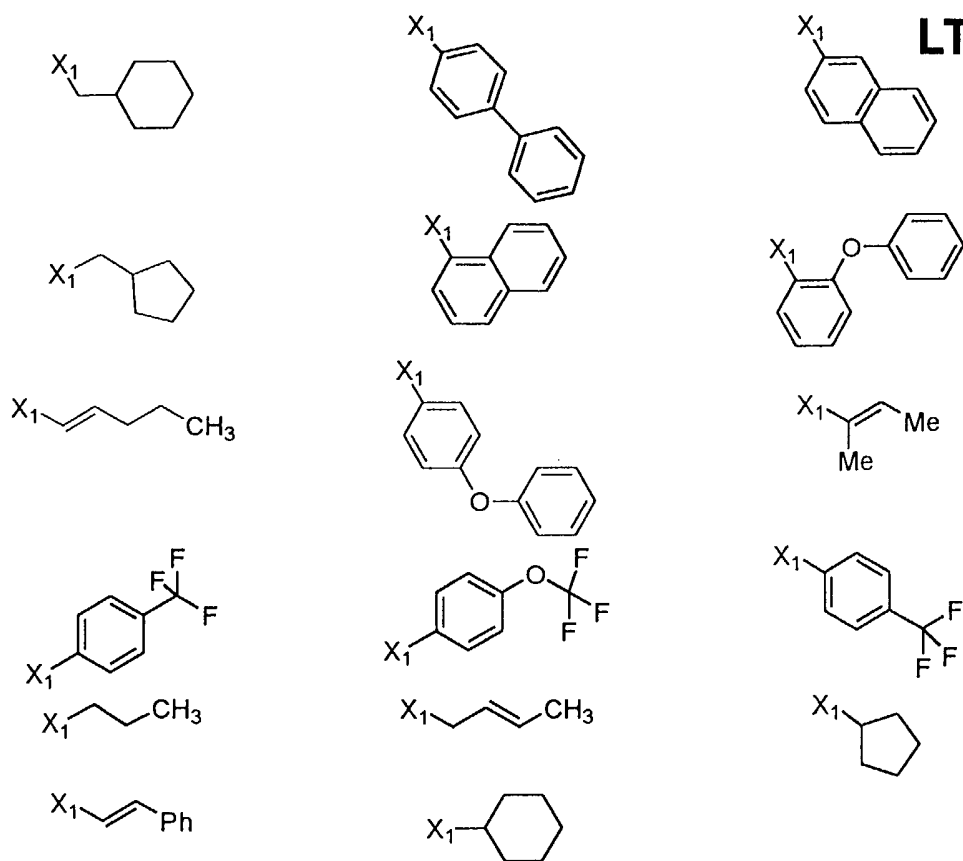


Chiralinis

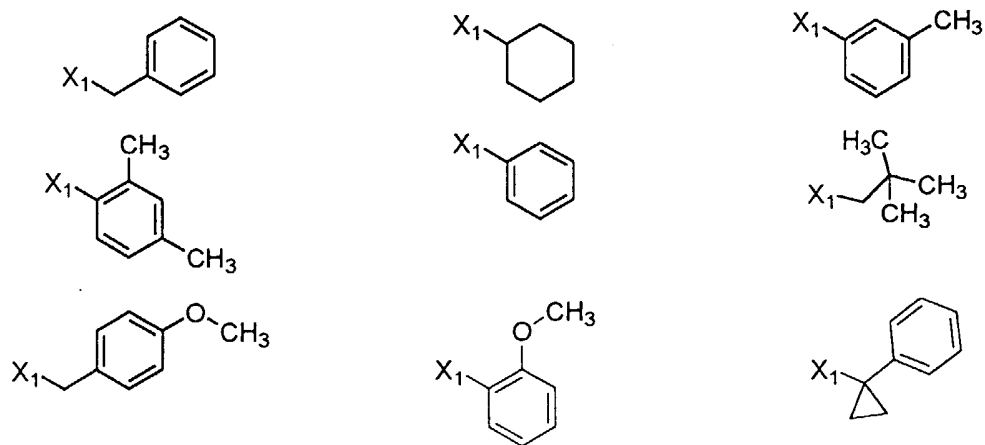


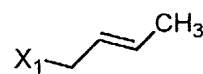
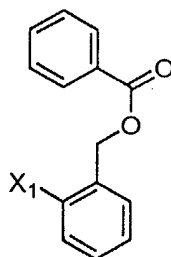
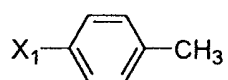
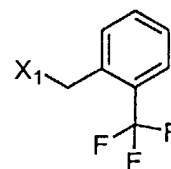
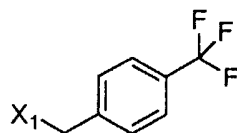
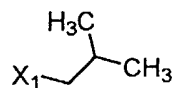
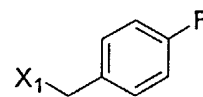
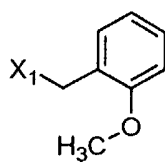
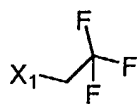

$$\text{X}_1 - \text{C}(\text{CH}_3)_3$$


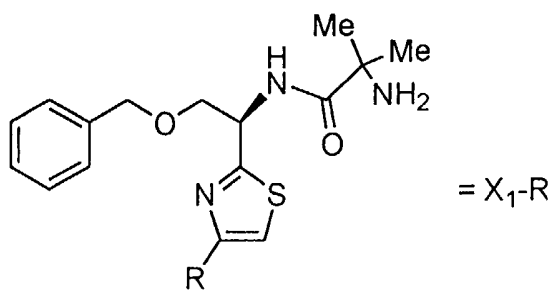
LT 4958 B



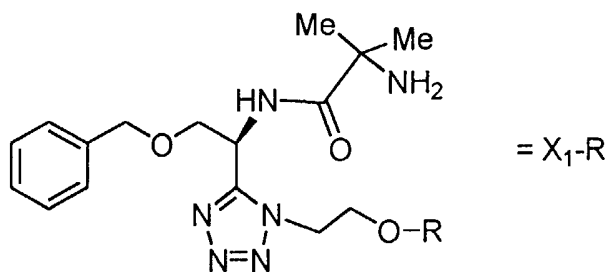
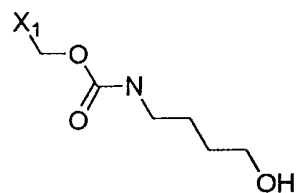
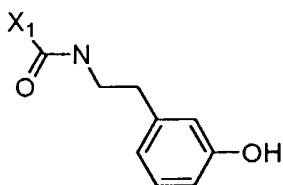
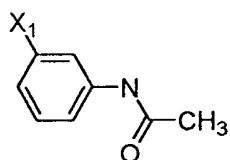
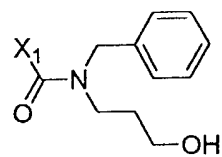
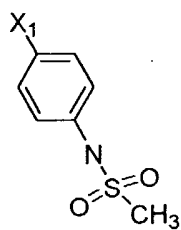
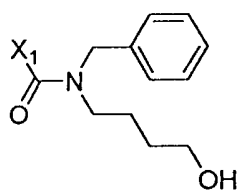
X_1 -R =



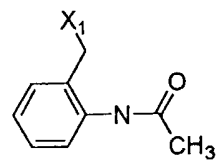
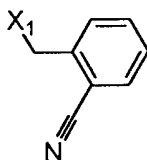
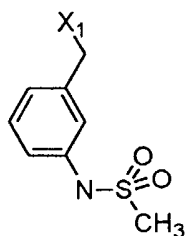


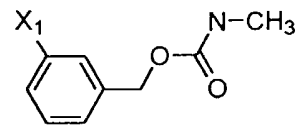
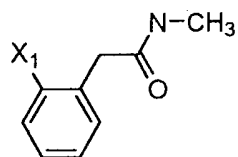
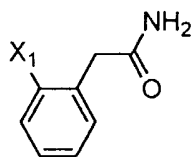
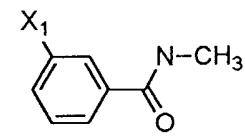
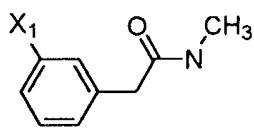
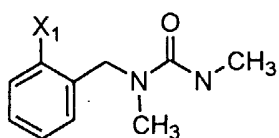
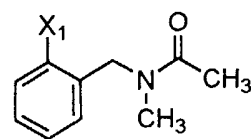
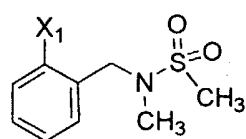
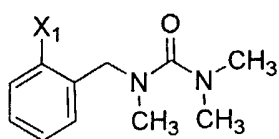
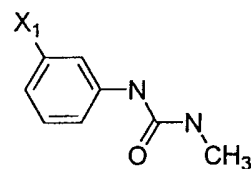
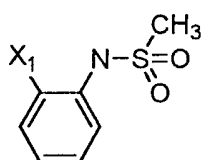
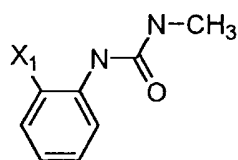
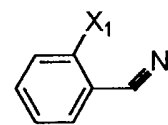
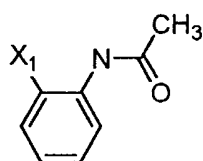
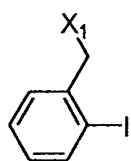
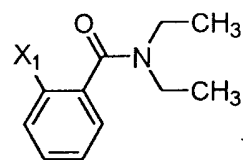
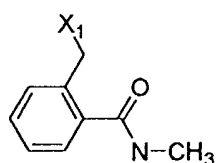
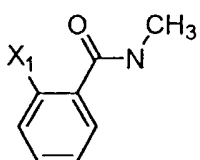
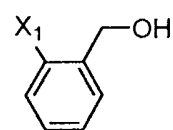
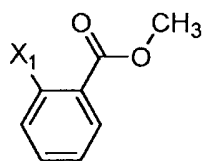
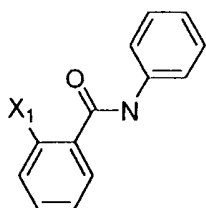
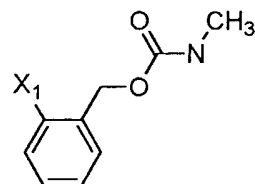
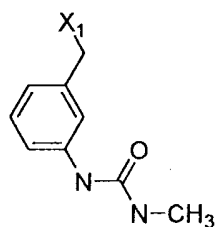
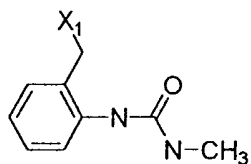
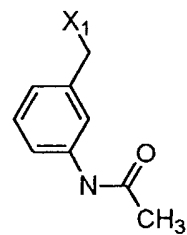
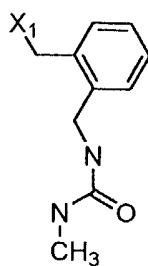
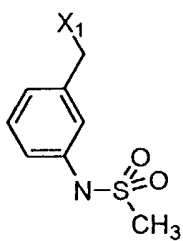


