

(11) **Patento numeris: 3592**

(51) **Int.Cl.⁵: C07D 241/18**

(21) **Paraiškos numeris: IP494**

(22) **Paraiškos padavimo data: 1993 04 27**

(41) **Paraiškos paskelbimo data: 1994 11 25**

(45) **Patento paskelbimo data: 1995 12 27**

(72) **Išradėjas:**

Mark G. Bock, US
Jill M. Erb, US
Doug W. Hobbs, US
James B. Hoffman, US
Debra S. Perlow, US
Joseph M. Pawluczyk, US
Daniel F. Veber, US
Peter D. Williams, US

(73) **Patento savininkas:**

MERCK & CO., INC., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, US

(74) **Patentinis patikėtinis:**

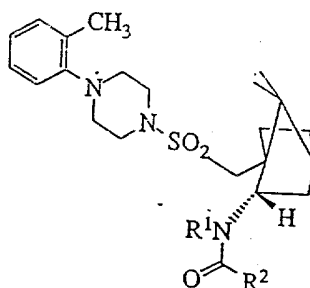
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) **Pavadinimas:**

Piperizinilkamparosulfoniloksitocino antagonistų pakeisti amidiniai dariniai

(57) **Referatas:**

Junginiai, kurių formulė yra:



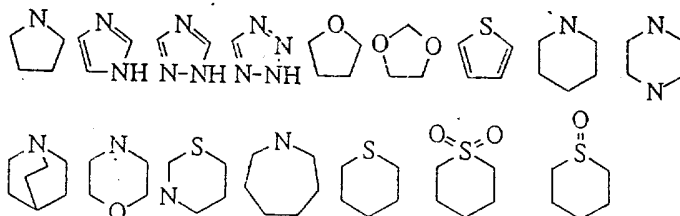
Junginiai, atitinkantys šią struktūrinę formulę, kai R^1 yra

- (1) vandenilis,
- (2) alkoksikarbonilas arba
- (3) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minėtas pakaitas yra hidroksilas, alkoksilas, karboksilas, karboksialkilas, alkilsulfonilas arba alkoksikarbonilas;

ir
 R^2 yra

- (1) vandenilis,
- (2) alkoksilas,
- (3) arilalkoksilas,
- (4) alkoksikarbonilas,
- (5) alkoksikarbonilaminas,
- (6) nepakeistas arba pakeistas cikloalkilas, kai minimas pakaitas yra karboksilas,
- (7) nepakeistas arba pakeistas fenilas, kai minimas pakaitas arba keli pakaitai yra iš grupės, kurioje yra karboksilas, karboksialkilas arba SO_3H ,
- (8) nepakeistas arba pakeistas aminas, kai minimas pakaitas yra nepakeistas arba pakeistas alkilas, kuriame yra vienas ar keli pakaitai, tarp jų karboksilas, alkilsulfonilas arba nepakeistas penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 arba 2 heteroatomus, kai heteroatomas yra N,

- (9) nepakeisti arba pakeisti žiedai, turintys formules



kai minimi pakaitai yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, karboksilas, karboksialkilas, karboksiarilalkilas, arilalkilkarbonilas, arilalkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, alkoksikarbonilaminoalkilkarbonilas, oksogrupė arba nepakeistas arba pakeistas aminas, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas arba

(10) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų hidroksilas, karboksilas, karboksialkilfenilas, alkilsulfonilas, aminokarbonilas, alkilaminokarbonilas, arilalkilas, arilalkoksikarbonilas, halogenas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, Het arba nepakeistas ar pakeistas aminas, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, alkilkarbonilas, alkilaminokarbonilas, karboksialkilas, Cyc, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, arilalkoksikarbonilas, aminokarbonilalkilas, alkilaminokarbonilas, fenalkilas arba nepakeistas ar pakeistas alkilkarbonilas, kai minėtas pakaitas yra penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 ar 2 heteroatomus ir kai minėti heteroatomai yra N, kai Het reikšmės pateiktos aukščiau heterocikliniams žiedams ir kai Cyc yra pakeistas arba nepakeistas cikloalkilas, kai minėtas pakaitas parinktas iš grupės, kurioje yra alkoksikarbonilas, karboksilas, hidroksilas, oksogrupė arba spiro-dioksolinilas. Šie junginiai yra oksitocino antagonistai ir yra naudingi gydant priešlaikinį gimdymą, dismenorėją ir siekiant sustabdyti gimdymą, ruošiantis Cezario pjūviui.

Šis išradimas pateikia naujus junginius, naujas sudėtis, jų naudojimo bei gamybos metodus. Šie junginiai apskritai yra naudingi farmakologijoje, kaip preparatai akušerinėje ir ginekologinėje terapijoje. Aukščiau minėtas farmakologinis aktyvumas yra panaudojamas gydant žinduolius. Kalbant konkrečiau, šio išradimo junginiai gali būti panaudoti priešlaikinio gimdymo atveju, gimdymo sustabdymui, ruošiant gimdymą Cezario pjūvio metodu, bei gydant dismenorėją. Šiuo metu akušeriniai ir ginekologiniai terapijai trūksta tokių preparatų.

Akušerijos srityje viena pagrindinių problemų yra priešlaikinis gimdymas. Daug nėštumų po 30 savaičių patiria gimdymo sąrėmius ir gimdymą, o tai yra pagrindinė sergamumo ir mirtingumo priežastis. Nors neonatalinė priežiūra pasiekusi didelių laimėjimų, daugeliu atvejų geriau išlaikyti vaisių gimdoje.

Šiuo metu praktikoje naudojamų tokolitinių (gimdą atpalaiduojančių) agentų tarpe yra beta2-adrenerginiai agonistai, magnio sulfatas ir etanolis. Ritodrinai, pagrindinis beta2-adrenerginis agonistas, sukelia daug šalutinių kardiovaskuliarių ir medžiagų apykaitos efektų motinos organizme, tarp jų tachikardiją, padidėjusį renino sekreciją, hiperglikemiją (ir reaktyvinę hipoglikemiją kūdikio organizme). Kiti beta2-adrenerginiai agonistai, tarp jų terbutalinas ir albuterolis pasižymi panašiais šalutiniais efektais kaip ir ritodrinai. Magnio sulfatas, kai jo koncentracija plazmoje viršija terapinį lygį (4-8 mg/dL), gali slopinti širdies laidumą ir neuromuskulinę transmisiją, kvėpavimo depresiją ir širdies sustojimą ir todėl netinka vartoti, kai pašlijusi inkstų funkcija. Etanolis priešlaikinio gimdymo profilaktikai yra toks pat efektyvus kaip ir ritodrinai, tačiau jį vartojant atsi-

tinkamai nesumažėja vaisiaus kvėpavimo sutrikimų atvejai, kaip tai yra vartojant ritodriną.

5 Pasiūlyta, kad idealus tokolitinis agentas galėtų būti selektyvus oksitocino antagonistas. Pastaraisiais metais sukaupta nemažai įrodymų, liudijančių, jog hormonas oksitocinas yra prieššlaikinio gimdymo iniciatorius, kalbant apie kai kurias žinduolių rūšis, tarp jų ir žmogų. Manoma, kad oksitocinas veikia iš dalies tiesiogiai sutraukdamas miometriumą, iš dalies stimuliuodamas sutraukiančių prostaglandinų sintezę ir sekreciją iš gimdos gleivinės pamatinės atkrantinčios plėvės. Be to, prostaglandinai gali turėti svarbų vaidmenį kaklelio brendimo procese. Pagal šiuos mechanizmus gimdymą (normalų ir prieššlaikinį) inicijuoja padidintas gimdos jautrumas oksitocinui; tą sąlygoja patikimai įrodytas oksitocino receptorių skaičiaus padidėjimas šiuose audiniuose. Tokių oksitocino receptorių skaičiaus "reguliavimą" ir padidėjusį gimdos jautrumą 10 sąlygoja trofiniai efektai susidarantys dėl augančio estrogeno kiekio plazmoje gimdymui artėjant. Blokuojant oksitociną galima užblokuoti tiek oksitocino poveikį gimdai (sutraukiantį), tiek ir netiesioginį (padidėjusią prostaglandinų sintezę). Selektyvus oksitocino 15 blokatorius arba antagonistas turėtų būti efektyvesnis prieššlaikinio gimdymo atveju nei dabar naudojamos priemonės. Be to, oksitocinas veikia gimdą daugiausia gimdymo metu, todėl, manoma, kad toks oksitocino antagonistas turėtų turėti mažai (arba visai neturėti) 20 šalutinių efektų.

Šio išradimo junginiai taip pat naudingi gydant dismenorėją. Šiai būsenai charakteringi pasikartojantys skausmai, susiję su menstruacijomis ovuliacinio ciklo metu. Manoma, kad skausmas atsiranda dėl gimdos susitraukimo ir išemijos, kuriuos sąlygoja sekretoriniame endometriume pagamintų prostaglandinų efektai. Blo-

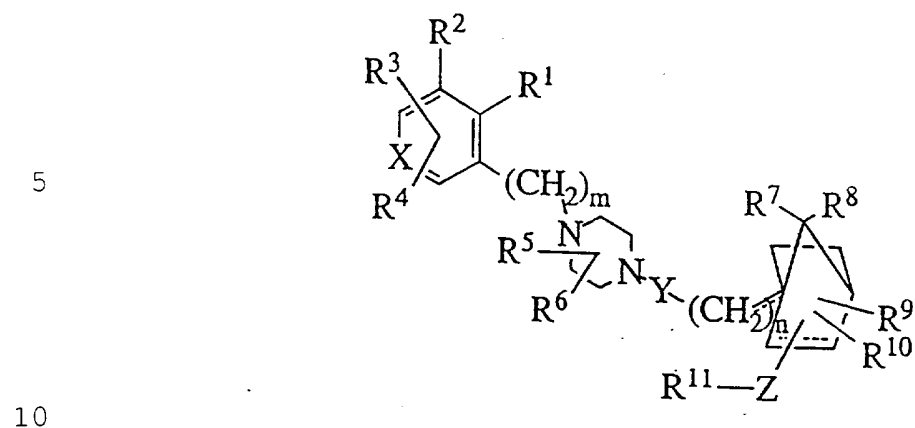
kuojant ir tiesioginį, ir netiesioginį oksitocino poveikį gimdai, selektyvus oksitocino blokatorius arba antagonistas turėtų būti efektyvesnis dismenorėjos gydymui nei dabar naudojamos priemonės. Papildoma šio išradimo panaudojimo sritis yra gimdymo sustabdymas, ruošiantis Cezario pjūviui.

Šio išradimo tikslas yra pateikti efektyvias priešingo oksitocinui veikimo medžiagas, skirtas taikyti sergančių gyvūnų, ypač žinduolių, o labiausiai žmogaus organizmams. Kitas šio išradimo tikslas yra pagaminti naujus junginius, kurie selektyviau slopina oksitocino poveikį. Dar vienas šio išradimo tikslas yra pateikti oksitocino funkcijai priešingo veikimo būdą, skirtą naudoti sergančių žinduolių organizmams. Šio išradimo tikslas yra taip pat sukurti tokių oksitocino sąlygojamų sutrikimų, kaip priešlaikinis gimdymas ir dismenorėja profilaktikos ar gydymo būdą, sukeliant priešingą oksitocinui veikimą.

20

Parodyta, kad junginiai, turintys formulę I, yra oksitocino antagonistai ir jungiasi su oksitocino receptoriais. Kai oksitocino receptorių prisijungia šio išradimo junginys, oksitocinas atskiriamas nuo jo receptoriaus ir negali išreikšti savo biologinių ar farmakologinių efektų. Šie junginiai skirti oksitocino sąlygojamų sutrikimų gydymui ir profilaktikai, taikant juos serganties gyvūnams, ypač žinduoliams, o labiausiai žmogui. Minėti sutrikimai - tai visų pirma priešlaikinis gimdymas ir dismenorėja. Šie junginiai taip pat bus naudingi gimdymo sustabdymui, ruošiantis Cezario pjūviui.

Šio išradimo junginiai arba farmacinio preparato priimtinos jų druskos turi tokia bendrą struktūrinę formulę:



kai

X yra

(1) C arba

15 (2) N;

Y yra

(1) karbonilas arba

(2) sulfonilas;

20

Z yra

pakaitas, kurio gali ir nebūti; tuo atveju, kai jis yra tai yra pakeistas arba nepakeistas alkilas, kai minėtas pakaitas yra karboksilas;

25

R^1 yra

(1) vandenilis

(2) alkilas arba

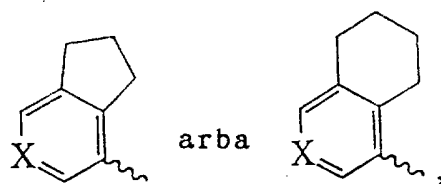
(3) NH;

30

R^2 yra vandenilis;

R^1 ir R^2 kartu sudaro alkilinį tiltelį iš trijų ar keturiu metilenų ir suformuoja atitinkamai

35



atitinkamai;

5

R^3 ir R^4 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

- 10 (1) vandenilis,
- (2) halogenas,
- (3) alkilsulfonilas,
- (4) alkoksigrupė
- (5) nepakeistas alkilas arba alkilas, pakeistas hidrok-
- 15 silu, alkoksigrupė, alkilsulfonilu, aminu, alkil-
- aminu arba dialkilaminu;

R^5 ir R^6 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

20

- (1) vandenilis,
- (2) alkilas,
- (3) alkilas, pakeistas aminu, hidroksilu, alkoksi-
- grupe, alkilsulfonilu, arilsulfonilu, alkilaminu
- 25 arba dialkilaminu;
- (4) fenilalkilas arba
- (5) oksogrupė;

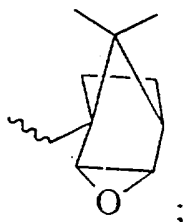
R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

30

- (1) vandenilis,
- (2) alkilas,

(3) kartu sujungti sudaro nepakeistą cikloalkilą arba cikloalkilą, pakeistą hidroksilu arba hidroksi-alkilu;

5 R^9 ir R^{10} kartu sujungti sudaro žemiau pateiktą ciklinį epoksidą



10

R^9 ir R^{10} nepriklausomai vienas nuo kito sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

- 15 (1) vandenilis,
- (2) hidroksilas,
- (3) halogenas,
- (4) oksiminogrupė,
- (5) metilas;
- 20 (6) karboksilas,
- (7) oksogrupė,
- (8) alkoksikarbonilas,
- (9) alkilkarboniloksigrupė,
- (10) alkoksikarbonilalkoksigrupė,
- 25 (11) trihalogenalkilsulfoniloksigrupė,
- (12) nepakeistas aminas arba aminas, pakeistas vienu ar keliais radikalais, tarp jų alkilas, karboksialkilas arba alkoksikarbonilalkilas;

30 R^{11} , kuris prijungtas prie pakaito Z, kai šis pakaitas yra, ir tiesiogiai prie kamfaro žiedo, kai Z nėra, apibrėžiamas taip:

- (1) vandenilis,
- (2) $-N(R^{12})-CO-R^{13}$ arba
- (3) $-CO-N(R^{14})-R^{15}$;

5 R^{12} yra

- (1) vandenilis,
- (2) alkoksigrupė,
- (3) nepakeistas alkilas arba alkilas, pakeistas vienu
10 ar keliais pakaitu, tarp jų karboksilu, hidroksi-
lu, alkoksigrupe, alkoksikarbonilu, alkilsulfonilu
arba arilsulfonilu,
- (4) alkoksikarbonilas arba
- (5) alkoksikarbonilaminas;

15

R^{13} yra

- (1) vandenilis,
- (2) alkoksigrupė,
- 20 (3) aralkoksigrupė,
- (4) karboksilas,
- (5) alkoksikarbonilas,
- (6) alkoksikarbonilaminas,
- 25 (7) nepakeistas cikloalkilas arba cikloalkilas, pakeis-
tas karboksilu,
- (8) nepakeistas fenilas arba fenilas, pakeistas vienu
ar keliais pakaitais, tarp jų karboksilas, karboksi-
30 alkilas arba SO_3H ,
- (9) nepakeistas aminos arba aminos, pakeistas nepa-
keistu arba pakeistu alkilu, kuriame yra vienas ar keli
pakaitai, tarp jų karboksilas, alkilsulfonilas arba ne-

pakeistas penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 arba 2 heteroatomus, kai heteroatomas yra N,

(10) heterocikliniai žiedai pasirinktinai iš grupės, kuri sudarytas iš:

nepakeistų arba pakeistų sočių arba nesočių žiedų, turinčių iš viso 5, 6, 7 arba 8 narius ir 1, 2, 3 arba 4 azoto heteroatomus; turinčių iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S heteroatomą; arba turinčių iš viso 6 narius ir du skirtingus heteroatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N, O, S; kai minėtas pakaitas bet kuriame minėtame heterocikliniame žiede yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, alkilkarbonilas, karboksilas, karboksialkilas, karboksialkilas, aralkilas, aralkilkarbonilas, aralkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, aminoalkilkarbonilas, cianoradikalas, alkilsulfonilas, alkoksikarbonilaminoalkilkarbonilas, oksogrupė arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas arba

(11) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų hidroksilas, alkoksigrupė, karboksilas, fenilas, hidroksifenilas, alkilfenilas, karboksialkilfenilas, cianoradikalas, sulfatas, alkilsulfonilas, acetamidinas, formamidinas, aminokarbonilas, alkilaminokarbonilas, aralkilas, aralkoksikarbonilas, halogenas, tio-, alkiltioradikalas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, Het arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, deuterintas alkilas, piperidinilas, Cyc, piridinilas, morfolinilas, tetrahidropiranilas, tetrahidrotiapiiranilas, alkoksikarbonilpiperidinilas, cianoradikalas, cianalkilas, hidroksialkilas, haloalkilas,

dialkilas, alkilkarbonilas, sulfatas, karboksilas, alkilsulfonilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, aralkoksikarbonilas, aminoalkilas, aminokarbonilas, aminokarbonilalkilas, alkilaminokarbonilas, fenalkilas arba nepakeistas ar pakeistas alkilkarbonilas, kai minėtas pakaitas yra penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 ar 2 heteroatomus ir kai minėti heteroatomai yra N, Cyc yra pakeistas arba nepakeistas cikloalkilas, kai minėtas pakaitas parinktas iš grupės, kurioje yra alkoksikarbonilas, karboksilas, hidroksilas, oksogrupė arba spiro-dioksolinilas, Het yra heterocikliniai žiedai parinkti iš grupės, kurioje yra: nepakeisti arba pakeisti sotūs arba nesotūs žiedai, turintys iš viso 5, 6, 7 arba 8 narius ir 1, 2, 3 arba 4 azoto heteroatomus; turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 arba 2 O heteroatomus; turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S heteroatomą; arba turintys iš viso 6 narius ir du skirtingus heteroatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N, O, S; kai minėtas pakaitas bet kuriame minėtame heterocikliniame žiede yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, aminos, karboksilas, karboksialkilas, aralkilas, karboksiaralkilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, pakeistas halogenu, alkoksikarbonilalkilas, alkoksialkilas, alkoksialkoksi-alkilas, alkoksialkoksi-alkoksialkilas, aralkilkarbonilas, aralkoksialkilas, fenilas, aralkoksikarbonilas, oksogrupė, SO_3H , arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minėtas pakaitas yra alkilas, karboksilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonil-alkilas;

R^{14} ir R^{15} nepriklausomai vienas nuo kito yra

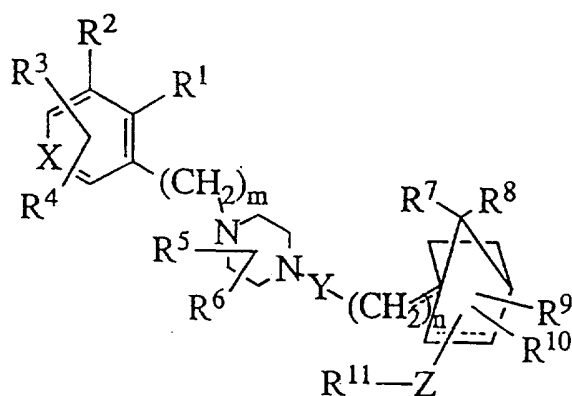
(1) vandenilis,

(2) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų van-

denilis, karboksilas, aminos, aminoalkilaminas, amino-
karbonilas, hidroksilas, alkoksigrupė, alkiltiogrupė,
tioalkilas, alkilsulfinilas, alkilsulfonilas, fenilal-
koksikarbonilas, alkoksikarbonilas, indolilas, fenal-
kilas, hidroksifenalkilas, arba nepakeisti penkianariai
5 sotūs heterocikliniai žiedai, turintys 1 arba 2 hete-
roatomus, kai minėtas heteroatomas yra N arba

(3) heterocikliniai žiedai parinkti iš grupės, kurioje
yra nepakeisti arba pakeisti žiedai, turintys iš viso
10 5, 6, 7 arba 8 narius ir 1, 2, 3 arba 4 N heteroatomus;
turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 arba 2 O
heteroatomus; turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S
heteroatomą; arba turintys iš viso 6 narius ir du
15 skirtingus heteroatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N,
O, S ir kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli
radikalai, tarp jų alkilas, oksogrupė, karboksilas,
fenilalkilas, karboksifenilalkilas arba alkoksikar-
bonilas ; m ir n yra sveiki skaičiai nuo 0 iki 1.

Ypač tinka junginiai, turintys tokią bendrą formulę:



arba jų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, kai

35 X yra

(1) C arba

(2) N;

Y yra

- (1) karbonilas, arba
- (2) sulfonilas;

5 Z yra

pakaitas, kurio gali ir nebūti; tuo atveju, kai jis yra, tai yra pakeistas arba nepakeistas alkilas, o pakaitas yra karboksilas;

10

R^1 yra

- (1) vandenilis,
- (2) alkilas arba
- 15 (3) NH;

R^2 yra vandenilis;

20

R^1 ir R^2 kartu sudaro alkilinį tiltelį iš trijų ar keturių metilenų;

R^3 ir R^4 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

25

- (1) vandenilis,
- (2) halogenas,
- (3) alkilsulfonilas,
- (4) alkoksigrupė,
- (5) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minėtas
- 30 pakaitas yra aminos, alkilaminas arba dialkilaminas;

R^5 ir R^6 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

35

- (1) vandenilis,
- (2) alkilas,
- (3) alkilas, pakeistas aminu, alkilsulfonilu, arilsulfonilu, alkilaminu arba dialkilaminu;
- 5 (4) fenilalkilas arba
- (5) oksogrupė;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

10

- (1) vandenilis,
- (2) alkilas,
- (3) kartu sujungti sudaro nepakeistą cikloalkilą arba cikloalkilą, pakeistą hidroksilu arba hidroksialkilu;
- 15

R^9 ir R^{10} kartu sujungti sudaro ciklinį epoksidą;

R^9 ir R^{10} nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

20

- (1) vandenilis,
- (2) hidroksilas,
- (3) halogenas,
- 25 (4) oksiaminogrupė,
- (5) metilas;
- (6) karboksilas,
- (7) oksogrupė,
- (8) alkoksikarbonilas,
- 30 (9) alkilkarboniloksigrupė,
- (10) alkoksikarbonilalkoksigrupė,
- (11) sulfoniloksigrupė;

- (12) trihalogenalkilsulfoniloksogrupė,
 (13) nepakeistas aminos arba aminos, pakeistas vienu ar keliais radikalais, tarp jų alkilas, karboksialkilas arba alkoksikarbonilalkilas;

5

R^{11} , kuris prijungtas prie pakaito Z, kai šis pakaitas yra, ir tiesiogiai prie kamfaro žiedo, kai Z nėra, apibrėžiamas taip:

10

- (1) vandenilis,
 (2) $-N(R^{12})-CO-R^{13}$ arba
 (3) $-CO-N(R^{14})-R^{15}$;

R^{12} yra

15

- (1) vandenilis,
 (2) alkoksikarbonilaminas,
 (3) alkilas arba
 (4) alkilsulfonilalkilas;

20

R^{13} yra

25

- (1') vandenilis,
 (2) alkoksigrupė,
 (3) aralkoksigrupė,
 (4) alkoksikarbonilas,
 (5) alkoksikarbonilaminas,
 (6) nepakeistas arba pakeistas cikloalkilas, kai minimas pakaitas yra karboksilas,

30

- (8) nepakeistas arba pakeistas fenilas, kai minimas pakaitas yra vienas ar keli radikalai, tarp jų karboksilas, karboksialkilas arba SO_3H ,

(9) nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra vienas ar keli radikalai, tarp jų karboksilas, alkilsulfonilas arba nepakeistas penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 arba 2 heteroatomus, kai minimas heteroatomas yra N,

(10) heterocikliniai žiedai pasirinktinai iš grupės, kuri sudaryta iš:

10 nepakeistų arba pakeistų sočių arba nesočių žiedų, turinčių iš viso 5, 6, 7 arba 8 narius ir 1, 2, 3 arba 4 azoto heteroatomus; turinčių iš viso 5 arba 6 narius ir 1 arba 2 O heteroatomus; turinčių iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S heteroatomą; arba turinčių iš viso 6 narius ir du skirtingus heteroatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N, O, S; kai minėtas pakaitas bet kuriame minėtame heterocikliniame žiede yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, alkilkarbonilas, karboksilas, karboksialkilas, karboksialkilas, aralkilas aralkilkarbonilas, aralkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, aminoalkilkarbonilas, cianoradikalas, alkilsulfonilas, alkoksikarbonilaminoalkilkarbonilas, oksogrupė arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas arba

(11) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų hidrosilas, alkoksigrupė, karboksilas, fenilas, hidroksifenilas, alkilfenilas, karboksialkilfenilas, cianoradikalas, sulfatas, alkilsulfonilas, acetamidinas, formamidinas, aminokarbonilas, alkilaminokarbonilas, aralkilas, aralkoksikarbonilas, halogenas, tio-, alkiltioradikalas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, Het arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minėtas

pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų
 alkilas, deuterintas alkilas, piperidinilas, Cyc,
 piridinilas, morfolinilas, tetrahidropiranilas, tetra-
 hidrotiapiiranilas, alkoksikarbonilpiperidinilas, ciano-
 5 radikalas, cianalkilas, hidroksialkilas, haloalkilas,
 dialkilas, alkilkarbonilas, sulfatas, karboksilas,
 alkilsulfonilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas,
 alkoksikarbonilalkilas, aralkoksikarbonilas, aminoal-
 kilas, aminokarbonilas, aminokarbonilalkilas, alkilami-
 10 nokarbonilas, fenalkilas arba nepakeistas ar pakeistas
 alkilkarbonilas, kai minėtas pakaitas yra penkianaris
 heterociklinis žiedas, turintis 1 ar 2 heteroatomus ir
 kai minėti heteroatomai yra N, Cyc yra pakeistas arba
 nepakeistas cikloalkilas, kai minėtas pakaitas pa-
 15 rinktas iš grupės, kurioje yra alkoksikarbonilas, kar-
 boksilas, hidroksilas, oksogrupė arba spiro-diokso-
 linilas, Het yra heterocikliniai žiedai parinkti iš
 grupės, kurioje yra: nepakeisti arba pakeisti sotūs
 arba nesotūs žiedai, turintys iš viso 5, 6, 7 arba 8
 20 narius ir 1, 2, 3 arba 4 azoto heteroatomus; turintys
 iš viso 5 arba 6 narius ir 1 arba 2 O heteroatomus;
 turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S heteroatomą;
 arba turintys iš viso 6 narius ir du skirtingus hete-
 roatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N, O, S; kai
 25 minėtas pakaitas bet kuriame minėtame heterocikliniame
 žiede yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas,
 aminos, karboksilas, karboksialkilas, aralkilas, kar-
 boksiaralkilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas,
 pakeistas halogenu, alkoksikarbonilalkilas, alkoksi-
 30 alkilas, alkoksialkoksialkilas, alkoksialkoksialkoksi-
 alkilas, aralkilkarbonilas, aralkoksialkilas, fenilas,
 aralkoksikarbonilas, oksogrupė, SO₃H, arba nepakeistas
 ar pakeistas aminos, kai minėtas pakaitas yra alkilas,
 karboksilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba
 35 alkoksikarbonilalkilas;

R¹⁴ ir R¹⁵ nepriklausomai vienas nuo kito yra

(1) vandenilis,

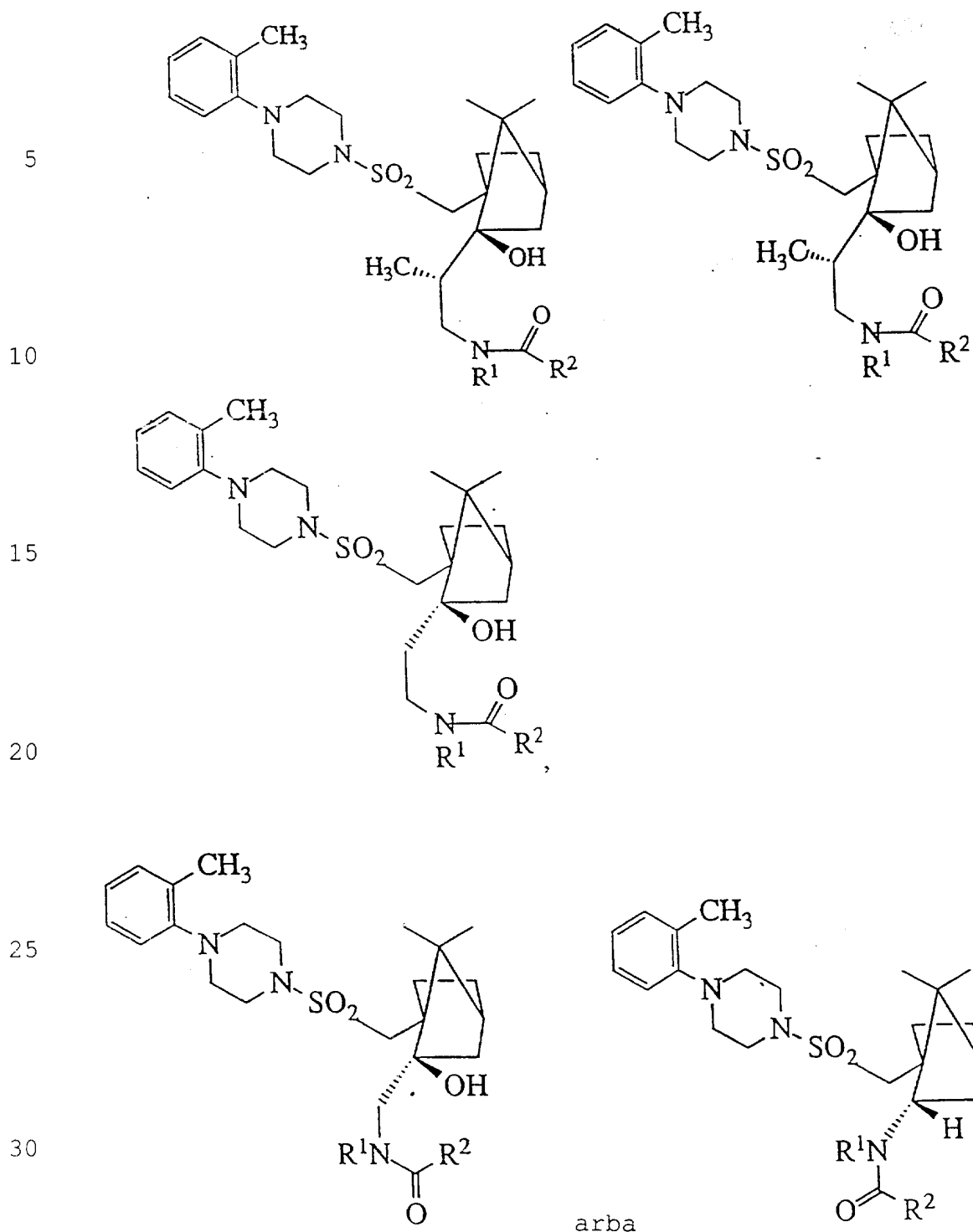
(2) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų vandenilis, karboksilas, aminos, aminoalkilaminas, aminokarbonilas, hidroksilas, alkoksigrupė, alkiltiogrupė, tioalkilas, alkilsulfinilas, alkilsulfonilas, fenilalkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, indolilas, fenilalkilas, hidroksifenilalkilas, arba nepakeisti penkianariai sotūs heterocikliniai žiedai, turintys 1 arba 2 heteroatomus, kai minėtas heteroatomas yra N arba

(3) heterocikliniai žiedai parinkti iš grupės, kurioje yra nepakeisti arba pakeisti sotūs žiedai, turintys iš viso 5, 6, 7 arba 8 narius ir 1, 2, 3, arba 4 N heteroatomus; turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 arba 2 O heteroatomus; turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S heteroatomus; arba turintys iš viso 6 narius ir du skirtingus heteroatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N, O, S ir kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, oksogrupė, karboksilas, fenilalkilas, karboksifenilalkilas arba alkoksikarbonilas;

ir

m ir n yra sveiki skaičiai nuo 0 iki 1.

Labiausiai tinka šie, turintys žemiau pateiktą formulę, junginiai:



arba jų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, kai

R^1 yra

- 5 (1) vandenilis,
- (2) alkoksikarbonilas,
- (3) alkilas;

R^2 yra

10

- (1) vandenilis,
- (2) alkoksilas,
- (3) aralkoksilas,
- (4) alkoksikarbonilas,

- 15 (5) alkoksikarbonilaminas,

(6) nepakeistas arba pakeistas cikloalkilas, kai minimas pakaitas yra karboksilas,

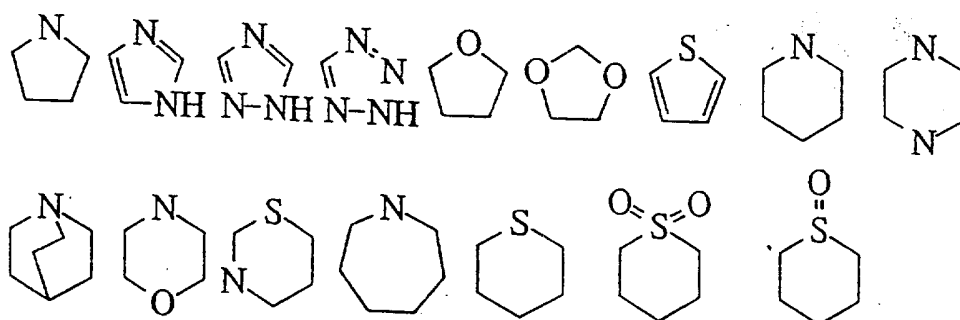
- 20 (7) nepakeistas arba pakeistas fenilas, kai minimas pakaitas arba keli pakaitai yra jų karboksilas, karboksialkilas arba SO_3H ,

- 25 (8) nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas nepakeistas arba pakeistas alkilas, kuriame yra vienas ar keli pakaitai, tarp jų karboksilas, alkilsulfonilas arba nepakeistas penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 arba 2 heteroatomus, kai heteroatomas yra N,

30

- (9) nepakeisti arba pakeisti žiedai, turintys formules

35



5

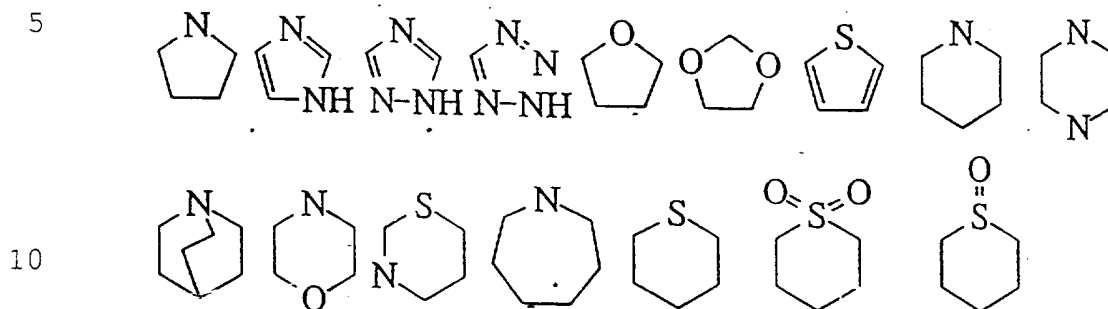
10 kai minimi pakaitai yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, karboksilas, karboksialkilas, karboksiaralkilas, aralkilakarbonilas, aralkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, alkoksikarbonilaminoalkilkarbonilas, oksogrupė arba nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas arba

20 (10) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų hidroksilas, karboksilas, karboksialkilfenilas, alkilsulfonilas, aminokarbonilas, alkilaminokarbonilas, aralkilas, aralkoksikarbonilas, halogenas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, Het

arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, alkilkarbonilas, alkilsulfonilas, karboksialkilas, Cyc, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, aralkoksikarbonilas, aminokarbonilalkilas, alkilaminokarbonilas, fenalkilas arba nepakeistas ar pakeistas alkilkarbonilas, kai minėtas pakaitas yra penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 ar 2 heteroatomus ir kai minėti heteroatomai yra N, Cyc yra pakeistas arba nepakeistas cikloalkilas, kai minėtas pakaitas parinktas iš grupės, kurioje yra alkoks-

35

sikarbonilas, karboksilas, hidroksilas, oksogrupė arba spiro-dioksolinilas, Het yra nepakeisti arba pakeisti žiedai, kurių formulės pateiktos žemiau



kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, aminos, karboksilas, karboksialkilas, 15 karboksialkilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, pakeistas halogenu, alkoksikarbonilalkilas, alkoksialkilas, alkoksialkoksialkilas, alkoksialkoksialkoksialkilas, aralkilkarbonilas, aralkoksialkilas, aralkoksikarbonilas, oksogrupė, SO_3H , arba nepakeistas ar 20 pakeistas aminos, kai minėtas pakaitas yra alkilas, karboksialkilas arba alkoksikarbonilalkilas.

Druskos, apibrėžiamos terminu "farmaciniu požiūriu priimtinos", yra netoksiškos šio išradimo junginių druskos, kurios paprastai gaminamos reaguojant laisvai bazei su atitinkama organine arba neorganine rūgštimi. 25 Būdingos yra šios druskos:

Acetatas	Laktobionatas
Benzosulfonatas	Lauratas
Benzoatas	Malatas
Bikarbonatas	Maleatas
Bisulfatas	Mandelatas
Bitartratas	Mezilatas
Boratas	Metilbromidas
Bromidas	Metilnitratas

Kalcio edetatas	Metilsulfatas
Kamzilatas	Mukatas
Karbonatas	Napsilatas
Chloridas	Nitratas
Klavulanatas	N-metilgliukaminas
Citratas	amonio druska
Dihidrochloridas	Oleatas
Edetatas	Oksalatas
Edisilatas	Pamoatas (Embonatas)
Estolatas	Palmitatas
Ezilatas	Pantotenatas
Fumaratas	Fosfatas/difosfatas
Gluceptatas	Poligalakturonatas
Gliukonatas	Salicilatas
Glutamatas	Stearatas
Glikolilarsenilatas	Sulfatas
Heksilrezorcinatas	Subacetatas
Hidrabaminas	Sukcinatas
Hidrobromidas	Tanatas
Hidrochloridas	Tartratas
Hidroksinaftoatas	Teoklatas
Jodidas	Tozilatas
Izotionatas	Trietjodidas
Laktatas	Valeratas

Terminas "farmakologiškai efektyvus kiekis" reiškia
 tokių vaisto ar farmacinio preparato kieki, kuris su-
 kelia audiniuose, sistemoje, gyvūno ar žmogaus or-
 ganizme tokių atsaką, kuri gali stebėti tyrėjas arba
 gydytojas.

Terminas "alkilas" reiškia tiesią arba šakotą alkano grandinę, kurioje yra nuo 1 iki 10 anglies atomų, arba bet kuris skaičius tame intervale.

5 Terminas "alkenilas" reiškia tiesią arba šakotą, turinčią vieną ar kelias nesočias jungtis bet kurioje grandinės padėtyje, alkeno grandinę, kurioje yra nuo 2 iki 10 anglies atomų, arba bet kuris skaičius tame intervale.

10

Terminas "alkinilas" reiškia tiesią arba šakotą, turinčią vieną ar kelias nesočias jungtis bet kurioje grandinės padėtyje, alkino grandinę, kurioje yra nuo 2 iki 10 anglies atomų, arba bet kuris skaičius tame intervale.

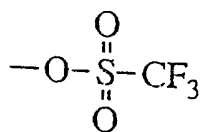
15

Terminas "arilas" reiškia fenilą, naftilą arba fluorenilą.

20 Terminas "cikloalkilas" reiškia ciklinius alkaninius žiedus, turinčius nuo 3 iki 8 anglies atomų.

Terminas "trihaloalkilsulfonilokso" reiškia pakaitą, kurio formulė pateikta žemiau

25



30

Jei terminai "alkilas" ir "arilas" arba jų priešdėliai yra pakaito pavadinime (pvz., arilalkoksiariloksi), laikoma, kad šiems pakaitams galioja tie patys apribojimai kaip ir aukščiau pateikti terminams "alkilas" ir "arilas". Apibrėžtas anglies atomų skaičius (pvz., C₁₋₁₀) galioja nepriklausomai kalbant apie anglies atomų skaičių alkiliniame arba cikloalkiliniame radikale,

35

arba kalbant apie alkilinį radikalą, kuris įeina į didesnio pakaito sudėtį.

Terminas "okso" reiškia pakaitą $=O$.

5

Terminas "halogenas" reiškia jodą, bromą, chlorą ir fluorą.

10

Terminas "priešlaikinis gimdymas" reiškia gyvybingo vaisiaus išstūmimą iš gimdos prieš pasibaigiant normaliam nėštumo periodui, o ypač gimdymo iki 37-tos nėštumo savaitės pradžią, lydimą gimdos kaklelio išsilyginimo ir išsiplėtimo. Tai gali būti susiję arba nesusiję su vaginaliniu kraujavimu arba membranų trūkimu.

15

Terminas "dismenorėja" reiškia skausmingas menstruacijas.

20

Terminas "Cezario pjūvis" reiškia pjūvį per pilvo ir gimdos sienelę, siekiant išgauti vaisių.

Terminas "pakeistas" apima įvairius pakeitimo laipsnius minimu pakaitu.

25

Kai yra aprašyti arba pareikšti keli pakaitai, junginys gali būti pakeistas nepriklausomai vienu ar keliais nurodytais pakaitais, kiekvienu iš jų po kartą arba po kelis kartus.

30

Junginių, turinčių foemulę I, savybė veikti priešingai nei oksitocinas daro juos naudingais žinduoliams, ypač žmonėms, farmakologiniais preparatais, skirtais profilaktikai ir gydymui tokių sutrikimų, kuriems gali turėti įtakos oksitocinas. Tokių sutrikimų pavyzdžiu gali būti prieššlaikinis gimdymas ir ypač dismenorėja. Šie junginiai taip pat gali būti naudingi, siekiant sustabdyti gimdymą ruošiantis Cezario pjūviui.

35

Žinant vazopresino ir oksitocino tarpusavio ryšį, šio išradimo junginiai yra taip pat naudingi kaip vazopresino antagonistai. Vazopresino antagonistai naudojami profilaktikai ir gydymui ligų, kurios susiję su
5 vazopresino sutrikimais; jie naudojami, pavyzdžiui, kaip diuretikai ir esant statiniam širdies nepakankamumui.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami tokiomis
10 oralinėmis dozavimo formomis kaip tabletės, kapsulės (tarp jų prolongedo veikimo ir palaikančio veikimo receptūros), piliulės, miltukai, granulės, eleksyrai, tinktūros, suspensijos, sirupai ir emulsijos. Taip pat juos galima skirti į veną (tiek boliusas, tiek infu-
15 zija), į pilvo ertmę, po oda arba raumenis - visos šios formos yra gerai žinomos farmacijos specialistams. Efektyvus, bet netoksiškas, norimo junginio kiekis gali būti panaudotas kaip tokolitinis agentas.

20 Dozavimo tvarka, vartojant šio išradimo junginius, parenkama atsižvelgiant į įvairius faktorius, tarp jų invalido tipas, rūšis, amžius, svoris, lytis bei medicininė būklė; gydomos ligos sunkumo laipsnis; vaistų skyrimo būdas; paciento inkstų ir kepenų funkcijos
25 stovis; konkretus naudojamas junginys ar jo druska. Normalios kvalifikacijos gydytojas ar veterinaras gali lengvai nustatyti ir išrašyti receptą efektyviam vaisto kiekiui, kurio reikia norint ligos išvengti, ją iverkti arba sustabdyti jos progresavimą.

30 Šio išradimo oralinės dozės, naudojant nurodytiems efektams pasiekti, yra maždaug 0.3-6.0 g/dieną vartojant per burną. Labiausiai tinkamos dozės į veną yra nuo 0.1 iki maždaug 10 mg/min esant pastoviam greičiui.
35 Kaip pranašumą, reikia paminėti, kad šio išradimo junginiai gali būti skiriami kartą per dieną, arba visos dienos dozė gali būti padalinta į dvi, tris ar

- keturias dozes per dieną. Be to, šio išradimo labiau tinkami junginiai gali būti skiriami intranazaline forma, panaudojant vietišką tinkamų intranazalinių užpildų veikimą, arba transdermaliniu būdu, naudojant
- 5 tas transdermalines odos plokšteles, kurios gerai žinomos specialistams. Naudojant transdermalinę skyrimo formą, vaisto tiekimas, žinoma, bus nuolatinis, skirtingai nuo periodinio, vartojant preparatą dozėmis.
- 10 Pagal šio išradimo metodus čia smulkiai aprašyti junginiai gali sudaryti veikliąją medžiagą ir paprastai skiriami sumaišyti su farmaciniu požiūriu tinkamais skiedikliais, užpildais ar nešėjais (kartu šios medžiagos vadinamos "nešėjais"), kurie parinkti atsižvelgiant
- 15 į numatytas skyrimo formas, t. y. oralines tabletes, kapsules, eleksyrus, sirupus ir pan., sutinkamai su žinoma farmacine praktika.
- Pavyzdžiui, peroraliniam vartojimui skirtų tablečių ar
- 20 kapsulių veiklioji preparato medžiaga gali būti derinama su peroraliniu, netoksišku, farmaciniu požiūriu priimtiniu inertišku nešėju, pavyzdžiui, etanoliu, glicerinu, vandeniui ir pan. Be to, esant reikalui ar pageidaujant, į mišinį taip pat galima įdėti tinkamų
- 25 rišančių medžiagų, tepalų, dezintegruojančių agentų ir spalvinių agentų. Tinkamų rišančių medžiagų tarpe yra krakmolas, želatina, natūralūs angliavandeniai, pavyzdžiui, gliukozė arba beta-laktozė, kukurūzų sirupai, natūralios ir sintetinės dervos, pavyzdžiui, iš akacijos, tragakanto ar natrio alginatas, karboksime-
- 30 tilceliuliozė, polietilenglikolis, vašakai ir pan. Tepalų, naudojamų dozavimo formose, tarpe yra natrio oleatas, natrio stearatas, magnio stearatas, natrio benzoatas, natrio acetatas, natrio chloridas ir pan.
- 35 Dezintegratorių tarpe yra (tačiau vien jais neapsiribojant) krakmolas, metilceliuliozė, agaras, bentonitas, zantano derva ir pan.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti vartojami liposomų forma, pavyzdžiui, kaip mažos vienlameliarinės vezikulos, didelės vienlameliarinės vezikulos, ir multilameliarinės vezikulos. Liposomos gali būti sudarytos iš įvairių fosfolipidų, pavyzdžiui, cholesterino, stearyl amino arba fosfatidilcholino.

