



**Kauno technologijos universitetas**  
Cheminės technologijos fakultetas



**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas**  
Farmacijos fakultetas

# **Piridin-3-karboksilatų sintezė ir struktūros tyrimas**

Baigiamasis magistro projektas

---

**Urtė Šachlevičiūtė**

Projekto autorė

**M.d. dr. Neringa Kleizienė**

Vadovė

---

**Kaunas, 2020**



**Kauno technologijos universitetas**  
Cheminės technologijos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas**  
Farmacijos fakultetas

## **Piridin-3-karboksilatų sintezė ir struktūros tyrimas**

Baigiamasis magistro projektas  
Medicininė chemija (6281CX001)

---

**Urtė Šachlevičiūtė**

Projekto autorė

**M.d. dr. Neringa Kleizienė**

Vadovė

**Doc. dr. Eglė Arbačiauskienė**

Recenzentė

---

**Kaunas, 2020**



**Kauno technologijos universitetas**

Cheminės technologijos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas**

Farmacijos fakultetas

Urtė Šachlevičiūtė

## **Piridin-3-karboksilatų sintezė ir struktūros tyrimas**

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Urtės Šachlevičiūtės, baigiamasis projektas tema „Piridin-3-karboksilatų sintezė ir struktūros tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai ir visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

Urtė Šachlevičiūtė

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Šachlevičiūtė, Urtė. Piridin-3-karboksilatų sintezė ir struktūros tyrimas. Baigiamasis magistro projektas / vadovė m.d. dr. Neringa Kleizienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų kryptių grupė): chemija, fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: piridinas, heterociklai, sintetinės aminorūgštys, chiraliniai junginiai, organinė sintezė.

Kaunas, 2020. 72 p.

### Santrauka

Piridino žiedo fragmentas yra randamas daugelio natūralių produktų, vaistų ir agrochemikalų sudėtyje. Piridino dariniai pasižymi plačiu biologinio aktyvumo spektru. Jiems būdingos antibakterinės, priešvėžinės, antioksidacinės, priešuždegiminės, antidiabetinės, vazodiliacinės ir kitos savybės.

Šio baigiamojo magistro projekto tikslas buvo atlikti naujų piridin-3-karboksilatų sintezę. Daugiapakopės sintezės metu iš komercinių chiralinių ir achiralinių *N*-apsaugotų piperidino ir pirolidino karboksirūgščių darinių buvo susintetinti acetilpiperidin- ir acetilpirolidin-1-karboksilatai, iš kurių vėliau gauti  $\beta$ -enaminonai. Vykdam  $\beta$ -enaminonų ciklizacijos reakcijas su ketoesteriais acto rūgštyje, buvo suformuotas piridino žiedas ir gauti piridin-3-karboksilatai.

Projekto metu gautų naujų junginių struktūros įrodytos remiantis šiuolaikinės spektrinės analizės duomenimis. Chirališkai specifiniu skysčių chromatografu ištyrus junginių, turinčių chiralinį centrą, enantiomerinį grynumą nustatyta, kad susidarė *R* ir *S* enantiomerų mišiniai.

Šachlevičiūtė, Urtė. Synthesis and Structure Study of Pyridine-3-carboxylate. Master's Final Degree Project / supervisor dr. Neringa Kleizienė; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian Health Science University.

Study field and area (study field group): Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: pyridine, heterocycles, synthetic amino acids, chiral compounds, organic synthesis.

Kaunas, 2020. 72 pages.

### Summary

The pyridine ring moiety can be found in many natural products, drugs and agrochemicals. Pyridine derivatives have a wide range of biological activities, including antibacterial, anticancer, antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic, vasodilatory and other properties.

The aim of this master's final degree project was to synthesize novel pyridine-3-carboxylates. During the multistage synthesis  $\beta$ -enaminones were obtained from acetylpiperidine- and acetylpyrrolidine-1-carboxylates which were synthesized from commercially available chiral and achiral *N*-protected piperidine and pyrrolidine carboxylic acid derivatives. Cyclization reactions of  $\beta$ -enaminones with ketoesters in acetic acid formed a pyridine ring to give pyridine-3-carboxylates.

The structures of the novel compounds were confirmed by spectral analysis. The determination of enantiomeric purity of chiral compounds was performed by chiral high-performance liquid chromatography. A mixture of *R* and *S* enantiomers formed during the synthesis of the target products.

## Turinys

<b>Santrumpų ir terminų sąrašas .....</b>	<b>7</b>
<b>Įvadas.....</b>	<b>10</b>
<b>1. Literatūros apžvalga .....</b>	<b>11</b>
1.1. Piridino dariniai medicininėje chemijoje.....	11
1.2. Piridino darinių biologinės savybės.....	13
1.2.1. Antimikrobinis poveikis .....	13
1.2.2. Antituberkuliozinis poveikis .....	14
1.2.3. Priešvėžinis poveikis .....	17
1.2.4. Antioksidacinis poveikis .....	22
1.2.5. Priešuždegiminis poveikis .....	23
1.2.6. Priešdiabetinis poveikis .....	25
1.2.7. Kitos savybės.....	26
<b>2. Medžiagos ir tyrimų metodai .....</b>	<b>29</b>
2.1. Tyrimų metodai ir naudota aparatūra .....	29
2.2. Junginių sintezės ir jų analizės duomenų aprašymas .....	29
2.2.1. Junginių 3a-e bendrasis sintezės aprašymas.....	29
2.2.2. Junginių 4a-e bendrasis sintezės aprašymas.....	31
2.2.3. Junginių 5-9 a-e bendrasis sintezės aprašymas .....	33
2.2.4. <i>tert</i> -Butil (3 <i>E</i> )-3-[(dimetilamino)metiliden)-4-oksopirolidin-1-karboksilatas (11) .....	45
2.2.5. Junginių 12a-e bendrasis sintezės aprašymas.....	46
<b>3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....</b>	<b>49</b>
3.1. Acetilpiperidin- ir acetilpirolidin-1-karboksilatų sintezė .....	50
3.2. $\beta$ -Enaminonų sintezė .....	51
3.3. Piridin-3-karboksilatų sintezė.....	53
3.4. 5,7-Dihidro-6 <i>H</i> -pirolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3,6-karboksilatų sintezė .....	58
3.5. Junginių enantiomerinio grynumo analizė .....	62
<b>Išvados .....</b>	<b>68</b>
<b>Literatūros sąrašas .....</b>	<b>69</b>

## Santrumpų ir terminų sąrašas

### Santrumpos:

$^1\text{H}$ BMR	protono $^1\text{H}$ branduolių magnetinis rezonansas
$^{13}\text{C}$ BMR	anglies $^{13}\text{C}$ izotopo branduolių magnetinis rezonansas
Å	angstremai
AcOH	acto rūgštis
Ac <sub>2</sub> O	acto rūgšties anhidridas
AcOK	kalio acetatas
Ar	aromatinė grupė
Boc	<i>tert</i> -butoksikarbonilo grupė
BuOH	butanolis
BMR	branduolių magnetinis rezonansas
Cbz	karboksibenzilo grupė
CDCl <sub>3</sub>	deuteriuotas chloroformas
COSY	bidimensinis koreliacinis spektras
COX	ciklooksigenazė
cPr	ciklopropilo grupė
d	dubletas
DABCO	1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktanas
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-enas
DCM	dichlormetanas
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilaminas
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridinas
DMSO	dimetilsulfoksidas
DMC	dimetilkarbonatas
DME	1,2-dimetoksietanas
DMF	dimetilformamidas
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimetilformamidas dimetilacetalis
DNR	deoksiribonukleorūgštis
Et <sub>3</sub> N	triethylaminas
EDC·HCl	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilkarbodiimido hidrochloridas
ELSD	garinantis šviesos sklaidos detektorius
ESI <sup>+</sup>	elektropurkštuvinė jonizacija (teigiama)
Et	etilgrupė
EtOAc	etilacetatas
EtOH	etanolis
FT-IR	Furjė transformacinė infraraudonoji spektroskopija
g	gramas
GABA	γ-aminosviesto rūgštis
Heks	<i>n</i> -heksanas
HPLC	efektyvioji skysčių chromatografija
HRMS	aukštos rezoliucijos masių spektroskopija
Hz	hercas
IC <sub>50</sub>	pusė maksimalios slopinamosios koncentracijos

iPr	izopropilo grupė
iPrOH	izopropanolis
IR	infraraudonoji spektroskopija
<i>J</i>	protonų tarpsukininės sąveikos konstanta
kamb. t.	kambario temperatūra
m	multipletas
m-CPBA	meta-chloroperoksibenzoinė rūgštis
MB	mikrobangos
mg	miligramas
Me	metilgrupė
MeOH	metanolis
MHz	megahercas
MIC	minimali slopinamoji koncentracija
min.	minutė
ml	mililitras
mln. d.	milijoninės dalys
mmol	milimolis
MS	masių spektrometrija
m/z	masės ir molekulinės krūvio santykis
NAD	nikotinamido adenino dinukleotidas
NADP	nikotinamido adenino dinukleotido fosfatas
NaOEt	natrio etoksidas
NIS	<i>N</i> -jodosukcinimidas
NaOMe	natrio metoksidas
NBS	<i>N</i> -bromosukcinimidas
NH <sub>4</sub> OAc	amonio acetatas
NVNU	nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
PPA	polifosforo rūgštis
Pip	piperidino fragmentas
Pir	piridino fragmentas
Pirol	pirolidino fragmentas
PyBOP	benzotriazol-1-il-oksitripirolidino fosfonio heksafluorofosfatas
Pr	propilo grupė
PTSA	p-toluensulfoninė rūgštis
q	kvadrupletas
s	singletas
SAR	struktūros aktyvumo ryšys
t	tripletas
TFA	trifluoroacto rūgštis
Tf <sub>2</sub> O	trifluorometansulfonio anhidridas
THF	tetrahidrofuranas
T <sub>lyd</sub>	lydimosi temperatūra
TMS	tetrametilsilanas
T <sub>3</sub> P	propanfosfonio rūgšties anhidridas
UV	ultravioletiniai spinduliai



val.	valanda
vir. t.	virimo temperatūra
W	vatas
v	bangų skaičius, atvirkštiniais centimetrais
$\delta$	cheminis poslinkis mln. d.

## Įvadas

Užduotis, kaip sukurti saugų ir veiksmingą vaistą, išlieka aktuali jau daugybę metų. Sparčiai besivystant mokslui, vis geriau suprantamos žmogaus ligos molekuliniam lygmenyje, atrandami nauji vaistų taikiniai. Paprastai vienas iš pirmųjų vaistų atradimo žingsnių yra išbandyti didelį kiekį įvairių junginių, siekiant nustatyti, ar jie sukelia reikiamą biocheminį ar ląstelinį poveikį. Todėl ypač svarbus tampa naujų organinių junginių bibliotekų kūrimas.

Daugelio biologiškai aktyvių molekulių struktūros dalis yra heterocikliniai fragmentai. Ypač didelio susidomėjimo sulaukia azoto atomą turinčios molekulės, kaip, pavyzdžiui, piridinas ir jo dariniai [1]. Piridinas naudojamas kaip cheminių ir farmacinių medžiagų pirmtakas, taip pat kaip svarbus tirpiklis ir reagentas. Piridino motyvas randamas daugelio natūralių ir sintetinių, mediciniškai svarbių junginių bei agrochemikalų sudėtyje [2]. Nustatyta, kad piridino dariniai pasižymi plačiu farmakologinių savybių spektru. Jiems būdingos antibakterinės, priešvėžinės, antioksidacinės, priešuždegiminės, antidiabetinės, vazodiliacinės ir kitos savybės [3]. Dėl šių junginių aktualumo bei įvairiapusiško taikymo, piridino darinių sintezės, struktūros, savybių tyrimai išlieka svarbia medicininės chemijos sritimi.

**Darbo tikslas** – atlikti naujų piridin-3-karboksilatų sintezę ir struktūros tyrimus.

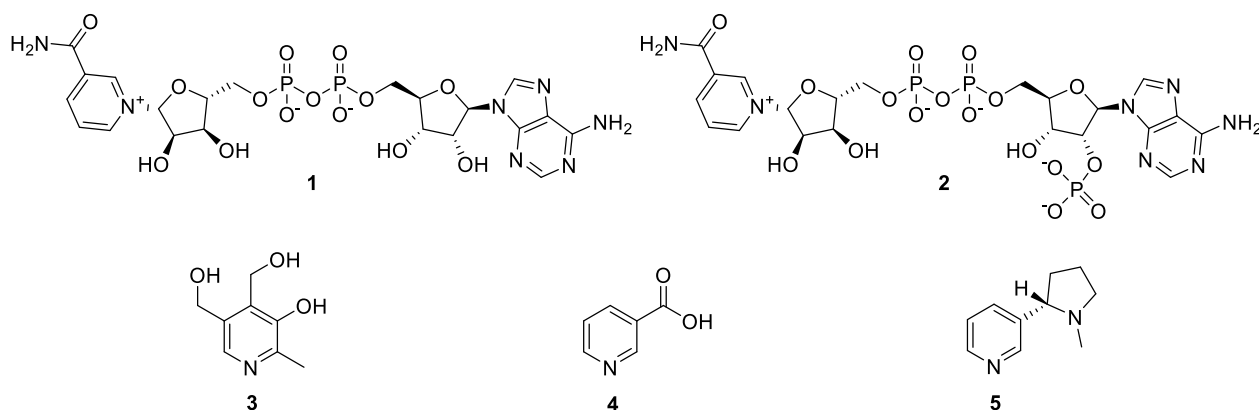
### Darbo uždaviniai:

1. apžvelgti piridino darinių farmakologinį pritaikymą neseniai paskelbtuose literatūros šaltiniuose;
2. iš chiralinių ir achiralinių aminorūgščių darinių susintetinti acetilpiperidin- ir acetilpirolidin-1-karboksilatus;
3. vykdant acetilpiperidin- ir acetilpirolidin-1-karboksilatų reakciją su *N,N*-dimetilformamido dimetilacetaliu gauti  $\beta$ -enaminonus;
4. atlikti  $\beta$ -enaminonų ciklizacijos reakcijas su ketoesteriais ir gauti naujus pakeistus piridin-3-karboksilatus;
5. įrodyti susintetintų junginių struktūras ir nustatyti enantiomerinį grynumą.

## 1. Literatūros apžvalga

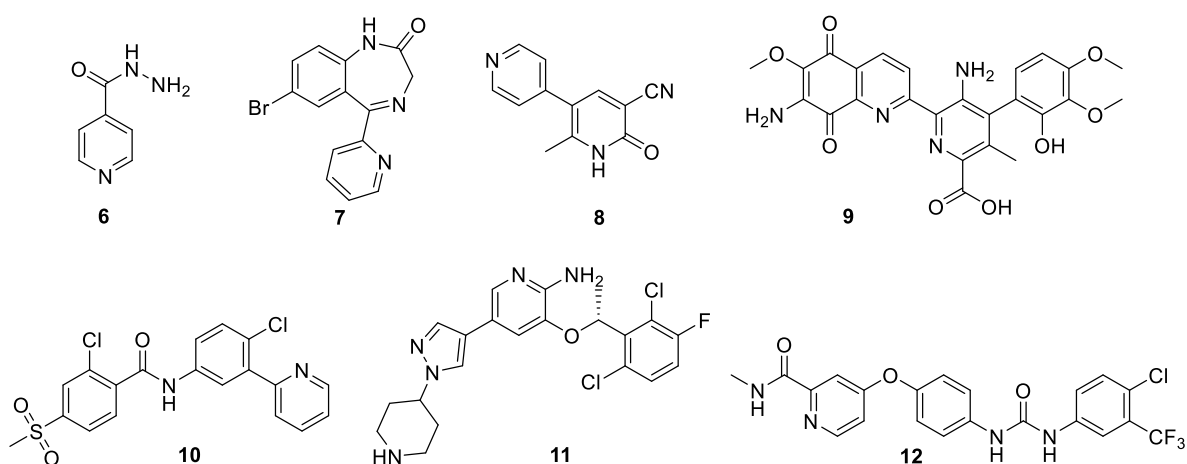
### 1.1. Piridino dariniai medicininėje chemijoje

Azoto heterociklai yra vieni reikšmingiausių farmacinių medžiagų struktūrinių komponentų, kurių struktūros ypatybės lemia šių junginių platų biologinių savybių spektrą. Piridinas yra antrasis dažniausiai naudojamas azoto heterociklą turintis fragmentas tarp visų JAV maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtintų vaistų [1]. Piridino žiedas plačiai randamas natūraliuose produktuose, tokiuose kaip oksidacijos – redukcijos procesuose dalyvaujantys kofermentai NAD **1** ir NADP **2**, vitaminas B<sub>6</sub> **3**, kuris būtinas normaliai aminorūgščių apykaitai organizme, vitaminas B<sub>3</sub> **4**, dar žinomas kaip nikotino rūgštis ir jos dariniai, kurie pasižymi priešūždegiminėmis, priešvėžinėmis savybėmis ar alkaloidų nikotino **5** sudėtį (1.1. pav.) [4].