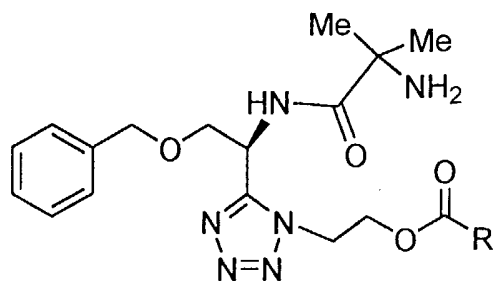
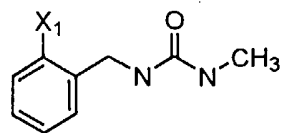
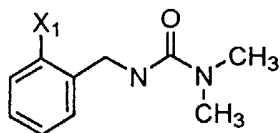
X₁-R =



X₁-R =

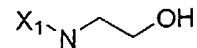
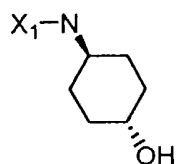
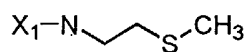
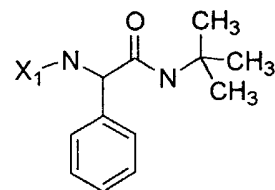
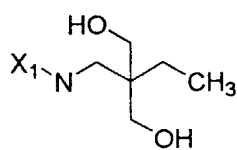
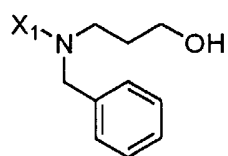
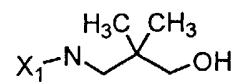
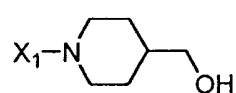
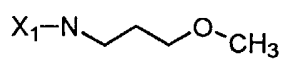
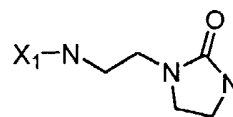
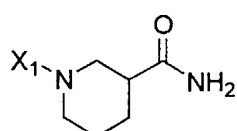
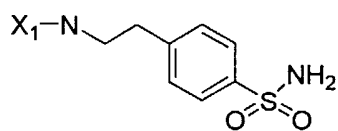
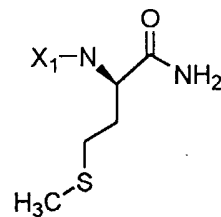
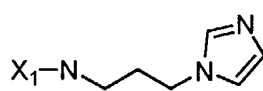
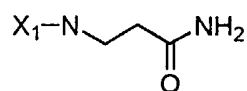
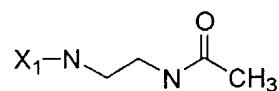
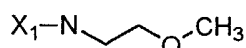
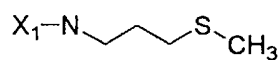
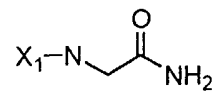
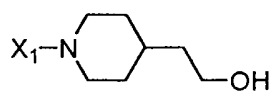
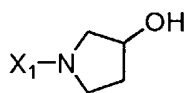


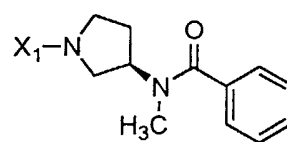
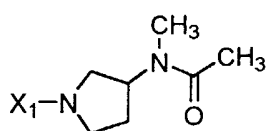
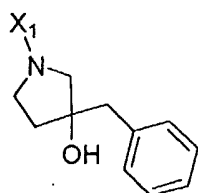
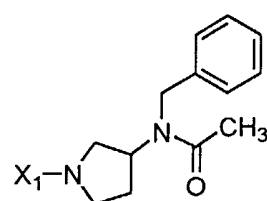
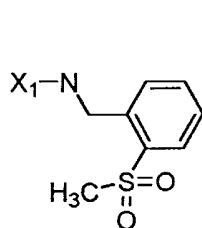
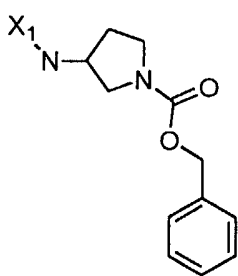
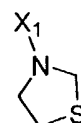
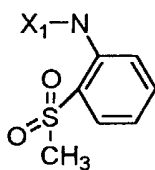
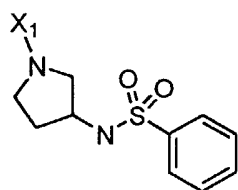
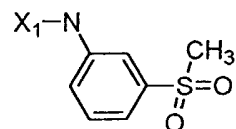
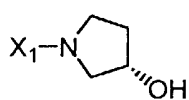
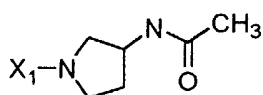
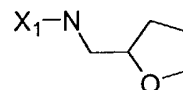
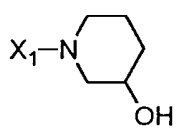
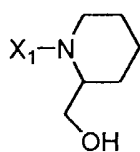
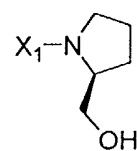
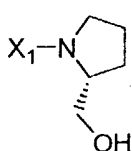
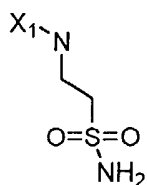
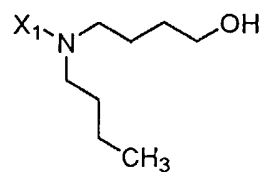
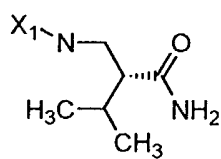
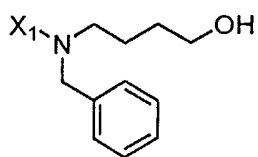
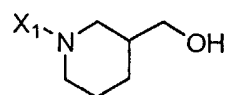
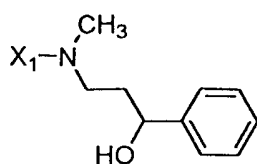
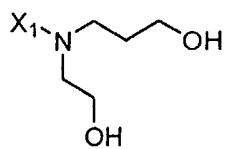


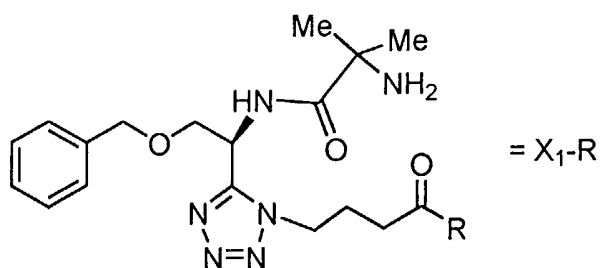
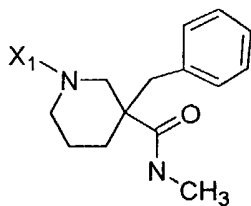
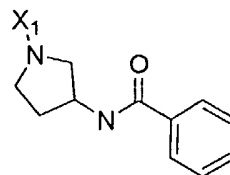
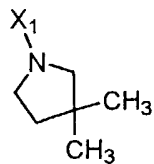
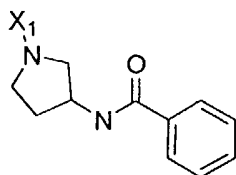
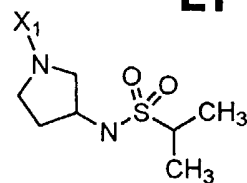
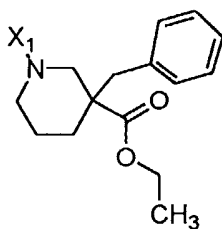
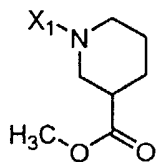


= X₁-R

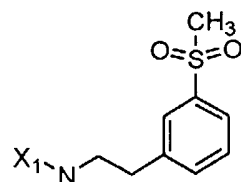
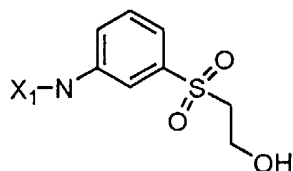
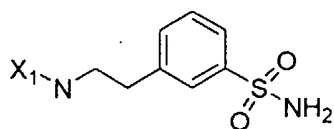
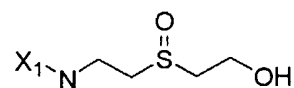
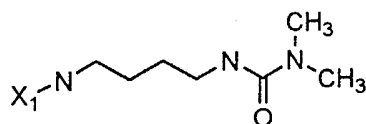
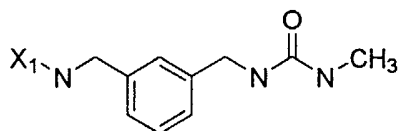
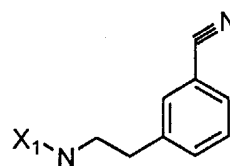
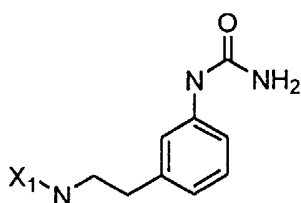
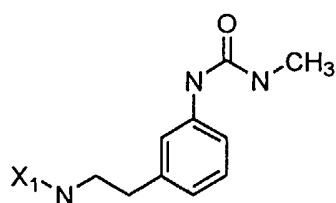
X₁-R =