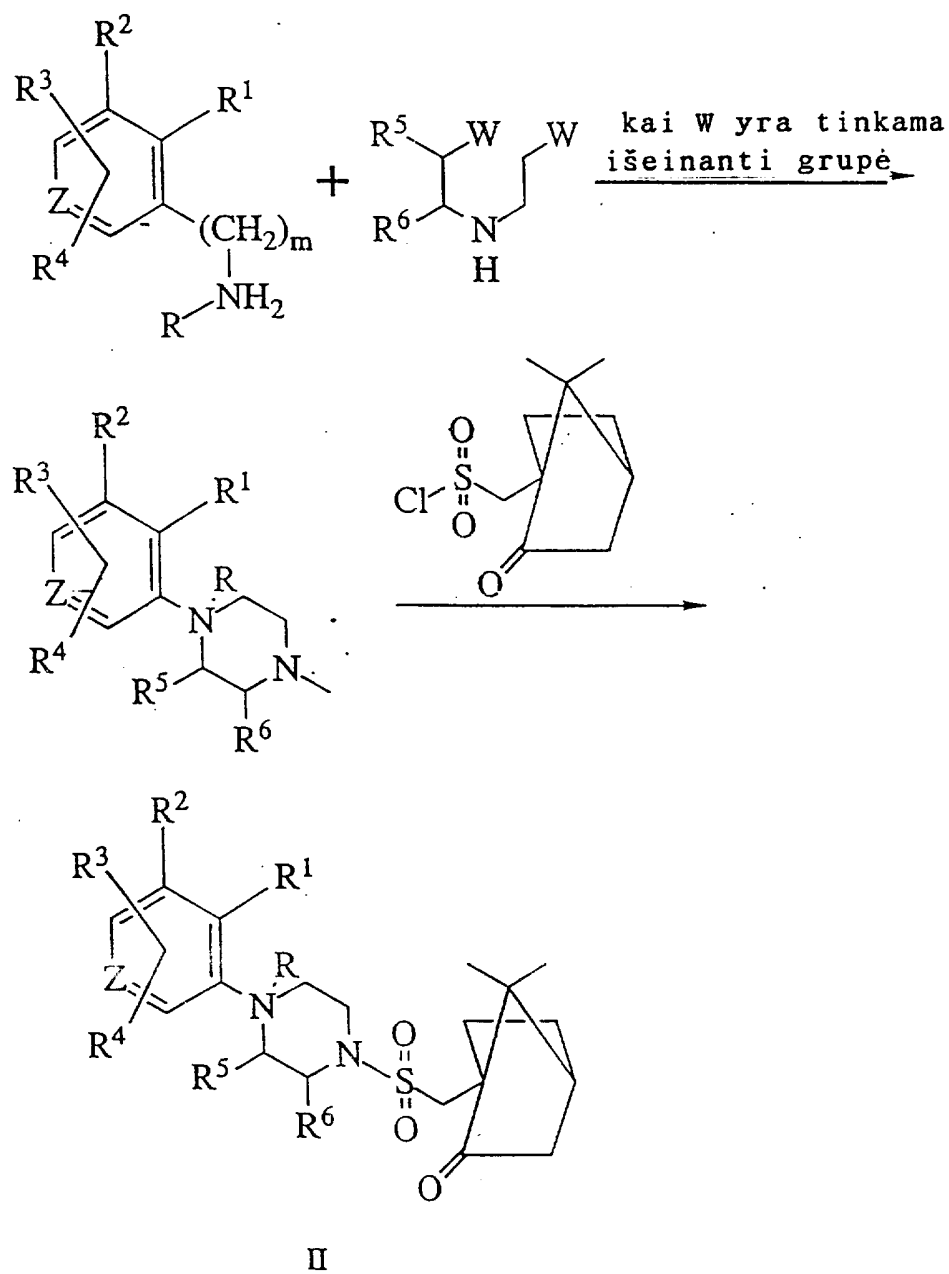
Šio išradimo junginiai taip pat gali būti pateikiami, naudojant monokloninius antikūnius kaip individualius nešėjus, su kuriais konjuguojamos junginių molekulės. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti konjuguojami su tirpiaisiais polimerais, kaip nukreipiančiais vaistų nešėjais. Tokių polimerų tarpe yra polivinilpirolidonas, pirano kopolimeras, polihidroksipropil-metakrilamid-fenolis, polihidroksietilaspartamidfenolis arba polietilenoksidpolilizinas, pakeistas palmitoilo radikalais. Be to, šio išradimo junginius galima prijungti prie kai kurių biodegraduojančių polimerų, kurie naudingi siekiant kontroliuojamo vaistų atpalaidavimo, tarp jų, pavyzdžiui, polilaktinė rūgštis, polepsilonkaprolaktonas, polihidroksisviesto rūgštis, polior-toesteriai, poliacetaliai, polidihidropiranai, poliacianoakrilatai ir susiūti arba amfifatiniai hidrogelių kopolimerai.

Junginiai, turintys formulę I, gali būti nesunkiai pagaminti pagal žemiau pateiktas reakcijos schemas (kuriose visi kintamieji turi anksčiau apibrėžtas reikšmes) ir pavyzdžius ar jų modifikacijas, naudojant lengvai prieinamas pradines medžiagas, reagentus ir įprastines sintezės procedūras. Vykdam šias reakcijas galima panaudoti variantus, kurie žinomi specialistams, tačiau čia detaliau nepaminėti.

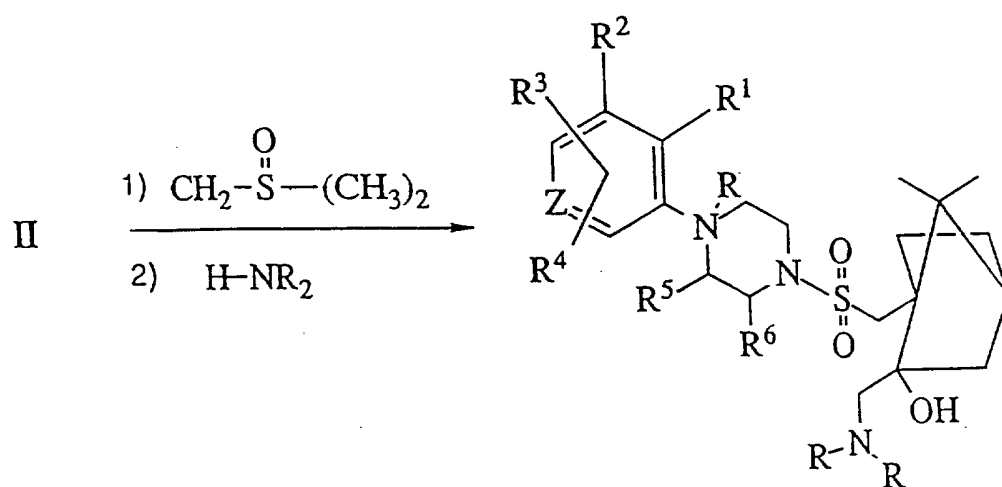
Labiausiai tinkami šio išradimo junginiai visi tie, kurie pateikti šiuose pavyzdžiuose. Tačiau šių junginių nereikia interpretuoti kaip sudarančių vienintelę vi-

sumą, kuri yra šis išradimas - bet kuri junginių ar jų dalių kombinacija gali sudaryti visumą. Tolesni pavyzdžiai iliustruoja šio išradimo junginių sintezės detales. Specialistams aišku, kad, siekiant susintetinti šiuos junginius, gali būti panaudotos žemiau pateiktų sintezės procedūrų ir sąlygų žinomos variacijos. Visos temperatūros nurodytos Celsijaus laipsniais, jei nenurodyta kitaip.

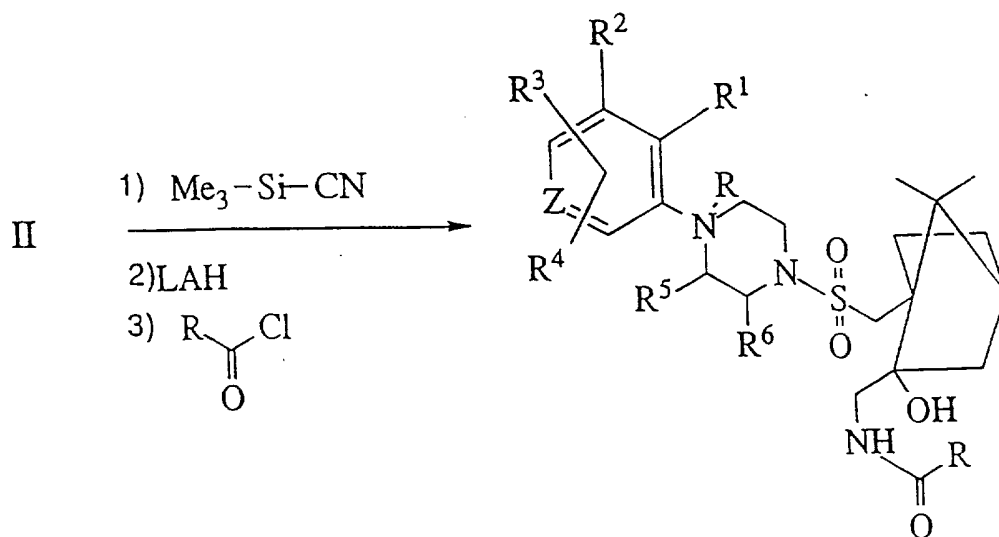
SCHEMA 1



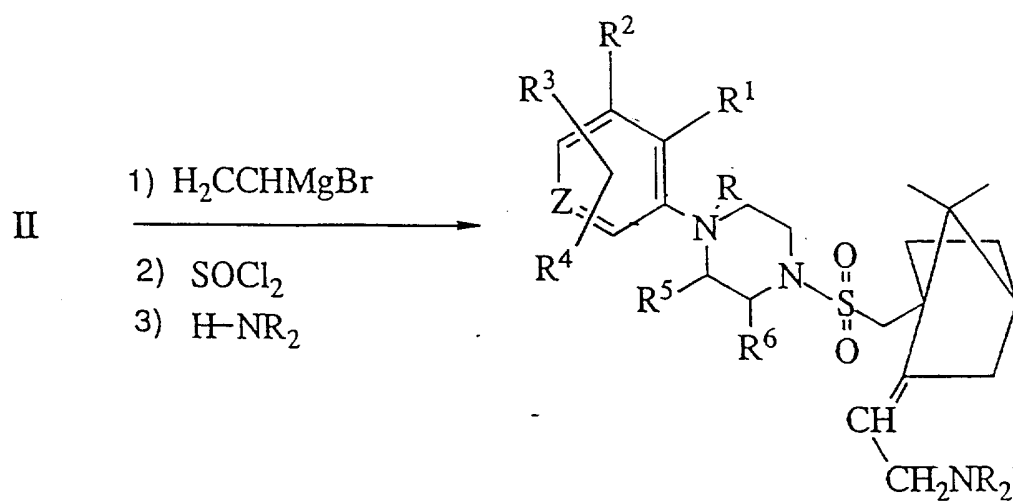
SCHEMA 2



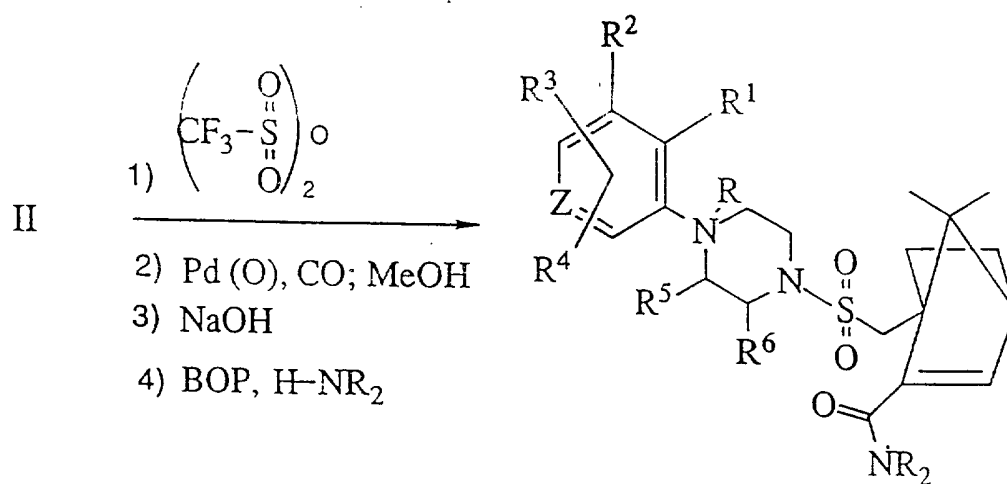
SCHEMA 3



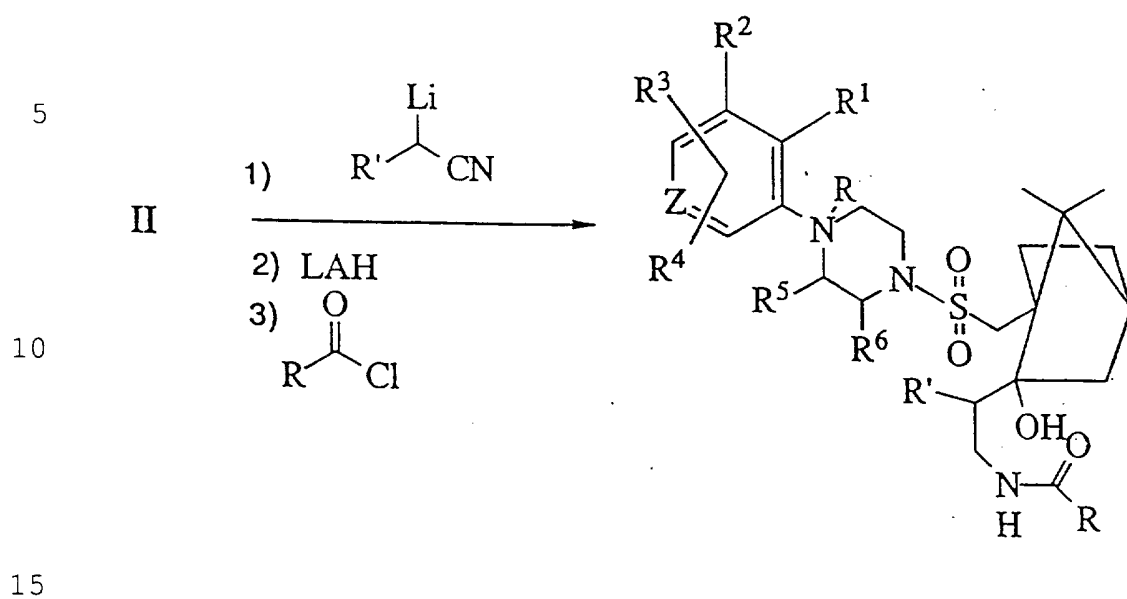
SCHEMA 4



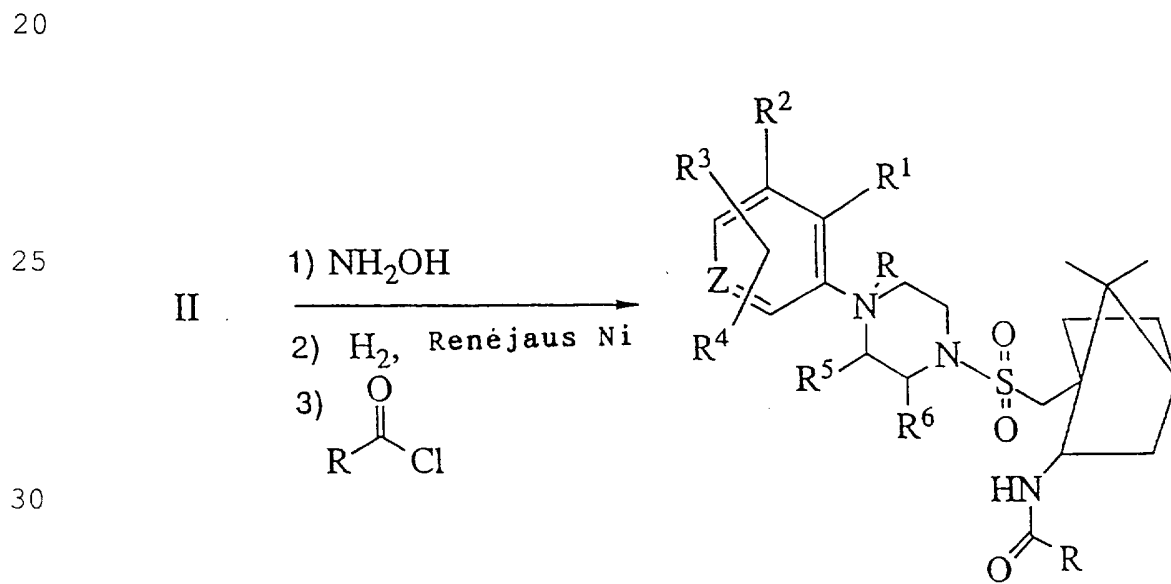
SCHEMA 5



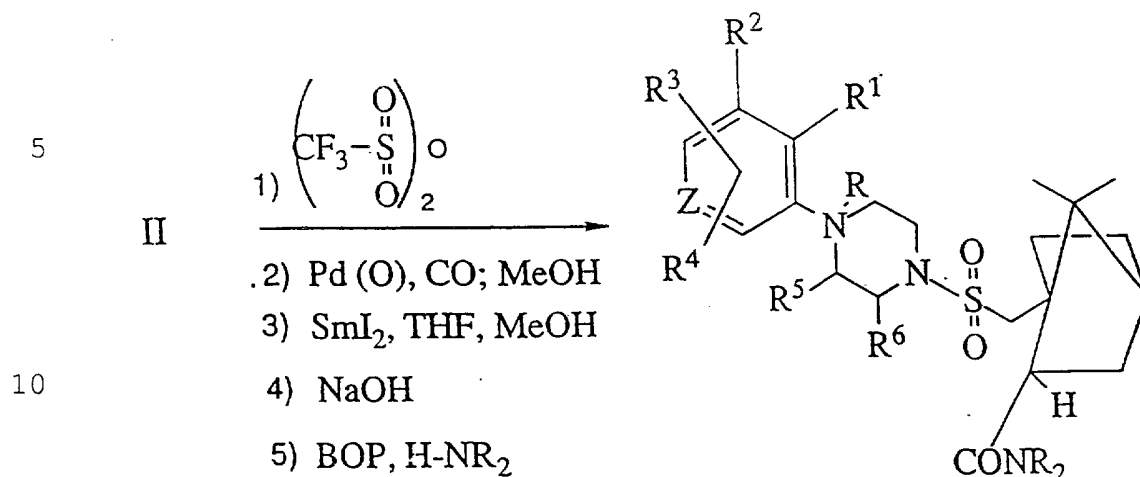
SCHEMA 6



SCHEMA 7



SCHEMA 8



Pavyzdžiuose naudojami tokie sutrumpinimai:

TEA = trietilaminas

20 DIEA = diizopropiletilaminas

BOP = benzotriazoliloksitris(dimetilamino)fosfonio
heksafluorofosfatas

THF = tetrahidrofuranas

DMF = dimetilformamidas

25 LAH = ličio aliuminio hidridas

TFA = trifluoracto rūgštis

HPLC metodas A = 15 min. tiesinis gradientas nuo 95:5
A:B iki 0:100 A:B

30

A - H₂O su 0.1% (tūrio) TFA

B - CH₃CN su 0.1% (tūrio) TFA

2.0 ml/min srovės greitis

12 cm C18 atvirkštinės fazės kolonėlė UV detekcija (215 nm)

35

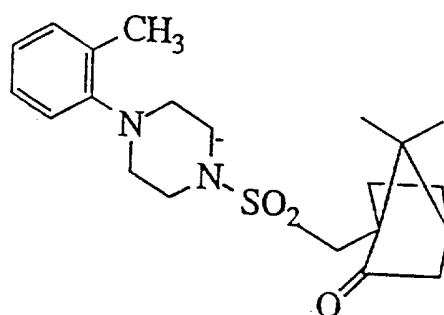
TLC (plonasluoksnė chromatografija) buvo atliekama ant 20 cm plokštelių, padengtų silikageliu (250 mikronų) iš Analtech.

5 PAVYZDYS 1

1-((7,7-Dimetil-2-okso-biciklo(2.2.1)heptan-1-il)metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazinas

10

15



I maišomą atšaldytą iki 0°C tirpalą, tirpalą, kuriame yra 1-(o-tolil)piperazino hidrochloridas (50.0 g, 235 mmol.) ir TEA (83 ml, 590 mmol) chloroformo (1000 ml), pridedama (+)-10-kamforsulfonilchlorido (65.5 g, 260 mmol). Tirpalas maišomas esant 0°C 1 valandą ir po to kambario temperatūroje 3 valandas. Tirpalas ekstrahuojamas 5%-iniu HCl (2 x 500 ml), vandeniu (500 ml) ir sočiu vandeniniu NaHCO₃ (2 x 500 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Gauta kieta medžiaga perkristalinama iš metanolio ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys. l. t. 112-114°C (69 g; 75%).

Analizė: (C₂₁H₃₀N₂O₃S)

Apskaičiuota: C, 64.57; H, 7.74; N, 7.17

Rasta: C, 64.52; H, 7.68; N, 6.99

35 TLC: R_f 0.49 (75:25 heksanas/etilo acetatas)

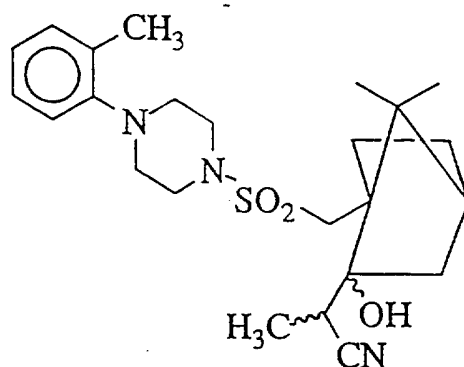
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 10.33 min

FAB MS: m/z 391 ($M^+ + H$)

1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$): d, 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.40 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.0 (m, 4H), 2.57 (m, 1H), 2.40 (dt, $J=14$ Hz, $J_t=3$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (d, $J=14$ Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.18 (s, 3H).

PAVYZDYS 2

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-(1-ciano)etil-biciklo(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metil-fenil)piperazinas



I maišomą atšaldytą iki $-78^\circ C$ tirpalą, kuriame yra diizopropilaminas (21.0 ml, 150 mmol), ir THF (350 ml), pridedama n-butillitis (60 ml, 2.5 M tirpalas heksane; 150 mmol). Tirpalas atšildomas iki $0^\circ C$ ir išlaikomas 15 minučių, po to atšaldomas iki $-78^\circ C$. Sulašinamas propionitrilo (10.1 ml; 141 mmol tirpalas THF (75 ml) ir gautas tirpalas maišomas, esant $-78^\circ C$, 45 minutes. Atšaldytas iki $-78^\circ C$ 1-((7,7,-dimetil-2-okso-biciklo(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazino (50.0 g; 128 mmol) tirpalas THF (350 ml) supilamas per lašinamąjį piltuvą ir gautas tirpalas maišomas 5 minutes, esant $-78^\circ C$. Pridedamas THF/vandens (100 ml) tirpalas 5:1 ir mišinys pašildomas iki kambario temperatūros. Mišinys praskiedžiamas etilo acetatu (500 ml) ir plaunamas 5% vandeniniu citrinos

rūgštis tirpalu (2 x 500 ml) ir druskos tirpalu (250 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, gaunama amorfinė masė. Pagrindinis izomeras TLC duomenimis gaunamas kristalinant iš eterio, l.t. 163-165°C.

Analizė: ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 64,69; H, 7.92; N, 9.43

Rasta: C, 64.72; H, 7.99; N, 9.35

TLC: R_f 0.31 (75:25 heksanas/etilo acetatas)

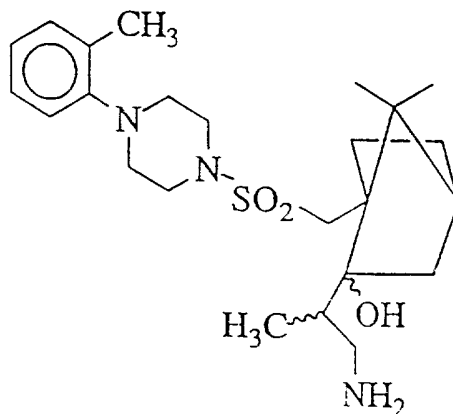
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 10.20 min

FAB MS : m/z 446 ($M^+ + H$)

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): d 7.19 (m, 2H), 3.70 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.38 (d, $J=15$ Hz, 1H), 2.75 (q, $J=\text{Hz}$, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 3H), 1.47 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J=12$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (m, 1H).

PAVYZDYS 3

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-amino)propil-biciklo(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazinas



I maišomą atšaldytą iki -78°C tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-(1-ciano)etil-biciklo(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazinas (25.0 g; 56.2 mmol) ir THF (350 ml),
5 sulašinama 1.0 M LAH tirpalas THF (170 ml; 170 mmol). Gautas tirpalas maišomas esant -78°C vieną valandą ir po to šildomas esant 0°C 3 valandas. Pridedama eterio (300 ml), po to lėtai sulašinama 5M NaOH tirpalas (35 ml). Gauta suspensija šildoma iki kambario temperatūros ir maišoma 1 valandą. Pridedama etilo acetatas (250 ml) ir maišoma dar 30 minučių. Kieta medžiaga pašalinama filtruojant per celitą ir plaunama EtOAc. Tirpiklis iš filtrato pašalinamas esant sumažintam slėgiui, gaunama amorfinė masė. Pavadinime
10 nurodytas junginys gaunamas perkristalinant iš metanolio, (17.2 g; 68%), l.t. $172-174^{\circ}\text{C}$.

Analizė: ($\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 64.11; H, 8.74; N, 9.35

20 Rasta: C, 64.09; H, 8.88; N, 9.31

TLC: R_f 0.50 (95:5:0.5 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.80 min

FAB MS : m/z 450 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

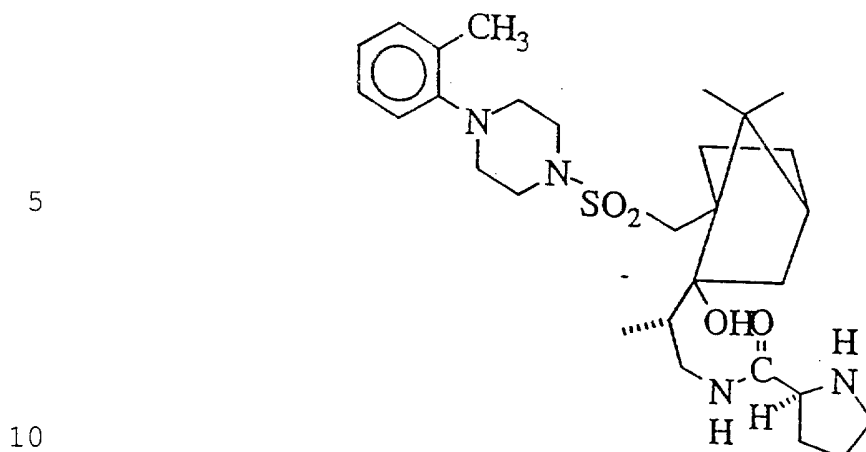
25 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.13(d, $J=6$ Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

PAVYZDYS 4

30

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(L-propil)-amino)propil-biciklo(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazinas

35



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-amino)propil-biciklo(2:2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazinas (2.0 g; 4.45 mmol) ir DMF (30 ml), pridedama Na-Fmoc-L-prolinas (1.58 g; 4.68 mmol), BOP (2.17 g; 4.90 mmol) ir DIEA (1.71 ml; 9.80 mmol). Po 16 valandų pridedamas dietilaminas (6 ml) ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Tirpikliai pašalinami esant sumažintam slėgiui ir liekana gryninama preparatyvinės HPLC metodu naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1% TFA. Gauta pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

25 Analizė: (C₂₉H₄₆N₄O₄S)

Apskaičiuota: C, 52.48; H, 6.50; N 7.56

Rasta: C, 52.46; H, 6.50; N, 7.69

1.7 TFA, 0.05 H₂O

TLC: R_f 0.45 (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)

30 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.60 min

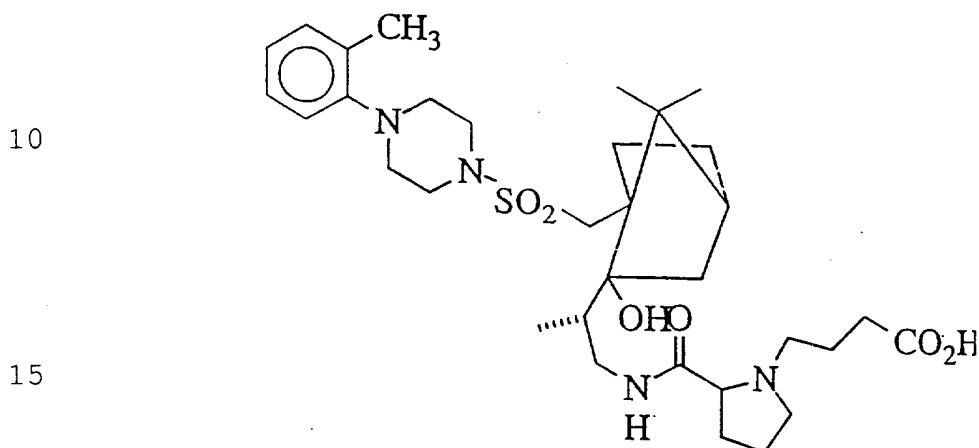
FAB MS : m/z 547 (M⁺ +H)

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (br t, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (d, J=7 Hz, 3H).

35

PAVYZDYS 5

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(L-n-
 (etoksikarbonil-propil)propil)amino)propil-biciklo-
 5 (2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfe-
 nil)piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-
 hidroksi-2-endo-2-(1-(L-prolil)-amino)propil-bicik-
 20 lo(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)pi-
 perazinas (1.5 gl; FW=679; 2.21 mmol) ir DMF (15 ml),
 pridama etil-4-brombutiratas (538 mg; 2.76 mmol) , ir
 DIEA (1.15 ml; 6.63 mmol). Po 72 valandų kambario
 temperatūroje, tirpiklis pašalinamas esant sumažintam
 25 slėgiui ir liekana gryninama preparatyvinės HPLC metodu
 naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1 %
 TFA. Gauta pavadinime nurodyto junginio TFA druska
 (liofilizuoti milteliai).

30 Analizė: (C₃₅H₅₆N₄O₆S)

Apskaičiuota: C, 51.99; H, 6.48; N, 6.17

Rasta: C, 52.01; H, 6.33; N, 6.17

2.1 TFA. 0.1 H₂O

TLC: R_f 0.40 (95:5 CHCl₃:MeOH)

35 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 10.23 min

FAB MS : m/z 661 ($M^+ + H$)

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): d 8.55 (m, 1H), 7.20 (m, 2H),
7.08 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.25 (t, $J=6$ Hz, 3H), 1.14
5 (s, 3H), 1.03 (persiklojantys s ir d, 6H).

Analizė: ($C_{35}H_{56}N_4O_6S$)

Apskaičiuota: C, 51.99; H, 6.48; N, 6.17

Rasta: C, 52.01; H, 6.33; N, 6.17

10 2.1 TFA, 0.1 H_2O

TLC: R_f 0.40 (95:5 $CHCl_3$:MeOH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 10.23 min

FAB MS : m/z : 661 ($M^+ + H$)

15 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): d 8.55 (m, 1H), 7.20 (m, 2H),
7.08 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.25 (t, $J=6$ Hz, 3H), 1.14 (s,
3H), 1.03 (persiklojantys s ir d, 6H).

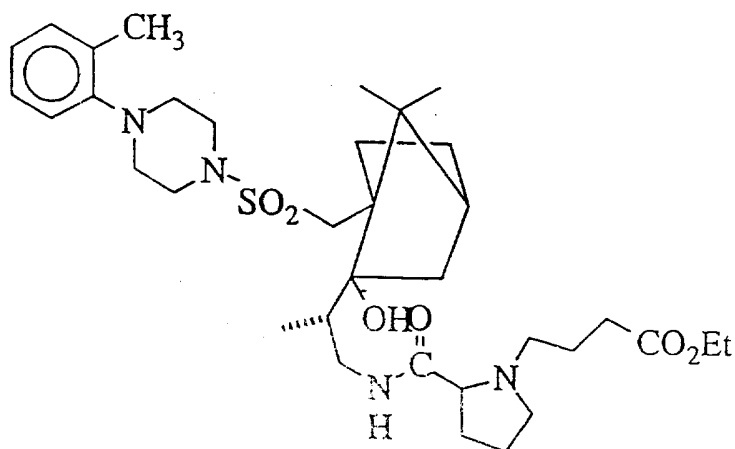
PAVYZDYS 6

20

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(1-n-3-kar-
boksipropil)-proil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-
1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazinas

25

30



35

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(L-n-etoksikarbonilpropil)propil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazinas (1.00 g; FW=909; 1.10 mmol) ir THF (15 ml), pridedama 1M NaOH tirpalas (1.0 ml; 4.0 mmol) kol tirpalo pH reikšmė 10 išlieka 1 valandą. Tirpalas parūgštinamas pridedant citrinos rūgštį ir tirpikliai pašalinami esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama dichlormetane (75 ml) ir plaunama vandeniu (3 x 25 ml), džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana liofilizuojama iš dioksano ir vandens mišinio ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balti milteliai).

15 Analizė: (C₃₃H₅₂N₄O₆S)

Apskaičiuota: C, 59.78; H, 8.25; N, 6.94

Rasta: C, 59.86; H, 7.98; N, 6.92

0.1 Na citratas, 1.65 dioksanas

TLC: R_f 0.35 (80:20:2 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

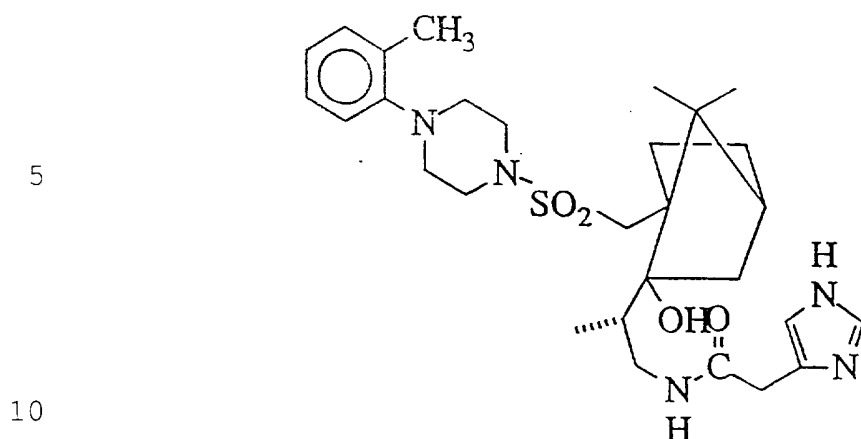
20 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.24 min

FAB MS : m/z 633 (M⁺ +H)

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (pl s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (d, J=6Hz. 6H)

PAVYZDYS 7

30 1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(4(5)-imidazolilacetil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-
hidroksi-2-endo-2-(1-amino)propil)-biciklo-(2.2.1)hep-
tan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas
15 (1.50 g; 3.34 mmol) ir DMF (15 ml), pridedama 4(5)-
imidazolacto rūgšties hidrochloridas (679 mg; 4.18 mmol),
BOP (1.85 g; 4.18 mmol) ir DIEA (2.18 ml; 12.5 mmol).
Po 16 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam
slėgiui. Liekana tirpinama EtOAc (100 ml) ir plaunama
20 sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2 x 50 ml) ir
vandeni (2 x 50 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO₄),
filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam
slėgiui. Liekana gryninama chromatografiškai per supre-
suoto silikagelio kolonėlę naudojant eliuentu 92:8:0.8
25 CHCl₃:MeOH:NH₄OH). Pavadinime nurodytas junginys kris-
talinamas iš EtOAc, l. t. 159-163°C.

Analizė: (C₂₉H₄₃N₅O₄S)

Apskaičiuota: C, 62.45; H, 7.77; N, 12.56

30 Rasta: C, 62.88; H, 7.68; N, 12.79

TLC: R_f 0.4 (90:10:1 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.72 min

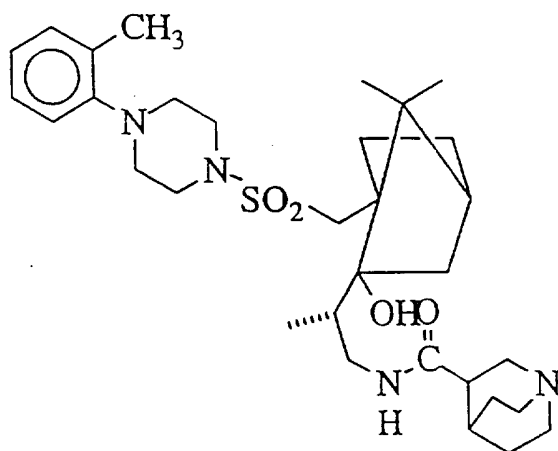
FAB MS : m/z 558 (M⁺ + H)

35 ¹H BMR (CDCl₃): δ 7.57 (s, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.0 (m,
2H), 6.88 (2, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.4 (m, 5H), 2.95 (m, 2H)

4H), 2.87 (d, J=15Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.71 (t, J=4Hz, 1H), 1.52 (d, J=13Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.97 (d, J=6Hz, 3H)

5 **PAVYZDYS 8**

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-chinukli-
din-3-il-karbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-
il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazinas



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-
hidroksi-2-endo-2-(1-amino)propil)-biciklo-(2.2.1)hep-
tan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas
25 (2.00 g; 4.45 mmol) ir DMF (50 ml), pridedama
chinuklidin-3-karboksilinės rūgšties hidrochloridas
(938 mg; 4.90 mmol), BOP (2.17 g; 4.90 mmol) ir DIEA
(2.56 ml; 14.7 mmol). Po 16 valandų tirpiklis pa-
šalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama
30 preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu naudojant
acetonitrilo ir vandens gradientą su 1% acto rūgštimi.
Gauta pavadinime nurodyto junginio acetatinė druska
(1:1 diastereomerų mišinys; liofilizuoti milteliai).

35 Analizė: (C₃₂H₅₀N₄O₄S)

Apskaičiuota: C, 60.39; H, 8.58; N, 8.39

Rasta: C, 60.41; H, 8.19; N, 8.58

0.8 CH₃CO₂H, 1.85 H₂O

TLC: R_f 0.65 (80:20:2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.68 min

FAB MS : m/z 587 (M⁺ +H)

5

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): d 7.19 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (persiklojantys s ir d, 6H)

10

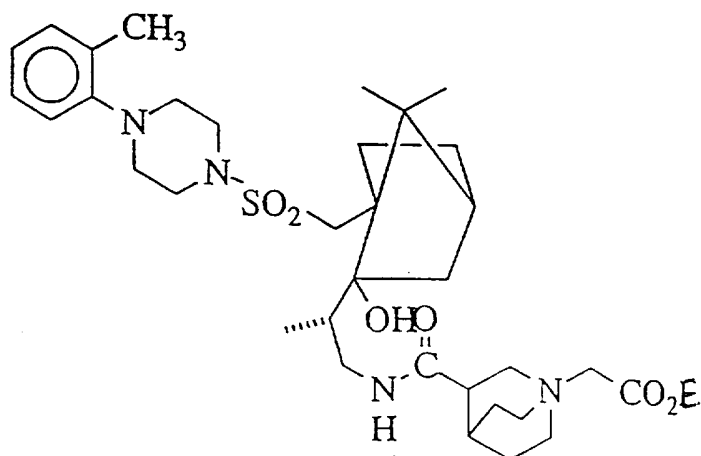
PAVYZDYS 9

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-(1-(1-karboksi-
metilchinuklidin-3-il-karbonil)amino)propil-biciklo-
(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-
15 piperazinas

15

20

25



30

35

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-chinuklidin-3-il-karbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazinas (1.50 g; EW=668; 2.25 mmol) ir DMF (30 ml), pridedama jodacto rūgštis (543 mg; 2.92 mmol) ir DIEA (0.43 ml; 2.48 mmol). Po 16 val TLC duomenimis pradinės medžiagos visiškai sureagavo. Tirkpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 1% acto

rūgštimi. Gautas pavadinime nurodytas junginys (1:1 diastereomerų mišinys; liofilizuoti milteliai).

Analizė: (C₃₄H₅₂N₄O₄S)

5 Apskaičiuota: C, 60.52; H, 8.18; N, 8.04

Rasta: C, 60.52; H, 7.98; N, 8.15

0.55 CH₃CO₂H, 0.95 H₂O

TLC: R_f 0.20 (80:10:2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.73 min

10 FAB MS: m/z 647 (M⁺ +H)

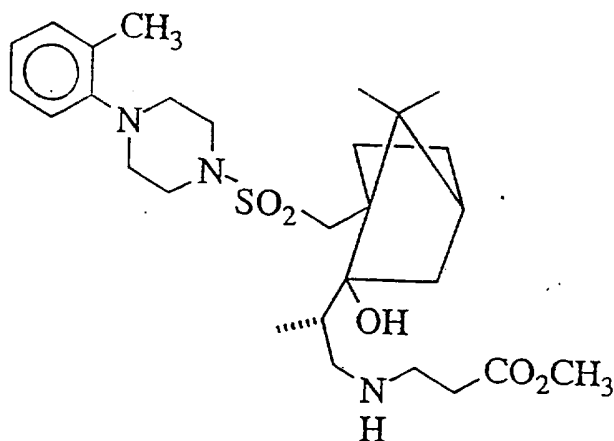
¹H BMR (TFA druska, 400 MHz, CDCl₃): d 7.46 (br s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (d, J=6Hz, 3H)

15

PAVYZDYS 10

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(2-metoksikarboniletilyl)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

20



25

30

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (100 mg; 0.22 mmol) ir DMF-MeOH 1:1 (3 ml), pridedama metilakrilatas (0.020 ml; 0.22 mmol). Po 16 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir lie-

35

kana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1% TFA. Gauta pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

5

Analizė: (C₂₈H₄₅N₃O₅S)

Apskaičiuotas: C, 53.05; H, 6.88; N, 6.06

Rasta: C, 53.01; H, 6.90; N, 6.01

1.3 TFA, 0.5 H₂O

10 TLC: R_f 0.35 (95:5) CHCl₃:MeOH)

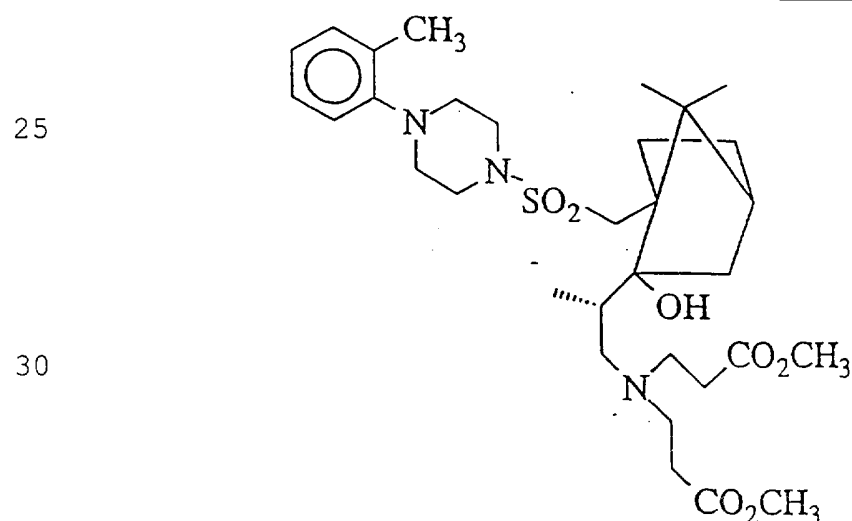
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.04 min

FAB MS : m/z 536 (M⁺ +H)

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): d, 7.20 (m, 2H), 7.03 (m, 2H),
15 3.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.19 (d, J=6Hz, 3H), 0.98
(s, 3H)

PAVYZDYS 11

20 1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-bis(2-metoksikarboniletil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

35

(100 mg; 0.22 mmol) ir DMF-MeOH 1:1 (3 ml), pridedama metilakrilatas (0.080 ml; 0.89 mmol). Po 16 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana gryninama chromatografijos metodu per supre-suotą silikagelį, naudojant eliuentu heksano ir etilo acetato 3:1 mišinį. Pavadinime nurodytas junginys gaunamas kaip amorfinė medžiaga iš heksano.

Analizė: (C₃₂H₅₁N₃O₇S)

Apskaičiuota: C, 61.81; H, 8.27; N, 6.76

Rasta: C, 61.55; H, 8.13; N, 6.55

TLC: R_f 0.40 (1:3 EtOAc:heksanas)

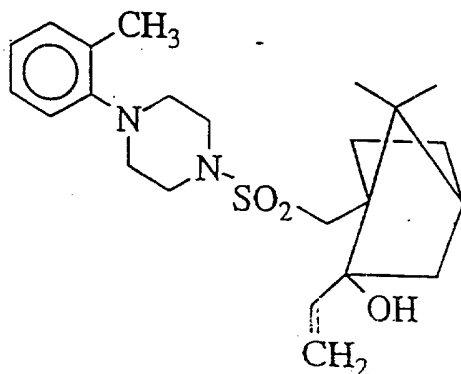
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.71 min

FAB MS :m/z 622 (M⁺ +H)

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.00 (persiklojantys a ir d, 6H)

PAVYZDYS 12

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-etenil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-pi-perazinas



I maišoma atšaldyta iki -78°C tirpala, kuriame yra 1M vinilmagnio chlorido tirpalas THF (25 ml; 25 mmol),

pridedama per lašinamąją piltuvą atšaldytas iki -78°C tirpalas 1-((7,7-dimetil-2-okso-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (5 mg; 12.8 mmol) ir THF (100 ml). Gautas tirpalas maišomas argono atmosferoje per naktį, leidžiant šaldymo voniai atšilti iki kambario temperatūros. Reakcija sustabdoma pridedant 2% vandeninės HCl (50 ml) ir mišinys išpilamas į etilo acetato ir vandens mišinį. Organinė fazė plaunama sočiu natrio bikarbonato ir druskos tirpalu, džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiškai per supresuoto silikagelio kolonėlę naudojant eliuentu heksano ir etilo acetato 4:1 mišinį. Pavadinime nurodytas junginys gaunamas kaip amorfinė medžiaga iš heksano.

