КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
_____проф. Рябухін Сергій Вікторович
Протокол №____ засідання кафедри
від «____» _____20__ р.

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ МОНОЗАХИЩЕНИХ 1-МЕТИЛЦИКЛОБУТАН-1,3-ДИАМІНІВ

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студента спеціальності
102 Хімія
ОП «Хемоінформатика»
Галавського Сергія Олександровича

Науковий керівник
зав. кафедри супрамолекулярної хімії
д.х.н., проф. Рябухін Сергій Вікторович

Оцінка захисту роботи

_____

Київ − 2022 р.

ЗМІСТ

Анотація……. 3

Abstract…… 4

Вступ……... 5

Розділ 1. Основні стратегії утворення чотиривуглецевої кільцевої системи…… 8

Розділ 2. Застосування циклобутанів у медичній хімії…….. 16

Розділ 3. Синтез монозахищених 1-метилциклобутан-1,3-диамінів……. 22

Розділ 4. Експериментальна частина…… 33

Висновки…… 52

Список використаних літературних джерел…… 53

Додаток А…… 56

АНОТАЦІЯ

Галавський С.О. Синтез та властивості монозахищених 1-метилциклобутан-1,3-диамінів

Магістерська дипломна робота за спеціальністю 102 Хімія ОП «Хемоінформатика», Київський національний університет ім. Т.Г. Шевченка, Київ , 2022 рік.

Магістерську дипломну роботу присвячено синтезу монозахищених 1-метилциклобутан-1,3-диамінів, а саме Boc- та Cbz-захистом

У ході досліджень проведено ретросинтетичний аналіз для синтезу вищевказаних сполук, і таким чином розроблено препаративний метод синтезу усіх можливих діастереомерів .

Розроблено препатративний метод розділення суміші діастереомерів бензил третбутил (1-метилциклобутан-1,3-діїл)дикарбамату та третбутил(3-гідрокси-1-метилциклобутил) карбамату на шляху до отримання цільових сполук.

За допомогою двовимірної ЯМР спектроскопії, а саме NOE експериментів, встановлено відносну конфігурацію отриманих монозахищених 1-метилциклобутан-1,3-диамінів.

Отримані сполуки можуть бути використані як білдинг-блоки для синтезу потенційних лікарських засобів.

Ключові слова: *циклобутани, конформаційне обмеження, "Magic methyl" ефект, монозахищені 1-метилциклобутан-1,3-диаміни, білдинг-блоки, драгдизайн.*

ABSTRACT

Galavskyy S. O. Synthesis and properties of monoprotected 1-methylcyclobutane-1,3-diamines

Master's thesis in 102 Chemistry EP "Chemoinformatics", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 2022

Master's thesis is devoted to the synthesis of monoprotected 1-methylcyclobutane-1,3-diamines, namely with Boc- and Cbz-protection.

In the course of the research, a retrosynthetic analysis was carried out for the synthesis of the above compounds, and thus a preparative method for the synthesis of all possible diastereomers was developed.

On the way to obtaining the target compounds a preparative method for the separation of a mixture of diastereomers of benzyl tert-butyl (1-methylcyclobutan-1,3-diyl) dicarbamate and tert-butyl (3-hydroxy-1-methylcyclobutyl) carbamate was developed.

Using two-dimensional NMR spectroscopy, namely NOE experiments, the relative configuration of the obtained monoprotected 1-methylcyclobutane-1,3-diamines was determined.

The resulting compounds can be used as building blocks for the synthesis of potential drugs.

Keywords: *cyclobutanes, conformational restriction, “Magic methyl” effect, monoprotected 1-methylcyclobutane-1,3-diamines, building blocks, drug design*

Вступ

На сьогодні багато наукових праць з медичної хімії повідомляють про біологічно активні сполуки з циклобутановим фрагментом, що проявляють покращену активність та властивості порівняно з його ациклічними аналогами. Циклобутановий мотив часто зустрічається в патентах та постійно застосовується в драгдизайні протягом останнього десятиліття про що свідчать дані, наведені на рис.1 [1]. До того ж в останні кілька десятиліть використання похідних циклобутану в якості білдинг блоків в органічному синтезі процвітало, і було повідомлено про багато надійних препаративних методів. Зростання популярності цієї циклоалканової кільцевої системи в органічному синтезі у поєднанні з її унікальними структурними та фізико-хімічними особливостями сприяли її широкому використанню в медичній хімії.

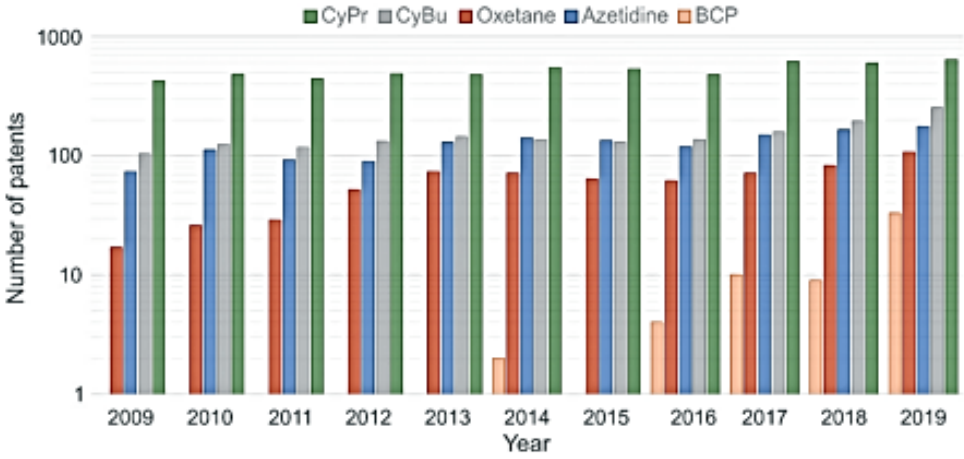


Рис. 1 Кількість патентів лікарських засобів, що містять циклопропільний(CyPr) циклобутильний(CyBu), оксетановий, азетидиновий та біциклопентановий фрагменти за 2009-2019 роки

1,3-дизаміщені циклобутани безумовно вже посіли своє місце в якості цінних фрагментів для розробки лікарських засобів. Особливу увагу заслуговує циклобутан 1,3-диамін. Про успіх цього скафолду можуть свідчити вже відомі біологічно активні сполуки та навіть затверджений FDA лікарський засіб[2,3,4] (рис. 2). Циклобутан 1,3-диамін може слугувати чудовою біоізостеричною заміною за рахунок своєї біфункціональності, конформаційної жорсткості, ахіральності та інших фізико-хімічних властивостей.

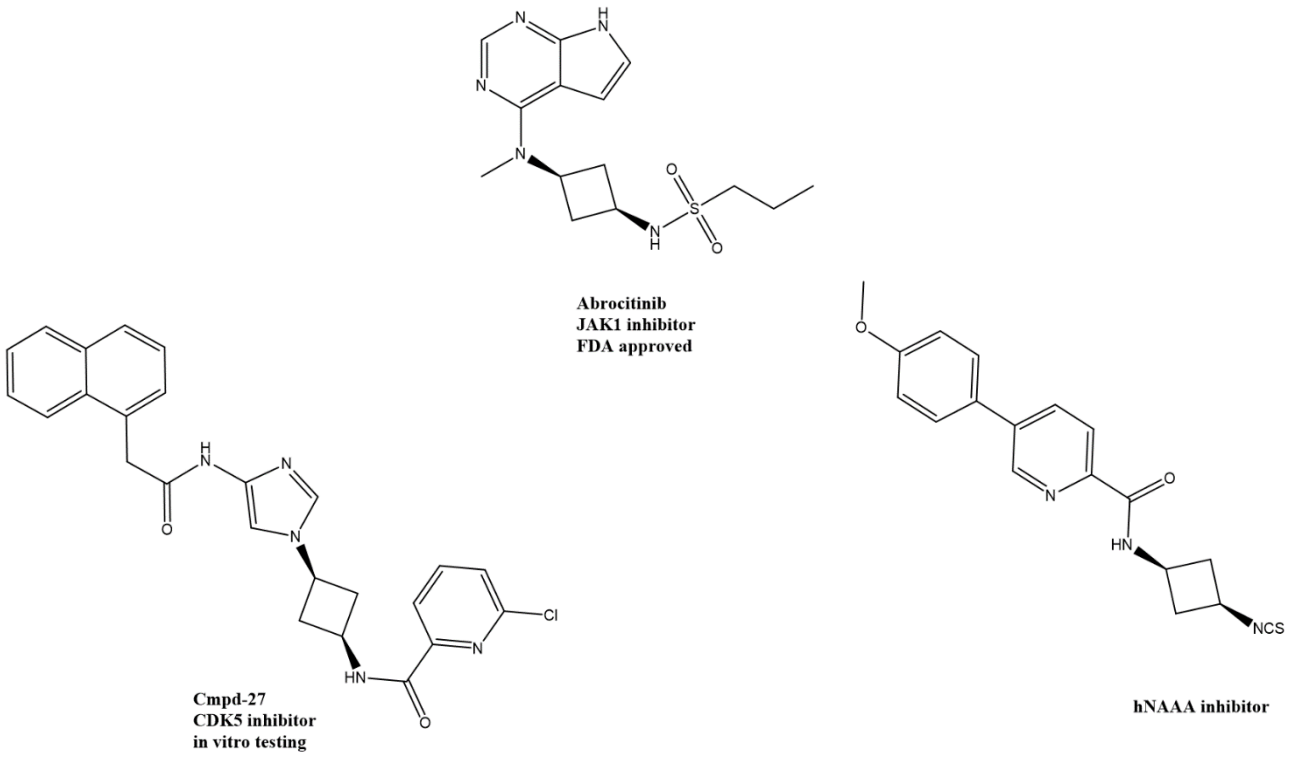


Рис. 2

Популярною стратегією під час лід-оптимізації є введення метильного фрагменту, що пов’язано з так званим “Magic methyl” ефектом[5]. Ця оптимізація стала актуальною за рахунок фармакологічних ефектів, які спостерігали при заміні C-H на C-Me. “Magic methyl” ефект можна віднести до ряду фізичних явищ, серед яких: сприятлива енергетика десольватації, метаболічні зміни стабільності, індивідуальні гідрофобні взаємодії, а також індивідуальні конформаційні ефекти[6]. Вже відомо багато прикладів успішного застосування цього підходу в лід-оптимізації[7,8]. Одним із яскравих прикладів застосування цієї стратегії є 200-кратне зменшення значення IC_{50} з 11 мкМ до 55 нМ при введенні лише однієї метильної групи в піперидиновий фрагмент сполуки-ліду інгібітора бета-секретази(BACE-1)[9] (рис. 3)

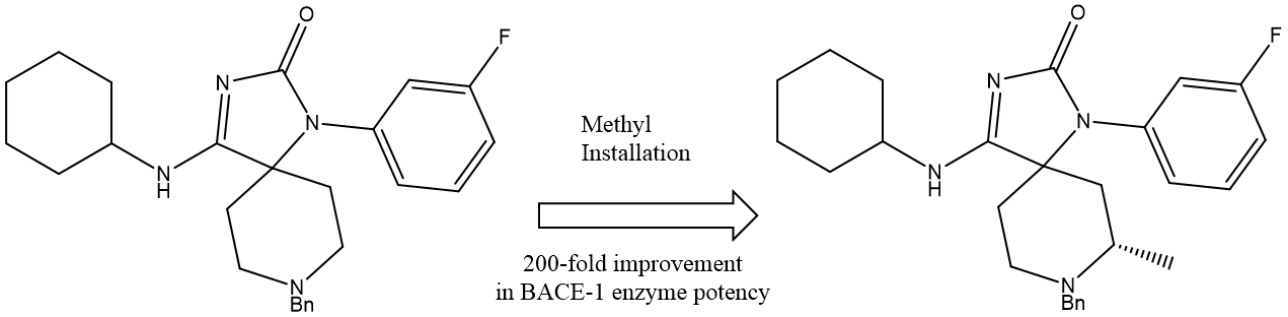


Рис. 3

Таким чином модифікація циклобутанів метильним фрагментом, а саме циклобутан-1,3-диаміну, який вже мав успіх при розробці лікарських засобів, представляє певний інтерес.

З урахуванням вищевикладеного, розробка препаративного методу синтезу монозахищених 1-метилциклобутан-1,3-диамінів, як перспективних білдинг-блоків для синтезу потенційних лікарських засобів, є цікавою, актуальною та науково-обґрунтованою задачею.

Мета дослідження. Мета магістерської роботи полягала у синтезі нових перспективних конформаційно обмежених білдинг-блоків монозахищених 1-метилциклобутан-1,3-диамінів, розробки препаративних методів їх синтезу та дослідження їх властивостей.

Методи дослідження – органічний синтез, 1D ЯМР спектроскопія (^{1}H, ^{13}C), 2D ЯМР спектроскопія, флеш-хроматографія, тонкошарова хроматографія, перекристалізація

Наукова новизна отриманих результатів.

Розроблено препаративний мультиграмовий діастереоселективний метод синтезу раніше не відомого 1-метилциклобутан-1,3-диаміну селективно захищеного по кожній з аміногруп. Показано ефективність методу та його перспективи для подальшого масштабування.

Таким чином було розширено хімічний простір доступних 1,3-заміщених циклобутанів, які вже показали себе як перспективні білдинг-блоки в драгдизайні.

РОЗДІЛ 1

ОСНОВНІ СТРАТЕГІЇ УТВОРЕННЯ ЧОТИРИВУГЛЕЦЕВОЇ КІЛЬЦЕВОЇ СИСТЕМИ

На відміну від циклопропану, циклобутан не плоский, а складений , що зменшує 1,2-взаємодії: медіана діедрального кута становить 15.5°. Крім того, медіана валентного кута CCC у циклобутану 88,9°, що є значним відхиленням від ідеального тетраедричного валентного кута для вуглецю (109,5°), що призводить до значної деформації кільця порівняно з його більшими гомологами циклопентаном та циклогексаном (26, 6 і 0 ккал/моль відповідно). Медіана CC незв'язувальної відстані для циклобутану становить 2,16 Å [10].

Основні стратегії утворення чотиривуглецевої кільцевої системи включають [2+2] циклоприєднання, циклізацію ациклічних прекурсорів та розширення циклу циклопропанів[11].

[2+2] циклоприєднання між двома алкеновими фрагментами є найбільш популярним методом створення циклобутанів. До цієї стратегії належать термічне, фотохімічне, каталізоване [2+2] циклоприєднання а також реакції з кетенами. Для термічного [2+2] циклоприєднання не характерна стереоселективність, адже цей процес заборонений з міркувань орбітальної симетрії[12], і, таким чином, здійснюється через проміжні сполуки, які досить довгоживучі, і таким чином піддаються стереохімічному врівноваженню. Фотохімічно індуковане циклоприєднання дозволяється орбітальною симетрією і таким реакціям характерна стереоселективність. Що стосовно циклоприєднання кетенів з алкенами, то воно часто протікає з повною регіо- та стереоселективністю внаслідок незвичайних електронних властивостей цієї кумуленової системи[13]. Отримані циклобутанони можна легко перетворити на інші похідні циклобутану або перетворити на ациклічні продукти зі збільшеним кільцем і звуженим кільцем стерео- та регіоселективним чином. Каталізовані [2+2] циклоприєднання пропонують альтернативний метод побудови циклобутанового кільця[14]. Ці реакції часто протікають селективно через м'які умови реакції, що зводять до мінімуму стереохімічне врівноваження

проміжних продуктів. Крім того, багато проміжних продуктів включають жорсткі комплекси двох реагуючих партнерів з переважною діастереомерною геометрією.

1.1. Фотохімічні [2+2] циклоприєднання

Фотохімічні [2+2] циклоприєднання включають як димеризацію, так і синтетично більш корисні реакції двох різних алкенів.

Оптично активні циклобутани, отримані в результаті фотоциклоприєднання різних алкенів, були розроблені для енантіоселективного синтезу природних продуктів. Їх отримують з використанням алкенів, що мають одну або кілька хіральних допоміжних груп, які можна прибрати на наступній стадії. Оптично чистий єнон 1 циклічно приєднується до етилену з утворенням трициклічного циклобутану 2 з діастереоселективністю 92% (рис.4). Видалення хіральної допоміжної речовини дає 3, яке є проміжною ланкою по відношенню до (-) - грандизолу 4, феромону комах. Мінорний діастереомер 2 можна перетворити на (+) - грандизол [15]

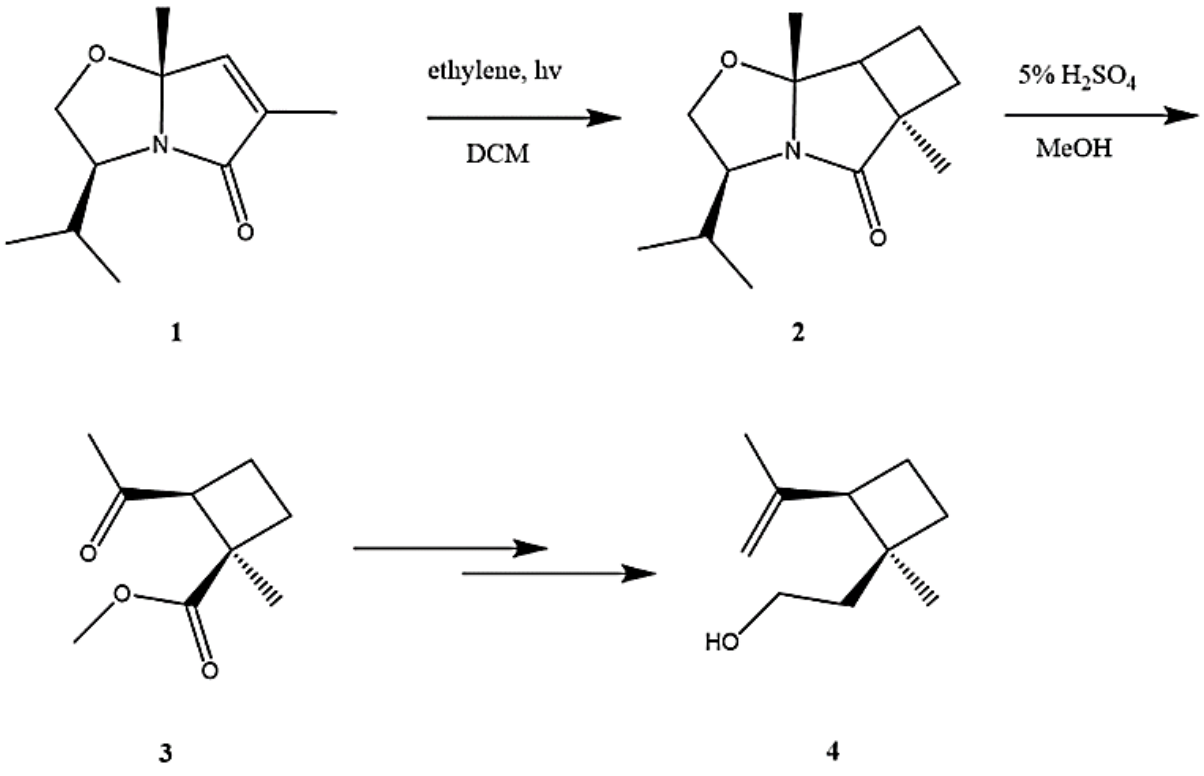


Рис. 4

1.2. Каталізовані [2+2] циклоприєднання

Каталізатори (метали, кислоти Льюїса) можуть спричинити такі реакції алкенів, які термічно приймають участь у [2+2] циклоприєднанні. У багатьох випадках субстрати перетворюються на реакційні проміжні продукти, такі як металовані алкени, катіони або катіон-радикали, які піддаються циклоприєднанню більш ефективно. Більш м'які умови реакції каталізованого процесу дозволяють розширити обсяг [2+2] циклоприєднань, включивши в нього комбінації алкенів, які інакше не вступили б у реакцію.

Використання хірального оксазолідинового конденсованого єнлактаму 5, в циклоприєднанні, що каталізується кислотою Льюїса, з тіоацеталями кетена може бути застосоване при отриманні стереоспецифічно заміщених циклобутанів. Тіоацеталі кетена є реакційноздатними. Тіокетальна група продукту може бути легко видалена відновленням.

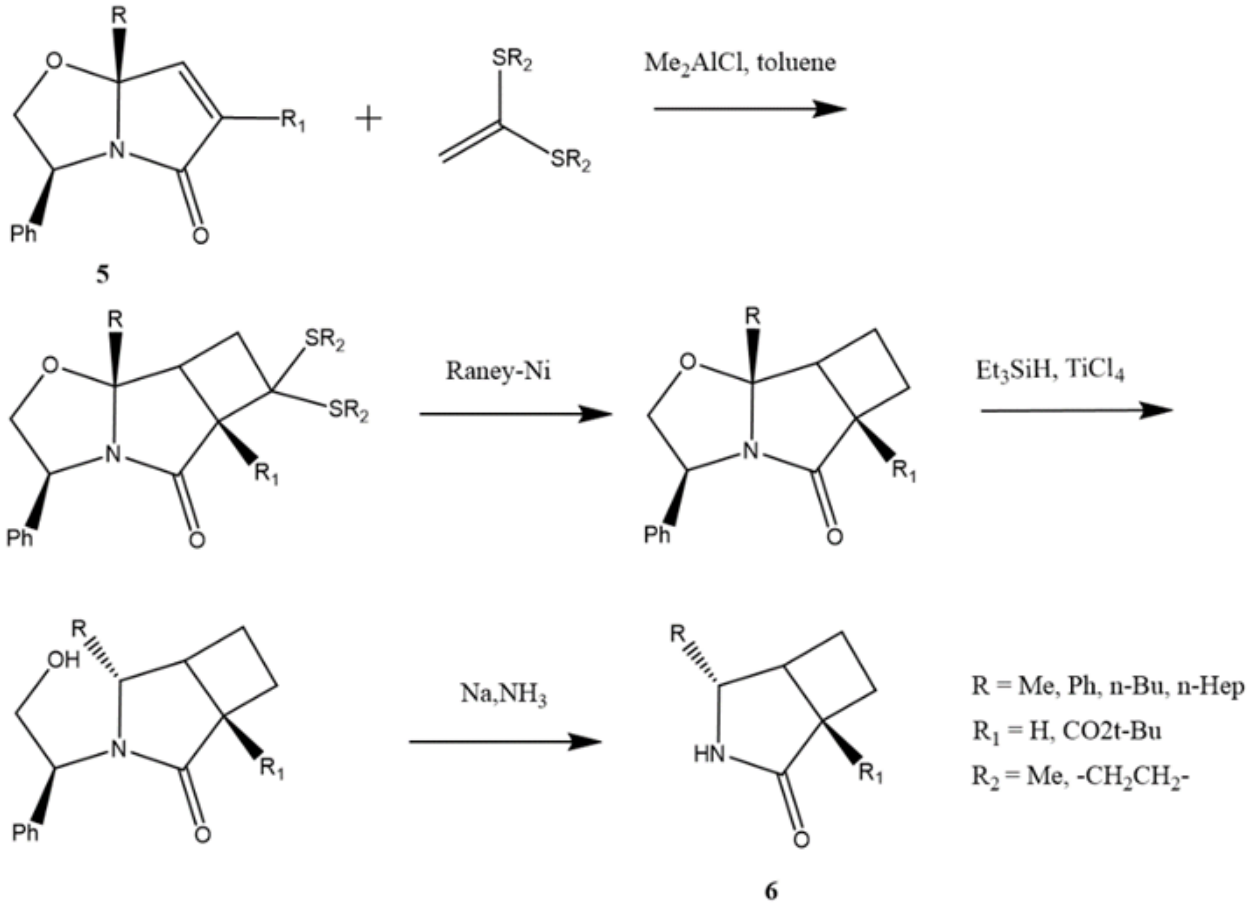


Рис. 5

Фрагментація ізоксазолідинового кільця призводить до утворення циклобутапіролідинів. Ця методика була застосована при синтезі конденсованого піролідону 6, що є жорстким аналогом γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), який діє як гальмівний нейромедіатор в головному мозку[16] (рис.5).

1.3. Циклоприєднання з кетеном або еквівалентами кетену

Некаталізоване циклоприєднання неактивованих алкенів протікає неефективно, часто вимагаючи жорстких умов, що призводять до стереохімічного врівноваження замісників у циклобутановому кільці. Таким чином, цей клас реакцій не є найкращим методом конструювання хіральних циклобутанів. Кетени є особливим класом реакційноздатних двовуглецевих «алкенофілів» за рахунок чого реакція протікає регіоселективно. Через узгоджений характер ці реакції дають заміщені циклобутанони зі стереохімічним збереженням вихідних алкенових замісників і є привабливим методом отримання хіральних циклобутанонів, з яких можуть бути отримані інші циклобутани. Через електрофільну природу кетенів електронодефіцитні алкени є поганими субстратами для цієї реакції.

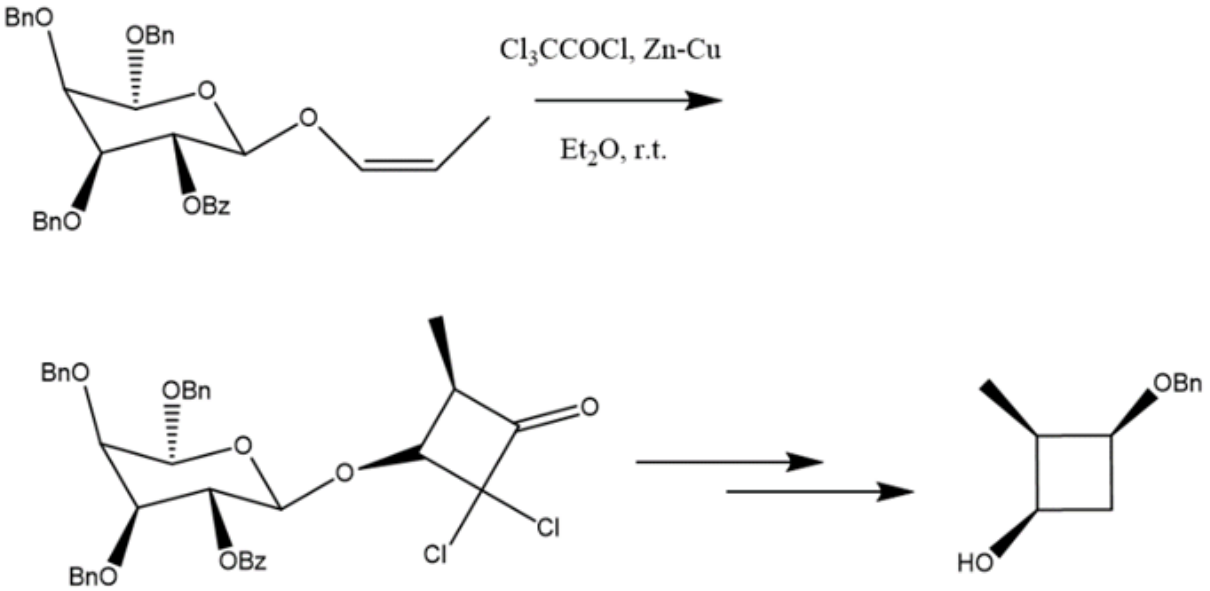


Рис. 6

Наприклад, приєднання вінільної групи до аномерного положення галактози дає багатий електронами «кетенофіл», який реагує з дихлоркетеном з утворенням відповідних дихлорциклобутанонів з хіральною індукцією внаслідок переважної атаки si-face на олефін (рис.6). Відновлення кетону з подальшим відщепленням дає оптично збагачені циклобутаноли [17].

1.4. Розширення кільця циклопропілкарбінільних прекурсорів

Перегрупування циклопропілметилу в циклобутільний катіон відбувається через загальний біциклобутонієвий іон. Цей некласичний катіонний інтермедіат при гасінні нуклеофілами дає низку продуктів[14].

Наприклад, оксатіанілметилзаміщений циклопропан 7 перегруповується через мезилат у кислих умовах, даючи кетон 8 стереоспецифічним чином, тоді як епімер 9 реагує аналогічним чином, даючи енантіомерно чистий 10 [18] (рис.7).

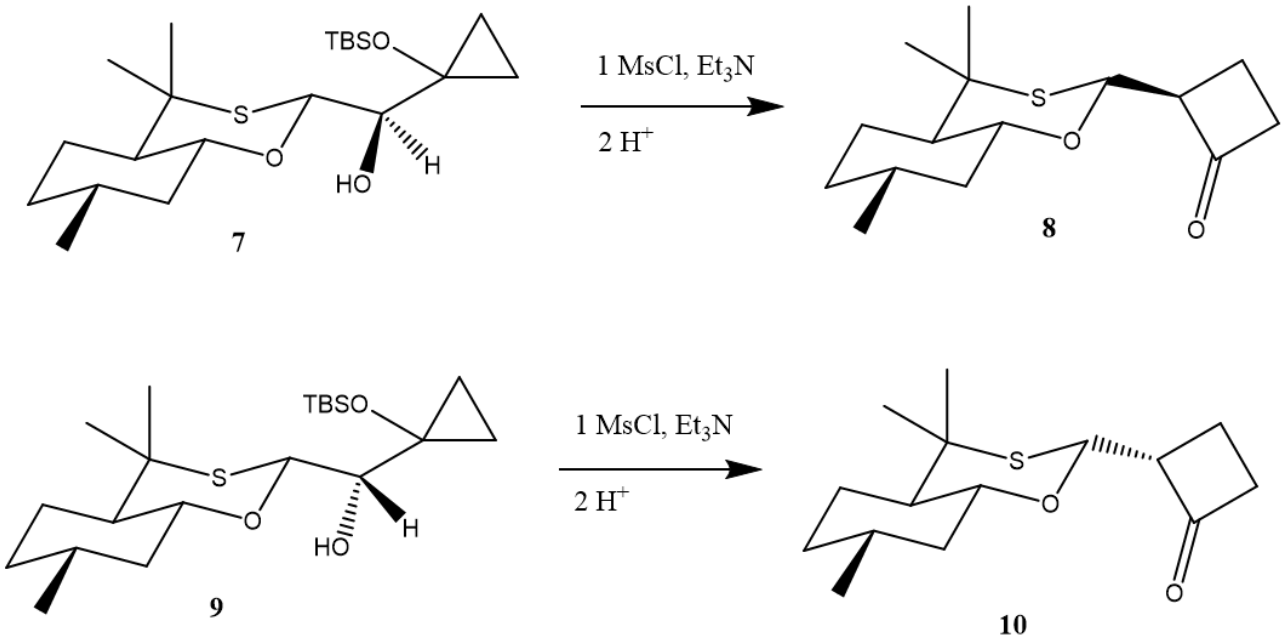


Рис. 7

1.5. Звуження кільця

Хоча існує ряд методів, які використовувалися для звуження циклу похідних циклопентану та фуранози з отриманням циклобутанів, за допомогою

цих методів є лише кілька прикладів енантіомерно чистих циклобутанів. Ці реакції включають перегрупування Вольфа, перегрупування Фаворського, фотодекарбонілювання та перегрупування Вагнера-Меєрвейна[19].