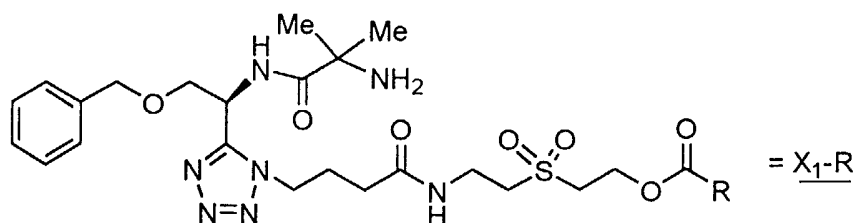
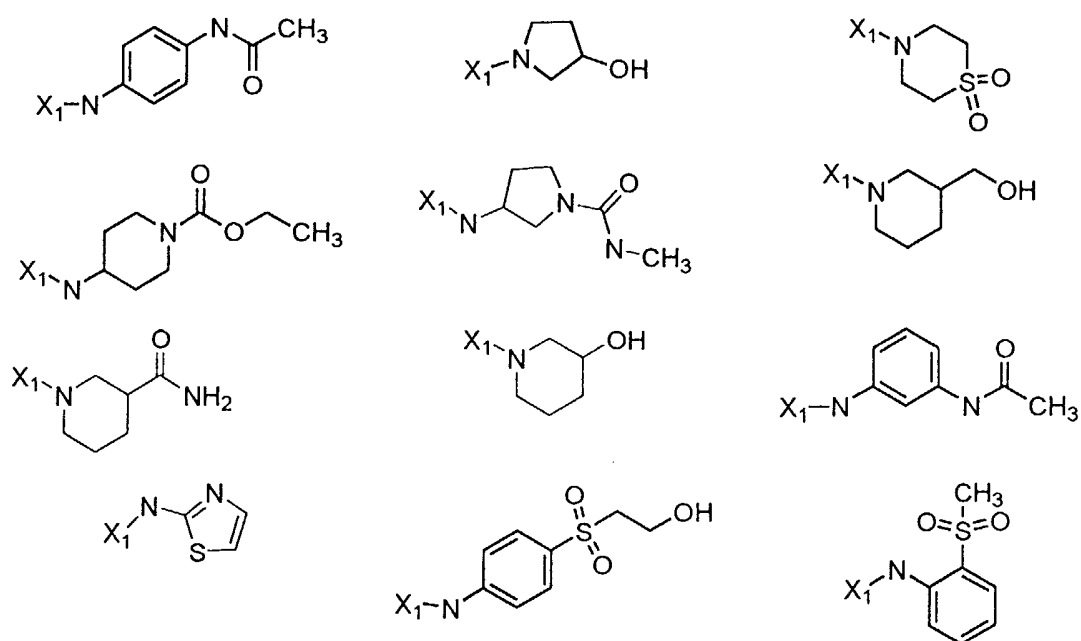




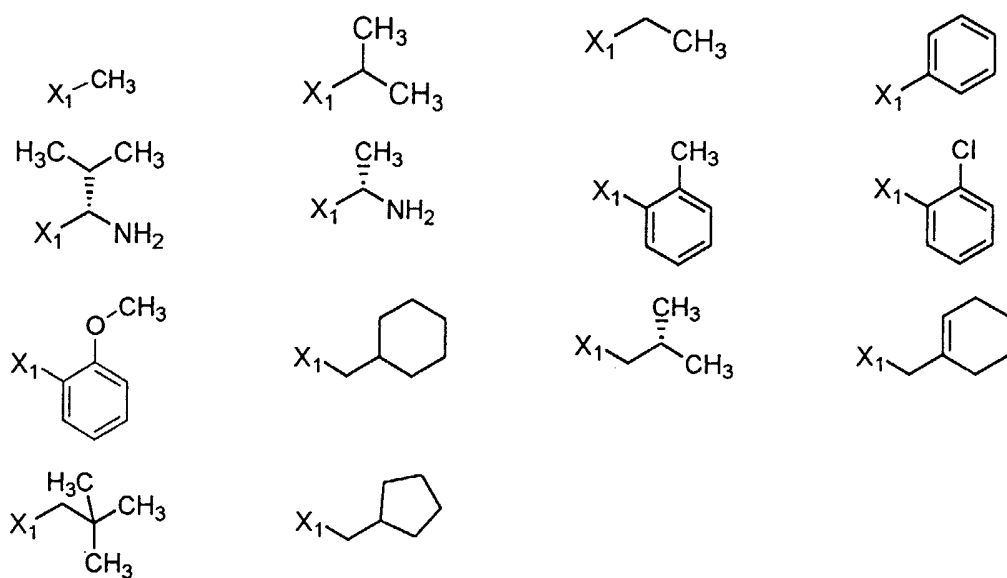


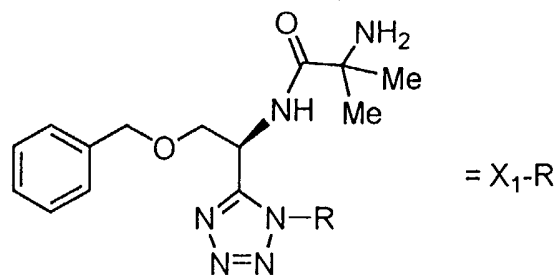
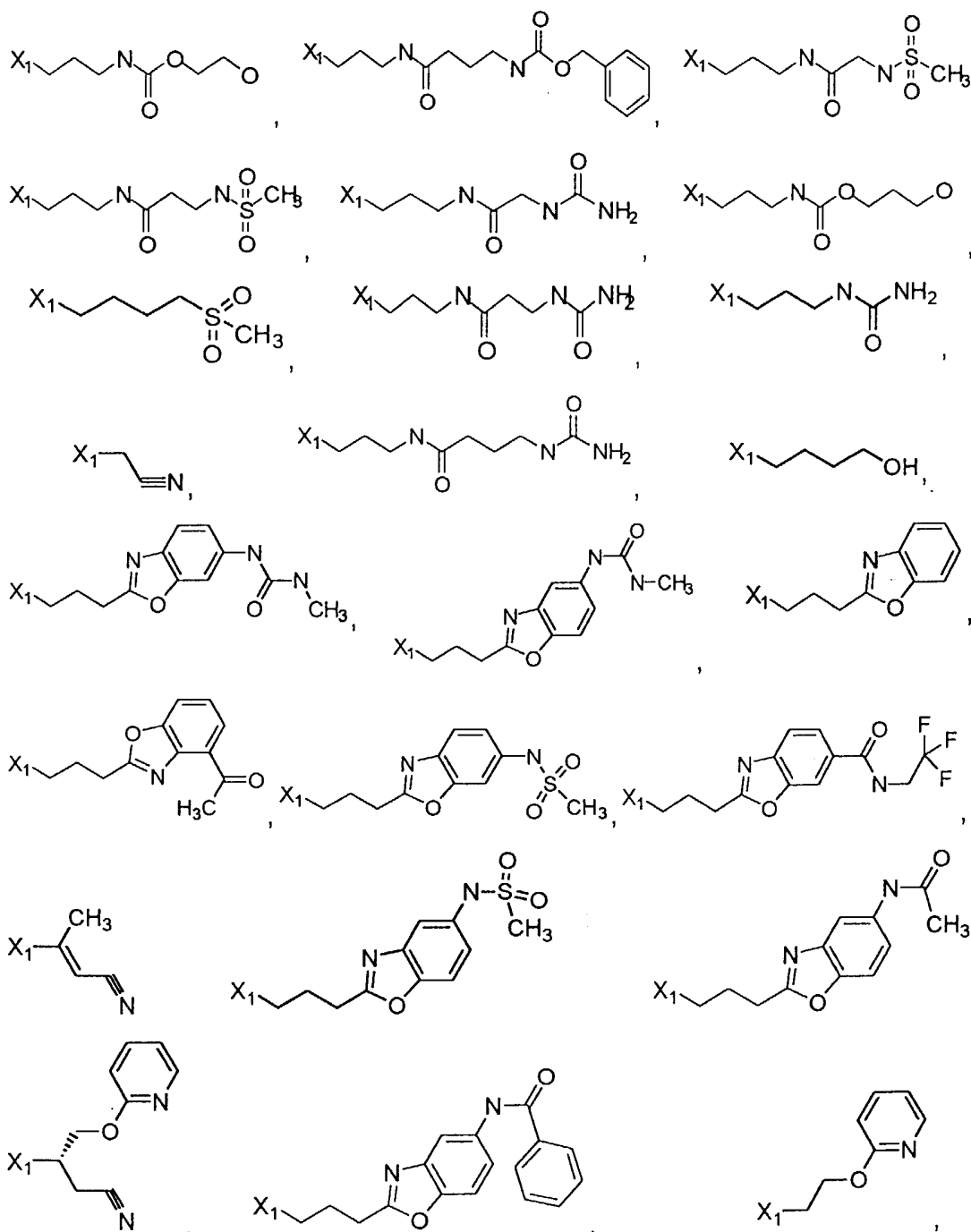
X₁-R =