Analizė: ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 65.82; H, 0.06 H_2O 8.19; N, 6.67

Rasta: C, 65.99; H, 8.42; N, 6.63

TLC: R_f 0.36 (1:5 EtOAc:heksanas)

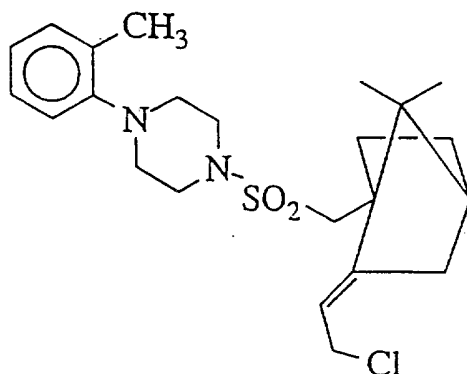
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 11.41 min

FAB MS : m/z 419 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.48 (dd, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

PAVYZDYS 13

1-((7,7-Dimetil-2-(2-chlor)etilidenbiciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



10

15

20

25

30

I maišomą atšaldytą iki 0°C tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-etenil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (2.90 g; 6.94 mmol) ir THF (100 ml), pridama trietilaminas (1.50 ml; 10.7 mmol) ir DMF (0.58 ml; 7.5 mmol). Sulašinama tionilo chloridas (0.66 ml; 9.1 mmol), gautas tirpalas maišomas 18 valandų, šaldymo voniai leidžiama atšilti iki kambario temperatūros. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana tirpinama etilo acetate (150 ml) ir plaunama 5%-ine vandenine HCl (75 ml), vandeniui (75 ml) ir vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (100 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiškai per supresuoto silikagelio kolonėlę naudojant eliuentą heksano ir etilo acetato 4:1 mišinį. Pavadinime nurodytas junginys gaunamas kaip amorfinė medžiaga iš heksano.

Analizė: (C₂₃H₃₃ClN₂O₂S)

Apskaičiuota: C, 65.82; H, 8.19; N, 6.67

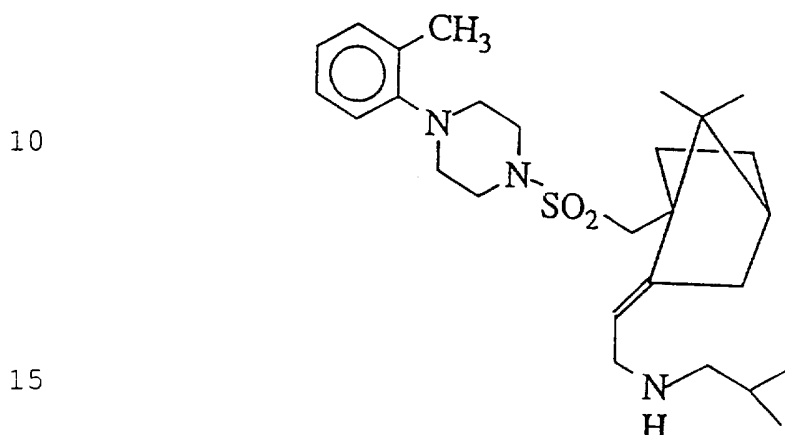
Rasta: C, 65.99; H, 8.94; N, 6.63

35

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 5.87 (m, 1H), 4.10 (ABX, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)

PAVYZDYS 14

1-((7,7-Dimetil-2-(2-izobutilamino)etilidenbiciklo-
(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-
5 piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-(2-
chlor)-etilidenbiciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfo-
20 nil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (200 mg; 0.46 mmol)
ir MeOH (2 ml), pridedama izobutilaminas (0.5 ml;
5 mmol). Maišoma 18 valandų, tirpiklis pašalinamas
esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama prepara-
tyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu naudojant ace-
25 tonitrilo ir vandens gradientą su 0.1% TFA. Gauta pa-
vadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti
milteliai).

Analizė: (C₂₇H₄₁N₃O₂S)

30 TLC: R_f 0.30 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

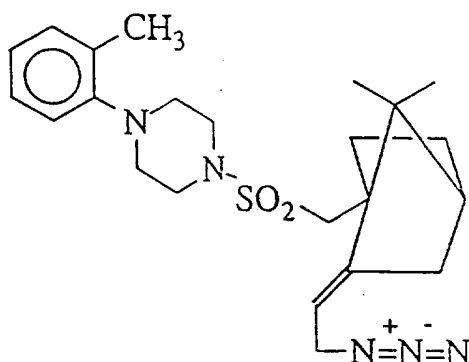
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.78 min

FAB MS : m/z 474 (M⁺ +H)

¹H BMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.20 (m, 3H), 7.03 (t, 1H),
35 5.78 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.13 (d, J=7Hz, 6H), 1.12
(s, 3H), 0.88 (s, 3H)

PAVYZDYS 15

1-((7,7-Dimetil-2-(2-azido)etiliden-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2)2-chlor)-etilidenbiciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (2.58 g; 8.19 mmol), DMSO (50 ml) ir THF (45 ml), pridedama natrio azido (5.3; 82 mmol) tirpalas vandenyje (20 ml). Po 24 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana suspenduojama metileno chloride (100 ml) ir plaunama vandeniu (3 x 50 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, gaunama kieta medžiaga.

Analizė: ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$) 0.06 H_2O

Apskaičiuota: C, 62.27; H, 7.50; N, 15.79

Rasta: C, 62.41; H, 7.54; N, 15.60

TLC: R_f 0.75 (70:30 heksanas:EtOAc)

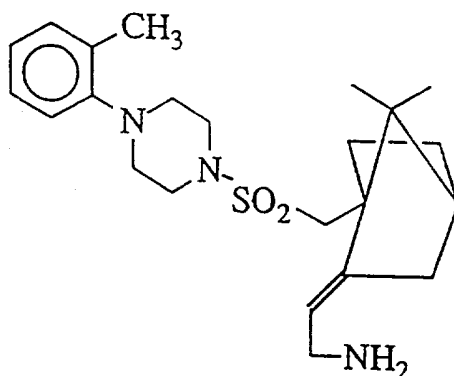
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 12.50 min

FAB MS : m/z 444 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 5.79 (m, 1H), 3.78 (ABX, 2H), 2.32 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)

PAVYZDYS 16

1-((7,7-Dimetil-2-(2-amino)etiliden-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-(2-azido)etiliden-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (3.85 g; 8.69 mmol) ir THF (150 ml) bei vanduo (3 ml), pridedama trifenilfosfinas (2.50 g; 9.56 mmol). Po 14 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama etilo acetate (150 ml) ir ekstrahuojama 5%-ine druskos rūgštimi (3 x 75 ml). Sujungti rūgštiniai ekstraktai plaunami etilo acetatu (50 ml) ir šarminami pridedant kietą natrio hidroksidą iki pH 12. Vandeninė fazė ekstrahuojama chloroformu (3 x 50 ml) ir sujungti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO_4), filtruojami ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiškai per supresuoto silikagelio kolonėlę naudojant gradientinę eliuaciją kai eliuentas yra chloroformas-metanolis nuo 99:1 iki 85:15. Gaunama pavadinime nurodytas junginys (kieta medžiaga).

Analizė: $(\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}) \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$

Apskaičiuota: C, 64.75; H, 8.51; N, 9.85

Rasta: C, 64.59; H, 7.51; N, 9.71

TLC: R_f 0.56 (95:5:0.5 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 10.38 min

FAB MS : m/z 418 ($M^+ + H$)

5

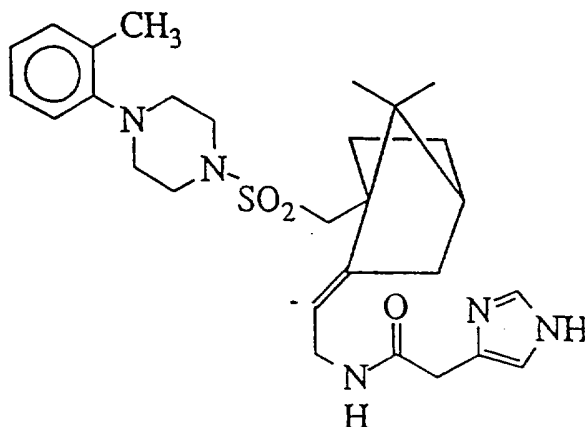
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.16 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.61 (m, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.26 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.18 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 1.97 (m, 4H), 2.92 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.7-1.8 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.25 (m, 1H) 0.99 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

10

PAVYZDYS 17

1-((7,7-Dimetil-2-(2-(4-(5)-imidazolilacetilamino)etilidenbiciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

15



20

25

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-
30 -hidroksi-(2-amino)etiliden-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-
metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (0.20 g;
0.48 mmol) ir DMF ((5 ml), pridedama BOP (265 mg;
0.60 mmol), 4-imidazolacto rūgšties hidrochloridas
(115 mg; 0.72 mmol) ir DIEA (0.38 ml; 2.2 mmol). Po 14
35 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui,
liekana suspenduojama etilo acetate (50 ml) ir plaunama
natrio bikarbonato tirpalu (3 x 25 ml) bei vandeniu

(2 x 25 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1% TFA. Gauta pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

Analizė: ($\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$); 0.5 H_2O ; 1.7 TFA;

Apskaičiuota: C, 50.38; H, 5.55; N, 9.18

10 Rasta: C, 50.40; H, 5.55; N, 9.40

TLC: R_f 0.42 (95:5:0.5 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.76 min

FAB MS : m/z 526 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

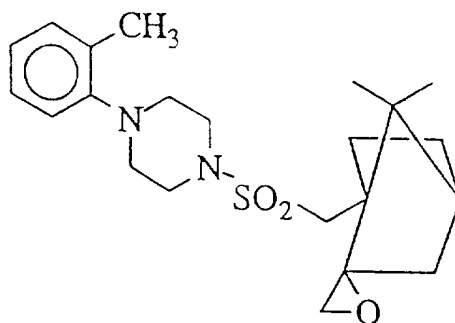
15 ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H), 7.58 (br.m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 5.57 (br t, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

PAVYZDYS 18

20

1-((7,7-Dimetil-2-spiro-epoksi-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

25



30

Į maišomą atšaldytą iki -78°C suspensiją, kurioje yra trimetilsulfoksonio jodidas (6.78 g; 30.8 mmol) ir THF (100 ml), pridėjama n-butillitis (11.1 ml, 2.5 mM).

tirpalas heksane; 27.7 mmol). Po 4 valandų 0°C pridamas 1-((7,7-dimetil-2-okso-biciklo(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazino (8.0 g; 20.5 mmol) tirpalas THF (50 ml). Gautas tirpalas maišomas, esant 0°C 2 valandas, po to kambario temperatūroje 18 valandų. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana tirpinama etilo acetate (150 ml) ir plaunama vandeniu (2 x 50 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Gauta kieta medžiaga perkristalinama iš eterio ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys, l.t. 131-133°C (baltos adatos).

Analizė: (C₂₂H₃₂N₂O₂S)

Apskaičiuota: C, 65.31; H, 7.97; N, 6.92

Rasta: C, 65.09; H, 7.99; N, 6.86

0.5 H₂O

TLC: R_f 0.62 (4:1 heksanas/etilo acetatas)

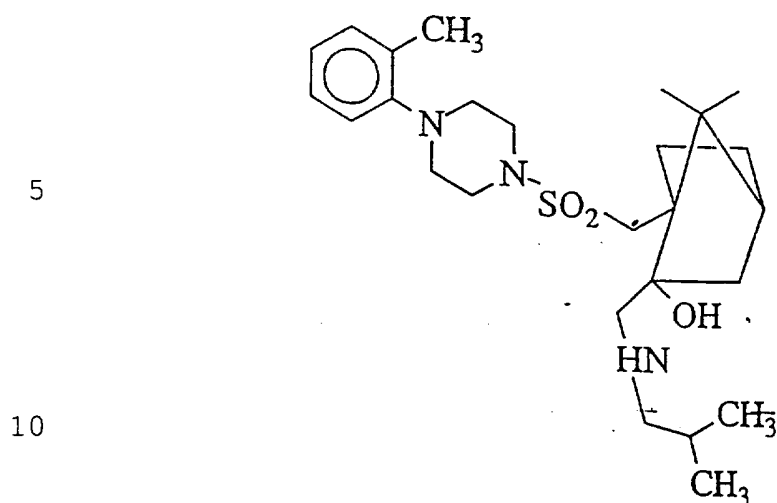
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 11.50 min

FAB MS: m/z 405 (M⁺ +H)

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): d, 7.20 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 3.20 (d, J=5.4 Hz, 1H), 2.70 (d, J=5.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

PAVYZDYS 19

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-izobutilaminmetilbiciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-spiro-
epoksi-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-
15 metilfenil)-piperazinas (200 mg; 0.495 mmol) ir MeOH
(3 ml), pridedama izobutilaminas (0.5 ml, 5 mmol). Mai-
šoma 18 valandų, po to tirpiklis pašalinamas esant su-
mažintam slėgiui, liekana gryninama chromatografiškai
per supresuoto silikagelio kolonėlę naudojant eliuentu
20 mišinį, kuriame yra chloroformas-metanolis-NH₄OH san-
tykiu 98:2:0.2. Produktas ištirpinamas metanolyje ir į
tirpalą pridedama keli lašai 5%-inės HCl. Tirpiklis pa-
šalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana ištrinama
su eteriu. Gaunamas pavadinime nurodyto junginio hid-
25 rochloridas (balti milteliai).

Analizė: (C₂₆H₄₃N₃O₃S)

Apskaičiuota: C, 57.00; H, 8.76; N, 7.67

Rasta: C, 57.03; H, 8.84; N, 7.61

30 1.0 HCl, 1.8 H₂O

TLC (laisva bazė): R_f 0.20 (3:1 heksanas/etilo acetatas)

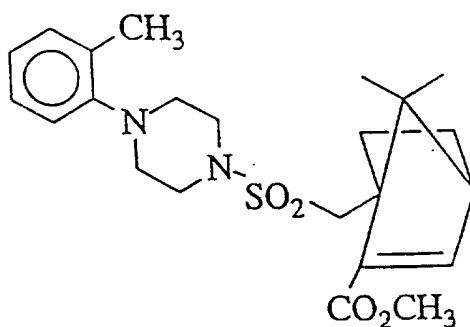
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.54 min

FAB MS : m/z 478 (M⁺ + H)

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): d, 7.20 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (du dubletai, 6H)

5 PAVYZDYS 20

1-((7,7-Dimetil-2-metoksikarbonil-biciklo-(2.2.1)hept-2-en-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą atšaldytą iki 0°C tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-okso-biciklo(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)piperazinas (10.0 g; 25.6 mmol) ir dichlormetanas (500 ml), pridedama 2.6-di-t-butil-4-metilpiridinas (7.8 g; 38 mmol) ir trifluormetansulfoninė rūgšties anhidridas (5.4 ml; 32 mmol). Šaldymo vonia pašalinama ir maišoma 18 valandų. Mišinys filtruojamas ir filtratas plaunamas 5%-ine HCl (2 x 100 ml), vandeniu (100 ml) ir vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (2 x 100 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - heksano ir etilo acetato mišinį (9:1). Produktas, enolio triflatas, gaunamas kaip balta amorfinė medžiaga ir naudojamas be gryninimo tolesnėje taidijoje. I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-trifluormetansulfoniloksi-biciklo(2.2.1)hepten-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (10.5 g;

20.1 mmol) ir DMF-MeOH mišinys 1:1 (150 ml), pridedama trietilaminas (5.9 ml; 43 mmol), trifenilfosfinas (317 mg; 1.21 mmol) ir paladžio (II) acetatas (135 mg; 0.603 mmol). Per tirpalą 15 minučių leidžiamas anglies monoksidas ir
 5 reakcijos mišinys laikomas CO atmosferoje 18 valandų. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - heksano ir etilo acetato mišinį 9:1. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys - balta amorfinė medžiaga,
 10 perkristalinius iš heksano.

Analizė: (C₂₃H₃₂N₂O₄S)

Apskaičiuota: C, 62.14; H, 7.50; N, 6.30

15 Rasta: C, 61.65; H, 7.17; N, 6.12

0.67 H₂O

TLC : R_f 0.36 (1:5 etilo acetatas/heksanas)

HPLC (metodas A); išėjimo laikas 11.34 min

FAB MS : m/z 433 (M⁺ +H)

20

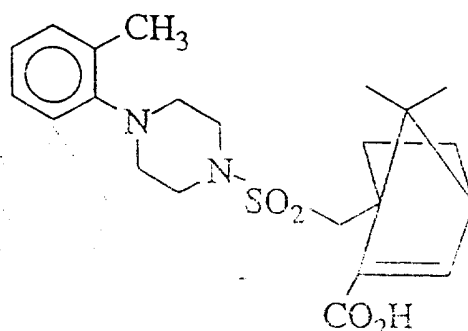
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.88 (d, J=3Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)

25

PAVYZDYS 21

1-((7,7-Dimetil-2-karboksi-biciklo-(2.2.1)hept-2-en-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

30



35

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-metoksikarbonil-biciklo-(2.2.1)hept-2-en-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (1.0 g; 2.3 mmol) ir MeOH (10 ml) pridedama vandeninio KOH 4M tirpalo (2.0 ml; 8.0 mmol). Po 18 valandų reakcijos mišinio pH koreguojamas iki 1 su 5%-ine HCl ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama chloroforme (50 ml) ir plaunama vandeniu (25 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Gaunamas pavadinime nurodyto junginio hidrochloridas - balta amorfinė medžiaga.

Analizė: ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 57.51; H, 6.91; N, 6.10

Rasta: C, 57.40; H, 6.87; N, 6.01

1.0 HCl, 0.25 H_2O

TLC : R_f 0.59 (92:8:0.1 CHCl_3 :MeOH:HOAc)

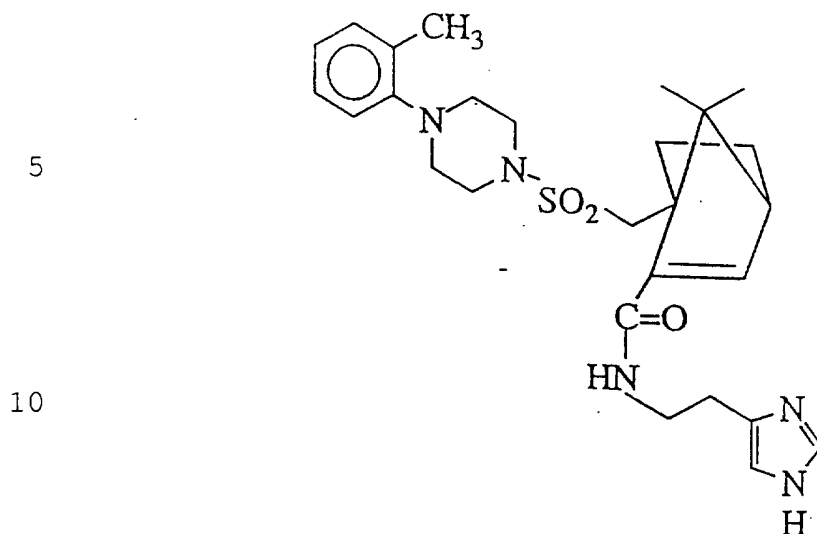
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.77 min

FAB MS : m/z 419 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

^1H BMR (400 MHz, CD_3OD): d 7.30 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 6.89 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)

PAVYZDYS 22

1-((7,7-Dimetil-2-(4-imidazolil)etilaminokarbonil-biciklo-(2.2.1)hept-2-en-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-kar-
 15 boksi-biciklo-(2.2.1)hept-2-en-1-il)metansulfonyl)-4-
 (2-metilfenil)-piperazinas (100 mg; FW=460; 0.22 mmol)
 ir DMF (5 ml), pridedama histamino (30 mg; 0.27 mmol),
 BOP (115 mg; 0.25 mmol) ir DIEA (0.12 ml; 0.69 mmol).
 Po 18 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam
 20 slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC at-
 virkštinės fazės metodu naudojant acetonitrilo ir van-
 dens gradientą su 0.1 % TFA. Gauta pavadinime nurodyto
 junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

25 Analizė: (C₂₇H₃₇N₅O₃S)

Apskaičiuota: C, 49.35; H, 5.31; N, 9.22

Rasta: C, 49.25; H, 5.39; N, 9.20

2.1 TFA, 0.45 H₂O

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.16 min

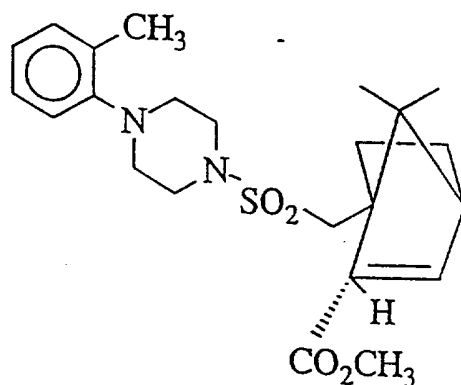
30 FAB MS : m/z 512 (M⁺ +H)

¹H BMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.80 (s, 1H), 7.18 (m, 2H),
 7.05 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.41 (d, J=3Hz, 1H), 2.31
 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

35

PAVYZDYS 23

1-((7,7-Dimetil-2-endo-metoksikarbonil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Į maišomą atšaldytą iki -78°C tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-metoksikarbonil-biciklo-(2.2.1)hept-2-en-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (3.0 g; 6.9 mmol) ir THF bei MeOH mišinys (2:1, 50 ml), pridedama 0.1M samario (II) jodido tirpalas THF (250.0 ml; 25 mmol). Po 1 valandos reakcijos mišinys pašildomas iki kambario temperatūros ir maišomas dar 1 valandą. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana išpilama į etilo acetato (100 ml) ir vandens mišinį (50 ml). Sluoksniai atskiriami, organinė fazė plaunama vandeniu (50 ml), džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir nugarinama iki sausumo esant sumažintam slėgiui. ^1H BMR duomenimis gaunamas produktas yra endo-egzo mišinys 6:1. Pagrindinis izomeras, turintis mažesnę R_f (endo), gryninamas chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant gradientinę eliuciją - heksano ir etilo acetato mišinį nuo 98:2 iki 95:5, bei kristalinant iš etilo acetato. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (baltos adatos, l.t. $156-158^{\circ}\text{C}$).

Analizė: ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 63.31; H, 7.83; N, 6.43

Rasta: C, 63.56; H, 7.89; N, 6.45

TLC : R_f 0.44 (1:5 etilo acetatas/heksanas)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 11.75 min

FAB MS : m/z 435 ($M^+ + H$)

5

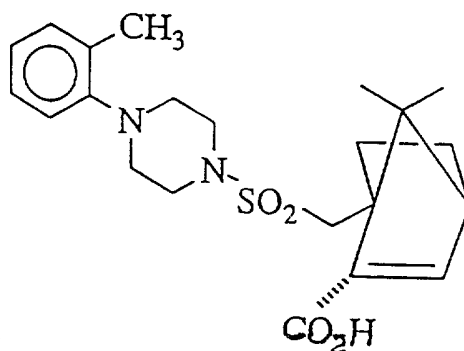
1H BMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.29 (ddd, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

10

PAVYZDYS 24

1-((7,7-Dimetil-2-endo-karboksi-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

15



20

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
 25 metoksikarbonil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfo-
 nil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (1.0 g; 2.3 mmol) ir
 THF (10 ml), pridedama 4M vandeninis NaOH (1.5 ml;
 6.0 mmol) tirpalas. Reakcijos mišinys virinamas 72 va-
 landas, atšaldomas ir pH koreguojama iki 1 pridedant
 30 5%-inę HCl. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slė-
 giui, liekana išpilama į chloroformo ir vandens mišinį.
 Organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu, džiovinama
 ($MgSO_4$), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant
 sumažintam slėgiui. Pavadinime nurodytas junginys gry-
 35 ninamas preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu
 naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1%

TFA. Gautas pavadinime nurodytas junginys (liofilizuoti milteliai).

Analizė: (C₂₂H₃₂N₂O₄S)

5 Apskaičiuota: C, 51.92; H, 5.99; N, 4.94

Rasta: C, 51.92; H, 5.95; N, 5.17

1.25 TFA, 0.2 H₂O

TLC : R_f 0.22 (95:5:0.5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)

HPLC (metodas A:) išėjimo laikas 10.67 min

10 FAB MS : m/z 421 (M⁺ +H)

¹H BMR (300 MHz, CD₃OD): d 7.18 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)

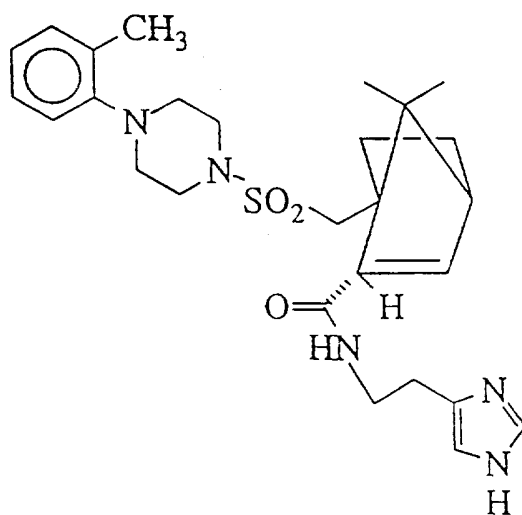
15 **PAVYZDYS 25**

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(4-imidazolil)etilaminokarbonil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metil-fenil)-piperazinas

20

25

30



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-karboksi-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (100 mg; 0.238 mmol) ir DMF (5 ml), pridedamas histaminas (35 mg; 0.32 mmol), BOP (142 mg; 0.321 mmol) ir DIEA (0.13 ml; 0.75 mmol). Po

18 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1% TFA. Gauta pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

Analizė: (C₂₇H₃₉N₅O₃S)

Apskaičiuota: C, 46.66; H, 5.58; N, 8.58

Rasta: C, 46.63; H, 5.23; N, 8.97

2.35 TFA, 1.9 H₂O

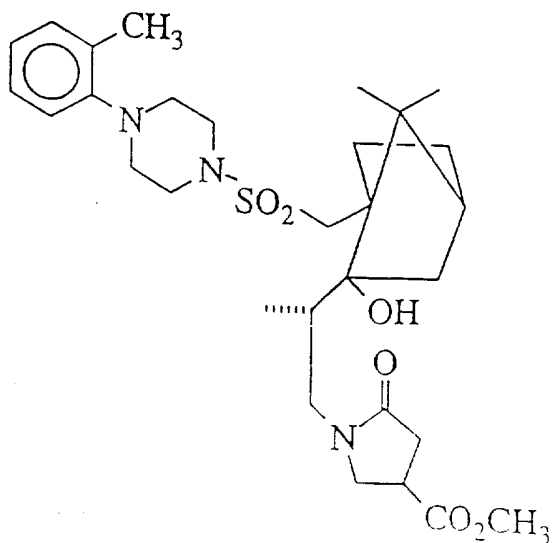
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.99 min

FAB MS : m/z 514 (M⁺ +H)

¹H BMR (300 MHz, CD₃OD): d 8.80 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.41 (d, J=3Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

PAVYZDYS 26

Du 1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(3-metoksikarbonil)-2-pirolidinon-1-il)biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazino izomerai



Į maišomą atšaldytą iki -78°C tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-amino)propilbiciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (250 mg; 0.557 mmol) ir metanolis (3 ml), pridedama dimetilitakonatas (200 mg; 1.27 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 18 valandų. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - heksano ir etilo acetato mišinį 35:65. Gauti produktai yra balta amorfinė medžiaga.

Izomeras 1:

Analizė: ($\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 62.58; H, 7.88; N, 7.30

Rasta: C, 62.58; H, 8.03; N, 6.95

TLC: R_f 0.34 (35:65 heksanas/etilo acetatas)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 10.23 min

FAB MS : m/z 576 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.18 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H)

Izomeras 2:

Analizė: ($\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 62.58; H, 7.88; N, 7.30

Rasta: C, 62.43; H, 8.07; N, 6.95

TLC : R_f 0.23 (35:65 heksanas/etilo acetatas)

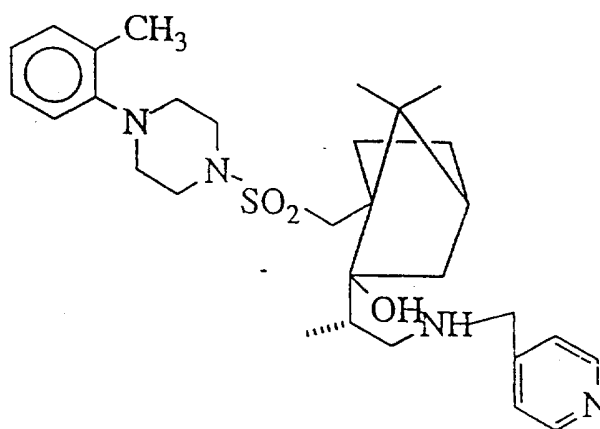
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 10.24 min

FAB MS : m/z 576 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): d 7.20 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) 1.15 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H)

5 PAVYZDYS 27

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(4-piridinil)-metilamino)-propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (50 mg; 0.11 mmol) ir DMF (2 ml), pridedama 4-chlor-metilpiridino hidrokloridas (18 mg; 0.11 mmol) ir kalio karbonatas (50 mg; 0.36 mmol). Reakcijos mišinys šildomas 18 valandų, esant 80°C . Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1% TFA. Gauta pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

Analizė: $(\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2\text{S})$

Apskaičiuota: C, 52.07; H, 5.89; N, 7.06

Rasta: C, 52.06; H, 5.86; N, 7.20

2.2 TFA, 0.1 H₂O

TLC : R_f 0.36 (95:5:0.5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.15 min

FAB MS : m/z 541 (M⁺ +H)

5

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (br s, 2H), 7.85 (br s, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 4.27 (AB kvartetas, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.95 (persiklojantys s ir d, 6H)

10

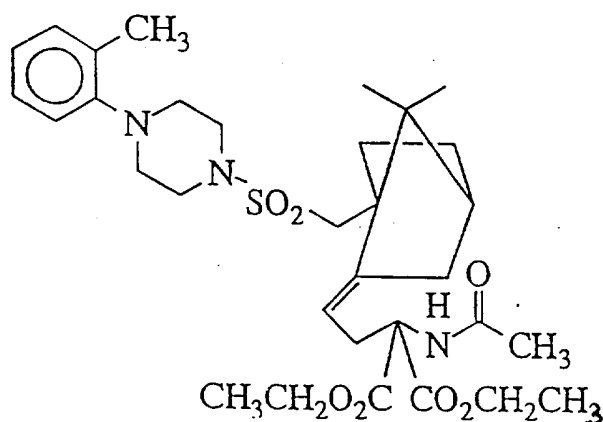
PAVYZDYS 28

15

1-((7,7,-Dimetil-2-(3-acetamido-3,3'-di(etoksikarbonil))-propilidin-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

20

25



30

35

Į maišomą tirpalą, kuriame yra dietilacetamidomalonatas (0.69 g; 3.2 mmol) ir DMF (20 ml), pridedama NaH (125 mg; 60% dispersija mineralinėje alyvoje; 3.13 mmol). Po 30 minučių pridedama 1-((7,7-dimetil-2-(2-chlor)-etilidin-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metil-fenil)-piperazinas (0.35 g; 0.80 mmol) ir mišinys šildomas iki 50 °C 3 valandas. Reakcijos mišinys atšaldomas ir pridedama acto rūgštis (1.5 ml). Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana tirpinama etilo acetate (75 ml) ir plaunama vandeniu (3 x 25 ml).

Organinė fazė džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - hek-
 5 sano ir etilo acetato mišinį 2:1. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga).

Analizė: ($\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 62.32; H, 7.51; N, 6.81

10 Rasta: C, 61.96; H, 7.71; N, 6.55

TLC : R_f 0.36 (95:5:0.5 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 11.54 min

FAB MS : m/z 618 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

15 ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): d 7.20 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.38 (br t, 1H), 4.22 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.24 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)

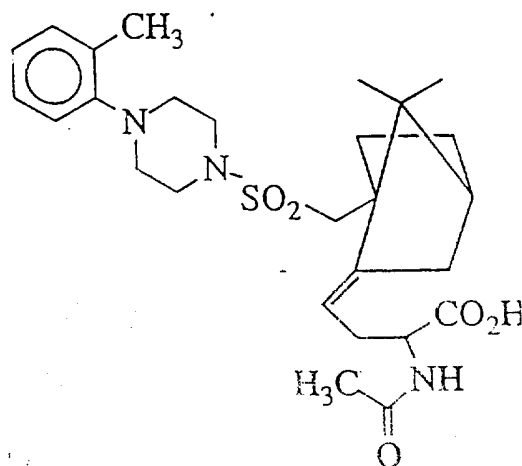
20 **PAVYZDYS 29**

1-((7,7-Dimetil-2-(3-acetamido-3-karboksi)propiliden-
 biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metil-
 fenil)-piperazinas

25

30

35



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-(3-acetamido-3',3'-di(etoksikarbonil)propiliden-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (0.10 g; 0.16 mmol) ir etanolis (2 ml),
 5 pridedama 2M NaOH tirpalas (0.30 ml; 0.60 mmol) ir mišinys virinamas 6 valandas. Mišinys atšaldomas ir pH privedama iki 2 naudojant 5% vandeninę HCl. Mišinys virinamas 1 valandą. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana gryninama preparatyvinės HPLC
 10 atvirkštinės fazės metodu naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1% TFA. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (diastereomerų mišinys 1:1, liofilizuoti milteliai).

15 Analizė: (C₂₇H₃₉N₃O₅S)

Apskaičiuota: C, 54.37; H, 6.53; N, 6.56

Rasta: C, 54.26; H, 6.41; N, 6.59

1.0 TFA, 0.5 H₂O

TLC : R_f 0.39 (92:8:0.1 CHCl₃/MeOH/HOAc)

20 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.62 min

FAB MS : m/z 518 (M⁺ +H)

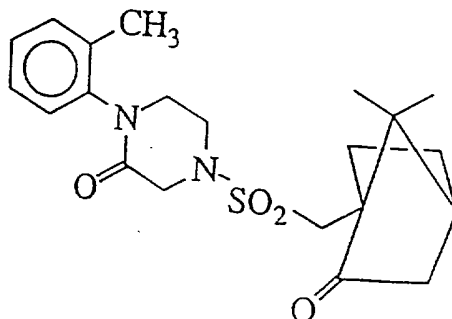
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (m, 4H), 7.13 (m, 4H),
 6.52 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.40 (m, 1H),
 25 4.67 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H),
 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)

PAVYZDYS 30

30 1-((7,7-Dimetil-2-okso-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-3-piperazinonas

5

10



15

20

25

30

Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-t-butiloksidikarbonil-4-(2-metilfenil)-3-piperazinonas (0.25 g; 0.86 mmol) ir dichlormetanas (3 ml), pridedama TFA (1 ml). Po 1 valandos tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, o liekana tirpinama chloroforme ir kelis kartus nugarinama, siekiant pašalinti TFA perteklių. Liekana tirpinama chloroforme (5 ml) ir pridedama į maišomą tirpalą, kuriame yra 10-kamforsulfonilo chloridas (376 mg; 1.50 mmol) ir trietilaminas (0.38 ml; 2.7 mmol). Po 12 valandų mišinys praskiedžiamas chloroformu (25 ml) ir ekstrahuojamas 5% vandenine HCl (25 ml), vandeniu (25 ml) ir vandeniniu NaHCO₃ (25 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - heksano ir etilo acetato mišinį 2:1. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga iš eterio ir heksano mišinio).

Analizė: (C₂₁H₂₈N₂O₄S)

Apskaičiuota: C, 62.35; H, 6.98; N, 6.93

Rasta: C, 61.78; H, 6.98; N, 6.82

TLC : R_f 0.30 (1:1 heksanas etilo acetatas)

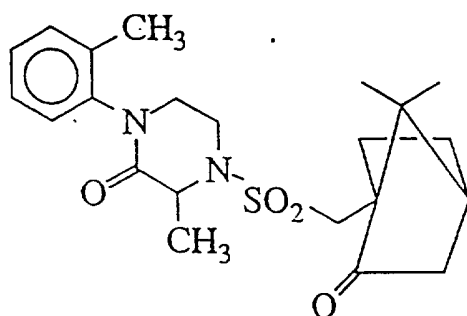
35

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.15 min

FAB MS : m/z 405 (M⁺ +H)

PAVYZDYS 31

1-((7,7-Dimetil-2-okso-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-2-metil-3-piperazinonas



Į maišomą, atšaldytą iki -78°C tirpalą, kuriame yra LDA
(2.0 mmol) ir THF (15 ml), pridedama atšaldytas iki
 -78°C 1-t-butiloksikarbonil-4-(2-metilfenil)-3-piperazi-
nono (0.50 g; 1.7 mmol) tirpalas THF (5 ml). Tirpalas
maišomas 1 valandą, po to pridedama jodmetano (0.125 ml;
2.0 mmol). Reakcijos mišinys maišomas esant -78°C 30 mi-
nučių, po to šaldymo vonia pašalinama ir mišinys mai-
šomas 3 valandas kambario temperatūroje. Pridedama van-
dens (10 ml) ir etilo acetato (50 ml). Organinis sluoks-
nis atskiriamas ir plaunamas vandeniu (25 ml) ir drus-
kos tirpalu (25 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO_4),
filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam
slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu lei-
džiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant
eliuentą - heksano ir etilo acetato mišinį 85:15. Me-
tilinto produkto $R_f = 0.47$ (70:30 heksanas-etilo aceta-
tas). o HPLC išėjimo laikas 8.32 minutės (metodas A).
Produktas (0.40 g; 1.3 mmol) tirpinamas chloroforme (3 ml)
ir pridedama TFA (1 ml). Po dviejų valandų mišinys pra-
skiedžiamas chloroformu (50 ml) ir ekstrahuojamas van-
deniniu NaHCO_3 (3x25 ml) tirpalu. Organinė fazė džio-
vinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas
esant sumažintam slėgiui. Gaunama alyva (HPLC išėjimo
laikas 2.95 minutės (metodas A)). Liekana tirpinama

chloroforme (20 ml) ir į maišomą tirpalą pridedama 10-kamforsulfonilo chlorido (0.41 g; 1.6 mmol) ir trietil-amino (0.28 ml; 2.0 mmol). Po 12 valandų mišinys ekstrahuojamas chloroformu (25 ml), ekstrahuojamas 5% vandenine HCl (25 ml), vandeniu (25 ml) ir vandeniniu NaHCO₃ (2x25 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - heksano ir etilo acetato mišinį 2:1. Gaudinamas pavadinime nurodytas junginys (diastereomerų mišinys 1:1, balta kieta medžiaga iš heksano ir eterio mišinio).

15 Analizė: (C₂₂H₃₀N₂O₄S)

Apskaičiuota: C, 63.13; H, 7.23; N, 6.69

Rasta: C, 63.46; H, 7.09; N, 6.74

TLC ; R_f 0.27 (60:40 heksanas - etilo acetatas)

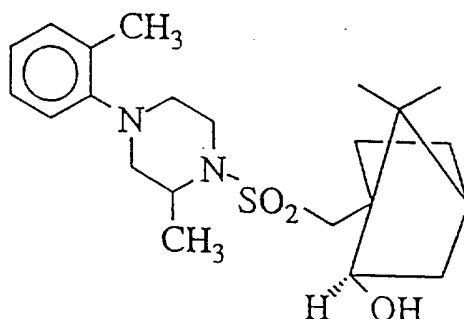
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.52 min

20 FAB MS : m/z 419 (M⁺ +H)

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.1-7.3 (m, 8H), 4.62 (persiklojantys kvartetai, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.68 (persiklojantys dubletai, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)

PAVYZDYS 32

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-2-metil-piperazinas



Į maišomą, atšaldytą iki -78°C tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-okso-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-2-metil-3-piperazinonas
(0.15 g; 0.36 mmol) ir THF (5 ml), pridedama 1.0 M LAH tirpalas tetrahidrofurane (1.1 ml; 1.1. mmol). Gautas tirpalas šildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 3 valandas. Reakcija sustabdoma pridedant vandeninį natrio šarmo tirpalą, iškrenta baltos nuosėdos. Mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir kieta medžiaga pašalinama filtruojant per celitą. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - heksano ir etilo acetato mišinį 9:1. Gaunamas 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metil-fenil)-2-metil-2,3-dehidro-piperazinas (FAB MS: m/z 405 ($M^+ + H$); olefino protonas 5.8 ppm ^1H BMR spektre). Produktas (75 mg; 0.19 mmol) tirpinamas trietilsilane (2 ml) ir į maišomą tirpalą pridedama TFA (0.030 ml; 0.38 mmol). Po 18 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana tirpinama etilo acetate (20 ml) ir plaunama vandeniniu NaHCO_3 (23×1025 ml) tirpalu. Organinė fazė džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su

0.1% TFA. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (diastereomerų mišinys 1:1, liofilizuoti milteliai).

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 14.33 min

5 FAB MS : m/z 407 ($M^+ + H$)

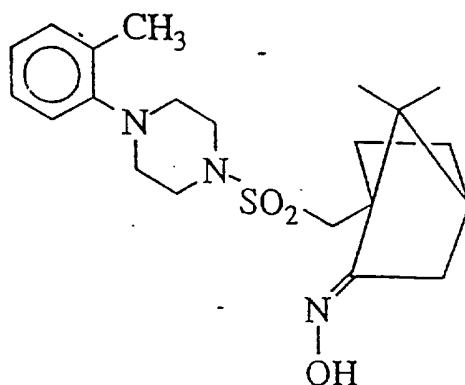
1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20 (m, 4H), 7.06 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.55 (persiklojantys dubletai, 6H), 1.09 (s, 6H), 0.86 (s, 6H)

10

PAVYZDYS 33

1-((7,7-Dimetil-2-oksimino-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

15



25

I maišomą, atšaldytą iki $-78^\circ C$ tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-okso-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-(metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (65.0 g; 166 mmol) ir piridinas (250 ml), pridedama hidroksilamino hidrokloridas (35.0 g; 0.504 mol). Tirpalas šildomas esant $70^\circ C$ 18 valandų. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana tirpinama chloroforme (500 ml) ir plaunama vandeniniu $NaHCO_3$ tirpalu (2x200 ml), vandeniu (200 ml) ir 5% HCl (2x200 ml). Organinė fazė džiovinama ($MgSO_4$), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Pavadinime nurodytas

30
35

junginys kristalinamas iš etilo acetato, gaunama baltos adatos (57 g, 84%), l.t. 174-175°C.

Analizė: (C₂₁H₃₁N₃O₃S)

5 Apskaičiuota: C, 62.19; H, 7.71; N, 10.36

Rasta: C, 62.29; H, 7.63; N, 10.15

TLC : R_f 0.40 (75:25 heksanas - etilo acetatas)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.98 min

FAB MS : m/z 406 (M⁺ +H)

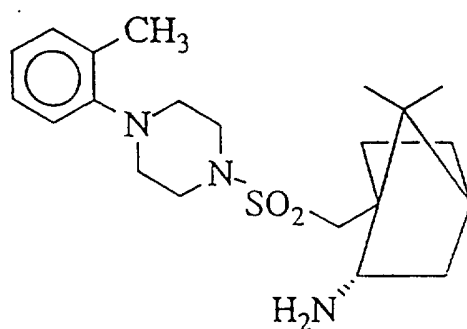
10

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): d 7.90 (br s, 1H), 7.18 (m, 2H),
7.02 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 4.43 (d, J=14.4Hz, 1H),
3.00 (m, 4H), 2.92 (d, J=14.4Hz, 1H), 2.4-2.6 (m, 2H),
2.31 (s, 3H), 2.09 (d, J=16.9Hz, 1H), 1.95 (m, 2H),
15 1.80 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)

PAVYZDYS 34

20 1-((7,7-Dimetil-2-endo-amino-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

25



30

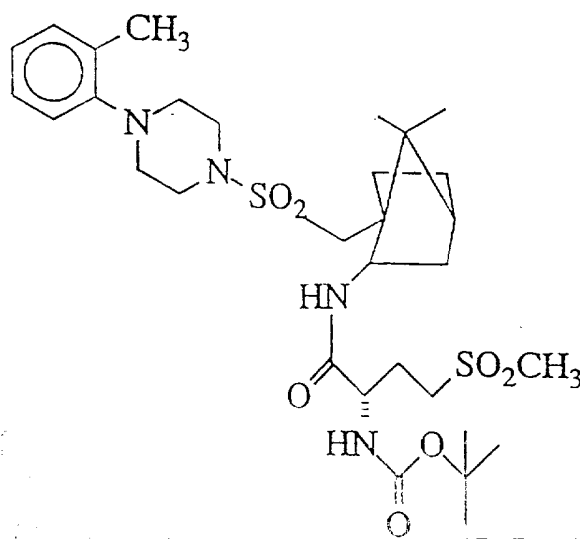
Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-
oksimino-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-
35 (2-metilfenil)-piperazinas (35.0 g; 86 mmol), 2-me-
toksietanolis (500 ml) ir Renėjaus nikelis (105.0 g),

sulašinama per 30 minučių natrio hidroksido tirpalas (17.2 g; 430 mmol, ištirpinto 75 ml). Lašinant, skiriasi šiluma ir dujos. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 valandų. TLC duomenimis tuo metu jau nebėra pradinio oksimo ir susidaro 4:1 mišinys, kurio sudėtyje yra endo- (mažesnis R_f) ir egzo-aminas (didesnis R_f). Mišinys filtruojamas per celitą, medžiaga ant filtro plaunama metanoliu ir etilo acetatu. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, gauta kieta medžiaga disperguojama vandenyje ir filtruojama. Išdžiovinta medžiaga gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant gradientinę eliuciją - nuo 93:3 iki 94:6 A:B (A = chloroformas, B = 5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$). Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga, 24 g; 70%).

FAB MS : m/z 392 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

PAVYZDYS 35

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2S-(t-butiloksikarbonilamino)-4-metilsulfonilbutiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Į maišoną tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-aminoc-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (2.0 g; 5.1 mmol) ir DMF (20 ml),

pridedama Boc-L-metionino sulfono (1.5 g; 5.3 mmol), BOP reagento (2.5 g; 5.6 mmol) bei DIEA (1.85 ml; 10.6 mmol). Maišoma kambario temperatūroje 1 valandą, po to pridedama dar DIEA (maždaug 0.1 ml) iki pH 8. Tirpalas maišomas dar 1 valandą, tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama EtOAc (150 ml) ir plaunama 5% vandenine HCl (2x50 ml), vandeniu (2x50 ml), ir vandeniniu NaHCO₃ tirpalu (2x75 ml). Organinė fazė džiovinamam (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - heksano ir etilo acetato mišinį 1:4. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (kieta medžiaga iš metanolio; 2.8 g, 85%).