1.6. 1,4-циклізація ациклічних субстратів

Зручним методом циклізації є внутрішньомолекулярна реакція SN2 за участю карбаніонів з інверсією, що відбувається на одному кінці. Наприклад, похідна цукру дитіанілепоксид 11 легко депротонується і циклічно перетворюється на хіральний циклобутан 12 з виходом 34% з повною інверсією стереохімії на мігруючому кінці (рис. 8) [20].

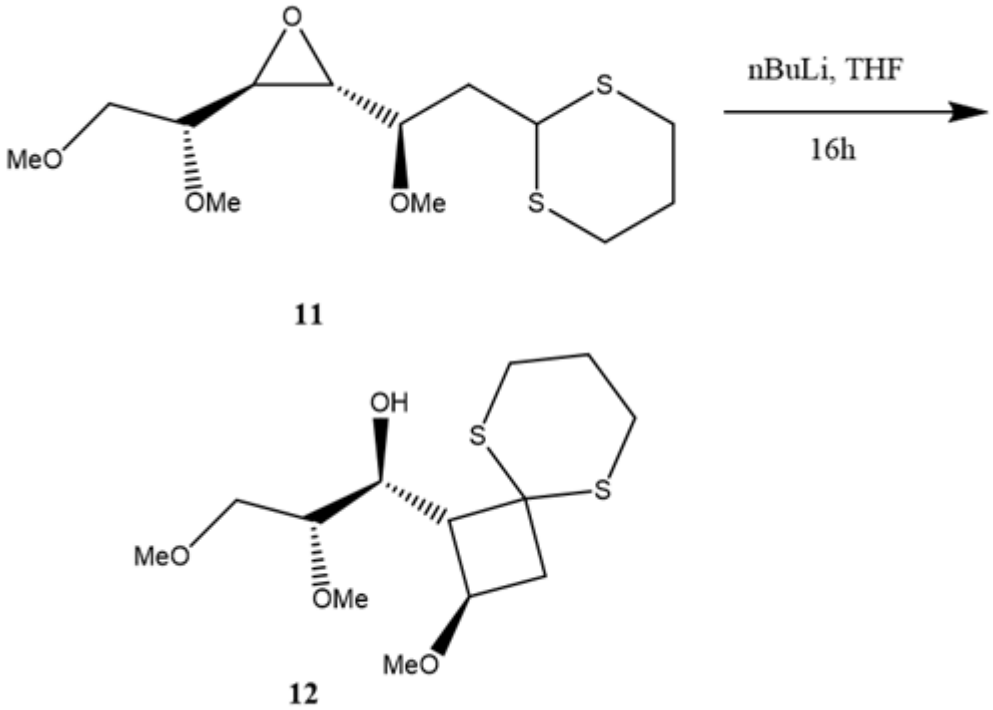
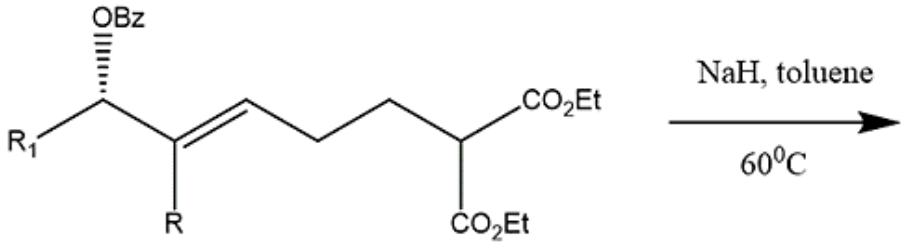
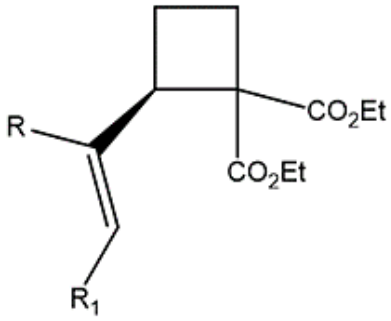


Рис. 8

Подібна циклізація відбувається у внутрішньомолекулярній SN2 реакції складного ефіру малонової кислоти 13 з утворенням сполуки 14 (рис. 9) [21].



13

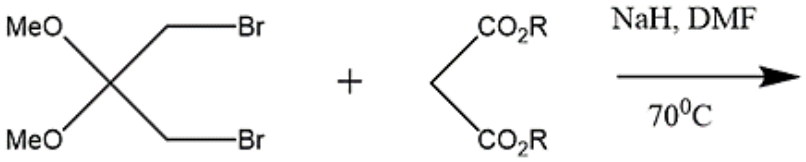


14

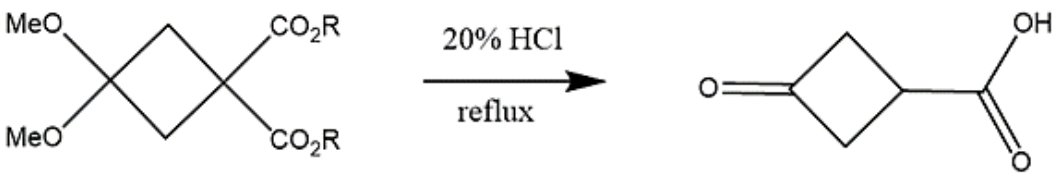
Рис. 9

1.7. 1,3-циклізація ациклічних субстратів

Загальною схемою такого підходу є циклізація 1,3-дигалідів з метиленактивними сполуками в присутності різних основ. На рис. 10 у якості прикладу наведена циклізація 1,3-дибромідy 15 за допомогою малонового естеру з утворенням сполуки 16, яка вже містить циклобутановий каркас.



15



16 17

Рис. 10

Подальший кислий гідроліз разом з декарбоксилюванням сполуки 16 призводить до утворення кетокислоти 17, яка є корисним прекурсором для синтезу 1,3 дизаміщених циклобутанів [22].

РОЗДІЛ 2

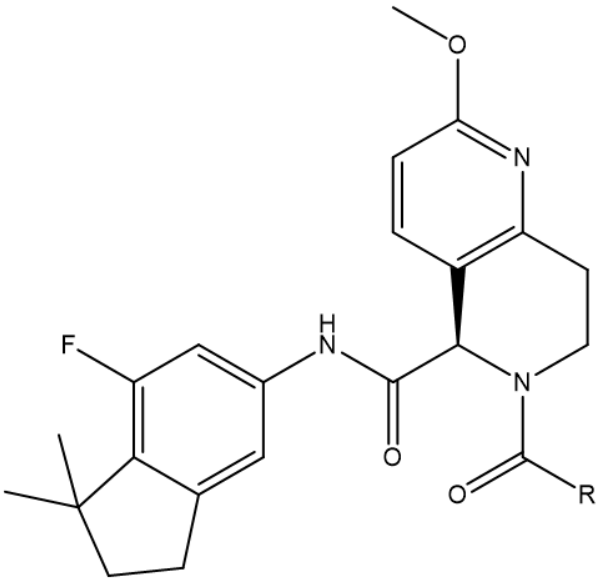
ЗАСТОСУВАННЯ ЦИКЛОБУТАНІВ У МЕДИЧНІЙ ХІМІЇ

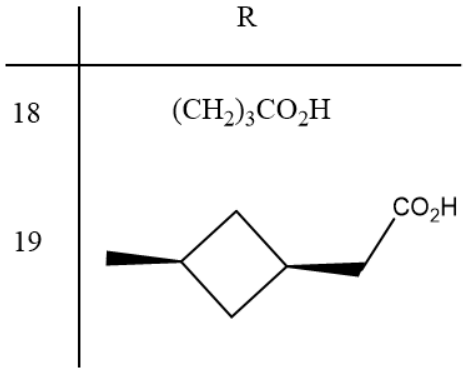
Кільцева система циклобутану часто використовується як автономний замісник, наприклад, як монозаміщена бічна група або 1,1-дизаміщений гем-диметилізостер, щоб максимізувати контакти Ван-дер-Ваальса з цільовим білком. Цис- і транс-1,3-дизаміщені кільця циклобутану використовуються як місткові мотиви, що обмежують вільне обертання аліфатичного ланцюга. Було показано, що таке застосування для збільшення молекулярної жорсткості збільшує спорідненість зв'язування (мінімізуючи ентропійний фактор зв'язування білок-ліганд) і клітинну проникність. У світлі невеликого та компактного тривимірного характеру групи, у поєднанні з її стеричними та електростатичними властивостями, включення цього карбоциклічного малого кільця до молекул ліків часто може призводити до покращення фізико-хімічних властивостей та ADME (абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення з організму) параметрів, а також розчинності та метаболічної стабільності [23].

2.1. Обмеження аліфатичного ланцюга

Яскравим прикладом може слугувати розробка нових зворотних агоністів орфанних рецепторів γt (RORγt), пов'язаних з ретиноєвою кислотою. Було продемонстровано сильну зворотну агоністичну активність до RORγt при цьому забезпечено чудову селективність щодо інших ізоформ ROR та ядерних рецепторів, а також відповідний ФК-профіль. Було введено цис-1,3-дизаміщене циклобутанове кільце в молекулу-лід 18 як заміну необмеженого аліфатичного лінкера по відношенню до бокового карбоксилату.

Було виявлено, що конформаційно обмежена молекула 19 має покращену активність за рахунок стабілізації біологічно релевантної конформації та оптимальну біодоступність при пероральному введенні (рис. 11). Слід зазначити, що транс-ізомер був менш активний, ніж цис-ізомер 19. На основі його високої ефективності in vivo та сприятливого доклінічного ФК-профілю сполуку 19 було в кінцевому підсумку обрано як клінічний кандидат [24].

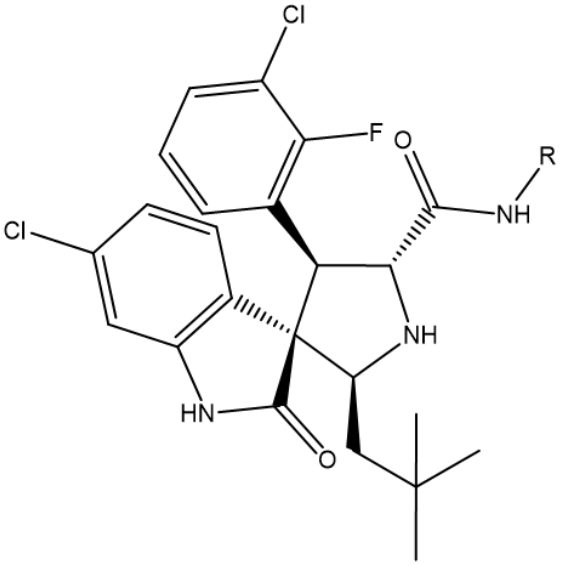




Сполука	IC_{50}(нМ)	LogD	LLE	біодоступність(%)
18	45	3,4	3,96	58
19	6	3,5	4,68	96

Рис. 11

Заміна гнучкого алкільного ланцюга на жорстку, обмежену циклобутанову групу може підвищити метаболічну стабільність та ФК-профілі молекул. Наприклад, сполука 20, раніше відома як інгібітор MDM2 – p53 взаємодії, має низьку метаболічну стабільність, і дослідження MetID показали, що 1,2-діоловий бічний ланцюг є основним слабким місцем метаболізму.



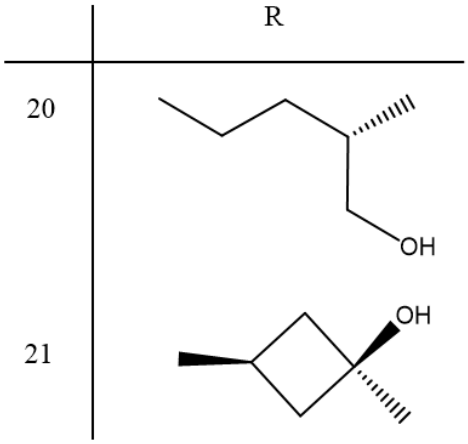


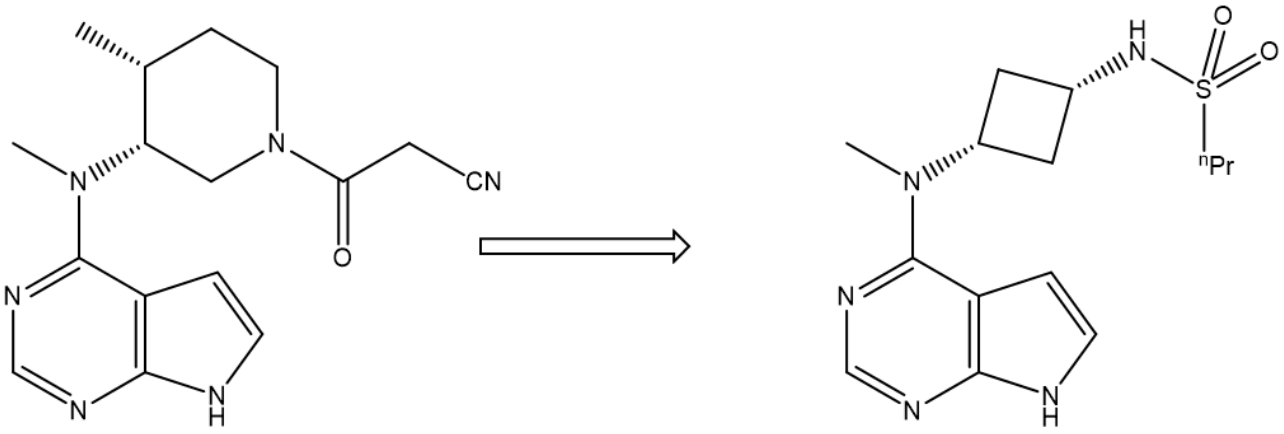
Рис. 12

Шляхом конформаційного обмеження бічного ланцюга карбінолу і, отже, зменшення кількості зв'язків, що обертаються в молекулі, була відкрита

сполука 21 як потужний інгібітор MDM2 з поліпшеною метаболічною стабільністю в мікросомах печінки щурів, з чудовим пероральним ФК-профілем та підвищеною ефективністю in vivo порівняно з 20 (рис. 12). Тож сполука 21 забезпечує швидку, повну і стійку регресію пухлин [25].

2.2. Звуження кільця.

Інший приклад, що показує як циклобутановий фрагмент відіграв першорядну роль у розробці лікарського засобу, представленого сульфонамідом 23 (abrocitinib): селективним агентом JAK1 для лікування аутоімунних захворювань, розробленим на основі тофацитінібу 22 (рис. 13). Значна активність тофацитинібу щодо JAK2 може викликати гематотоксичність, таку як анемія та тромбоцитопенія, тому сполуки з JAK1-селективним профілем були бажаними. Заміна 3-амінопіперидину в тофацитінібі на цис-1,3-циклобутилдиамін дало JAK1-селективний хемотип. Зокрема, було виявлено, що зразок 23 є потужним та селективним інгібітором JAK1 з хорошими фізико-хімічними властивостями [26].



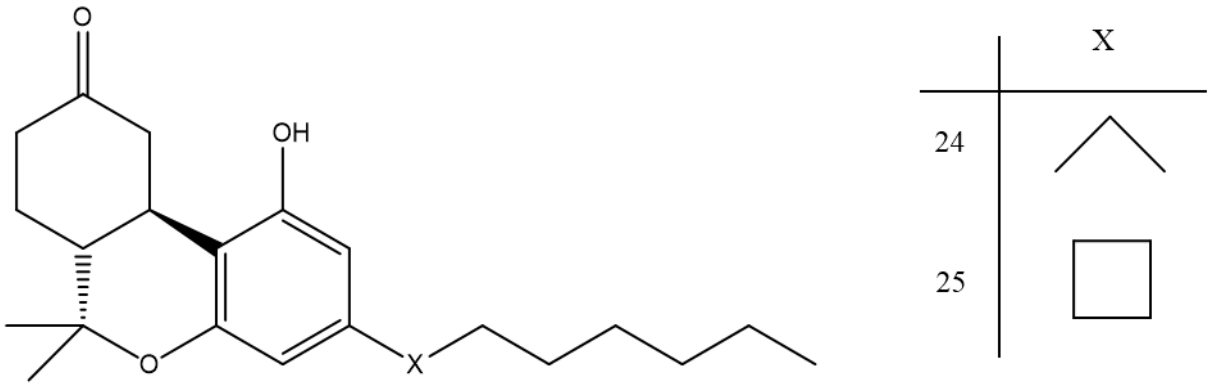
22 **23**

Сполука	JAK1 IC_{50} (нМ)	JAK2 IC_{50} (нМ)	Селективність JAK2/JAK1
22	15	77	5
23	29	800	28

Рис. 13

2.3. Заміна гем-диметилу

Циклобутанове кільце часто використовується в медичній хімії як ізостер гем-диметильної групи. У пошуках селективних агоністів канабіноїдного рецептора 1 (CB1) були досліджені різні конформаційно модифіковані бічні ланцюги в трициклічному каркасі 24. У той час як гем-диметил 24 був неселективним до CB2, заміна на циклобутановий фрагмент 25 призвела до підвищення ефективності і 16-кратного приросту селективності (рис. 14) [27].



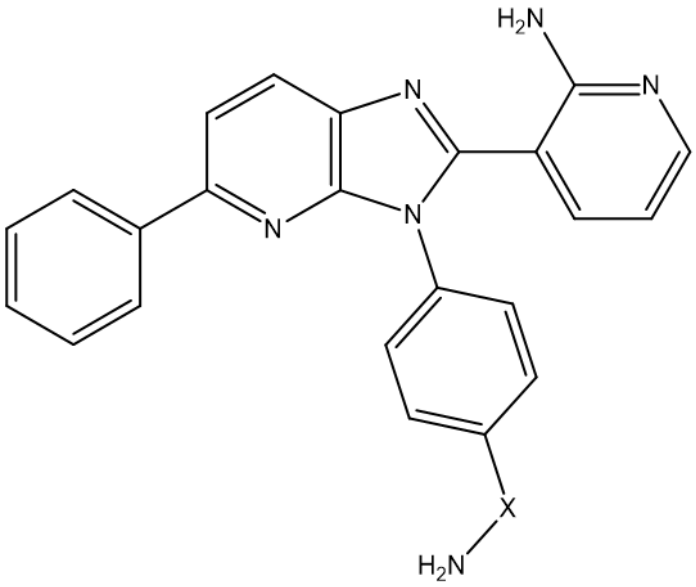
Сполука	CB1 Ki (нМ)	CB2 Ki (нМ)	Селективність CB2/CB1
24	2,2	1,8	1
25	0,84	13,7	16

Рис. 14

2.4. Розгалуження ланцюга

Введення циклобутану може бути корисним для покращення стабільності метаболічно лабільних аліфатичних ланцюгів та для покращення загальної афінності зв'язування за рахунок заповнення невеликих сусідніх гідрофобних кишень у цільовому білку. Похідна імідазо [4,5-b] піридину 26 була оптимізована для поліпшення як pan-AKT (протеїнкінази B) активності, так і загального профілю класу. Оптимізація призвела до відкриття циклобутанвмісної молекули-ліду ARQ 092 (27), яка продемонструвала високу ферментативну активність проти AKT1, AKT2 та AKT3, а також сильне

клітинне інгібування активації AKT та фосфорилювання мішені PRAS40 (рис. 15)[28].



	X
26	CH_2
27	□

Сполука	AKT1 IC_{50} (нМ)	AKT2 IC_{50} (нМ)	AKT3 IC_{50} (нМ)
26	3,7	33	430
27	2,7	14	8,1

Рис. 15

Було також виявлено, що сполука 27 має більш високу метаболічну стабільність у препаратах мікросом печінки людини в порівнянні з вихідною молекулою 26. Кокристалічна структура сполуки 27, зв'язаної з повнорозмірним AKT1, підтвердила алостеричний спосіб інгібування цього хімічного класу та роль у підвищенні афінності циклобутанового кільця, розміщеного у гідрофобній кишені.

2.5. Метаболізм

Хоча циклобутанове кільце можна ефективно використовувати для покращення метаболічного профілю молекул ліків, успіх залежить від загальної архітектури та сприятливих фізико-хімічних властивостей розроблених сполук. Перехід від циклопропану до циклобутану – це звичайне перетворення в медичній хімії при дослідженні SAR, що часто призводить до підвищення ефективності при покращенні ліпофільних контактів.

2.6. Перспективи

Незважаючи на те, що розробка нових методів синтезу функціоналізованих циклобутанів привертає все більшу увагу (особливо через шляхи фотоциклоприєднання, або в контексті конкретних складних природних продуктів), синтетична хімія циклобутану все ще залишається недостатньо розвиненою. Циклобутан - це важливий фрагмент у наборі інструментів медичної хімії, що являє собою невелику ліпофільну групу для покращення контактів з цільовим білком або структурно жорсткий каркас, через який зв'язуються бічні фармакофорні фрагменти. Незважаючи на відносну ліпофільність цього невеликого кільця, включення циклобутану часто призводить до покращених ФК-профілів за рахунок підвищеної метаболічної стабільності або розчинності.

РОЗДІЛ 3
СИНТЕЗ МОНОЗАХИЩЕНИХ 1-МЕТИЛЦИКЛОБУТАН-1,3-ДИАМІНІВ

На перший погляд найпростішим шляхом до цільових сполук є отримання Шифової основи з подальшою реакцією приєднання металорганічних сполук Перша запропонована схема отримання цільових монобокдиамінів наведена нижче. В якості вихідної сполуки було запропоновано взяти третбутил(3-оксоциклобутил)карбамат, який в подальшому був перетворений в основу Шифа (29) з сульфінамідом Ельмана. Ми спробували отримати сполуку (30) шляхом реакції приєднання за допомогою металорганічних сполук типу MeM (де M = Li, Mg, Ce), проте всі наші спроби зазнали невдачі. Цей результат напевно пов'язаний з конформаційною напруженістю циклобутанового кільця, тож схема (рис. 16) не підходить для отримання монозахищених 1-метилциклобутан-1,3-диамінів.

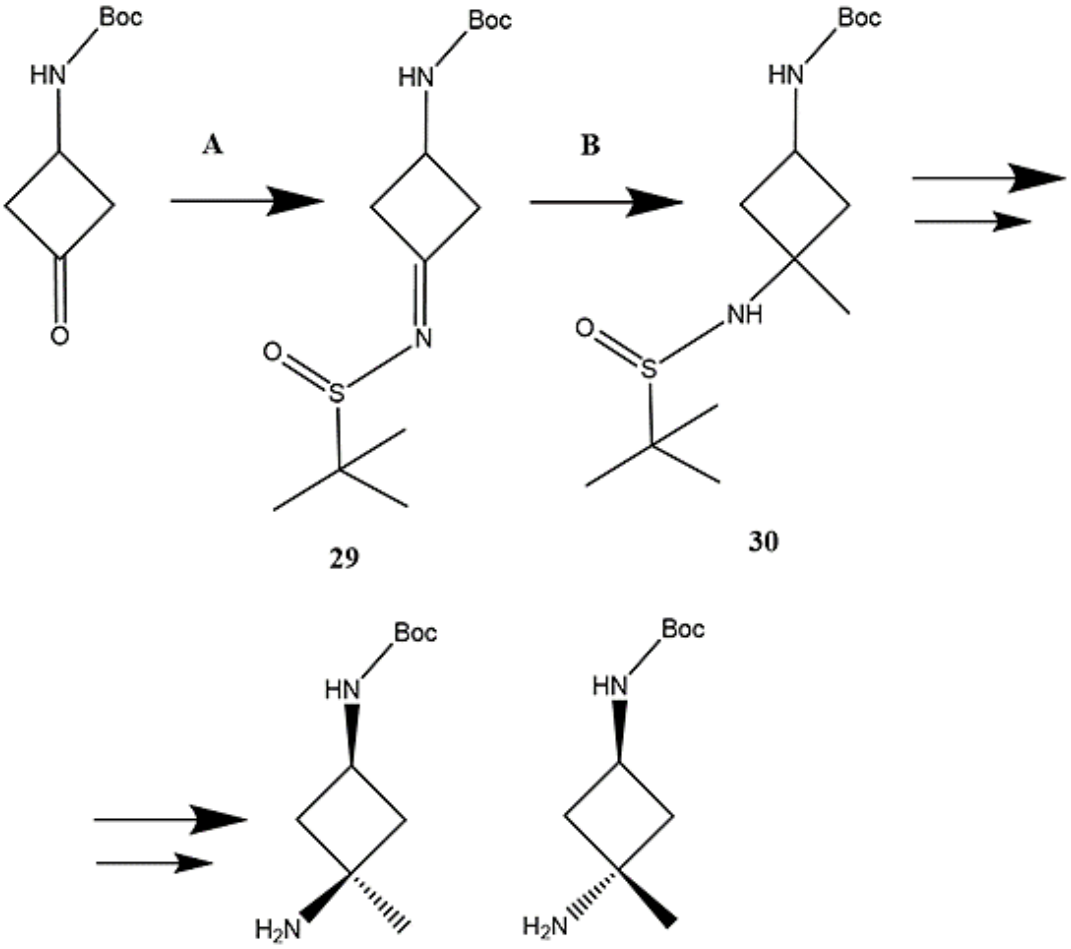


Рис. 16

Тож була запропонована альтернативна схема, яку вдалося успішно реалізувати на практиці. Основна ідея альтернативної схеми полягала в отриманні кетоаміну (36), який в подальшому піддається відновлювальному амінуванню з отриманням цільових монозахищених диамінів. Схема отримання кетоаміну (36) наведена нижче (рис. 17)

У якості вихідної сполуки була взята кетокислота (31), яка була успішно захищена кетальним та складноестерним захистом шляхом кип'ятіння в метанолі в присутності триметилортоформату з високим виходом.

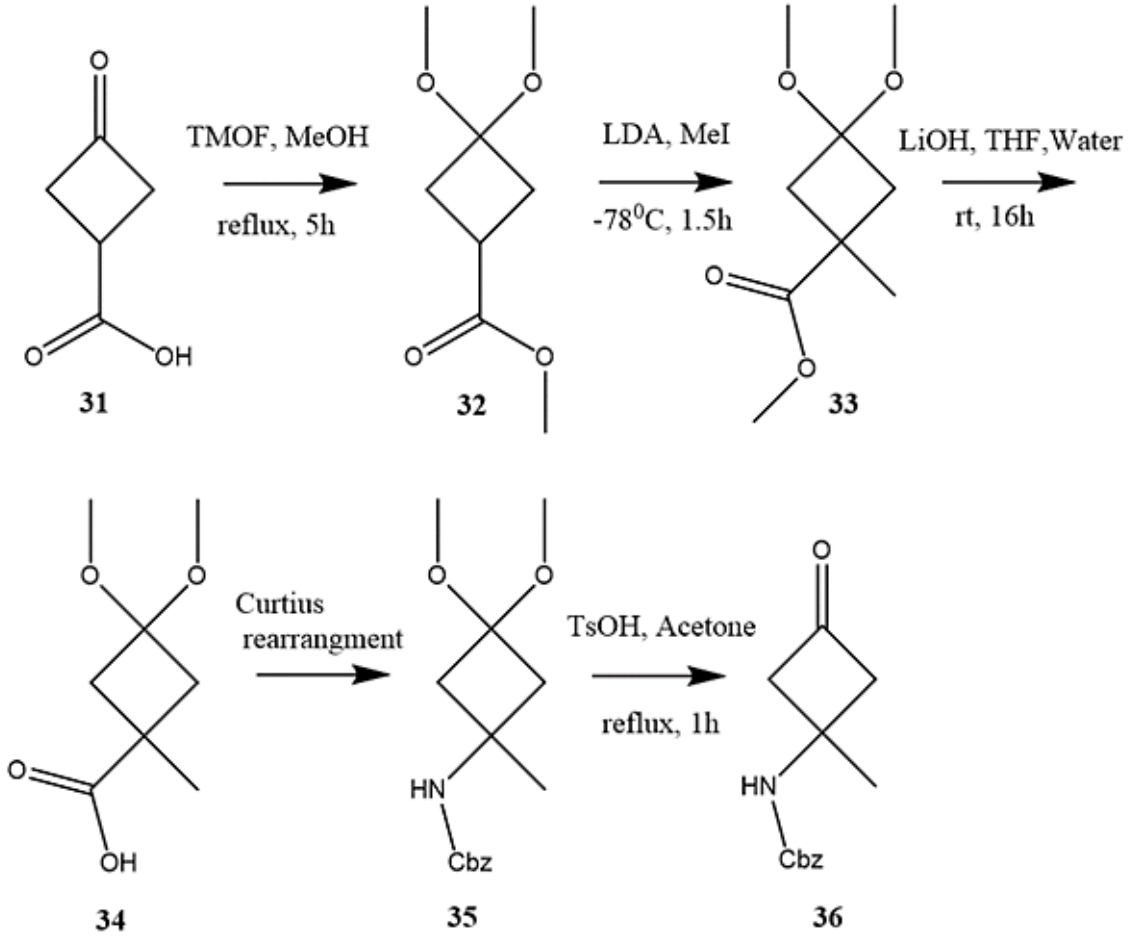


Рис. 17

Наступним кроком було введення метильного фрагменту шляхом реакції алкілювання сполуки (32) з використанням в якості основи свіжоприготованого LDA. В результаті було отримано з виходом 70% сполуку (33), яка була використана в наступній стадії без попередньої очистки. Надалі сполуку (33) піддали гідролізу за допомогою гідроксиду літію в суміші тетрагідрофурану та

води з утворенням кислоти (34) з виходом 75%. На цій стадії спостерігали часткове зняття кетального захисту та утворення 1-метил-3-оксоциклобутан-1-карбонової кислоти при закисленні відповідної літієвої солі. Кислота (34) була перетворена у відповідний карбамат (35) за допомогою класичного перегрупування Курціуса. В якості захисної групи було обрано Cbz захист. Вихід на цій стадії склав 50%. Сполука (35) була використана в наступній стадії без попередньої очистки. Зняття кетального захисту проводили кип'ятінням в суміші ацетон/вода в присутності каталітичної кількості TsOH. Таким чином була отримана сполука (36), яка є ключовим прекурсором цільових монобокдиамінів.