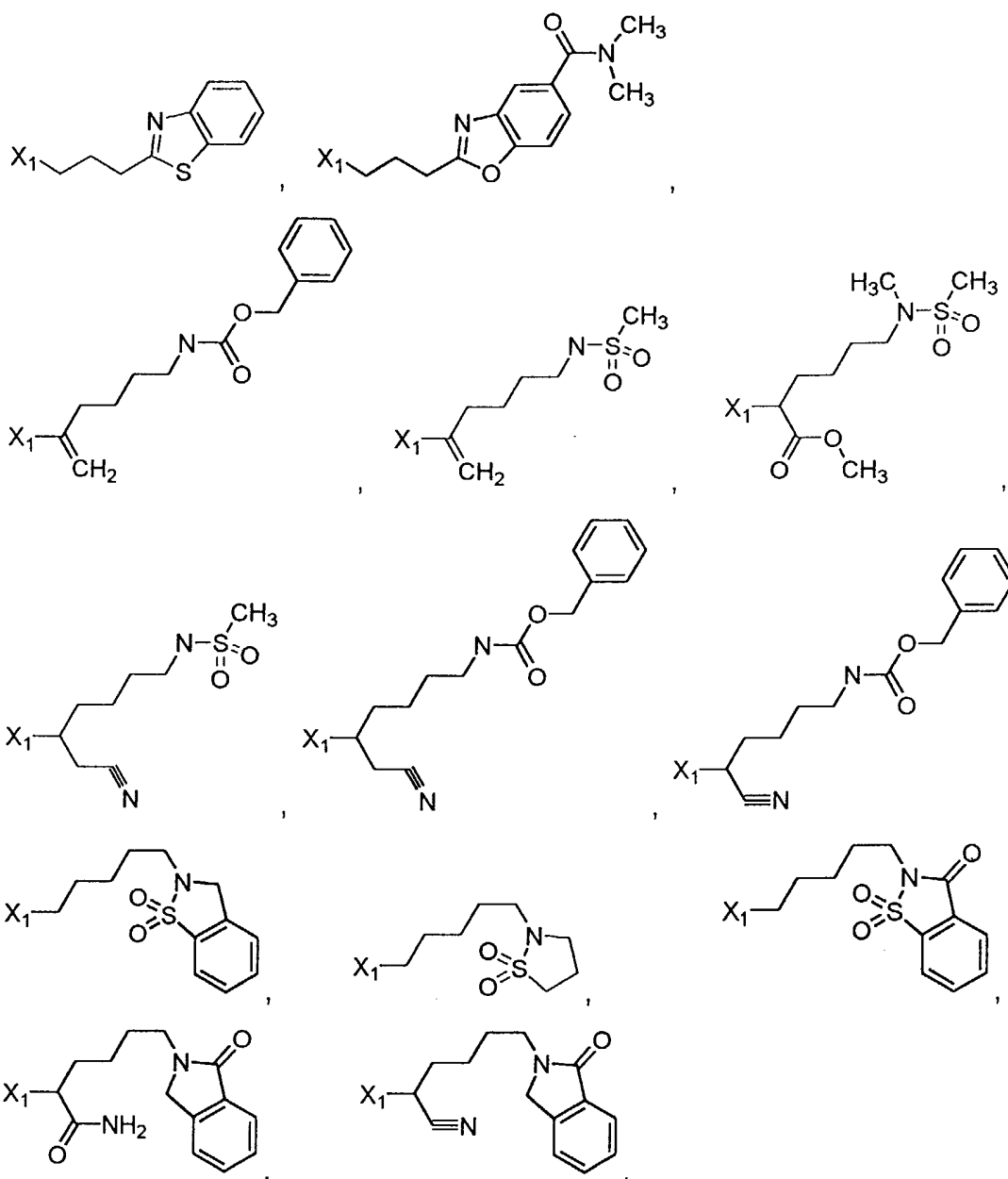




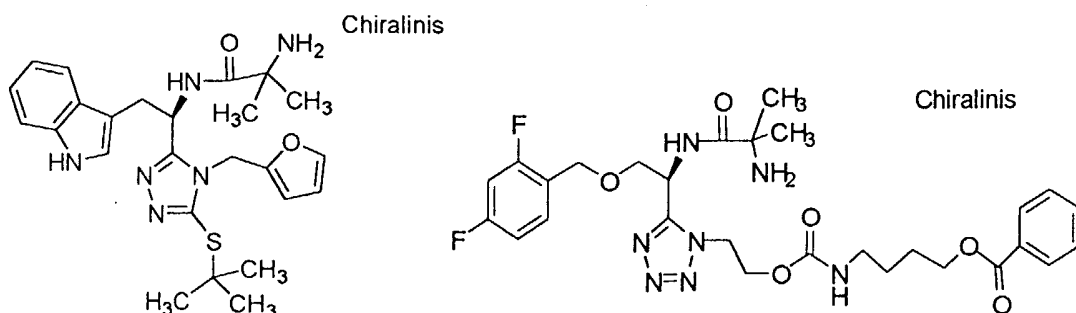
$X_1-R =$



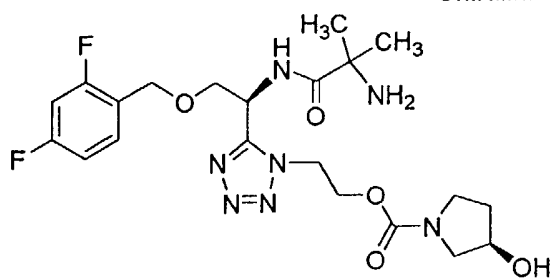
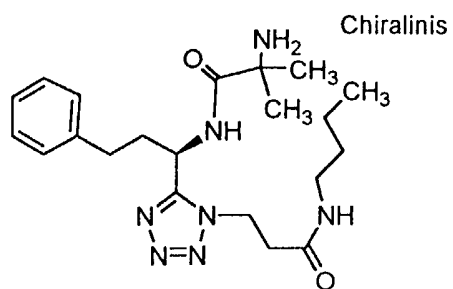
X₁-R =



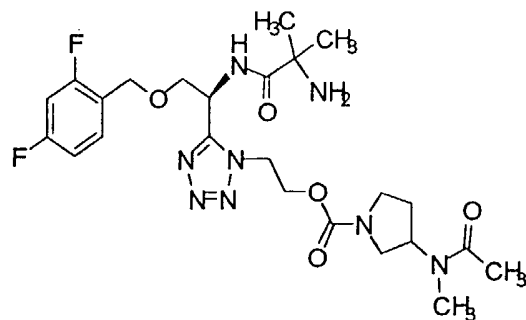
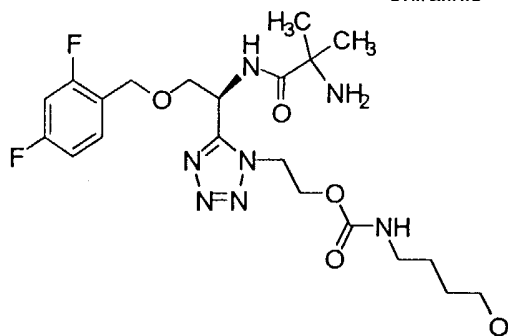
Struktūra:



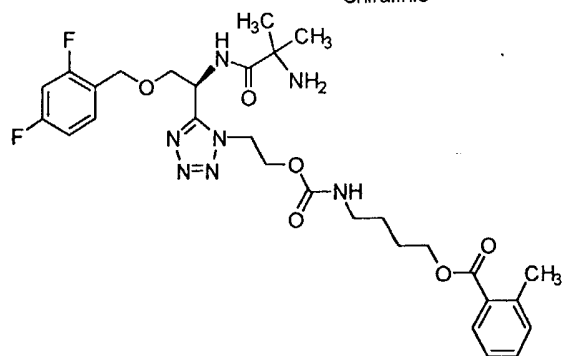
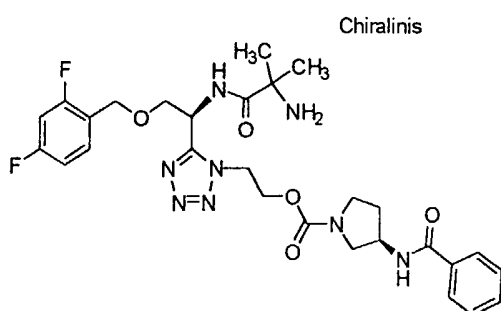
Chiralinis