1.1. pav. Natūralūs piridino dariniai

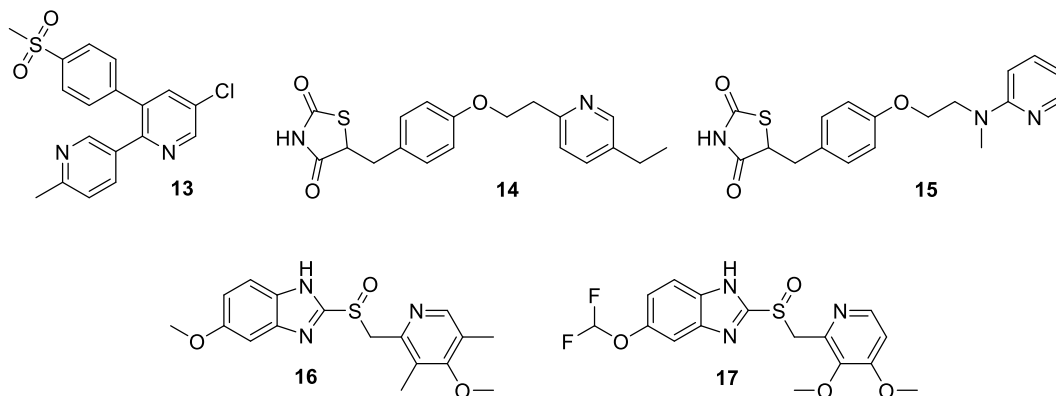
Piridino fragmentas įeina į vaistinių preparatų, tokių kaip prieštuberkuliozinio vaisto izoniazido **6**, ramiamosios medžiagos bromazepamo **7**, milrinono **8**, kuris vartojamas pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, antibiotiko streptonigrino **9** bei priešvėžinių vaistų vismodegibo **10**, krizotinibo **11**, sorafenibo **12** sudėtį (1.2. pav.) [5].



1.2. pav. Piridino žiedo fragmentą turintys vaistiniai preparatai

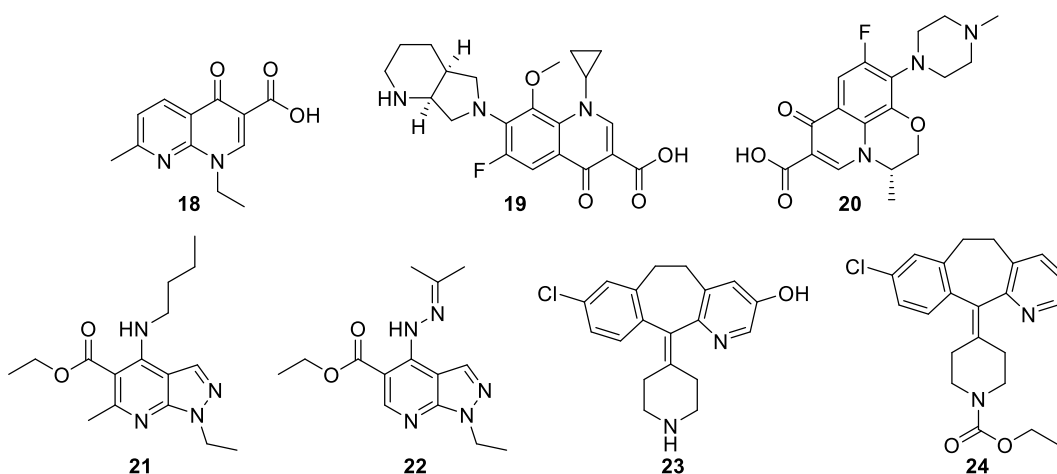
Etorikoksibas **13** yra naujos kartos NVNU, turintis piridino fragmentą. Jis rodo 160 kartų didesnę selektyvumą COX-2, lyginant su COX-1, todėl tikimasi, kad jis neturės ilgalaikio šalutinio poveikio (pvz.: skrandžio opų, būdingų neselektyviems COX inhibitoriams) [5]. Pioglitazonas **14** ir

rosiglitazonas **15** vartojami II tipo diabetui gydyti. Viena iš top-parduodamų vaistų klasių savo sudėtyje turinti piridino fragmentą, yra protonų siurblio inhibitoriai, įskaitant tokius vaistus kaip omeprazolis **16**, pantoprazolis **17** ir kiti (1.3. pav.) [5].



1.3. pav. Piridino žiedo fragmentą turintys vaistiniai preparatai

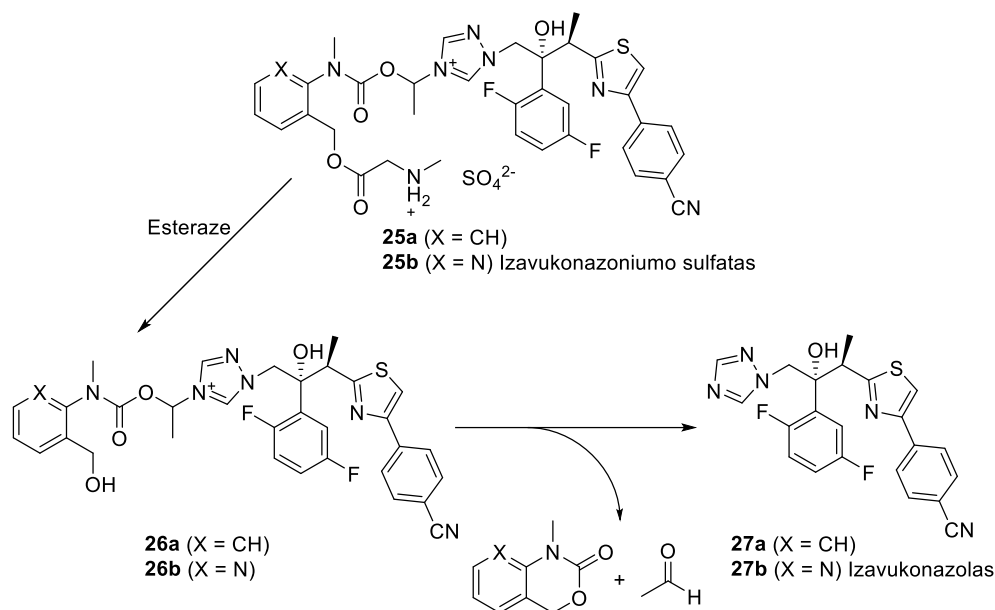
Kaip vaistų komponentai svarbūs ir kondensuoti piridino dariniai, tarp jų chinolino, chinolo, naftiridino, pirazolopiridinų ir kiti dariniai. Nalidiksinė rūgštis **18**, moksifloksacinas **19** ir levofloksacinas **20** priklauso antibakterinių vaistų grupei [5]. Trakazolatas **21** ir etazolatas **22** patvirtinti nerimo sutrikimams, susijusiems su GABA sukeltu neuronų slopinimu, gydyti [6]. Desloratadinas **23** ir loratadinas **24** – antihistamininiai vaistai, naudojami alergijoms gydyti (1.4. pav.) [5].



1.4. pav. Kondensuoti piridino žiedo fragmentą turintys vaistiniai preparatai

Piridino struktūra dažnai naudojama vaistuose dėl tokių savybių kaip baziškumas, tirpumas vandenyje, cheminis stabilumas, gebėjimo sudaryti vandenilinius ryšius ir mažo molekulos dydžio [7]. Medicininėje chemijoje dalis vaisto kandidato pakeičiama kitomis funkcinėmis grupėmis, siekiant pagerinti vaisto efektyvumą, stabilumą, absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą, ekskreciją [8]. Kadangi piridino žiedas gali būti kaip aminių, amidų, azotą turinčių heterociklų, benzeno žiedo bioizosteras, jis svarbus pakeičiant šiuos fragmentus kuriant vaistus. Pavyzdžiui vandenyje tirpus provaistas, priešgrybeliniu poveikiu pasižymintis, izavukonazoniumo sulfatas **25b** [9]. Provaistas **25b** hidrolizuojamas esterazės ir susidaro tarpinis provaistas **26b**. Tarpinis junginys **26b** fiziologinėmis sąlygomis gali savaime išskirti vaistą izavukonazolą **27b**. Provaistas **25b**, turintis piridino žiedą,

pasižymi geru tirpumu vandenyje (>100 mg/ml), palyginti su provaistu **25a**, kuriame nėra piridino fragmento (>10mg/ml) (1.5. pav.).



**1.5. pav.** Izavukonazoniumo sulfatas – vandenyje tirpus provaistas, turintis piridino žiedą

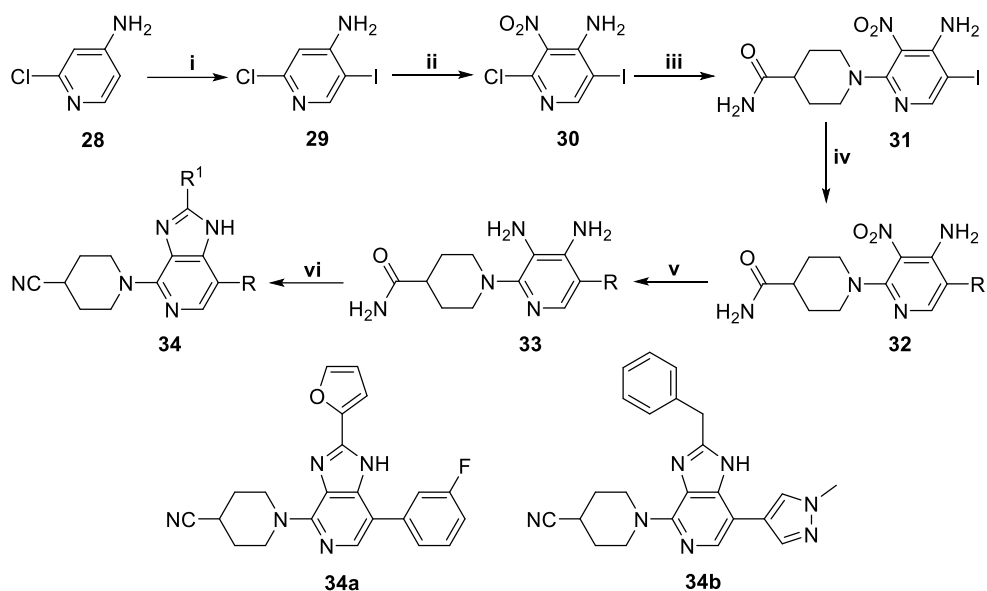
Jau eilę metų mokslininkų atliekami piridino žiedo fragmentą turinčių darinių sintezės, farmakologinių savybių tyrimai parodė, kad šiems junginiams būdingos antibakterinės, priešvėžinės, antioksidacinės, priešušdegiminės, antidiabetinės, vazodiliacinės ir kitos savybės [3]. Tarp šių junginių pastebima fermentų inhibitorių, centrinę nervų sistemą veikiančių darinių.

## 1.2. Piridino darinių biologinės savybės

### 1.2.1. Antimikrobinis poveikis

Bakterijų ir grybelių sukeltos infekcijos išlieka vienu iš pagrindinių nerimą keliančių sveikatos klausimų visame pasaulyje. Per pastaruosius kelerius metus atsirado daugybė mikroorganizmų padermių, atsparių anksčiau naudotiems chemoterapiniams vaistams. Meticilinui atsparus *Staphylococcus aureus* (MRSA) ar vankomicinui atsparus *Enterococcus faecalis* (VRE) hospitalizacijos metu sukelia rimtų problemų [10]. Grybelinės infekcijos, tokios kaip kandidozė, kriptokozė, aspergiliozė, žymiai padažnėjo dėl atsparumo šiuo metu plačiai naudojamiems priešgrybeliniams azolams [11]. Todėl didėja poreikis kurti ir sintetinti naujus antimikrobinis vaistus, turinčius naują veikimo mechanizmą, platų veikimo spektrą.

G. Jose'as ir kiti [11] susintetino naujus imidazo[4,5-*c*]piridino darinius ir ištyrė antimikrobinį aktyvumą *in vitro* prieš įvairias gramteigiamas, gramneigiamas bakterijas ir grybelius. Tirti junginiai pasižymėjo geromis antimikrobinėmis savybėmis, lyginant su streptomycinu ir flukonazolu. Nustatyta, kad junginys **34a** turi reikšmingą antibakterinį poveikį prieš *E. coli* ( $IC_{50} = 74,48 \mu\text{g/ml}$ ), bei priešgrybelinį aktyvumą prieš *C. cerevisiae* ( $IC_{50} = 98,8 \mu\text{g/ml}$ ). Junginys **34b** pasižymi geru priešgrybeliniu poveikiu prieš *C. albicans* ( $IC_{50} = 73,7 \mu\text{g/ml}$ ). Molekulinio dokimimo tyrimai parodė, kad įvedant halogenų atomus į molekules, pagerinama absorbcija per burną, prasiskverbimas per odą ir padidinamas pralaidumas pro membraną.



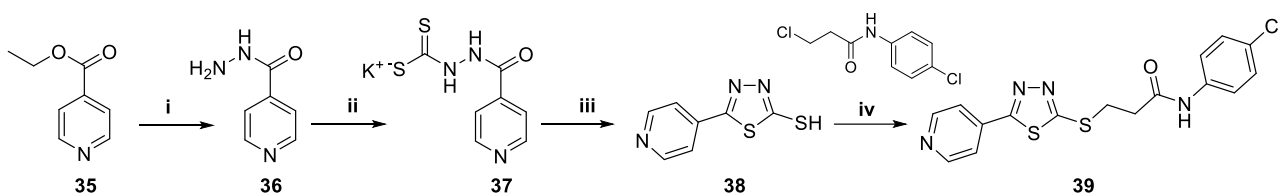
**1.1. schema.** Imidazo[4,5-*c*]piridino darinių sintezė ir aktyviausi junginiai. Reagentai ir sąlygos: i: ICl<sub>4</sub>, KOAc, AcOH, 70 °C; ii: konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rūkstanti HNO<sub>3</sub>; iii: piperidino karboksamidas, 1,4-dioksanas/H<sub>2</sub>O (7/3), 120 °C; iv: R-boro rūgštis, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, [PdCl<sub>2</sub>(dppf)]·DCM, DME/H<sub>2</sub>O (9/1), 120 °C; v: H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH/THF (7/3); vi: R<sup>1</sup>-COOH, DBU, T<sub>3</sub>P, MB, 75 W, 180 °C.

### 1.2.2. Antituberkuliozinis poveikis

Tuberkuliozė – tai viena iš labiausiai paplitusių infekcinių ligų, kurią dažniausiai sukelia bakterija *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), perduodama oro lašeliu būdu [12]. Nepaisant to, kad tuberkuliozė yra išgydoma ir jos galima išvengti, ji yra viena iš dešimties pagrindinių mirties priežasčių pasaulyje, 2018 m. duomenimis maždaug 10 mln. žmonių susirgo, 1,5 mln. žmonių mirė.