15

Analizė: (C₃₁H₅₀N₄O₇S)

Apskaičiuota: C, 55.78; H, 7.76; N, 8.39

Rasta: C, 55.57; H, 7.70; N, 8.36

TLC : R_f 0.73 (95:5 CHCl₃/metanolis)

20 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 11.02 min

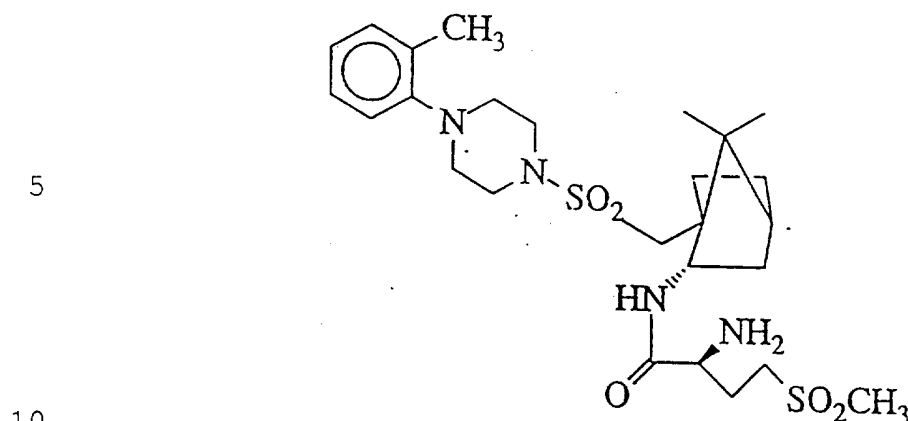
FAB MS : m/z 655 (M⁺ +H)

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 5.38 (br d, 1H), 4.32 (q, J=7.4Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

25

PAVYZDYS 36

30 1-((7,7-Dimetil-2-endo-amino-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
(2S-(t-butiloksikarbonilamino)-4-metilsulfonilbutira-
mido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-
15 metilfenil)-piperazinas (2.5 g; 3.8 mmol) ir dichlor-
metanas (15 ml), pridedama TFA (5 ml). Po 1 val tir-
piklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana
tirpinama chloroforme (100 ml) ir plaunama vandeniniu
NaHCO₃ (2x75 ml) tirpalu. Organinė fazė džiovinama
20 (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant
sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu
būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę,
naudojant eliuentą - CHCl₃:MeOH:NH₄OH mišinį 95:5:0.5.
Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė
25 medžiaga iš EtOAc (1.9 g; 90%).

Analizė: (C₂₆H₄₂N₄O₅S₂)

Apskaičiuota; C, 56.14; H, 7.75; N, 9.29

Rasta: C, 55.94; H, 7.74; N, 9.31

30 TLC : R_f 0.17 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

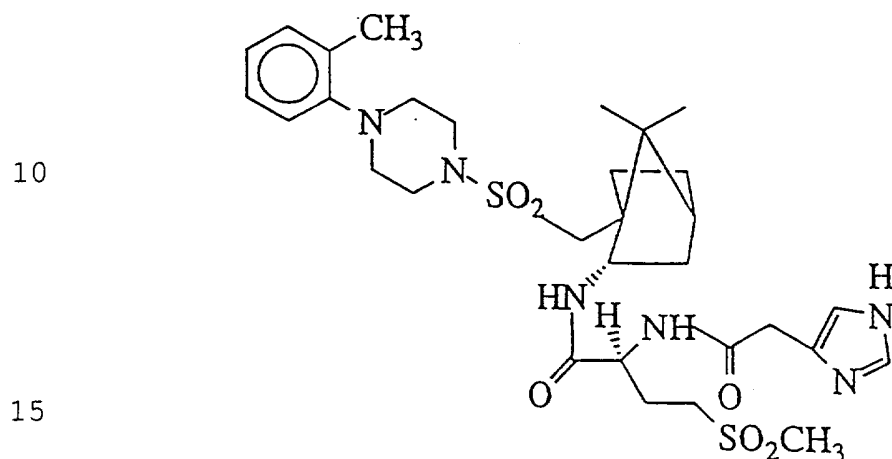
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.50 min

FAB MS : m/z 455 (M⁺ +H)

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20
35 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.31
(s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)

PAVYZDYS 37

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(imidazol-4-ilacetilamino)-
4-metilsulfonyl)butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-
il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-2-metil-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
(2S-amino-4-(metilsulfonyl)butiramido)-biciklo-(2.2.1)
heptan-1-il)metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas
(250 mg; 0.45 mmol) ir DMF (5 ml), pridedama 4-imidazolacto rūgšties hidrochlorido (110 mg; 0.68 mmol),
BOP (265 mg; 0.60 mmol) ir DIEA (0.355 ml; 2.0 mmol).
Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 valandų.
Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana
suspenduojama etilo acetate (100 ml) ir filtruojama per
celitą, siekiant pašalinti raudoną polimerą. Filtratas
plaunamas 5% vandenine HCl (50 ml), vandeniu (50 ml) ir
vandeniniu NaHCO₃ tirpalu (2x50 ml). Organinė fazė
džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas
esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama
chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto sili-
kagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - CHCl₃:MeOH:NH₄OH
mišinį 92:8:0.8. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys
(kieta medžiaga iš EtOAc ; 230 mg; 78%).

Analizė: (C₃₁H₄₆N₆O₆S₂)

Apskaičiuota: C, 53.74; H, 7.32; N, 11.26

Rasta: C, 53.74; H, 7.00; N, 11.25

0.6 EtOAc, 1.7 H₂O

TLC : R_f 0.22 (90:10:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

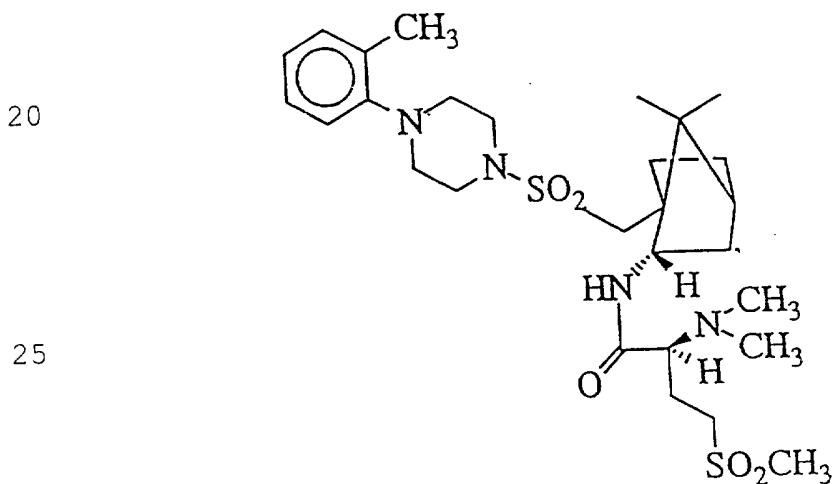
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.49 min

5 FAB MS : m/z 663 (M⁺ +H)

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): d 7.73 (persiklojantis singletas ir platus singletas, 2H), 7.38 (br d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.68 (br q, J=ca. 5Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.62 (br s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

PAVYZDYS 38

15 1-((7,7-Dimetil-2-endo(2S-(dimetilamino)-4-metilsulfonil)-butiramido-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
30 (2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-
heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (250 mg; 0.45 mmol) ir 1:1 HOAc su MeOH (10 ml), pridedama 37% vandeninis formaldehido tirpalas (2 ml) ir NaBH₃CN (60 mg; 0.95 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 4 valandas. Pridedama NaHCO₃ tirpalas (2 ml) ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam

slėgiui. Liekana suspenduojama etilo acetate (75 ml) ir
plaunama vandeniu (2 x 50 ml). Organinė fazė džiovinama
(MgSO₄), filtruojamam ir tirpiklis pašalinamas esant
sumažintam slėgiui. Gaunamas pavadinime nurodytas jun-
gins (balta amorfinė medžiaga iš EtOAc ; 190 mg; 72%).

Analizė: (C₂₈H₄₆N₄O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 57.56; H, 8.01; N, 9.20

Rasta: C, 57.41; H, 7.98; N, 9.20

0.3 EtOAc

TLC : R_f 0.26 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

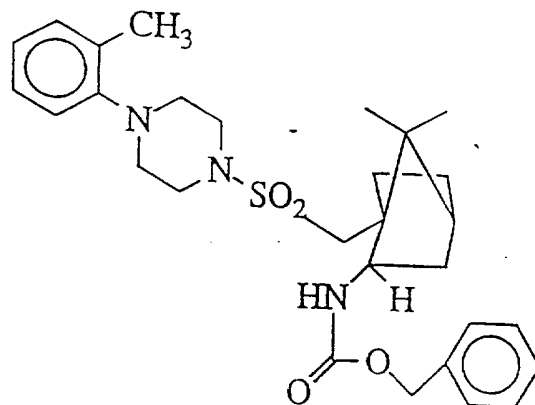
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.10 min

FAB MS : m/z 583 (M⁺ +H)

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (br s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

PAVYZDYS 39

1-((7,7-Dimetil-2-endo-benziloksikarbonilamino-biciklo-
(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-
piperazinas



Į maišomą, atšaldytą iki 0°C tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-amino-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (1.20 g; 3.07 mmol) ir CHCl₃ (100 ml), pridedama DIEA (0.80 ml; 4.6 mmol) ir benzilo chlorformiato (0.58 g; 3.4 mmol). Tirpalas maišomas esant 0°C 1 valandą ir dar 4 valandas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys plaunamas 5% vandenine HCl (2x50 ml) ir vandeniniu NaHCO₃ (100 ml) tirpalu. Organinė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - heksano ir etilo acetato mišinį 4:1. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga, 1.45 g, 90%).

Analizė: (C₂₉H₃₉N₃O₄S)

Apskaičiuota: C, 65.75; H, 7.53; N, 7.77

Rasta: C, 65.90; H, 7.49; N, 7.80

0.15 EtOAc, 0.1 H₂O

TLC : R_f 0.38 (1:3 EtOAc/heksanas)

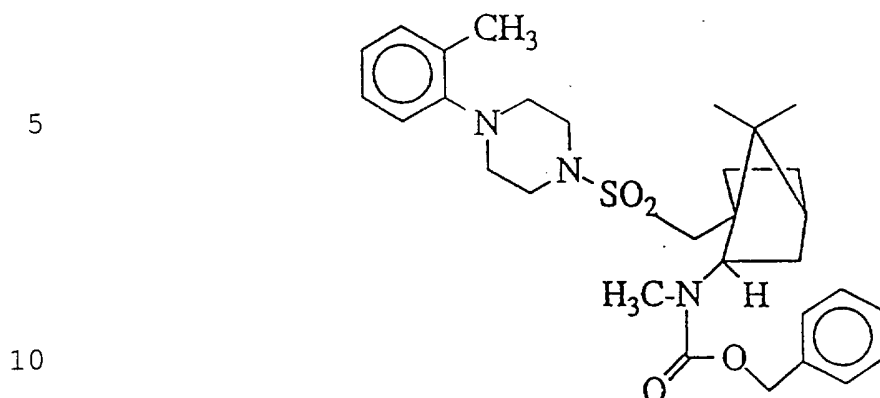
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 12.18 min

FAB MS : /m/z 526 (M⁺ +H)

25 PAVYZDYS 40

1-((7,7-Dimetil-2-endo-metil(benziloksikarbonil)amino-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

30



I maišomą, atšaldytą iki 0°C tirpalą, kuriame yra 1-
 ((7,7-dimetil-2-endo-benziloksikarbonilamino-biciklo-
 15 (2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-
 piperazinas (1.46 g; 2.78 mmol) ir DMF (20 ml), pri-
 dedama jodmetano (0.435 ml; 7.00 mmol) ir natrio hid-
 rido (0.139 mg, 60% dispersija mineralinėje alyvoje;
 3.48 mmol). Tirpalas maišomas esant 0°C 1 valandą ir
 20 18 valandų kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys
 veikiamas HOAc (1 ml) ir tirpikliai pašalinami esant
 su-mažintam slėgiui. Liekana tirpinama EtOAc (100 ml)
 ir plaunama vandeniniu NaHCO₃ (2x50 ml) tirpalu. Orga-
 ninė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis
 25 pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama
 chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto sili-
 kagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - heksano ir etilo
 acetato mišinį 5:1. Gaunamas pavadinime nurodytas jun-
 gins (balta amorfinė medžiaga, 1.40 g, 93%).

30

Analizė: (C₃₀H₄₁N₃O₄S)

Apskaičiuota: C, 66.03; H, 7.70; N, 7.70

Rasta: C, 66.03; H, 7.63; N, 7.68

0.33 H₂O

35

TLC : R_f 0.44 (1:4 EtOAc/heksanas)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 12.86 min

FAB MS : m/z 540 ($M^+ + H$)

1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 7.25-7.45 (m, 5H), 7.20 (m, 2H),
 7.02 (m, 2H), 5.11 (AB kvartetas, 2H), 4.83 (m, 1H),
 5 3.03 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

PAVYZDYS 41

1-((7,7-Dimetil-2-endo-metil(2S-amino-4-(metilsulfo-
 10 nil)-butanoil)amino-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-
 sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

15

20

I maišomą tirpalą, per kuri buvo praleistas argonas ir
 kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-metil-(benziloksi-
 25 karbonil)amino-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfo-
 nil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (1.1 g; 2.0 mmol) ir
 96:4 MeOH/HCOOH (25 ml), pridedama paladžio juodžio
 (0.4 g). Reakcijos mišinys maišomas 16 valandų kambario
 temperatūroje. Katalizatorius pašalinamas filtruojant
 30 per celitą ir tirpiklis nugarinamas iš filtrato esant
 sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu
 būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę,
 naudojant eliuentą - 95:5:0.5 $CHCl_3$: MeOH; NH_4OH . Pro-
 duktas - 1-((7,7-dimetil-2-endo-metil-biciklo-(2.2.1)-
 35 heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
 nas gaunamas kaip balta amorfinė medžiaga. (0.79 g;
 95%). I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-

endo-metil-amino-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansul-
 fonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (0.700 g; 1.73 mmol)
 ir chloroformas (60 ml), pridedama rūgštaus N^a-Fmoc-L-
 metioninsulfono fluorida (1.23 g; 3.03 mmol) ir DIEA
 5 (0.52 ml; 3.0 mmol). Mišinys maišomas 24 valandas
 kambario temperatūroje, po to ekstrahuojamas 5% van-
 denine HCl (30 ml) vandeniu (30 ml) ir vandeniniu
 NaHCO₃ (2x30 ml) tirpalu. Organinė fazė džiovinma
 (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant
 10 sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama DMF (10 ml) ir i
 tirpalą pridedama dietilamino (2 ml). Mišinys maišomas
 6 valandas kambario temperatūroje. Tirpiklis pa-
 šalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama
 chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto si-
 15 likagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - 95:5:0.5
 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys
 (amorfinė medžiaga iš chloroformo-eterio; 0.71 g, 61%).

Analizė: C₂₇H₄₄N₄O₅S₂)

20 Apskaičiuota: C, 56.26; H, 7.80; N, 9.40

Rasta: C, 56.21; H, 7.79; N, 9.22

0.1 CHCl₃, 0.2 eterio

TLC : R_f 0.10 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.01 min

25 FAB MS : m/z 569 (M⁺ +H)

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 5.20
 (ddd, 1H), 3.95 (dd, J=9.3, 4.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H),
 2.91 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

30

PAVYZDYS 42

1-((7,7-Dimetil-2-endo-metil(2S-dimetilamino-4-(metil-
 sulfonil)-butanoil)amino-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-
 35 metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

5

10

Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
metil-(2S-amino-4-(metilsulfonil)butanoil)amino-bicik-
lo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfe-
15 nil)-piperazinas (150 g; 0.264 mmol) ir 1:1 HOAc:MeOH
(6 ml), pridedama 37% vandeninis formaldehido tirpalas
(1 ml) ir NaBH₃CN (30 mg; 0.47 mmol). Tirpalas maišomas
kambario temperatūroje 4 valandas. Pridedama NaHCO₃
tirpalas (1 ml) ir tirpiklis pašalinamas esant su-
20 mažintam slėgiui. Liekana suspenduojama etilo aetate
(50 ml) ir plaunama vandeniu (2 x 25 ml). Organinė fazė
džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašali-
namas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama pre-
paratyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant
25 acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1% TFA. Gaunama
pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti
milteliai).

Analizė: (C₂₉H₄₈N₄O₅S₂)

30 Apskaičiuota: C, 44.88; H, 5.94; N, 6.16

Rasta: C, 44.80; H, 5.94; N, 6.18

2.5 TFA 1.5 H₂O

TLC : R_f 0.45 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.04 min

25 FAB MS : m/z 597 (M⁺ +H)

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): d 7.2-7.3 (m, 4H), 5.15 (m, 1H), 4.79 (br t, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).

5 **PAVYZDYS 43**

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(4-imidazolil)acetil)amino-bi-
ciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfe-
nil)-piperazinas

10

15

20

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
amino-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-
metilfenil)-piperazinas (1.50 g; 3.84 mmol) ir DMF
(30 ml), pridedama 4-imidazolacto rūgšties hidro-
25 chlorido (0.938 g; 5.76 mmol), BOP (2.13 g; 4.80 mmol)
ir DIEA (2.61 ml; 15.0 mmol). Tirpalas maišomas kam-
bario temperatūroje 24 valandas. Tirpiklis pašalinamas
esant sumažintam slėgiui, liekana suspenduojama etilo
acetate (100 ml) ir filtruojama per celitą, siekiant
30 pašalinti raudoną polimerą. Filtratas plaunamas vande-
niniu NaHCO₃ tirpalu (2x50 ml), vandeniu (2x50 ml). Or-
ganinė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpik-
lis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gry-
ninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto
35 silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - CHCl₃:MeOH:NH₄OH
mišinį 92:8:0.8. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys
(balta amorfinė medžiaga).

FAB MS : m/z 500 ($M^+ + H$)

1H BMR ($CDCl_3$):

PAVYZDYS 44

5

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2-(4-imidazolil)popopanoil)-
amino-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-
metilfenil)-piperazinas

10

15

Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
20 amino-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-
metilfenil)-piperazinas (1.1 g; 2.8 mmol) ir DMF
(25 ml), pridedama 2-(1-benziloksimetil-5-imidazolil)
propioninės rūgšties hidrochloridas (0.920 g; 3.10 mmol),
BOP (1.35 g; 3.05 mmol) ir DIEA (1.50 ml; 8.61 mmol).
25 Reakcijos mišinys maišomas 1 valandą kambario tempe-
ratūroje pridedama dar DIEA (maždaug 0.2 ml), kol
mišinio pH pasiekia 8. Dar po 1 valandos tirpiklis
pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama
chloroforme (150 ml) ir plaunama vandeniniu $NaHCO_3$ tir-
30 palu (2x50 ml), vandenių (2x50 ml). Organinė fazė džio-
vinama ($MgSO_4$), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas
esant sumažintam slėgiui. Gaunama kieta medžiaga. Per-
kristalinius iš EtOAc, gaunama kristalai (0.51 g), kurie
pagal 1H BMR spektrą, yra 90:10 izomerų mišinys (pro-
35 duktas A). Filtratas gryninamas chromatografiniu būdu
leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudo-
jant eliuentą - chloroformo ir MeOH mišinį 95:5, gauna-

ma balta amorfinė medžiaga (1.0 g). ^1BMR spektras parodė, kad ši medžiaga yra izomerų mišinys 1:2 (produktas B). Produktai A ir B kiekvienas atskirai buvo deblokuoti redukuojant juos kambario temperatūroje vandeniliu MeOH ir HOAc mišinyje (3:1), naudojant 25% (pagal svorį) paladžio juodį, esant 1 atm vandenilio slėgiui. Katalizatorius pašalinamas filtruojant per celi-
5 tą, tirpikliai pašalinami esant sumažintam slėgiui. Produkto A liekana gryninama preparatyvinės HPLC at-
10 virkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1% TFA. Gaunama pavadinime nurodytos junginio TFA druska (90:10 mišinys pagal ^1BMR spektrą, liofilizuoti milteliai). Produktas B gryninamas chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto
15 silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - 95:5:0.5 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys - balta amorfinė medžiaga ir chloroformo - eterio (mišinys 1:2 pagal ^1BMR spektrą). Abu izomerai elgiasi identišškai juos gryninant chromatografiniu būdu.

20

Analizė: ($\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 60.36; H, 7.49; N, 12.46

Rasta: C, 60.49; H, 7.26; N, 12.48

0.25 CHCl_3 , 0.25 eterio

25

TLC : R_f 0.30 (93:7:0.7 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.79 min

FAB MS : m/z 514 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

30

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): d 7.75 (br s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 2.30, 2.29 (du singletai santykiu maždaug 2:1, 3H), 1.57, 1.53 (du dubletai santykiu maždaug 2:1, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

35

Analizė: ($\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 48.91; H, 5.36; N, 9.03

Rasta: C, 48.99; H, 5.21; N, 9.03

2.3 TFA

TLC : R_f (93:7:0.7 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH)

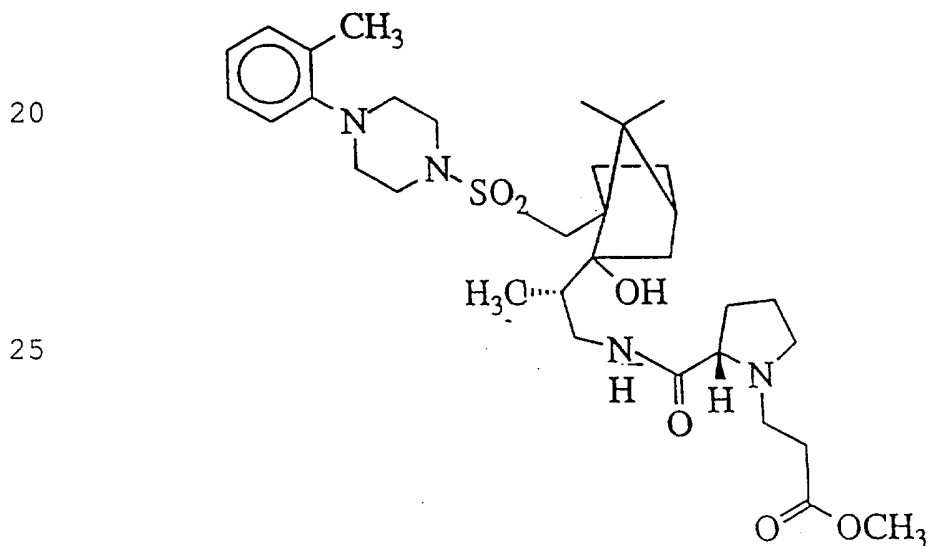
5 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.79 min

FAB MS : m/z 514 ($M^+ + H$)

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (s, 1H), 7.70 (d, 1H),
7.25 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.40 (m, 1H),
10 4.03 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.57 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H),
1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)

PAVYZDYS 45

15 1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(1-n-metoksi-karboniletil)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



30 Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(L-prolilamino)-propil-amino-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (1.50 g; 2.74 mmol) ir metanolis (15 ml), pridėjama metilakrilato (0.310 ml; 3.43 mmol). Po 72 val kambario temperatūroje tirpiklis pašalinamas esant su-

35 mačintam slėgiui ir liekana gryninama preparatyvinės

HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1% TFA. Gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

5 Analizė: (C₃₃H₅₂N₄O₆S)

Apskaičiuota: C, 53.10; H, 6.59; N, 6.82

Rasta: C, 53.09; H, 6.58; N, 6.88

1.65 TFA

TLC : R_f 0.55 (95:5 CHCl₃:MeOH)

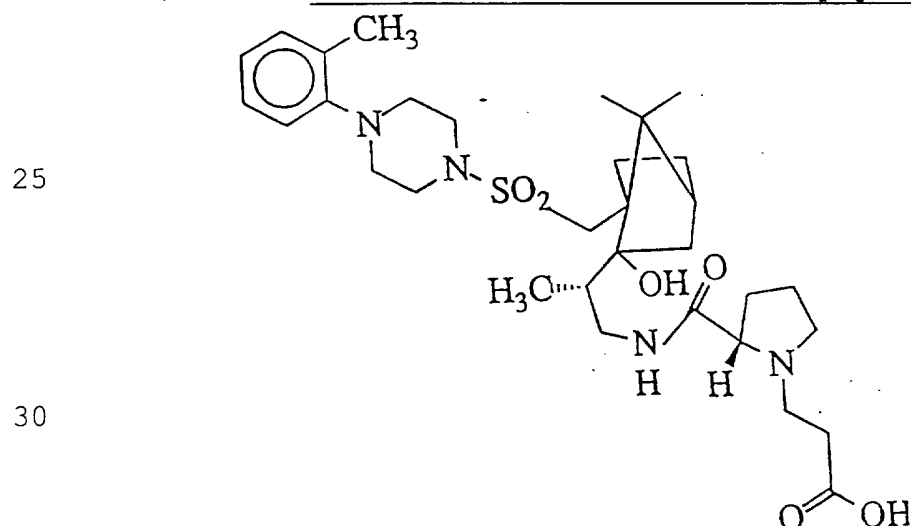
10 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.45 min

FAB MS : m/z 633 (M⁺ +H)

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (m, 2H), 7.03 (m, 2H),
4.55 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.15 (s, 3H),
15 1.04 (s, 3H), 1.01 (d, J=6Hz, 3H)

PAVYZDYS 46

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(1-n-kar-
20 boksi-etil)prolilamino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-
il)-metan-sulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-
hidroksi-2-endo-2-(1-(L-N-metoksi-karboniletil)prolil-
35 amino)-propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansul-
fonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (1.00 g; FW=821;

1.22 mmol) ir THF (15 ml), pridedama 1M NaOH kol tirpalo pH 10 išlieka stabilus 1 valandą. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1% TFA. Gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

Analizė: (C₃₂H₅₀N₄O₆S)

10 Apskaičiuota: C, 51.88; H, 6.34; N, 6.80

Rasta: C, 51.87; H, 6.28; N, 6.82

1.8 TFA

TLC : R_f 0.40 (80:20:2 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

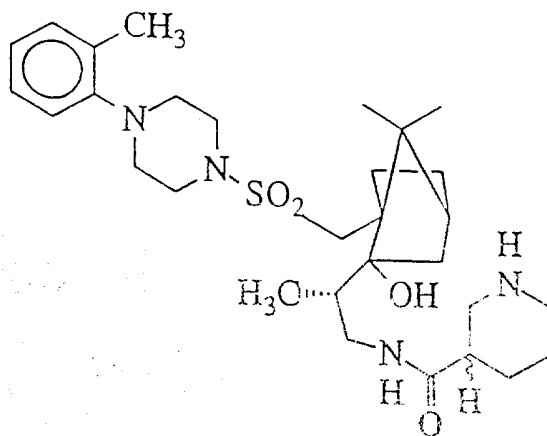
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.88 min

15 FAB MS : m/z 619 (M⁺ +H)

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (br s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.12 (s 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (d, J=6Hz, 3H)

20 PAVYZDYS 47

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(3-piperidinil-karbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-amino)propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (2.50 g; 5.57 mmol) ir DMF (35 ml), pridedama N-Fmoc-piperidin-3-karboksilinės rūgšties (2.15 g; 6.13 mmol). Po 16 valandų pridedama dietilamino (6 ml) ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 4 valandas. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana tirpinama etilo acetate (150 ml) ir plaunama vandeniniu NaHCO₃ tirpalu (2x75 ml), vandeniu (2x75 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - 93:7:0.7 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (diastereomerų mišinys 1:1, balta amorfinė medžiaga).

Analizė: (C₃₀H₄₈N₄O₄S)

Apskaičiuota: C, 56.37; H, 7.49; N, 8.54

20 Rasta: C, 56.49; H, 7.44; N, 8.50

0.8 CHCl₃

TLC : R_f 0.40 (90:10:1 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.67 min

FAB MS : m/z 561 (M⁺ +H)

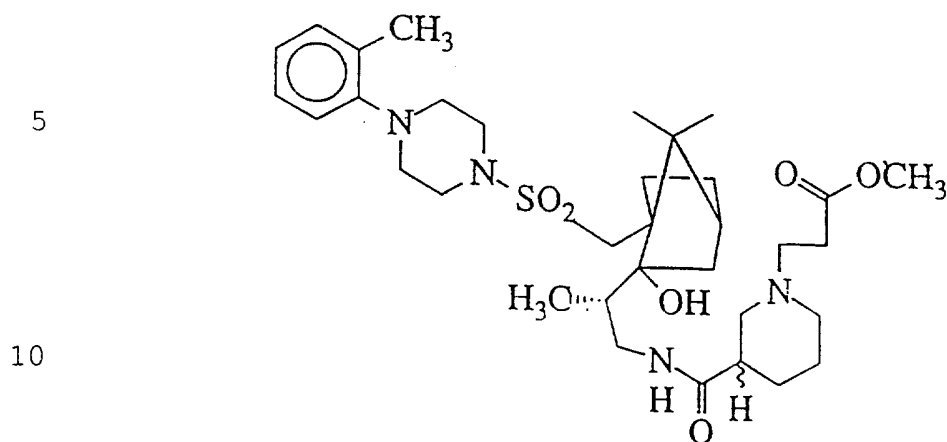
25

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (br s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.00-1.04 (persiklojantys singletas ir dubletas, 6H)

30 PAVYZDYS 48

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(3-(1-metoksi-karbonil-etil)piperidinil-karbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

35



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-
hidroksi-2-endo-2-(1-(3-piperidinil-karbonil)-amino)
15 propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-
(2-metilfenil)-piperazinas (0.50 g; 0.89 mmol) ir me-
tanolis (10 ml), pridedama metilakrilato (0.120 ml;
1.34 mmol). Po 72 val kambario temperatūroje tirpiklis
pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana gry-
20 ninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu,
naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1% TFA.
Gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (dia-
stereomerų mišinys 1:1, liofilizuoti milteliai).

25 Analizė: (C₃₄H₅₄N₄O₆S)

Apskaičiuota: C 55.40; H, 7.06; N, 7.08

Rasta: C, 55.39; H, 7.05; N, 7.03

1.25 TFA , 0.1 H₂O

TLC : R_f 0.35 (95:5 CHCl₃:MeOH)

30 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 10.71 min

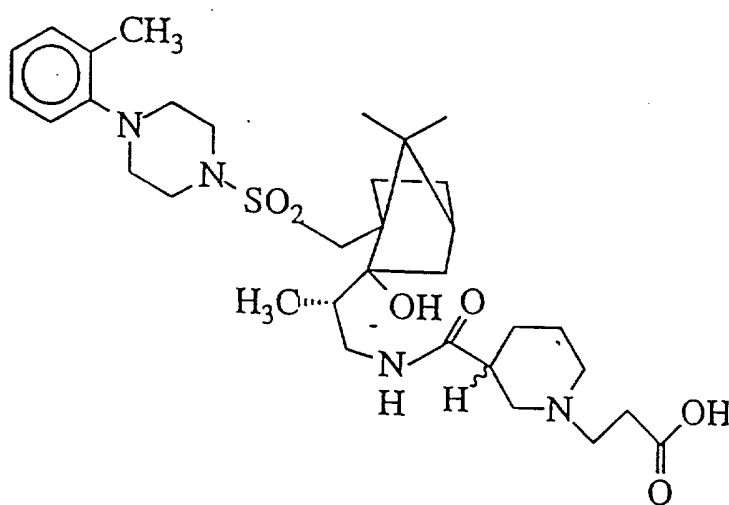
FAB MS : m/z 647 (M⁺ +H)

35 ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 3.72, 3.69 (du singletai, 3H), 2.32, 3.31 (du sing-
letai, 3H), 1.16, 1.15 (du singletai, 3H), 0.98-1.04 (du singletai, 3H)

(du sutampantys singletai ir du persiklojantys dubletai, 6H)

PAVYZDYS 49

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(3-(1-karboksi-piperidinilkarbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(3-(1-metoksi-karbonil)piperidinilkarbonil)amino)-propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (0.30 g; 0.46 mmol) ir THF (10 ml), pridedama 1M NaOH kol tirpalo pH 10 išlieka stabilus 1 valandą. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1% TFA. Gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (diastereomerų mišinys 1:1, liofilizuoti milteliai).

Analizė: (C₃₃H₅₂N₄O₆S)

Apskaičiuota: C, 51.59; H, 6.44; N, 6.54

Rasta: C, 51.60; H, 6.44; N, 6.83

1,9 TFA. 0.4 H₂O

TLC : R_f 0.15 (80:20:2 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 10.27 min

FAB MS : m/z 633 (M⁺ +H)

5

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 2.39, 2.32 (du singletai, 3H), 1.12, 1.11 (du singletai, 3H), 0.95-1.03 (du sutampantys singletai ir du persiklojantys dubletai, 6H)

10

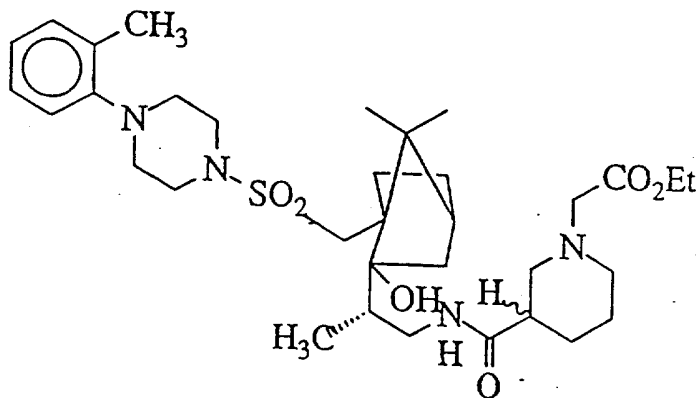
Pavyzdys 50

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(3-(1-etoksi-karbonil-metil)piperidinilkarbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

15

20

25

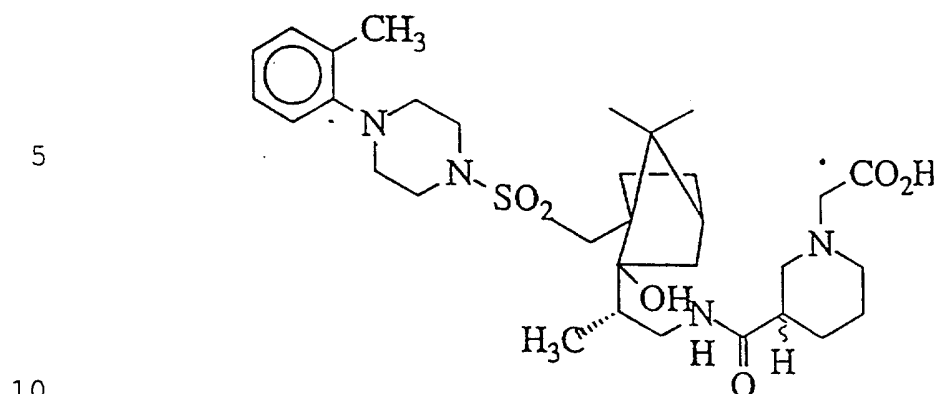


30

Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(3-piperidinil-karbonil)amino)-propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (0.50 g; 0.89 mmol) ir DMF (5 ml), pridedama etilbromacetato (0.110 ml; 0.99 mmol) ir DIEA (0.172 ml; 0.99 mmol). Išlaikius 24 valandas kambario temperatūroje, tirpiklis pašalinamas esant su mažintam slėgiui, liekana tirpinama EtOAc (50 ml) ir plaunama 5 % vandenine citrinos rūgštimi (25 ml), van-

35

- deniu (25 ml) ir vandeniniu NaHCO_3 (25 ml) tirpalu. Organinė fazė džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu leidžiant per supresuoto silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą - EtOAc ir CHCl_3 mišinį 1:1. Gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (diastereomerų mišinys 1:1, amorfinė balta medžiaga).
- 10 Analizė: ($\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$)
Apskaičiuota: C, 58.66; H, 7.77; N, 7.93
Rasta: C, 58.87; H, 7.83; N, 7.88
0.5 CHCl_3
TLC : R_f 0.28 (1:1 CHCl_3 : ETOAc)
- 15 HPLC (metodas A) : išėjimo laikas 9.76 min
FAB MS : m/z 647 ($\text{M}^+ + \text{H}$)
- ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) : d 8.20 (labai platus s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 4.20 (du labai artimi kvartetai, 2H), 2.30, 2.31 (du singletai, 3H), 1.28 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.07, 1.08 (du singletai, 3H), 1.03-1.08 (du sutampantys singletai ir du persiklojantys dubletai, 6H)
- 25 **PAVYZDYS 51**
- 1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(3-(1-karboksimetil)piperidinilkarbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-
30 piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-
hidroksi-2-endo-2-(1-(3-(1-metoksi-karbonil)-piperidi-
nil-karbonil)amino)-propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-
15 metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (0.360 g;
0.555 mmol) ir THF (5 ml), pridedama 1M NaOH kol tir-
palo pH 10 išlieka stabilus 1 valandą.

Tirpalas parūgštinamas pridedant HOAc (1 ml) ir nugari-
20 namas esant sumažintam slėgiui. Liekana suspenduojama
metileno chloride ir filtruojama. Filtratas nugarinamas
kelis kartus esant sumažintam slėgiui ir gaunamas pa-
vadinime nurodytas junginys (diastereomerų mišinys 1:1,
amorfinė balta medžiaga.

25

Analizė: (C₃₂H₅₀N₄O₆S)

Apskaičiuota: C, 58.27; H, 7.62; N, 7.99

Rasta: C, 58.47; H, 7.71; N, 7.90

1.0 NaOAc

30

TLC : R_f 0.55 (85:15 CHCl₃:MeOH)

HPLC (metodas A) : išėjimo laikas 8.77 min

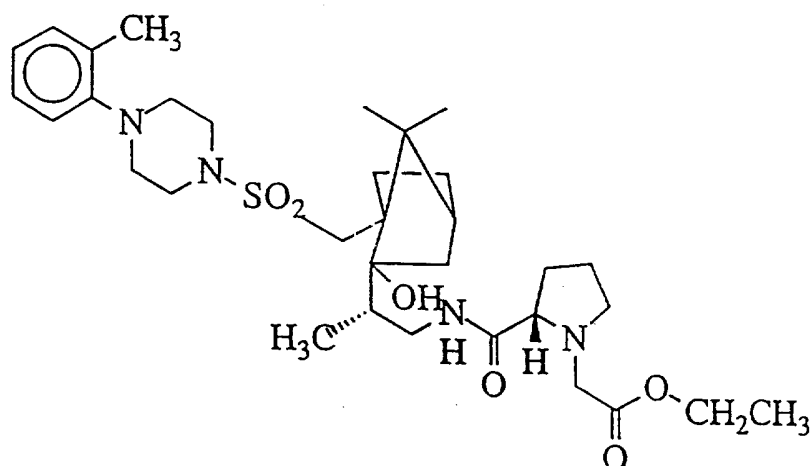
FAB MS : m/z 619 (M⁺ +H)

35

¹H BMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.3
Hz, 1H), 6.96 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.17 (s,
3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (d, J=6 Hz, 3H).

PAVYZDYS 52

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(1-n-(etoksi-karboksimetil)proilil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(L-prolil)-amino)propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (0.20 g; 0.37 mmol) ir DMF (5 ml), pridama etilbromacetato (0.045 ml; 0.40 mmol) ir DIEA (0.071 ml; 0.41 mmol). Išlaikius 24 valandas kambario temperatūroje, tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 % TFA. Gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (diastereomerų mišinys 1:1, liofilizuoti milteliai).

Analizė: (C₃₃H₅₂N₄O₆S)

Apskaičiuota: C, 54.25; H, 6.79; N, 7.07

Rasta: C, 54.25; H, 6.78; N, 7.02

1.4 TFA

TLC : R_f 0.50 (1:1 EtOAc:CHCl₃)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.68 min

FAB MS : m/z 633 (M⁺ +H)

^1H BMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.17 (m, 2H), 7.06 (d, $J=6$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.25 (m, 3H), 4.08 (d, $J=15$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (d, $J=6$ Hz, 3H)

5

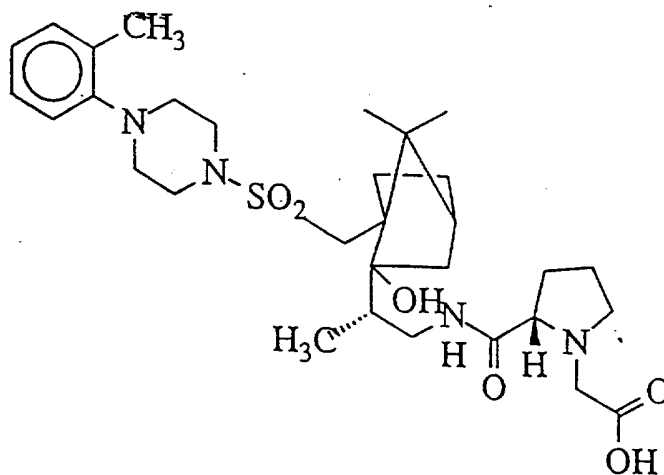
PAVYZDYS 53

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(1-n-(karboksi-metil)propil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

10

15

20



25

30

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(L-(N-etoksi-karbonilmetil)propil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (0.20 g; 0.32 mmol) ir THF (5 ml), pridėjama 1M NaOH kol tirpalo pH 10 išlieka stabilus 1 valandą. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 % TFA. Gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

Analizė: ($\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 52.64; H, 6.43; N, 7.22

35

Rasta: C, 52.49; H, 6.51; N, 7.22

1.5 TFA

TLC : R_f 0.40 (80:20:2 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH)

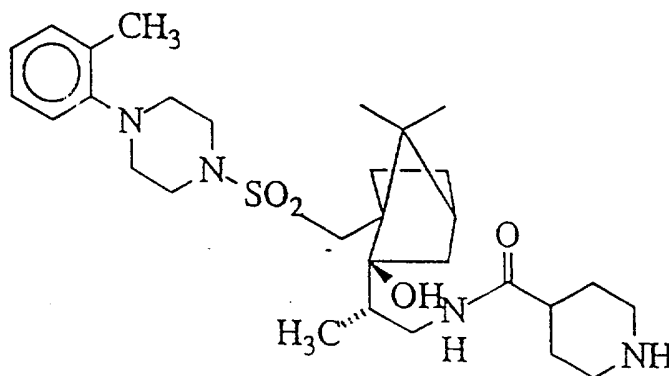
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.79 min

FAB MS : m/z 605 ($M^+ + H$)

^1H BMR (400 MHz, CD_3OD): d 7.17 (m, 2H), 7.07 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 6.99 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 4.30 (dd, $J=4.5\text{ Hz}$, 1H), 4.21 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 4.04 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H)

PAVYZDYS 54

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(4-piperidinil-karbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-amino)propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (1.50 g; 3.34 mmol) ir DMF (20 ml), pridedama N-Fmoc-piperidin-4-karboksilinės rūgšties (1.29 g; 3.67 mmol), BOP (1.64 g; 3.70 mmol) ir DIEA (1.28 ml; 7.34 mmol). Po 16 valandų pridedama dietilamino (5 ml) ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 4 valandas. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1 % TFA.

Gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

Analizė: (C₃₀H₄₈N₄O₄S)

5 Apskaičiuota: C, 51.93; H, 6.43; N, 7.15

Rasta: C, 51.93; H, 6.36; N, 7.28

1.95 TFA, 0.05 H₂O

TLC : R_f 0.15 (90:10:1 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.33 min

10 FAB MS : m/z 561 (M⁺ +H)

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (m, 3H), 7.08 (m, 2H),
2.33 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (d,
J=6Hz, 3H)

15

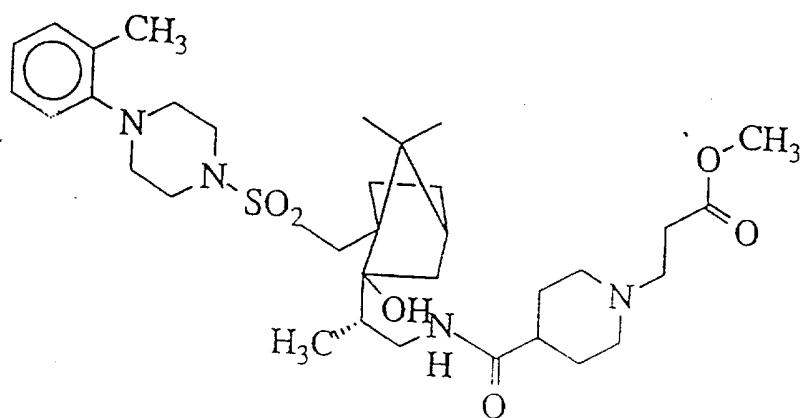
PAVYZDYS 55

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(4-(1-metoksi-karbonil-etil)piperidinil-karbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

20

25

30



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(4-piperidinil-karbonil)-amino)propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (0.30 g; 0.53 mmol) ir meta-

35

nolis (5 ml), pridedama metilakrilato (0.072 ml; 0.80 mmol). Išlaikius 48 val kambario temperatūroje tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą su 0.1 % TFA. Gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

Analizė: (C₃₄H₅₄N₄O₆S) -

10 Apskaičiuota: C, 53.04; H, 6.65; N, 6.60

Rasta: C, 53.05; H, 6.62; N, 6.69

1.75 TFA, 0.15 H₂O

TLC : R_f 0.25 (95:5 CHCl₃:MeOH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.02 min

15 FAB MS : m/z 647 (M⁺ +H)

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (br t, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.00-1.02 (persiklojantys s ir d, 6H)

20

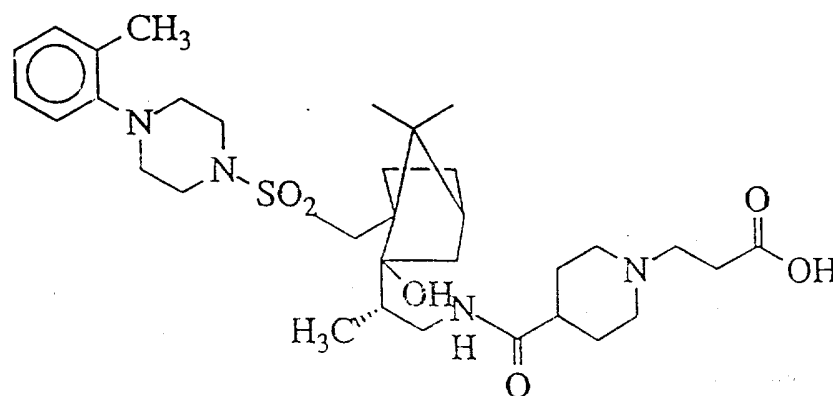
PAVYZDYS 56

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(4-(1-karboksi-etil)piperidinilkarbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

25

30

35



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(3-(1-metoksi-karbonil)piperidinilkarbonil)amino)-propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (0.15 g; 0.23 mmol) ir THF (5 ml), pridedama 1M NaOH kol tirpalo pH 10 išlieka stabilus 1 valandą. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 % TFA. Gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

Analizė: (C₃₃H₅₂N₄O₆S)

Apskaičiuota: C, 53.09; H, 6.65; N, 6.84

15 Rasta: C, 53.08; H, 6.66; N, 6.85

1.6 TFA, 0.2 H₂O

TLC : R_f 0.10 (80:20:2 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.72 min

FAB MS : m/z 633 (M⁺ +H)

20

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): d 7.38 (br s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.98-1.01 (persiklojantys s ir d, 6H)

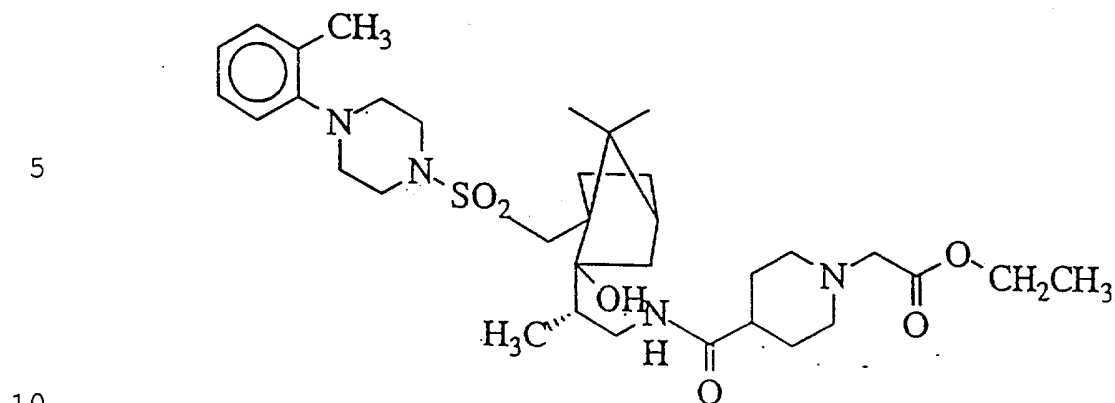
25

PAVYZDYS 57

1- ((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(3-(1-etoksi-karbonilmetil)piperidinil-karbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

30

35



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-
hidroksi-2-endo-2-(1-(3-piperidinil-karbonil)amino)pro-
pil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-
15 metilfenil)-piperazinas (0.20 g; 0.36 mmol) ir DMF (5 ml),
pridedama etilbromacetato (0.044 ml; 0.40 mmol) ir DIEA
(0.070 ml; 0.40 mmol). Išlaikius 24 valandas kambario
temperatūroje, tirpiklis pašalinamas esant sumažintam
slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkš-
tinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens
20 gradientą, su 0.1 % TFA. Gaunama pavadinime nurodyto
junginio TFA druska (liofilizuoti milteliai).