Надалі сполука (36) була перетворена в основу Шифа (37) за допомогою гідроксиламіну з високим виходом (рис. 18). Основною домішкою був бензиловий спирт, що залишився після перегрупування Курціуса. Тож попередньо перед відновленням сполука (37) була очищена від бензилового спирту під глубоким вакуумом за температури 60ºС. Вже очищена сполука (37) була завантажена в автоклав.

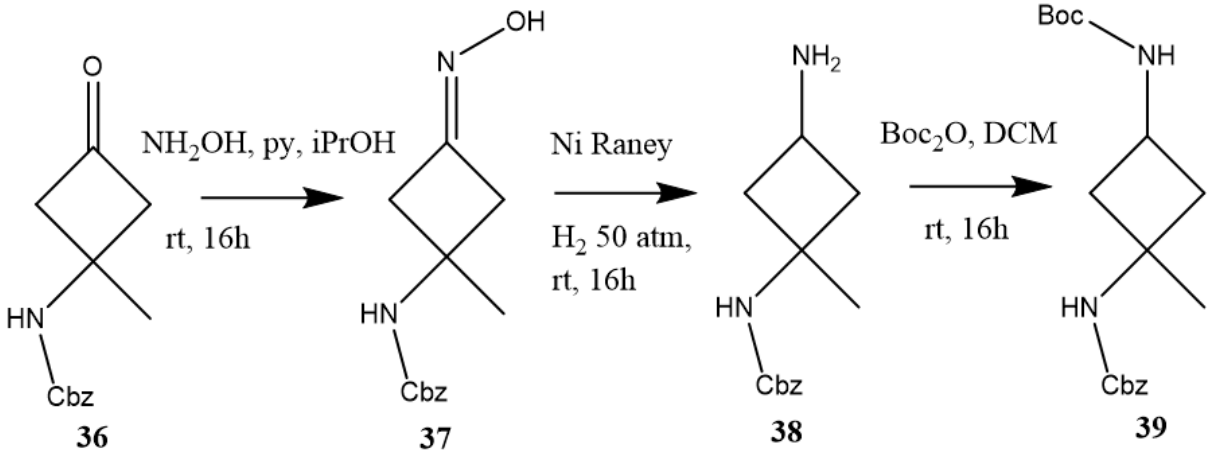
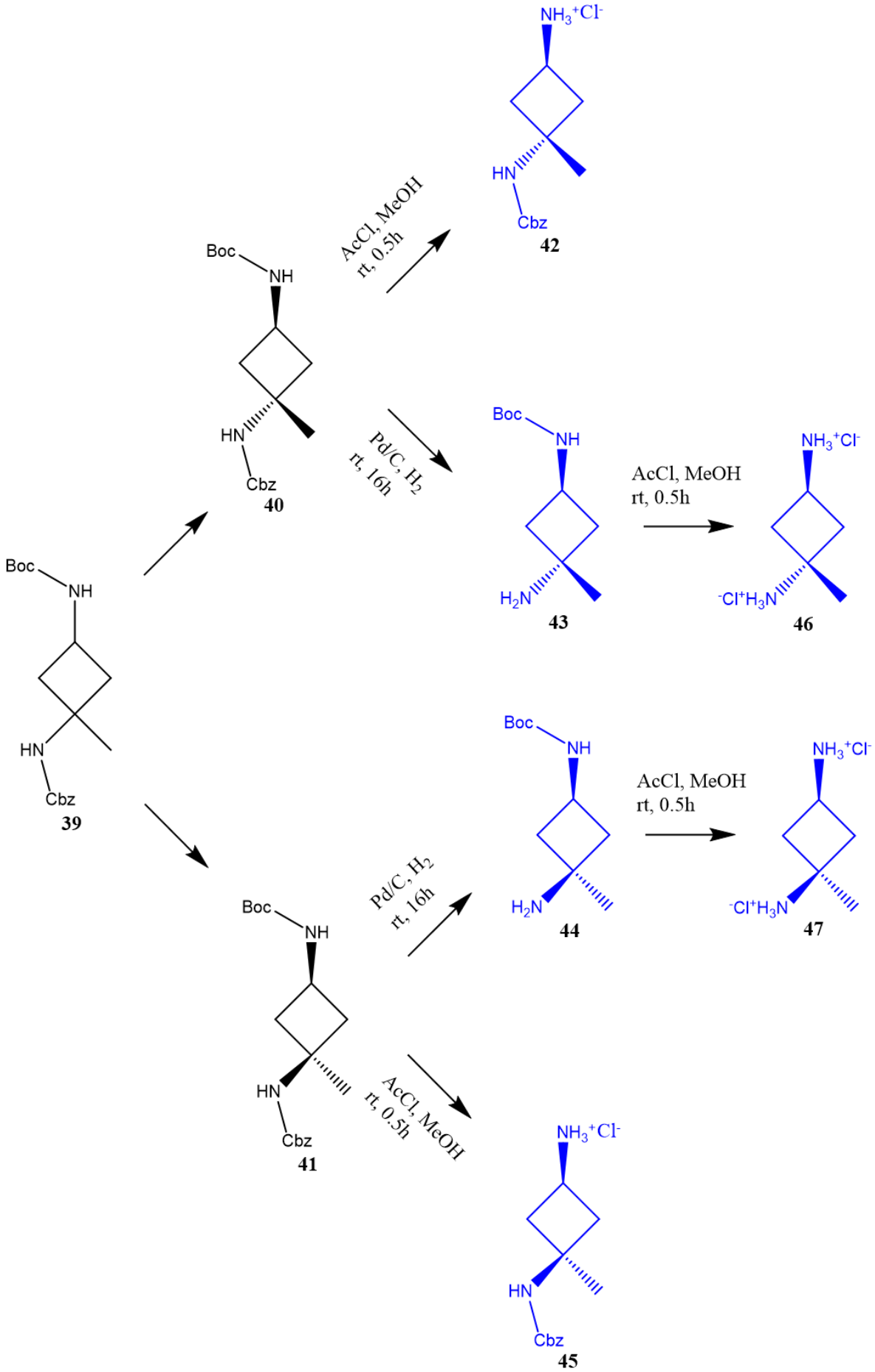


Рис. 18

Процес відновлення був проведений за допомогою водню (50 атм) в присутності в якості каталізатора свіжоприготовленого нікелю Ренея. Варто відзначити, що реакція проходить регіоселективно, тобто зняття CBz захисту не спостерігалось. В результаті було отримано сполуку (38) у вигляді суміші цис/транс діастереомерів зі співвідношенням 60/40 з виходом 80%. Також варто

зазначити, що сполука (38) не є хіральною, адже має площину симетрії, тож для цих сполук характерна лише цис/транс ізомерія. На момент отримання сполуки (38) було висунуто припущення, що мажорним в даній суміші є саме цис ізомер, що пояснювали стеричним фактором. Надалі суміш діастереомерів (38) було захищено BOC захистом за допомогою BOC_2O з утворенням сполуки (39). Наступним етапом було розділення отриманої суміші цис/транс діастереомерів (рис. 19). Чесно кажучи, нам дуже пощастило з тим, що отримані діастереомери мали суттєво відмінні фізичні властивості. За рахунок відмінної розчинності в MTBE, нам вдалося відділити цис ізомер від транс. Виявилося, що цис ізомер майже нерозчинний в MTBE, таким чином отримали сполуку (41) з de = 99% та чистотою = 95%. Транс ізомер було отримано зі значно меншим de = 60% та чистотою = 70%, тож було прийнято рішення провести очистку шляхом флеш-хроматографії.

На жаль, попередня тонкошарова хроматографія в системі (Hex:EtOAc:iPrOH, 5:1:0.1) показала, що розділення діастереомерів шляхом флеш-хроматографії не є можливим. В результаті флеш-хроматографії був отриманий транс діастереомер (40) з de=60% та чистотою = 95%. За рахунок подальших декількох перекристалізацій з MTBE вдалося отримати сполуку (40) з de = 95%. Для підтвердження просторової конфігурації сполук (40, 41) була використана 2D методика ЯМР, а саме NOE експерименти. В подальшому для отримання цільових монобокдиамінів (43, 44) необхідно було зняти CBz-захист з відповідних сполук (40, 41). CBz захист знімали в атмосфері водню (1атм) в присутності в якості каталізатора Pd/C. Таким чином були отримані сполуки (43, 44) з виходом > 90%. Окрім монобокдиамінів також були отримані сполуки з CBz-захистом (42, 45). Для зняття Boc-захисту зі сполук (40, 41) було використано свіжоприготовлений 2M метанольний розчин соляної кислоти. Таким чином були отримані цільові сполуки (42, 45). Окрім того зі сполук (43, 44) було знято аналогічно Boc-захист та отримано відповідні диаміни (46, 47).



Boc
NH
HN
Cbz
39
Boc
NH
HN
Cbz
40
AcCl, MeOH
rt, 0.5h
NH3+Cl-
HN
Cbz
42
Pd/C, H2
rt, 16h
Boc
NH
H2N
43
AcCl, MeOH
rt, 0.5h
NH3+Cl-
-Cl+H3N
46
Boc
NH
HN
Cbz
41
Pd/C, H2
rt, 16h
Boc
NH
H2N
44
AcCl, MeOH
rt, 0.5h
NH3+Cl-
-Cl+H3N
47
AcCl, MeOH
rt, 0.5h
NH3+Cl-
HN
Cbz
45

Рис. 19

Як можна побачити 1-метилциклобутан-1,3-диамін має лише одну площину симметрії, на відміну від циклобутан-1,3-диаміну (рис. 20), і за рахунок наявності метильного фрагменту стає принциповим положення Boc-захисту. Тож наступним нашим завданням було отримати обидва діастереомери третбутил (3-аміно-1-метилциклобутил) карбамату (59,60) та бензил (3-аміно-3-метилциклобутил) карбамату (63, 64) відповідно.

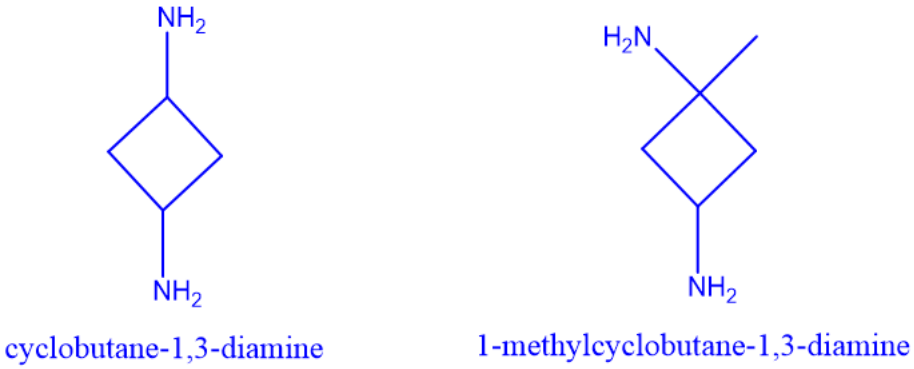


Рис. 20

Цілком логічно, що відповідні сполуки можна було отримати, виходячи з вже отриманих монокбздиамінів та монобокдиамінів за запропонованою схемою, наведеною нижче (рис. 21).

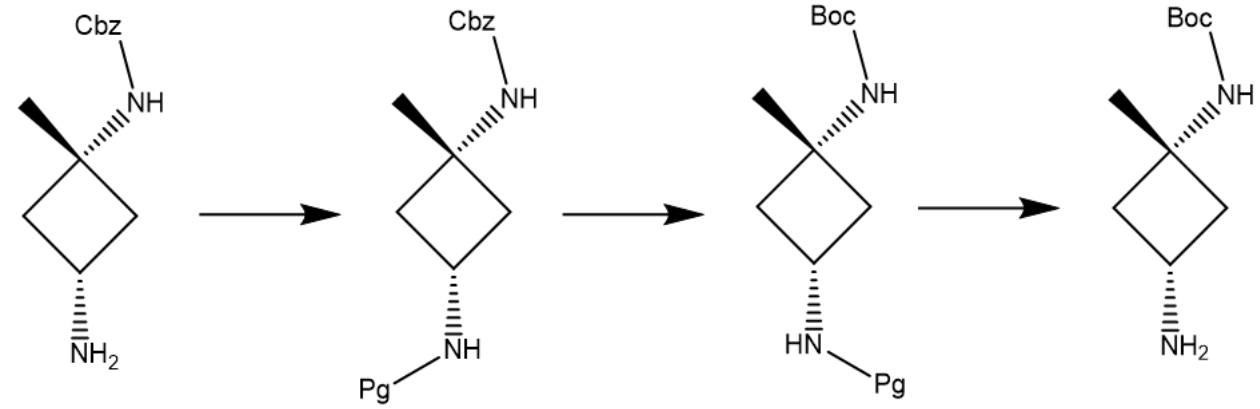


Рис. 21

Тобто спочатку захищаємо вільну аміногрупу захисною групою, яка є ортогональною до Boc та Cbz, це міг би бути наприклад Fmoc. Надалі знімаємо Cbz-захист та захищаємо відповідну аміногрупу Boc-захистом. На останній стадії знімаємо Fmoc та отримуємо цільовий монобокдиамін. Аналогічно можна отримати інший діастереомер. Ця схема також підходить для отримання

обох діастереомерів бензил(3-аміно-3-метилциклобутил)карбамату. Проте така схема отримання обох діастереомерів третбутил (3-аміно-1-метилциклобутил) карбамату (59, 60) та бензил (3-аміно-3-метилциклобутил) карбамату (63, 64) сумарно складається з 13 стадій, що суттєво ускладнює завдання отримати відповідні сполуки в значних кількостях. Тож було прийнято рішення піти іншим шляхом. Основна ідея альтернативної схеми полягала в отриманні кетоаміну (49), який на відміну від сполуки (36) має замість CBz-захисту Boc-захист (рис. 22).

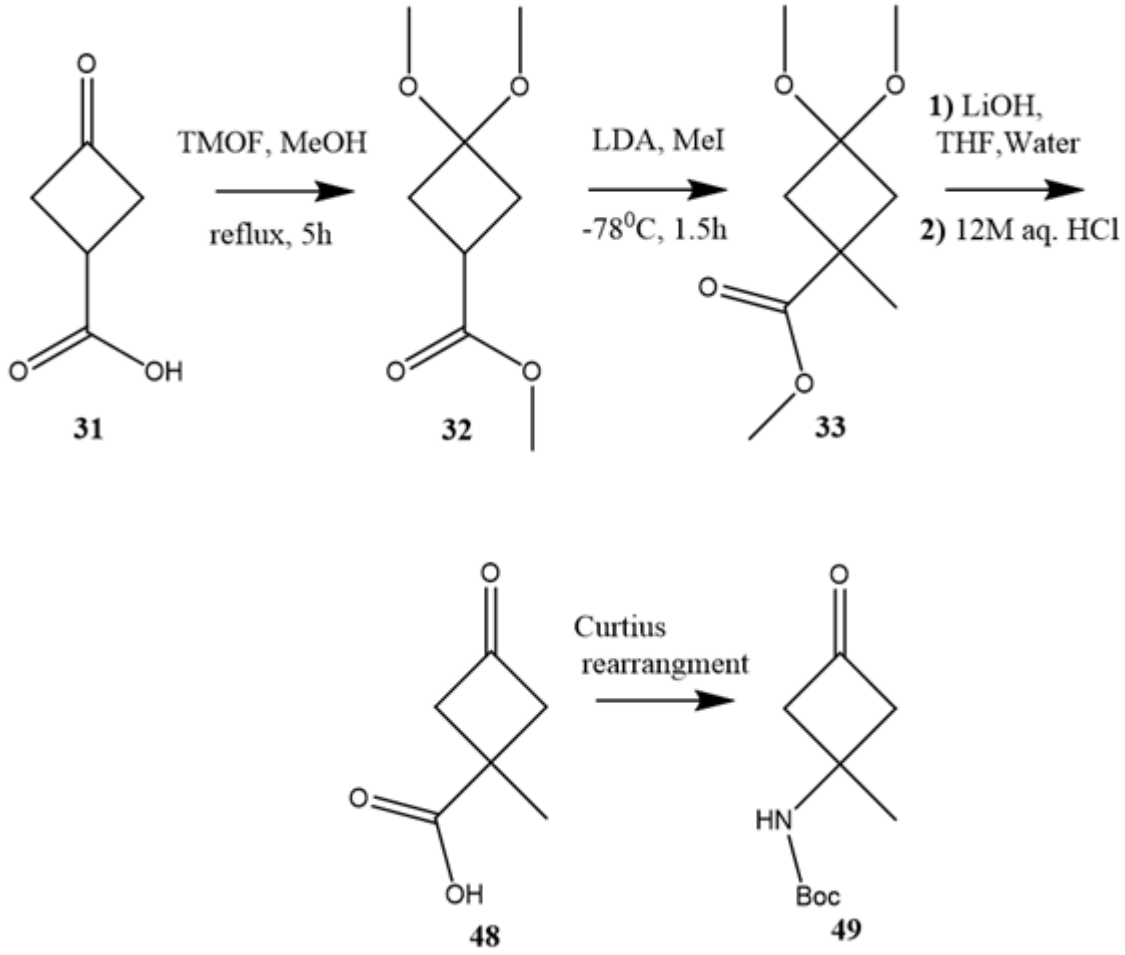


Рис. 22

Перші дві стадії були реалізовані ідентично схемі (рис. 17). Методика третьої стадії була змінена. Після гідролізу сполуки (33) за допомогою LiOH, отримана літієва сіль була закислена 12М водним розчином HCl до pH = 1. Таким чином вдалося відразу перевести сіль у форму кислоти та зняти кетальний захист. В результаті була отримана кетокислота (48) з виходом 70%.

Кислота (48) була перетворена в третбутилкарбамат (49) шляхом класичного перегрупування Курціуса. Вихід сполуки (49) склав 50%.

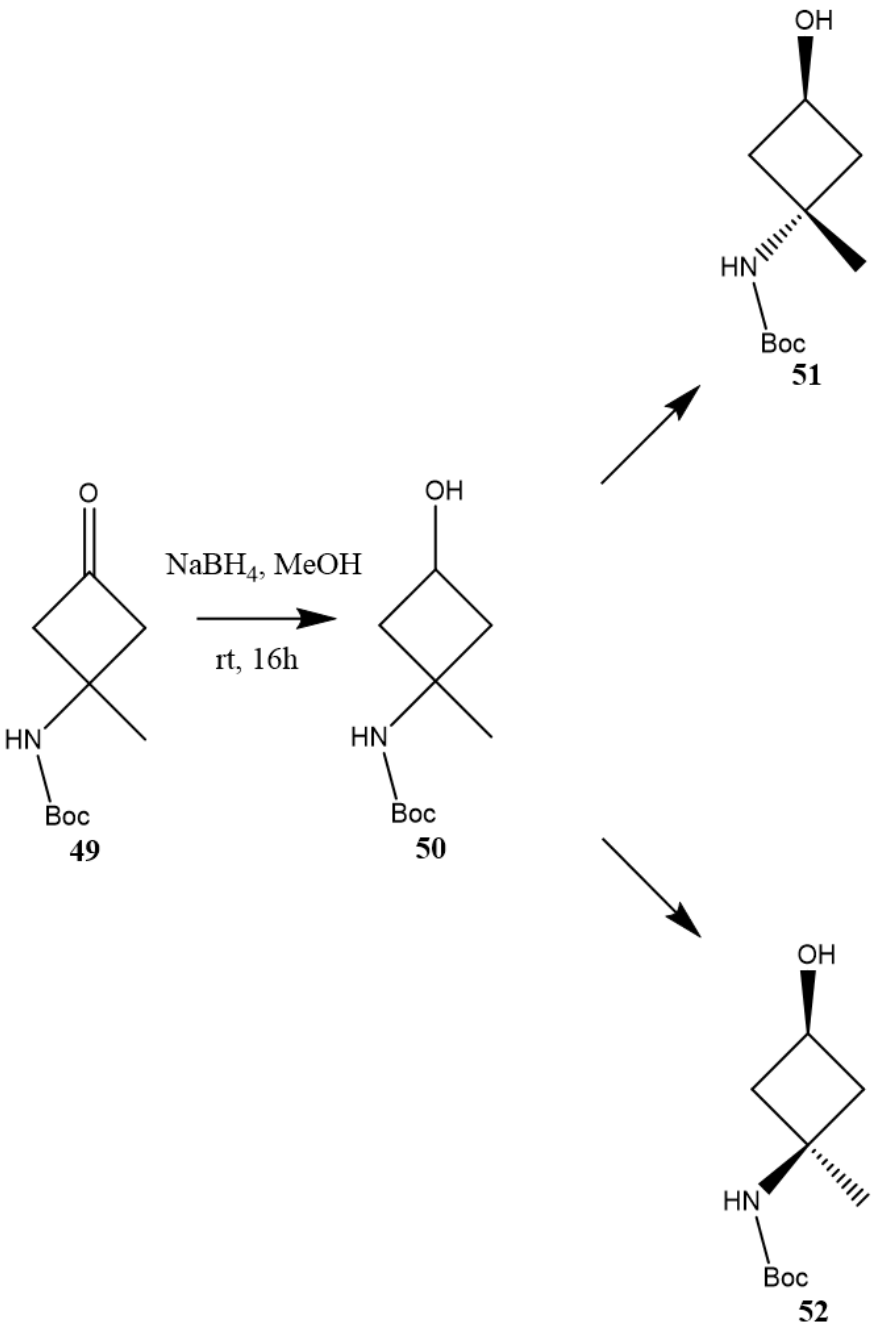


Рис. 23

В подальшому кетон (49) був відновлений за допомогою $NaBH_4$ (рис. 23). В результаті було отримано спирт (50) у вигляді суміші діастереомерів. Вихід на цій стадії склав 90%. Аналогічно як і в попередньому випадку з відновлювальним амінуванням, при відновленні з $NaBH_4$ спостерігали співвідношення діастереомерів цис/транс 60/40, що пояснюється стеричним фактором. Суміш цис/транс діастереомерів була розділена за допомогою

декількох перекристалізацій з MTBE. Таким чином були отримані третбутил ((1r,3r)-3-гідрокси-1-метилциклобутил)карбамат (51) та третбутил ((1s,3s)-3-гідрокси-1-метилциклобутил)карбамат (52)з de =97% . Зі сполук (51, 52) був знятий Boc-захист 2M розчином HCl в метанолі (рис. 24). Таким чином були отримані відповідні аміноли (53, 54), які є також перспективними білдинг блоками разом з цільовими монобокдиамінами.

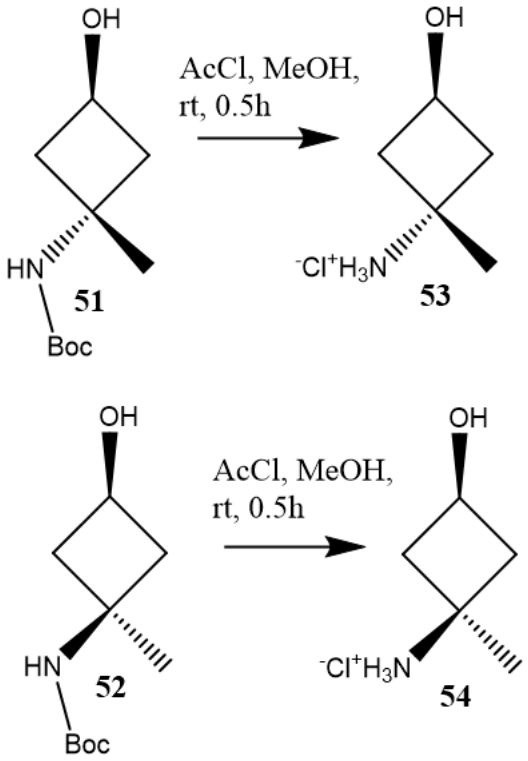


Рис. 24

Надалі зі сполук (51, 52) були отримані цільові монобокдиаміни за схемою приведеною нижче (рис. 25). Першим кроком зі спиртів (51, 52) були отримані мезилати за допомогою MsCl з використанням в якості Et_3N в якості основи. Варто зазначити, що у випадку з цис діастереомером (52) використовували в якості розчинника DCM , в той час як з транс діастереомером, який є малорозчинним, використовували THF. Вихід для цієї стадії склав 80%. Наступною стадією було виконано перетворення отриманих мезилатів (55, 56) в відповідні азиди (57, 58) за допомогою NaN_3 в DMF. Варто зазначити, що реакція відбувається за механізмом SN2, що призводить до обернення конфігурації. В даному випадку нуклеофільне заміщення вторинних

мезилатів сповільнене і ускладнене стеричною напруженістю циклобутанового кільця, саме тому для успішного проведення вищезгаданих реакцій, реакційну суміш нагрівали до 100ºС. Вихід для цієї стадії склав 70%. Надалі отримані азиди(57, 58) були перетворені у цільові монобокдиаміни (59, 60) шляхом відновлення в атмосфері водню з використанням в якості каталізатора Pd/C. Вихід на цій стадії склав 90%. Для підтвердження просторової конфігурації сполук (51, 52) була використана 2D методика ЯМР, а саме NOE експерименти.

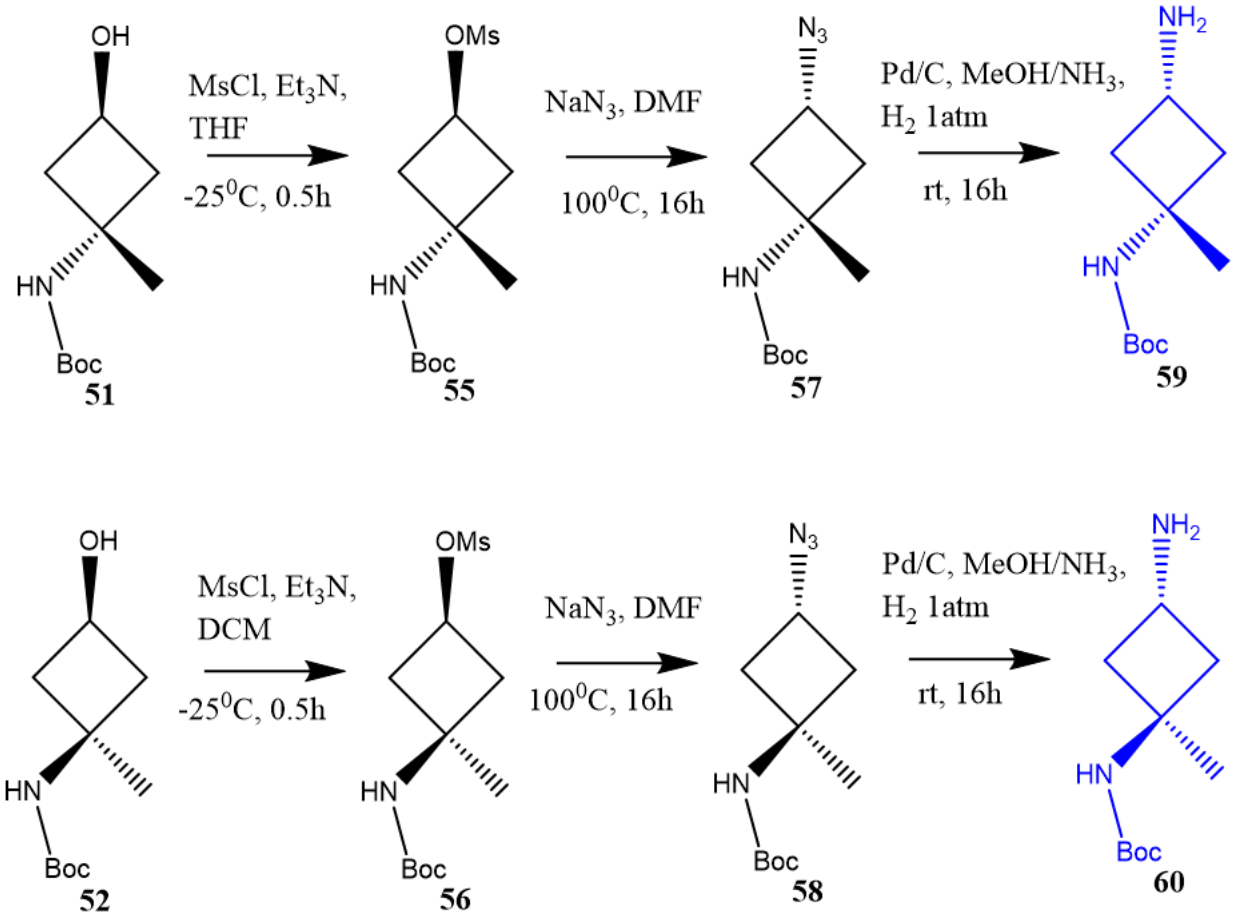


Рис. 25

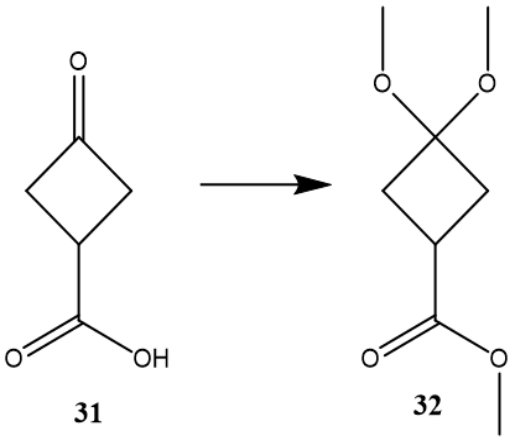
З вже отриманих монобокдиамінів (59, 60) були в подальшому отримані монокбздиаміни (63, 64) за схемою наведеною нижче (рис. 26). Спочатку сполуки (61, 62) були захищені CBz-захистом за допомогою CBzCl з використанням Et_3N в якості основи. Вихід на цій стадії склав 75%. Надалі з

отриманих сполук був знятий Boc-захист за допомогою 2М розчину HCl в метанолі. Таким чином були отримані сполуки (63, 64) з виходом 90%.