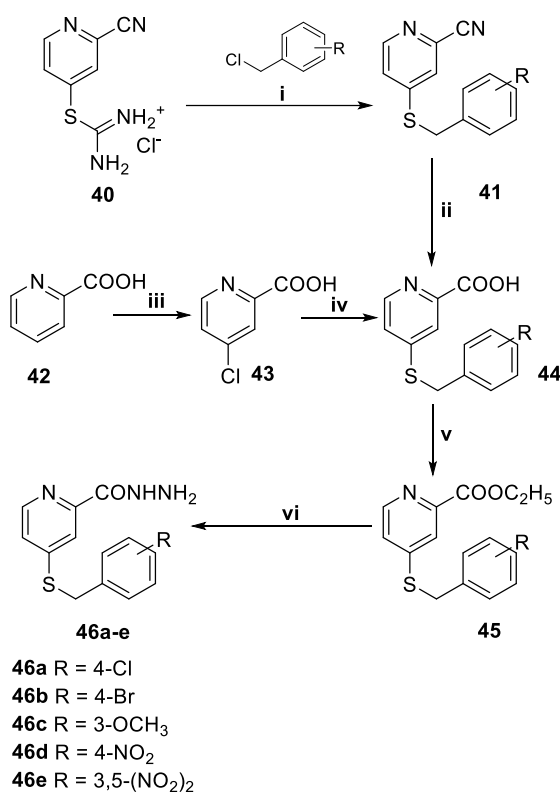
Pastaraisiais metais stebima, kad daugėja sergančiųjų daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės (angl. *multidrug-resistant tuberculosis*, *MDR-TB*) ir ypač vaistams atsparios tuberkuliozės (angl. *extensively drug resistant tuberculosis*, *XDR-TB*) atvejų [13]. Įgytas atsparumas vaistams atsiranda dėl įvairių priežasčių. Dažniausiai dėl netinkamo vaistų vartojimo, per anksti nutraukto, netinkamo tuberkuliozės gydymo ar pakartotinio užsikrėtimo, dažniausiai gydymo įstaigoje. Vaistams atsparią tuberkuliozės ligos formą sukelia bakterijos, nereaguojančios į pagrindinius pirmos eilės vaistus izoniazidą ir rifampiciną. Todėl toliau gydoma antros eilės vaistais, kurių gydymo galimybės yra ribotos, reikalingas ilgas gydymo laikas, o vaistai yra brangūs ir toksiški. Vis dažnesni vaistams atsparios tuberkuliozės atvejai kelia pavojų visame pasaulyje, todėl naujų antituberkuliozinių vaistų kūrimas ir tobulinimas yra būtinas.

N. S. Mahajan'as ir kiti [14] susintetino pakeistų piridinil-tiadiazolų seriją ir buvo ištirtas prieštuberkuliozinis aktyvumas prieš *XDR-TB* ir *MDR-TB*. SAR tyrimai atskleidė, kad padidėjus alkilo grandinės ilgiui, kai amido jungtis nepažeista, pagerėja junginių stiprumas. Chloro pakaitas fenilo žiede pagerina aktyvumą. Įvertinus susintetintus junginius paaiškėjo, kad junginys **39** pasižymi panašiu poveikiu kaip izoniazidas prieš H<sub>37</sub>Rv, tuo pačiu parodė stiprumą prieš kitus 25 štamus. Šis junginys parodė daug žadantį prieštuberkuliozinį aktyvumą prieš *XDR-TB* ir *MDR-TB*.



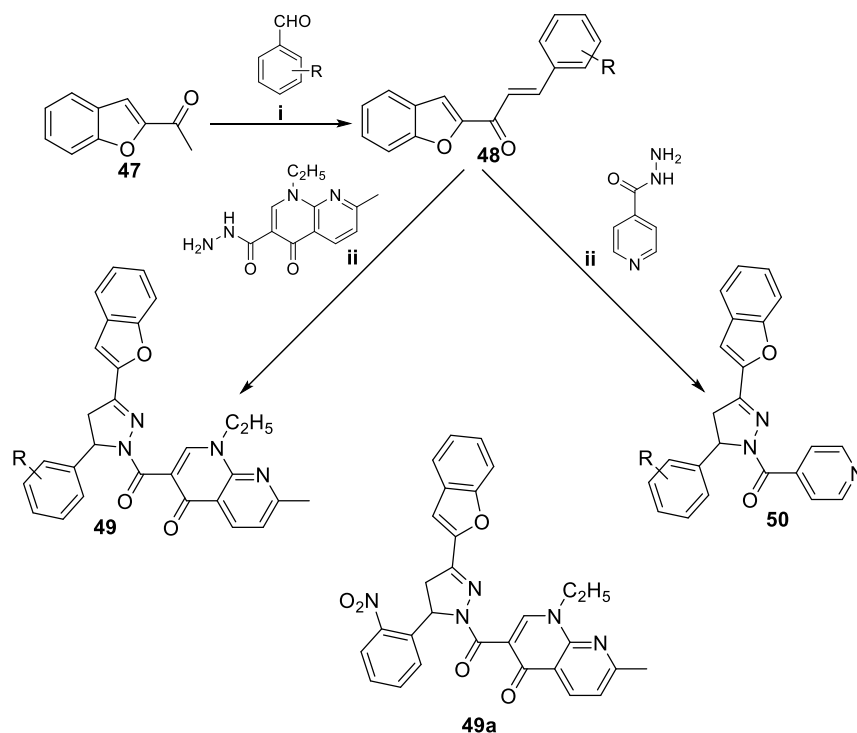
**1.2. schema.** Naujų piridinil-tiadiazolų sintezė. Reagentai ir sąlygos: i:  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH, vir. t.; ii: KOH, EtOH,  $\text{CS}_2$ ; iii:  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 0–5 °C; iv: NaOEt,  $\text{H}_2\text{O}$ , 60 °C.

P. Herzigova ir kiti [15] susintetino ir įvertino naujų 4-benzilsulfanilpiridin-2-karbohidrazidų antimikobakterinį poveikį prieš tuberkuliozės mikobakterijas, netuberkuliozines mikobakterijas ir *MDR-TB*. Junginiai **46a-e** parodė aktyvumą skirtingų *Mycobacterium tuberculosis* padermių atžvilgiu. Minimali slopinamoji koncentracija (MIC) patenka į 2–125  $\mu\text{mol/l}$  intervalą. Benzilsulfanilpiridin-2-karbohidrazidų dariniai, turintys elektronus atitraukiančius pakaitus, padidina aktyvumą. Ypač įtraukiant dvi nitrogrupes į benzilo fragmentą, susidarė patys aktyviausi junginiai.



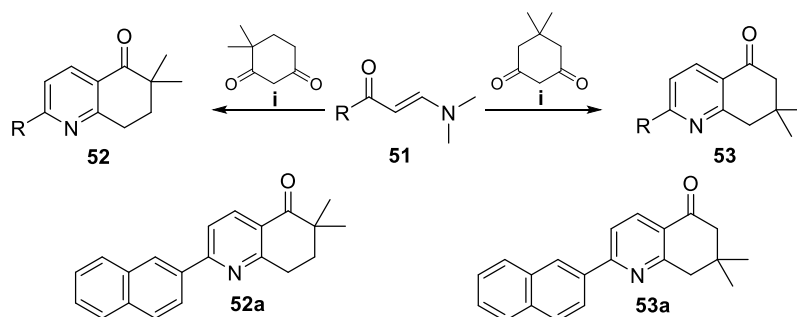
**1.3. schema.** 4-Benzilsulfanilpiridin-2-karbohidrazidų sintezė ir aktyviausi junginiai. Reagentai ir sąlygos: i: DMF, NaOMe, ii: konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; iii: (a) NaBr,  $\text{SOCl}_2$ , (b)  $\text{H}_2\text{O}$ ; iv: 2,5 mol %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , ksantfosas, DIPEA, 1,4-dioksanas; v:  $\text{SOCl}_2$ , EtOH; vi:  $\text{N}_2\text{H}_4$ , EtOH.

K. Manna'as ir kiti [16] susintetino seriją naujų 3-benzofuran-5-aryl-1-pirazolil-piridilmetanonų ir 3-benzofuran-5-aryl-1-pirazolilkarbonil-4-oksonaftiridinų ir įvertino antituberkuliozinį aktyvumą *in vitro* prieš *MDR-TB*. Nustatyta, kad stipriausiu antituberkulioziniu poveikiu prieš *MDR-TB* pasižymi junginys **49a**,  $-\text{NO}_2$  pakaitą turintis 3-benzofuran-5-aryl-1-pirazolilkarbonil-4-oksonaftiridinas (MIC = 3,6  $\mu\text{g/ml}$ ), geriau nei standartinis vaistas izoniazidas ar rifampicinas (MIC reikšmė 8,5  $\mu\text{g/ml}$  ir 4,2  $\mu\text{g/ml}$  atitinkamai).



**1.4. schema.** 3-Benzofuran-5-aryl-1-pirazolil-piridilmetanonų ir 3-benzofuran-5-aryl-1-pirazolilkarbonil-4-oksonaftiridinų sintezė ir aktyviausias junginys. Reagentai ir sąlygos: i: EtOH, KOH/NaOH, MB, 130 °C, 10–25 min.; ii: AcOH, MB, 110–120 °C, 12–15 min.

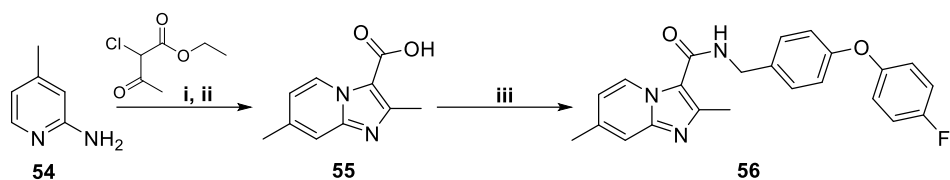
S. Kantevari'is ir kiti [17] atliko naujų pakeistų piridinų ir dihidro-6*H*-chinolin-5-onų sintezės ir biologinių savybių tyrimus. Naudojant agarą praskiedimo metodą buvo įvertintas gautų junginių aktyvumas *in vitro* prieš *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv bakterijų štamus. Nustatyta, kad tarp visų tirtų junginių, junginiams **52a** ir **53a** (MIC = 1,56 μM) būdingos stipriausios antituberkuliozinės savybės (standartas izoniazidas MIC = 0,1 μM).



**1.5. schema.** Dihidro-6*H*-chinolin-5-onų sintezė ir aktyviausi junginiai. Reagentai ir sąlygos: i: NH<sub>4</sub>OAc, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, NaI, *i*PrOH, vir. t.

G. C. Moraski'is ir kiti [18] atliko naujų imidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksamidų darinių sintezės ir antituberkuliozinių savybių tyrimus prieš *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>R bakterijų štamus. Daugumos susintetintų junginių minimali slopinamoji koncentracija yra ≤ 0,006 μM. Ištyrus junginio **56** poveikį prieš daugeliui vaistų atsparios ir ypač vaistams atsparios tuberkuliozės štamus nustatyta, kad šis junginys pasižymi 10 kartų stipresniu poveikiu (MIC < 0,03 μM) lyginant su klinikiniu kandidatu PA-824 (MIC = 0,5–0,9 μM). Šie rezultatai rodo, kad imidazopiridino fragmentą turintys karboksamidai, pasižymi stipriu antituberkulioziniu aktyvumu.





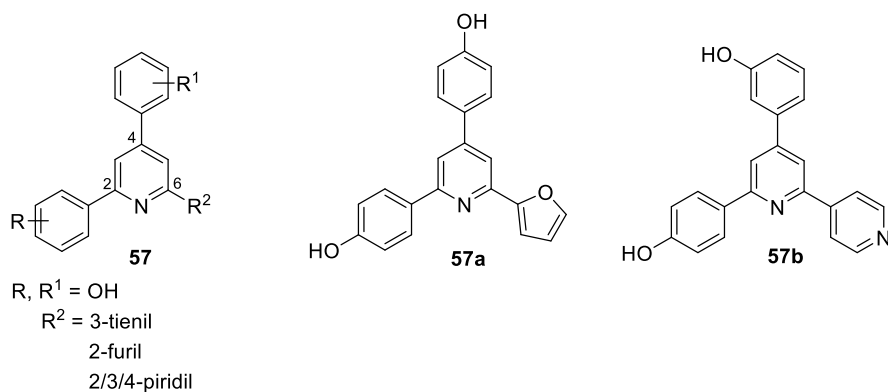
**1.6. schema.** Naujų imidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksamidų sintezė. Reagentai ir sąlygos: i: etil-2-chloroacetoacetatas, DMF, vir. t., 48 val.; ii: (a) LiOH, EtOH; (b) HCl, 56 val.; iii: EDC, DMAP, (4-(4-fluorofenoksi)benzil)aminas, AcCN, 16 val.

### 1.2.3. Priešvėžinis poveikis

Vėžys – tai bendras terminas apibūdinantis plačią ligų grupę [19]. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis vėžys yra antra pagrindinė mirties priežastis visame pasaulyje. Dėl genų pažaidų sutrinka ląstelės fiziologija ir morfologija. Šie genetinės medžiagos pokyčiai atsiranda dėl paveldimų asmens genetinių veiksnių ir išorinių veiksnių: fizikiniai kancerogenai, tokie kaip ultravioletinė ir jonizuojančioji spinduliuotė; cheminiai kancerogenai, tokie kaip asbestas, tabako dūmų komponentai, arsenas; biologiniai kancerogenai, tokie kaip tam tikrų virusų (žmogaus papilomos virusas ŽPV, hepatito B virusas, hepatito C virusas), bakterijų (*Helicobacter pylori*), parazitų infekcijos. Tokios pakitusios ląstelės nekontroliuojamai dauginasi, naikina aplinkines ląsteles ir gali išplisti į kitus organus. Pastarasis procesas vadinamas metastazavimu ir yra pagrindinė mirties nuo vėžio priežastis.

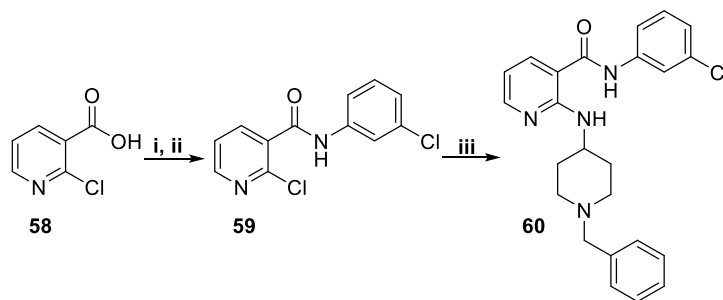
Jau daugelį dešimtmečių didelis dėmesys skiriamas naujų priešvėžinių vaistų paieškai. Yra atrasta daugybė priešvėžinių vaistų klasių, veikiančių skirtingus vaistų taikinius įvairiais veikimo mechanizmais [20]. Daugelis priešvėžinių vaistų yra citotoksiniai agentai, kurių selektyvumas vėžio ląstelėms yra mažas, todėl tokie preparatai sukelia stiprų neigiamą šalutinį poveikį (alopeciją, pykinimą, vėmimą). Be to, dauguma vaistų yra veiklūs ląstelės proliferacijos stadijoje, tačiau nedaro įtakos vėžio ląstelėms ramybės fazėje. Šiuo metu priešvėžiniai vaistai kuriami pasižymintys didesniu stiprumu ir selektyvumu, geresne farmakokinetika ir minimaliu toksiškumu. Yra žinoma, kad piridino žiedo fragmentą, turintys junginiai pasižymi priešvėžiniu aktyvumu, nes veikia įvairius molekulinis taikinius, tarp jų DNR topoizomerazės, nuo ciklino priklausančias kinazes (CDK), aurora A, B, C kinazes, cMet kinazes ir kitus.