Analizė: (C₃₄H₅₄N₄O₆S)

25 Apskaičiuota: C, 52.81; H, 6.67; N, 6.57

Rasta: C, 52.80; H, 6.64; N, 6.69

1.75 TFA, 0.35 H₂O

TLC : R_f 0.35 (95:5 CHCl₃:MeOH)

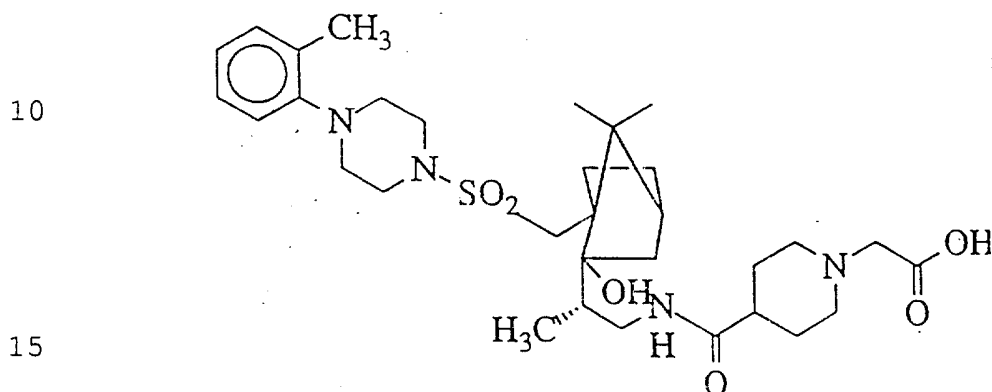
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.26 min

30 FAB MS : m/z 647 (M⁺ +H)

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): d 7.19 (m, 2H), 7.04 (m, 2H),
4.26 (q, J=7 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.29
(t, J=7 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02-1.05 (persiklo-
35 jantys s ir d, 6H)

PAVYZDYS 58

1-((7,7-Dimetil-2-egzo-hidroksi-2-endo-2-(1-(4-(1-kar-
 boksi-metil)piperidinilkarbonil)amino)propil-biciklo-
 5 (2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-
piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-egzo-
 hidroksi-2-endo-2-(1-(3-(1-metoksi-karbonilmetil)pipe-
 20 ridinilkarbonil)amino)propil-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-
 il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (0.15 g;
 0.23 mmol) ir THF (5 ml), pridedama 1M NaOH kol tirpalo
 pH 10 išlieka stabilus 1 valandą. Tirpiklis pašalinamas
 esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama prepara-
 25 tyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant ace-
 tonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 % TFA. Gaunama
 pavadinime nurodyto junginio TFA druska (liofilizuoti
 milteliai).

30 Analizė: (C₃₂H₅₀N₄O₆S)

Apskaičiuota: C, 53.23; H, 6.82; N, 7.18

Rasta: C, 53.20; H, 6.81; N, 7.18

1.3 TFA, 0.75 H₂O

TLC : R_f 0.15 (80:20:2 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

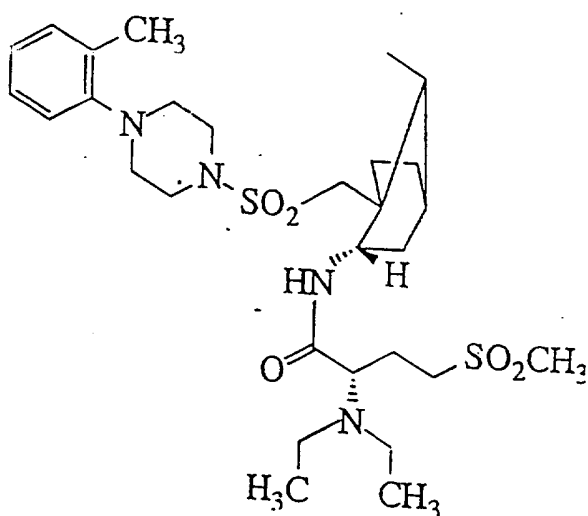
35 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.59 min

FAB MS : m/z 619 (M⁺ +H)

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): d 7.35 (br s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H)

5 PAVYZDYS 59

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-dietilamino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (100 mg; 0.18 mmol) ir metanolis, turintis 1 % acto rūgšties (2 ml), pridedama acetaldehidas (0.033 ml, 0.6 mmol) ir natrio cianborhidridas (10 mg; 0.18 mmol). Po 2 valandų reakcija sustabdyta pridedant natrio bikarbonato tirpalą (0.5 ml) ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama etilo acetate (25 ml) ir plaunama sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2x25 ml), druskos tirpalu (2x25 ml), džiovinama (MgSO_4) ir filtruojama. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chromatografijos metodu per silikagelį naudojant eliuentą 95:5:0.5 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga nugarinus

esant sumažintam slėgiui nuo eterio ir chloroformo mišinio, 85 % išeiga).

Analizė: (C₃₀H₅₀N₄O₅S₂)

5 Apskaičiuota: C, 53.65; H, 7.51; N, 8.01

Rasta: C, 53.64; H, 7.50; N, 8.13

0.7 CHCl₃, 0.2 (CH₃CH₂)₂O

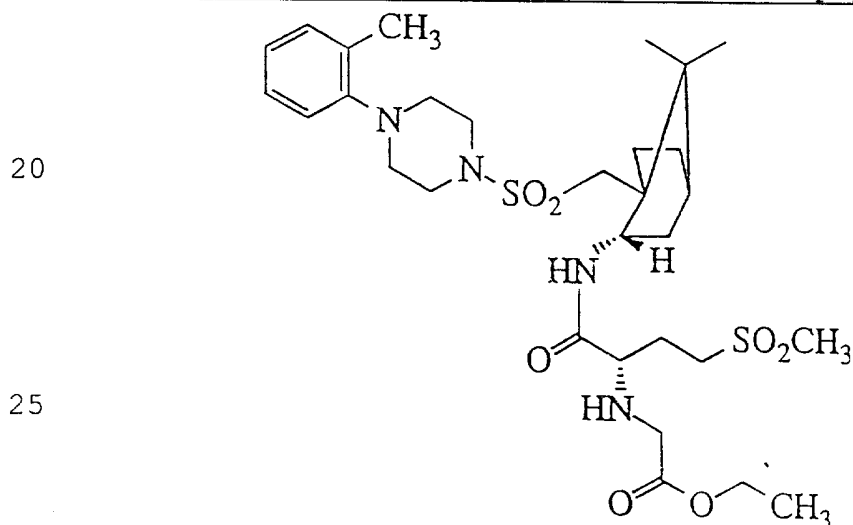
TLC : R_f 0.38 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.66 min, grynumas 95

10 % FAB MS : m/z 611 (M⁺ + H)

PAVYZDYS 60

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-etoksikarbonilmetil-amino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo)-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (200 mg; 0.36 mmol) ir DMF (3 ml), pridedama DIEA (0.070 ml; 0.40 mmol) ir etilbromacetato (0.044 ml; 0.40 mmol). Išlaikius 24 valandas kambario temperatūroje, tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama EtOAc (50 ml) ir plaunama 5 % vandenine citrinos rūgštimi (2x25 ml) ir sočiu NaHCO₃

(2x25 ml) tirpalu. Organinė fazė džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę naudojant eliuentą 95:5 CHCl_3 :MeOH. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga nugarinus esant sumažintam slėgiui nuo etilo acetato ir heksano mišinio, 75 % išeiga).

Analizė: ($\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$)

Apskaičiuota: C, 56.30; H, 7.69; N, 8.23

Rasta: C, 56.22; H, 7.70; N, 8.25

0.4 EtOAc, 0.05 heksano

TLC : R_f 0.35 (95:5 CHCl_3 :MeOH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.67 min, grynumas

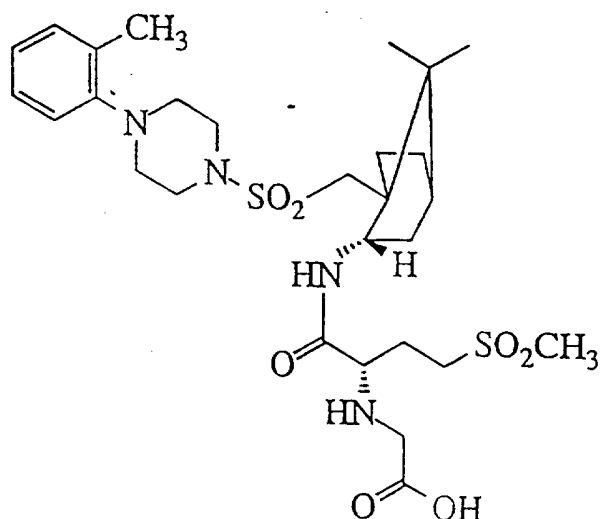
99+% FAB MS : m/z 641 ($M^+ + H$)

PAVYZDYS 61

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-karboksimetilamino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

25

30



35

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo(2S-etoksikarbonilmetilamino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonyl)-

4-(2-metilfenil)-piperazinas (50 mg; 0.08 mmol) ir etanolis, pridedama 1N vandeninio natrio šarmo tirpalo iki pH 13. Po 24 valandų reakcijos mišinys parūgštinamas iki pH 2 veikiant 5 % vandenine HCl ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama metileno chloride (25 ml), plaunama druskos tirpalu (25 ml), džiovinama virš magnio sulfato ir filtruojama. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana trinama su eteriu ir filtruojama, gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta kieta medžiaga, 75 % išeiga).

Analizė: (C₂₈H₄₄N₄O₇S₂)

Apskaičiuota: C, 52.38; H, 6.91; N, 8.73

Rasta: C, 52.43; H, 6.55; N, 8.80

0.5 NaCl

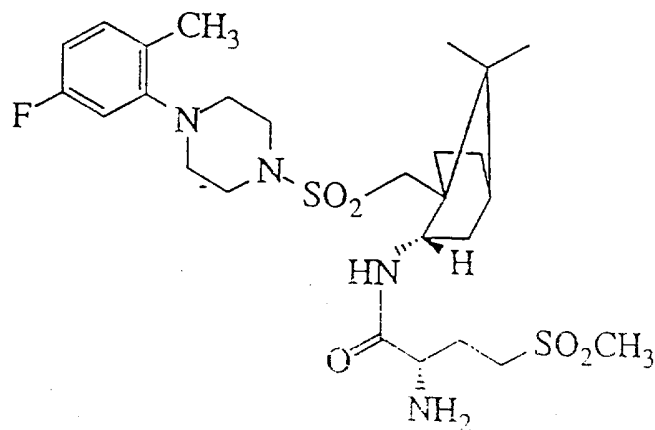
TLC : R_f 0.2 (90:10:0.2:0.2 CHCl₃:MeOH:H₂O:HOAc)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.91 min, grynumas 99 %

FAB MS : m/z 613 (M⁺ +H)

PAVYZDYS 62

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metil-5-fluorfenil)-piperazinas



Pavadinime nurodytas junginys sintetinamas iš 1-((7,7-dimetil-2-endo-amino-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonyl)-4-(2-metil-5-fluorfenil)-piperazino ir Boc-L-metionino sulfono, naudojant metodikas, aprašytas pa-
 5 vyzdžiuose 35 ir 36. Produktas gryninamas prepara-tyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 % TFA. Liofilizuojant gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai, 85% išeiga).

10

Analizė: (C₂₆H₄₁FN₄O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 45.74; H, 5.65; N, 7.26

Rasta: C, 45.74; H, 5.65; N, 7.50

0.3 H₂O, 1.7 CF₃COOH

15

TLC : R_f 0.18 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.86 min, grynumas 99%

FAB MS : m/z 573 (M⁺ +H)

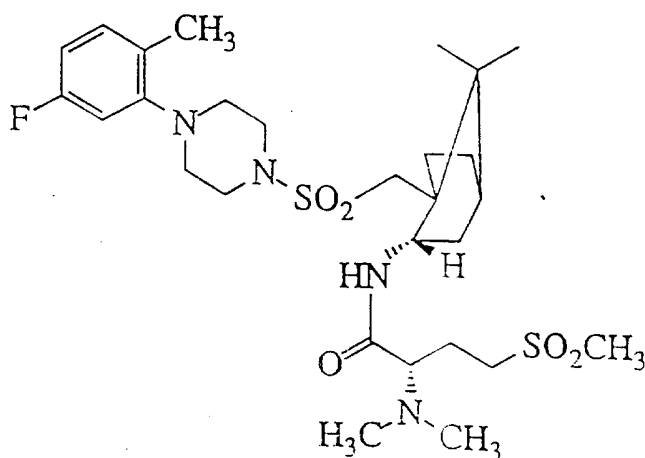
PAVYZDYS 63

20

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-dimetilamino-4-(metilsul-
 fonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-
 sulfonil)-4-(2-metil-5-fluorfenil)-piperazinas

25

30



35

Pavadinime nurodytas junginys sintetinamas iš 1-((7,7-dimetil-2-endo(2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metil-5-fluorfenil)-piperazino, naudojant metodiką, aprašytą pavyzdyje 38. Produktas gryninamas preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1% TFA. Liofilizuojant gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai, 90,5 % išeiga).

Analizė: (C₂₈H₄₅FN₄O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 47.59; H, 5.97; N, 7.09

Rasta: C, 47.56; H, 5.91; N, 7.15

0.05 H₂O, 1.65 CF₃COOH

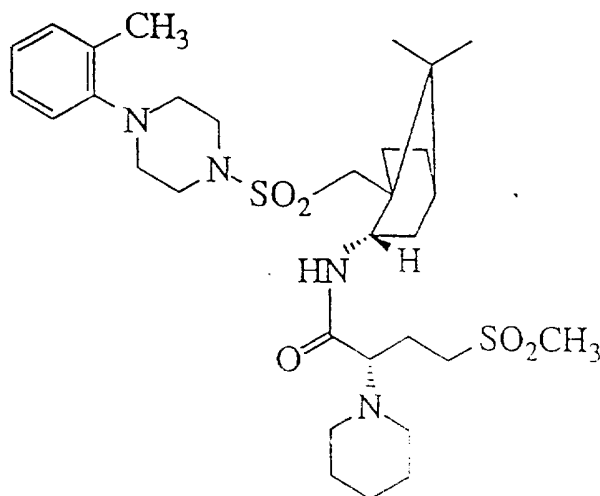
TLC : R_f 0.39 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.82 min, grynumas 99 %

FAB MS : m/z 601 (M⁺ +H)

PAVYZDYS 64

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(1-piperidinil)-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (100 mg; 0.18 mmol) ir metanolis, turintis 1% acto rūgšties (5 ml), pridedama glutaro aldehido (25 svorio % vandenyje; 0.005 ml; 0.22 mmol) ir natrio cianborhidrido (30 mg; 0.54 mmol). Po 3 valandų reakcija sustabdoma pridedant vandeninio natrio bikarbonato tirpalo (0.5 ml) ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama etilo acetate (25 ml) ir plaunama sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2x25 ml), druskos tirpalu (2x25 ml), džiovinama virš magnio sulfato ir filtruojama. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga, 90% išeiga).

Analizė: (C₃₁H₅₀N₄O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 58.33; H, 8.17; N, 8.78

Rasta: C, 58.31; H, 7.77; N, 8.67

0.85 H₂O

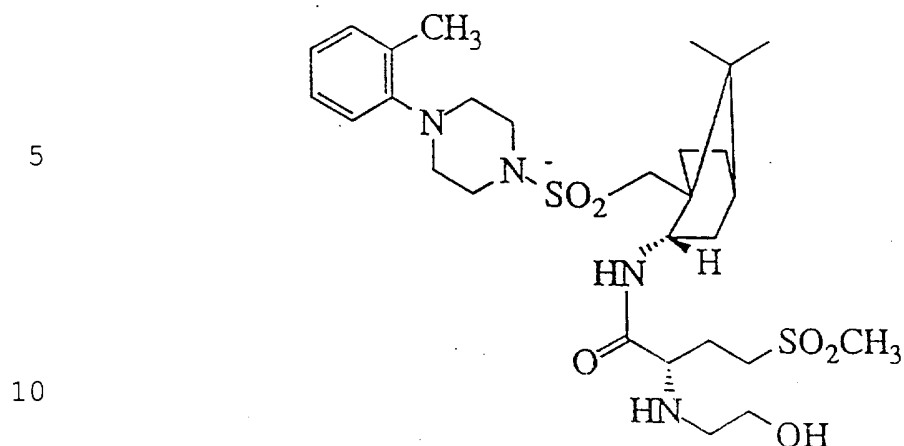
TLC : R_f 0.45 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.72 min, grynumas 99+%

FAB MS : m/z 623 (M⁺ +H)

PAVYZDYS 65

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(2-hidroksietil) amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Maišomas tirpalas, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
 (2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-
 15 heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
 nas (310 mg; 0.56 mmol) ir etanolis (10 ml), šaldomas
 iki 0°C. Per tirpalą leidžiamas etileno oksidas, reak-
 cijos indas užsandarinamas ir reakcijos mišinys šil-
 domas iki 70 °C. Po 48 valandų tirpiklis pašalinamas
 20 esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chro-
 matografijos metodu per silikagelio kolonėlę naudojant
 gradientinę eliuciją nuo 97:3 iki 93:7 CHCl₃:MeOH,
 siekiant atskirti greičiau išeinantį dialkilinimo pro-
 dukta nuo monoalkilinio produkto. Gaunamas pavadinime
 25 nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga išgarinus,
 esant sumažintam slėgiui, CHCl₃:MeOH, 60% išeiga).

Analizė: (C₂₈H₄₆N₄O₆S₂)

Apskaičiuota: C, 52.64; H, 7.27; N, 8.60

30 Rasta: C, 52.67; H, 7.27; N, 8.37

0.4 CHCl₃, 0.15 MeOH

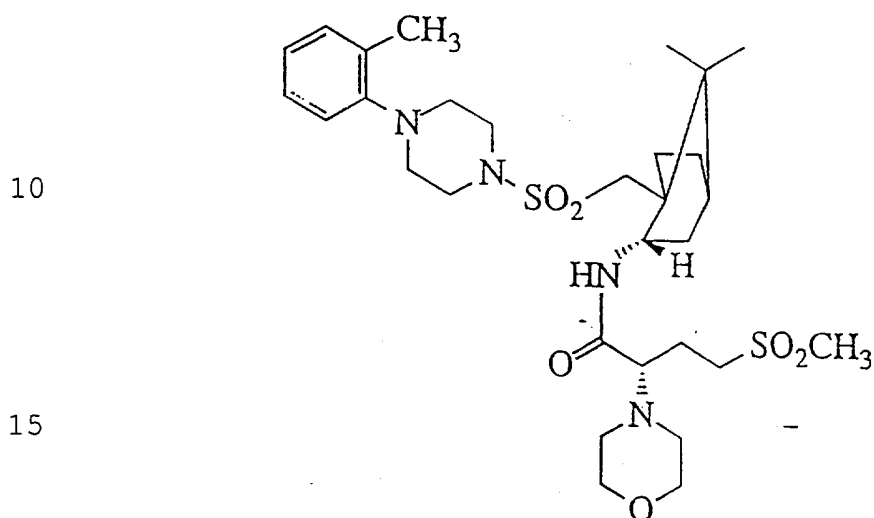
TLC : R_f 0.15 (93:7 CHCl₃:MeOH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.72 min, grynumas 99%

FAB MS : m/z 599 (M⁺ +H)

PAVYZDYS 66

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-morfolinil)-4-(metilsul-
fonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-
5 sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-
amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-hep-
tan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas
20 (100 mg; 0.18 mmol) ir DMF (3 ml), pridedama bis-(2-
chloretil)eteris (0.029 ml; 0.25 mmol), natrio jodidas
(75 mg; 0.5 mmol) ir natrio karbonatas (80 mg;
0.75 mmol). Mišinys prapučiamas argonu ir 6 valandas
25 kaitinamas iki 130 °C. Tirpiklis pašalinamas esant
sumažintam slėgiui. Liekana suspenduojama etilo acetate
(50 ml) ir plaunama vandeniu (2x25 ml), sočiu natrio
bikarbonato tirpalu (2x25 ml), druskos tirpalu (25 ml),
džiovinama virš magnio sulfato ir filtruojama. Tir-
30 piklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana
gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės me-
todu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su
0.1 % TFA. Liofilizuojant gaunama pavadinime nurodyto
junginio TFA druska (balti milteliai, 25 % išeiga).

35

Analizė: (C₃₀H₄₈N₄O₆S₂)

Apskaičiuota: C, 44.31; H, 5.37; N, 5.74

Rasta: C, 44.20; H, 5.04; N, 6.10

3.0 CF₃COOH, 0.3 H₂O

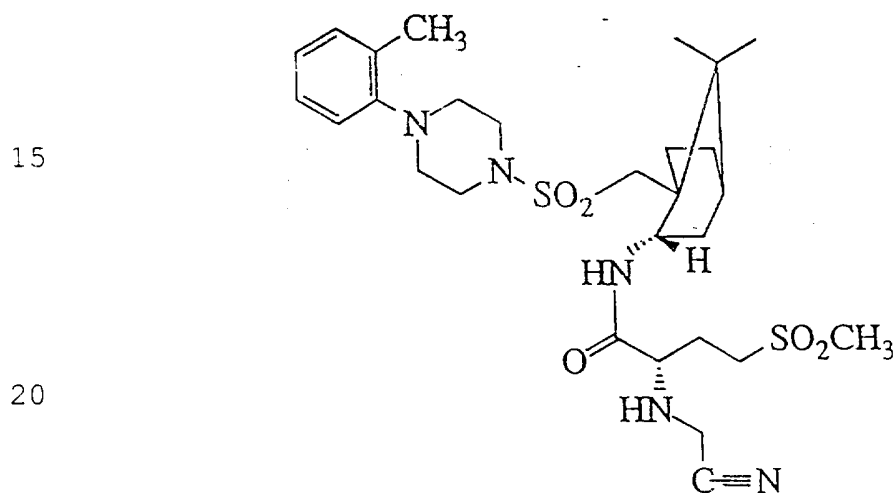
TLC : R_f 0.63 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.08 min, grynumas 100 %

5 FAB MS : m/z 625 (M⁺ +H)

PAVYZDYS 67

10 1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-cianometilamino-4-(metilsul-
fonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-
sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Į tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-
amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-hep-
25 tan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas
(100 mg; 0.18 mmol) ir chloroformas (5 ml), pridedama
DIEA (0.037 ml; 0.21 mmol) ir jodacetonitrilas (0.015 ml;
0.21 mmol). Po 24 valandų reakcijos mišinys praskie-
džiamas chloroformu (50 ml) ir plaunamas vandeniu
30 (25 ml), sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2x25 ml),
druskos tirpalu (25 ml), džiovinama virš magnio sulfato
ir filtruojama. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam
slėgiui, liekana gryninama flash chromatografijos me-
todu per silikagelio kolonėlę naudojant eliuentą 97:3%
35 dichlormetanas:MeOH. Gaunamas pavadinime nurodytas
junginys (balta amorfinė medžiaga, 70 % išeiga).

Analizė: (C₂₈H₄₃N₅O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 55.79; H, 7.36; N, 11.67

Rasta: C, 56.15; H, 7.42; N, 11.32

0.5 H₂O

5 TLC : R_f 0.45 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.78 min, grynumas 100 %

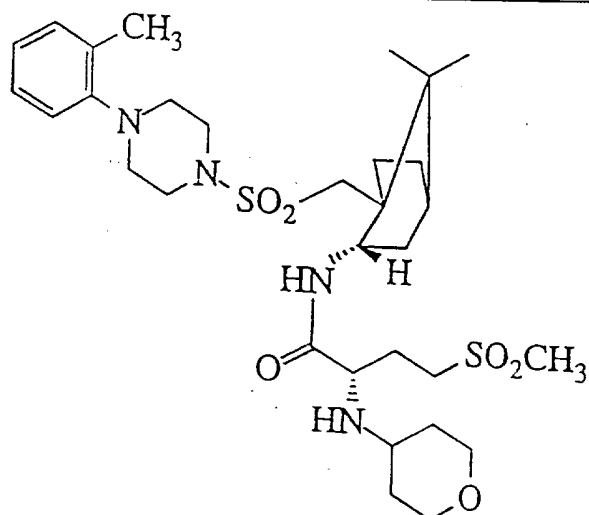
FAB MS : m/z 594 (M⁺ +H)

PAVYZDYS 68

10

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-tetrahidropiranil) amino-
4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-
il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

15



20

25 Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
(2S-amino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-
heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
nas (200 mg; 0.36 mmol) ir metanolis, turintis 1% acto
rūgšties (4 ml), pridedama 4-5 molekuliniai sietai (3 A),
30 tetrahidropiran-4-onas (0.037 ml; 0.37 mmol). Po 2 va-
landų reakcija sustabdoma pridedant vandeninio natrio
bikarbonato tirpalo (0.5 ml) ir tirpiklis pašalinamas
esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama etilo ace-
tate (50 ml) ir plaunama sočiu natrio bikarbonato tir-
35 palu (2x50 ml), druskos tirpalu (2x50 ml), džiovinama
virš magnio sulfato ir filtruojama. Tirpiklis paša-

linamas esant sumažintam slėgiui. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga, 90% išeiga).

5 Analizė: (C₃₁H₅₀N₄O₆S₂)

Apskaičiuota: C, 58.05; H, 7.96; N, 8.26

Rasta: C, 57.81; H, 7.71; N, 8.28

0.45 EtOAc

TLC : R_f 0.27 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

10 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.29 min, grynumas 99%

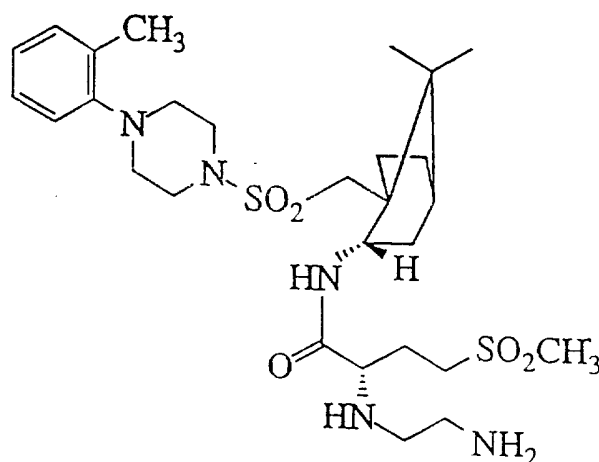
FAB MS : m/z 639 M⁺ +H)

PAVYZDYS 69

15 1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(2-aminoetil) amino-4-(metil-sulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

20

25



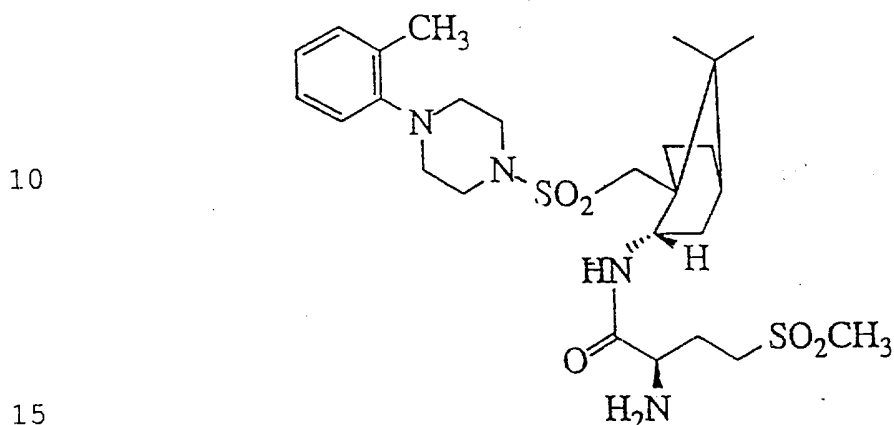
30

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2s-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (200 mg; 0.36 mmol) ir metanolis, turintis 1% acto rūgšties (4 ml), pridedama 4-5 molekuliniai sietai (3 A), N-Boc-glicinalis (62 mg; 0.39 mmol) ir natrio cian-

- borhidridas (20 mg; 0.36 mmol). Po 2 valandų reakcija sustabdoma pridedant vandeninio natrio bikarbonato tirpalo (0.5 ml) ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama etilo acetate (50 ml) ir
- 5 plaunama sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2x50 ml), druskos tirpalu (2x50 ml), džiovinama virš magnio sulfato ir filtruojama. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę naudojant eliuentą
- 10 95:5 CHCl_3 :MeOH, gaunamas 1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2S-(2-(t-butiloksikarbonilamino)-etil)amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (80 % išeiga). Šis junginys tirpinamas metileno chloride (7 ml)
- 15 ir į tirpalą pridedama TFA (7 ml). Po 30 minučių tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama metileno chloride (70 ml) ir plaunama sočiu natrio bikarbonato tirpalu (3x100 ml), druskos tirpalu (2x50 ml), džiovinama virš magnio sulfato ir filtruojama. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liofilizuojant iš dioksano ir vandens mišinio, gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balti milteliai, 90% išeiga).
- 20
- 25 Analizė: ($\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$)
Apskaičiuota: C, 53.87; H, 8.14; N, 10.47
Rasta: C, 54.04; H, 8.96; N, 10.44
0.5 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, 1.5 H_2O
TLC : R_f 0.08 (90:10:0.5 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH)
- 30 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.30 min, grynumas 99%
FAB MS : m/z 598 (M^+ +H)

PAVYZDYS 70

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2R-amino-4-(metil-sulfonil)-
butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfo-
5 nil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2R-(t-butiloksikarbonil)amino-
4-(metiltio)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-
metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas buvo susin-
20 tetintas iš Boc-D-metionino ir 1-((7,7-dimetil-2-endo-
amino-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-
metilfenil)-piperazino, naudojant metodikas, pateiktas
pavyzdyje 35. 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2R-(t-butiloksi-
karbonil)-amino-4-(metiltio)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-
25 heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
nas (200 mg; 0.32 mmol) ištirpintas metanolio ir
vandens mišinyje 3:1 (25 ml) ir į tirpalą pridedama
natrio acetato (200 mg; 2.6 mmol) ir Oksonas^R (0.80 g;
1.3 mmol). Po 24 valandų tirpiklis pašalinamas esant
30 sumažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chroma-
tografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant
eliuentą 90:10:1 CHCl₃:MeOH:NH₄OH, gaunamas 1-((7,7-
dimetil-2-endo-(2R-(2-(t-butiloksi-karbonil)amino)-4-(me-
tilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-
35 metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazino N-oksidas
(amorfinė medžiaga iš chloroformo, 70 % išeiga). Ši
medžiaga tirpinama THF (3 ml) ir veikiama trifenil-

fosfinu (79 mg; 0.35 mmol). Po 24 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 1:1 etilo acetatą ir heksaną, gaunamas 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2R-(2-(t-butiloksi-karbo-
 5 nil)amino)-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metil-fenil)-piperazinas (amorfinė balta medžiaga, išeiga 90 %). Šis produktas tirpinamas dichlormetane (5 ml) ir veikiamas
 10 TFA (4 ml). Po 1 valandos tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama etilo acetate (50 ml) ir plaunama sočiu natrio bikarbonato tirpalu (4x25 ml), druskos tirpalu (25 ml), džiovinama virš magnio sulfato ir filtruojama. Tirpiklis pašalinamas
 15 esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant gradientinę eliuciją nuo 98:2:0.2 iki 95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga nugarinus esant sumažintam
 20 slėgiui nuo eterio, 90 % išeiga).

Analizė: (C₂₆H₄₂N₅O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 55.07; H, 7.95; N, 9.44

Rasta: C, 55.08; H, 7.57; N, 9.17

25 0.9 H₂O, 0.3 eterio

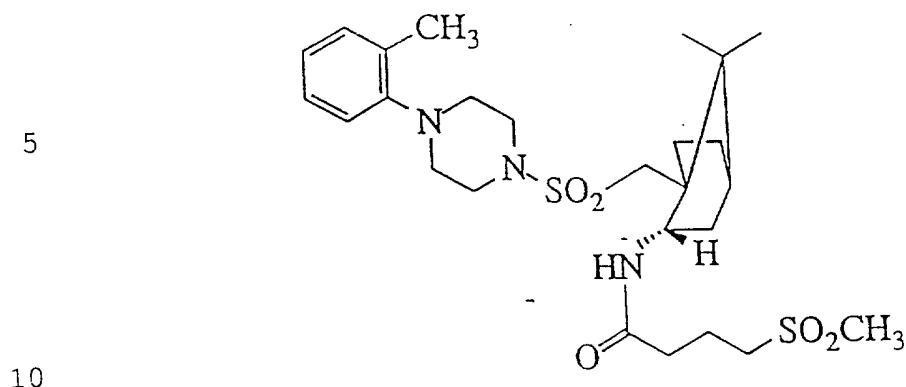
TLC : R_f 0.33 (94:6:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.85 min, grynumas 99 %

FAB MS : m/z 555 (M⁺ +H)

30 **PAVYZDYS 71**

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(4-(metil-sulfonil)-butiramido)-
 biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metil-
 35 fenil)-piperazinas



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 4-(metilsulfonyl)sviesto rūgštis (370 mg; 2.23 mmol) ir DMF (25 ml), pridedama BOP (986 mg; 2.23 mmol), 1-((7,7-dimetil-2-endo-amino-
 15 biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metil-5-fluorfenil)-piperazino (960 mg; 2.45 mmol) ir DIEA (7.84 ml; 4.5 mmol). Po 16 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana ištirpinama etilo acetate (100 ml). Organinis tirpalas
 20 plaunamas 5 % vandenine citrinos rūgštimi (2x50 ml) ir sočiu NaHCO_3 (3x50 ml) ir druskos tirpalu. Organinė fazė džiovinama (MgSO_4), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama
 25 flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 1:1 etilo acetatas-heksanas. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga, 90 % išeiga).

Analizė: ($\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$)

30 Apskaičiuota: C, 57.26; H, 7.74; N, 7.42

Rasta: C, 57.26; H, 7.54; N, 7.32

0.25 EtOAc, 0.25 vandens

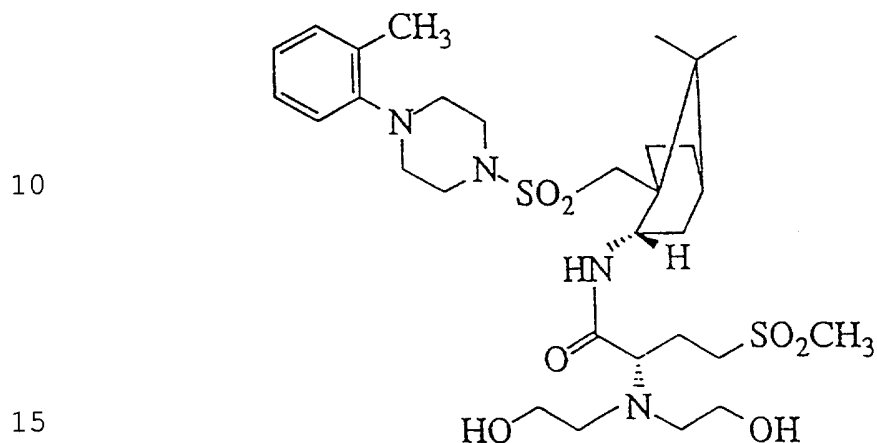
TLC : R_f 0.18 (1:1 EtOAc:heksanas)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 10.62, grynumas 99.7 %

35 FAB MS : m/z 548 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

PAVYZDYS 72

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-bis(hidroksietil) amino-4-(metil-sulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Maišomas tirpalas, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (310 mg; 0.56 mmol) ir etanolis (10 ml), atšaldomas iki 0 °C. Per tirpalą leidžiamas etileno oksidas, reakcijos indas užsandarinamas ir reakcijos mišinys šildomas iki 70 °C. Po 48 valandų reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C, per tirpalą leidžiamas etileno oksidas, reakcijos indas užsandarinamas ir reakcijos mišinys šildomas iki 70 °C 48 valandas. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 % TFA. Liofilizuojant gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai, 55 % išeiga).

Analizė: (C₃₀H₅₀N₄O₇S₂)

Apskaičiuota: C, 45.90; H, 5.92; N, 6.23

35 Rasta: C, 45.90; H, 5.89; N, 6.33

2.2 TFA, 0.35 H₂O

TLC : R_f 0.62 (90:10:0.5 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.93 min, grynumas 98+%

FAB MS : m/z 643 ($\text{M}+\text{H}^+$)

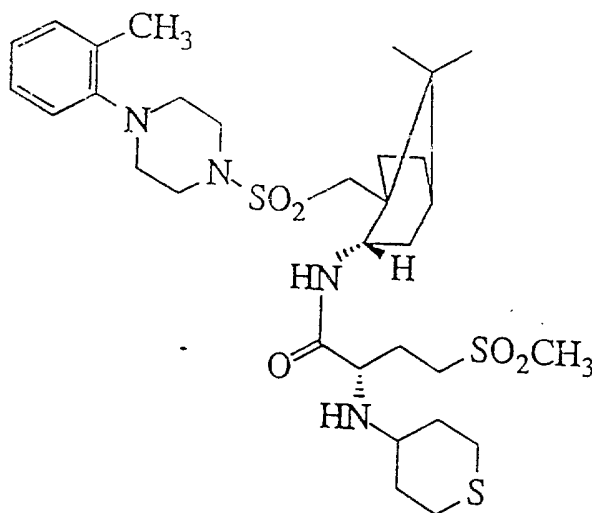
5 **PAVYZDYS 73**

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-tetrahidrotiopiranil) amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

10

15

20



Pavadinime nurodytas junginys sintetinamas iš 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metil-5-fluorfenil)-piperazino, naudojant metodiką, aprašytą pavyzdyje 68. Nevalytas produktas gryninamas flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 97:3:0.3 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH . Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga nugarinus esant sumažintam slėgiui nuo chloroformo, 90 % išeiga).

30

Analizė: ($\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_3$)

Apskaičiuota: C, 51.22; H, 6.87; N, 7.53

Rasta: C, 51.29; H, 6.83; N, 7.27

35

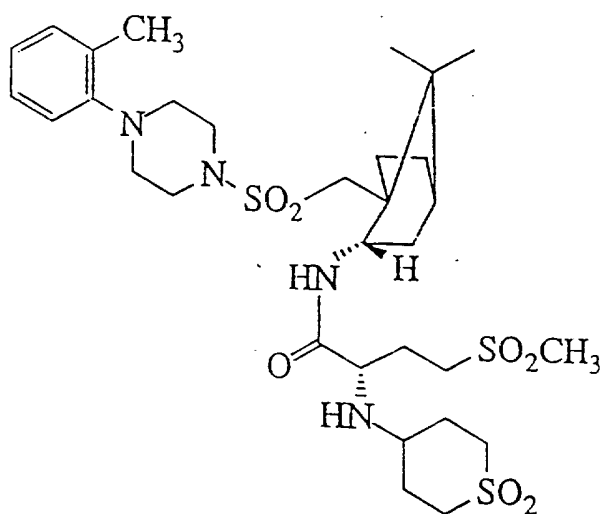
0.75 CHCl_3

TLC : R_f 0.44 (95:5:0.5 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.91 min, grynumas 99 %
 FAB MS : m/z 655 (M+H⁺)

PAVYZDYS 74

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(1,1-diokso-4-tetrahidrotio-
 piranil)amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-
 (2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-
piperazinas



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2s-(4-tetrahidrotiopiranil)amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (90 mg; 0.12 mmol) ir vandens ir acetono mišinys 1:9 (3 ml), pridedama 4-metilmorfolin-N-oksidas (43 mg; 0.36 mmol) ir OsO₄ (0.013 ml; 2.4 (svorio %) tirpalas). Po 17 valandų reakcija sustabdoma sočiu vandeniniu NaHSO₃ (0.05 ml) tirpalu, tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama metileno chloride (25 ml), plaunama 1N NaHSO₃ (3x25 ml) tirpalu, druskos tirpalu (2x25 ml), džiovinama virš magnio sulfato ir filtruojama. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 % TFA. Liofilizuojant gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai, 80 % išeiga).

Analizė: (C₃₁H₅₀N₄O₇S₃)

Apskaičiuota: C, 45.47; H, 5.74; N, 6.04

Rasta: C, 45.47; H, 5.72; N, 5.89

2.05 TFA, 0.35 H₂O

5 TLC : R_f 0.33 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.02 min, grynumas 99 %

FAB MS : m/z 687 (M+H⁺)

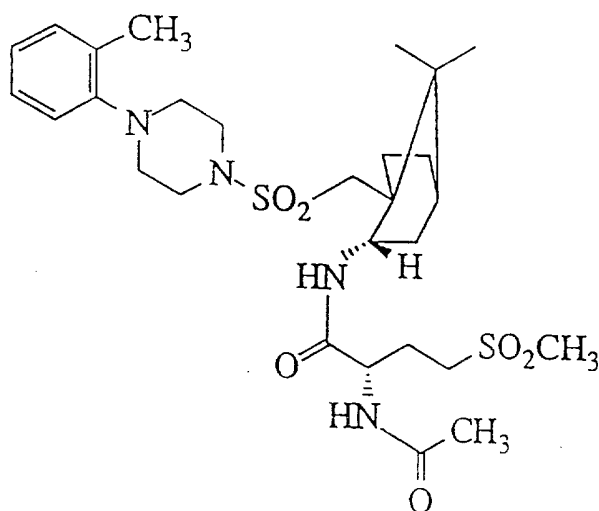
PAVYZDYS 75

10

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-acetamido-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

15

20



25

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2s-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (160 mg; 0.29 mmol) ir chloroformas (5 ml), pridama acto rūgšties anhidrido (1 ml) ir diizopropiletilamino (0.03 ml). Po 2 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama chloroforme (25 ml) ir plaunama 5 % vandenine HCl (2x10 ml), vandeniu (10 ml), sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (2x10 ml), druskos tirpalu (10 ml), džiovinama virš magnio sulfato ir filtruojama. Tirpiklis paš-

linamas esant sumažintam slėgiui. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (amorfine medžiaga, 90 % išeiga).

Analizė: (C₂₈H₄₄N₄O₆S₂)

5 Apskaičiuota: C, 55.89; H, 7.37; N, 9.30

Rasta: C, 55.90; H, 7.36; N, 9.22

0.5 CHCl₃

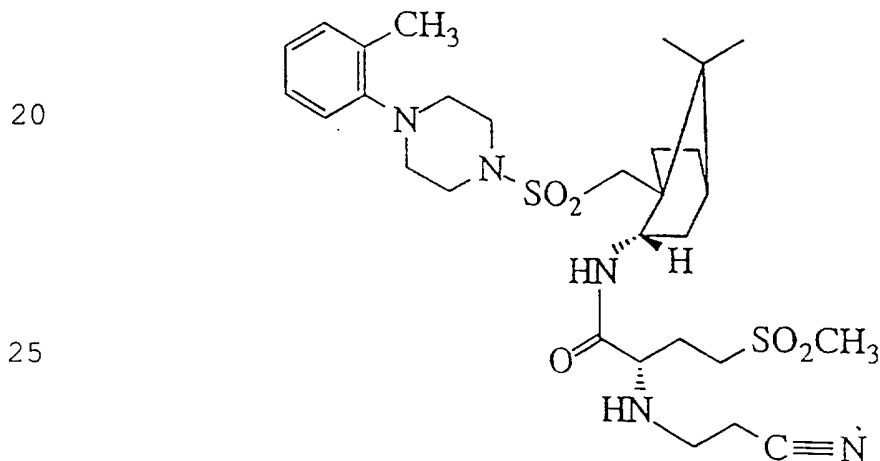
TLC : R_f 0.21 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.01 min, grynumas 99 %

10 FAB MS : m/z 597 (M+H⁺)

PAVYZDYS 76

15 1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(2-cianoetil)acetamido-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



30 Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
nas (200 mg; 0.36 mmol) ir metanolis, pridedama akrilonitrilas (0.026 ml; 0.40 mmol). Po 16 valandų
35 pridedama papildomas kiekis akrilonitrilo (0.010 ml; 0.15 mmol). Po 24 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana flash chromatografijos

metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 1:3 etilo acetato ir heksano mišinį. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana ištrinama etilo acetate ir heksane. Kieta medžiaga džiovinama vakuume ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balti milteliai, 55 % išeiga).

Analizė: (C₂₉H₄₅N₅O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 57.18; H, 7.54; N, 11.01

10 Rasta: C, 56.86, 7.74; N, 11.01

0.32 EtOAc

TLC : R_f 0.2 (1:4 EtOAc: heksanas)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.99 min, grynumas 99 %

FAB MS : m/z 608 (M+H⁺)

15

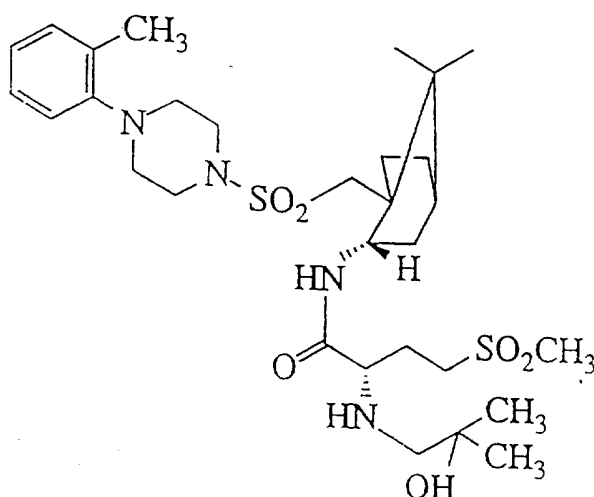
PAVYZDYS 77

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(2-hidroksi-2,2-dimetil-etil)-amino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

25

30

35



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo(2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (200 mg; 0.36 mmol) ir etanolis (5 ml),
5 pridedama izobutileno oksido (0.026 ml; 0.36 mmol) ir reakcijos mišinys užsandarinamas ir šildomas ant garo vonios. Po 16 valandų pridedamas papildomas kiekis izobutileno oksido (0.026 ml; 0.36 mmol) ir šildoma toliau. Po 24 valandų pridedamas papildomas kiekis
10 izobutileno oksido (0.026 ml; 0.36 mmol) ir šildoma toliau. Po 24 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 % TFA. Liofilizuojant gaunama
15 pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai, 48 % išeiga).