Рис. 26

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

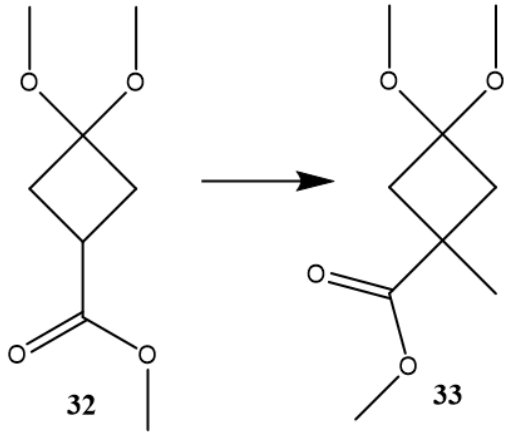


31 32

Сполуку (31) (500 г, 4.38 моль) розчинили в метанолі (2 л) та додали TMOF (1 л). Реакційну суміш кип'ятили протягом 5 годин. Надалі реакційна суміш була охолоджена до к. т. випарена у вакуумі від розчиннків, щоб отримати сполуку (32)(670 г, 3.85 моль , вихід 87%)

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.3-2.5 (4H, m), 2.89 (1H, quint), 3.14 (3H, s) , 3.17 (3H, s) , 3.69 (3H, s).

^{13}C NMR δ_C (400 MHz, $CDCl_3$) 28.62 (d); 35.51 (t); 48.42 (q); 48.71 (q); 51.91 (q); 99.76 (s); 175.25 (s) [29]

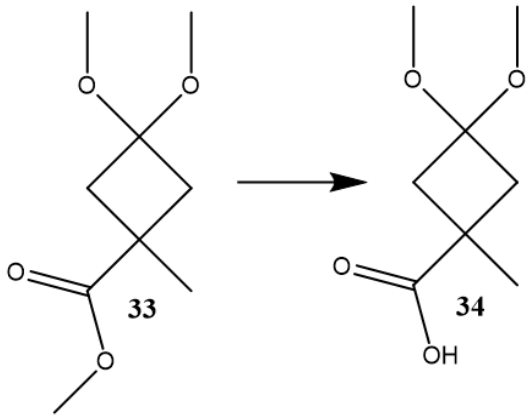


32 33

До розчину iPr_2NH (1 еквівалент, 543 мл, 3.85 моль) в THF (3 л) в атмосфері Аргону при -78ºC було додано 2.5 M BuLi (1 еквівалент, 1.55 л, 3.85 моль) протягом 30 хв. Надалі до реакційної суміші повільно додали сполуку (32) (670 г, моль). Реакційну суміш перемішували при вказаній температурі протягом 1 год., після чого був доданий MeI (2 еквіваленти, 480 мл, 7.7 моль).

Реакційну суміш перемішували ще 1 годину після чого вигріли до 0 ºС, вилили у насичений водний розчин NH_4Cl (3 л). Органічну фазу відокремили та випарували розчинники у вакуумі. До залишку додали EtOAc (1 л), висушили за допомогою Na_2SO_4, відфільтрували, випарували розчинники у вакуумі щоб отримати сполуку(33)(668 г, 3.55 моль , вихід 92 %).

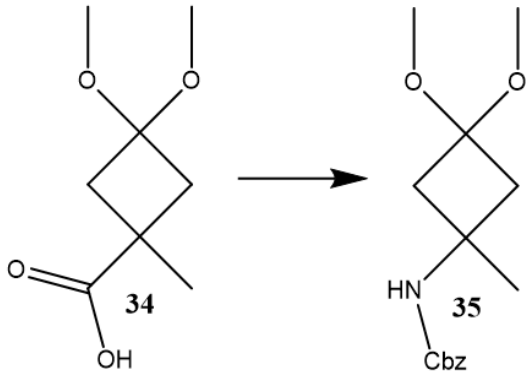
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3.71 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.44 (s, 3H) [30]



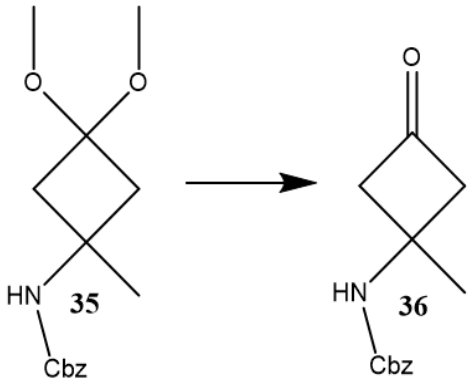
До розчину сполуки (33) (668 г, 3.55 моль) в суміші THF/H2O(1/1, 6 л) було додано LiOH (4 еквіваленти, 596 г, 14.2 моль) за к. т. . Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин після чого закислили 12M HCl до pH=7. Після додавання EtOAc (1 л) провели екстракцію, органічний шар відокремили, випарували від розчинників у вакуумі, знову додали EtOAc (1 л) та висушили за допомогою Na_2SO_4 відфільтрували, випарували розчинники у вакуумі щоб отримати сполуку(34) (350 г, 2 моль , вихід 56%).

^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 3.12 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.68 – 2.62 (d, 2H), 2.06 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 182.50, 98.06, 59.99, 57.55, 47.96, 47.92, 41.41, 34.20, 23.82, 20.55, 13.69.



Сполуку (34) (350 г, 2 моль) розчинили у THF (3 л) та додали Et_3N (616 мл, 4.4 моль), далі реакційну суміш було охолоджено до 0 ºС та додали $ClCO_2Et$ (211 мл, 2.2 моль), перемішували розчин протягом 1 години. Далі реакційну суміш відфільтрували та випарили розчинник у вакуумі до об'єму (2 л). До отриманого змішаного ангідриду додали по краплях розчин NaN_3 (522 г,8 моль) у воді (2 л) при 0 ºС, отриману суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 години. Далі додали EtOAc (1 л), органічний шар відділили, водний шар додатково екстрагували етилацетатом (1 л), органічні шари об'єднали, висушили за допомогою Na_2SO_4, відфільтрували та випарили у вакуумі при 30 ºС до концентрації ацилазиду не більше 50%. Отриманий розчин повільно додали до суміші BnOH (217.2 г, 3 моль) та толуену (1 л) при 90 ºС, перемішування продовжили при цій температурі зі зворотнім холодильником протягом 20 год. Реакційну суміш було охолоджено та випарено у вакуумі. В результаті була отримана сполука (35) (280 г, 1 моль, вихід 50%), яку запустили в наступну стадію без попередньої очистки.

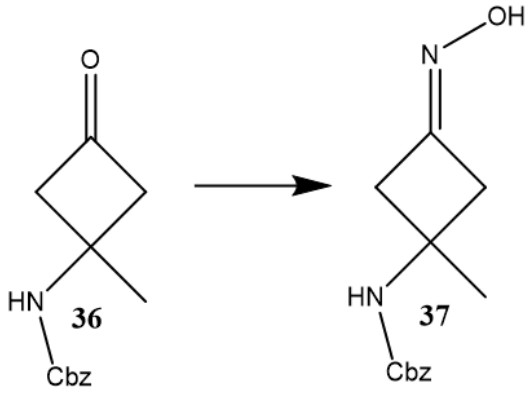


Сполуку (35) (280 г, 1 моль) розчинили в суміші ацетон/вода (1/1, 2.8 л) та додали TsOH(10mol%,19 г, 0.1 моль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 1 години після чого її було охолоджено та вилито в насичений водний розчин

Na_2CO_3 (1 л) та екстраговано EtOAc (1 л). Органічний шар відділили, випарували у вакуумі, додали EtOAc (500 мл), висушили за допомогою Na_2SO_4, відфільтрували та випарували у вакуумі. В результаті отримали крудову сполуку (36)(200 г, 0.85 моль, вихід 85 %) , яку запустили в наступну стадію без попередньої очистки.

^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.42 – 7.21 (m, 5H), 5.27 – 5.17 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.58 – 3.35 (m, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 1.61 (s, 3H). (див. Додаток А3)

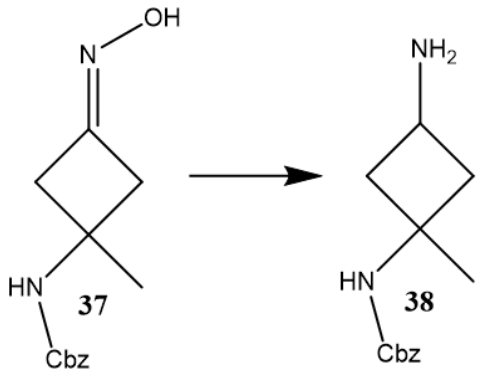
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 140.88, 128.61, 128.56, 128.31, 128.20, 127.65, 126.98, 65.35, 45.44, 14.18.



Сполуку (36) (200 г, 0.85 моль) та гідроксиламін гідрохлорид (2 еквіваленти, 120 г, 1.7 моль) розчинили у суміші iPrOH/H_2O (1/1 , 2 л) додали pyridine (2.5 еквіваленти, 174 мл, 2.125 моль) та перемішували при к. т. протягом 16 годин. Реакційну суміш випарували від розчинників у вакуумі, до залишку додали EtOAc(500 мл) та промили водою (тричі, 500 мл). Органічний шар відокремили, висушили за допомогою Na_2SO_4, відфільтрували та випарували у вакуумі. В результаті отримали крудову сполуку (37), яку частково почистили від основної домішки – бензилового спирту, що залишився після реакції Курціуса. Очистку проводили шляхом відгонки домішки у вакуумі (1 mbar) при 60ºС (190 г, 0.76 моль, вихід 90%).

^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.43 – 7.20 (m, 9H), 2.93 (dt, J = 17.2, 3.2 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H).

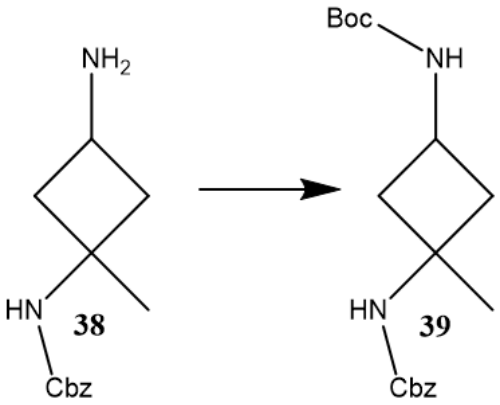
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 154.29, 153.00, 135.77, 128.12, 128.10, 127.78, 127.72, 127.18, 126.54, 66.11, 64.85, 48.57, 43.85, 42.87, 26.51, 25.83, 14.10.



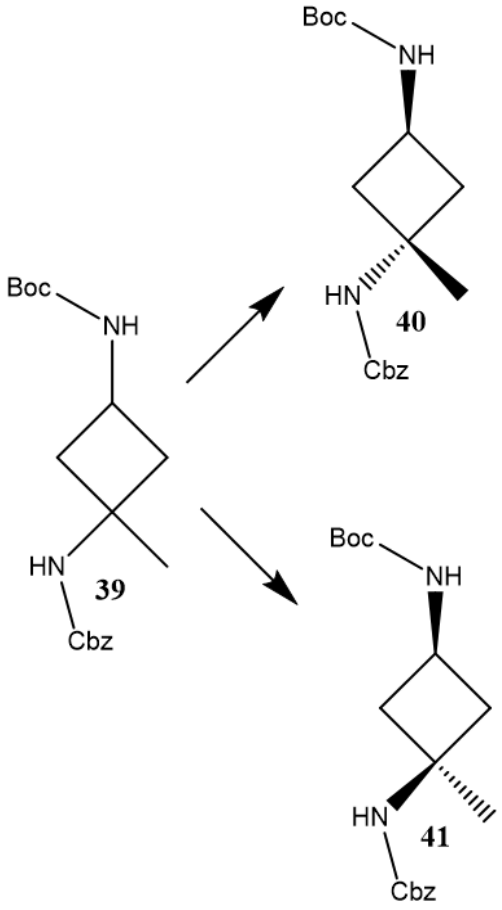
Сполуку (37) (190 г, 0.76 моль) розчинили в метанолі та додали свіжоприготований Ni(Ra) (40 г). реакційну суміш помістили в автоклав та перемішували під тиском водню (50 атм) протягом 16 годин. Осад відфільтрували, промили невеликою кількістю метанолу, фільтрат випарували у вакуумі. В результаті отримали сполуку (38) (174 г, 0.74 моль, вихід 97%) у вигляді суміші цис/транс діастереомерів зі співвідношенням 60/40, яку запустили в наступну стадію без попередньої очистки.

1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.48 – 7.15 (m, 5H), 5.01 (m, 3H), 2.60 – 2.31 (m, 2H), 2.19 – 1.60 (m, 5H), 1.36 (2s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 136.10, 128.06, 128.01, 127.62, 127.60, 127.00, 126.45, 65.73, 64.52, 27.50, 26.18.



Сполуку (38) (174 г, 0.74 моль) розчинили в DCM (2 л), додали BOC_2O(1.05 еквівалент, 180 мл, 0.77 моль) , Et_3N(1 еквівалент, 104 мл, 0.74 моль) та перемішували 16 годин за кімнатної температури. Реакційну суміш випарували щоб отримати сполуку (39)(200 г, 0.6 моль, вихід 80%).



Попередня тонкошарова хроматографія в системі (Hex:EtOAc:iPrOH 5:1:0.1) показала, що розділення діастереомерів шляхом флеш-хроматографії не є можливим. Проте, отримані діастереомери мають суттєво відмінні фізичні властивості. До сполуки (39) додали MTBE (200 мл), осад відфільтрували на фільтрі Шотта, фільтрат випарували у вакуумі. Таким чином отримали сполуку (41) з de = 99% та чистотою = 95%(80 г, 0.24 моль). Транс ізомер було отримано з de = 60% та чистотою = 70%, тож було прийнято рішення провести очистку шляхом флеш-хроматографії (Hex:EtOAc:iPrOH 5:1:0.1). В результаті флеш-хроматографії був отриманий транс діастереомер (40) з de=60% та чистотою = 95%. За рахунок подальших декількох перекристалізацій з MTBE вдалося отримати сполуку (40) з de = 95% (60 г, 0.18 моль). Для підтвердження

просторової конфігурації сполук (40, 41) була використана 2D методика ЯМР, а саме NOE експериментів.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7.51 – 7.25 (m, 6H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.90 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.24 (s, 3H). (див. Додаток А1)

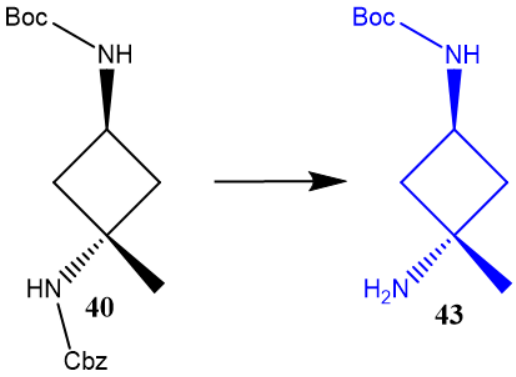
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d6) δ 155.27, 155.02, 137.68, 128.79, 128.19, 77.98, 65.25, 49.29, 41.59, 40.53, 40.39, 28.69, 27.66. (див. Додаток А2)

NOE (див. Додаток А3, А4)

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 (s, 1H), 7.32 (tt, J = 14.8, 6.9 Hz, 5H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.74 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.28 (s, 3H). (див. Додаток А5)

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d6) δ 155.07, 154.64, 137.74, 128.78, 128.17, 78.00, 65.15, 46.80, 42.77, 40.53, 28.69, 25.89. (див. Додаток А6)

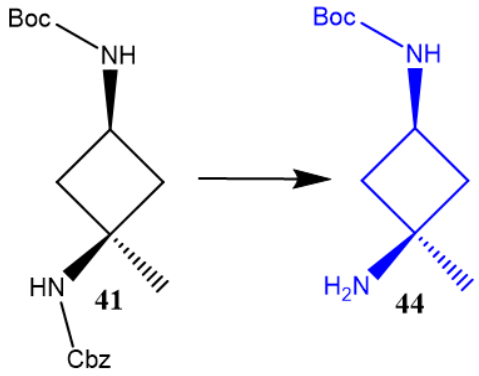
NOE (див. Додаток А7, А8)



Сполука (40) (45 г, 0.13 моль) була розчинена в метанолі(600 мл) та до розчину було додано каталізатор Pd/C (4.5 г, 10% мас). CBz-захист знімали в замкненій системі в атмосфері водню (1 атм). Реакційну суміш перемішували 16 годин, відфільтрували від каталізатора, фільтрат випарували у вакуумі, щоб отримати сполуку(43) (23 г, 0.115 моль, вихід 85%).

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 4.81 – 4.59 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.25 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 1.82 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 1.25 (s, 3H). (див. Додаток А9)

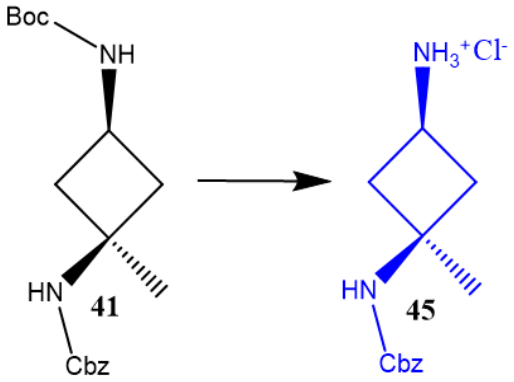
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 78.74, 76.82, 76.57, 76.31, 48.63, 44.73, 39.66, 31.19, 27.93.



Сполука (41) (60 г, 0.18 моль) була розчинена в метанолі (1 л) та до розчину було додано каталізатор Pd/C (6 г, моль, 10% мас). CBz-захист знімали в замкненій системі в атмосфері водню (1 атм). Реакційну суміш перемішували 16 годин, відфільтрували від каталізатора, фільтрат випарували у вакуумі, щоб отримати сполуку(44) (33 г, 0.165 моль, вихід 92%).

^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 4.74 (s, 1H), 3.82 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 1.69 (td, J = 9.0, 3.1 Hz, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.23 (s, 3H). (див. Додаток А10)

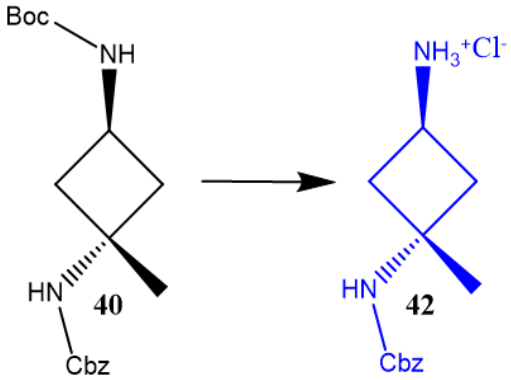
13C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 155.09, 79.20, 47.20, 46.77, 28.37, 27.97.



Сполуку (41) (20 г, 0.06 моль) розчинили у 2М метанольному розчині HCl(200 мл). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин після чого розчинник випарували у вакуумі. В результаті отримали сполуку(45) (13 г, моль, вихід 80%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (s, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 1H), 2.38 – 2.13 (m, 4H), 1.30 (s, 3H). (див. Додаток А11)

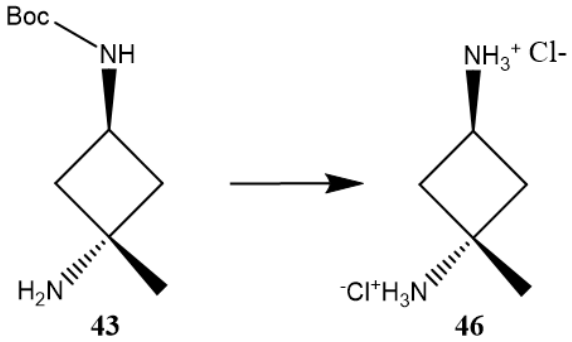
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d6) δ 154.21, 137.15, 128.37, 127.78, 127.76, 64.87, 48.40, 47.16, 37.23, 25.38.



Сполуку (40) (15 г, 0.045 моль) розчинили у 2М метанольному розчині HCl(150 мл). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин після чого розчинник випарували у вакуумі. В результаті отримали сполуку(42) (10 г, 0.037 моль, вихід 82%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (s, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.44 – 7.24 (m, 5H), 4.98 (s, 2H), 3.61 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 2H), 1.33 (s, 3H). (див. Додаток А12)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d6) δ 154.83, 137.05, 128.38, 127.81, 64.98, 49.56, 39.99, 38.05, 26.97.

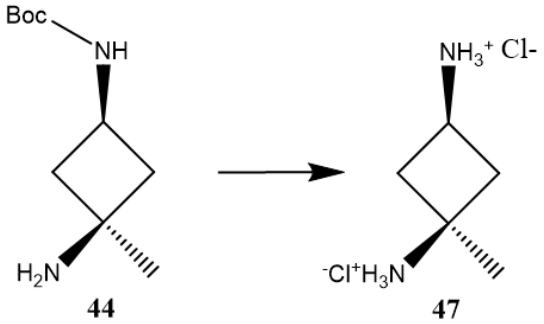


Сполуку (43) (2 г, 0.01 моль) розчинили у 2М метанольному розчині HCl(20 мл). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин після чого розчинник

випарували у вакуумі. В результаті отримали сполуку(46) (1.5 г, 0.0086 моль, вихід 86.7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (s, 3H), 8.48 (s, 3H), 4.04 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.5(m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). (див. Додаток А13)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d6) δ 50.28, 38.39, 37.23, 36.94, 25.39.

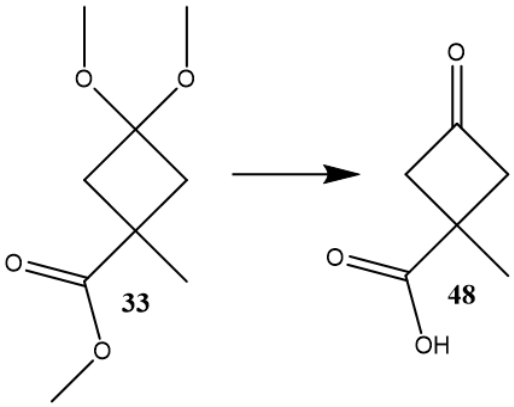


44 **47**

Сполуку (44)(2.5 г, моль) розчинили у 2М метанольному розчині HCl(25 мл). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин після чого розчинник випарували у вакуумі. В результаті отримали сполуку(47) (1.7 г, 0.0098 моль, вихід 78.6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (s, 3H), 8.58 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 2.62 (dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 1.40 (s, 3H). (див. Додаток А14)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d6) δ 48.39, 37.80, 37.24, 24.31.



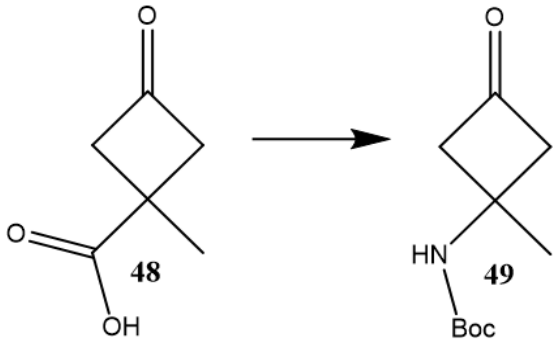
33 **48**

До розчину сполуки (33) (500 г, 2.65 моль) в суміші THF/H2O (1/1, 3 л) було додано LiOH (4 еквіваленти, 446 г, моль) за к. т. . Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин після чого закислили 12М HCl до pH=1. Після додавання MTBE (1 л) провели екстракцію, органічний шар відокремили, випарували від розчинників у вакуумі, знову додали MTBE (1 л) та висушили за

допомогою Na_2SO_4 відфільтрували, випарували розчинники у вакуумі щоб отримати сполуку(48)(280 г, 2.18 моль , вихід 82%).

^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 3.72 – 3.56 (m, 2H), 3.04 – 2.85 (m, 2H), 1.61 (s, 3H).

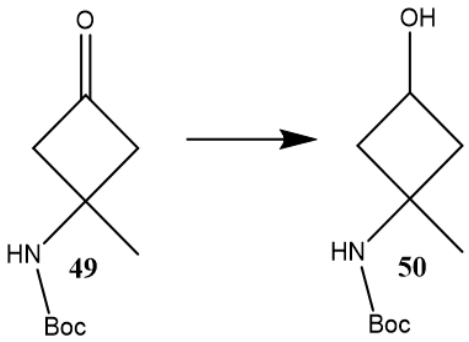
^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 203.56, 182.19, 58.05, 34.01, 22.93.



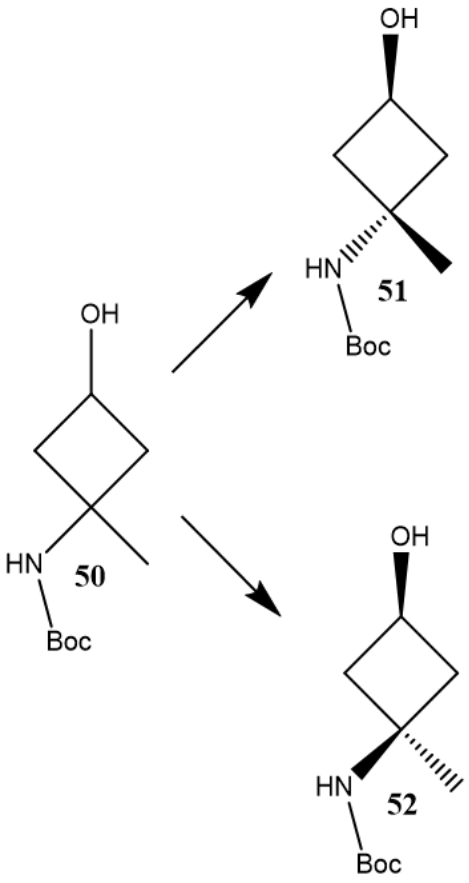
Сполуку (48) (410 г, 3.2 моль) розчинили у дихлорометані (3 л) та додали DMF (8 мл, кат.), далі повільно по краплях додали $(COCl)_2$ (332 мл, 3.8 моль), перемішували розчин протягом 2 годин. Далі розчинник випарили у вакуумі, отриманий хлорангідрид розчинили у ацетоні (1.5 л) та додали по краплях до розчину NaN_3 (832 г,12.8 моль) у воді (2.5 л) при 0 ºС, отриману суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 години. Далі додали EtOAc (1 л), органічний шар відділили, водний шар додатково екстрагували EtOAc (500 мл), органічні шари об'єднали, сушили над Na_2SO_4, відфільтрували та випарили у вакуумі при 30 ºС до концентрації ацилазиду не більше 50%. Отриманий розчин повільно додали до суміші tBuOH (2 л) та толуену (2 л) при 90 ºС, перемішування продовжили при цій температурі зі зворотнім холодильником протягом 16 год. Реакційну суміш було охолоджено та випарено у вакуумі. В результаті була отримана сполука (49) (460 г, 2.31 моль, вихід 72%).

^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 5.03 (s, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 205.66, 154.70, 79.80, 58.77, 45.06, 28.34, 28.07, 26.49.



До розчину сполуки (49) (250 г, 1.25 моль) в метанолі (2.5 л) повільно додали $NaBH_4$(1еквівалент, 47.4 г, 1.25 моль). Реакційну суміш перемішували 16 годин після чого випарували від розчинника у вакуумі, додали EtOAc (1 л), промили водою (тричі, 500 мл), органічний шар відділили, висушили за допомогою Na_2SO_4, відфільтрували та випарили у вакуумі, щоб отримати сполуку(50) (200 г, 1 моль, вихід 80%) у вигляді суміші цис/транс діастереомерів зі співвідношенням 60/40.