R. Karki'is kartu su moksline grupe [21] jau keletą metų atlieka priešvėžinių agentų, kurių taikinytis topoizomerazės, sintezės ir savybių tyrimus. Serija naujų 2,4-difenoksi-6-arilpiridinių buvo susintetinta, iširta jų topoizomerazės I ir II slopinanti veikla ir citotoksiškumas prieš žmogaus vėžio ląstelių linijas. Dauguma tirtųjų junginių pasižymėjo reikšmingu antiproliferaciniu poveikiu prieš kolorektalinės adenokarcinomos (HCT15) ir mieloidinės leukemijos (K562) žmogaus vėžio ląstelių linijas bei stipriu topoizomerazę II slopinančiu poveikiu, panašiu ar stipresniu nei etopozidas. Junginys **57a** yra pats stipriausias topoizomerazės II inhibitorius esant mažai koncentracijai (20  $\mu\text{mol}$ ). Tarp tirtųjų junginių, junginys **57b** rodė stipriausią topoizomerazės II slopinantį aktyvumą (98,2 % esant 100  $\mu\text{mol}$  koncentracijai). Be to šis junginys buvo stipriausias citotoksinis agentas prieš HCT15, turintis  $\text{IC}_{50} = 0,08 \mu\text{M}$ . SAR tyrimai parodė, kad 2,4-difenilo žiedai su hidroksilo grupe *o*-, *m*-, *p*-padėtyse pasižymi stipriausiu tipoizomerazę II slopinančiu poveikiu. SAR tyrimai parodė, kad įvedus hidroksilo radikalą, padidėja topoizomerazės II slopinamasis aktyvumas, o padidinus hidroksilo grupių skaičių dar labiau sustiprinamas šis aktyvumas.



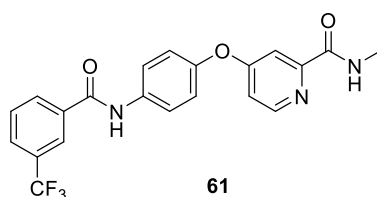
### 1.6. pav. Topoizomerazės II inhibitoriai – 2,4-difenoksi-6-arilpiridinai

Antiangiogenezė laikoma veiksminga vėžio gydymo strategija, o kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF) užima pagrindinį vaidmenį reguliuojant angiogenezę ir kraujagyslių genezę. H. E. Choi'is ir kiti [22] susintetino penkis naujus nikotinamido darinius, kurie struktūriškai imituoja tirozinkinazės receptoriaus inhibitorių sutinibą, ir įvertino jų antiangiogeninį poveikį. Nustatyta, kad 2-(1-benzilpiperidin-4-il)amino-*N*-(3-chlorofenil)nikotinamidas (BRN-103) **60** stipriausiai slopina VEGF sukeltos žmogaus bambos venos endotelių ląstelių (HUVEC) migraciją, proliferaciją ir į kapiliarus panašių vamzdelių susidarymą.



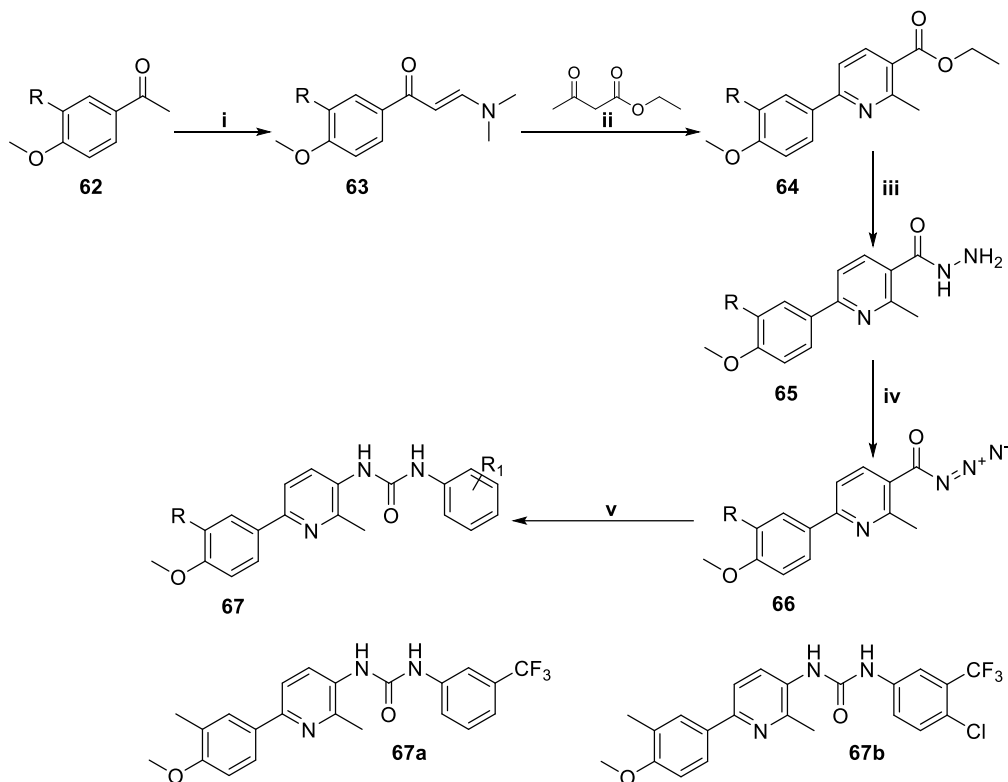
**1.7. schema.** 2-(1-Benzilpiperidin-4-il)amino-*N*-(3-chlorofenil)nikotinamido (BRN-103) sintezė. Reagentai ir sąlygos: i:  $SOCl_2$ , DMC, vir. t., 2 val.; ii:  $Et_3N$ , DMC, 3-chloroanilinas, vir. t., 4 val.; iii: 4-amino-1-benzilpiperidinas,  $K_2CO_3$ , ksilenas, 130 °C, 24 val.

Z. X. Cao tyrime [23] buvo sukurtas naujas kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptoriaus (VEGFR) inhibitorius *N*-metil-4-(4-(3-(trifluorometil)banzamido)fenoksi) pikolinamidas (SKLB610) **61**, kuris slopina žmogaus naviko angiogenezę. SKLB610 slopina su angiogeneze susijusią tirozino kinazę VEGFR2, fibroblastų augimo faktoriaus receptorių (FGFR2) ir trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptorių (PDGFR) atitinkamai 97 %, 65 %, 55 % esant 10  $\mu M$  koncentracijai. SKLB610 pasižymi antiproliferaciniu poveikiu prieš žmogaus gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio (HCT-116) ir nesmulkią ląstelinio plaučių vėžio (NSCLC) ląstelių linijas.



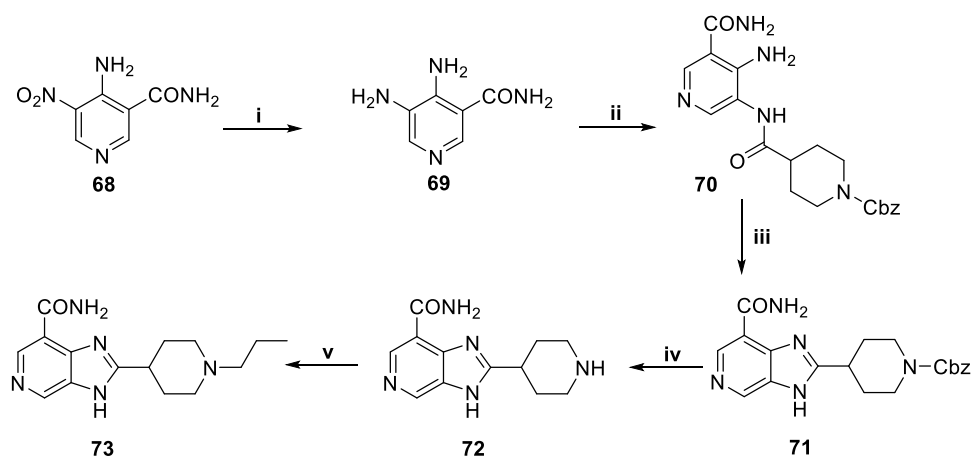
**1.7. pav.** *N*-Metil-4-(4-(3-(trifluorometil)banzamido)fenoksi) pikolinamidas (SKLB610)

M. El-Naggar'as kartu su moksline grupe [24] stengiantis sukurti veiksmingus priešvėžinius preparatus, susintetino naują piridino-karbamidų seriją. Visi nauji dariniai buvo įvertinti *in vitro* dėl jų slopinančio poveikio krūties vėžio (MCF-7) ląstelių linijos proliferacijai. Nustatyta, kad junginiai **67a** ir **67b** yra patys aktyviausi prieš MCF-7 ląsteles ( $IC_{50} = 0,22$  ir  $1,88 \mu\text{M}$  po 48 val.,  $0,11$  ir  $0,80 \mu\text{M}$  po 72 val. gydymo atitinkamai), kurių aktyvumas didesnis, palyginti su vaistu doksorubicinu ( $IC_{50} = 1,93 \mu\text{M}$ ). Taip pat *in vitro* buvo nustatyta, kad abu junginiai slopino VEGFR2, esant mikromolinėms  $IC_{50}$  vertėms  $5,0$  ir  $3,93 \mu\text{M}$  atitinkamai.



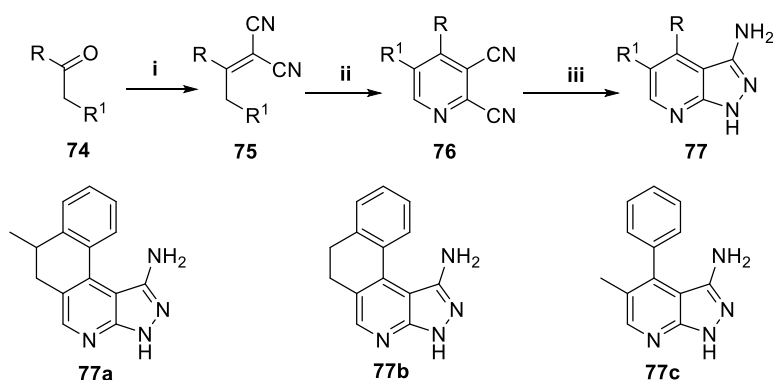
**1.8. schema.** Piridino-karbamidų sintezė ir aktyviausi junginiai. Reagentai ir sąlygos: i: DMF–DMA, ksilenas, vir. t., 7 val.; ii:  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , AcOH vir. t., 4 val.; iii: MeOH,  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , vir. t., 2 val.; iv:  $\text{NaNO}_2$ , AcOH, 2 val.; v: ksilenas, vir. t., 4 val.

Q. Zhu'as ir kiti [25] atliko imidazo[4,5-*c*]piridin-7-karboksamidų darinių, kaip potencialiai poli(ADP-ribozės)polimerazės (PARP) inhibitorių, sintezės ir biologinių savybių tyrimus. PARP inhibitoriai jautrina naviko ląsteles citotoksiniam gydymui. Nustatyta, kad junginys **73** pasižymi stipriu PARP1 fermento slopinimu, kurio  $IC_{50} = 8,6 \text{ nM}$ . Taip pat *in vitro* tyrimais buvo patikrinta, ar šie junginiai gali sustiprinti DNR pažeidžiančio priešvėžinio agento citotoksiškumą. Junginys **73** (esant  $0,5 \mu\text{M}$ ) padidino temozolomido poveikį žmogaus storosios žarnos vėžio (SW620), krūties vėžio (MDA-MB-468) ir nesmulkiąstelinio plaučių vėžio (A549) ląstelių linijose atitinkamai 3,0, 4,0 ir 7,7 karto.



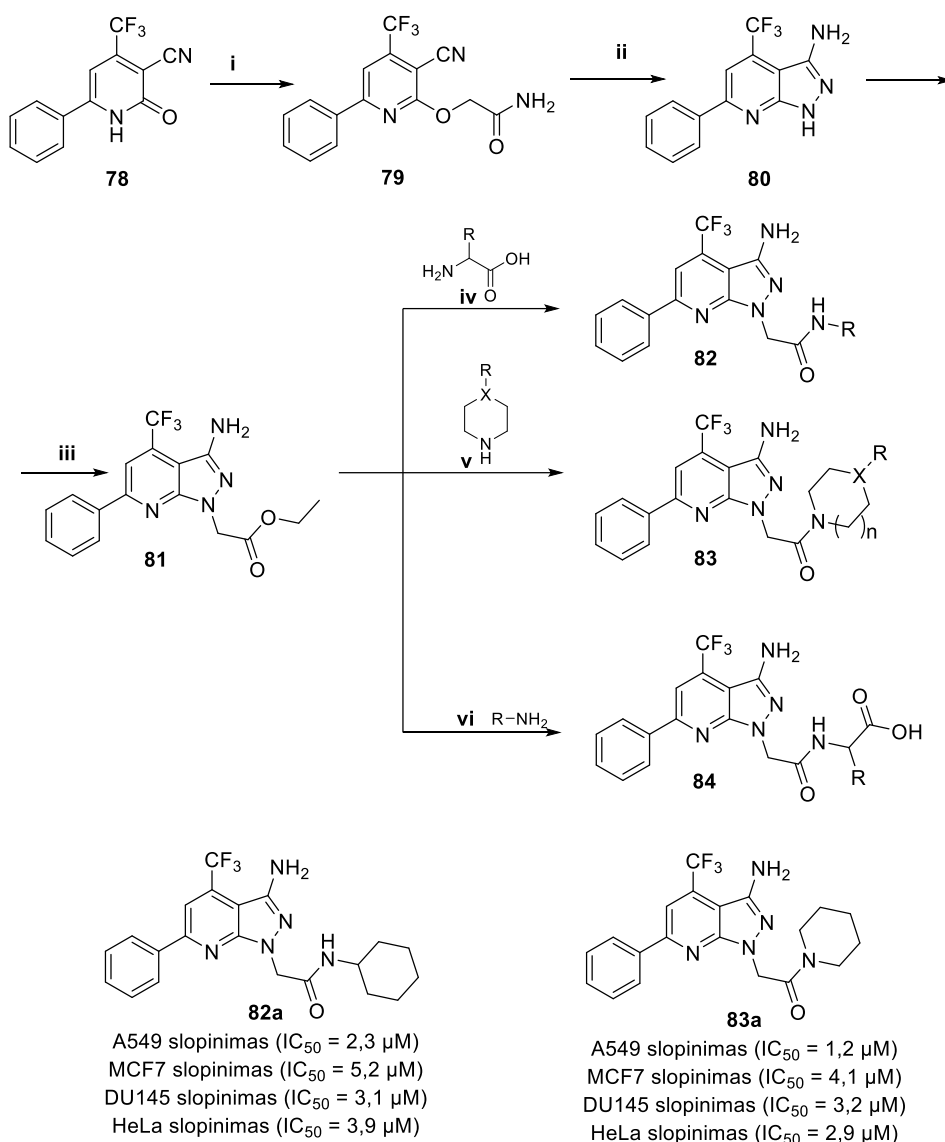
**1.9. schema.** 2-(1-Propilpiperidin-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridino-7-karboksamido sintezė. Reagentai ir sąlygos: i: Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, kamb. t., 12 val.; ii: N-Cbz-4-pipekolino rūgštis, SOCl<sub>2</sub>, piridinas, DCM, vir. t., 2 val.; iii: AcOH, 160 °C, 24 val.; iv: Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, kamb. t., 12 val.; v: aldehidas ar ketonas, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, kamb. t., 12 val..

B. Orlikova ir kiti [26] atliko naujų amino-pirazolpiridinių sintezę ir biologinio aktyvumo tyrimus. Amino-pirazolpiridiniai **77a**, **77b** ir **77c** sukėlė apoptozinę ląstelių mirtį mieloidinės leukemijos (K562) vėžio ląstelėse, kurių IC<sub>50</sub> vertės buvo atitinkamai 36,5, 27,6 ir 35,0 μM po 72 val. Be to, junginiai **77b** ir **77c** parodė selektyvų citotoksiškumą K562 ląstelėms, lyginant su sveikų donorų ląstelėmis, nes šie junginiai neturėjo įtakos periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių gyvybingumui (PBMC).