Analizė: (C₃₀H₅₀N₄O₆S₂)

Apskaičiuota: C, 48.45; H, 6.39; N, 6.77

20 Rasta: C, 48.46; H, 6.37; N, 6.78

1.7 TFA, 0.4 H₂O

TLC : R_f 0.3 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.56 min, grynumas 97 %

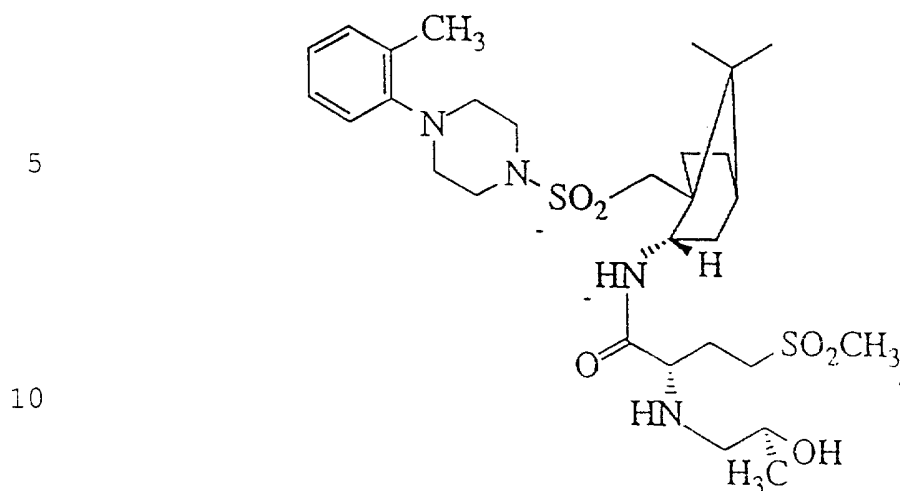
FAB MS : m/z 627 (M+H⁺)

25

PAVYZDYS 78

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(2R-hidroksipropil)-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-
30 il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

35



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
(2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-
15 heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
nas (200 mg; 0.36 mmol) ir etanolis (5 ml), pridedama
R-(+)-propileno oksido (0.025 ml; 0.36 mmol), reakci-
jos mišinys užsandarinamas ir šildomas ant garo vonios.
Po 16 valandų pridedamas papildomas kiekis R-(+)-
20 propileno oksido (0.010 ml; 0.15 mmol) izobutileno
oksido ir šildoma toliau. Po 72 valandų tirpiklis
pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana gryninama
preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudo-
jant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 % TFA.
25 Išskiriamas mobilesnis produktas, kurį liofilizuojant
gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti
milteliai, 42 % išeiga).

Analizė: (C₂₉H₄₈N₄O₆S₂)

30 Apskaičiuota: C, 47.52; H, 6.23; N, 6.82

Rasta: C, 47.50; H, 6.22; N, 6.90

1.75 TFA, 0.5 H₂O

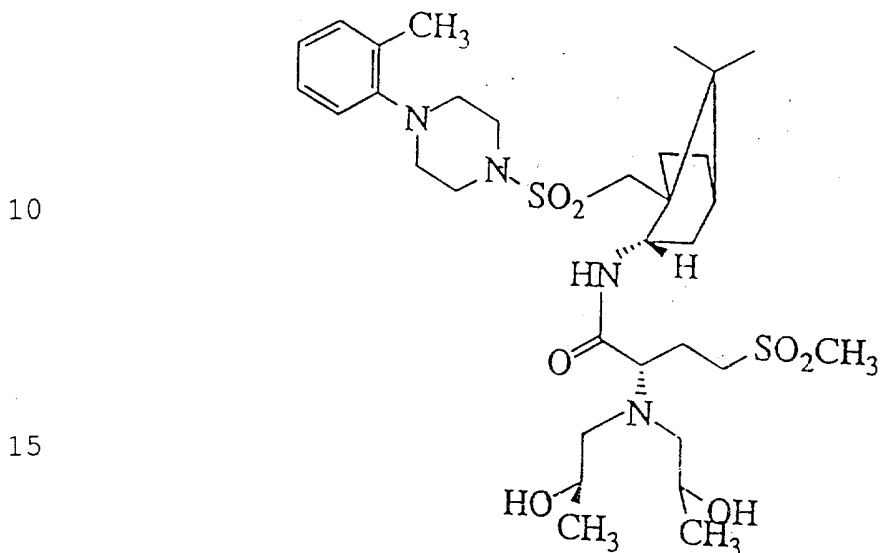
TLC : R_f 0.2 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 3.34 min, grynumas 99 %

35 FAB MS : m/z 613 (M+H⁺)

PAVYZDYS 79

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-bis(2R-hidroksipropil)-
amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)hep-
tan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Vėliau išseinantis produktas, išskirtas preparatyvinės
HPLC atvirkštinės fazės metodu, gryninant nevalytą pro-
dukta pagal pavyzdį 78, buvo liofilizuotas ir gauta
pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti mil-
teliai, 2 % išeiga).

Analizė: (C₃₂H₅₄N₄O₇S₂)

Apskaičiuota: C, 48.49; H, 6.36; N, 6.29

Rasta: C, 48.31; H, 6.35; N, 6.52

1.9 TFA, 0.15 H₂O

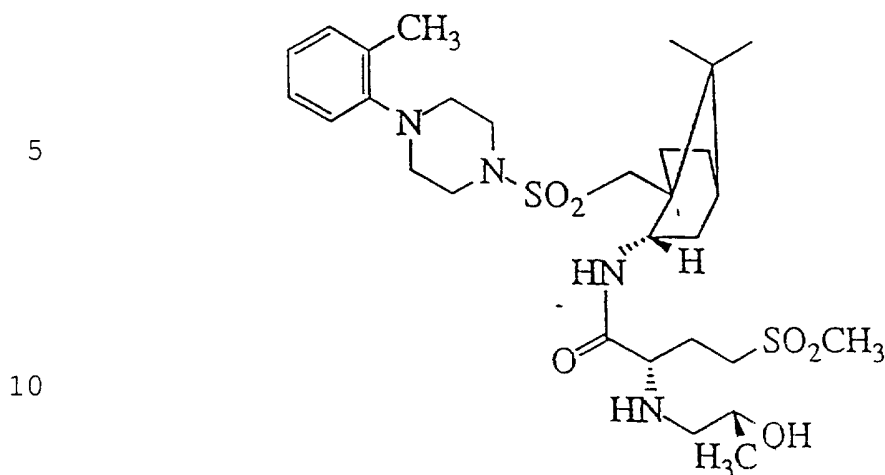
TLC : R_f 0.2 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.74 min, grynumas 95 %

FAB MS : m/z 671 (M+H⁺)

PAVYZDYS 80

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(2s-hidroksipropil)-amino-4-
(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-
il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
(2S-amino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-
15 heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
nas (200 mg; 0.36 mmol) ir etanolis (5 ml), pridedama
S-(-)-propilenoksido (0.025 ml; 0.36 mmol). Reakcijos
indas užsandarinamas ir reakcijos mišinys šildomas ant
garo vonios. Po 16 valandų pridedamas papildomas kiekis
20 S-(-)-propilenoksido (0.010 ml; 0.15 mmol) ir šildoma
toliau. Po 72 valandų tirpiklis pašalinamas esant su-
mažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC
atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir
vandens gradientą, su 1 % TFA. Išskiriamas mobilesnis
25 produktas, kurį liofilizuojant gaunama pavadinime nuro-
dyto junginio TFA druska (balti milteliai, 24 % išeiga).

Analizė: (C₂₉H₄₈O₆S₂)

Apskaičiuota: C, 47.54; H, 6.17; N, 6.80

30 Rasta: C, 47.55; H, 6.16; N, 6.90

1.8 TFA, 0.3 H₂O

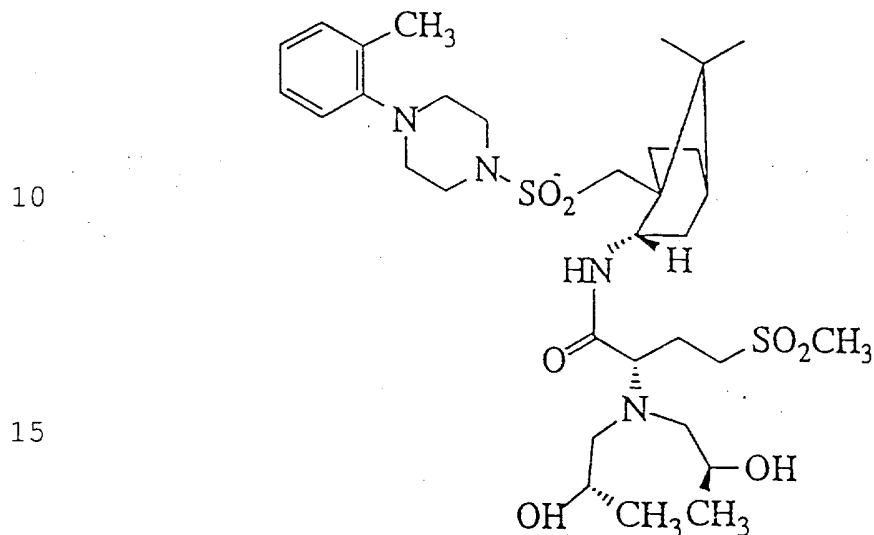
TLC : R_f 0.2 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.40 min, grynumas 99 %

FAB MS : m/z 613 (M+H⁺)

PAVYZDYS 81

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-bis(2S-hidroksipropil)-
amino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)hep-
tan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Vėliau išeinantis produktas, išskirtas preparatyvinės
HPLC atvirkštinės fazės metodu, gryninant nevalytą
produktą pagal pavyzdį 80, buvo liofilizuotas ir gauta
pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti milte-
liai, 5 % išeiga).

Analizė: (C₃₂H₅₄N₄O₇S₂)

Apskaičiuota: C, 48.37; H, 6.41; N, 6.32

Rasta: C, 48.36; H, 6.42; N, 6.52

1.9 TFA, 0.15 H₂O

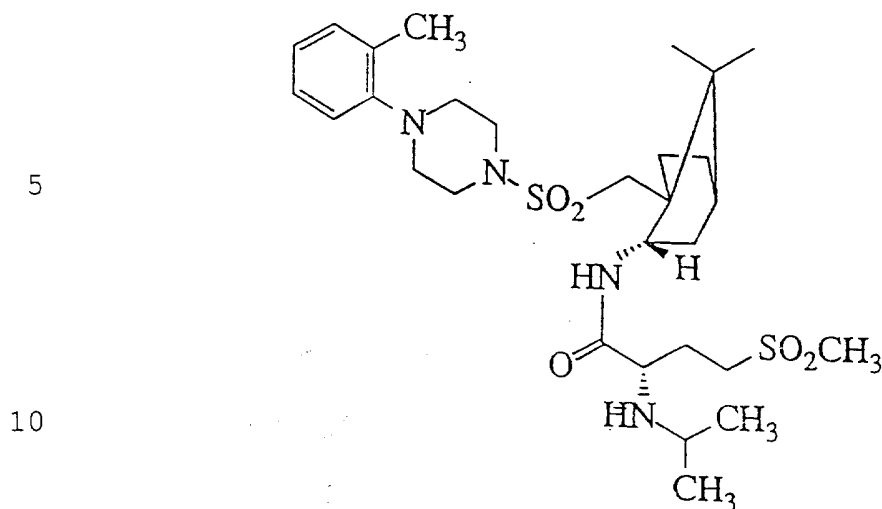
TLC : R_f 0.2 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.78 min, grynumas 97 %

FAB MS : m/z 671 (M+H⁺)

PAVYZDYS 82

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(2-propil)-amino-4-(metil-
fonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-
sulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
 (2S-amino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-
 15 heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
 nas (200 mg; 0.36 mmol) ir etanolis (5 ml), pridedama
 acetono (0.026 ml; 0.40 mmol) ir aktyvuotų, susmulkintų
 sietų (3Å). Po 5 valandų pridedama NaBH₃CH (11 mg;
 0.36 mmol). Po 16 valandų pridedamas papildomas kiekis
 20 NaBH₃CN (5 mg; 0.15 mmol). Po 24 valandų pridedamas
 vienas lašas vandens ir tirpiklis pašalinamas esant
 sumažintam slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės
 HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo
 ir vandens gradientą, su 1 % TFA. Liofilizuojant gau-
 25 nama pavadinime nurodyto junginio TFAdrūska (balti
 milteliai, 35 % išeiga).

Analizė: (C₂₉H₄₈N₄O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 48.33; H, 6.42; N, 6.96

30 Rasta: C, 48.33; H, 6.42; N, 7.14

1.7 TFA, 0.8 H₂O

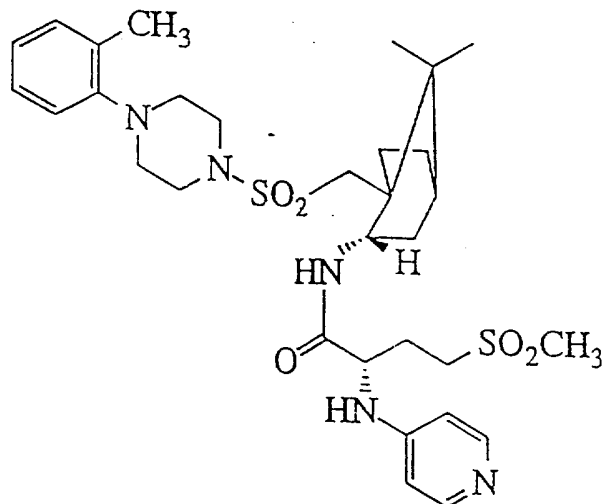
TLC : R_f 0.6 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.68 min, grynumas 99%

FAB MS : m/z 597 (M+H⁺)

PAVYZDYS 83

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-piridil)-amino-4-(metil-sulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-me-
 5 tansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
 (2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-
 heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
 20 nas (200 mg; 0.36 mmol) ir DMF (10 ml), pridedama
 4-brompiridino (70 mg; 0.36 mmol) ir reakcijos mišinys
 šildomas 16 valandų iki 120 °C. Atsiranda daug de-
 gradantų. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slė-
 giui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkš-
 25 tinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens
 gradientą, su 1 % TFA. Liofilizuojant gaunama pava-
 dinime nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai,
 2.5 % išeiga).

30 Analizė: (C₃₁H₄₅N₄O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 47.37; H, 5.63; N, 7.87

Rasta: C, 47.36; H, 5.93; N, 7.48

2.05 TFA, 1.35 H₂O

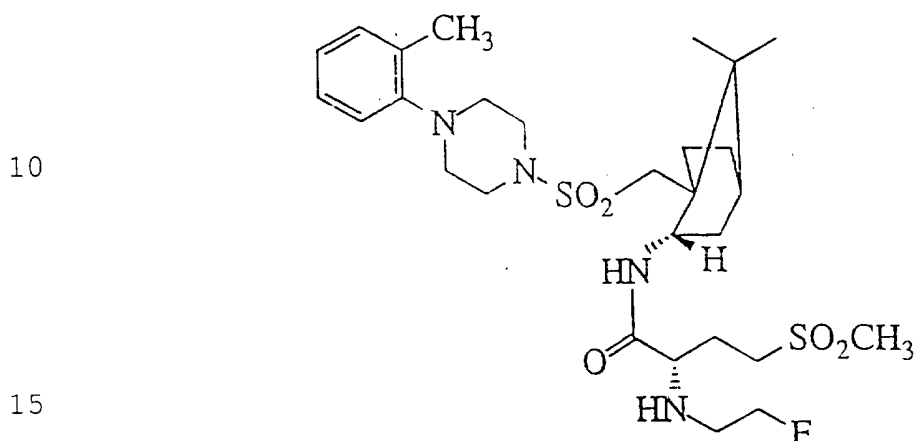
TLC : R_f 0.4 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

35 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.23 min, grynumas 93%

FAB MS : m/z 632 (M+H⁺)

PAVYZDYS 84

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(2-fluoretil)-amino-4-(metil-
sulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-me-
tansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
(2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-
heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
nas (200 mg; 0.36 mmol) ir DMF (5 ml), pridedama 1,2-
bromfluoretano (0.025 ml; 0.36 mmol) ir reakcijos mi-
šinys užsandarinamas ir šildomas ant garo vonios. Po 16
valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui,
liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkštinės
fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gra-
dientą, su 1% TFA. Liofilizuojant gaunama pavadinime
nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai, 18 %
išeiga).

Analizė: (C₂₈H₄₅N₄O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 47.08; H, 5.85; N, 6.95

Rasta: C, 47.09; H, 5.86; N, 7.04

1.8 TFA

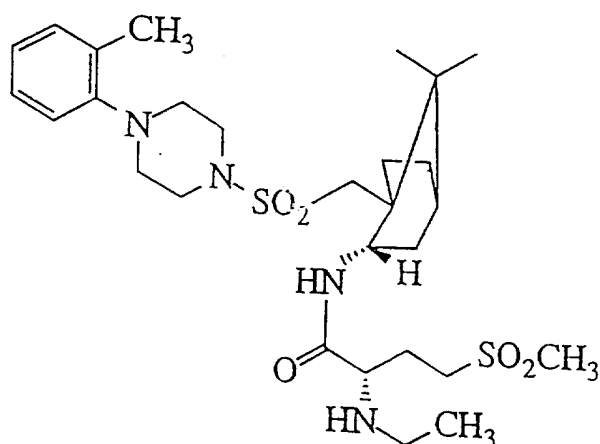
TLC : R_f 0.4 (95:5 CHCl₃:MeOH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.50 min, grynumas 99 %

FAB MS : m/z 601 (M+H⁺)

PAVYZDYS 85

1((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-etilamino-4-(metilsulfonil)-
butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-
4-(2-metilfenil)-piperazinas



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
nas (206 mg; 0.371 mmol) ir DMF (30 ml), pridedama jodetano (0.015 ml; 0.19 mmol) bei DIEA (0.097 mmol; 0.56 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 48 valandas. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana tirpinama etilo acetate (50 ml), plaunama sočiu natrio bikarbonato tirpalu (3x50 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 98:2:0.2 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH. Gauta alyva tirpinama CH₃CN ir vandens mišinyje, turinčiame 0.1 % TFA, liofilizuojant gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai, 40 % išeiga).

Analizė: (C₂₈H₄₆N₄O₅S₂)

FW=682.451

Apskaičiuota: C, 52.57; H, 6.96; N, 8.21

Rasta: C, 52.30; H, 6.92; N, 8.19

0.15 H₂O, 0.85 TFA

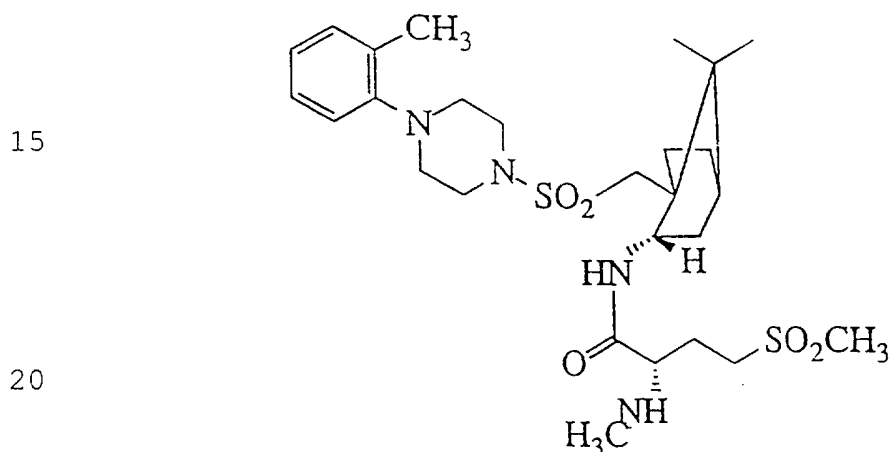
TLC : R_f = 0.46 (96:4:0.4 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.43 min, grynumas 99 %

5 FAB MS : m/z 583 (M+H⁺)

PAVYZDYS 86

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(t-butiloksikarbonil)metilamino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Tirpalas, kuriame yra N-Boc-N-metil-L-metionino sulfonas (0.899 g; 3.04 mmol) ir BOP (1.35 g; 3.0 mmol) bei DMF (50 ml), maišomas 10 minučių. Sulašinamas tirpalas, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-amino-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (1.80 g; 2.77 mmol) ir DMF (15 ml), po to į reakcijos mišinį pridedama DIEA (5.2 ml; 3.0 mmol), kad reakcijos mišinio pH pasieks 8 (pagal lašą ant E. Merck pH popieriaus juostelės). Po 16 valandų DMF pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana tirpinama etiloacetate (100 ml), plaunama 5 % (svorio) vandeniniu citrinos rūgšties tirpalu (100 ml) ir sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (2x100 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas.

5 namas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 40:60 heksanas:EtOAc. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga. 90 % išeiga).

Analizė: (C₃₂H₅₂N₄O₇S₂)

FW=690.95

Apskaičiuota: C, 57.36; H, 7.88; N, 8.11

10 Rasta: C, 57.68; H, 7.84; N, 8.13

0.25 EtOAc

TLC : R_f = 0.27 (40:60 heksanas:EtOAc)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 11.21 min, grynumas 99+%

FAB MS : m/z 669 (M+H⁺)

15

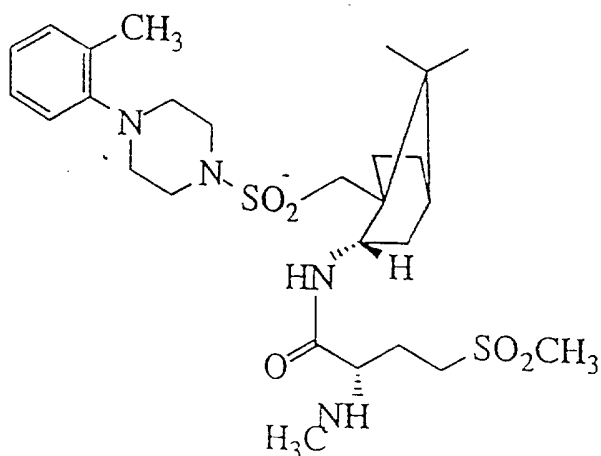
PAVYZDYS 87

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-metilamino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

20

25

30



35

I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-(t-butiloksikarbonil)metilamino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (1.0 g; 1.5 mmol) ir

DCM (25 ml), pridedama TFA (25 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Tirpikliai pašalinami esant sumažintam slėgiui, liekana tirpinama etilo acetate (100 ml) ir plaunama sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (4x50 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4), filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (amorfinė medžiaga, 95 % išeiga).

Analizė: ($\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$)

FW=612.15

Apskaičiuota: C, 56.11; H, 7.92; N, 8.15

Rasta: C, 56.14; H, 7.78; N, 9.16

0.40 EtOAc, 0.45 H_2O

TLC : $R_f = 0.16$ (97:3 DCM:MeOH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.23 min, grynumas 99+%

FAB MS : m/z 569 ($\text{M}+\text{H}^+$)

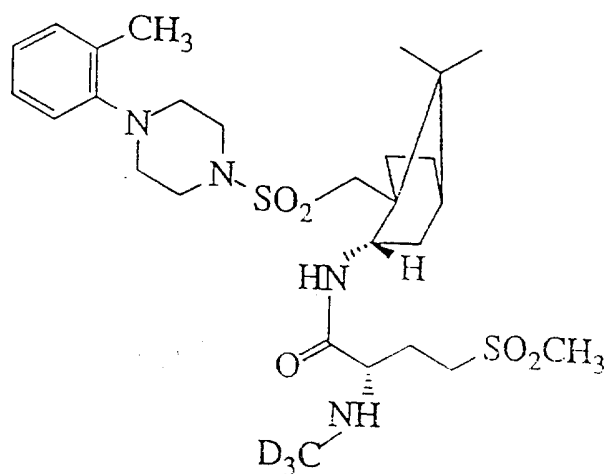
PAVYZDYS 88

20

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-trideuterometilamino-4-(metil-sulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

25

30



35

Pavadinime nurodytas junginys sintetinamas iš N-Boc-N-trideuterometil-L-metionino sulfono ir 1-((7,7-dimetil-2-endo-amino-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazino pagal metodikas, nurodytas pavyzdžiuose 86 ir 87. Nugarinus esant sumažintam slėgiui iš EtOAc ir heksano tirpala, gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga).

Analizė: (C₂₇D₃H₄₁N₄O₅S₂)

FW=606.22

Apskaičiuota: C, 56.26; H, 7.28; N, 9.24

Rasta: C, 55.93; H, 7.67; N, 9.18

0.35 EtOAc, 0.20 H₂O

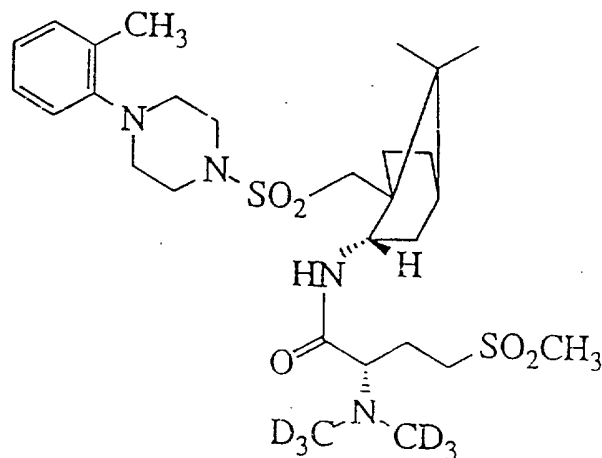
TLC : R_f = 0.16 (97:3 DCM:MeOH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.23 min, grynumas 99+%

FAB MS : m/z 572 (M+H⁺)

PAVYZDYS 89

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-bis(trideuterometil)amino-4-(metil-sulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Maišomas tirpalas, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-(metilsulfonil)butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazino (0.433 g, 0.781 mmol) ir DIEA (0.203 ml; 1.17 mmol) ir
5 DMF (10 ml), atšaldomas iki 0°C. Per švirkštą sulašinamas jodmetanas-d₃ (0.50 ml, 0.786 mmol). Reakcijos mišinys palaipsniui atšildomas iki kambario temperatūros ir po to maišomas 16 valandų. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki 0°C ir pridedama dar 0.5 ekv CD₃I
10 ir DIEA, reakcijos mišinys maišomas 16 valandų kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir liekana tirpinama EtOAc (50 ml). EtOAc tirpalas plaunamas sočiu vandeniniu natrio bikarbonato
15 tirpalu (2x25 ml), džiovinamas virš magnio sulfato, filtruojamas, tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. HPLC analizės duomenimis nevalytame produkte yra nesureagavusio L-368, 899, mono-, bis- ir trialkilintų produktų. Norimas bis-alkilintas produktas išskiriamas flash chromatografijos metodu per silikagelio
20 kolonėlę, naudojant eliuentą 98:2 CH₂Cl₂:MeOH. Frakcijos, kuriose yra grynas produktas, buvo sujungtos ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Gaunama alyva, kuri liofilizuojama iš acetonitrilo ir vandens
25 mišinio 1:2, turinčio 0.1 % TFA ir gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai).

Analizė: (C₂₈D₆H₄₀N₄O₅S₂)

0.80 TFA, 2.45 H₂O

FW=724.256

30 Apskaičiuota: C, 49.08; H, 6.36; N, 7.74

Rasta: C, 49.12; H, 6.55; N, 7.43

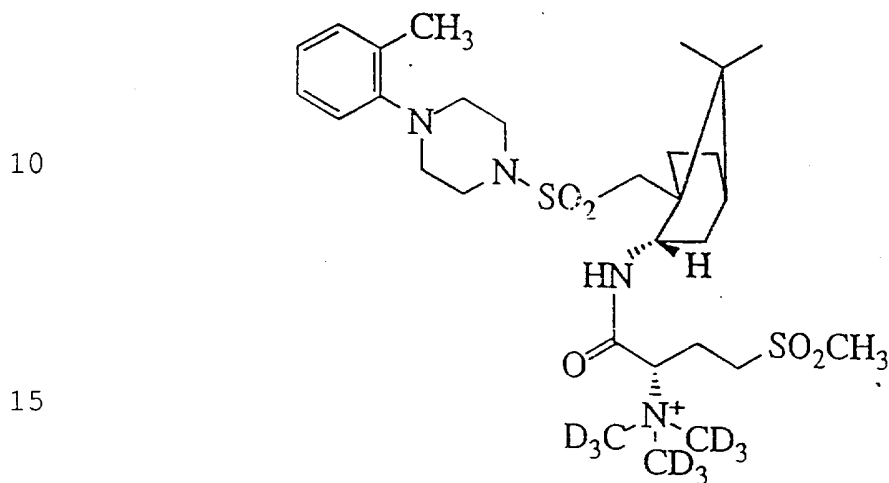
TLC : R_f = 0.43 (95:5:0.5 DCM:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.33 min, grynumas 99+%

FAB MS : m/z 589 (M+H⁺)

PAVYZDYS 90

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-tris(trideuterometil) amino-
4-(metil-sulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-
il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Maišomas tirpalas, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
(2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-
heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
nas (426 mg; 0.768 mmol), DIEA (0.40 ml; 2.3 mmol) ir
DMF (20 ml), šaldomas iki 0°C. Per švirkštą sulašinamas
jodmetanas-d₃ (0.16 ml; 2.5 mmol). Reakcijos mišinys
lėtai atšaldomas iki kambario temperatūros ir maišomas
48 valandas. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam
slėgiui. Liekana gryninama preparatyvinės HPLC atvirkš-
tinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens
gradientą, su 0.1 % TFA. Liofilizuojant gaunamas pa-
vadinime nurodytas junginys (balti milteliai, 50 %
išeiga).

Analizė: (C₃₁H₄D₉F₃₀N₄O₇S₂)

0.6 TFA

FW=788.284

Apskaičiuota: C, 49.06; H, 6.34; N, 7.11

Rasta: C, 49.13; H, 6.61; N, 6.96

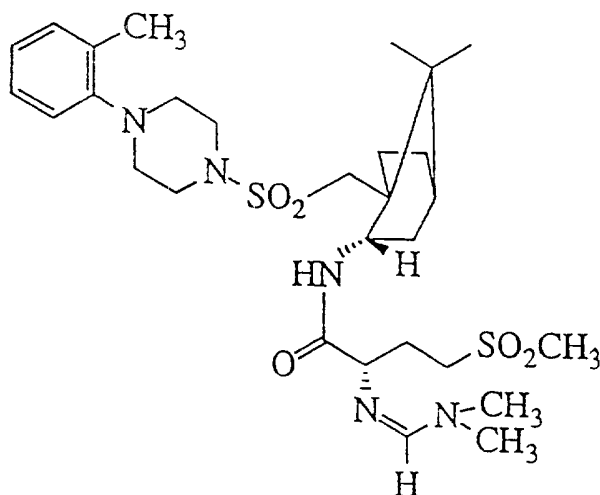
TLC : $R_f = 0.11$ (90:10:0.5 DCM:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.51 min, grynumas 99+%

FAB MS : m/z 606 ($M+H^+$)

5 PAVYZDYS 91

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-n,n-dimetilformamidinil-4-(metil-sulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (100 mg; 0.18 mmol) ir DMF (2 ml), pridedama dimetilformamido dimetilacetalio (xx ml; 0.54 mmol). Po 24 valandų tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Gauta alyva tirpinama etilo acetate (50 ml) ir plaunama vandeniu (2x25 ml). Organinė fazė džiovinama (MgSO₄), filtruojama ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga, nugarinus esant sumažintam slėgiui nuo chloroformo, 90 % išeiga).

Analizė: (C₂₉H₄₇N₅O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 53.70; H, 7.27; N, 10.65

Rasta: C, 53.87; H, 7.27; N, 10.66

0.4 CHCl₃

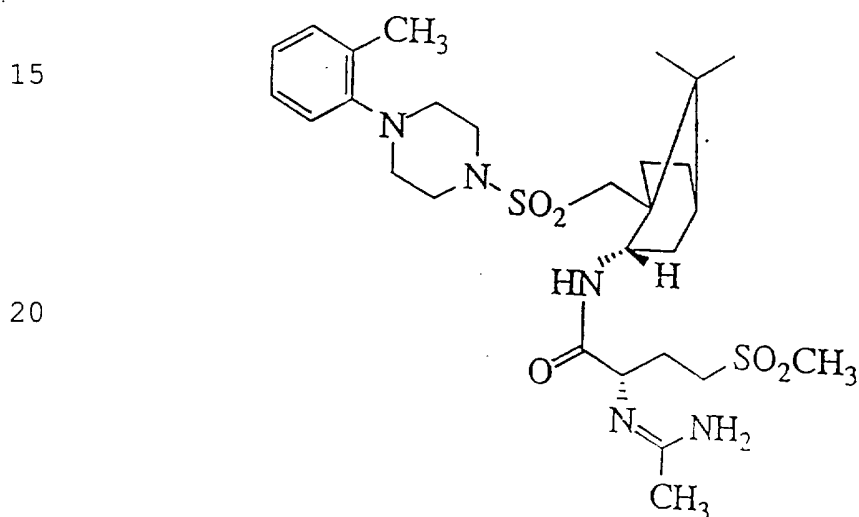
TLC : R_f 0.35 (95:5:0.5 DCM:MeOH:NH₄OH)

5 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.34 min, grynumas 99+%

FAB MS : m/z 610 (M+H⁺)

PAVYZDYS 92

10 1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-acetamidinil-4-(metil-sul-
fonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-
sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
(2S-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-
heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazi-
nas (100 mg; 0.18 mmol) ir DMF (4 ml), pridedama metil-
30 acetimidato hidroklorido (100 mg; 0.91 mmol) ir natrio
karbonato (150 mg; 1.5 mmol). Po 48 valandų mišinys
filtruojamas per celitą ir tirpiklis pašalinamas esant
sumažintam slėgiui. Gauta tamsi alyva gryninama flash
chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę,
35 naudojant gradientinę eliaciją nuo 95:5:0.5
CHCl₃:MeOH:NH₄OH iki 85:15:0.75 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Lio-

filizuojaus iš 1:3 CH₃CN ir vandens mišinio, turinčio 0.1 % TFA, gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai, 25 % išeiga).

5 Analizė: (C₂₈H₄₅N₅O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 48.90; H, 6.70; N, 9.50

Rasta: C, 48.71; H, 6.45; N, 9.62

1.0 TFA, 1.5 H₂O

TLC : R_f 0.29 (85:15:0.75 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

10 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.05 min, grynumas 97.9 %

FAB MS m/z 596 (M+H⁺)

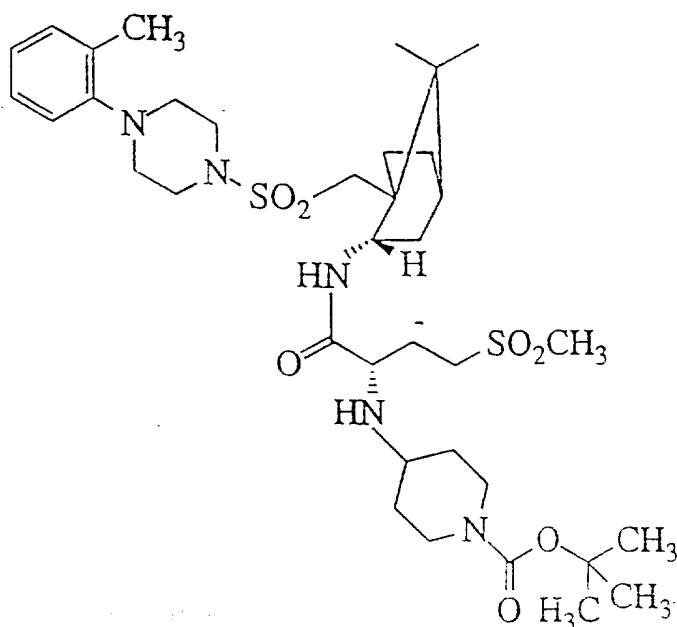
PAVYZDYS 93

15 1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-(1-t-butiloksikarbonil)-piperidinil)amino-4-(metil-sulfonil)-butiramido)-biklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metil-fenil)-piperazinas

20

25

30



35

Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2s-(4-(1-t-butiloksikarbonil)-piperidinil)amino-4-(metil-sulfonil)-butiramido)-biklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metil-fenil)-piperazinas.

nas (200 mg; 0.36 mmol) ir MeOH, turinčio 1 acto rūgšties tūrio % (4 ml), pridedama 4-5 molekuliniai sietai (3Å), 1-t-butiloksikarbonil-4-piperidinono (78 mg; 0.39 mmol) ir natrio cianborhidrido (20 mg; 0.36 mmol).
5 Po 5 valandų reakcija sustabdoma vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (0.5 ml) ir tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama etilo acetate (50 ml) ir plaunama sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2x50 ml), druskos tirpalu 2x50 ml), džiovinama
10 virš magnio sulfato ir filtruojama. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 95:5 CHCl₃:MeOH. Gauta alyva liofilizuojama iš H₂O ir CH₃CN mišinio, turinčio 0.1 % TFA.
15 Gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai, 85 % išeiga).

Analizė: (C₃₆H₅₉N₅O₇S₂)

Apskaičiuota: C, 47.75; H, 6.10; N, 6.79

20 Rasta: C, 47.76; H, 6.07; N, 7.12

2.5 TFA, 0.45 H₂O

TLC : R_f 0.27 (95:5 CHCl₃:MeOH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 10.72 min, grynumas 99+%

FAB MS : m/z 738 (M+H⁺)

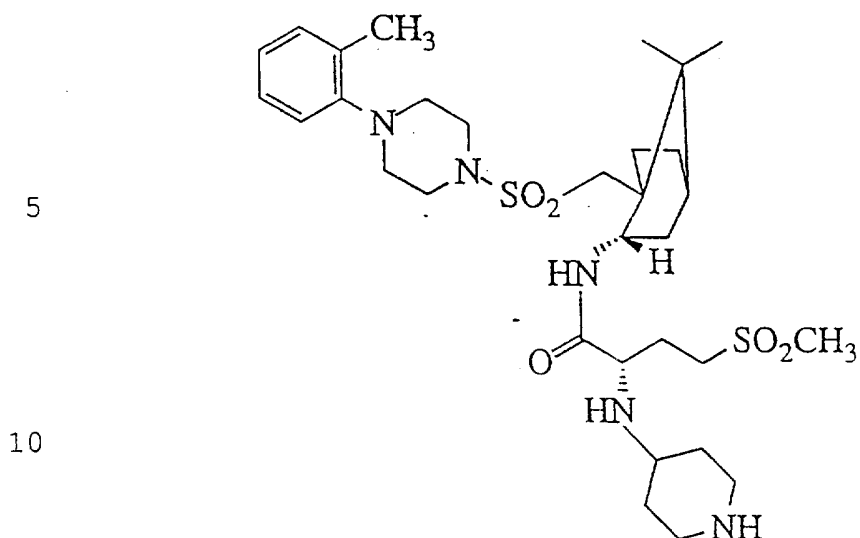
25

PAVYZDYS 94

1-((7,7-Dimetil-2-endo(2s-(4-piperidinil)amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-
30 metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

35

147



Į maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
 (2S-(4-(1-t-butiloksikarbonil)-piperidinil)amino-4-(me-
 15 tilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-
 metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (100 mg;
 0.14 mmol) ir dichlormetanas (20 ml), pridedama TFA
 (15 ml). Po 1 valandos tirpiklis pašalinamas esant su-
 mažintam slėgiui ir liekana tirpinama etilo acetate
 20 (50 ml) ir plaunama sočiu natrio bikarbonato tirpalu
 (4x25 ml), druskos tirpalu (25 ml), džiovinama virš
 magnio sulfato ir filtruojama. Tirpiklis pašalinamas
 esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chro-
 matografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant
 25 eliuentą 90:10:1 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Nugarinus iš dichlor
 metano, esant sumažintam slėgiui, gaunamas pavadinime
 nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga, 90 %
 išeiga).

30 Analizė: (C₃₁H₅₁N₅O₅S₂)

Apskaičiuota: C, 55.13; H, 7.70; N, 9.79

Rasta: C, 55.09; H, 7.64; N, 10.07

0.6 CH₂Cl₂

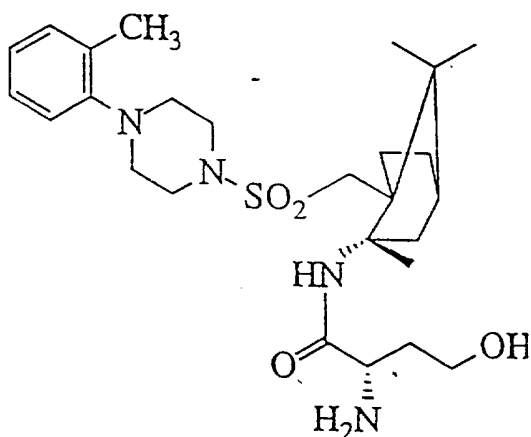
TLC : R_f 0.11 (90:10:1 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

35 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.13 min, grynumas 99+%

FAB MS : m/z 638 (M+H⁺)

PAVYZDYS 95

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-amino-4-hidroksibutiramido)-
 biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metil-
 nil)-piperazinas



I maišomą tirpalą, kuriame yra 1-((7,7-dimetil-2-endo-
 amino-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-
 metilfenil)-piperazinas (2.0 g; 5.1 mmol) ir DMF (20 ml),
 pridedama N-Boc-L-homoserino, O-benzilo eterio (1.73 g;
 5.61 mmol), hidroksibenzotriazolo hidrato (0.87 g;
 5.7 mmol), DIEA (2.6 ml; 11.6 mmol) ir EDC (1.09 g;
 5.7 mmol). Po 24 valandų tirpiklis pašalinamas esant
 sumažintam slėgiui ir liekana tirpinama etilo acetate
 (100 ml), plaunama 5 % vandeniniu citrinos rūgšties
 tirpalu (2x25 ml), vandeniu (25 ml) ir sočiu vandeniniu
 natrio bikarbonato tirpalu (2x50 ml), džiovinama
 (MgSO₄) ir filtruojama. Tirpiklis pašalinamas esant su-
 mažintam slėgiui. Liekana gryninama flash chroma-
 tografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant
 eliuentą 1:1 heksanas:EtOAc. Gaunamas 1-((7,7-dimetil-
 2-endo-(2S-t-butiloksikarbonilamino-4-(benzil-oksi)bu-
 tiramido)biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-
 (2-metilfenil)-piperazinas (balta amorfinė medžiaga,
 90 % išeiga). Apsauginė azoto grupė pašalinama ištir-
 pinus dichlormetane (15 ml) ir pridėjus TFA (10 ml). Po
 1 valandos tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slė-

giui. Liekana tirpinama etilo acetate (100 ml) ir
plaunama sočiu natrio bikarbonato tirpalu (4x50 ml),
džiovinama virš magnio sulfato ir filtruojama. Tir-
piklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir gaunama
5 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-(benziloksi)-butir-
amido)biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-
metilfenil)-piperazinas (balta amorfinė medžiaga, 95 %
išeiga). Deguonies apsauginė grupė pašalinama ištir-
pinus metanolyje, turinčiame 5 tūrio % acto rūgšties
10 (50 ml) ir maišant su paladžio juodžiu (150 mg) van-
denilio atmosferoje esant normaliam slėgiui. Po 24 va-
landų reakcijos mišinys prapučiamas argonu, kataliza-
torius pašalinamas filtruojant per celitą, tirpiklis
pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama
15 flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę,
naudojant eliuentą 90:10:1 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Gaunamas
pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga
nugarinus esant sumažintam slėgiui nuo chloroformo ir
eterio mišinio, 90 % išeiga).

20

Analizė: (C₂₅H₄₀N₄O₄S)

Apskaičiuota: C, 59.28; H, 8.05; N, 10.74

Rasta: C, 59.42; H, 8.02; N, 10.72

0.15 CHCl₃, 0.15 eterio

25

TLC : R_f 0.18 (90:10:0.75 (CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

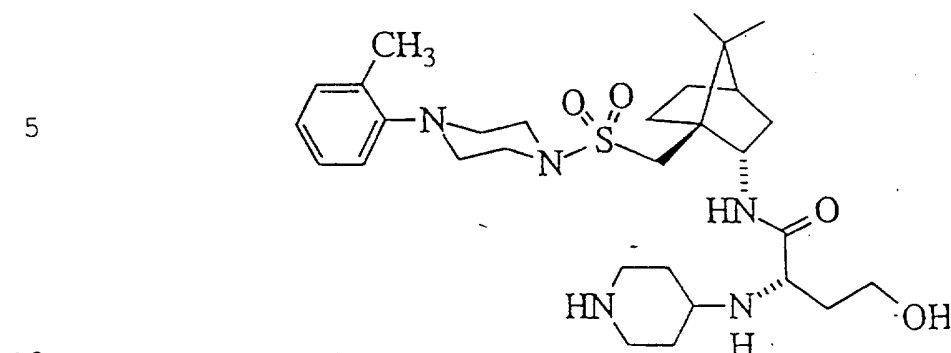
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.31 min, grynumas 99+%

FAB MS : m/z 493 (M+H⁺)**PAVYZDYS 96**

30

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-piperidinil)amino-4-hi-
droksi-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-
sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

35



Pavadinime nurodytas junginys gaunamas alkilinant redukuojančiomis sąlygomis 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-hidroksibutiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metan-sulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperaziną 1-t-butil-oksikarbonil-4-piperidinonu, pašalinant po to azoto apsauginę grupę veikiant TFA, kaip tai aprašyta pavyzdžiuose 93 ir 94. Nevalytas produktas gryninamas preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 % TFA. Liofilizuojant gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti milteliai, 50 % išeiga).

Analizė: (C₃₀H₄₉N₅O₄S)

25 Apskaičiuota: C, 43.60; H, 5.34; N, 6.73

Rasta: C, 43.61; H, 4.95; N, 7.12

3.9 TFA, 1.15 H₂O

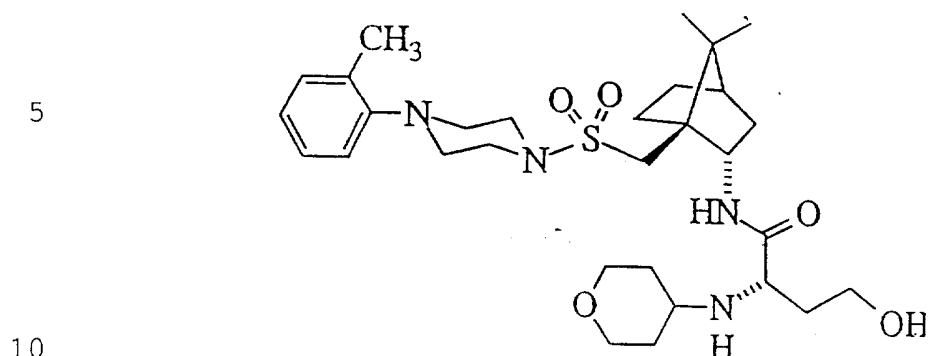
TLC : R_f 0.10 (90:10:1) CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 7.85 min, grynumas 99%

30 FAB MS : m/z 576 (M+H⁺)

PAVYZDYS 97

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-tetrahidropiranil) amino-4-hidroksi-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Pavadinime nurodytas junginys gaunamas alkilinant redukuojančiomis sąlygomis 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-hidroksibutiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperaziną 4-tetrahidropiranonu, kaip tai aprašyta pavyzdyje 68. Nevalytas produktas gryninamas flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Nugarinus iš chloroformo ir metanolio mišinio, esant sumažintam slėgiui, gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga).