Попередня тонкошарова хроматографія в системі (Hex:EtOAc 5:1) показала, що розділення діастереомерів шляхом флеш-хроматографії не є можливим. Проте, отримані діастереомери мають суттєво відмінні фізичні

властивості. До сполуки (50) (200 г, 1 моль) додали невелику кількість MTBE (300 мл) та нагріли до 60ºС для повного розчинення. Отриманий розчин залишили в морозильній камері при -10 ºС на 16 годин. Утворений в результаті осад відфільтрували на фільтрі Шотта, фільтрат випарували у вакуумі. Спектр ЯМР осаду показав мажорний вміст транс ізомеру, в той час як фільтрату – цис. Шляхом подальших перекристалізацій з MTBE вдалося отримати сполуку (51) (80 г, 0.4 моль, de=97%) та сполуку (52) (70 г, 0.35 моль, de=97%). Для підтвердження просторової конфігурації сполук (51, 52) була використана 2D методика ЯМР, а саме NOE експерименти.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 6.78 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.04 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (s, 3H). (див. Додаток А15)

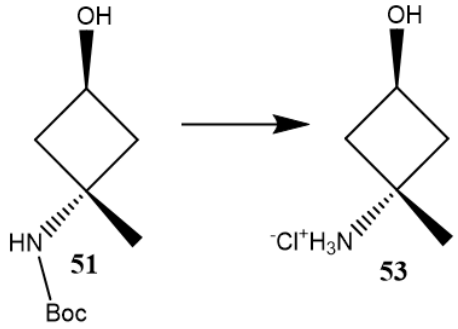
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d6) δ 154.85, 77.67, 61.45, 47.94, 44.53, 28.74, 28.21. (див. Додаток А16)

NOE (див. Додаток А17, А18)

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 6.92 (s, 1H), 4.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.88 (h, J = 7.1 Hz, 1H), 2.19 (tt, J = 9.3, 2.1 Hz, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.24 (s, 3H). (див. Додаток А19)

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d6) δ 154.37, 60.71, 44.80, 40.52, 28.75. (див. Додаток А20)

NOE (див. Додаток А21, А22, А23)

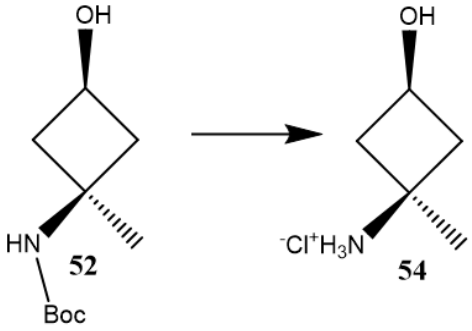


Сполуку (51) (35 г, 0.17 моль) розчинили у 2М метанольному розчині HCl (350 мл). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин після чого розчинник

випарували у вакуумі. В результаті отримали сполуку (53) (20 г, 0.15 моль, вихід 87%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (s, 3H), 4.38 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 3H), 1.88 (dd, J = 13.4, 5.8 Hz, 2H), 1.40 (s, 3H).

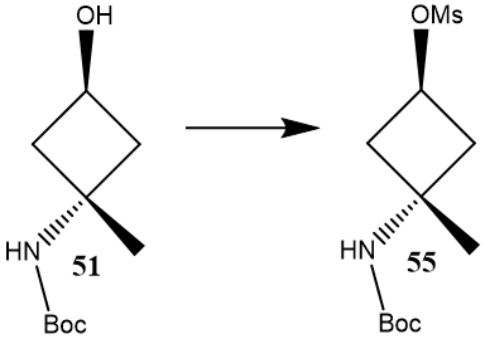
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d6) δ 59.25, 49.25, 42.84, 26.23.



Сполуку (52) (35 г, 0.17 моль) розчинили у 2М метанольному розчині HCl(350 мл). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин після чого розчинник випарували у вакуумі. В результаті отримали сполуку (54) (21 г, 0.15 моль, вихід 87%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (s, 3H), 4.01 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 10.0, 7.1, 3.0 Hz, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).

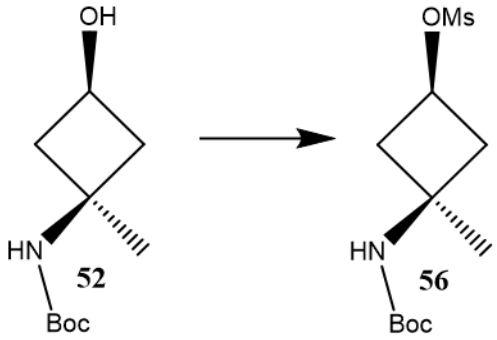
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d6) δ 58.92, 45.71, 43.27, 24.46.



До розчину сполуки (51) (48.3 г, 0.24 моль) та Et_3N(60.2 мл, 0.432 моль, 1.8 еквівалента) в THF(500 мл) при -30ºC додали повільно MsCl(1.3 еквівалента, 26 мл, 0.312 моль). Реакційну суміш перемішували при вказаній температурі 30 хвилин, після чого вилили в насичений водний розчин Na_2CO_3(500 мл) та екстрагували EtOAc(1 л). Органічний шар відокремили, посушили за допомогою Na_2SO_4, відфільтрували та випарували розчинники у вакуумі. В результаті отримали сполуку (55) (67 г, 0.24 моль, вихід 100%).

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 5.22 – 5.07 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.35 – 2.18 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

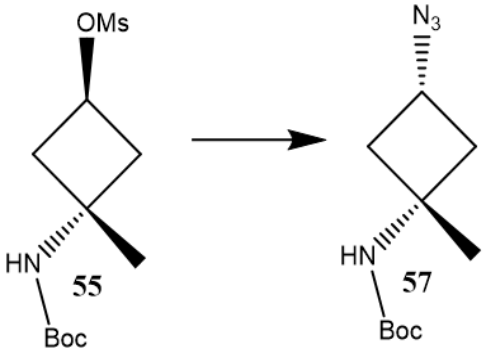
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 154.48, 71.18, 49.52, 38.08, 28.39, 28.10.



До розчину сполуки (52) (35 г, 0.174 моль) та Et_3N(36.3 мл, 0.261 моль, 1.5 еквівалента) в DCM (350 мл) при -30ºС додали повільно MsCl(1.2 еквівалента, 16.2 мл, 0.2 моль). Реакційну суміш перемішували при вказаній температурі 30 хвилин, після чого вилили в насичений водний розчин Na_2CO_3(500 мл) та екстрагували DCM(500 мл). Органічний шар відокремили, посушили за допомогою Na_2SO_4, відфільтрували та випарували розчинники у вакуумі. В результаті отримали сполуку (н56) (40 г, 0.143 моль, вихід 82%).

^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 4.86 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 20.5 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.53 (ddd, J = 10.0, 7.2, 2.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.36 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 69.24, 46.44, 38.36, 28.38, 26.71.

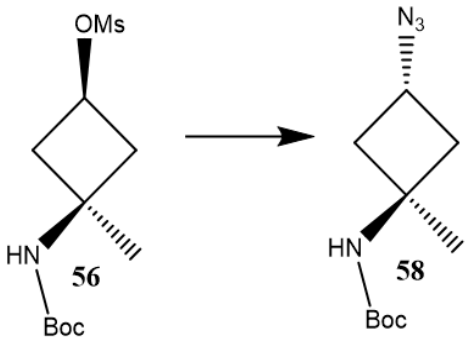


До розчину сполуки (55) (67 г, 0.24 моль) в DMF(700 мл) додали NaN_3(65 г, 1 моль, 4 еквіваленти), вигріли до 100ºС та перемішували 16 годин. Реакційну суміш було охолоджено до кімнатної температури, додали EtOAc (1 л) та промили насиченим водним розчином NaCl(тричі, 1 л). Органічний шар відокремили, висушили за допомогою Na_2SO_4, відфільтрували та випарували

від розчинників у вакуумі. В результаті була отримана сполука(57) (40 г, 0.176 моль, вихід 73%).

^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 4.76 – 4.65 (m, 1H), 3.71 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.4 (s, 3H).

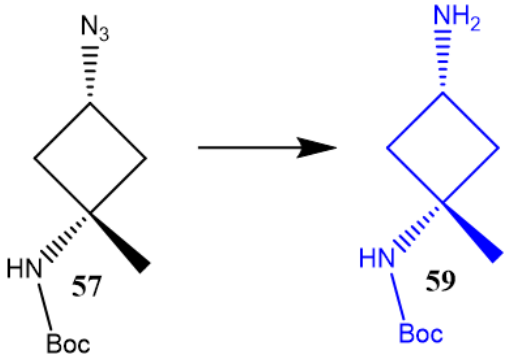
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 76.81, 76.56, 76.30, 48.87, 46.50, 27.93.



До розчину сполуки (56) (40 г, 0.143 моль) в DMF (400 мл) додали NaN_3 (37.2 г, 0.57 моль, 4 еквіваленти), вигріли до 100ºС та перемішували 16 годин. Реакційну суміш було охолоджено до кімнатної температури, додали EtOAc (500 мл) та промили насиченим водним розчином NaCl (тричі, 500 мл). Органічний шар відокремили, висушили за допомогою Na_2SO_4, відфільтрували та випарували від розчинників у вакуумі. В результаті була отримана сполука(58) (24 г, 0.106 моль, вихід 72%).

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 4.61 (s, 1H), 4.05 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.41 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 154.52, 79.44, 50.31, 50.01, 40.57, 28.40, 27.81.

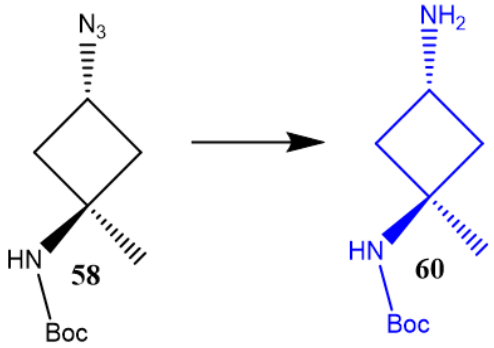


Сполука (57) (40 г, 0.176 моль) була розчинена в метанольному аміаку(400 мл) та до розчину було додано каталізатор Pd/C (4 г, моль, 10% мас).

Відновлення азиду проводили в замкненій системі в атмосфері водню (1 атм) . Реакційну суміш перемішували 16 годин, відфільтрували від каталізатора, фільтрат випарували у вакуумі, щоб отримати сполуку(59) (30 г, 0.15 моль, вихід 85%).

^{1}H NMR 1H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 4.70 (s, 1H), 3.19 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.33 (ddd, J = 12.1, 6.3, 2.6 Hz, 2H), 2.13 – 1.95 (m, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.44 – 1.34 (m, 9H), 1.30 (s, 3H). (див. Додаток А24)

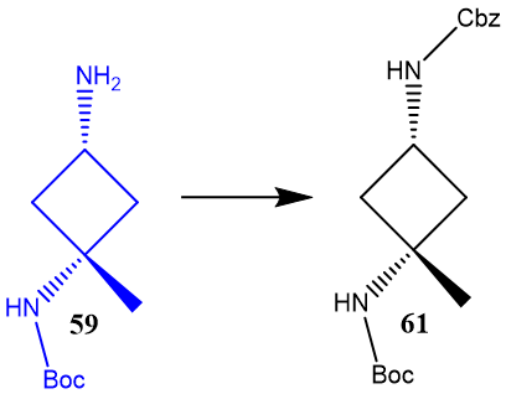
^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 46.07, 41.70, 40.17, 28.42, 26.62.



Сполука (58) (24 г, 0.106 моль) була розчинена в метанольному аміаку(300 мл) та до розчину було додано каталізатор Pd/C (2.4 г, моль, 10% мас). Відновлення азиду проводили в замкненій системі в атмосфері водню (1 атм). Реакційну суміш перемішували 16 годин, відфільтрували від каталізатора, фільтрат випарували у вакуумі, щоб отримати сполуку(60) (18 г, 0.09 моль, вихід 85%).

^{1}H NMR 1H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 4.62 (s, 1H), 3.54 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.66 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 1.39 (s, 12H). (див. Додаток А25)

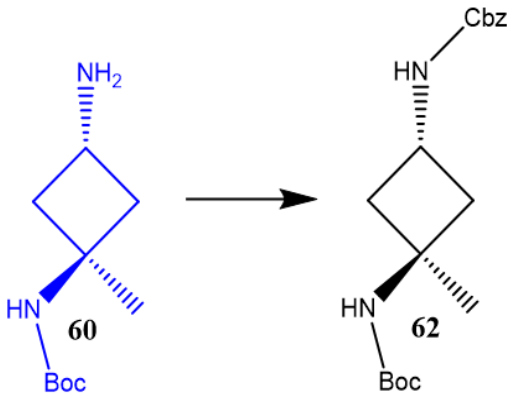
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 49.08, 42.58, 28.43.



До розчину сполуки (59) (1.5 г, 0.0075 моль) та Et_3N(2.1 мл, 0.015 моль, 2 еквівалента) в DCM (20 мл) при 0ºС додали повільно CBzCl (1.1 еквівалента, 1.12 мл, 0.0082 моль), вигріли до к. т. після чого перемішували 16 годин. Реакційну суміш вилили у воду (20 мл) та екстрагували DCM (20 мл). Органічний шар відокремили, посушили за допомогою Na_2SO_4, відфільтрували та випарували розчинники у вакуумі. Крудову сполуку очистили за допомогою флеш хроматографії в системі (Hex:EtOAc 3:1). В результаті отримали сполуку (61) (1 г, 0.003 моль, вихід 40%).

^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.41 – 7.23 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 4.02 (h, J = 8.3 Hz, 1H), 2.58 – 2.31 (m, 4H), 1.43 (d, J = 4.3 Hz, 9H), 1.33 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 155.57, 154.51, 136.60, 128.47, 128.06, 128.02, 79.23, 66.52, 47.14, 39.24, 28.42, 26.78.

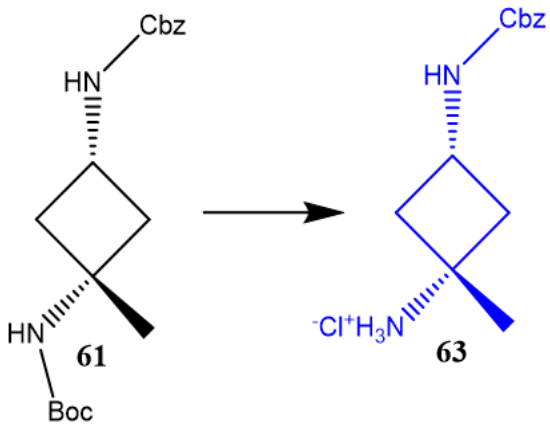


До розчину сполуки (60) (1 г, 0.005 моль) та Et_3N(1.4 мл, 0.01 моль, 2 еквівалента) в DCM (20 мл) при 0ºС додали повільно CBzCl(1.05 еквівалента, 0.75 мл, 0.0052 моль), вигріли до к. т. після чого перемішували 16 годин. Реакційну суміш вилили у воду (20 мл) та екстрагували DCM(20 мл).

Органічний шар відокремили, посушили за допомогою Na_2SO_4, відфільтрували та випарували розчинники у вакуумі. В результаті отримали сполуку (62) (1 г, 0.003 моль, вихід 60%).

^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.33 (q, J = 8.8, 8.3 Hz, 5H), 5.15 – 4.94 (m, 2H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 2.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.85 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.39 (s, 3H).

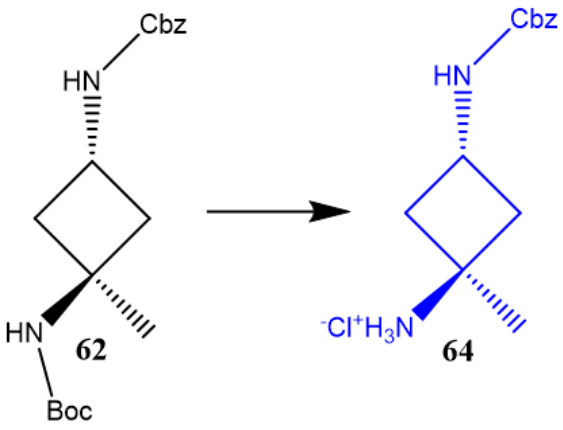
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 128.06, 127.67, 76.84, 76.58, 76.33, 66.17, 49.27, 40.85, 27.96.



Сполуку (61) (0.5 г, 0.0015 моль) розчинили у 2М метанольному розчині HCl (10 мл). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин після чого розчинник випарували у вакуумі. В результаті отримали сполуку(63) (0.3 г, 0.0011 моль, вихід 75%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 3H), 7.49 – 7.16 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 3.9 (s, 1H) 2.41 – 2.16 (m, 4H), 1.36 (s, 3H). (див. Додаток А26)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d6) δ 155.12, 137.04, 128.36, 128.01, 127.82, 127.79, 65.28, 47.45, 41.09, 40.31, 38.86, 37.24, 23.95.



Сполуку (62) (0.5 г, 0.0015 моль) розчинили у 2М метанольному розчині HCl(10 мл). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин після чого розчинник випарували у вакуумі. В результаті отримали сполуку (64) (0.3 г, 0.0011 моль, вихід 75%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (s, 3H), 7.43 – 7.16 (m, 6H), 4.98 (s, 2H), 4.26 (h, J = 8.2 Hz, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.37 (s, 3H). (див. Додаток А27)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d6) δ 155.14, 137.02, 128.38, 128.02, 127.83, 126.60, 126.41, 65.29, 62.85, 49.89, 38.85, 25.87.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання магістерської дипломної роботи розроблено підхід до модифікації метильним фрагментом вже відомого циклобутан-1,3-диаміну, який зустрічається в багатьох біологічно-активних сполуках, та вже мав успіх при розробці лікарського засобу abrocitinib.

1. Розроблено препаративний мультиграмовий діастереоселективний метод синтезу раніше не відомого 1-метилциклобутан-1,3-диаміну селективно захищеного по кожній з аміногруп.

2. Показано ефективність розробленого методу та його перспективи для подальшого масштабування в кількостях 100 та більше грам.

3. Таким чином розширено хімічний простір доступних 1,3-заміщених циклобутанів, які вже показали себе як перспективні білдинг-блоки в драгдизайні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Put a ring on it: application of small aliphatic rings in medicinal chemistry DOI: 10.1039/D0MD00370K
2. U.S. FDA Approves Pfizer's CIBINQO® (abrocitinib) for Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-pfizers-cibinqor-abrocitinib-adults
3. Design and Structure−Activity Relationships of Isothiocyanates as Potent and Selective N-Acylethanolamine-Hydrolyzing Acid Amidase Inhibitors DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00076
4. Synthesis and biological evaluation of N9-cis-cyclobutylpurine derivatives for use as cyclindependent kinase (CDK) inhibitors DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.08.018
5. Profound Methyl Effects in Drug Discovery and a Call for New C-H Methylation Reactions DOI: 10.1002/anie.201303207
6. Installing the "magic methyl" – C–H methylation in synthesis DOI: 10.1039/D0CS00973C
7. Discovery and synthesis of a new class of opioid ligand having a 3-azabicyclo[3.1.0]hexane core. An example of a 'magic methyl' giving a 35-fold improvement in binding DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.05.132
8. Discovery of a Biased Allosteric Modulator for Cannabinoid 1 Receptor: Preclinical Anti-Glaucoma Efficacy DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00040
9. Methyl-substitution of an iminohydantoin spiropiperidine β-secretase (BACE-1) inhibitor has a profound effect on its potency DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.06.082
10. K. B. Wiberg, Z. Rappoport and J. F. Liebman, in The Chemistry of Cyclobutanes, John Wiley and Sons Inc, 2005.
11. Enantiomerically Pure Cyclobutane Derivatives and Their Use in Organic Synthesis. DOI: 10.1021/cr010013a
12. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry; Verlag Chemie: Weinheim, Germany, 1970.
13. Tidwell, T. T. Ketenes; John Wiley & Sons: New York, 1995.

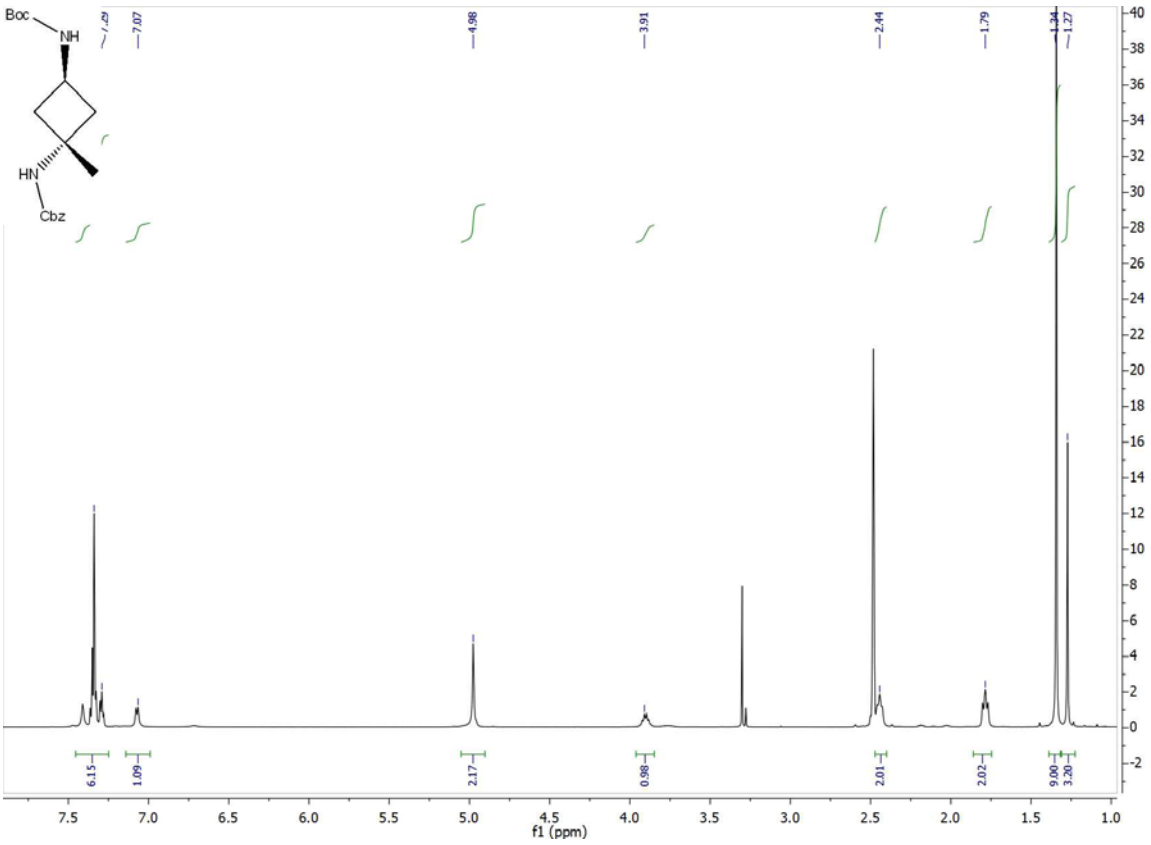
14. Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry: 3- and 4-Membered Carbocyclic Compounds
15. Efficient asymmetric (2 + 2) photocycloaddition leading to chiral cyclobutanes. Application to the total synthesis of (-)-grandisol DOI: 10.1021/ja00262a026
16. Asymmetric Lewis Acid-Catalyzed Addition of a Ketene Dithioacetal to a Chiral Bicyclic Lactam. Formation of Cyclobutanopyrrolidinones. A New Class of GABA Derivatives DOI: 10.1021/jo00119a012
17. Carbohydrates as Chiral Auxiliaries. [2+2] Cycloadditions of Ketenes to Enol Ethers. DOI: 10.1055/s-1994-25693
18. Ring expansion of cyclopropylmethanols to cyclobutanes—an enantioselective total synthesis of (*R*)-(+)-dodecan-5-olide, and (*S*)-(+)- and (*R*)-(–)-5-[(*Z*)-dec-1-enyl]dihydrofuran-2(3*H*)-one DOI: 10.1039/P19900002835
19. Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl);1997; Vol. E17e, pp 317-367.
20. From Sugars to Carbocycles. 2. Three- to Seven-Membered Rings from Mannose by Addition of 1,3-Dithiane Followed by Intramolecular Displacement Reaction DOI: 10.1021/jo00099a043
21. Synthetic and Mechanistic Studies of the Retro-Claisen Rearrangement 4. An Application to the Total Synthesis of (+)-Laurenyne DOI: 10.1021/ol0267174
22. Convenient route to 1,3-disubstituted cyclobutanes. An inexpensive synthesis of 3-oxocyclobutanecarboxylic acid DOI: 10.1021/jo00251a033
23. Discovery and Optimization of Glucose Uptake Inhibitors DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b02153
24. Discovery of [cis-3-({(5 R)-5-[(7-Fluoro-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1 H-inden-5-yl)carbamoyl]-2-methoxy-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl}carbonyl)cyclobutyl]acetic Acid (TAK-828F) as a Potent, Selective, and Orally Available Novel Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor gamma t Inverse Agonist. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00061
25. A Potent Small-Molecule Inhibitor of the MDM2−p53 Interaction (MI888) Achieved Complete and Durable Tumor Regression in Mice. DOI: 10.1021/jm4005708

26. Identification of N-{cis-3-[Methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]cyclobutyl}propane-1-sulfonamide (PF-04965842): A Selective JAK1 Clinical Candidate for the Treatment of Autoimmune Diseases DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01598
27. Novel 10 ,10 -Chain Substituted Hexahydrocannabinols: 9β-Hydroxy-3-(1-hexyl-cyclobut-1-yl)- hexahydrocannabinol (AM2389) a Highly Potent Cannabinoid Receptor 1 (CB1) Agonist DOI: 10.1021/jm100641g
28. Discovery of 3-(3-(4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl)-5-phenyl-3Himidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-2-amine (ARQ 092): An Orally Bioavailable, Selective, and Potent Allosteric AKT Inhibitor DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00619
29. A New Entry into 2-Azabicyclo[2.1.1]hexanes via 3-(Chloromethyl)cyclobutanone DOI: 10.1021/jo951865b
30. Fused pentacyclic imidazole derivatives as modulators of TNF activity WO2018/167176, 2018, A1