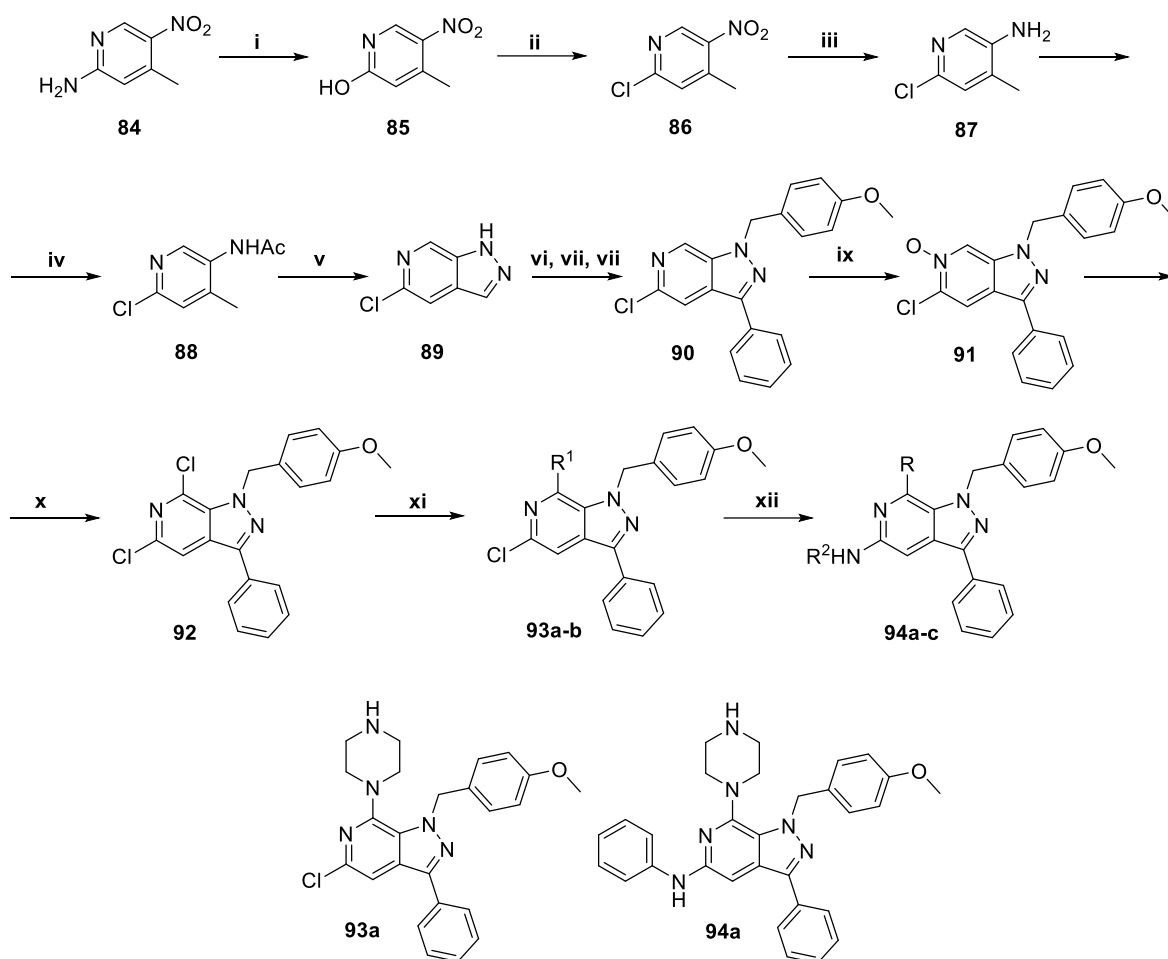
**1.10. schema.** Amino-pirazolpiridinių sintezė ir cheminės struktūros. Reagentai ir sąlygos: CH<sub>2</sub>(CN)<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>OAc, AcOH, toluenas, vir. t., 24 val.; ii: POCl<sub>3</sub>, DMF, 70–80 °C, 3 val.; iii: NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, vir. t., 2–3 val.

K. Chavva'as ir kiti [27] atliko naujų alkilamido funkcionalizuotų trifluorometil-pakeistų pirazolo[3,4-*b*]piridino darinių sintezę. Naujų darinių priešvėžinis aktyvumas buvo patikrintas *in vitro* prieš keturias vėžio ląstelių linijas: A549 (plaučių vėžys), MCF7 (krūties vėžys), DU145 (prostato vėžys) ir HeLa (gimdos kaklelio vėžys). Visi junginiai parodė citotoksiškumą esant mikromolių koncentracijai. Buvo nustatyti du aktyviausi junginiai **82a** ir **83a**, atlikti SAR tyrimai, kurie patvirtino, kad citotoksiškumą visoms keturioms vėžio ląstelių linijoms skatina pirminio amino cikloheksilo grupė arba ciklinis antrinis aminos.



**1.11. schema.** Alkilamido funkcionalizuotų trifluorometil-pakeistų pirazolo[3,4-*b*]piridino darinių sintezė ir aktyviausi junginiai. Reagentai ir sąlygos: i: 2-chloroacetamidas, NaI,  $K_2CO_3$ , acetonas, vir. t., 24 val.; ii:  $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ , 100 °C, 6 val.; iii: etil 2-bromoacetatas,  $K_2CO_3$ , NaI, acetonas, kamb. t., 24 val.; iv:  $K_2CO_3$ , DMSO, 100 °C, 10–12 val.; v:  $K_2CO_3$ , 100 °C, 10–12 val.; vi: 80–90 °C, 10–12 val.

M. Michailidou ir kiti [28] pranešė apie naujų pirazolo [3,4-*c*]piridino darinių, kaip galimų angiogenezės inhibitorių, sintezę. Įdomu tai, kad atliktuose *in vitro* tyrimuose tik 3-fenilpakeisti dariniai **93a** ir **94a-c** reikšmingai slopino endotelio ląstelių augimą ir migraciją. Tai parodė, kad 3-fenilo grupės pakaitas reikalingas antiangiogeniniam poveikiui. Aktyviausiems junginiams **93a** ir **94a**  $IC_{50}$  reikšmės citostatiniam aktyvumui atitinkamai 4,3 ir 7,2  $\mu M$ . Be to, šie dariniai *in vivo* parodė reikšmingą Lewis plaučių karcinomos augimo regresą ir sumažino naviko mikrokraujagyslių tankį be akivaizdaus šalutinio poveikio.



**1.12. schema.** Pirazolo [3,4-*c*]piridino darinių sintezė ir aktyviausi junginiai. Reagentai ir sąlygos: i: NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; ii: POCl<sub>3</sub>, 110 °C; iii: SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, konc. HCl, 55 °C; iv: Ac<sub>2</sub>O, DCM, kamb. t.; v: (a) AcOK, Ac<sub>2</sub>O, izopentilnitritas, benzenas, vir. t., (b) NH<sub>3</sub> (d.), MeOH, kamb. t.; vi: NIS, MeOH, kamb. t.; vii: (a) NaH, DMF, kamb. t.; (b) 4-metoksibenzilchloridas, DMF, kamb. t.; viii: fenilboro rūgštis, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, toluenas/EtOH/H<sub>2</sub>O (10/1/0,2), vir. t.; ix: *m*-CPBA, CHCl<sub>3</sub>, kamb. t.; x: POCl<sub>3</sub>, THF, kamb. t.; xi: piperazinas (**93a,b**) arba *N*-methylpiperazinas (**93c**), MB, 300W, 160 °C; xii: anilinas (**94a**) arba 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas (**94b,c**), X-Phos, Pd(dba)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, toluenas, vir. t.

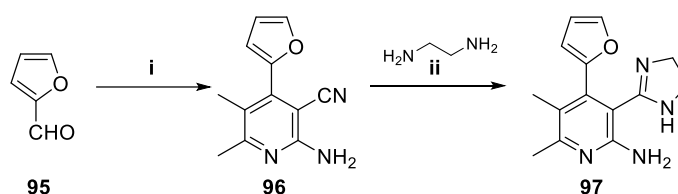
#### 1.2.4. Antioksidacinis poveikis

Deguonies molekulės elektronų struktūra yra palanki toksiškiems dalinės redukcijos produktams, kurie vadinami aktyviosiomis deguonies formomis (ROS), susidaryti [29]. Žmogaus organizme aktyvios deguonies formos susidaro nuolat kaip natūralus normalios deguonies apykaitos šalutinis produktas vykstant įvairioms biocheminėms reakcijoms ląstelėje ir vaidina svarbų fiziologinį vaidmenį [30]. Aktyvios deguonies formos yra būtinos energijai gaminti, biologiškai svarbių junginių sintezei, fagocitozei vyksti, taip pat svarbios perduodant signalus, būtinus ląstelių komunikacijai ir funkcijoms. Tačiau dėl tam tikrų vidinių (mitochondrijų kvėpavimas, peroksidacija peroksisomose, arachidono rūgšties virsmų reakcijos) ir išorinių veiksnių (ultravioletinė spinduliuotė, ozono poveikis, rūkymas), ROS kiekis gali dramatiškai padidėti. Laisvieji radikalai turi nesuporuotus elektronus, todėl jie yra reaktyvūs ir atakuoja kitas molekules. Jie veikia lipidus, baltymus, angliavandenius, fermentus, DNR ir skatina tokių biomolekulių oksidaciją, taip sukeliama oksidaciniai pažeidimai: baltymų modifikacijos, fermentų inaktyvacija, DNR grandinių nutrūkimas, bazių modifikavimas ir kiti panašūs procesai. Yra gerai žinoma, kad laisvieji radikalai, oksidacinis stresas yra siejami su

senėjimu, vėžiu, diabetu, širdies ir kraujagyslių ligomis, autoimuninėmis, neurodegeneracinėmis ir kitomis ligomis.

Daugybė mokslinių tyrimų atlikta, siekiant atrasti veiksmingų medžiagų, galinčių užkirsti kelią oksidacinių pažeidimų atsiradimui. Natūralių ir sintetinių šaltinių antioksidantai pasirodė esą labai veiksmingi kontroliuojant laisvųjų radikalų susidarymą, siekiant užkirsti kelią jų nepageidaujamam poveikiui, taip pat palaikyti organizmo antioksidacinius ir detoksikuojančius mechanizmus [31]. Literatūroje yra daugybė tyrimų apie heterociklinių junginių antioksidacinį aktyvumą, tarp jų ir piridino žiedo fragmentą turintys junginiai, kurie pasižymi daug žadančiomis antioksidacinėmis savybėmis.

M. A. Gouda'as kartu su moksline grupe [32] atliko naujų nikotinonitrilų darinių, turinčių furano fragmentą, sintezės ir antioksidacinių savybių tyrimus. Susintetintų junginių antioksidacinis aktyvumas buvo nustatytas pagal ABTS metodą, įvertinant tiriamojo junginio gebėjimą slopinti laisvuosius radikalus. Junginys **97** pasižymėjo aukščiausiu antioksidaciniu aktyvumu (90,01 %) lyginant su kontroliniu bandiniu askorbo rūgštimi (89,90 %).

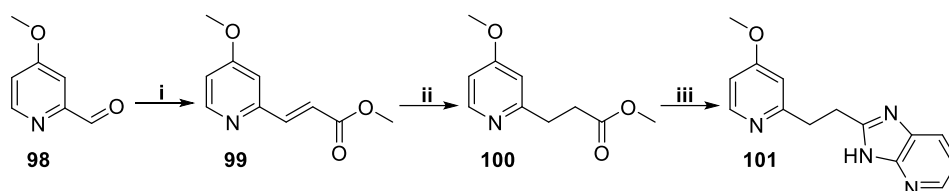


**1.13. schema.** 4,5-Dihidro-1*H*-imidazol-2-il-piridino sintezė. Reagentai ir sąlygos: i: malononitrilas, butan-2-onas,  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , EtOH, 78 °C, 12 val.; ii:  $\text{CS}_2$ , 46 °C, 6 val.

### 1.2.5. Priešuždegiminis poveikis

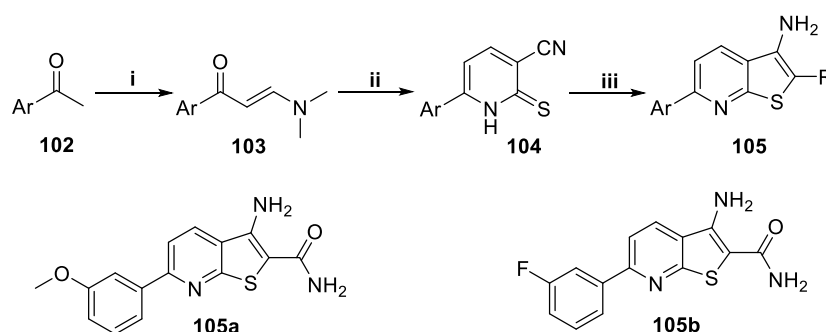
Uždegimas yra gynybinė organizmo reakcija, kurį sukelia cheminiai, fizikiniai ar biologiniai veiksniai [33]. Uždegiminis atsakas prasideda suaktyvinus imuninę sistemą. Vykstant uždegiminėms reakcijoms leukocitai, monocitai ir makrofagai išskiria įvairius uždegimo mediatorius, įskaitant priešuždegiminius citokinus, navikų nekrozės faktorius, interleukiną-1, azoto oksidą. Nuolatinis ir užsitęsęs lėtinis uždegimas padidina riziką, susijusią su tam tikrų degeneracinių ligų išsivystymu, įskaitant artritą, aterosklerozę, širdies ligas, Alzheimerio ligą, astmą, diabetą ir kitus sutrikimus. Agentai, kurie gali slopinti citokinų gamybą, gali būti naudinga terapinė strategija.

Įvairūs tyrimai parodė, kad per didelis NO kiekis siejamas su uždegiminiais procesais. Azoto oksido sintazė (NOS) yra fermentas, gaminantis azoto oksidą (II), kuris atlieka daugelį biologinių funkcijų žmogaus kūne. Viena iš indukuojamų NOS izoformų yra susijusi su imuniniu atsaku. iNOS suaktyvina priešuždegiminiai veiksniai. Tačiau per didelė iNOS ekspresija gali sukelti nepageidaujamas reakcijas, pavyzdžiui insultą. U. Gradler ir kiti [34] susintetino naujus imidazo[4,5-*b*]piridinus kaip selektyvius iNOS inhibitorius. Junginys **101** pasižymėjo dideliu selektyvumu iNOS ( $\text{pIC}_{50} = 7,09$ ), tuo tarpu nNOS  $\text{pIC}_{50} = 4,86$ , eNOS  $\text{pIC}_{50} = 3,95$ .



**1.14. schema.** Imidazo[4,5-*b*]piridino sintezė. Reagentai ir sąlygos: i: monoetilmalonato kalio druska, piridino hidrochloridas, piperidinas, piridinas, 120 °C, 2 val.; ii: H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; iii: 2,3-diaminopiridino darinys, PPA, 110–160 °C, 1–24 val.

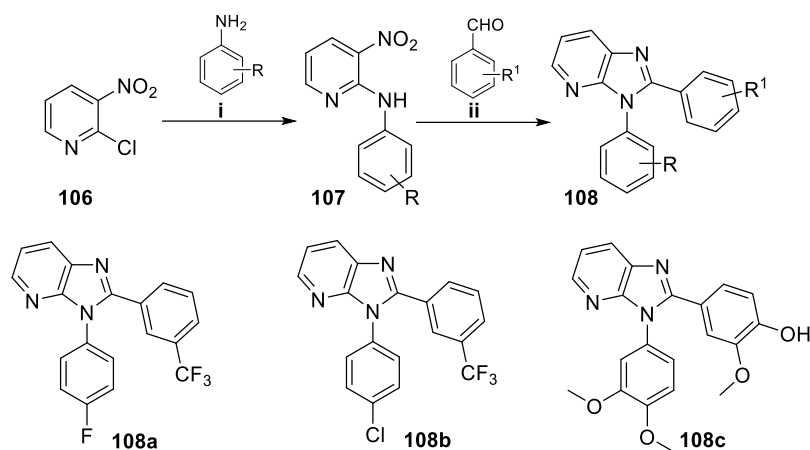
H. Liu'as ir kiti [35] atliko naujų 6-aryl-3-amino-tieno[2,3-*b*]piridinių sintezę ir įvertino priešuždegimines savybes. Junginiai **105a** ir **105b** pasižymėjo stipriausiomis NO gamybą slopinančiomis savybėmis, kurių IC<sub>50</sub> vertės buvo atitinkamai 3,30 ir 3,24 μM. Šie rezultatai leidžia manyti, kad šie 6-aryl-3-amino-tieno[2,3-*b*]piridino dariniai gali sudaryti naują priešuždegiminių medžiagų klasę, kurią reikia toliau tyrinėti.