Analizė: (C₃₀H₄₈N₄O₅S)

Apskaičiuota: C, 60.02; H, 8.16; N, 9.18

25 Rasta: C, 60.04; H, 8.09; N, 9.14

0.2 CHCl₃, 0.3 CH₃OH

TLC : R_f 0.35 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

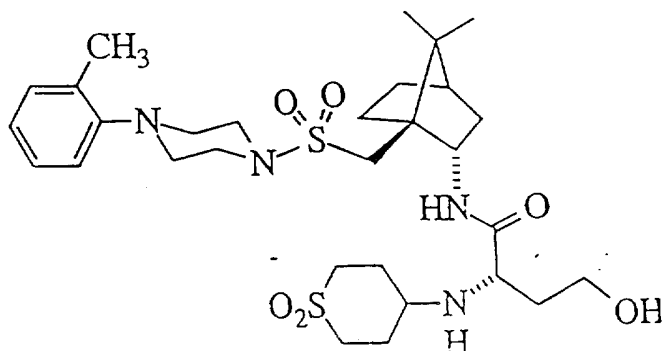
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.82 min, grynumas 96 %

FAB MS : m/z 577 (M+H⁺)

30

PAVYZDYS 98

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2S-(1,1-diokso-4-tetrahidrotiopiraniil) amino-4-hidroksibutiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Pavadinime nurodytas junginys gaunamas alkilinant redukuojančiomis sąlygomis 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-4-hidroksibutiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperaziną 4-tetrahidrotiopiranonu bei oksiduojant susidaranti sulfoną pagal metodikas, aprašytas pavyzdžiuose 73 ir 74. Nevalytas produktas gryninamas flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Nugarinus iš chloroformo, esant sumažintam slėgiui, gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga).

Analizė: (C₃₀H₄₈N₄O₆S₂)

Apskaičiuota: C, 54.13; H, 7.26; N, 8.31

Rasta: C, 54.15; H, 6.91; N, 8.15

0.4 CHCl₃, 0.1 H₂O

TLC : R_f 0.30 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

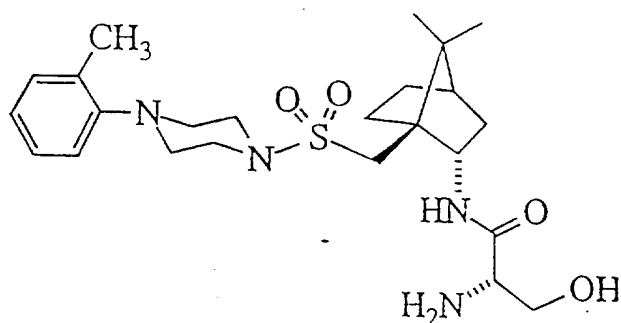
HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.79 min, grynumas 97%

FAB MS : m/z 625 (M+H⁺)

PAVYZDYS 99

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2S-amino-3-hidroksipropionamido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilsulfonyl)-piperazinas

5



10

Pavadinime nurodytas junginys gaunamas iš 1-((7,7-di-
metil-2-endo-amino-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metan-
sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazino ir Boc-L-serino,
15 pašalinant azoto apsauginę grupę, veikiant TFA, pagal
metodikas, aprašytas pavyzdžiuose 35 ir 36. Nevalytas
produktas gryninamas flash chromatografijos metodu per
silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 95:5:0.5
CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Nugarinus iš chloroformo, esant suma-
žintam slėgiui, gaunamas pavadinime nurodytas junginys
20 (balta amorfinė medžiaga, 90 % išeiga).

Analizė: (C₂₄H₃₈N₄O₄S)

Apskaičiuota: C, 56.19; H, 7.43; N, 10.77

25 Rasta: C, 56.24; H, 7.50; N, 10.86

0.35 CHCl₃

TLC : R_f 0.32 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.23 min, grynumas 99+%

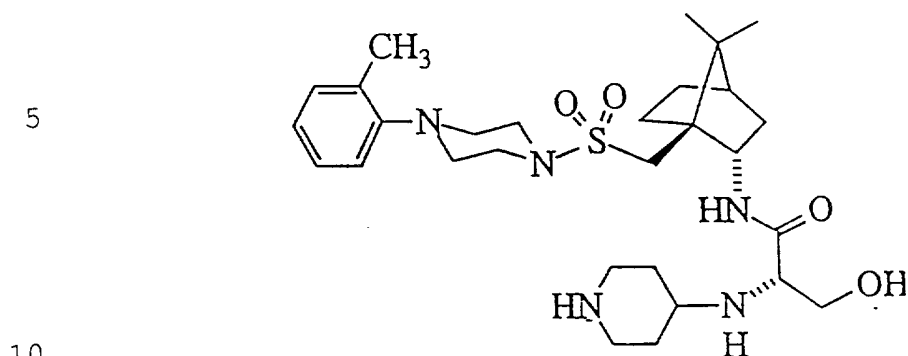
FAB MS : m/z 479 (M+H⁺)

30

PAVYZDYS 100

35

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-piperidinil)amino-3-hid-
roksi-propionamido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-
sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Pavadinime nurodytas junginys gaunamas alkilinant re-
 dukuojančiomis sąlygomis 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-
 15 il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperaziną 1-t-bu-
 tiloksikarbonil-4-piperidinonu, vėliau pašalinant azoto
 apsauginę grupę, veikiant TFA, pagal metodikas, apra-
 šytas pavyzdžiuose 93 ir 94. Nevalytas produktas gry-
 ninamas preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu,
 20 naudojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 %
 TFA. Liofilizuojant gaunama pavadinime nurodyto jun-
 ginio TFA druska (balti milteliai, 80 % išeiga).

Analizė: (C₂₉H₄₇N₅O₄S)

25 Apskaičiuota: C, 44.20; H, 5.14; N, 7.89

Rasta: C, 44.63; H, 4.62; N, 7.88

4 TFA, 0.9 CH₃CN

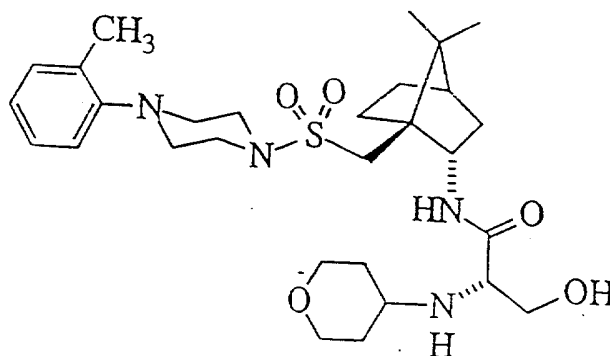
TLC : R_f 0.05 (90:10:1 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 7.99 min, grynumas 99+%

30 FAB MS : m/z 562 (M+H⁺)

PAVYZDYS 101

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-tetrahidropirani) amino-
 35 3-hidroksi-propionamido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-
 metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



Pavadinime nurodytas junginys gaunamas alkilinant redukuojančiomis sąlygomis 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-3-hidroksipropionamido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperaziną 4-tetrahidropiranonu, pagal metodikas, aprašytas pavyzdyje 68. Nevalytas produktas gryninamas flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuenta 95:5:0.5 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH . Nugarinus iš etilo acetato, esant sumažintam slėgiui, gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga, 90 % išeiga).

Analizė: ($\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 61.40; H, 8.30; N, 9.30

Rasta: C, 61.03; H, 8.13; N, 9.54

0.45 etilo acetato

TLC : R_f 0.30 (95:5:0.5 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.76 min, grynumas 98 %

FAB MS : m/z 563 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Analizė: ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 56.19; H, 7.43; N, 10.77

Rasta: C, 56.24; H, 7.50; N, 10.86

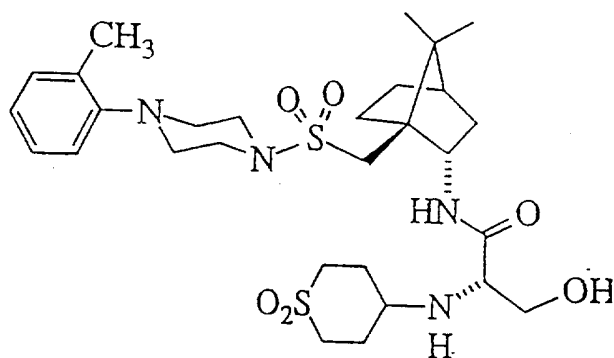
0.35 CHCl_3

TLC : R_f 0.32 (95:5:0.5 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.23 min, grynumas 99+%
 FAB MS : m/z 479 (M+H⁺)

PAVYZDYS 102

1-((7,7-Dimetil-2-endo(2s-(1,1-diokso-4-tetrahidro-
 tiopirani) amino-3-hidroksi-propionamido)-biciklo-
 (2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-
piperazinas



Pavadinime nurodytas junginys gaunamas alkilinant re-
 dukuojančiomis sąlygomis 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-
 amino-3-hidroksipropionamido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-
 il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperaziną 4-tetra-
 hidrotiopiranonu bei oksiduojant susidaranti sulfoną
 pagal metodikas, aprašytas, pavyzdžiuose 73 ir 74.
 Nevalytas produktas gryninamas flash chromatografijos
 metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą
 95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Nugarinus iš chloroformo,
 esant sumažintam slėgiui, gaunamas pavadinime nurodytas
 junginys (balta amorfinė medžiaga).

Analizė: (C₂₉H₄₆N₄O₆S₂)

Apskaičiuota: C, 54.99; H, 7.72; N, 8.85

Rasta: C, 55.01; H, 7.99; N, 8.76

1.25 H₂O

TLC : R_f 0.35 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.88 min, grynumas 99 %

FAB MS : m/z 611 (M+H⁺)

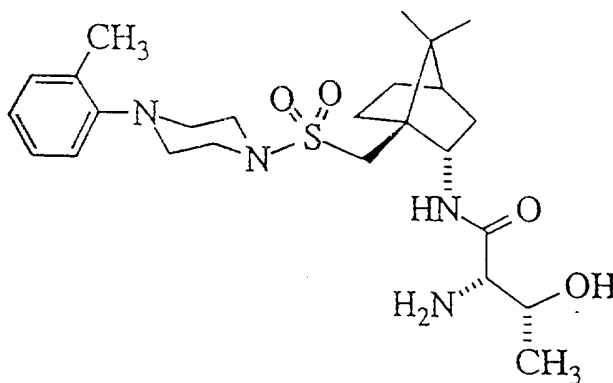
5

PAVYZDYS 103

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-amino-3r-hidroksibutiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

10

15



20

Pavadinime nurodytas junginys gaunamas iš 1-((7,7-dimetil-2-endo-amino-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazino ir Boc-L-treonino vėliau pašalinant azoto apsauginę grupę, veikiant TFA, pagal metodikas, aprašytas pavyzdžiuose 35 ir 36. Nevalytas produktas gryninamas flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Liofilizuojant iš CH₃CN ir vandens mišinio, turinčio 0.1 tūrio % TFA, gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA druska (balti miltei liai).

35

Analizė: (C₂₅H₄₀N₄O₄S)

Apskaičiuota: C, 49.32; H, 6.09; N, 8.07

Rasta: C, 49.35; H, 6.01; N, 7.93

1.75 TFA

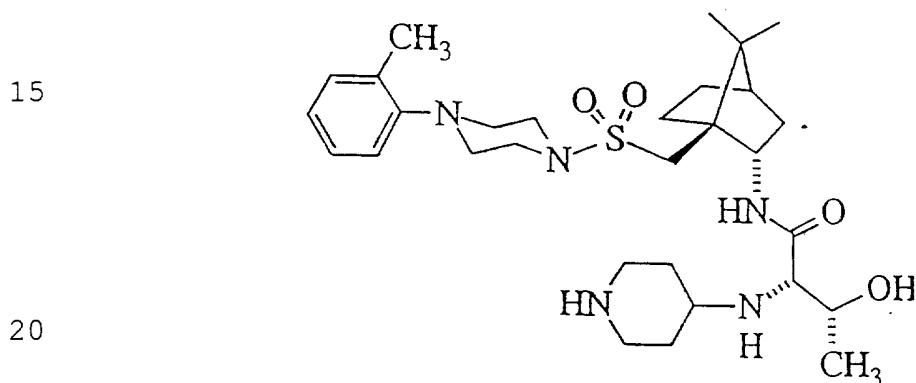
TLC : R_f 0.15 (95:5:0.5 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.51 min, grynumas 99+%

5 FAB MS : m/z 493 ($\text{M}+\text{H}^+$)

PAVYZDYS 104

10 1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-piperidinil) amino-3s-hid-
roksi-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-
sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas



25 Pavadinime nurodytas junginys gaunamas alkilinant re-
dukuojančiomis sąlygomis 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-
amino-3s-hidroksibutiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-
il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperaziną 1-t-bu-
tiloksikarbonil-4-piperidinonu, pašalinant po to azoto
apsauginę grupę veikiant TFA, kaip tai aprašyta pa-
30 vyzdžiuose 93 ir 94. Nevalytas produktas gryninamas
preparatyvinės HPLC atvirkštinės fazės metodu, nau-
dojant acetonitrilo ir vandens gradientą, su 0.1 % TFA.
Liofilizuojant gaunama pavadinime nurodyto junginio TFA
druska (balti milteliai, 80 % išeiga).

35

Analizė: ($\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$)

Apskaičiuota: C, 46.87; H, 6.24; N, 7.81

Rasta: C, 46.88; H, 6.01; N, 8.00

2.5 TFA, 0.2 H₂O

TLC : R_f 0.09 (90:10:1 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

5 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.10 min, grynumas 99+%

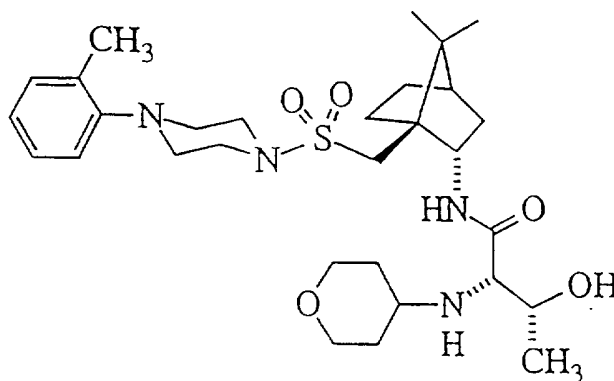
FAB MS : m/z 576 (M+H⁺)

PAVYZDYS 105

10 1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-tetrahidropiraniil)amino-3s-hidroksi-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

15

20



25 Pavadinime nurodytas junginys gaunamas alkilinant redukuojančiomis sąlygomis 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-3s-hidroksibutiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperaziną 4-tetrahidropiranonu, kaip tai aprašyta pavyzdyje 68. Nevalytas produktas gryninamas flash chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 30 95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Nugarinus iš chloroformo, esant sumažintam slėgiui, gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga, 90 % išeiga).

35 Analize: (C₃₀H₄₈N₄O₅S)

Apskaičiuota: C, 58.92; H, 7.88; N, 9.06

Rasta: C, 59.07; H, 7.87; N, 9.13

0.35 CHCl₃

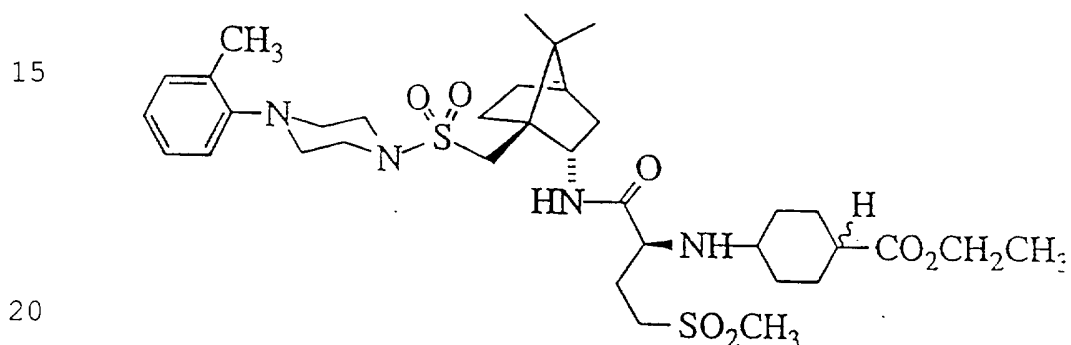
TLC : R_f 0.44 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.96 min, grynumas 99 %

5 FAB MS : m/z 577 (M+H⁺)

PAVYZDYS 106

10 1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-etoksikarbonil)ciklo-
heksil-amino-4-(metilsulfonyl)-butiramido)-biciklo-
(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-
piperazinas



Pavadinime nurodytas junginys gaunamas alkilinant
25 redukuojančiomis sąlygomis 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-
amino-4-(metilsulfonyl)butiramido)-biciklo-(2.2.1)-hep-
tan-1-il)-metansulfonyl)-4-(2-metilfenil)-piperaziną 4-
tetrahidropiranonu, kaip tai aprašyta pavyzdyje 68.
Nevalytas produktas gryninamas flash chromatografijos
30 metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 2:1
etilo acetatas - heksanas. Gaunami du pavadinime nuro-
dyto junginio izomerai, kurie skiriasi etoksikarbonilo
pakaito konfigūracija (balti amorfiniai junginiai).

35 Izomeras Nr. 1

Apskaičiuota: C, 46.87; H, 6.24; N, 7.81

Rasta: C, 46.88; H, 6.01; N, 8.00

2.5 TFA, 0.2 H₂O

TLC : R_f 0.09 (90:10:1 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

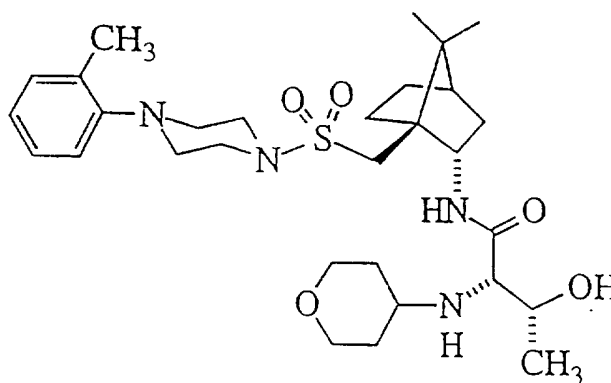
5 HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.10 min, grynumas 99+%

FAB MS : m/z 576 (M+H⁺)

PAVYZDYS 105

10 1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-tetrahidropiranil) amino-
3s-hidroksi-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-
metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas

15



20

25 Pavadinime nurodytas junginys gaunamas alkilinant redukuojančiomis sąlygomis 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-amino-3s-hidroksibutiramido)-biciklo-(2.2.1)-heptan-1-il)-metan-sulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperaziną 4-tetrahidropiranonu, kaip tai aprašyta pavyzdyje 68. Nevalytas produktas gryninamas flash chromatografijos metu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 30 95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Nugarinus iš chloroformo, esant sumažintam slėgiui, gaunamas pavadinime nurodytas junginys (balta amorfinė medžiaga, 90 % išeiga).

35 Analizė: (C₃₀H₄₈N₄O₅S)

Apskaičiuota: C, 58.92; H, 7.88; N, 9.06

Rasta: C, 59.07; H, 7.87; N, 9.13

0.35 CHCl₃

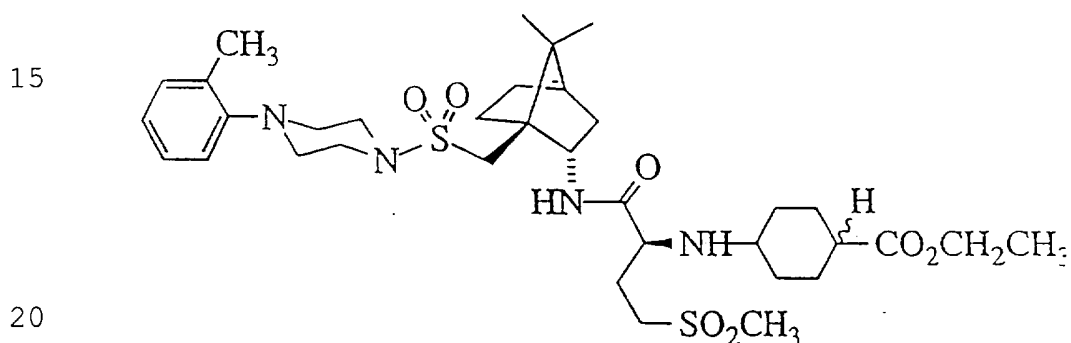
TLC : R_f 0.44 (95:5:0.5 CHCl₃:MeOH:NH₄OH)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 8.96 min, grynumas 99 %

5 FAB MS : m/z 577 (M+H⁺)

PAVYZDYS 106

1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-etoksikarbonil)ciklo-
10 heksil-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-
(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-
piperazinas



Pavadinime nurodytas junginys gaunamas alkilinant
25 redukuojančiomis sąlygomis 1-((7,7-dimetil-2-endo-(2S-
amino-4-(metilsulfonil)butiramido)-biciklo-(2.2.1)-hep-
tan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperaziną 4-
tetrahidropiranonu, kaip tai aprašyta pavyzdyje 68.
Nevalytas produktas gryninamas flash chromatografijos
30 metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant eliuentą 2:1
etilo acetatas - heksanas. Gaunami du pavadinime nuro-
dyto junginio izomerai, kurie skiriasi etoksikarbonilo
pakaito konfigūracija (balti amorfiniai junginiai).

35 Izomeras Nr. 1

Pavadinime nurodytas junginys gaunamas hidrolizuojant aukštesnio R_f izomerą iš pavyzdžio 106. 1-((7,7-Dimetil-2-endo-(2s-(4-etoksikarbonil)cikloheksil-amino-4-(metilsulfonil)-butiramido)-biciklo-(2.2.1)heptan-1-il)-metansulfonil)-4-(2-metilfenil)-piperazinas (50 mg; 0.071 mmol) tirpinamas THF (2 ml), kuriame yra 2 N NaOH (1 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 dienas, pridedama citrinos rūgšties iki pH 3 ir produktas ekstrahuojamas etilo acetatu. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui ir gaunamas pavadinime nurodytas junginys (amorfinė medžiaga).

Analizė: ($C_{33}H_{52}N_4O_7S_2$)

Apskaičiuota: C, 53.60; H, 7.27; N, 6.84

15 Rasta: C, 53.64; H, 7.15; N, 6.85

0.65 etilo acetatas, 0.95 $CHCl_3$

TLC : R_f 0.44 (90:10:0.5 $CHCl_3$:MeOH:HOAc)

HPLC (metodas A): išėjimo laikas 9.39 min, grynumas 99%

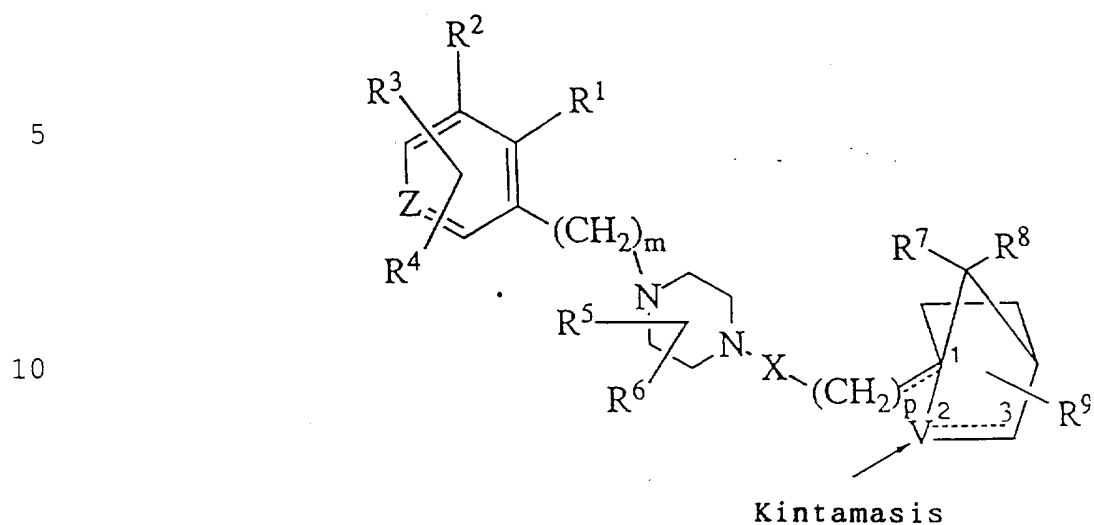
FAB MS : m/z 781 ($M+H^+$)

20

LENTELĖ

Greta junginių, kurie pateikti pavyzdžiuose, žemiau lentelėje pateikti papildomi šio išradimo junginiai. Šie junginiai susintetinti naudojantis sintezės metodikomis ir būdais, kurie pateikti aukščiau schemose ir pavyzdžiuose bei jų variacijose, kurios gerai žinomos specialistams ir nereikalauja pernelyg daug papildomų eksperimentų. Visi kintami pakaitai išvardinti žemiau pateiktose lentelėse sąryšyje su tokia bendra struktūrine formule:

35

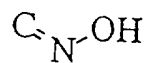


15 Šioje bendroje struktūrinėje formulėje visos V reikšmės
yra skirtos pakeistam anglies atomui, kuris yra kamfaro
žiedo 2 padėtyje, todėl žemiau pateiktoje lentelėje mi-
nėtam anglies atomui parodytos tik dvi jungtys, o kitos
dvi priklauso kamfaro žiedui. Kai šiam anglies atomui
20 parodyta tik viena jungtis, reikia suprasti, kad kam-
faro žiede tarp 2 ir 3 padėties yra dviguba jungtis.

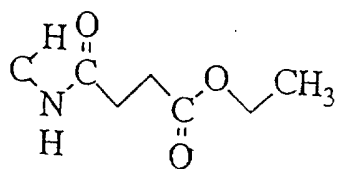
PAKAITŲ, ŽYMIMŲ "V", LENTELĖ

V =

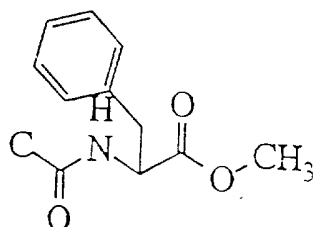
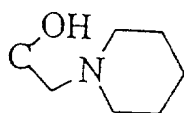
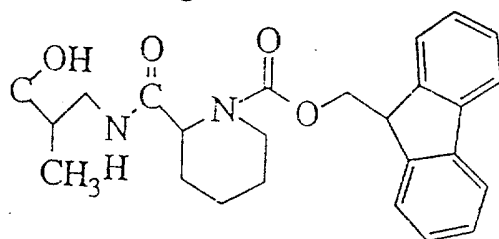
5



10

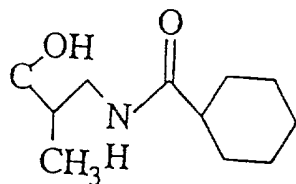


15

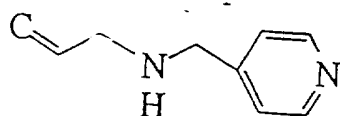


LENTELE (Tęsinys)

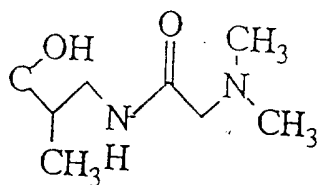
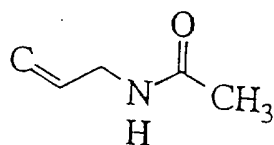
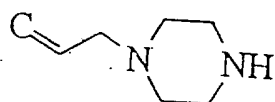
5



10

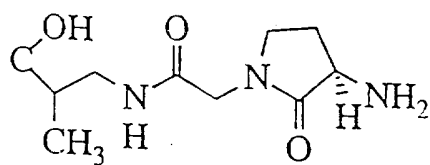


15

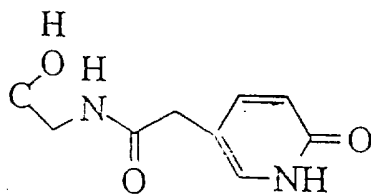


LENTELE (Tęsinys)

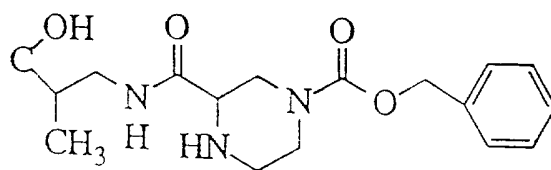
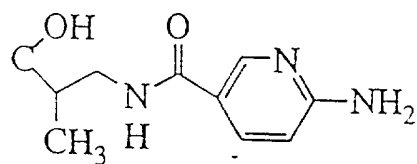
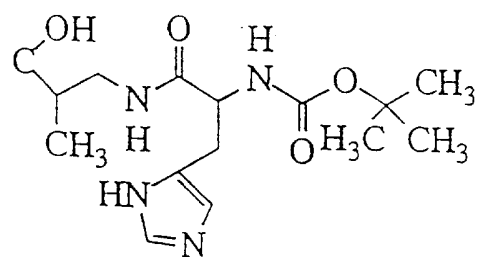
5



10

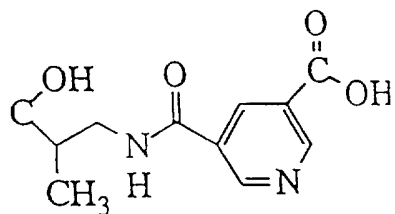


15

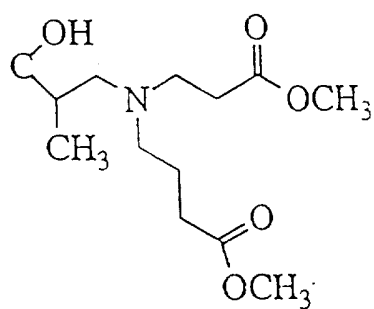


LENTELE (Tęsinys)

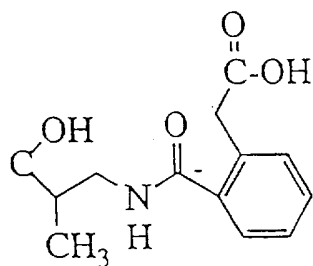
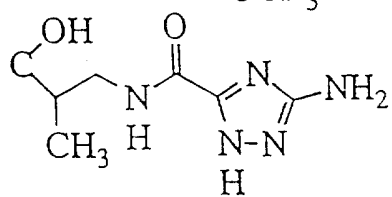
5



10

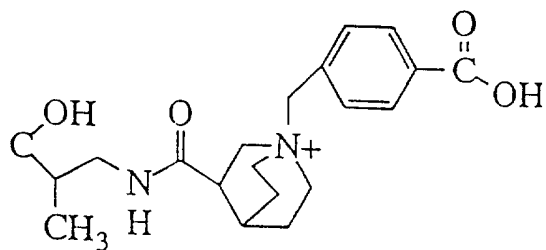


15

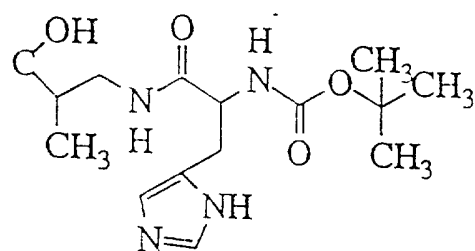


LENTELE (Tęsinys)

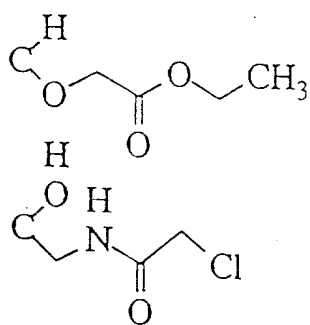
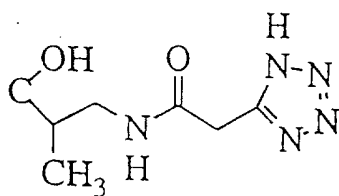
5



10



15

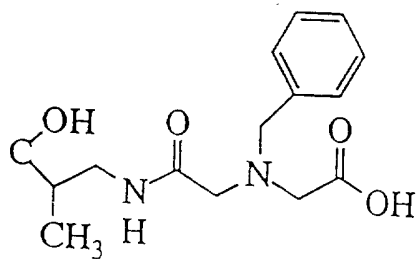
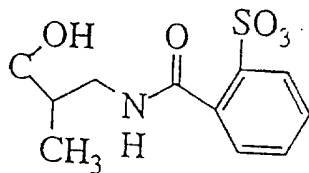
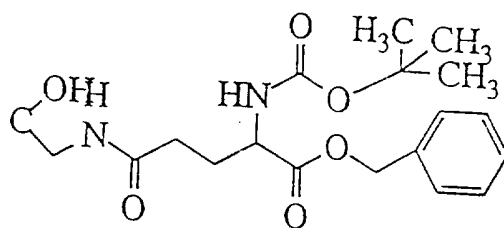
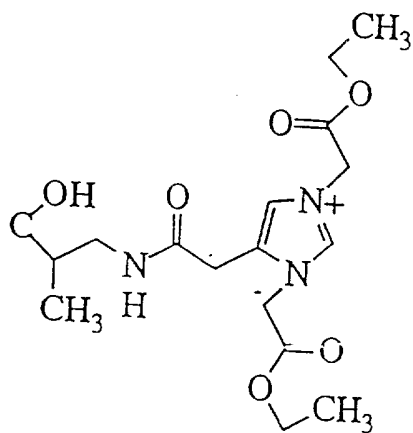


LENTELĖ (Tęsinys)

5

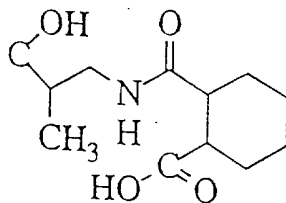
10

15

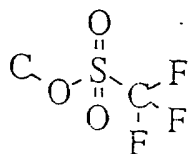


LENTELE (Tęsinys)

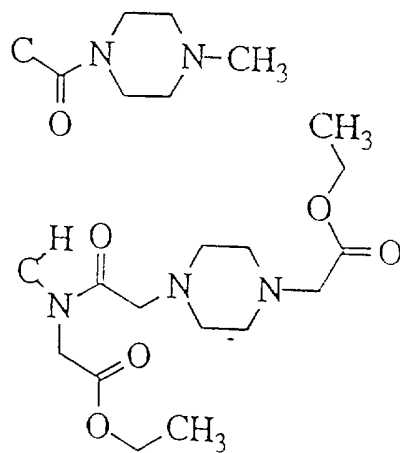
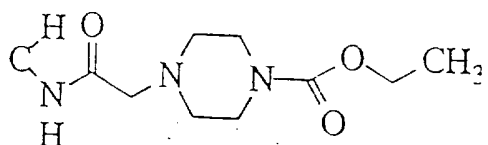
5



10

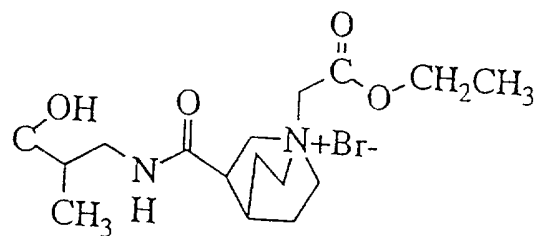


15

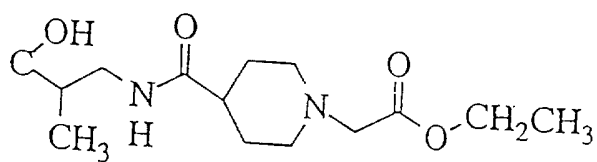


LENTELE (Tęsinys)

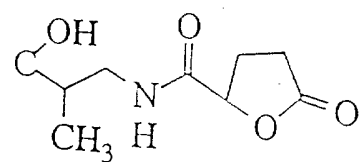
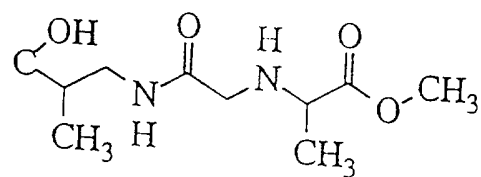
5



10

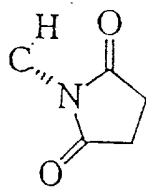


15

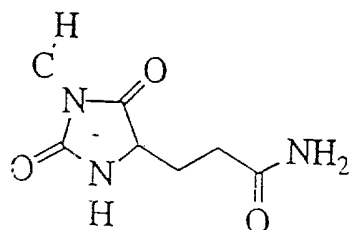


LENTELE (Tęsinys)

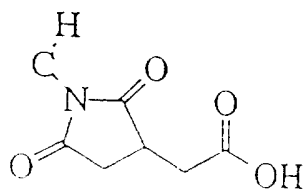
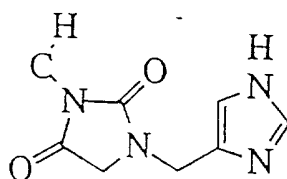
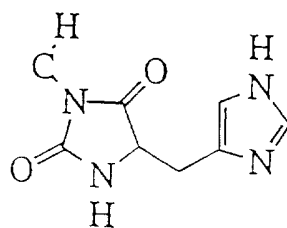
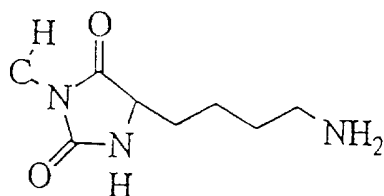
5



10

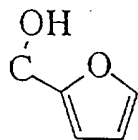


15

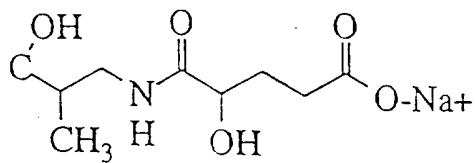


LENTELE (Tęsinys)

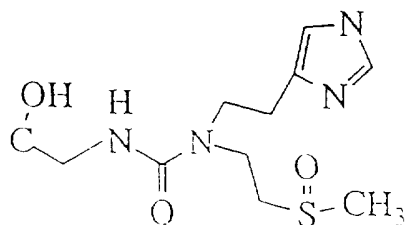
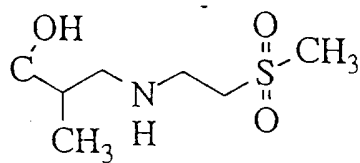
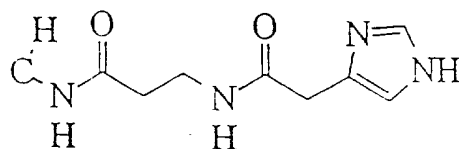
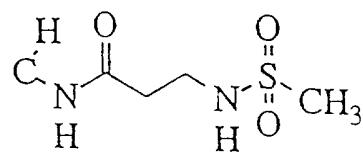
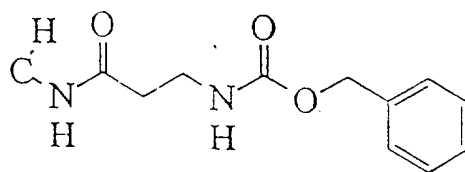
5



10

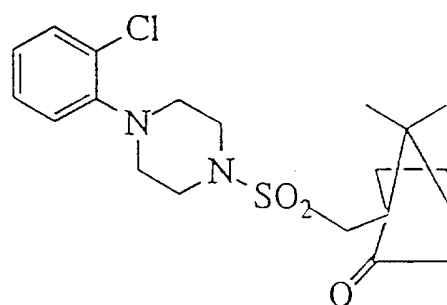
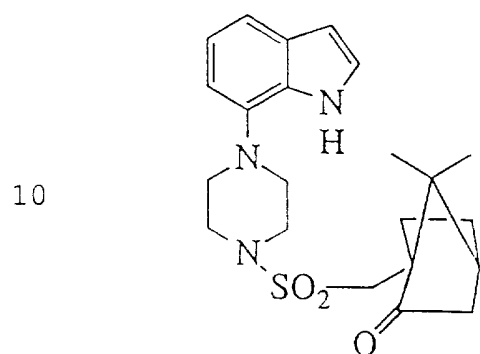


15

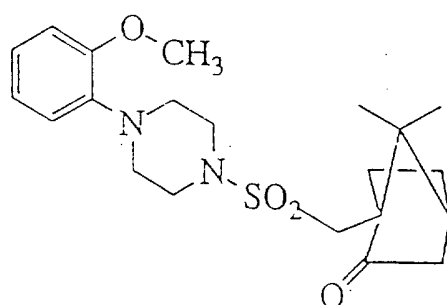


Šis išradimas taip pat apima tokius papildomus junginius, (tačiau vien jais neapsiribojant):

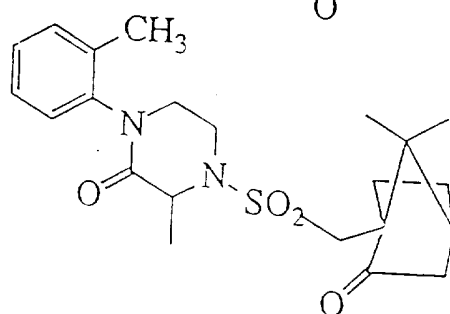
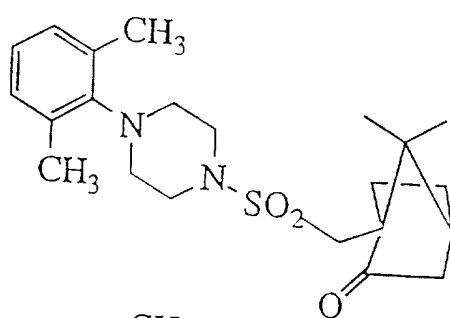
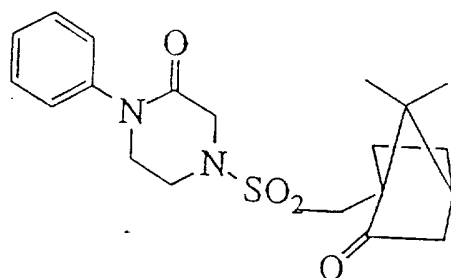
5



15

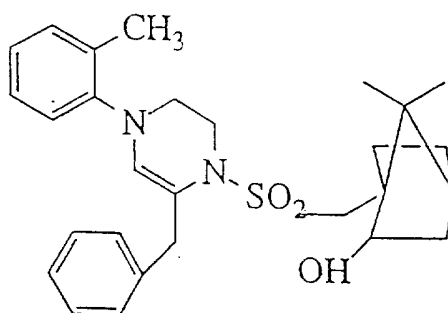


25

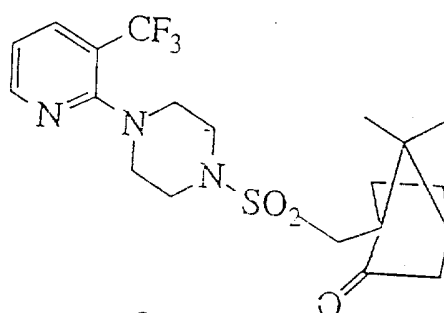


177

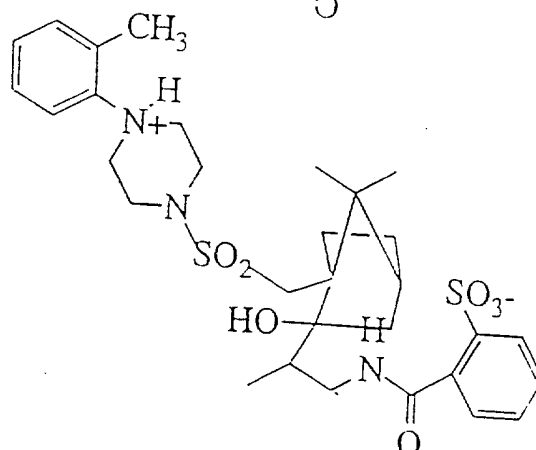
5



10



15



20

25

PAVYZDYS 109

RADIOLIGANDŲ JUNGIMOSI TESTAS

Didelio afiniškumo [³H] Oksitocino (OT) ([tirozil, 3,5-
 30 [³H]OT; 30-60 Ci/mmol; New England Nuclear. Boston, MA)
 jungimasis su gimdos OT receptoriais remiasi testu
 (Fuchs, A-R; F; Soloff, MS. 1985 J. Clin. Endocrinol.
 Metab. 60:37), kuriame naudojamas nevalytas gimdos
 membranos preparatas, gautas iš žiurkių, kurios pa-
 35 veiktos (0.3 mg/kg, ip; 18-24) dietilstilbestrolo di-
 propionatu (DES). Atlikta analizė konkuruojančiomis
 sąlygomis (60 minučių; 22°C), naudojant 1 nM [³H]OT

- tokios sudėties testiniame buferyje: 50 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂ ir 0.1 % BSA, pH 7.4. Nespecifinis jungimasis (10 % nuo viso jungimosi) buvo įvertintas naudojant 1mM nežymėto OT ir jungimosi reakcija buvo sustabdyta filtruojant per stiklo pluošto filtrą, naudojant ląstelių surinkėją (modelis 7019, Skatron, Inc., Sterling VA). Pateikiama IC₅₀ (testuojamo junginio koncentracija, kuri 50% inhibuoja OT), jei nenurodyta kitaip.
- [³H] Vazopresino (AVP) ([fenilalanil-3, 4, 5-³H] AVP; 80-90 Ci/mmol; New England Nuclear) jungimasis su nevalytos membranos preparatu, gautu iš vyriškos lyties žiurkių kepenų (AVP-V₁ saitai) arba inkstų medulų (AVP-V₂ saitai) buvo matuojamas pagal Butleno ir kambario temperatūroje. Metodą (Butlen, D; Guillon, G; Rajerison, R. M.; Jard S; Sawyer, W. H; Manning, M. 1978 Mol. Pharmacol. 14:1006).
- Konkurencinis testas buvo atliktas esant pusiausvyrinėms sąlygoms (30 minučių esant 30°C), naudojant 1nM [³H] AVP (kepenys) arba 2nM [³H] AVP (inkstai) tokiaame testavimo buferyje: 100 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, 0.1 % BSA, 50 mM fenilmetilsulfonilfluorido ir 50 mg/ml bacitracino, pH 8.0. Nespecifinis jungimasis (5-10 % nuo viso jungimosi) buvo įvertintas naudojant 10 mM nežymėto AVP ir jungimosi reakcija buvo sustabdyta filtruojant, kaip tai aprašyta aukščiau [³H] OT testui.
- K_i reikšmės kiekvienam junginiui nustatytos iš 3-6 IC₅₀ matavimų ($K_i = IC_{50}/1 + c/K_d$) (Cheng, Y-C; Prosoff, W.H.; 1973 Biochem Pharmacol 22:3099), naudojant K_d reikšmes, gautas iš jungimosi iki išsotinimo testo: [³H] OT (gimda), 0.7 nM; [³H] AVP (kepenys), 0.4 nM; [³H] AVP (inkstai), 1.4 nM.