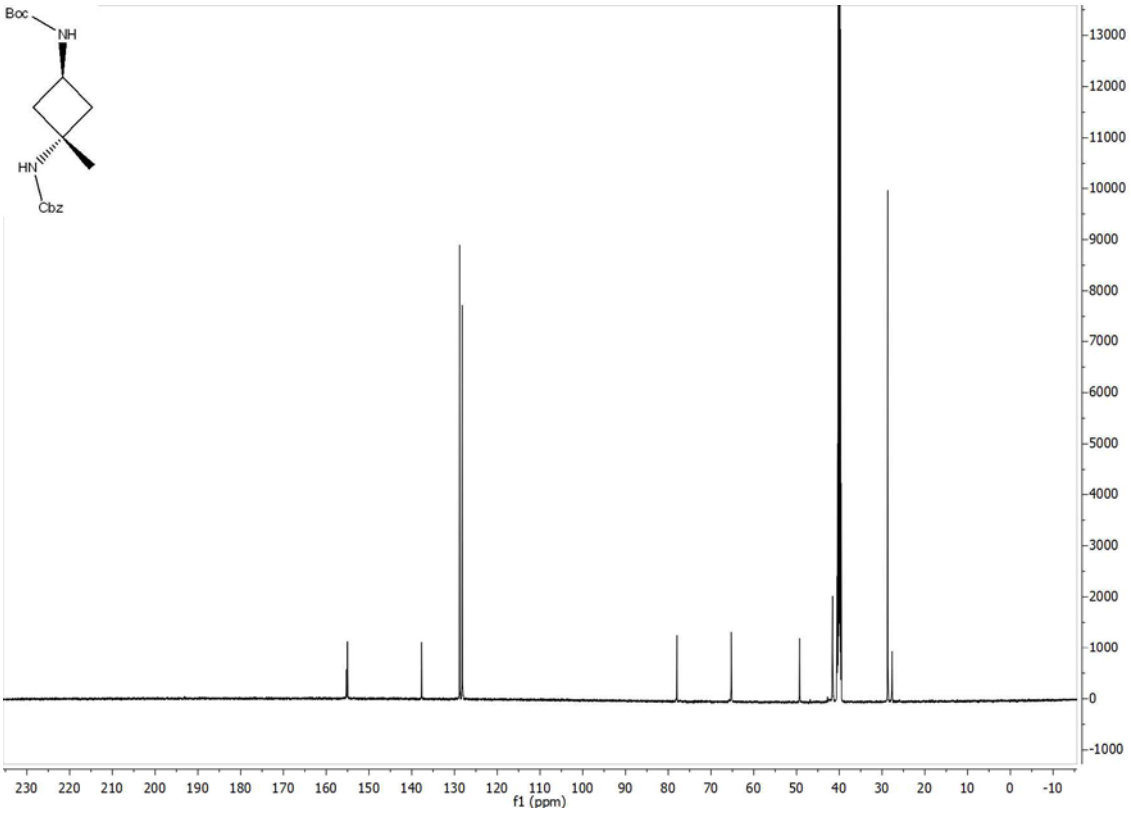
ДОДАТКИ

Додаток А

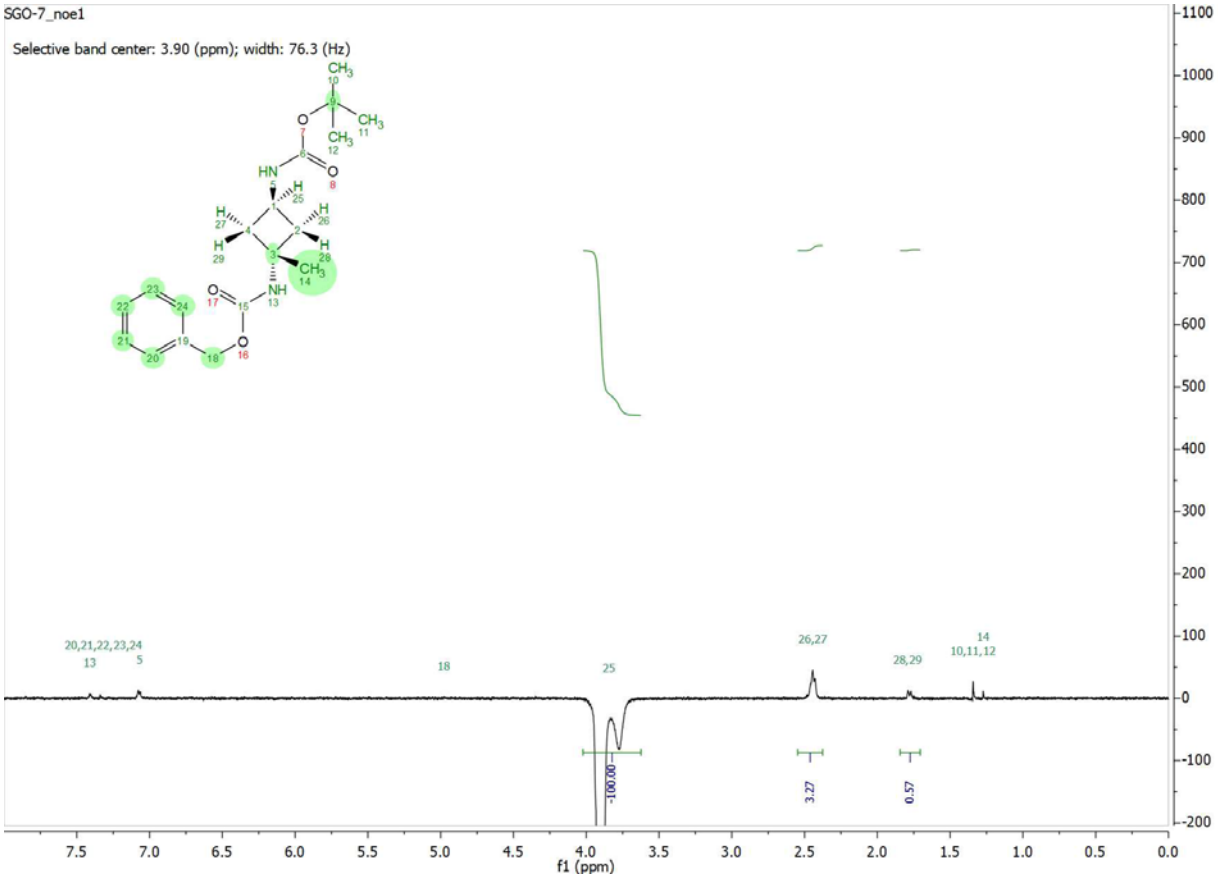
A1



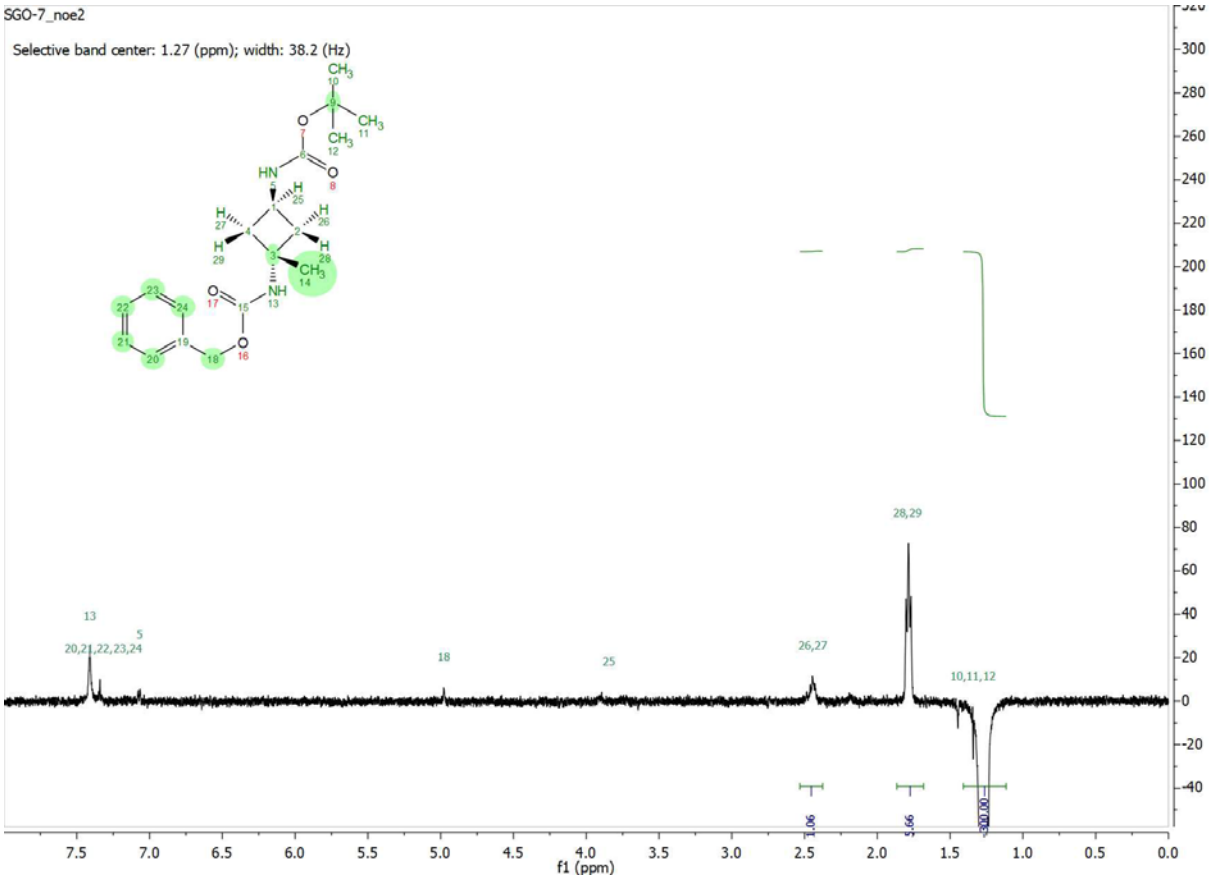
A2



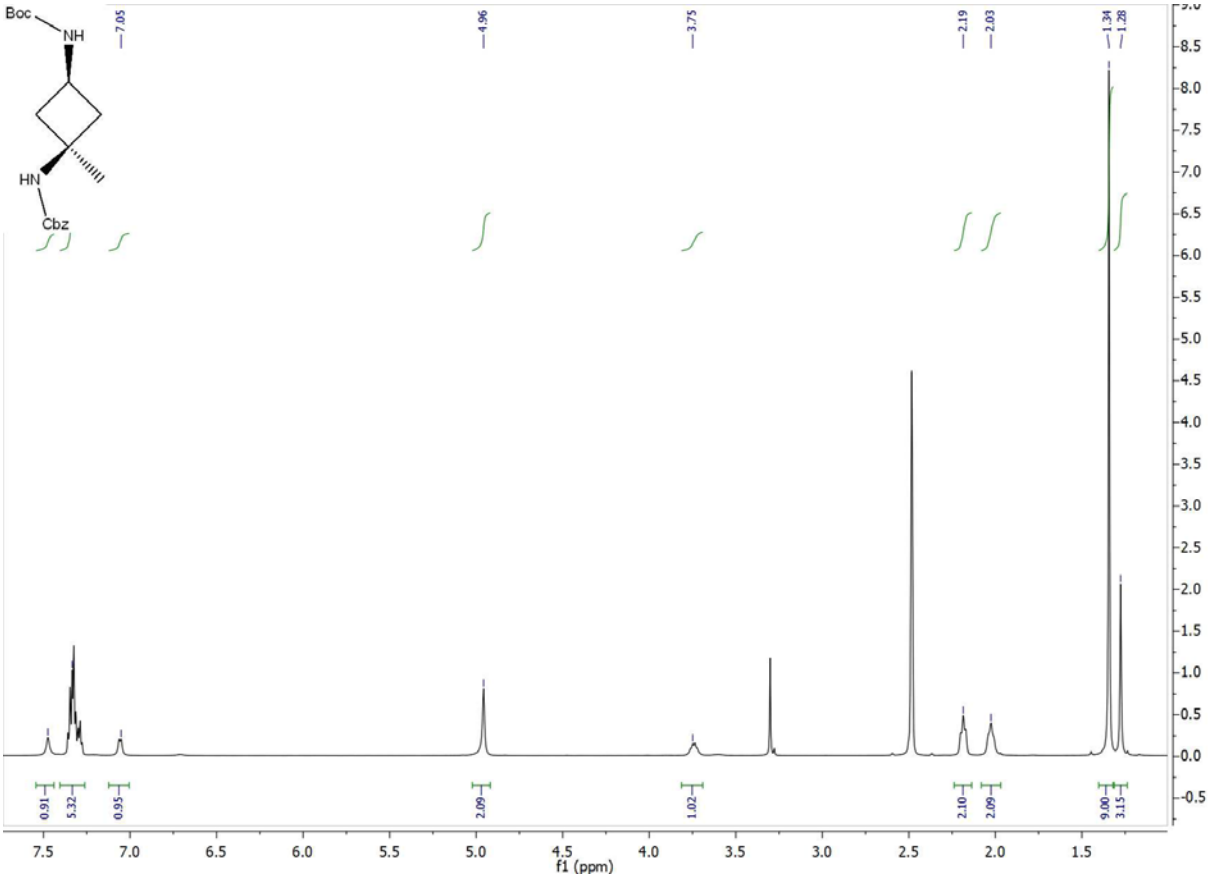
A3


SGO-7_noe1
Selective band center: 3.90 (ppm); width: 76.3 (Hz)
20,21,22,23,24
13
5
18
25
26,27
28,29
14
10,11,12
-100.00
3.27
0.57
f1 (ppm)

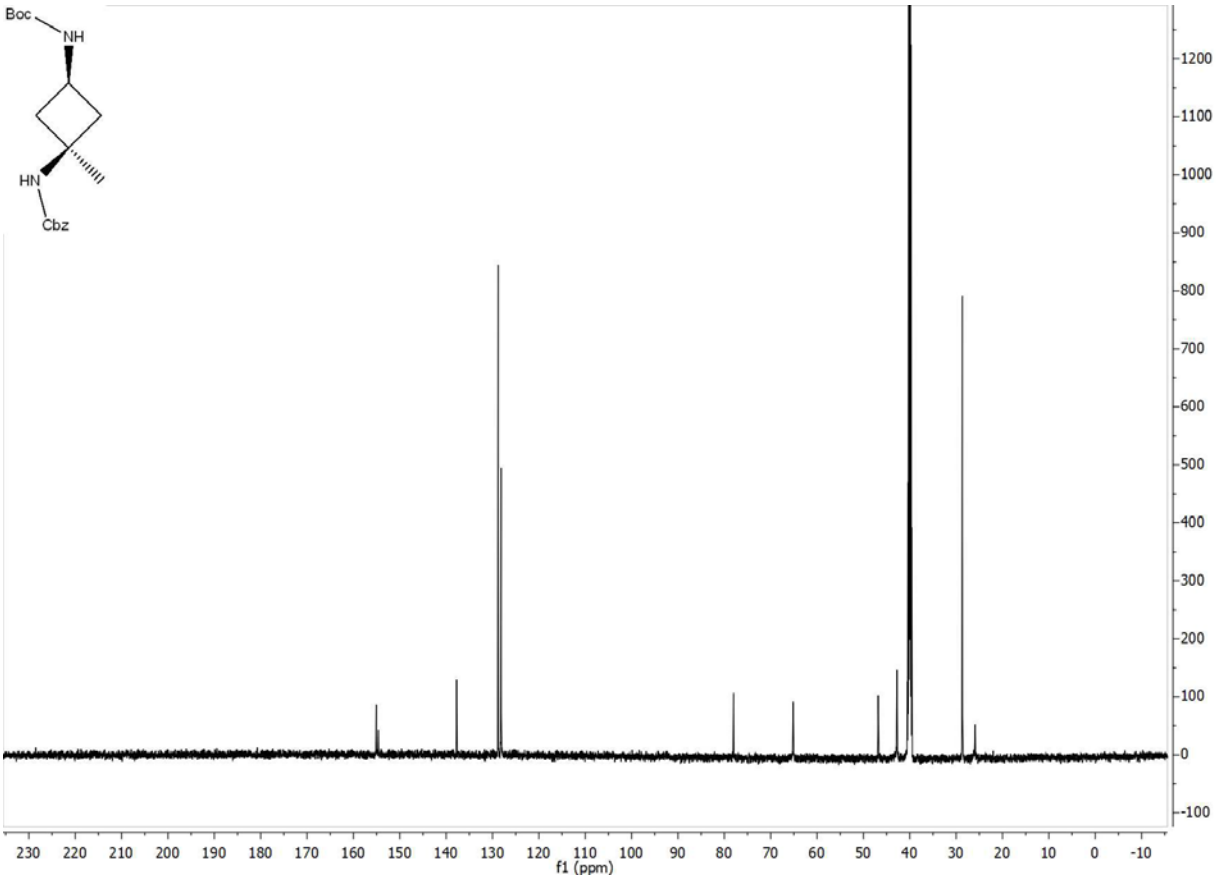
A4


SGO-7_noe2
Selective band center: 1.27 (ppm); width: 38.2 (Hz)
13
5
20,21,22,23,24
18
25
26,27
28,29
10,11,12
1.06
3.66
-30.00
f1 (ppm)

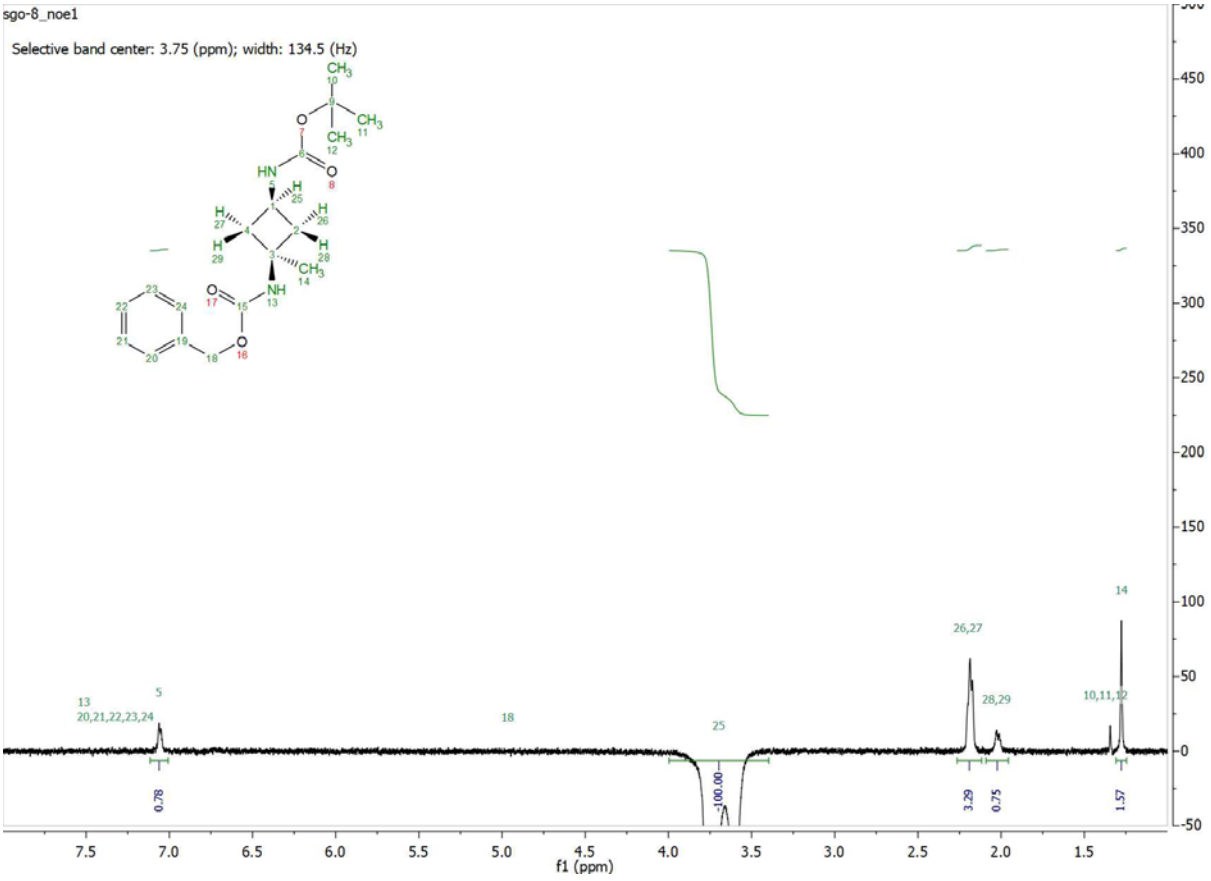
A5


Boc
NH
HN
Cbz
7.05
4.96
3.75
2.19
2.03
1.34
1.28
0.91
5.32
0.95
2.09
1.02
2.10
2.09
9.00
3.15
f1 (ppm)

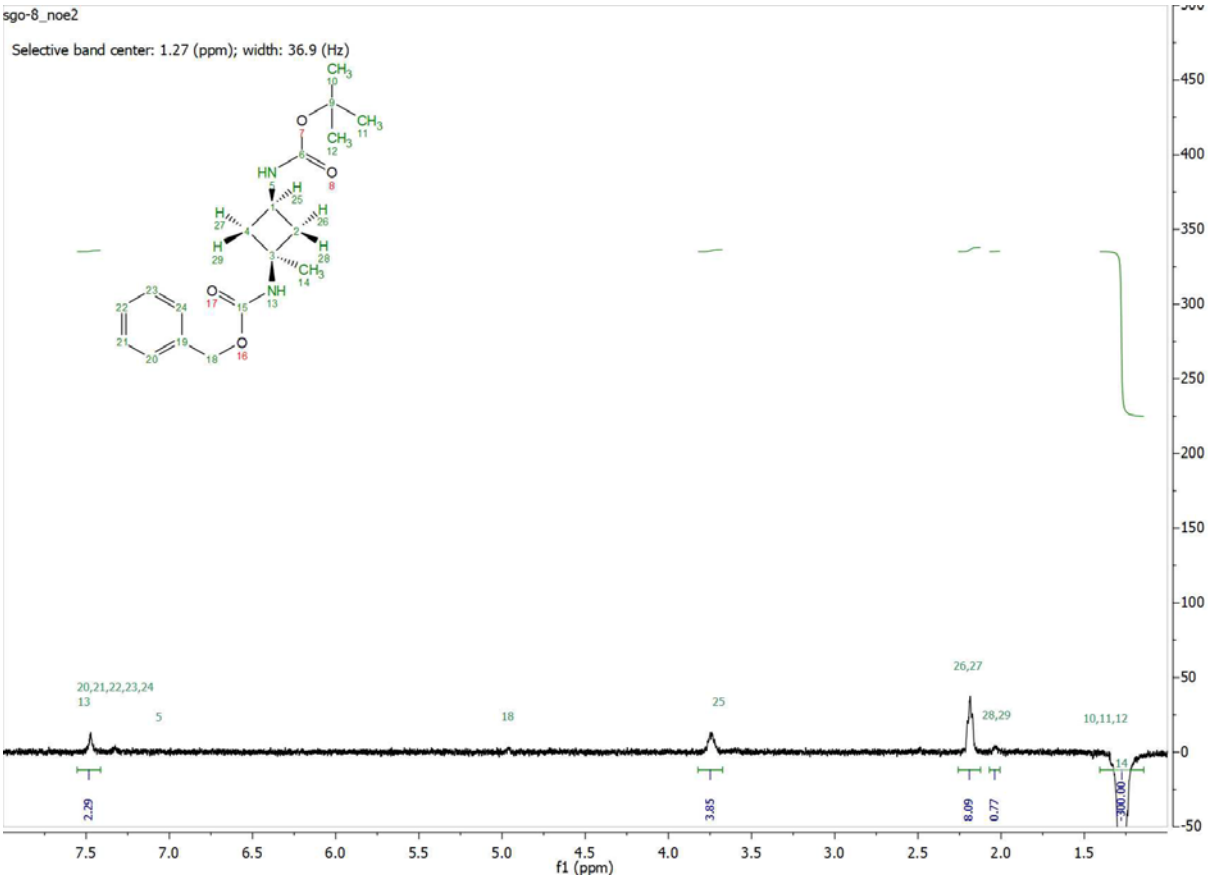
A6


Boc
NH
HN
Cbz
f1 (ppm)

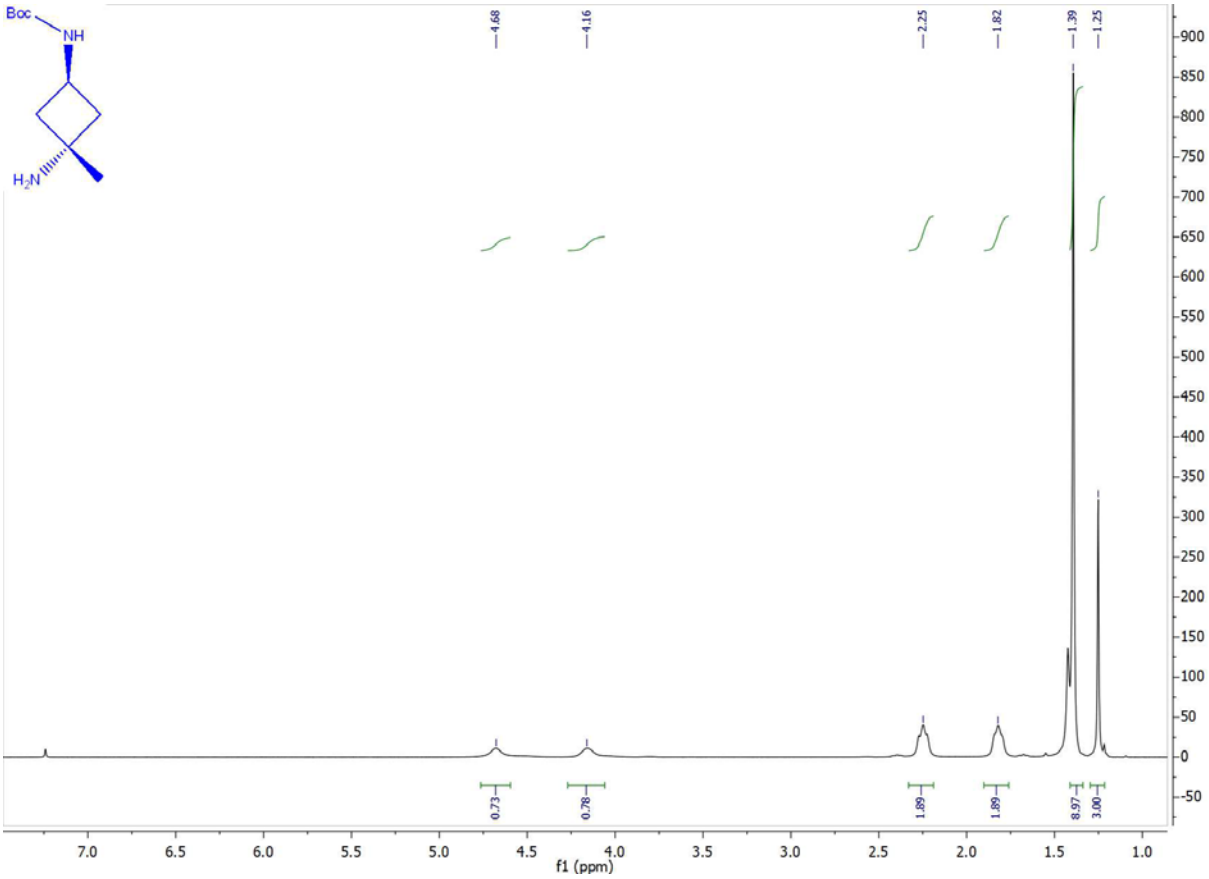
A7


sgo-8_noe1
Selective band center: 3.75 (ppm); width: 134.5 (Hz)
13
20,21,22,23,24
5
18
25
26,27
28,29
10,11,12
14
0.78
-100.00
3.29
0.75
1.57
f1 (ppm)

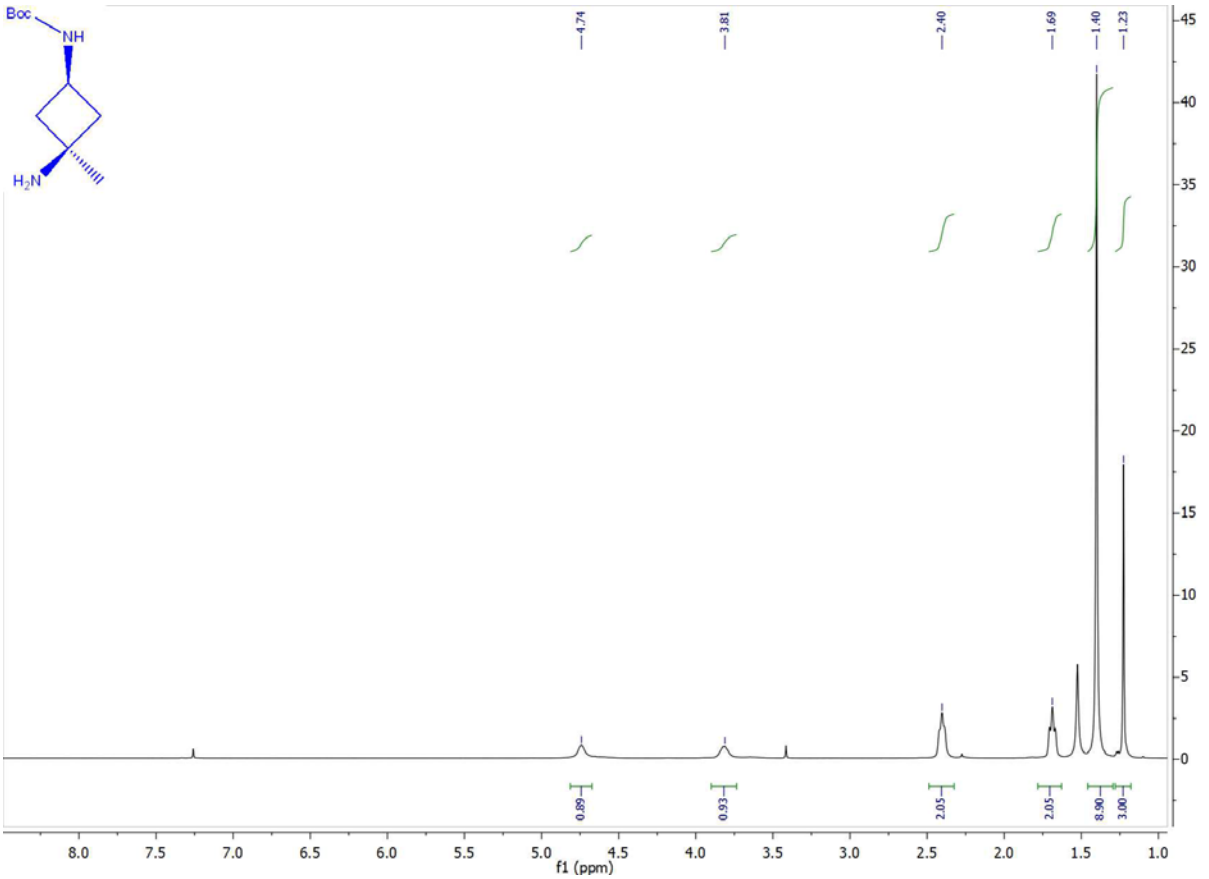
A8


sgo-8_noe2
Selective band center: 1.27 (ppm); width: 36.9 (Hz)
20,21,22,23,24
13
5
18
25
26,27
28,29
10,11,12
14
2.29
3.85
8.09
0.77
-200.00
f1 (ppm)