**1.15. schema.** 6-Aril-3-amino-tieno[2,3-*b*]piridinių sintezė ir aktyviausi junginiai. Reagentai ir sąlygos: i: DMF–DMA, vir. t., 4–24 val.; ii: DABCO, cianotioacetamidas, EtOH, vir. t., 2–4 val.; iii: chloroacetamidas, KOH/DMF, kamb. t., 10–15 min., po to 85 °C, 6 val..

Ciklooksigenazė (COX) yra fermentas, dalyvaujantis formuojantis prostaglandinams, tromboksanui, prostaciklinui. Ciklooksigenazė yra uždegiminio proceso dalis. Dauguma nesteroidinių vaistų nuo uždegimo slopina abiejų izoformų COX-1 ir COX-2 aktyvumą. Daugybė šalutinių poveikių yra susiję su COX-1 slopinimu, todėl tinkami selektyvūs COX-2 inhibitoriai yra būtini. E. Marie Kirwen [36] ir kiti atliko 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridino darinių, turinčių diarilo farmakoforą, kuris yra daugelio priešuždegiminį poveikį turinčių molekulių elementas, sintezės ir biologinio aktyvumo tyrimus. Buvo įvertintas gautų junginių citotoksinis aktyvumas devynioms vėžio ląstelių linijoms ir COX slopinimas *in vitro*. Junginiai parodė vidutinį citotoksiškumą krūties vėžio (MCF-7, MDA-MB-468), mieloidinės leukemijos (K562) ir osteosarkomos (SaOS2) ląstelių. Junginiai taip pat slopina COX-1 ir COX-2 fermentus. Įdomu tai, kad junginiai **108a-c** parodė stiprų (IC<sub>50</sub> < 20 μmol/l) ir selektyvų COX-2 slopinimą.



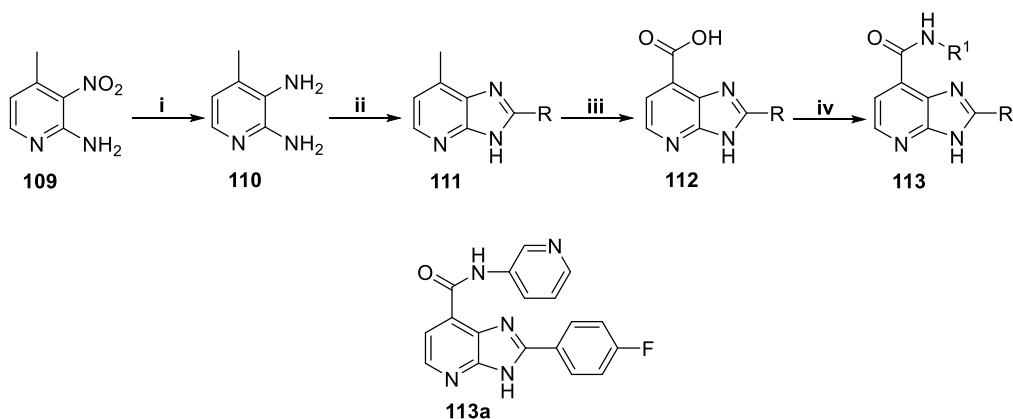


**1.16. schema.** 3*H*-Imidazo[4,5-*b*]piridino darinių sintezė ir aktyviausi junginiai. Reagentai ir sąlygos: i: DMSO, 100 °C; ii: Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, DMSO, EtOH, 100 °C.

### 1.2.6. Priešdiabetinis poveikis

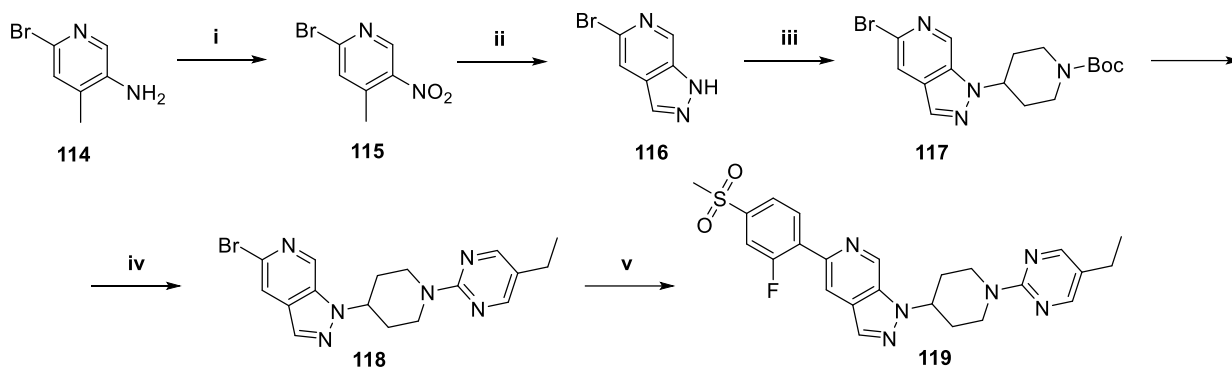
Cukrinis diabetas yra lėtinė metabolinė liga, kuri yra viena iš dažniausiai pasitaikančių neužkrečiamų ligų [37]. Pasireiškianti tada, kai kasa negamina pakankamai insulino arba kai organizmas negali efektyviai panaudoti gaminamo insulino. Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje laikui bėgant daro didelę žalą įvairioms organizmo sistemoms, ypač širdžiai, kraujagyslėms, akims, inkstams, nervams. Gydytas ankstyvose stadijose yra gana paprastas, tam reikia pakeisti gyvenimo būdą ir pradėti taikyti monoterapiją. Deja, diabetas yra progresuojanti liga ir laikui bėgant reikalinga kombinuota terapija. Pastaraisiais metais atlikti biologiniai ir farmakologiniai tyrimai parodė, kad vieni iš diabeto molekulinų taikinių gali būti gliukogeno sintazės kinazė 3 (GSK3) ar su G baltymu sujungtas receptorius GPR119.

S. C. Lee'as ir kiti [38] atliko imidazopiridino darinių, kaip naujų GSK3β inhibitorių, gydant II tipo cukrinį diabetą sintezės ir savybių tyrimus. Daugumas junginių pasižymėjo puikiu gliukogeno sintezės kinazės 3β slopinančiu poveikiu (IC<sub>50</sub> < 44 nM). Buvo atrinktas vaistas kandidatas, II tipo cukrinio diabeto gydymui, kuris pasižymi puikiu GSK3β slopinimu, farmakokinetiniu profiliu ir gliukozės kiekį pelių kraujyje mažinančiu poveikiu.



**1.17. schema.** Imidazopiridino darinių sintezė ir aktyviausias junginys. Reagentai ir sąlygos: i: Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, 5 val.; ii: R-CHO, nitrobenzenas, MB, 50 W, 200 °C, 20 min.; iii: KMnO<sub>4</sub>, NaOH, H<sub>2</sub>O, vir. t., 12 val.; iv: PyBOP, Et<sub>3</sub>N, R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>, DMF, 2–10 val.

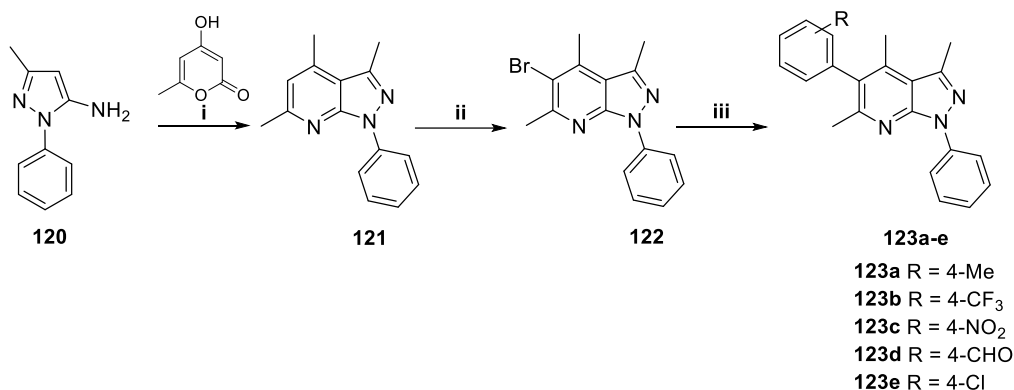
D. Matsuda'as ir kiti [39] susintetino naujus 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridino darinius kaip GPR119 receptoriaus agonistus, kurie gali būti naudojami II tipo diabeto gydymui. Naujų junginių GPR119 receptoriaus agonistų stiprumas buvo įvertintas naudojant cAMP analizę žmogaus GPR119 ląstelių linijoje. SAR tyrimai leido nustatyti pakaito, esančio pirazolopiridino 5-oje padėtyje ir piperidino *N*-pakaito poveikį agonisto potencialui ir nustatyti svarbiausią junginį **119** 4-metilsulfonyl-2-fluorofenil-5-padėtyje ir 5-etilpirimidin-2-il-1-padėtyje. Jis parodė agonistinę potenciją, kai EC<sub>50</sub> vertė siekė 4 nM. Deja, farmakokinetikos tyrimai parodė, kad šis junginys pasižymėjo prastu biologiniu prieinamumu, todėl reikalingi tolimesni struktūros optimizavimo darbai.



**1.18. schema.** GPR119 receptoriaus agonisto sintezė. Reagentai ir sąlygos: i: H<sub>2</sub>, Renejaus-Ni, THF, kamb. t.; ii: NaNO<sub>2</sub>, AcOH, kamb. t.; iii: Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *tret*-butil-4-(metilsulfonyloksi)piperidino-1-karboksilatas, DMF, 80 °C; iv: (a) HCl, MeOH, 1,4-dioksanas, kamb. t.; (b) izopropilchloroformatas, DIPEA, CHCl<sub>3</sub>, kamb. t.; v: ArB(OH)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, DMF, 100 °C.

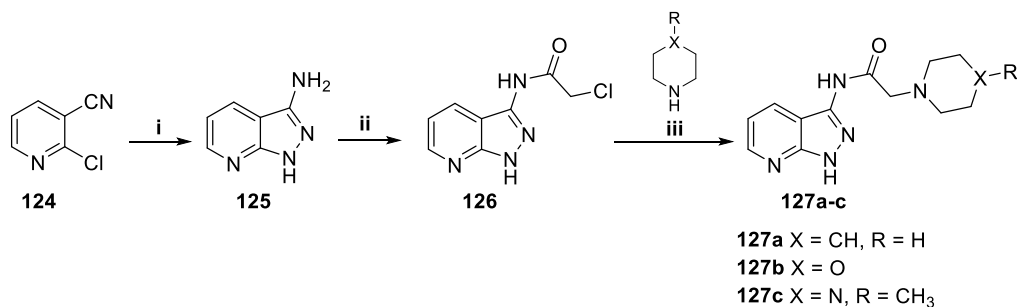
### 1.2.7. Kitos savybės

J. Jouha'as ir kiti [40] pranešė apie naujų pirazolopiridino darinių, kaip galimų neuroapsauginių agentų, sintezę. Buvo įvertintas naujų junginių **123a-e** vaidmuo MPP<sup>+</sup> sukeltose neurodegeneracijoje žmogaus neuroblastomos (SH-SY5Y) ląstelių linijoje. Įdomu tai, kad esant 5 μM koncentracijai, visi junginiai sukėlė 20 – 30 % apsaugą nuo MPP<sup>+</sup> sukulto neurotoksiškumo SH-SY5Y ląstelėse. Be to, susintetintų junginių neuroapsauginės savybės buvo patvirtintos Parkinsono ligos modelyje *in vitro*, matuojant pro- ir anti-apoptozinių baltymų lygius. Reikšmingi šių baltymų pokyčiai leidžia manyti, kad šie junginiai gali turėti reikšmingą vaidmenį ląstelių mirties mechanizmuose.



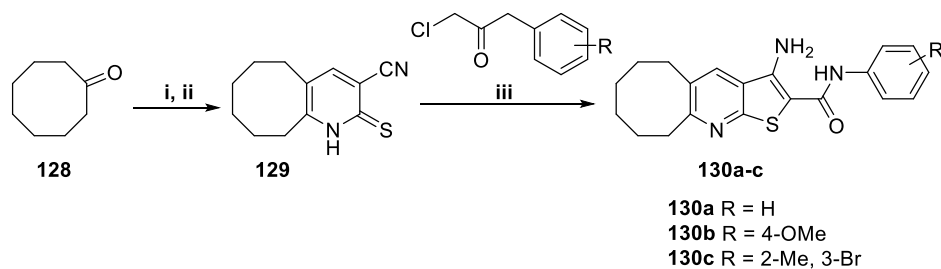
**1.19. schema.** Pirazolopiridino darinių sintezė ir aktyviausi junginiai. Reagentai ir sąlygos: i: BuOH, PTSA, MB, 180 °C, 3 val.; ii: NBS, THF, kamb. t., 3 val.; iii: ArB(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, toluenas/EtOH (2/1), 110 °C, 12 val.

T. Umar'as [41] ir kiti atliko naujų 4-pakeistų piperazin-pirazolo-piridin-3-il-acetamido analogų, kaip potencialiai galimų acetilcholinesterazės (AChE) inhibitorių ir amiloido  $\beta$  (A $\beta$ ) agregacijos inhibitorių, sintezės ir savybių tyrimus. Buvo įvertintas junginių aktyvumas *in vitro* prieš svarbius biologinius Alzheimerio ligos taikinius, įtraukiant AChE slopinimą, A $\beta$  skaidymą. Iš patikrintų junginių keli parodė geresnį aktyvumą nei standartinis vaistas donepezilis. Junginiai **127a** ir **127c** turi didelę AChE slopinančią galią (atitinkamai IC<sub>50</sub> = 4,8 nM ir IC<sub>50</sub> = 4,9 nM), donepezilio (IC<sub>50</sub> = 49 nM). *In vitro* tyrimai parodė, kad junginiai gali slopinti A $\beta$  agregaciją, didžiausias slopinimo procentas yra 81,64 %.



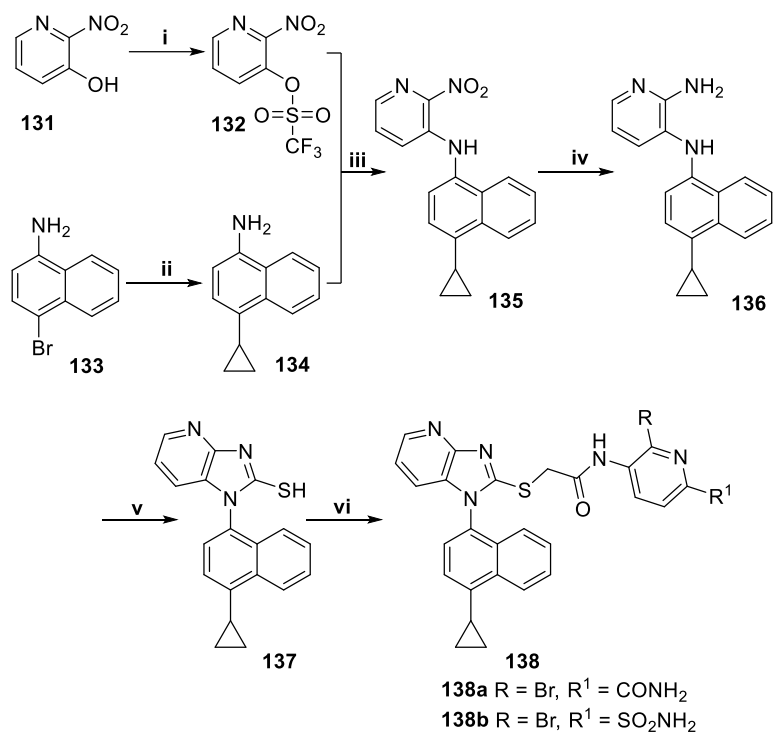
**1.20. schema.** 4-Pakeistų piperazin-pirazolo-piridin-3-il-acetamido darinių sintezė. Reagentai ir sąlygos: i: hidrazino hidratas, EtOH, 60 °C; ii: ledinė AcOH, NaOAc, chloroacetilchloridas, kamb. t.; iii: piperazino analogas, THF, 65 °C.