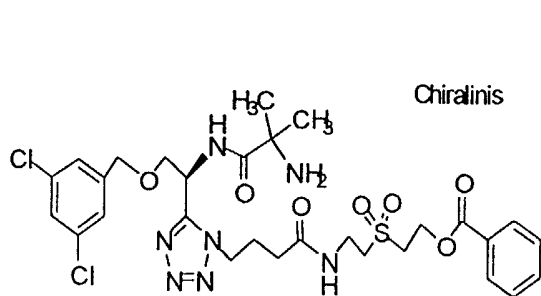
Chiralinis



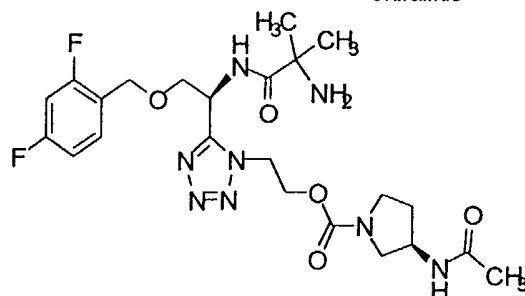
Chiralinis



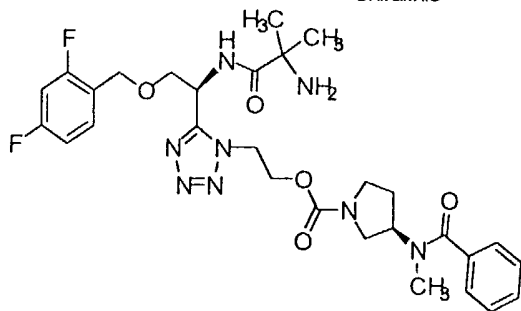
Chiralinis



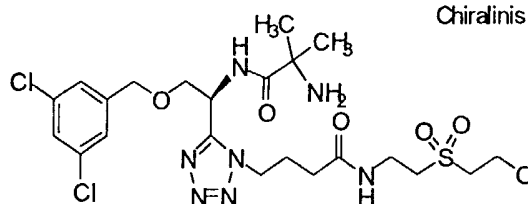
Chiralinis



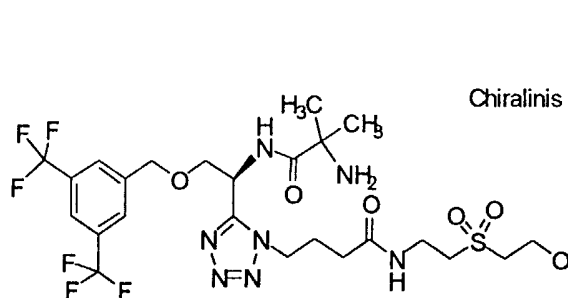
Chiralinis



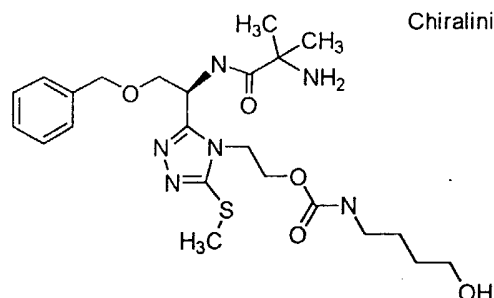
Chiralinis



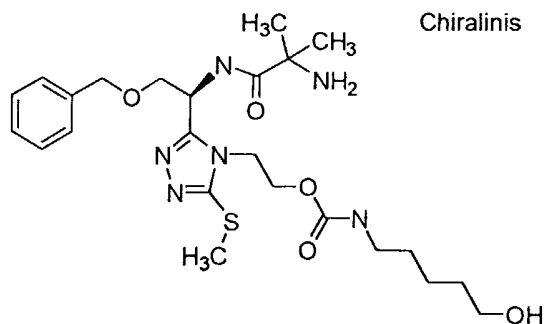
Chiralinis



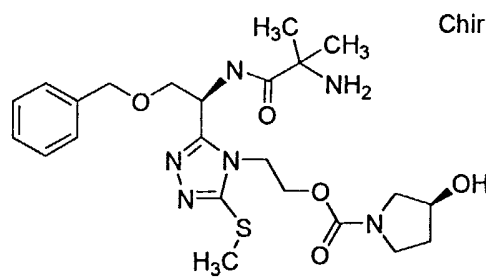
Chiralinis



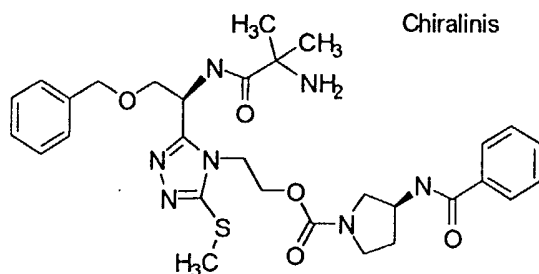
Chiralinis



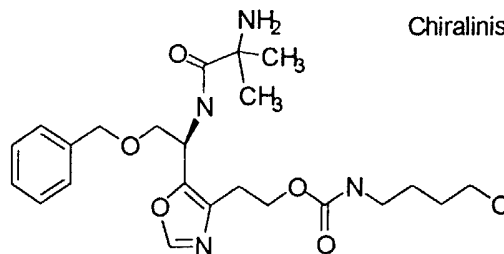
Chiralinis



Chiralinis

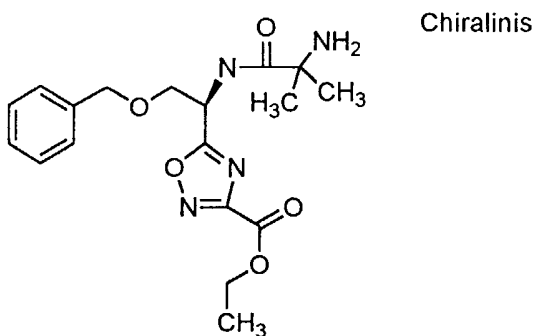
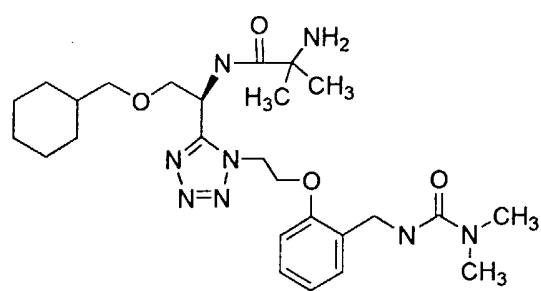
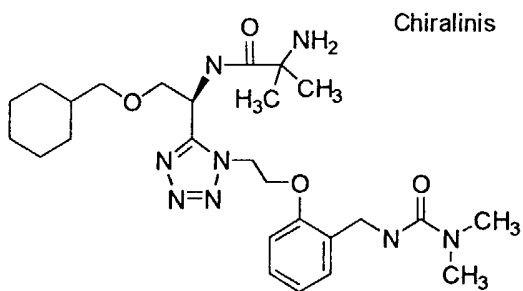
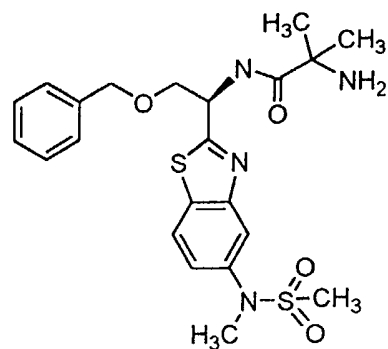
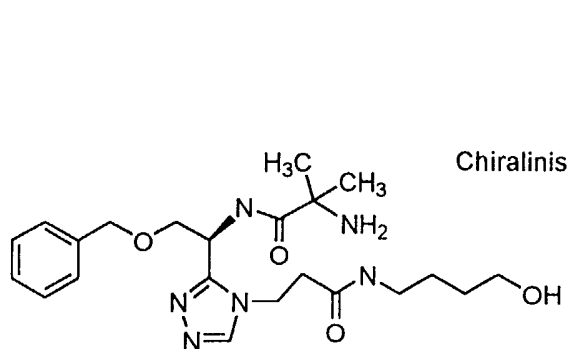


Chiralinis



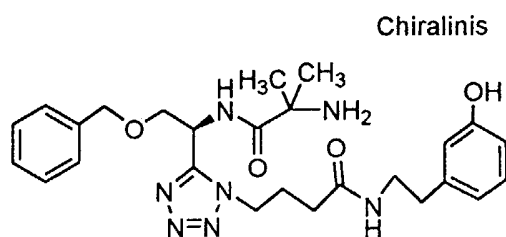
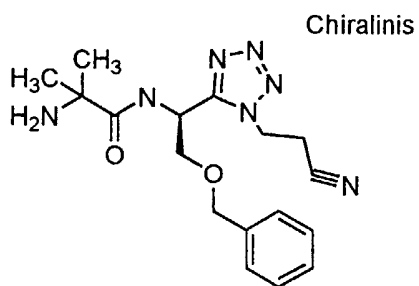
LT 4958 B
Chiralinis

Chiralinis

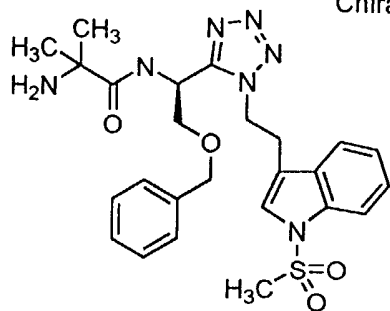


arba jo farmaciškai priimtina druska.

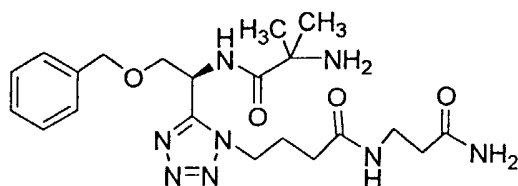
14. Junginys pagal 1 punktą, turintis tokią struktūrą:



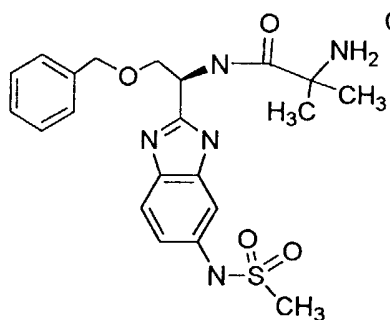
Chiralinis



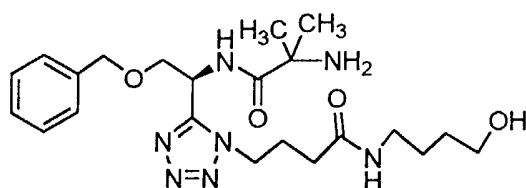
Chiralinis



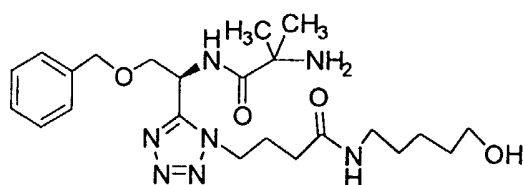
Chiralinis



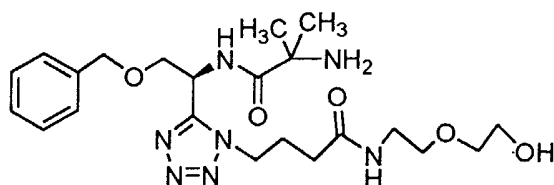
Chiralinis



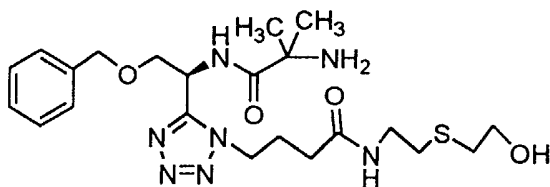
Chiralinis



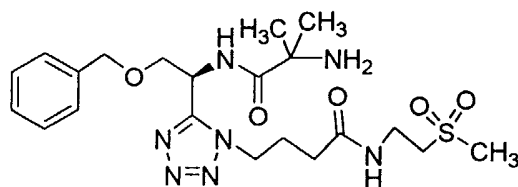
Chiralinis



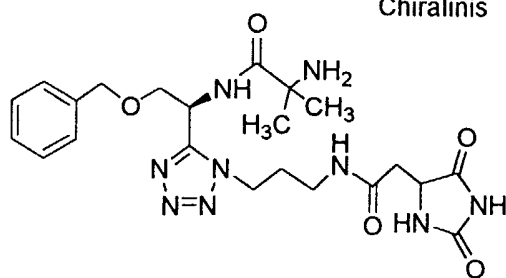
Chiralinis



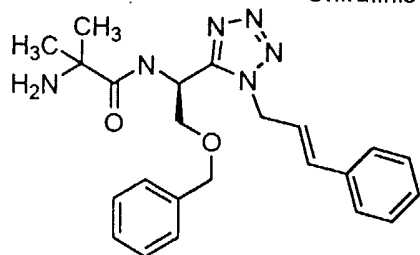
Chiralinis



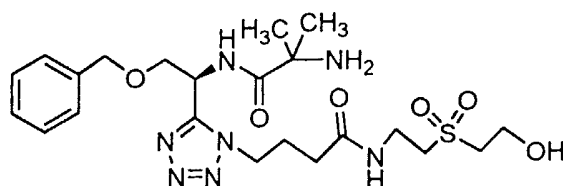
Chiralinis

CC(C)(N)C(=O)N[C@@H](COc1ccccc1)c2ncnc2NCCCCC(=O)N[C@@H]3CCSC3

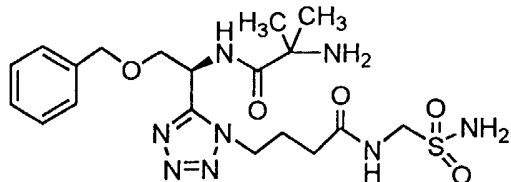
Chiralinis



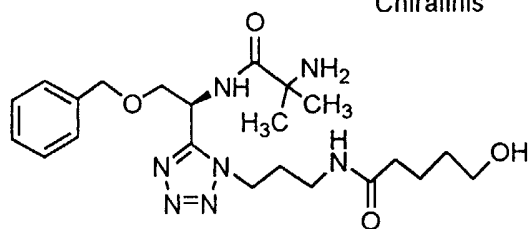
Chiralinis



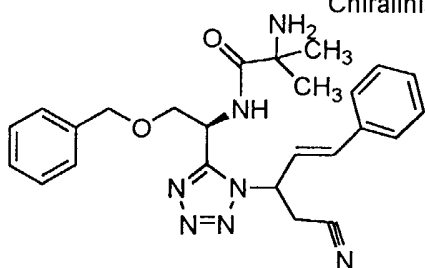
Chiralinis



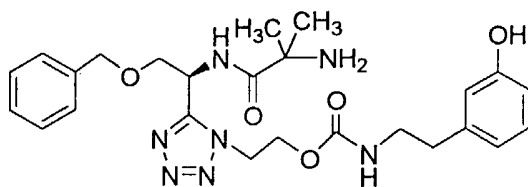
Chiralinis



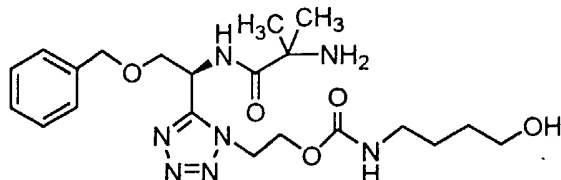
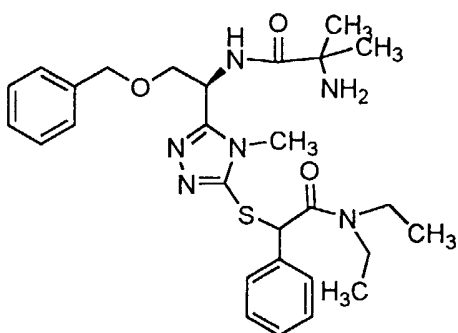
Chiralinis



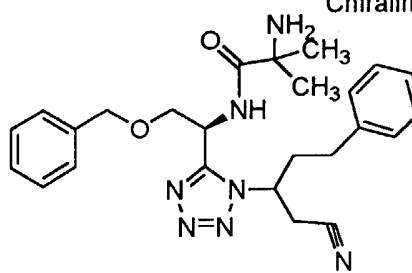
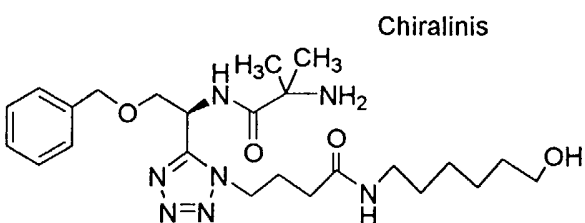
Chiralinis



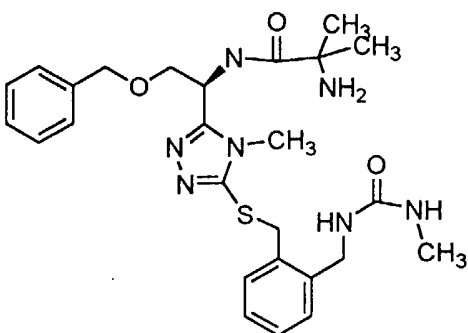
Chiralinis



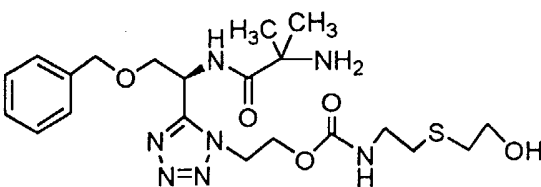
Chiralinis



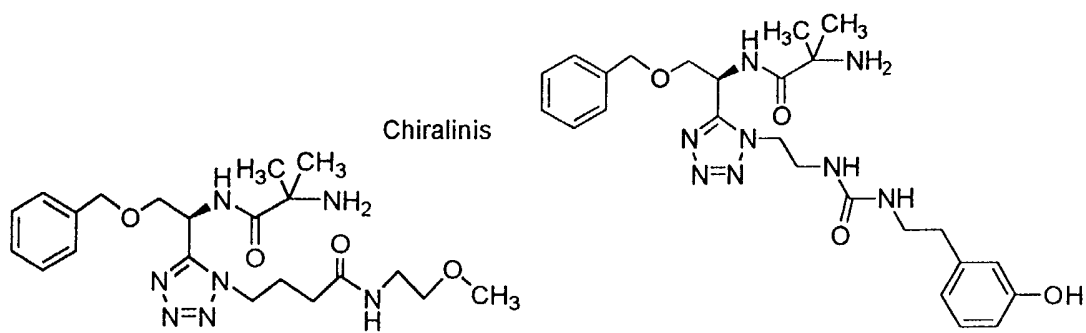
Chiralinis



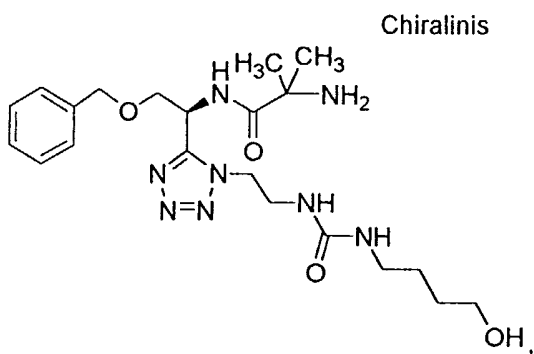
Chiralinis



Chiralinis

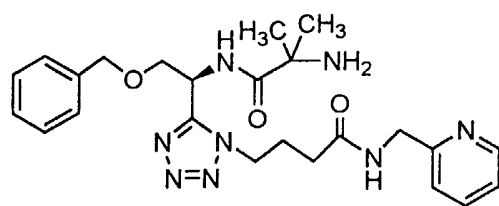


Chiralinis

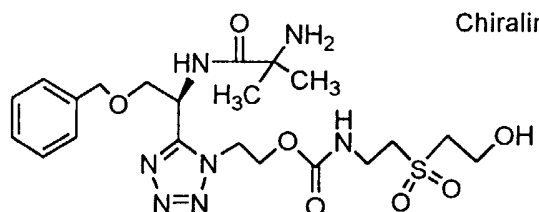


Chiralinis

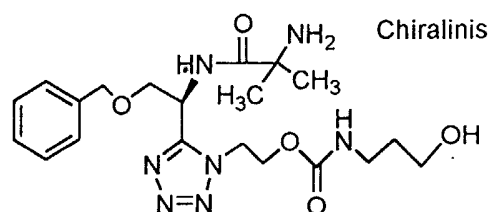
Chiralinis



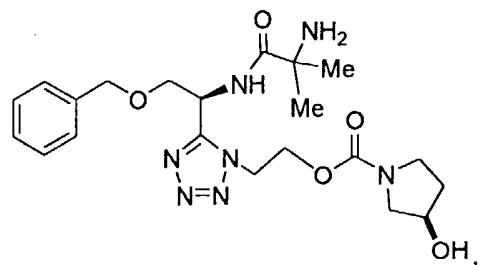
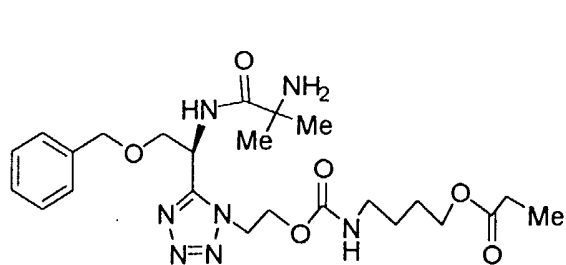
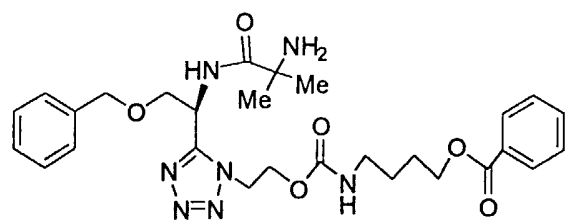
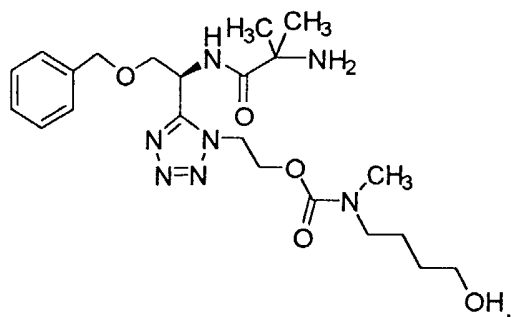
Chiralinis