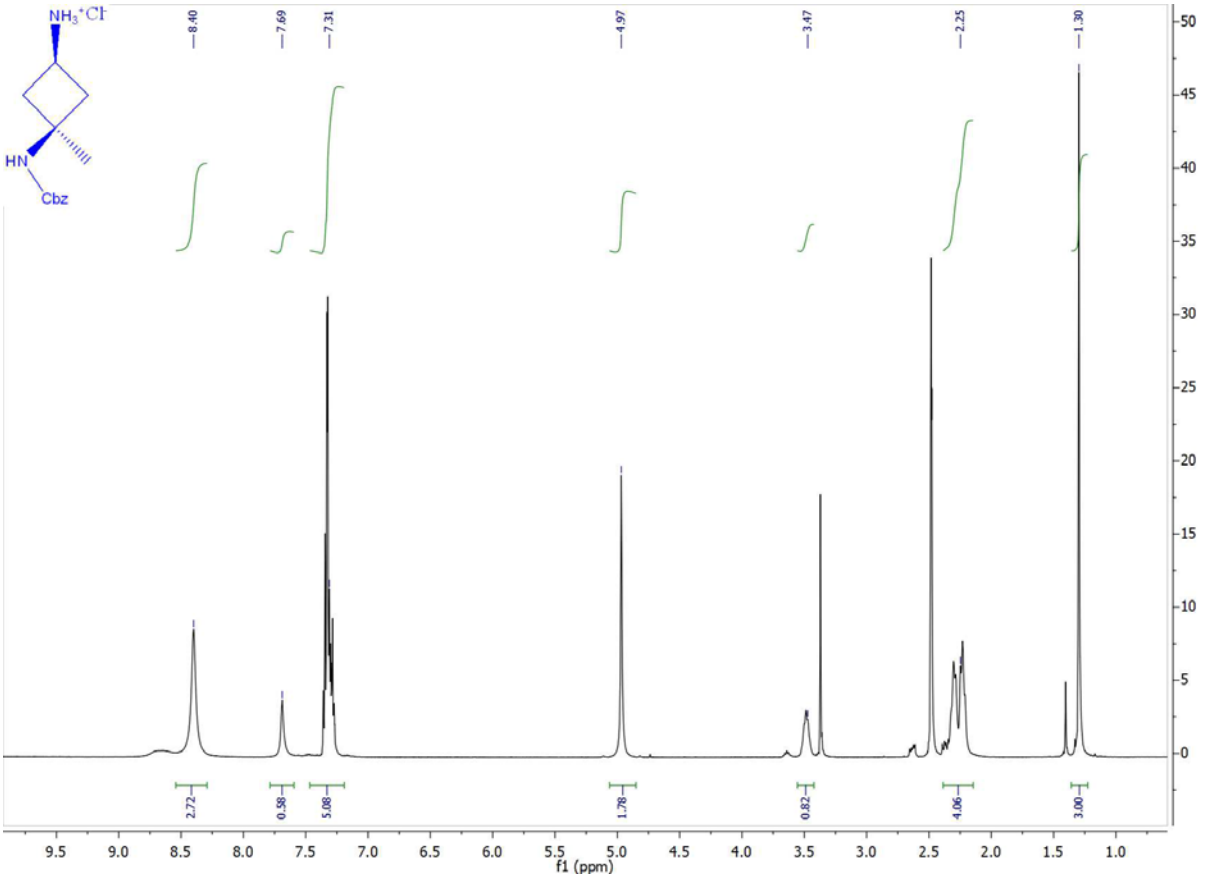
A9


Boc
NH
H2N
4.68
4.16
2.25
1.82
1.39
1.25
0.73
0.76
1.89
1.89
8.97
3.00
f1 (ppm)

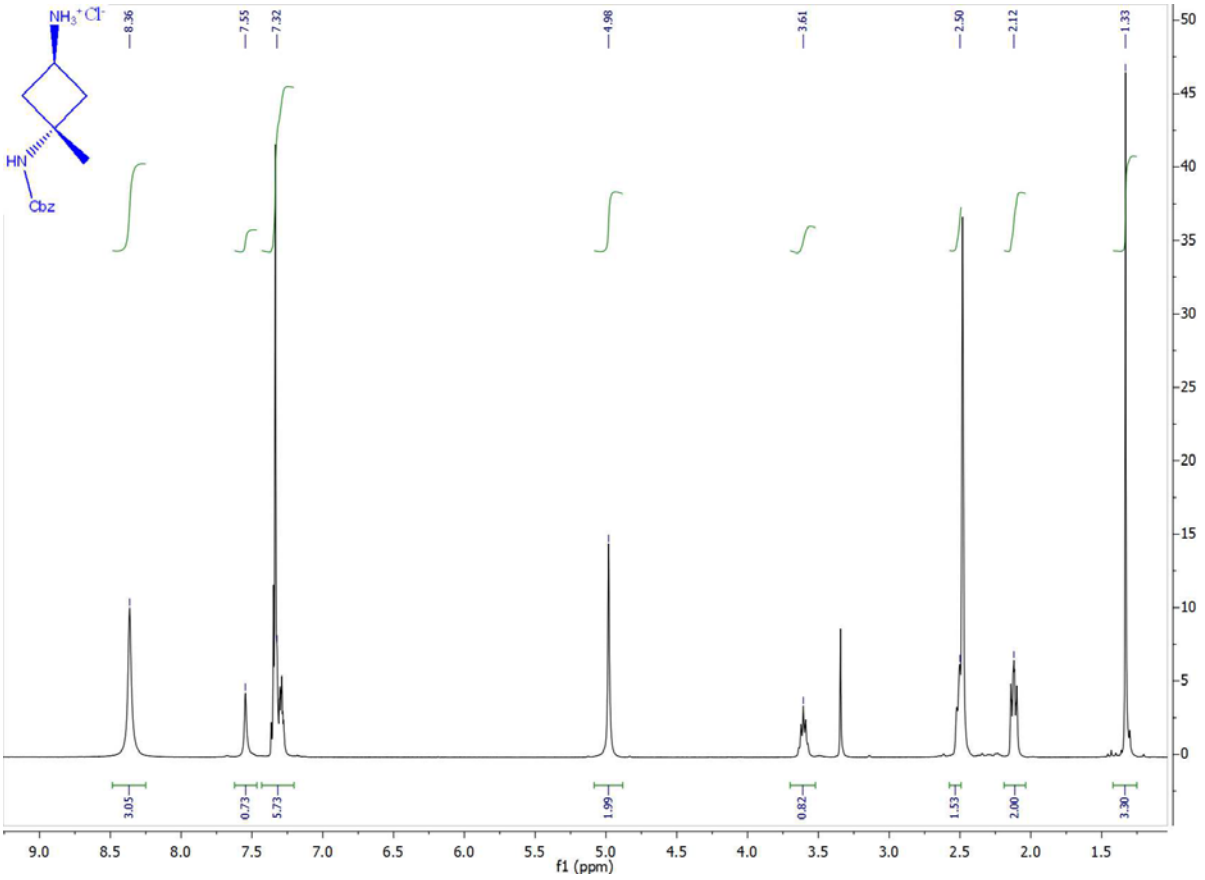
A10


Boc
NH
H2N
4.74
3.81
2.40
1.69
1.40
1.23
0.89
0.93
2.05
2.05
8.90
3.00
f1 (ppm)

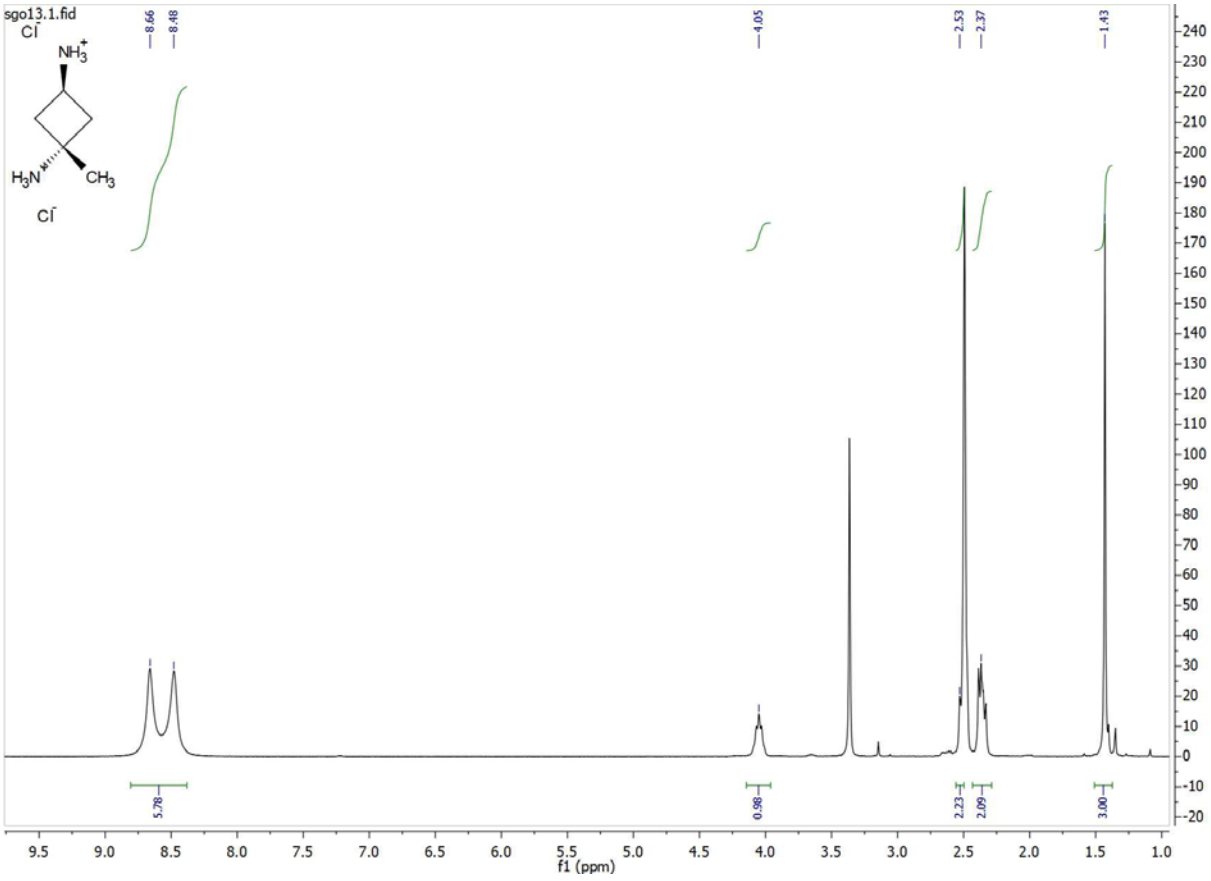
A11


NH3+Cl-
HN
Cbz
8.40
7.69
7.31
4.97
3.47
2.25
1.30
2.72
0.58
5.08
1.76
0.82
4.06
3.00
f1 (ppm)

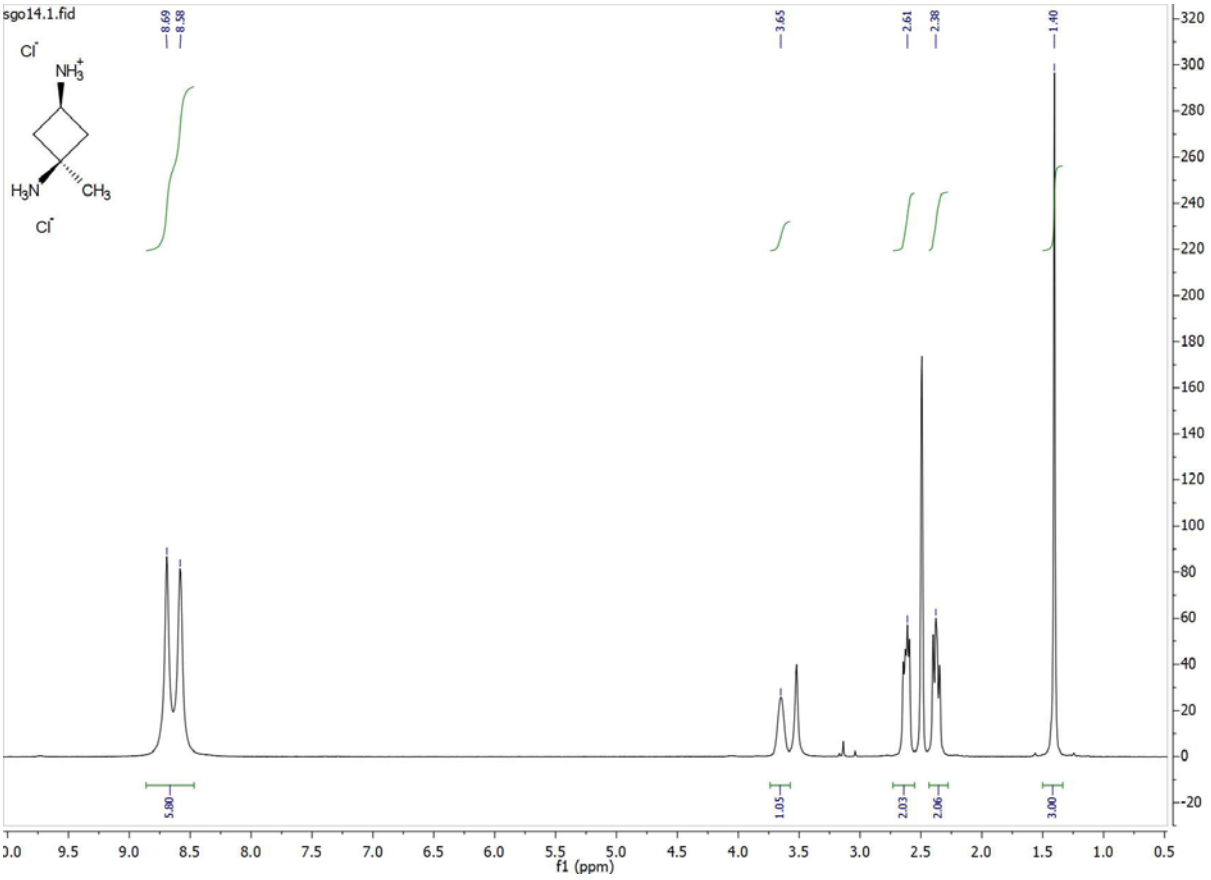
A12


NH3+Cl-
HN
Cbz
8.36
7.55
7.32
4.98
3.61
2.50
2.12
1.33
3.05
0.73
5.73
1.99
0.82
1.53
2.00
3.30
f1 (ppm)

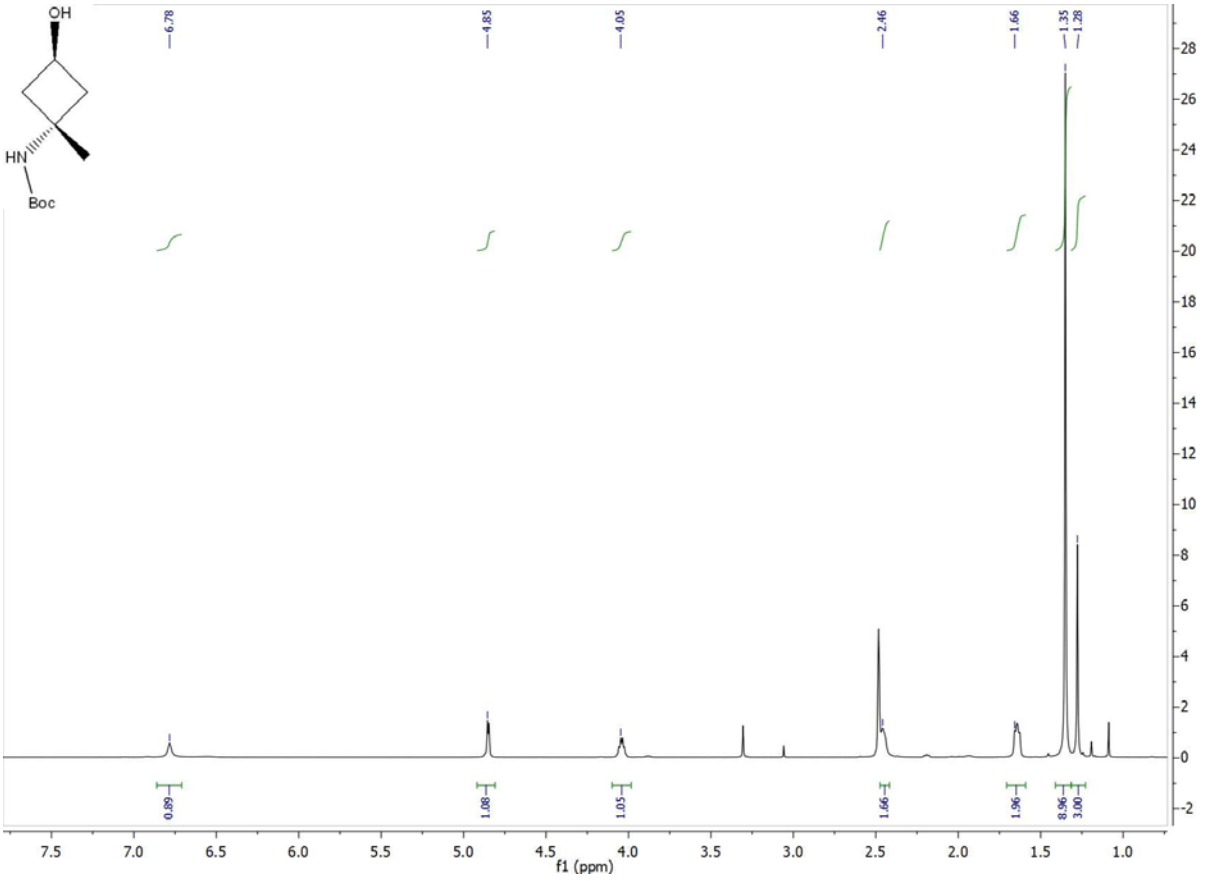
A13


sgo13.1.fid
8.66
8.48
4.05
2.53
2.37
1.43
5.78
0.98
2.23
2.09
3.00
f1 (ppm)

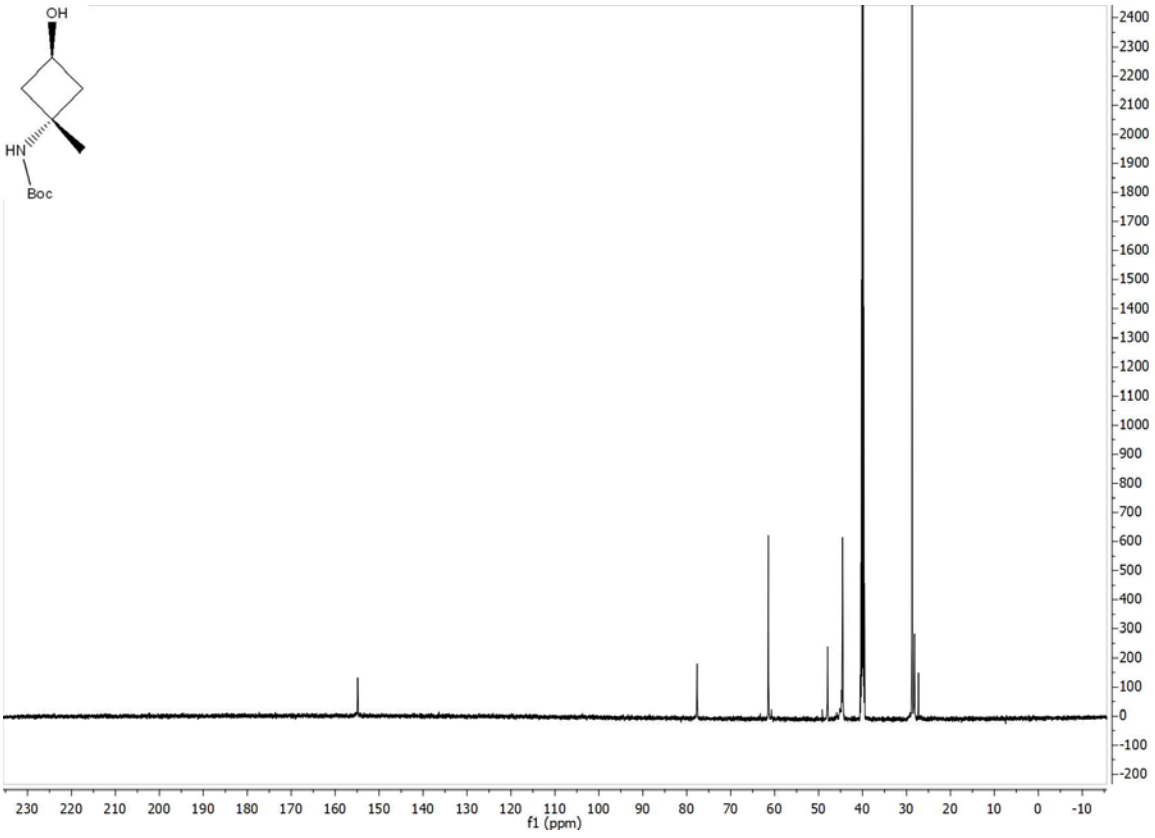
A14


sgo14.1.fid
8.69
8.58
3.65
2.61
2.38
1.40
5.80
1.05
2.03
2.06
3.00
f1 (ppm)

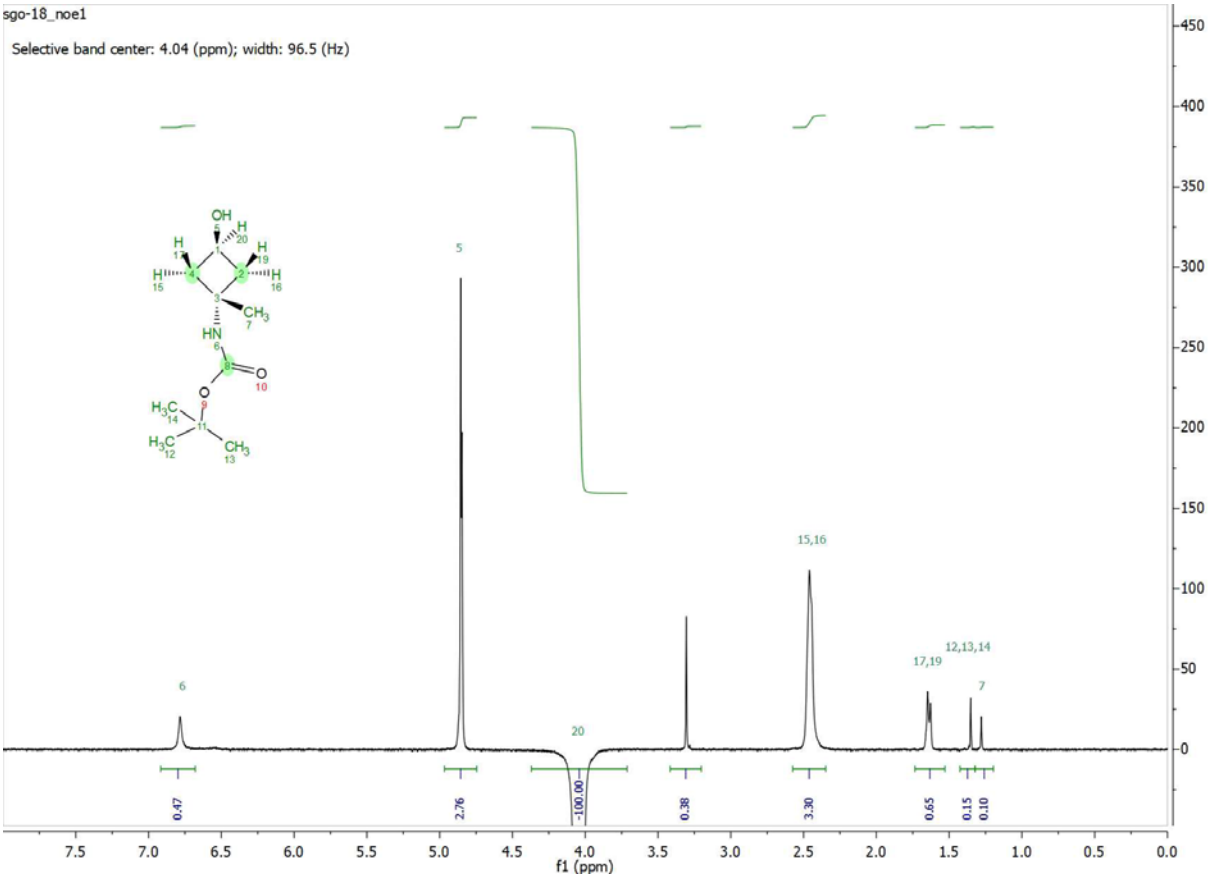
A15


OH
HN
Boc
6.78
4.85
4.05
2.46
1.66
1.35
1.28
0.89
1.08
1.05
1.66
1.96
8.96
3.00
f1 (ppm)

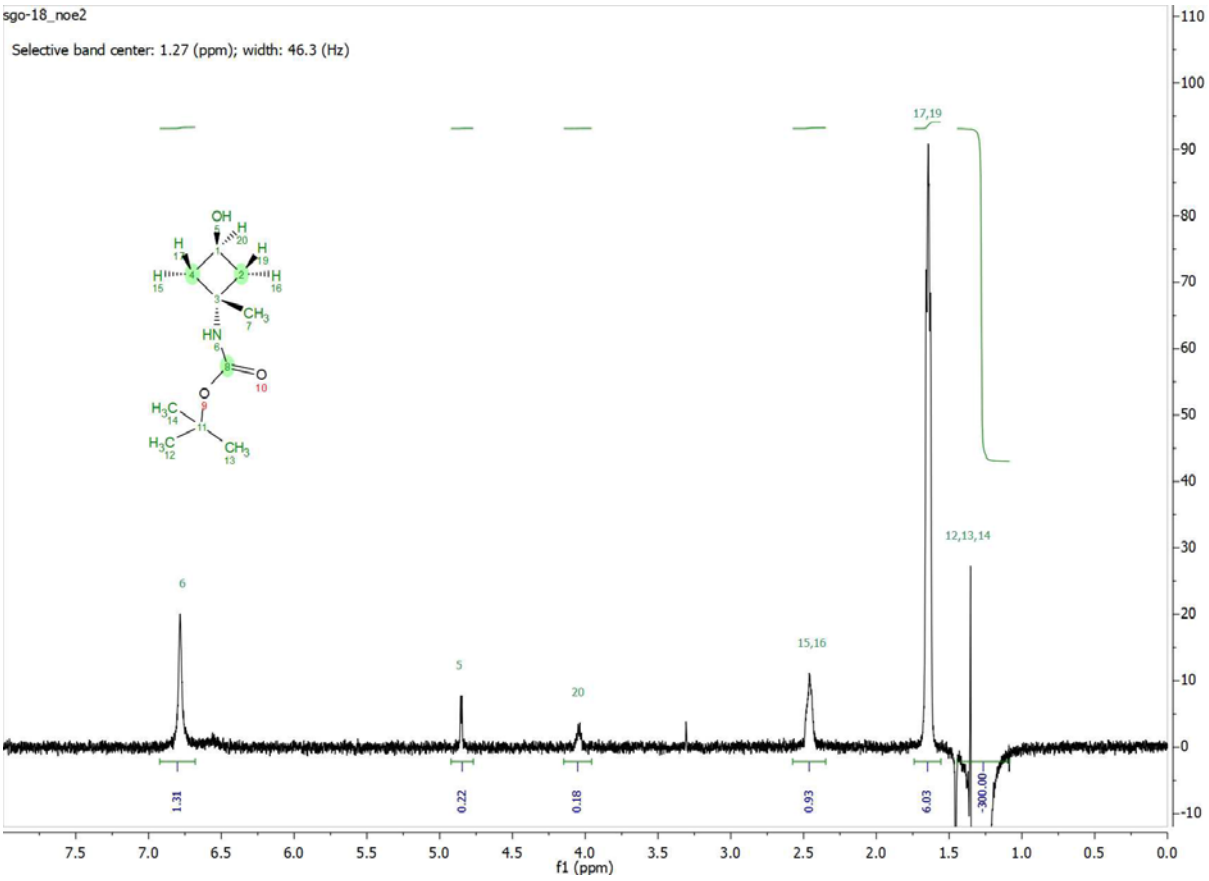
A16


OH
HN
Boc
f1 (ppm)

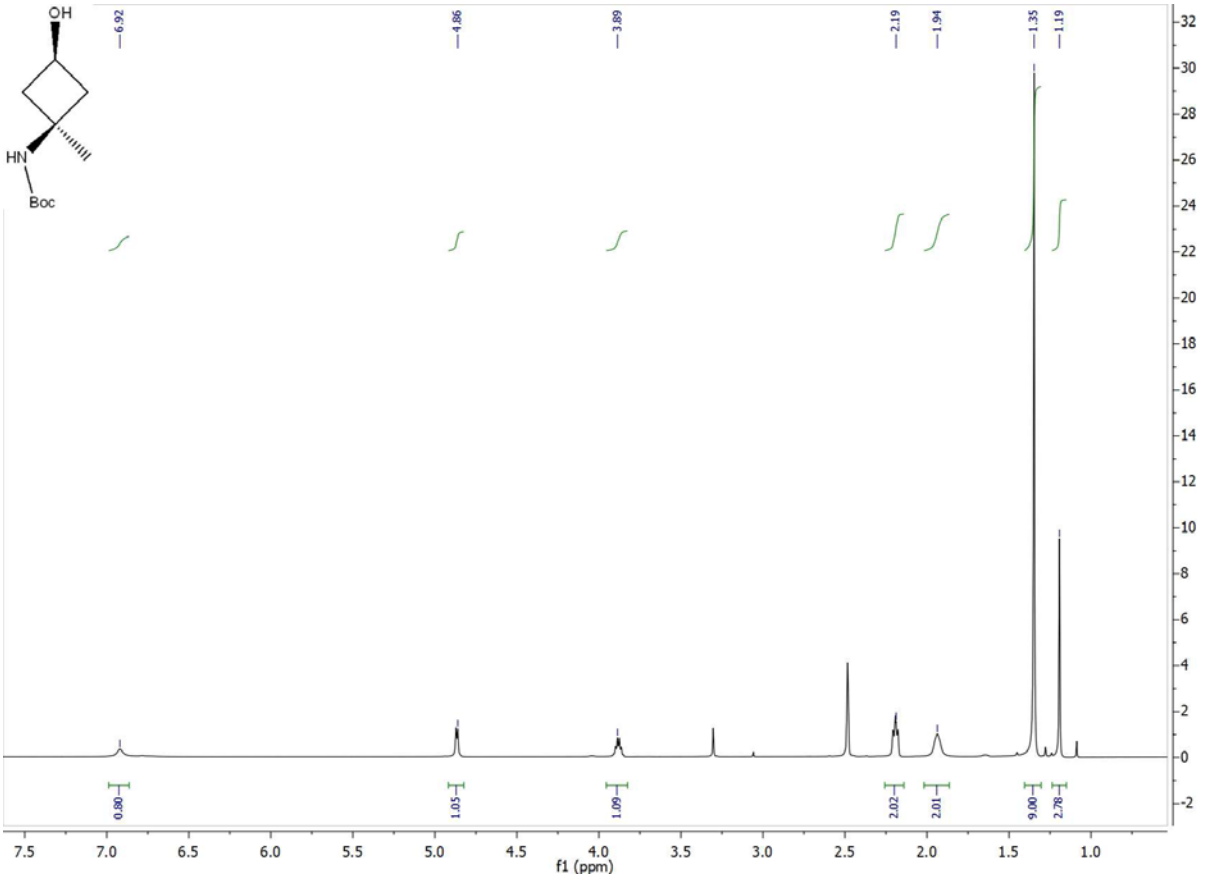
A17


sgo-18_noe1
Selective band center: 4.04 (ppm); width: 96.5 (Hz)
6
5
20
15,16
17,19
12,13,14
7
0.47
2.76
-100.00
0.38
3.30
0.65
0.15
0.10
f1 (ppm)