Trombocitų agregaciją slopinantys vaistai dažniausiai naudojami siekiant išvengti kraujo krešulių susidarymo pacientams, sergantiems ūminiu koronariniu sindromu ar tiems, kuriems gresia insultas. Tieno[3,2-*c*]piridinų klasės vaistai, iš kurių dažniausiai naudojamas klopidogrelis, yra nukreipti į P2Y<sub>12</sub> receptorius. N. K. Binsaleh'as ir kiti [42] susintetino naujus tieno[2,3-*b*]piridinus ir *in vitro* įvertino antitrombocitinį aktyvumą. Visi junginiai turi poveikį trombocitų aktyvacijai, agregacijai ir rodo sinergiją su acetilsalicilo rūgštimi. Kai kurių junginių aktyvumas didesnis nei klopidogrelio. Taigi šie junginiai yra galimi nauji P2Y<sub>12</sub> inhibitoriai, skirti pagerinti gydymą.



**1.21. schema.** Tieno[2,3-*b*]piridinų sintezė. Reagentai ir sąlygos: i: Na, etilformatas, EtOH, Et<sub>2</sub>O, 48 val.; ii: cianotioacetamidas, piperidino acetatas, H<sub>2</sub>O, vir. t., 24 val., AcOH, kamb. t., 24 val.; iii: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, vir. t., 24–48 val.

X. Li'as ir kiti [43] susintetino naujus imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il-tioacetanilidus ir įvertino antivirusinį aktyvumą. Beveik visi tirti junginiai pasižymėjo vidutiniu ar geru antivirusiniu poveikiu laukinio tipo ŽIV-1 štamui, kurių EC<sub>50</sub> vertės yra nuo 0,059 iki 1,41  $\mu$ M. Nustatyti du aktyviausi junginiai **138a** ir **138b**, kurių EC<sub>50</sub> vertės atitinkamai 0,059 ir 0,073  $\mu$ M, daug aktyvesni nei vaistas nevirapinas (EC<sub>50</sub> = 0,26  $\mu$ M) ir panašus poveikis į delavirdino (EC<sub>50</sub> = 0,038  $\mu$ M). Vienas junginys pasižymėjo ryškiu atvirkštinės transkriptazės slopinimu.



**1.22. schema.** Imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il-tioacetanilidų sintezė. Reagentai ir sąlygos: i: Tf<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DCM; ii: ciklopropilboro rūgštis, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, toluenas/H<sub>2</sub>O (25/1); iii: Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, dppf, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, toluenas, 90 °C; iv: H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH; v: 1,10-tiokarbonildiimidazolas, Et<sub>3</sub>N, THF, vir. t.; vi: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ClCH<sub>2</sub>CONHAr, acetonas.

Remiantis literatūros duomenimis galima teigti, kad piridino žiedo fragmentą turintys dariniai pasižymi plačiu biologinio/farmakologinio aktyvumo spektru. Dėl biologinio ir sintetinio šių junginių aktualumo, įvairiapusiško taikymo bei nuolatinio junginių poreikio farmacijos pramonėje, naujų piridino darinių, turinčių struktūros įvairovę, kūrimas ir sintezė yra svarbi medicininės chemijos tyrimų sritis.

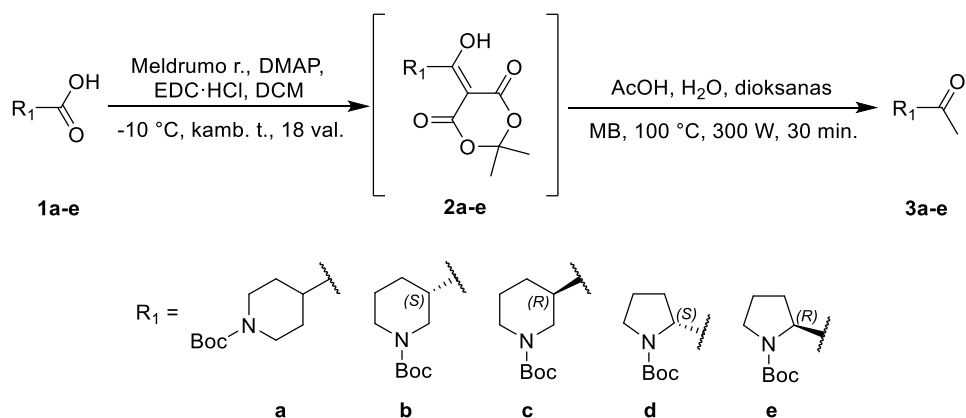
## 2. Medžiagos ir tyrimų metodai

### 2.1. Tyrimų metodai ir naudota aparatūra

Tarpinių junginių bei tikslinių produktų sintezei reikalingi pradiniai junginiai yra komerciniai (Sigma-Aldrich, Combi-bloks, Fluorochem), jiems netaikytas joks gryninimo metodas. Reakcijų eiga stebėta plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant Silica gel plokšteles (Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) ir UV lempą (254 nm). Projekto metu susintetinti junginiai gryninti sparčiosios chromatografijos metodu. Chromatografinis gryninimas atliktas su Silica Gel 60 Å (230-400 μm, Merck). Lydymosi temperatūros ( $T_{lyd}$ ) nustatytos Büchi Melting Point M-560 prietaisu ir yra nekoreguotos. IR spektrai (FT-IR,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ) užrašyti Bruker Vertex V70 spektrometru. Žemos rezoliucijos masių spektrai užrašyti Shimadzu LCMS-2020 (ESI<sup>+</sup>) prietaisu. Aukštos rezoliucijos masių spektrai užrašyti Bruker micro TOF-QIII (ESI<sup>+</sup>) masių spektrometru. Enantiomerinis grynumas tirtas Shimadzu LC-2030C prietaisu panaudojant chiralines kolonėles: CHIRAL ART Amylose-SA, CHIRAL ART Cellulose-SJ, CHIRAL ART Cellulose-SB. BMR spektrai (700 MHz <sup>1</sup>H BMR, 176 MHz <sup>13</sup>C BMR) užrašyti 700 MHz Bruker Avance III spektrometru, naudojant CDCl<sub>3</sub>. Vidinis standartas – tetrametilsilanas (TMS), cheminis poslinkis  $\delta$  išreikštas milijoninėmis dalimis (mln. d.).

### 2.2. Junginių sintezės ir jų analizės duomenų aprašymas

#### 2.2.1. Junginių 3a-e bendrasis sintezės aprašymas



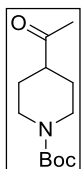
2.1. schema. Junginių 3a-e bendroji sintezė

Atitinkama *N*-apsaugota heterociklinė karboksirūgštis **1a-e** (20 mmol) ištirpinama DCM (100 ml), gautas tirpalas atšaldomas iki -10 °C temperatūros. Į atšaldytą tirpalą sudedamas DMAP (6344 mg, 52 mmol) ir Meldrumo rūgštis (3456 mg, 24 mmol). Po 10 min. į atšaldytą reakcijos mišinį porcijomis per 1 val. sudedamas EDC × HCl (4601 g, 24 mmol). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 18 val. (2.1. schema). Reakcijos baigtis tikrinama plonasluoksnės chromatografijos būdu. Reakcijai pasibaigus DCM nudistiluojuamas sumažintame slėgyje, likusi kolboje masė tirpinama EtOAc (100 ml). Reakcijos metu susidariusi netirpi urėja nufiltruojama Büchnerio piltuvu ir praplaunama EtOAc (50 ml). Filtratas ekstrahuojamas 1M KHSO<sub>4</sub> tirpalu (3 × 50 ml), sočiu NaCl (1 × 50 ml), atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiluojuamas vakuume. Gauti tarpiniai junginiai **2a-e** (išeiga 90 – 95 %) naudojami tolimesnėje sintezėje.

Atitinkamas tarpinis junginys **2a-e** (20 mmol) ištirpinamas dioksano (22 ml), vandens (1,6 ml) ir acto rūgšties (3,3 ml) mišinyje. Reakcija vykdoma mikrobangų reaktoriuje 30 min., esant 100 °C

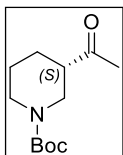
temperatūrai, 300 W spinduliuotei, 300 PSI slėgiui (2.1. schema). Reakcijos mišinys distilijuojamas gautos nuosėdos ištirpinamos EtOAc (100 ml) ir ekstrahuojama 1M NaHCO<sub>3</sub> tirpalu (1 × 50 ml), distilijuotu vandeniu (1 × 50 ml), sočiu NaCl tirpalu (1 × 50 ml), organinis sluoksniš atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistilijuojamas vakuume. Gauti junginiai **3a-e** gryninami sparčiosios chromatografijos metodu, eluentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu 1:2.

### 2.2.1.1. *tert*-Butil 4-acetilpiperidin-1-karboksilatas (**3a**)



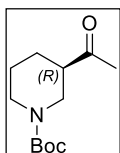
Junginys **3a** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.1.) iš **1a** (4585 mg, 20 mmol). Gautas junginys **3a** yra bespalvė derva, išeiga 4316 mg (95 %). <sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 1,43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,46 – 1,53 (m, 2H); 1,75 – 1,85 (m, 2H); 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,39 – 2,47 (m, 1H); 2,67 – 2,82 (m, 2H), 3,98 – 4,18 (m, 2H). <sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 27,5 (2×CH<sub>2</sub>); 27,9 (CH<sub>3</sub>); 28,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 43,0 (CH<sub>2</sub>); 43,6 (CH<sub>2</sub>); 49,3 (CH); 79,7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 210,2 (COCH<sub>3</sub>). MS m/z (%): 228 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2976, 2932, 2858 (CH), 1721 (C=O), 1448, 1418, 1365, 1239, 1162, 1147, 858, 759.

### 2.2.1.2. *tert*-Butil (3*S*)-3-acetilpiperidin-1-karboksilatas (**3b**)



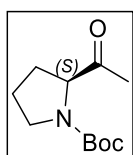
Junginys **3b** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.1.) iš **1b** (4585 mg, 20 mmol). Gautas junginys **3b** yra bespalvė derva, išeiga 4407 mg (97 %). <sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 1,43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,47 – 1,56 (m, 2H); 1,63 – 1,73 (m, 1H); 1,90 – 2,00 (m, 1H); 2,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,40 – 2,55 (m, 1H); 2,70 – 2,82 (m, 1H), 2,82 – 3,05 (m, 1H); 3,70 – 3,95 (m, 1H); 3,96 – 4,30 (m, 1H). <sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 24,5; 26,8; 28,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28,6; 43,6; 44,7; 49,1; 79,8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 209,6 (COCH<sub>3</sub>). MS m/z (%): 228 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2975, 2935, 2860 (CH), 1726 (C=O), 1466, 1418, 1364, 1239, 1162, 1147, 858, 768.

### 2.2.1.3. *tert*-Butil (3*R*)-3-acetilpiperidin-1-karboksilatas (**3c**)



Junginys **3c** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.1.) iš **1c** (4585 mg, 20 mmol). Gautas junginys **3c** yra bespalvė derva, išeiga 4316 mg (95 %). <sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 1,43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,46 – 1,57 (m, 2H); 1,62 – 1,73 (m, 1H); 1,87 – 1,99 (m, 1H); 2,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,34 – 2,57 (m, 1H); 2,70 – 2,81 (m, 1H), 2,82 – 3,10 (m, 1H); 3,71 – 3,94 (m, 1H); 3,94 – 4,27 (m, 1H). <sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 24,4; 26,8; 28,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28,6; 43,6; 44,7; 49,1; 79,8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 209,6 (COCH<sub>3</sub>). MS m/z (%): 228 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2975, 2935, 2860 (CH), 1720 (C=O), 1466, 1418, 1364, 1239, 1162, 1147, 858, 768.

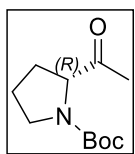
### 2.2.1.4. *tert*-Butil (2*S*)-2-acetilpiperidin-1-karboksilatas (**3d**)



Junginys **3d** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.1.) iš **1d** (4305 mg, 20 mmol). Gautas junginys **3d** yra bespalvė derva, išeiga 3837 mg (90 %). <sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>H</sub> mln. d. 1,38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 1,75 – 1,89 (m, 3H, [A, B]); 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [A]); 2,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [B]); 2,16 – 2,21 (m, 1H, [A, B]); 3,35 – 3,55 (m, 2H, [A, B]); 4,12 – 4,19 (m, 1H, [A]); 4,27 – 4,32 (m, 1H, [B]). <sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>C</sub> mln. d. 23,8 (CH<sub>2</sub>, [A]); 24,5 (CH<sub>2</sub>, [B]);

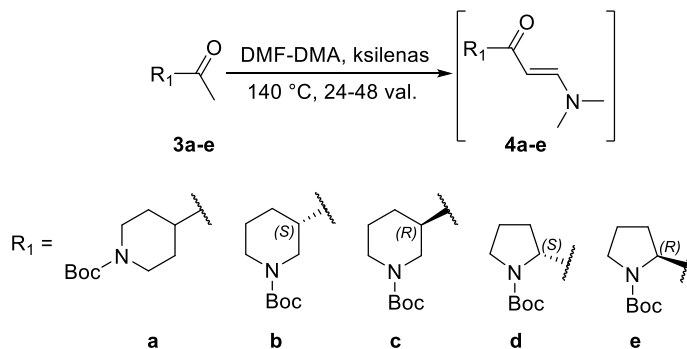
25,6 (CH<sub>3</sub>, [A]); 26,5 (CH<sub>3</sub>, [B]); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 28,8 (CH<sub>2</sub>, [B]); 29,9 (CH<sub>2</sub>, [A]); 46,7 (CH<sub>2</sub>, [A]); 46,9 (CH<sub>2</sub>, [B]); 65,2 (CH, [B]); 65,8 (CH, [A]); 79,9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 80,2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 153,9 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 208,3 (COCH<sub>3</sub>, [B]); 208,4 (COCH<sub>3</sub>, [A]). **MS** m/z (%): 214 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2982, 2933, 2880 (CH), 1680 (C=O), 1418, 1366, 1156, 1119, 915, 853, 768.

### 2.2.1.5. *tert*-Butil (2*R*)-2-acetilpirolidin-1-karboksilatas (3e)



Junginys **3e** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.1.) iš **1e** (4305 mg, 20 mmol). Gautas junginys **3e** yra bespalvė derva, išeiga 3752 mg (88 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>H</sub> mln. d. 1,39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 1,74 – 1,91 (m, 3H, [A, B]); 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [A]); 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [B]); 2,16 – 2,24 (m, 1H, [A, B]); 3,34 – 3,55 (m, 2H, [A, B]); 4,12 – 4,20 (m, 1H, [A]); 4,28 – 4,32 (m, 1H, [B]). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>C</sub> mln. d. 23,9 (CH<sub>2</sub>, [A]); 24,5 (CH<sub>2</sub>, [B]); 25,5 (CH<sub>3</sub>, [A]); 26,5 (CH<sub>3</sub>, [B]); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 28,8 (CH<sub>2</sub>, [B]); 29,9 (CH<sub>2</sub>, [A]); 46,7 (CH<sub>2</sub>, [A]); 46,9 (CH<sub>2</sub>, [B]); 65,2 (CH, [B]); 65,8 (CH, [A]); 79,9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 80,2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 153,9 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 208,3 (COCH<sub>3</sub>, [B]); 208,4 (COCH<sub>3</sub>, [A]). **MS** m/z (%): 214 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2975, 2933, 2879 (CH), 1680 (C=O), 1410, 1364, 1155, 1119, 903, 878, 772.

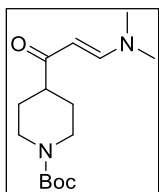
### 2.2.2. Junginių 4a-e bendrasis sintezės aprašymas



2.2. schema. Junginių 4a-e bendroji sintezė

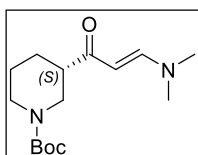
Atitinkamas junginys **3a-e** (20 mmol) ištirpinamas ksilene (6,5 ml) ir įpilamas *N,N*-dimetilformamido dimetilacetalis (13 ml, 100 mmol). Reakcija vykdoma kaitinant 140 °C temperatūroje 24–48 val. (2.2. schema). Reakcijos baigtis tikrinama plonasluoksnės chromatografijos būdu. Reakcijos mišinys distiliuojamas, gautos nuosėdos ištirpinamos EtOAc (100 ml) ir ekstrahuojama 1M KHSO<sub>4</sub> tirpalu (1 × 50 ml), sočiu NaCl tirpalu (1 × 50 ml), organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Gauti junginiai **4a-e** gryninami sparciosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant DCM:MeOH mišinį atitinkamai santykiu 100:5.