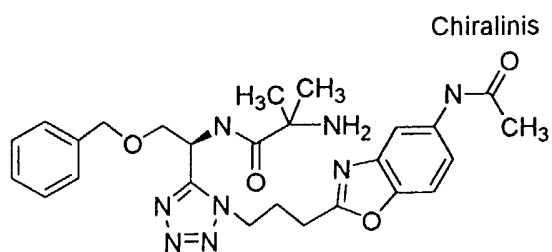
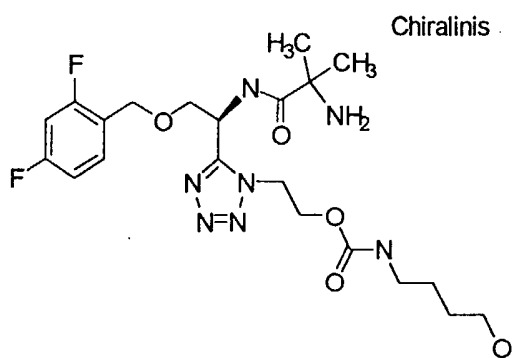
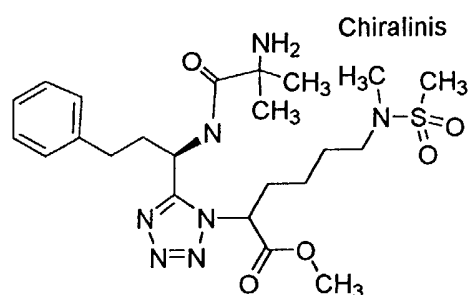
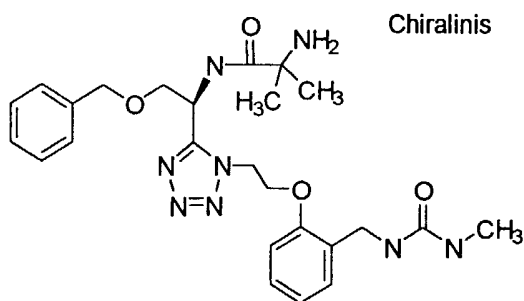
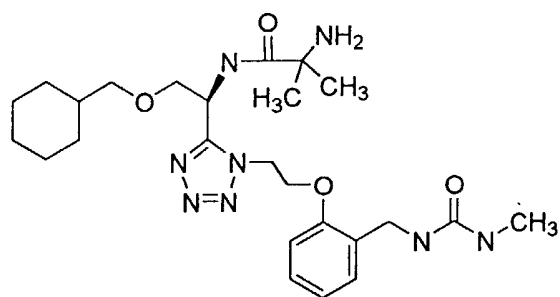
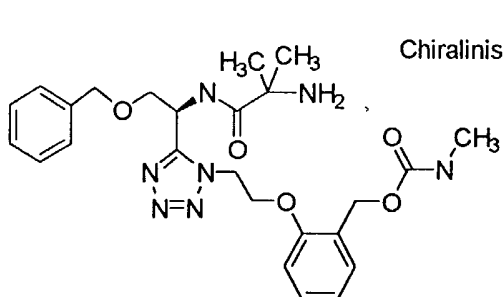
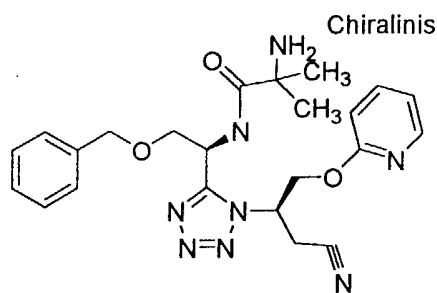
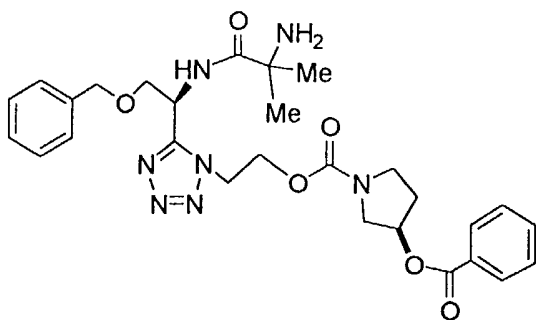
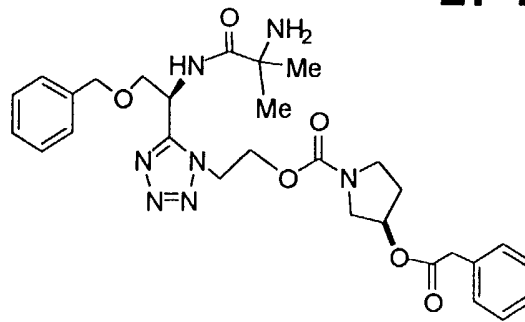
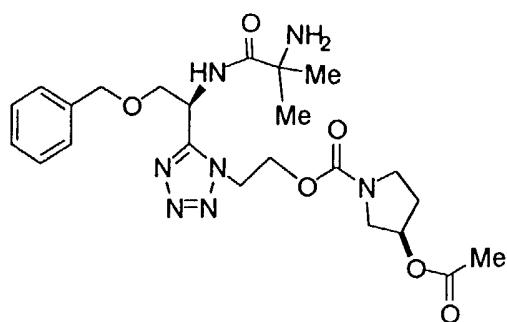


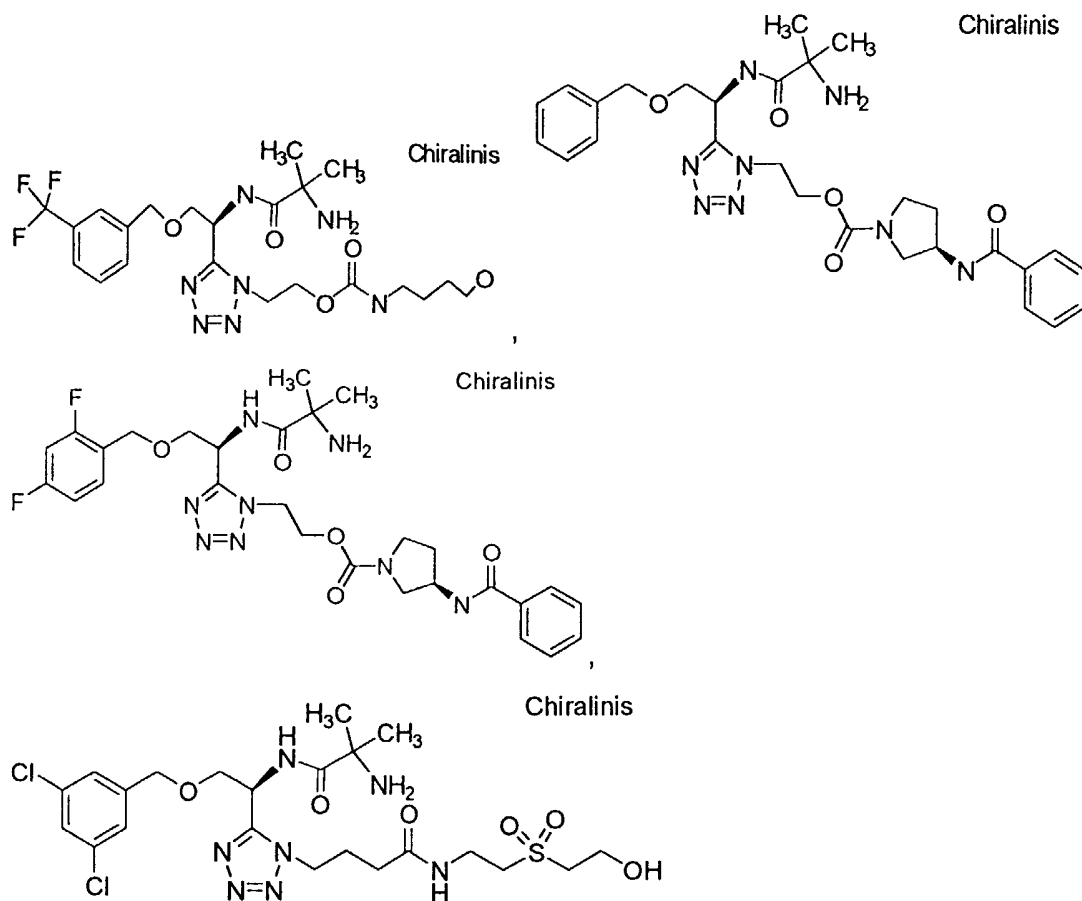
Chiralinis



Chiralinis

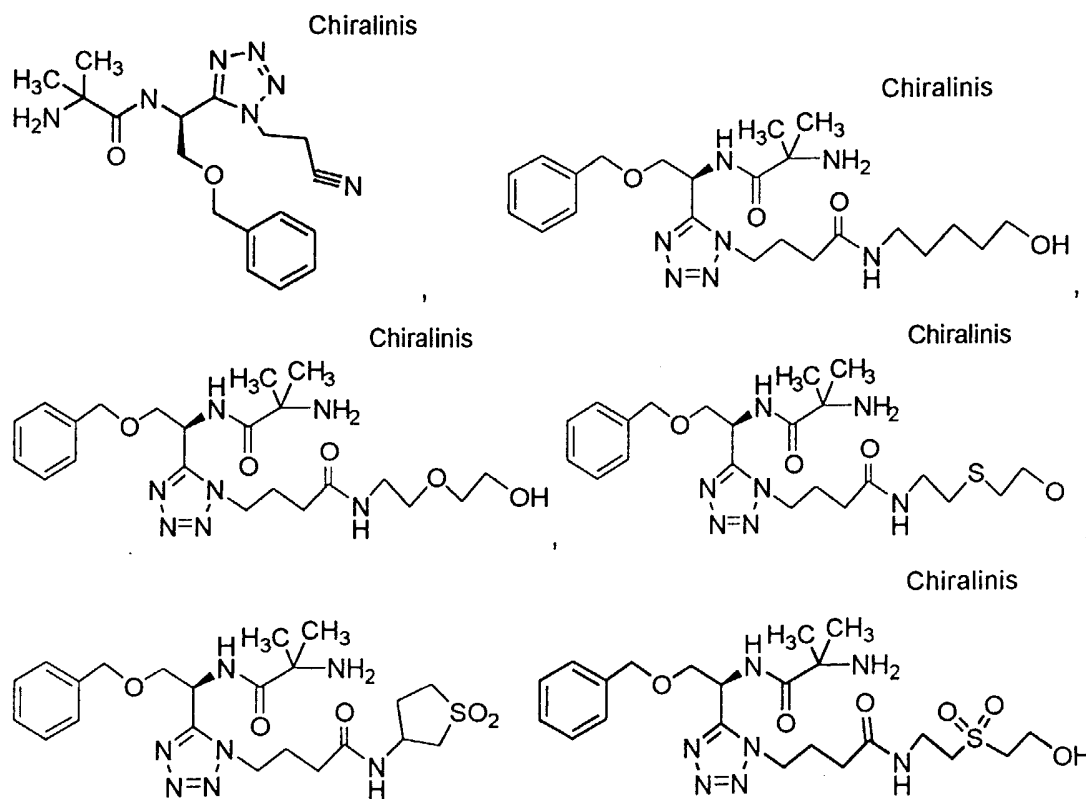




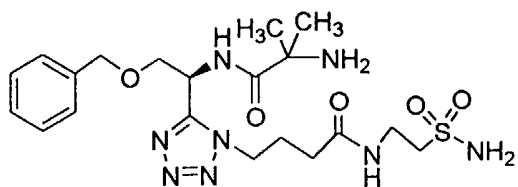


arba jo farmaciškai priimtina druska.