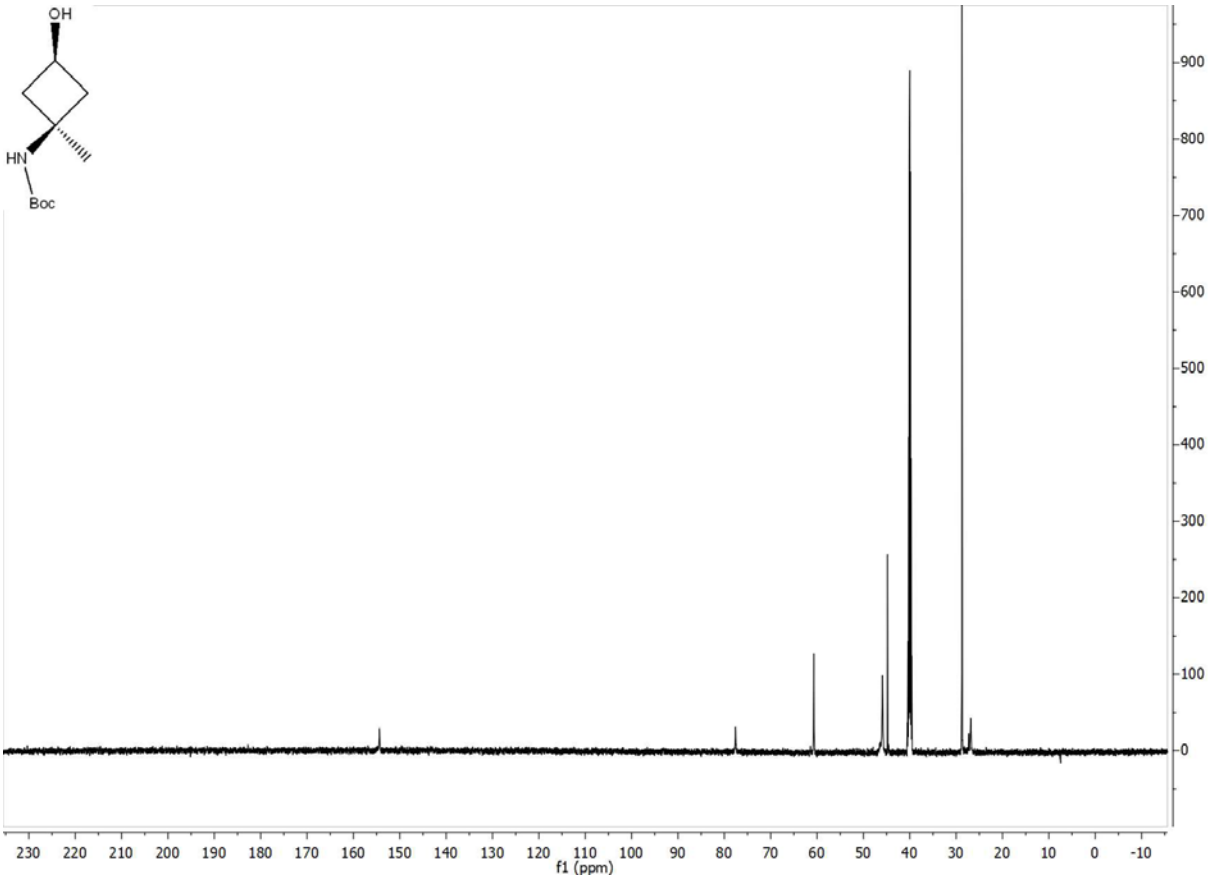
A18


sgo-18_noe2
Selective band center: 1.27 (ppm); width: 46.3 (Hz)
17,19
6
12,13,14
15,16
5
20
1.31
0.22
0.18
0.93
6.03
-300.00
f1 (ppm)

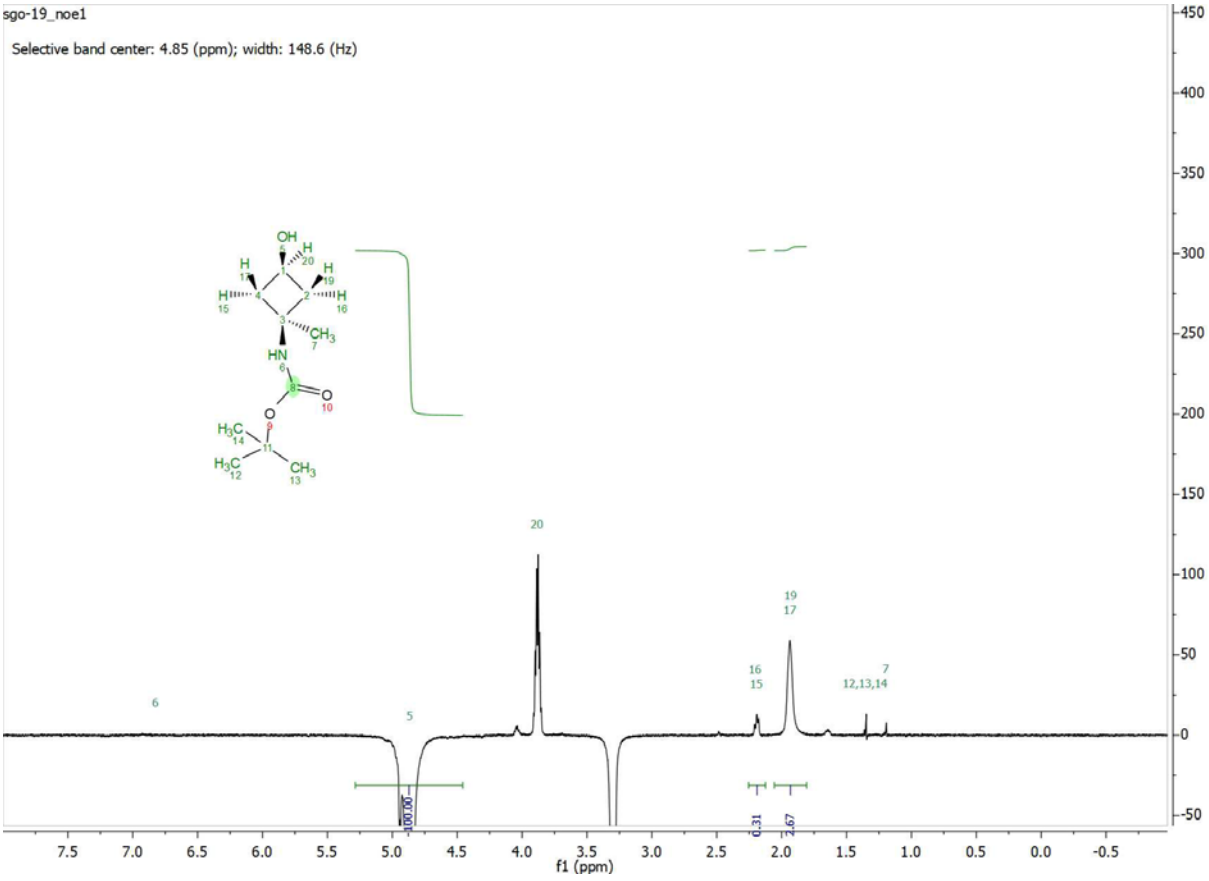
A19


OH
HN
Boc
6.92
4.86
3.89
2.19
1.94
1.35
1.19
0.80
1.05
1.09
2.02
2.01
9.00
2.78
f1 (ppm)

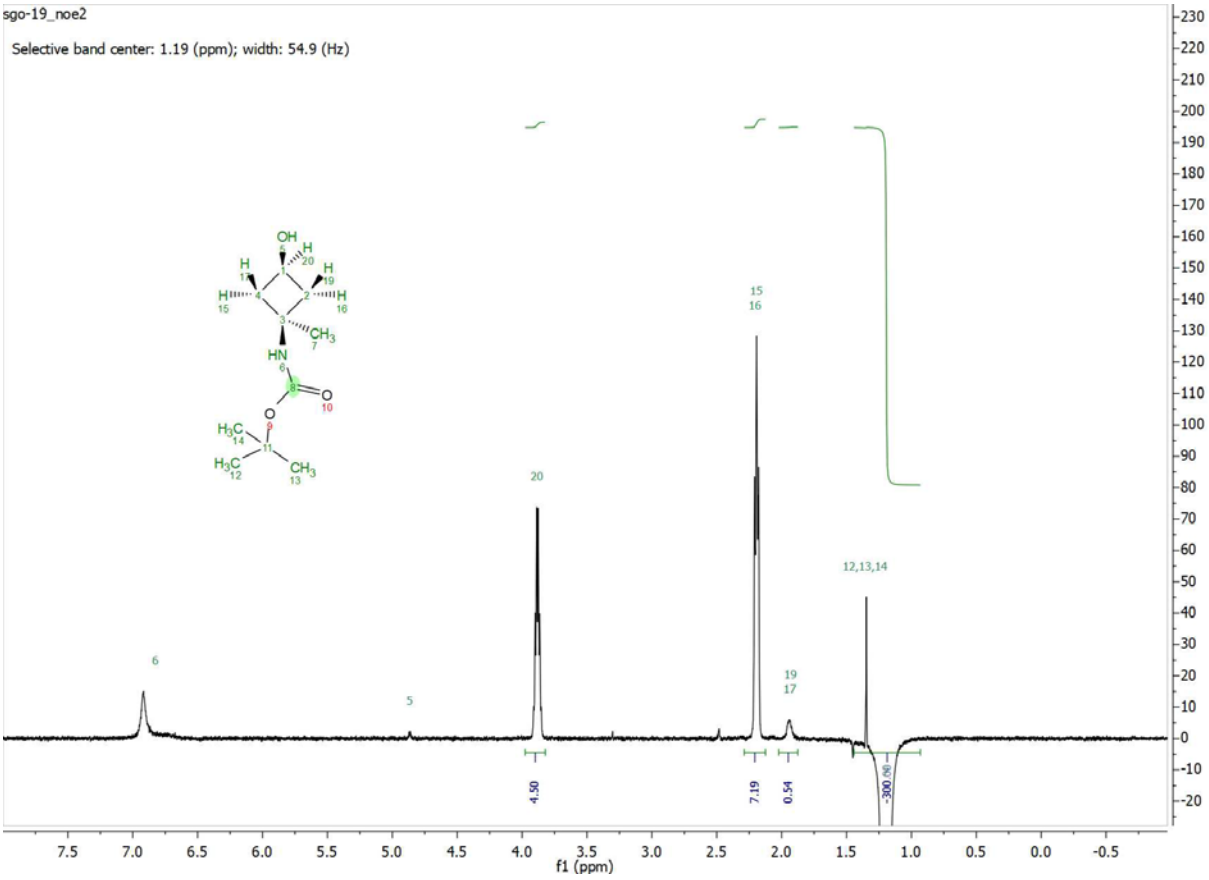
A20


OH
HN
Boc
f1 (ppm)

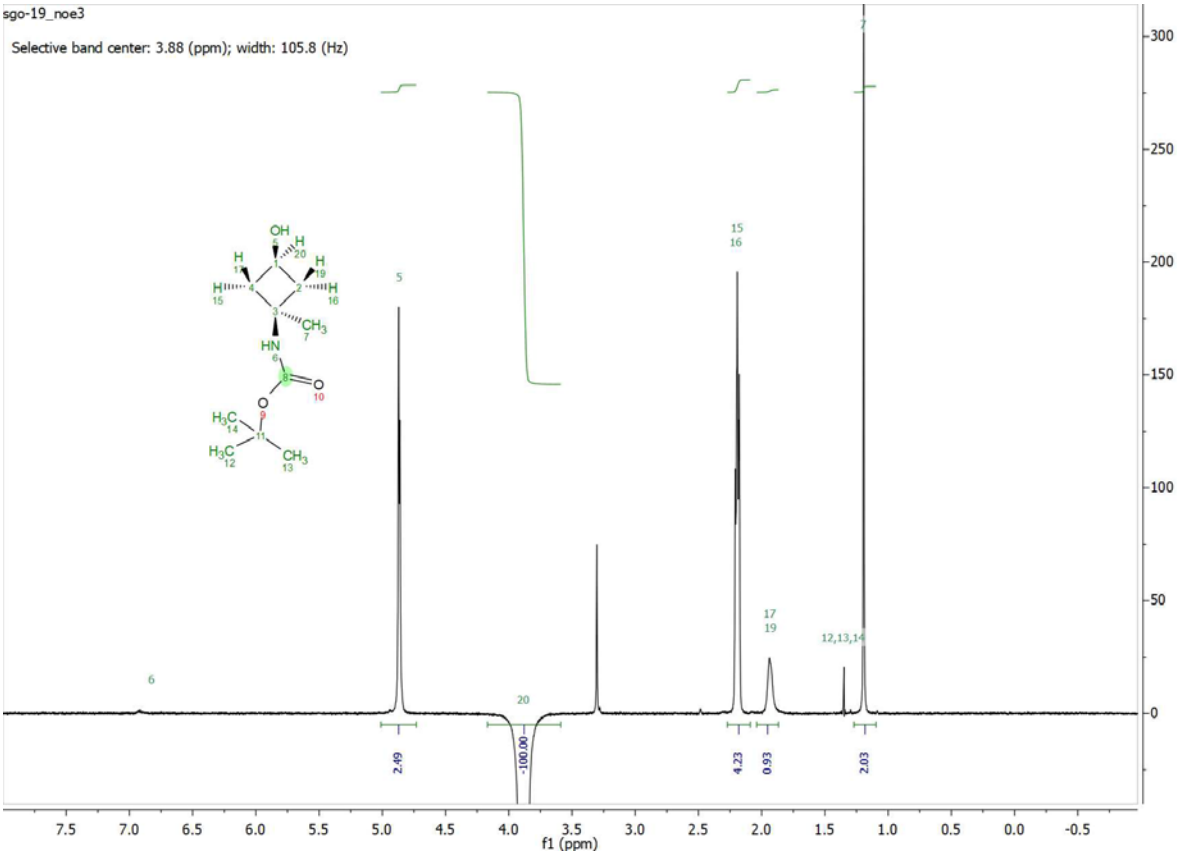
A21


sgo-19_noe1
Selective band center: 4.85 (ppm); width: 148.6 (Hz)
f1 (ppm)

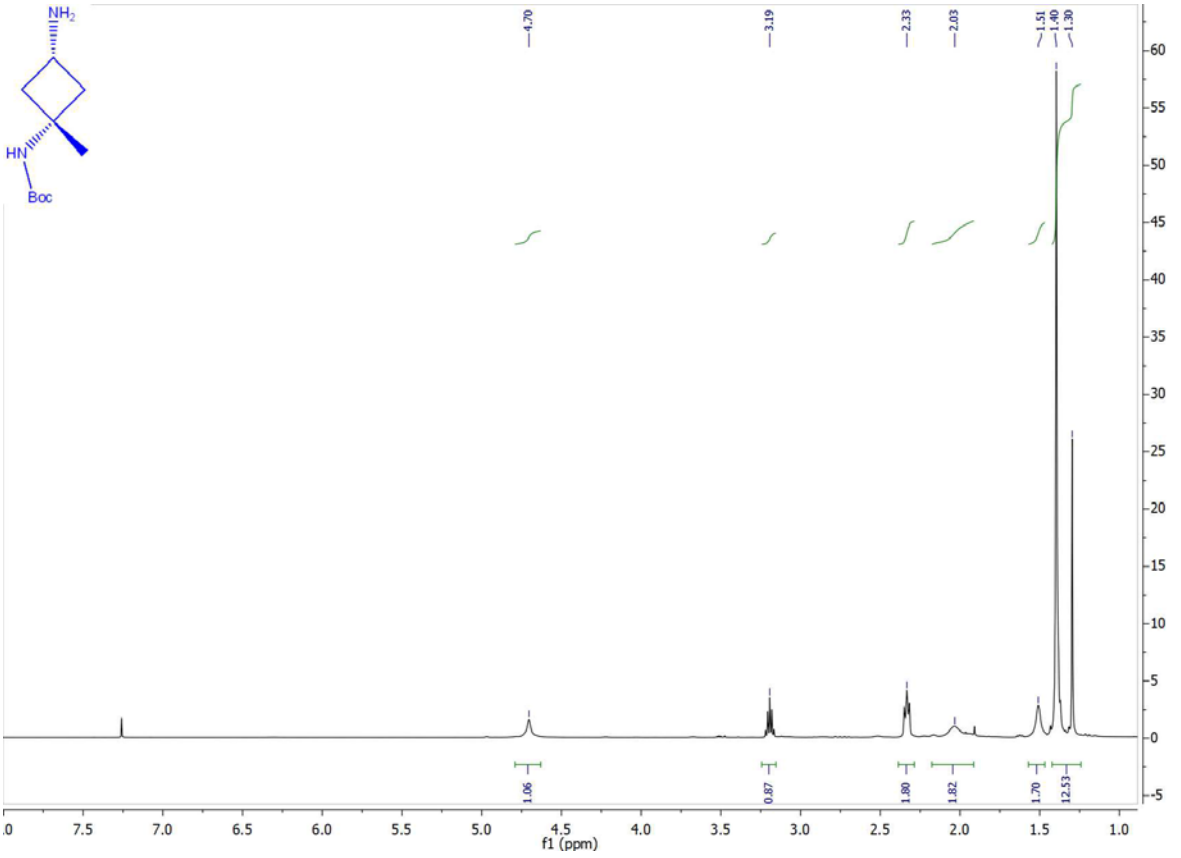
A22


sgo-19_noe2
Selective band center: 1.19 (ppm); width: 54.9 (Hz)
f1 (ppm)

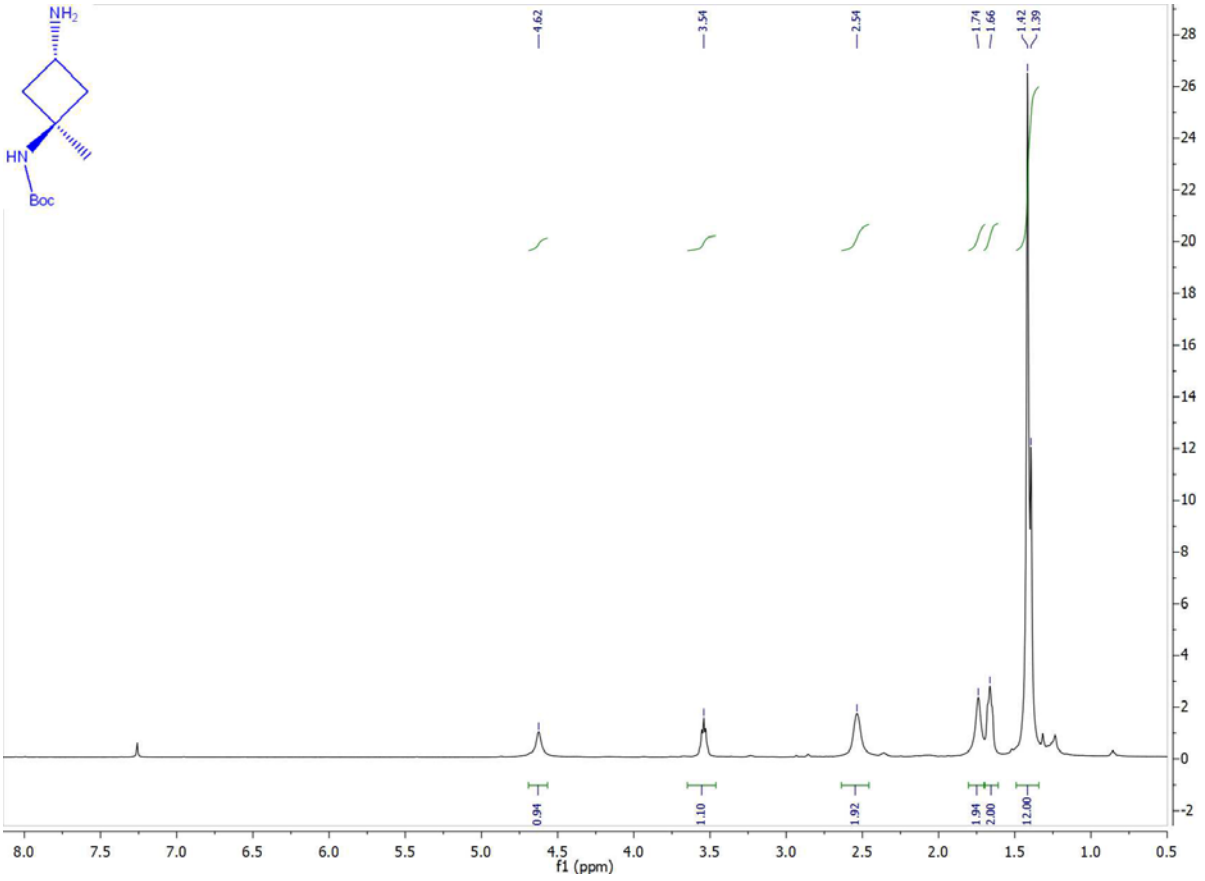
A23


sgo-19_noe3
Selective band center: 3.88 (ppm); width: 105.8 (Hz)
f1 (ppm)

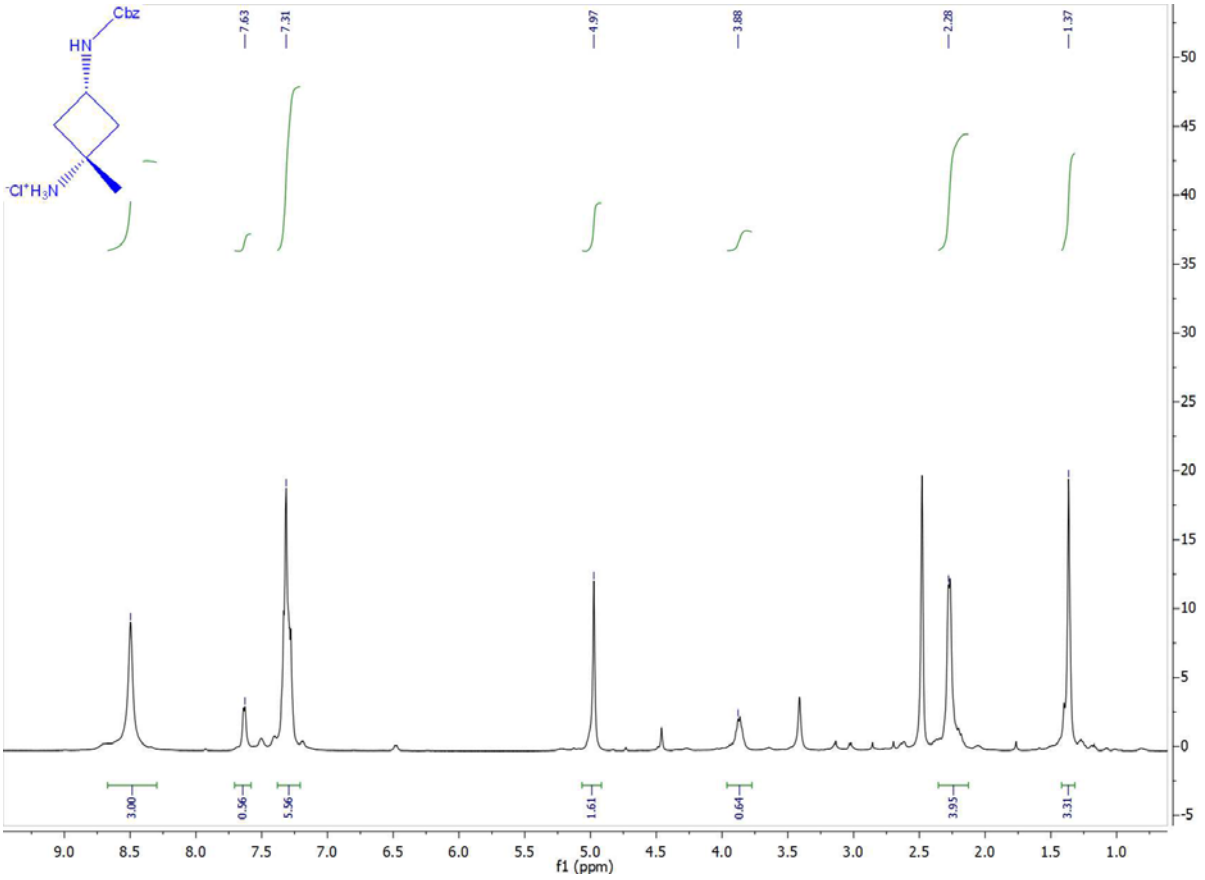
A24


NH2
HN
Boc
f1 (ppm)

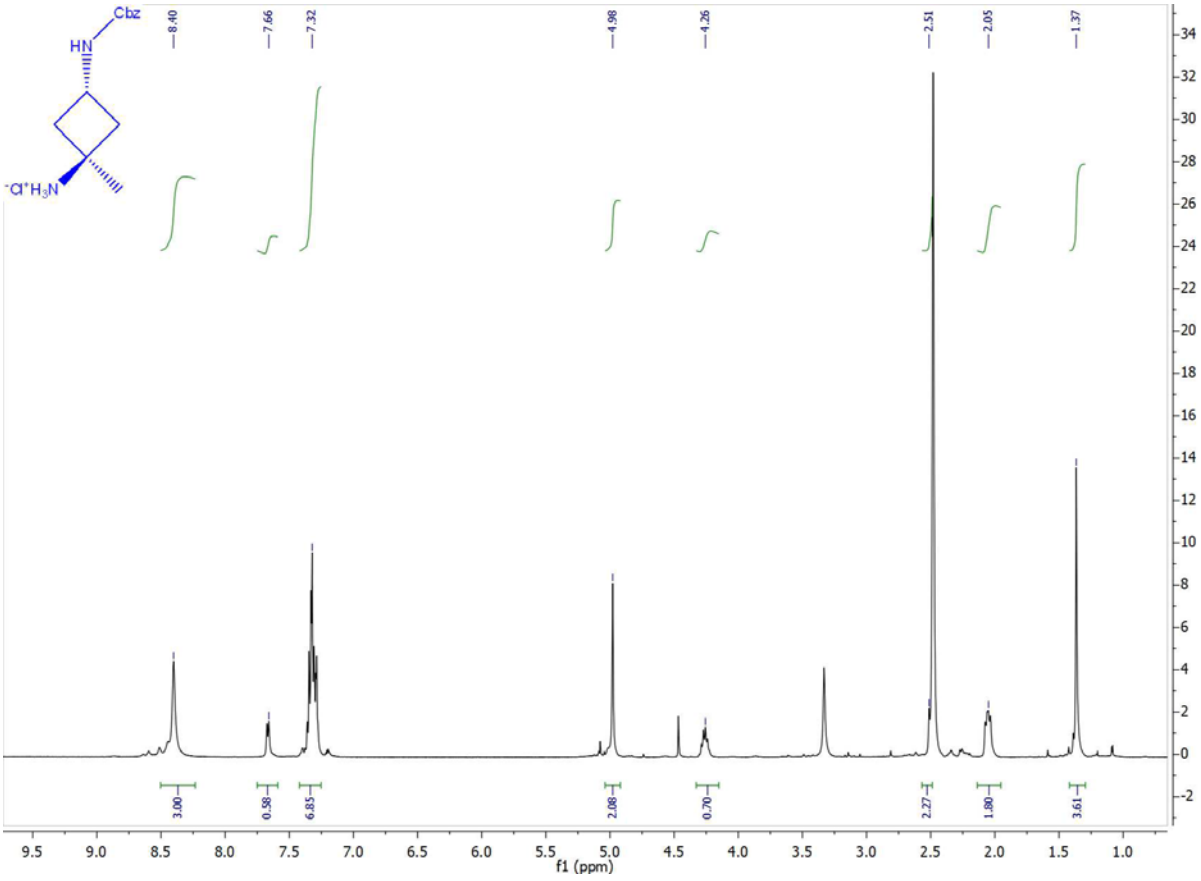
A25


NH2
HN
Boc
4.62
3.54
2.54
1.74
1.66
1.42
1.39
0.94
1.10
1.92
1.94
2.00
12.00
f1 (ppm)

A26


Cbz
HN
Cl⁻H3N
7.63
7.31
4.97
3.88
2.28
1.37
3.00
0.56
5.56
1.61
0.64
3.95
3.31
f1 (ppm)

A27


Cbz
HN
Cl⁻H₃N
8.40
7.66
7.32
4.98
4.26
2.51
2.05
1.37
3.00
0.58
6.85
2.00
0.70
2.27
1.80
3.61
f1 (ppm)