Pavyzdys	IC ₅₀
1	1,000 nM
2	150 nM
3	180 nM
4	34 nM
5	100 nM
6	10 nM
7	8 nM
8	18 nM
9	5 nM
10	48 % inhibicija esant 100 nM
11	54 nM
12	23 % inhibicija esant 100 nM
14	1,100 nM
15	44 % inhibicija esant 1,000 nM
16	64 % inhibicija esant 1,000 nM
17	36 % inhibicija esant 100 nM
18	75 % inhibicija esant 1,000 nM
19	31 % inhibicija esant, 1,000 nM
20	72 % inhibicija esant 1,000 nM
21	38 % inhibicija esant 1,000 nM
22	78 % inhibicija esant 1,000 nM
22	120 nM
23	260 nM
25	34 % inhibicija esant 100 nM
26	35 nM
27	37 % inhibicija esant 100 nM

28	35 % inhibicija esant 100 nM
29	78 % inhibicija esant 1,000 nM
30	16 % inhibicija esant 10,00 nM
31	5 % inhibicija esant 10,00 nM
32	37 % inhibicija esant 1,000 nM
33	460 nM
34	-
35	91% inhibicija esant 100 nM
36	7.7 nM
37	1.2 nM
38	5.4 nM
39	54 % inhibicija esant 1,000 nM
40	35 % inhibicija esant 1,000 nM
41	6.3 nM
42	9.2 nM
43	110 nM
44	26 nM
45	12 nM
46	20 nM
47	15 nM
48	30 nM
49	25 nM
50	66 % inhibicija esant 100 nM
51	38 nM
52	66 % inhibicija esant 100 nM
53	28 nM
54	14 nM
55	30 nM

56	54 nM
57	66 % inhibicija esant 100 nM
58	56 nM

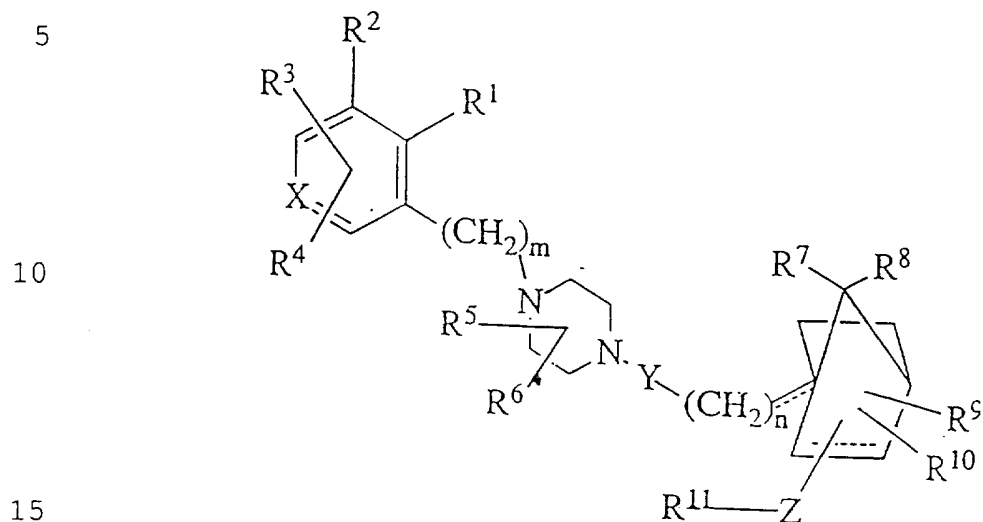
Nors išradimas aprašytas ir iliustruotas pateikiant tam
 tikrus labiau tinkamus pavyzdžius, specialistai su-
 pranta, kad įvairūs pakitimai, modifikacijos ir pakei-
 timai gali būti padaryti nenukrypstant nuo išradimo
 idėjos ir apimtys. Pavyzdžiui, dėl skirtingo žinduolių
 5 jautrumo junginiams siekiant išvengti priešlaikinio
 gimdymo arba esant kitoms aukščiau pateiktoms in-
 dikacijoms, gali būti naudojamos kitokios efektyvios
 10 dozės, nei nurodytos aukščiau. Taip pat gali skirtis
 specifinis farmakologinis atsakas atsižvelgiant į ir
 priklausomai nuo kiekvieno pasirinkto aktyvaus jun-
 ginio, nuo farmacinio nešėjo buvimo, taip pat nuo
 receptūros arba skyrimo tipo. Šitokios laukiamos
 15 variacijos arba skirtingi rezultatai traktuojami kaip
 atitinkantys šio išradimo objektus ir praktiką. Pa-
 geidautina, kad išradimo apimtis būtų apribota vien tik
 išradimo apibrėžties punktais, kurie pateikti toliau,
 ir kad šie punktai būtų interpretuojami taip plačiai,
 20 kaip tai galima pagrįsti.

25

30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė yra



arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, kai

X yra

- 20 (1) C arba
(2) N;

Y yra

- (1) karbonilas arba
25 (2) sulfonilas;

Z yra

pakaitas, kurio gali ir nebūti; tuo atveju, kai jis
yra, tai yra nepakeistas alkilas arba alkilas, pa
30 keistas karboksilu;

R^1 yra

- (1) vandenilis,
(2) alkilas arba
35 (3) NH;

R^2 yra vandenilis;

R^1 ir R^2 kartu sudaro alkilini tiltelį iš trijų ar keturių metilenu;

5

R^3 ir R^4 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

- (1) vandenilis,
- 10 (2) halogenas,
- (3) alkilsulfonylas,
- (4) alkoksigrupė,
- (5) nepakeistas alkilas arba alkilas, pakeistas hidroksilu, alkoksigrupe, alkilsulfonylu, aminu, alkilaminu arba dialkilaminu;
- 15

R^5 ir R^6 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

- 20 (1) vandenilis,
- (2) alkilas,
- (3) alkilas, pakeistas aminu, hidroksilu, alkoksigrupe, alkilsulfonylu, arilsulfonylu, alkilaminu arba dialkilaminu;
- 25 (4) fenilalkilas arba
- (5) oksogrupo;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

30

- (1) vandenilis,
- (2) alkilas,

(3) kartu sujungti sudaro nepakeistą cikloalkilą arba cikloalkilą, pakeistą hidroksilu arba hidroksi-alkilu;

5 R^9 ir R^{10} kartu sujungti sudaro epoksidą;

R^9 ir R^{10} nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

10 (1) vandenilis,

(2) hidroksilas,

(3) halogenas,

(4) oksiminogrupė,

(5) metilas,

15 (6) karboksilas,

(7) oksogrupė,

(8) alkoksikarbonilas,

(9) alkilkarboniloksigrupė,

(10) alkoksikarbonilalkoksigrupė,

20 (11) trihalogenalkilsulfoniloksogrupė,

(12) nepakeistas aminas arba aminas, pakeistas vienu ar keliais radikalais, tarp jų alkilas, karboksialkilas arba alkoksikarbonilalkilas;

25 R^{11} yra

(1) vandenilis,

(2) $-N(R^{12})-CO-R^{13}$ arba

(3) $-CO-N(R^{14})-R^{15}$;

30

R^{12} yra

(1) vandenilis,

- (2) alkoksigrupė,
- (3) nepakeistas alkilas arba alkilas, pakeistas vienu ar keliais pakaitais, tarp jų karboksilu, hidroksilu, aloksigrupe, alkoksikarbonilu, alkilsulfonilu arba arilsulfonilu,
- 5 (4) alkoksikarbonilas arba
- (5) alkoksikarbonilaminas;
- R^{13} yra
- 10 (1) vandenilis,
- (2) alkoksigrupė,
- (3) arilalkoksigrupė,
- (4) karboksilas,
- 15 (5) alkoksikarbonilas,
- (6) alkoksikarbonilaminas,
- (7) nepakeistas cikloalkilas arba cikloalkilas, pakeistas karboksilu,
- 20 (8) nepakeistas fenilas arba fenilas, pakeistas vienu ar keliais pakaitais, tarp jų karboksilas, karboksialkilas arba SO_3H ,
- (9) nepakeistas aminos arba aminos, pakeistas nepakeistu arba pakeistu alkilu, kuriame yra vienas ar keli pakaitai, tarp jų karboksilas, alkilsulfonilas arba nepakeistas penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 arba 2 heteroatomus, kai heteroatomas yra N,
- 25
- 30 (10) heterocikliniai žiedai pasirinktinai iš grupės, sudarytos iš:
- nepakeistų arba pakeistų sočių arba nesočių žiedų, turinčių iš viso 5, 6, 7 arba 8 narius ir 1, 2, 3 arba
- 35 4 azoto heteroatomus; turinčių iš viso 5 arba 6 narius

- ir 1 arba 2 O heteroatomus; turinčių iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S heteroatomą; arba turinčių iš viso 6 narius ir du skirtingus heteroatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N, O, S; kai minėtas pakaitas bet kuriame
- 5 minėtame heterocikliniame žiede yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, alkilkarbonilas, karboksilas, karboksialkilas, karboksiarilalkilas, arilalkilas, arilalkilkarbonilas, arilalkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, aminoalkilkarbonilas, cianoradikalas, alkilsulfonilas, alkoksikarbonilaminoalkilkarbonilas, oksogrupė arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas arba
- 10
- 15 (11) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų hidroksilas, alkoksigrupė, karboksilas, fenilas, hidrokisfenilas, alkilfenilas, karboksialkilfenilas, cianoradikalas, sulfatas, alkilsulfonilas, acetamidinas, formamidinas, aminokarbonilas, alkilaminokarbonilas, arilalkilas, arilalkoksikarbonilas, halogenas, tio-, alkiltioradikalas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, Het arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai
- 20 minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, deuterintas alkilas, piperidinilas, Cyc, piridinilas, morfolinilas, tetrahidropiranilas, tetratiapiranilas, tetratiapiranilo S-oksidas, tetratiapiranilo S-dioksidas, tetrahidrotiapiranilas, alkoksikarbonilpiperidinilas, cianoradikalas, cianalkilas, hidroksialkilas, halogenalkilas, dialkilas, alkilkarbonilas, sulfatas, karboksilas, alkilsulfonilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, arilalkoksikarbonilas, aminoalkilas, amino-
- 25 karbonilas, aminokarbonilalkilas, alkilaminokarbonilas, fenalkilas arba nepakeistas ar pakeistas alkilkarbonilas, kai minėtas pakaitas yra penkianaris hete-
- 30
- 35

rociklinis žiedas, turintis 1 ar 2 heteroatomus ir kai minėti heteroatomai yra N, Cyc yra pakeistas arba nepakeistas cikloalkilas, kai minėtas pakaitas parinktas iš grupės, kurioje yra alkoksikarbonilas, karboksilas, hidroksilas, oksogrupė arba spiro-dioksolinilas, Het yra heterocikliniai žiedai parinkti iš grupės, kurioje yra: nepakeisti arba pakeisti sotūs arba nesotūs žiedai, turintys iš viso 5, 6, 7 arba 8 narius ir 1, 2, 3 arba 4 N heteroatomus; turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 arba 2 O heteroatomus; turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S heteroatomą; arba turintys iš viso 6 narius ir du skirtingus heteroatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N, O, S; kai minėtas pakaitas bet kuriame minėtame heterocikliniame žiede yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, aminos, karboksilas, karboksialkilas, arilalkilas, karboksiarilalkilas, alkoksikarbonilas, halogenu pakeistas alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, alkoksialkilas, alkoksialkoksialkilas, alkoksialkoksialkoksialkilas, arilalkilkarbonilas, arilalkoksialkilas, fenilas, arilalkoksikarbonilas, oksogrupė, SO_3H , arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minėtas pakaitas yra alkilas, karboksilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas;

R^{14} ir R^{15} nepriklausomai vienas nuo kito yra

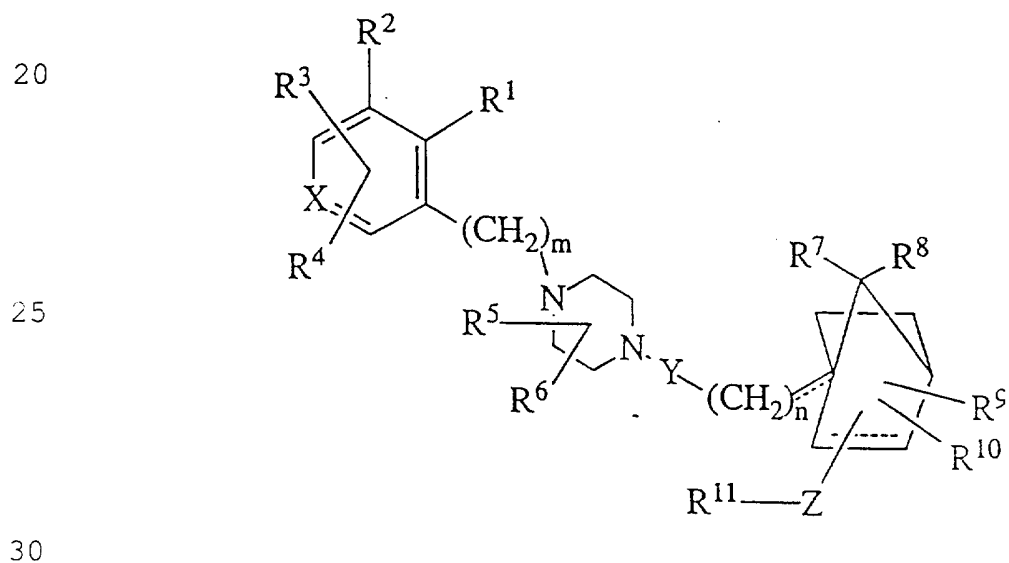
(1) vandenilis,

(2) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų vandenilis, karboksilas, aminos, aminoalkilaminas, aminokarbonilas, hidroksilas, alkoksigrupė, alkiltiogrupė, tioalkilas, alkilsulfinilas, alkilsulfonilas, fenilalkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, indolilas, fenalkilas, hidroksifenalkilas, arba nepakeisti pen-

kianariai sotūs heterocikliniai žiedai, turintys 1 arba 2 heteroatomus, kai minėtas heteroatomas yra N yra arba

(3) heterocikliniai žiedai parinkti iš grupės, kurioje
 5 yra nepakeisti arba pakeisti sotūs arba pakeisti sotūs
 arba nesotūs žiedai, turintys iš viso 5, 6, 7 arba 8
 narius ir 1, 2, 3 arba 4 N heteroatomus; turintys iš
 viso 5 arba 6 narius ir 1 arba 2 O heteroatomus;
 turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S heteroatomą;
 10 arba turintys iš viso 6 narius ir du skirtingus hete-
 roatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N, O, S ir kai
 minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp
 jų alkilas, oksogrupė, karboksilas, fenilalkilas, kar-
 boksifenilalkilas arba alkoksikarbonilas; m ir n yra
 15 sveiki skaičiai nuo 0 iki 1.

2. Junginys, turintis tokią bendrą formulę:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, kai

X yra

- 35 (1) C arba
 (2) N;

Y yra

- (1) karbonilas, arba
- (2) sulfonilas;

5 Z yra

pakaitas, kurio gali ir nebūti; tuo atveju, kai jis yra, tai yra nepakeistas alkilas arba alkilas, pakeistas karboksilu;

10 R^1 yra

- (1) vandenilis,
- (2) alkilas arba
- (3) NH;

15 R^2 yra vandenilis;

R^1 ir R^2 kartu sudaro alkilini tiltelį iš trijų ar keturių metilenu;

20 R^3 ir R^4 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

- (1) vandenilis,
- (2) halogenas,

25 (3) alkilsulfonilas,

(4) alkoksigrupė,

(5) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minėtas pakaitas yra aminos, alkilaminas arba dialkilaminas;

30

R^5 ir R^6 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

- (1) vandenilis,
- (2) alkilas,
- (3) alkilas, pakeistas aminu, alkilsulfonilu, arilsulfonilu, alkilaminu arba dialkilaminu;
- 5 (4) fenilalkilas arba
- (5) oksogrupė;

R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

10

- (1) vandenilis,
- (2) alkilas,
- (3) kartu sujungti sudaro nepakeistą cikloalkilą arba cikloalkilą, pakeistą hidroksilu arba hidroksi-
- 15 alkilu;

R^9 ir R^{10} kartu sujungti sudaro ciklinį epoksidą;

R^9 ir R^{10} nepriklausomai vienas nuo kito yra sudaryti iš vieno ar keleto grupių, tarp jų:

20

- (1) vandenilis,
- (2) hidroksilas,
- (3) halogenas,
- 25 (4) oksiminogrupė,
- (5) metilas;
- (6) karboksilas,
- (7) oksogrupė,
- (8) alkoksikarbonilas,
- 30 (9) alkilkarboniloksigrupė,
- (10) alkoksikarbonilalkoksigrupė,
- (11) sulfoniloksigrupė;
- (12) trihalogenalkilsulfoniloksigrupė,

(13) nepakeistas aminos arba aminos, pakeistas alkoksi-
karbonilalkilu;

R^{11} yra

- 5 (1) vandenilis,
- (2) $-N(R^{12})-CO-R^{13}$ arba
- (3) $-CO-N(R^{14})-R^{15}$;

R^{12} yra

- 10 (1) vandenilis,
- (2) alkoksikarbonilaminas,
- (3) alkilas arba
- (4) alkilsulfonilalkilas;

15 R^{13} yra

- (1) vandenilis,
- (2) alkoksigrupė,
- (3) arilalkoksigrupė,
- (5) alkoksikarbonilas,
- 20 (6) alkoksikarbonilaminas,
- (7) nepakeistas arba pakeistas cikloalkilas, kai minimas pakaitas yra karboksilas,

- (8) nepakeistas arba pakeistas fenilas, kai minimas pakaitas yra vienas ar keli radikalai, tarp jų karboksilas, karboksialkilas arba SO_3H ,
- 25

- (9) nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra vienas ar keli radikalai, tarp jų karboksilas, alkilsulfonilas arba nepakeistas penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 arba 2 heteroatomus, kai minimas heteroatomas yra N,
- 30

- (10) heterocikliniai žiedai pasirinktinai iš grupės, kuri sudaryta iš: nepakeistų arba pakeistų sočių arba nesočių žiedų, turinčių iš viso 5, 6, 7 arba 8 narius ir 1, 2, 3 arba 4 N heteroatomus; turinčių iš viso 5 arba 6 narius ir 1 arba 2 O heteroatomus; turinčių iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S heteroatomą; arba turinčių iš viso 6 narius ir du skirtingus heteroatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N, O, S; kai minėtas pakaitas bet kuriame minėtame heterocikliniame žiede yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, alkilkarbonilas, karboksilas, karboksialkilas, karboksiarilalkilas, arilalkilkarbonilas, arilalkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, arilalkilas, alkoksikarbonilalkilas, aminoalkilkarbonilas, cianoradikalas, alkilsulfonilas, alkoksikarbonilaminoalkilkarbonilas, oksogrupė arba nepakeistas ar pakeistas aminas, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas arba
- (11) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų hidroksilas, karboksilas, fenilas, hidroksifenilas, alkilfenilas, karboksialkilfenilas, cianoradikalas, sulfatas, alkilsulfonilas, acetamidinas, formamidinas, aminokarbonilas, alkilaminokarbonilas, arilalkilas, arilalkoksikarbonilas, halogenas, tio-, alkiltio-radikalas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, Het arba nepakeistas ar pakeistas aminas, kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, deuterintas alkilas, piperidinilas, Cyc, piridinilas, morfolinilas, tetrahidropiranilas, tetra-
tiapiranilas, tetratiapiranilo S-oksidas, tetratiapiranilo S-dioksidas, tetrahidrotiapiranilas, alkoksikarbonilpiperidinilas, cianoradikalas, cianalkilas, hidroksialkilas, halogenalkilas, dialkilas, alkilkarbonilas, sulfatas, karboksilas, alkilsulfonilas, kar-

boksialkilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, arilalkoksikarbonilas, aminoalkilas, aminokarbonilas, aminokarbonilalkilas, alkilaminokarbonilas, fenilalkilas arba nepakeistas ar pakeistas alkilkarbonilas, kai minėtas pakaitas yra penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 ar 2 heteroatomus ir kai minėti heteroatomai yra N, Cyc yra pakeistas arba nepakeistas cikloalkilas, kai minėtas pakaitas parinktas iš grupės, kurioje yra alkoksikarbonilas, karboksilas, hidroksilas, oksogrupė arba spiro-dioksolinilas, Het yra heterocikliniai žiedai parinkti iš grupės, kurioje yra: nepakeisti arba pakeisti sotūs arba nesotūs žiedai, turintys iš viso 5, 6, 7 arba 8 narius ir 1, 2, 3 arba 4 N heteroatomus; turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 arba 2 O heteroatomus; turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S heteroatomą; arba turintys iš viso 6 narius ir du skirtingus heteroatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N, O, S; kai minėtas pakaitas bet kuriame minėtame heterocikliniame žiede yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, aminos, karboksilas, karboksialkilas, arilalkilas, karboksiarilalkilas, alkoksikarbonilas, pakeistas halogenu alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, alkoksialkilas, alkoksialkoksialkilas, alkoksialkoksialkoksialkilas, arilalkilkarbonilas, arilalkoksialkilas, fenilas, arilalkoksikarbonilas, oksogrupė, SO_3H , arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minėtas pakaitas yra alkilas, karboksilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas;

30

R^{14} ir R^{15} nepriklausomai vienas nuo kito yra

(1) vandenilis,

35

(2) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų vandenilis, karboksilas, aminos, aminoalkilaminas, ami-

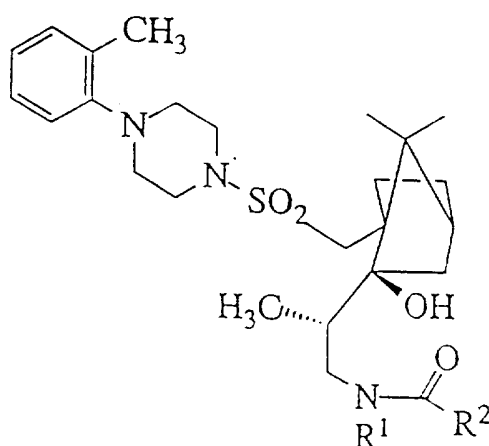
nokarbonilas, hidroksilas, alkoksigrupė, alkiltiogrupė, tioalkilas, alkilsulfinilas, alkilsulfonilas, fenilalkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, indolilas, fenilalkilas, hidroksifenalkilas, arba nepakeisti penkianariai sotūs heterocikliniai žiedai, turintys 1 arba 2 heteroatomus, kai minėtas heteroatomas yra N arba

(3) heterocikliniai žiedai parinkti iš grupės, kurioje yra nepakeisti arba pakeisti žiedai, turintys iš viso 5, 6, 7 arba 8 narius ir 1, 2, 3 arba 4 N heteroatomus; turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 arba 2 O heteroatomus; turintys iš viso 5 arba 6 narius ir 1 S heteroatomą; arba turintys iš viso 6 narius ir du skirtingus heteroatomus iš grupės, kuri sudaryta iš N, O, S ir kai minėtas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, oksogrupė, karboksilas, fenilalkilas, karboksifenilalkilas arba alkoksikarbonilas;

ir

m ir n yra sveiki skaičiai nuo 0 iki 1.

3. Junginys, turintis formulę



arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, kai

R^1 yra

- (1) vandenilis,
- 5 (2) alkoksikarbonilas,
- (3) alkilas;

R^2 yra

- (1) vandenilis,
- 10 (2) alkoksilas,
- (3) arilalkoksilas,
- (4) alkoksikarbonilas,
- (5) alkoksikarbonilaminas,
- (6) nepakeistas arba pakeistas cikloalkilas, kai minimas pakaitas yra karboksilas,
- 15

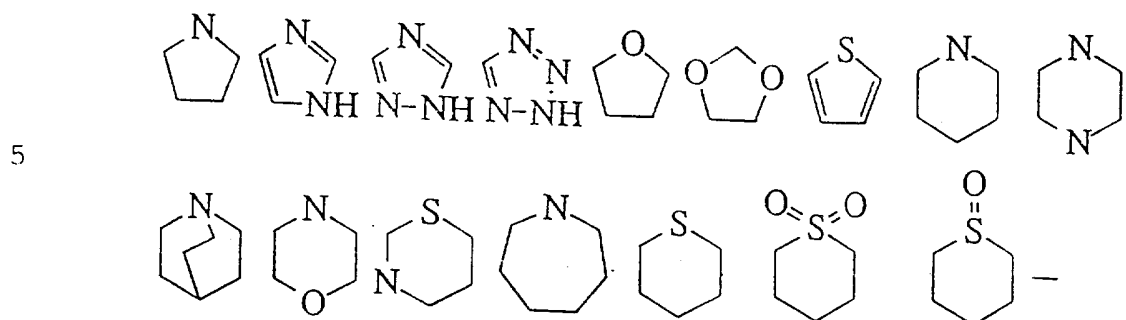
(7) nepakeistas arba pakeistas fenilas, kai minimas pakaitas arba keli pakaitai iš grupės, kurioje yra karboksilas, karboksialkilas arba SO_3H ,

20

- (8) nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra nepakeistas arba pakeistas alkilas, kuriame yra vienas ar keli pakaitai, tarp jų karboksilas, alkilsulfonilas arba nepakeistas penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 arba 2 heteroatomus, kai
- 25 heteroatomas yra N,

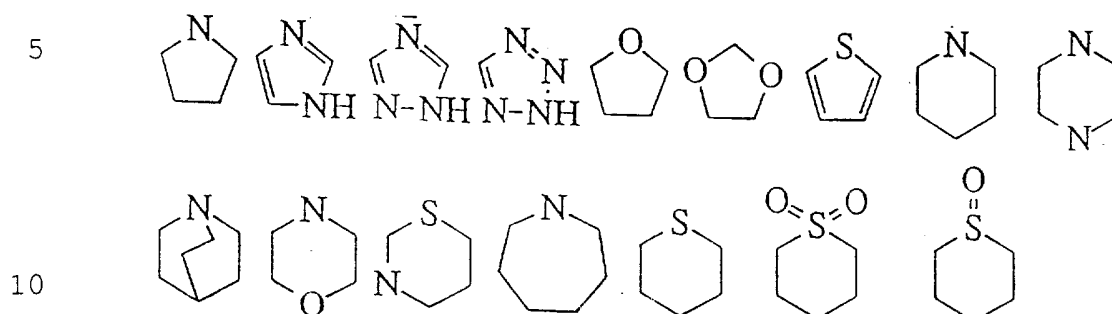
(9) nepakeisti arba pakeisti žiedai, turintys formules

30



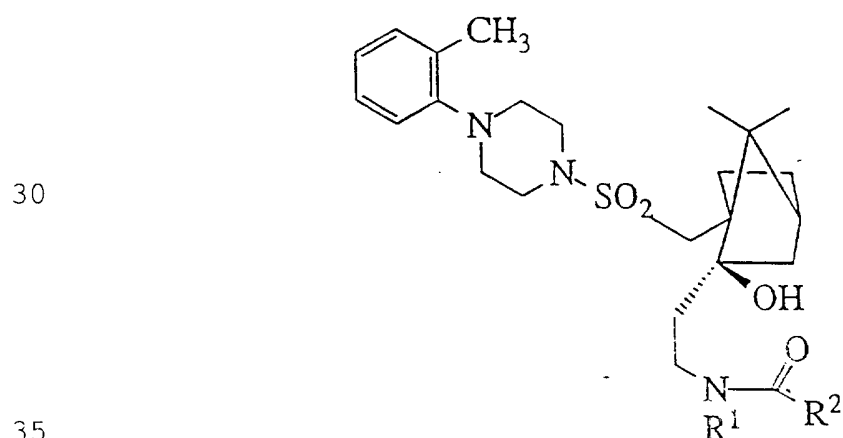
- 10 kai minimi pakaitai yra vienas arba keli radikali, tarp jų alkilas, karboksilas, karboksialkilas, karboksia-
- 15 arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas arba
- 20 (10) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų hidroksilas, karboksilas, karboksialkilfenilas, alkilsulfonilas, aminokarbonilas, alkilaminokarbonilas, arilalkilas, arilalkoksikarbonilas, halogenas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, Het arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, alkil-
- 25 karbonilas, alkilsulfonilas, karboksialkilas, Cyc, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, arilalkoksikarbonilas, aminokarbonilalkilas, alkilaminokarbonilas, fenilalkilas arba nepakeistas ar pakeistas alkilkarbonilas, kai minėtas pakaitas yra penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 ar 2 heteroatomus ir
- 30 kai minėti heteroatomai yra N, Cyc yra pakeistas arba nepakeistas cikloalkilas, kai minėtas pakaitas parinktas iš grupės, kurioje yra alkoksikarbonilas, karboksilas, hidroksilas, oksogrupė arba spiro-diok-
- 35

solinilas, Het yra nepakeisti arba pakeisti žiedai, kurių formulės pateiktos žemiau



kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, aminos, karboksilas, karboksialkilas, karboksiarilalkilas, alkoksikarbonilas, halogenu pakeistas alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, alkoksialkoksialkilas, alkoksialkoksialkoksialkilas, arilalkilakarbonilas, arilalkoksialkilkarbonilas, alkoksikarbonilas, oksogrupė, SO₃H arba nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas.

4. Junginys, kurio formulė yra



arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, kai

R^1 yra

- (1) vandenilis,
- 5 (2) alkoksikarbonilas,
- (3) alkilas;

R^2 yra

- (1) vandenilis,
- 10 (2) alkoksilas,
- (3) arilalkoksilas,
- (4) alkoksikarbonilas,
- (5) alkoksikarbonilaminas,
- (6) nepakeistas arba pakeistas cikloalkilas, kai mi-
- 15 nimas pakaitas yra karboksilas,

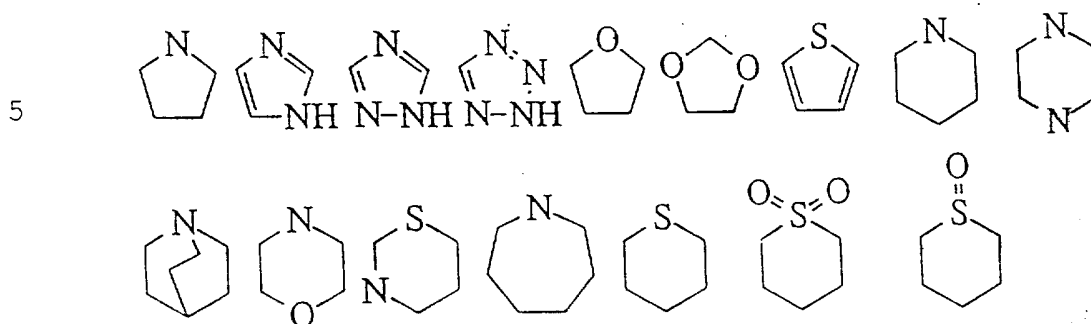
(7) nepakeistas arba pakeistas fenilas, kai minimas pakaitas arba keli pakaitai yra iš grupės, kurioje yra karboksilas, karboksialkilas arba SO_3H ,

- 20 (8) nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra nepakeistas arba pakeistas alkilas, kuriame yra vienas ar keli pakaitai, tarp jų karboksilas, alkilsulfonilas arba nepakeistas penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 arba 2 heteroatomus, kai
- 25 heteroatomas yra N,

(9) nepakeisti arba pakeisti žiedai, turintys formules

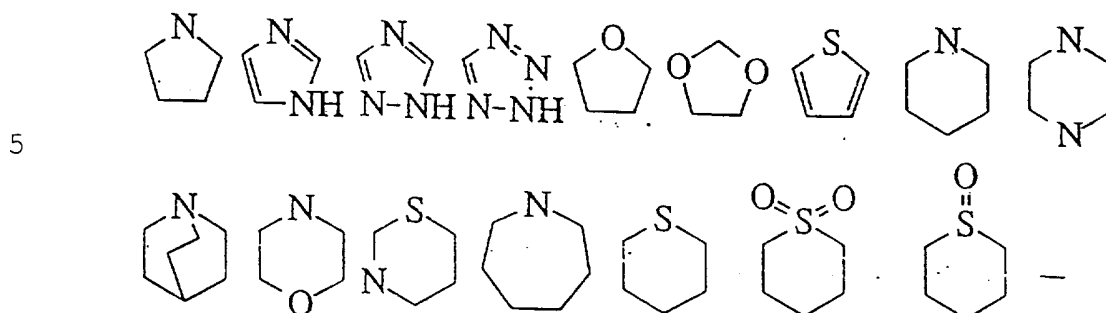
30

35



kai minimi pakaitai yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, karboksilas, karboksialkilas, karboksiarilalkilas, arilalkilkarbonilas, arilalkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, alkoksikarbonilaminoalkilkarbonilas, oksogrupė arba nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas arba

(10) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų hidroksilas, karboksilas, karboksialkilfenilas, alkilsulfonilas, aminokarbonilas, alkilaminokarbonilas, arilalkilas, arilalkoksikarbonilas, halogenas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, Het arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, alkilkarbonilas, alkilsulfonilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, arilalkoksikarbonilas, aminokarbonilalkilas, alkilaminokarbonilas, fenilalkilas arba nepakeistas ar pakeistas alkilkarbonilas, kai minėtas pakaitas yra penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 ar 2 heteroatomus ir kai minėti heteroatomai yra N, Het yra nepakeisti arba pakeisti žiedai, kurių formulės pateiktos žemiau



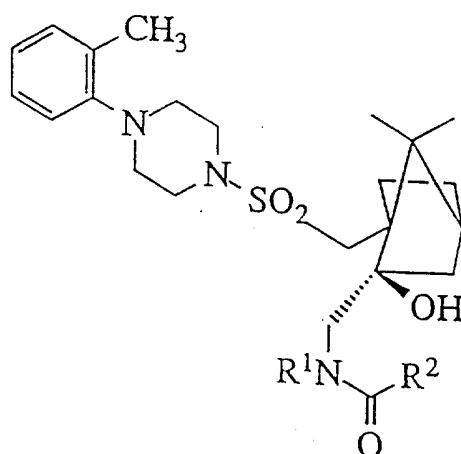
10

kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, aminos, karboksilas, karboksialkilas, karboksiarilalkilas, alkoksikarbonilas, halogenu pakeistas alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, 15 alkoksialkoksialkilas, alkoksialkoksialkoksialkilas, arilalkilakarbonilas, arilalkoksialkilas, arilalkoksikarbonilas, oksogrupė, SO₃H arba nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonil- 20 alkilas.

5. Junginys, kurio formulė yra

25

30



35

arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, kai

R¹ yra

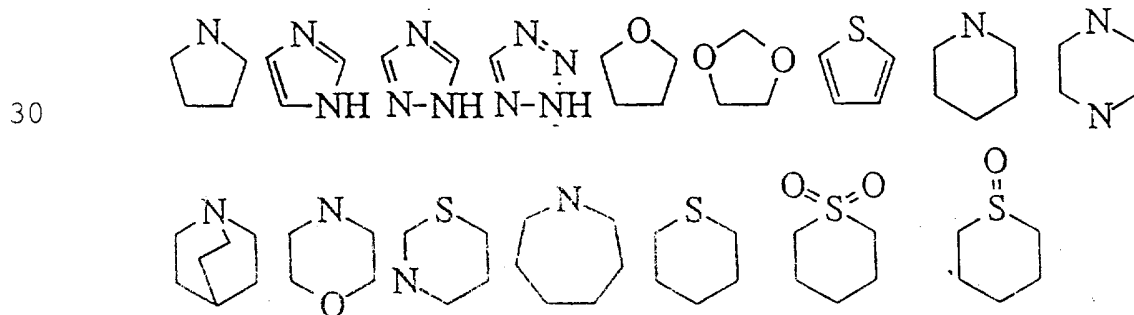
- (1) vandenilis,
- (2) alkoksikarbonilas,
- (3) alkilas;

5

R² yra

- (1) vandenilis,
- (2) alkoksilas,
- (3) arilalkoksilas,
- 10 (4) alkoksikarbonilas,
- (5) alkoksikarbonilaminas,
- (6) nepakeistas arba pakeistas cikloalkilas, kai minimas pakaitas yra karboksilas,
- 15 (7) nepakeistas arba pakeistas fenilas, kai minimas pakaitas arba keli pakaitai yra iš grupės, kurioje yra karboksilas, karboksialkilas arba SO₃H,
- 20 (8) nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra nepakeistas arba pakeistas alkilas, kuriame yra vienas ar keli pakaitai, tarp jų karboksilas, alkilsulfonilas arba nepakeistas penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 arba 2 heteroatomus, kai
- 25 heteroatomas yra N,

(9) nepakeisti arba pakeisti žiedai, turintys formules



kai minimi pakaitai yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, karboksilas, karboksialkilas, karboksiarilalkilas, arilalkilkarbonilas, arilalkoksi-

5 karbonilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, alkoksikarbonilaminoalkilkarbonilas, oksogrupė arba nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas arba

10

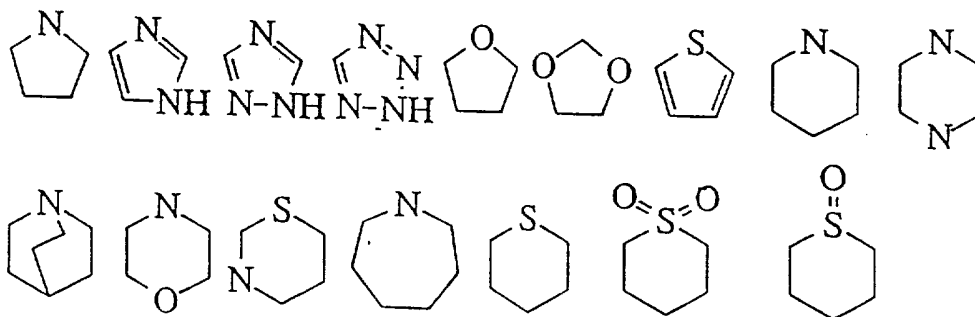
(10) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų hidroksilas, karboksilas, karboksialkilfenilas, alkilsulfonilas, aminokarbonilas, alkilaminokarbonilas,

15 arilalkilas, arilalkoksikarbonilas, halogenas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, Het arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, alkilkarbonilas, alkilsulfonilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, arilalkoksikarbonilas, aminokarbonilalkilas, alkilaminokarbonilas, fenilalkilas arba nepakeistas ar pakeistas alkilkarbonilas, kai minėtas pakaitas yra penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 ar 2 heteroatomus ir

20 kai minėti heteroatomai yra N, Het yra nepakeisti arba pakeisti žiedai, kurių formulės pateiktos žemiau

25

30

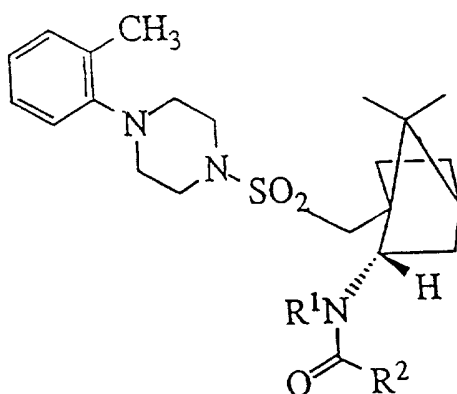


35

kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, aminos, karboksilas, karboksialkilas,

karboksilarilalkilas, alkoksikarbonilas, halogenu pakeistas alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, alkoksialkoksialkilas, alkoksialkoksialkoksialkilas, arilalkilakarbonilas, arilalkoksialkilas, arilalkoksikarbonilas, oksogrupė, SO₃H arba nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas.

6. Junginys, kurio formulė yra



arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, kai

R¹ yra

- (1) vandenilis,
- (2) alkoksikarbonilas,
- (3) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minėtas pakaitas yra hidroksilas, alkoksilas, karboksilas, karboksialkilas, alkilsulfonilas arba alkoksikarbonilas;

R² yra

- (1) vandenilis,
- (2) alkoksilas,
- (3) arilalkoksilas,

- (4) alkoksikarbonilas,
 (5) alkoksikarbonilaminas,
 (6) nepakeistas arba pakeistas cikloalkilas, kai minimas pakaitas yra karboksilas,

5

- (7) nepakeistas arba pakeistas fenilas, kai minimas pakaitas arba keli pakaitai yra iš grupės, kurioje yra karboksilas, karboksialkilas arba SO_3H ,

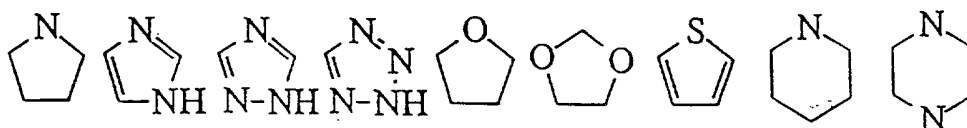
10

- (8) nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra nepakeistas arba pakeistas alkilas, kuriame yra vienas ar keli pakaitai, tarp jų karboksilas, alkilsulfonilas arba nepakeistas penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 arba 2 heteroatomus, kai

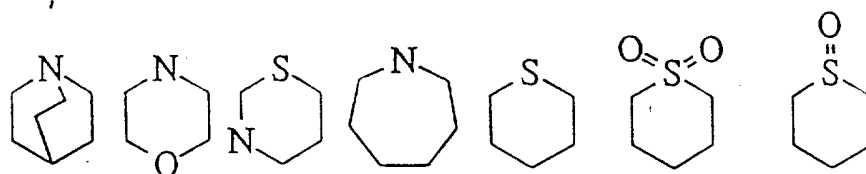
15

- (9) nepakeisti arba pakeisti žiedai, turintys formules

20



25

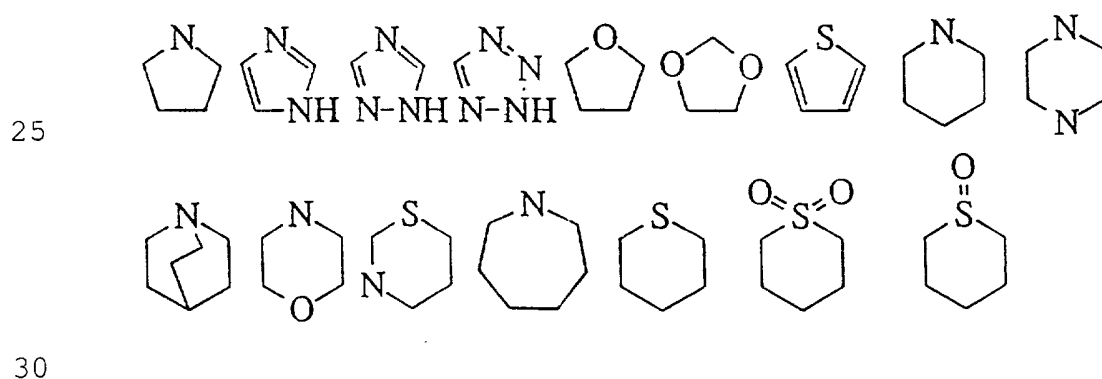


kai minimi pakaitai yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, karboksilas, karboksialkilas, karboksiarilalkilas, arilalkilkarbonilas, arilalkoksikarbonilas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, alkoksikarbonilaminoalkilkarbonilas, oksogrupė arba nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas arba

30

35

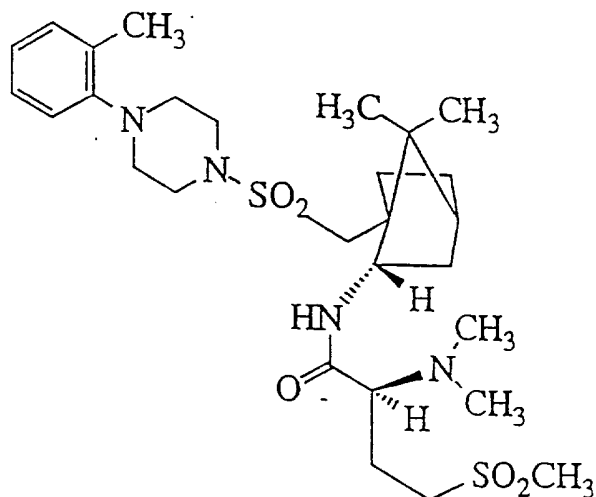
(10) nepakeistas arba pakeistas alkilas, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų hidroksilas, karboksilas, karboksialkilfenilas, alkilsulfonilas, aminokarbonilas, alkilaminokarbonilas, 5 arilalkilas, arilalkoksikarbonilas, halogenas, alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, Het arba nepakeistas ar pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, alkilkarbonilas, alkilsulfonilas, karboksialkilas, Cyc, 10 alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, arilalkoksikarbonilas, aminokarbonilalkilas, alkilaminokarbonilas, fenilalkilas arba nepakeistas ar pakeistas alkilkarbonilas, kai minėtas pakaitas yra penkianaris heterociklinis žiedas, turintis 1 ar 2 heteroatomus ir 15 kai minėti heteroatomai yra N, Cyc yra pakeistas arba nepakeistas cikloalkilas, kai minėtas pakaitas parinktas iš grupės, kurioje yra alkoksikarbonilas, karboksilas, hidroksilas, oksogrupė arba spirodioksolinilas, Het yra nepakeisti arba pakeisti žiedai, 20 kurių formulės pateiktos žemiau



kai minimas pakaitas yra vienas arba keli radikalai, tarp jų alkilas, aminos, karboksilas, karboksialkilas, karboksiarilalkilas, alkoksikarbonilas, halogenu pakeistas alkoksikarbonilas, alkoksikarbonilalkilas, 35 alkoksialkoksialkilas, alkoksialkoksialkoksialkilas, arilalkilkarbonilas, arilalkoksialkilas, arilalkok-

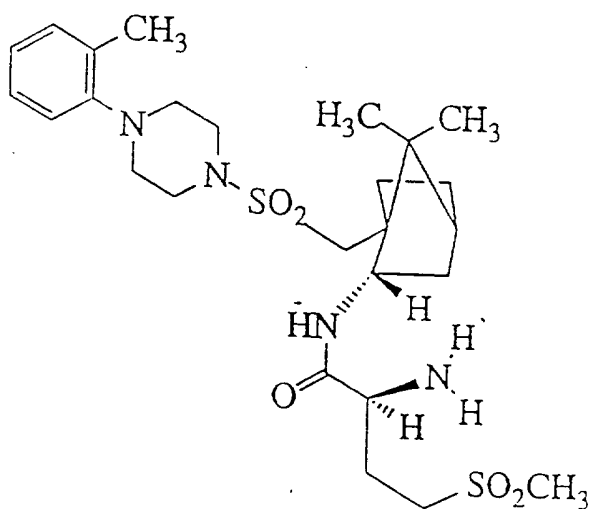
sikarbonilas, oksogrupė, SO_3H arba nepakeistas arba pakeistas aminos, kai minimas pakaitas yra sudarytas iš vieno ar kelių radikalų, tarp jų alkilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilas arba alkoksikarbonilalkilas.

7. Junginys, kurio formulė yra



arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

8. Junginys, kurio formulė yra



arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

9. Junginio pagal 8 punktą sulfato druska.

10. Junginio pagal 8 punktą tartrato druska.
11. Farmacinė kompozicija, turinti farmaciniu požiūriu priimtina nešiklį, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
5 i jos sudėti įeina junginys pagal 1 punktą.
12. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas gamybai vais-
tų, antagonizuojančių oksitocino jungimasi su jo re-
ceptoriaus jungimosi saitais žinduolių biologinėse sis-
10 temose.
13. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas gamybai vais-
tų, skirtų išvengti priešlaikiniam gimdymui.
- 15 14. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas gamybai vais-
tų, skirtų sustabdyti gimdymą prieš Cezario pjūvį.
15. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas gamybai vais-
tų, skirtų dismenorėjos gydymui.