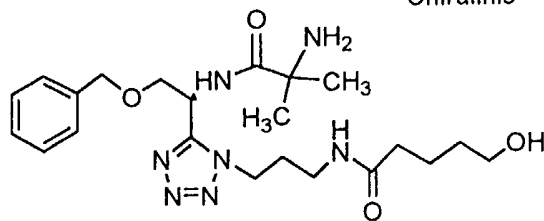
15. Junginys pagal 1 punktą, turintis tokią struktūrą:



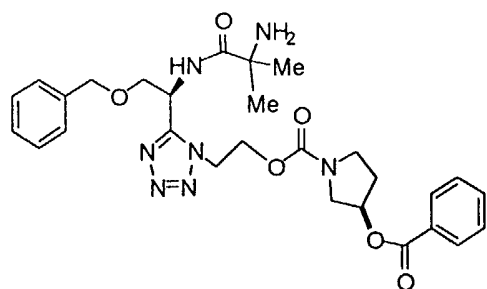
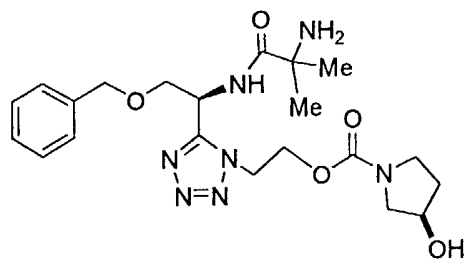
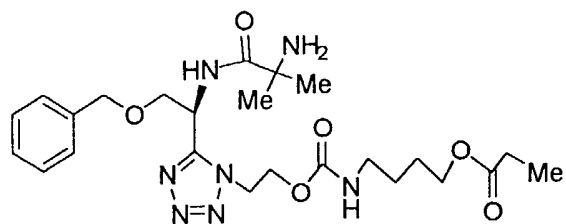
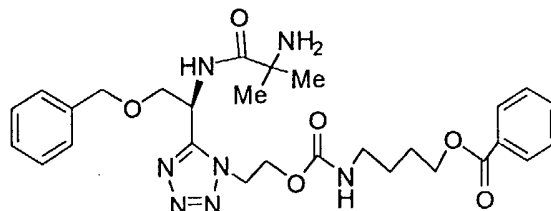
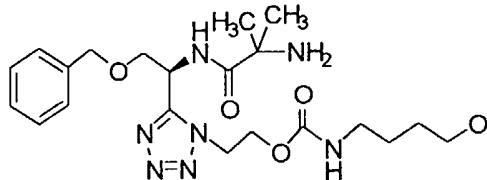
Chiralinis



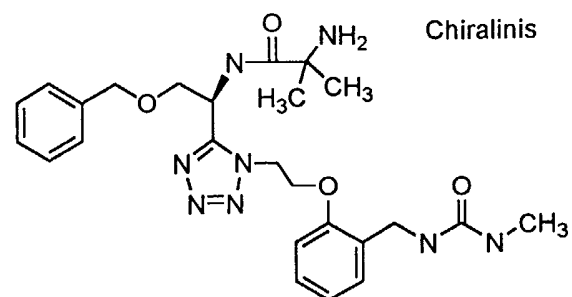
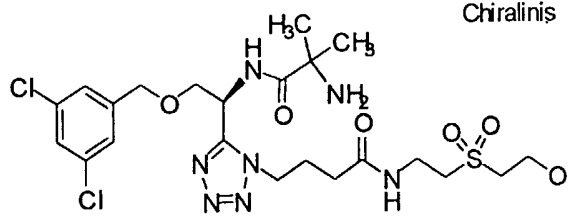
Chiralinis



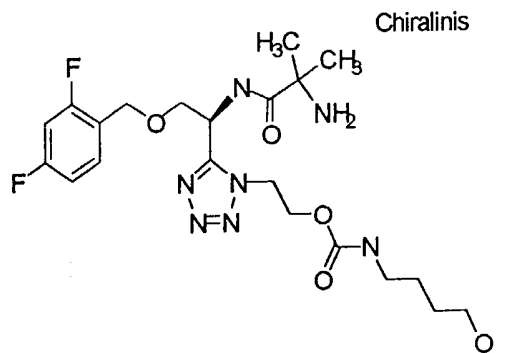
Chiralinis



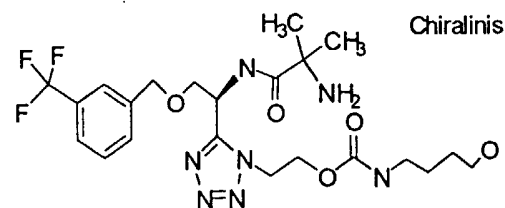
Chiralinis



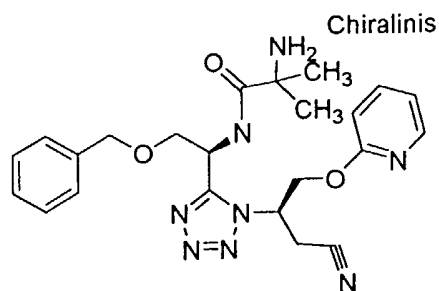
Chiralinis



Chiralinis



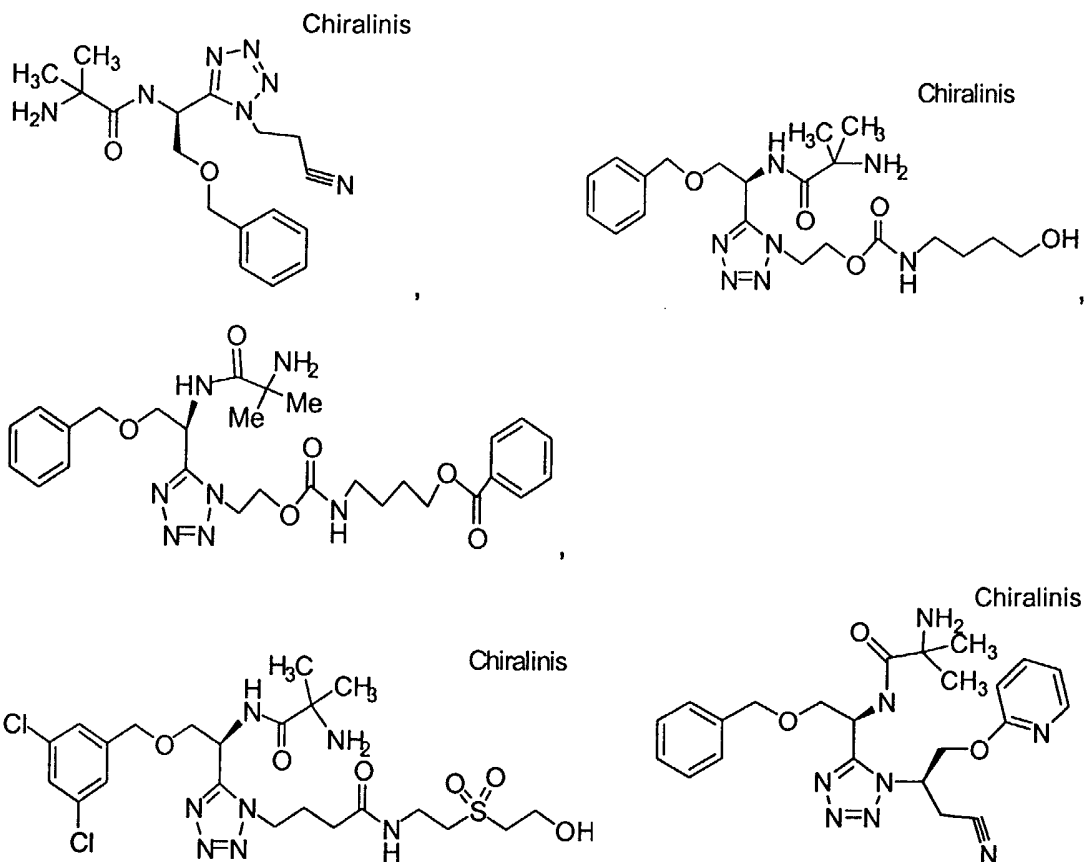
Chiralinis



Chiralinis

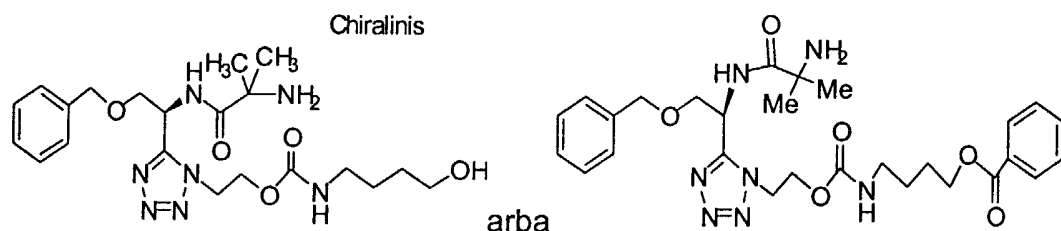
arba jo farmaciškai priimtina druska.

16. Junginys pagal 15 punktą, turintis tokią struktūrą:



arba jo farmaciškai priimtina druska.

17. Junginys pagal 15 punktą, turintis tokią struktūrą:



arba jo farmaciškai priimtina druska.

18. 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 farmaciškai priimtinas jo nešiklis.

19. Junginys pagal 1 punktą terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti endogeninio augimo hormono kiekio padidinimui tokio poveikio reikalingam pacientui.

20. Junginys pagal 1 punktą terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti nutukimo, osteoporozės, inkstų ligos, širdies miopatijos, kacheksijos, išsekinančio ŽIV sindromo, ilgalaikės kritinės būklės, sarkopenijos gydymui ir/arba žaizdų gijimo ir/arba imuninės sistemos

stimuliavimui, arba raumens masės ir/arba raumens jėgos padidinimui tokio poveikio reikalingam pacientui, arba pagyvenusių žmonių raumens jėgos ir funkcijos išlaikymui, arba pagyvenusių žmonių silpnumo prevencijai arba sugrąžinimui į pradinę būklę.

21. Junginys pagal 1 punktą terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti X sindromo gydymui tokio gydymo reikalingam pacientui.

22. Junginys pagal 1 punktą terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti diabeto profilaktikai ir/arba gydymui ir/arba liesosios kūno masės padidinimui tokio gydymo reikalingam pacientui.

23. Junginys pagal 1 punktą terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti osteoporozės profilaktikai arba gydymui tokio gydymo reikalingam pacientui.

24. Junginys pagal 1 punktą derinyje su paratiroidiniu hormonu arba bisfosfonatu terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti osteoporozės gydymui tokio gydymo reikalingam pacientui.

25. Junginys pagal 1 punktą derinyje su estrogenų, testosteronu, selektyviu estrogeno receptoriaus moduliatoriumi arba selektyviu androgeno receptoriaus moduliatoriumi terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti X sindromo, kacheksijos, išsekinančio ŽIV sindromo, ilgalaikės kritinės būklės arba sarkopenijos gydymui ir/arba raumens jėgos padidinimui tokio poveikio reikalingam pacientui, arba pagyvenusių žmonių raumens jėgos ir funkcijos išlaikymui, arba pagyvenusių žmonių silpnumo prevencijai arba sugrąžinimui į pradinę būklę.