### 2.2.2.1. *tret*-Butil 4-[(2*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piperidin-1- karboksilatas (4a)



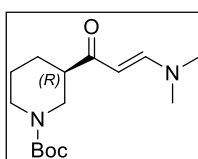
Junginys **4a** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.2.) iš **3a** (4546 mg, 20 mmol). Gautas junginys **4a** yra rudos spalvos derva, išeiga 4517mg (80 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 1,39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,50 – 1,57 (m, 2H, Pip 3,5-H); 1,63 – 1,75 (m, 2H, Pip 3,5-H); 2,28 – 2,37 (m, 1H, Pip 4-H); 2,56 – 2,72 (m, 2H, Pip 2,6-H); 2,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,89 – 4,20 (m, 2H, Pip 2,6-H); 4,98 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, CH=CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 7,53 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, CH=CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 28,4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28,7 (2×CH<sub>2</sub>, Pip 3,5-C); 37,0 (CH<sub>3</sub>); 43,2 (Pip 2,6-C); 44,0 (Pip 2,6-C); 44,8 (CH<sub>3</sub>); 47,8 (Pip 4-C); 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 93,3 (CH=CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 152,8 (CH=CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 199,1 (COCH=CH). **MS** m/z (%): 283 ([M+H]<sup>+</sup>, 95). **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2969, 2922, 2863 (CH), 1682, 1649 (C=O), 1568, 1400, 1363, 1239, 1149, 1080, 976, 948, 788.

### 2.2.2.2. *tret*-Butil (3*S*)-3-[(2*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piperidin-1- karboksilatas (4b)



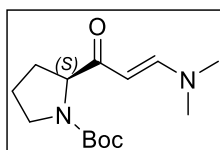
Junginys **4b** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.2.) iš **3b** (4546 mg, 20 mmol). Gautas junginys **4b** yra rudos spalvos derva, išeiga 4630 mg (82 %). **MS** m/z (%): 283 ([M+H]<sup>+</sup>, 85). **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2974, 2931, 2860 (CH), 1726, 1644 (C=O), 1574, 1474, 1400, 1363, 1300, 1238, 1173, 1155, 1133, 1099, 1050, 952, 856, 777.

### 2.2.2.3. *tret*-Butil (3*R*)-3-[(2*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piperidin-1- karboksilatas (4c)



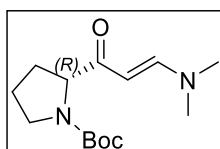
Junginys **4c** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.2.) iš **3c** (4546 mg, 20 mmol). Gautas junginys **4c** yra rudos spalvos derva, išeiga 4799 mg (85 %). **MS** m/z (%): 283 ([M+H]<sup>+</sup>, 82). **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2969, 2922, 2863 (CH), 1682, 1649 (C=O), 1568, 1400, 1363, 1239, 1149, 1080, 976, 948, 788.

### 2.2.2.4. *tret*-Butil (2*S*)-2-[(2*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]pirolidin-1- karboksilatas (4d)



Junginys **4d** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.2.) iš **3d** (4265 mg, 20 mmol). Gautas junginys **4d** yra rudos spalvos derva, išeiga 4668 mg (87 %). **MS** m/z (%): 269 ([M+H]<sup>+</sup>, 81). **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2969, 2926, 2870 (CH), 1682, 1649 (C=O), 1482, 1388, 1361, 1228, 1162, 1080, 971, 915, 890, 767.

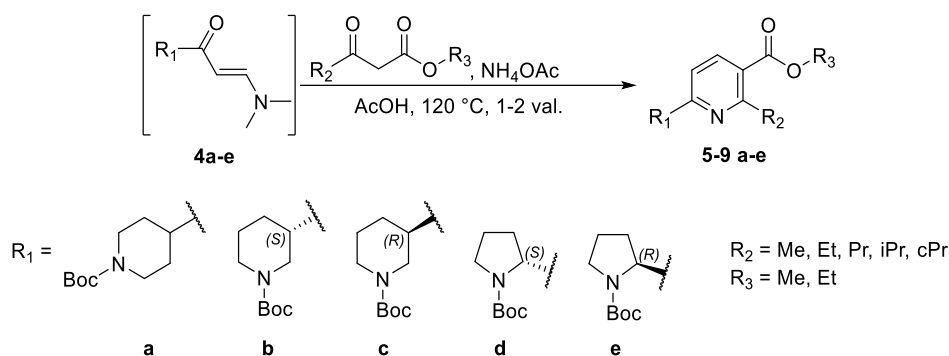
### 2.2.2.5. *tret*-Butil (2*R*)-2-[(2*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]pirolidin-1- karboksilatas (4e)



Junginys **4e** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.2.) iš **3e** (4265 mg, 20 mmol). Gautas junginys **4e** yra rudos spalvos derva, išeiga 4561 mg (85 %). **MS** m/z (%): 269 ([M+H]<sup>+</sup>, 85). **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2969, 2926, 2870 (CH), 1683, 1649 (C=O), 1464, 1377, 1361, 1214, 1162, 1080, 962, 915, 893, 767.



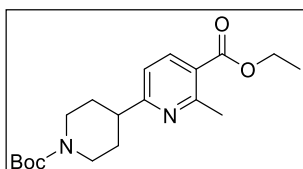
### 2.2.3. Junginių 5-9 a-e bendrasis sintezės aprašymas



#### 2.3. schema. Junginių 5-9 a-e bendroji sintezė

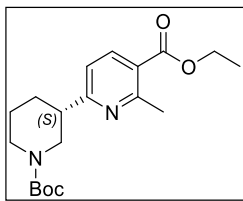
Atitinkamas tarpinis junginys **4a-e** (1mmol) ištirpinamas acto rūgštyje (1 ml), į gautą tirpalą įdedama amonio acetato (100 mg, 1,3 mmol) ir sulašinamas atitinkamas ketoesteris (1,3 mmol). Reakcija vykdoma kaitinant 120 °C temperatūroje 1–2 val. (2.3. schema). Reakcijos baigtis tikrinama plonasluoksnės chromatografijos būdu. Reakcijos mišinys distiliuojamas, gautos nuosėdos ištirpinamos EtOAc (20 ml) ir ekstrahuojama 1M NaHCO<sub>3</sub> tirpalu (1 × 20 ml), distiliuotu vandeniu (1 × 20 ml), sočiu NaCl tirpalu (1 × 20 ml), organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Gauti junginiai **5-9 a-e** gryninami sparčiosios chromatografijos metodu, eluentu naudojant DCM ar EtOAc:Heks mišinius atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:2.

#### 2.2.3.1. Etil 6-[1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-4-il]-2-metilpiridin-3-karboksilatas (**5a**)



Junginys **5a** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4a** (282 mg, 1 mmol) ir etilacetoacetatą (169 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eluentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **5a** yra bespalvė derva, išeiga 139 mg (40 %). <sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,64 – 1,72 (m, 2H, Pip 3,5-H); 1,87 – 1,92 (m, 2H, Pip 3,5-H); 2,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,80 – 2,90 (m, 3H, Pip 2,6-H ir 4-H); 4,12 – 4,32 (m, 2H, Pip 2,6-H); 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 5-H); 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 4-H). <sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,0 (CH<sub>3</sub>); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 31,6 (2×CH<sub>2</sub>, Pip 3,5-C); 44,5 (2×CH<sub>2</sub>, Pip 2,6-C); 44,8 (Pip 4-C); 61,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 117,8 (Pir 5-C); 123,5 (Pir 3-C); 139,1 (Pir 4-C); 154,9 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 159,5 (Pir 2-C); 166,7 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 167,1 (Pir 6-C). MS *m/z* (%): 349 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 349,2122; nustatyta: 349,2122. IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2976; 2932; 2855 (CH); 1721; 1688 (C=O); 1587; 1564; 1448; 1422; 1365; 1265; 1245; 1225; 1165; 1119; 1077; 1033; 945; 790; 759.

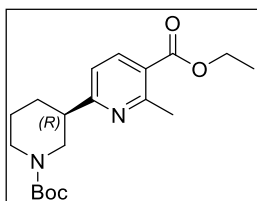
### 2.2.3.2. Etil 6-[(3*S*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-metilpiridin-3-karboksilatas (5b)



Junginys **5b** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4b** (282 mg, 1 mmol) ir etilacetoacetatą (169 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **5b** yra balti kristalai, išeiga 141 mg (40 %).  $T_{lyd} = 60-61\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**$^1\text{H}$  BMR** (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,45 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,52 – 1,63 (m, 1H, Pip 5-H); 1,67 – 1,83 (m, 2H, Pip 4,5-H); 1,98 – 2,07 (m, 1H, Pip 4-H); 2,78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,80 – 2,88 (m, 2H, Pip 3,6-H); 2,90 – 3,15 (m, 1H, Pip 2-H); 3,97 – 4,30 (m, 2H, Pip 2,6-H); 4,35 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Pir 5-H); 8,10 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Pir 4-H).  **$^{13}\text{C}$  BMR** (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 14,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 25,0 ( $\text{CH}_3$ ); 25,2 (Pip 5-C); 28,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 30,7 (Pip 4-C); 43,9 (Pip 6-C); 48,6 (Pip 2-C); 61,1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 79,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 118,8 (Pir 5-C); 123,5 (Pir 3-C); 138,8 (Pir 4-C); 154,9 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 159,5 (Pir 2-C); 165,3 ( $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ); 166,8 (Pir 6-C). **MS**  $m/z$  (%): 349 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): apskaičiuota: 349,2122; nustatyta: 349,2121. **IR** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2979; 2933; 2867 (CH); 1721; 1689 (C=O); 1585; 1456; 1420; 1393; 1363; 1266; 1240; 1199; 1167; 1153; 1134; 1083; 1035; 854; 762.

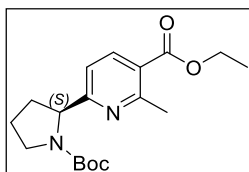
### 2.2.3.3. Etil 6-[(3*R*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-metilpiridin-3-karboksilatas (5c)



Junginys **5c** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4c** (282 mg, 1 mmol) ir etilacetoacetatą (169 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **5c** yra balti kristalai, išeiga 140 mg (40 %).  $T_{lyd} = 61-62\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**$^1\text{H}$  BMR** (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 1,38 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,45 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,52 – 1,61 (m, 1H, Pip 5-H); 1,68 – 1,80 (m, 2H, Pip 4,5-H); 1,98 – 2,05 (m, 1H, Pip 4-H); 2,79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,81 – 2,88 (m, 2H, Pip 3,6-H); 2,90 – 3,15 (m, 1H, Pip 2-H); 3,94 – 4,31 (m, 2H, Pip 2,6-H); 4,35 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Pir 5-H); 8,10 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Pir 4-H).  **$^{13}\text{C}$  BMR** (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 14,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 25,0 ( $\text{CH}_3$ ); 25,3 (Pip 5-C); 28,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 30,7 (Pip 4-C); 44,1 (Pip 6-C); 48,7 (Pip 2-C); 61,1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 79,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 118,8 (Pir 5-C); 123,5 (Pir 6-C); 138,9 (Pir 4-C); 154,9 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 159,5 (Pir 2-C); 165,3 ( $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ); 166,8 (Pir 3-C). **MS**  $m/z$  (%): 349 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ): apskaičiuota: 371,1941; nustatyta: 371,1941. **IR** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2979; 2933; 2866 (CH); 1721; 1690 (C=O); 1585; 1564; 1456; 1420; 1393; 1363; 1300; 1266; 1241; 1213; 1199; 1168; 1153; 1134; 1083; 1035; 1022; 943; 902; 854; 843; 791; 762; 738.

### 2.2.3.4. Etil 6-[(2*S*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-metilpiridin-3-karboksilatas (5d)

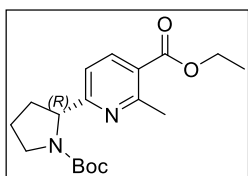


Junginys **5d** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4d** (268 mg, 1 mmol) ir etilacetoacetatą (169 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **5d** yra gelsva derva, išeiga 130 mg (40 %).

**$^1\text{H}$  BMR** (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5)  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 1,19 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 1,33 – 1,40 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , [A, B]); 1,44 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 1,78 – 1,90 (m, 2H, Pirol 4-H, [A, B]); 1,91 – 2,01 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 2,27 – 2,40 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]);

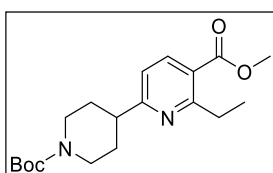
2,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [B]); 2,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [A]); 3,47 – 3,54 (m, 2H, Pirol 5-H, [B]); 3,56 – 3,66 (m, 2H, Pirol 5-H, [A]); 4,31 – 4,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 4,80 – 4,90 (m, 1H, Pirol 2-H, [A]); 4,93 – 5,00 (m, 1H, Pirol 2-H, [B]); 7,04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Pir 5-H, [A, B]); 8,13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Pir 4-H, [A, B]). <sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>c</sub> mln. d. 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 23,3 (Pirol 4-C, [A]); 23,8 (Pirol 4-C, [B]); 24,9 (CH<sub>3</sub>, [A]); 25,0 (CH<sub>3</sub>, [B]); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 33,0 (Pirol 3-C, [B]); 34,2 (Pirol 3-C, [A]); 47,2 (Pirol 5-C, [A]); 47,5 (Pirol 5-C, [B]); 61,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 61,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 62,4 (Pirol 2-C, [B]); 62,9 (Pirol 2-C, [A]); 79,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A, B]); 116,6 (Pir 5-C, [A]); 116,8 (Pir 5-C, [B]); 123,6 (Pir 3-C, [A]); 123,7 (Pir 3-C, [B]); 138,9 (Pir 4-C, [A]); 139,0 (Pir 4-C, [B]); 154,6 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 159,4 (Pir 2-C, [A]); 159,6 (Pir 2-C, [B]); 165,5 (Pir 6-C, [B]); 166,5 (Pir 6-C, [A]); 166,7 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, [A, B]). MS m/z (%): 335 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 335,1965; nustatyta: 335,1965. IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2975; 2933; 2876 (CH); 1721; 1693 (C=O); 1587; 1567; 1454; 1388; 1365; 1267; 1255; 1157; 1115; 1077; 1018; 858; 773; 740.

### 2.2.3.5. Etil 6-[(2*R*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-metilpiridin-3-karboksilatas (5e)



Junginys **5e** susintetintas pagal bendrąją sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4e** (268 mg, 1 mmol) ir etilacetoatą (169 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **5e** yra gelsva derva, išeiga 129 mg (40 %). <sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>H</sub> mln. d. 1,21 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,36 – 1,43 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 1,81 – 1,90 (m, 2H, Pirol 4-H, [A, B]); 1,94 – 2,04 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 2,28 – 2,42 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 2,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [B]); 2,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [A]); 3,48 – 3,55 (m, 2H, Pirol 5-H, [B]); 3,57 – 3,67 (m, 2H, Pirol 5-H, [A]); 4,32 – 4,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 4,85 – 4,90 (m, 1H, Pirol 2-H, [A]); 4,95 – 5,00 (m, 1H, Pirol 2-H, [B]); 7,05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Pir 5-H, [A, B]); 8,14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Pir 4-H, [A, B]). <sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>c</sub> mln. d. 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 23,3 (Pirol 4-C, [A]); 23,8 (Pirol 4-C, [B]); 24,9 (CH<sub>3</sub>, [A]); 25,0 (CH<sub>3</sub>, [B]); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 33,1 (Pirol 3-C, [B]); 34,3 (Pirol 3-C, [A]); 47,2 (Pirol 5-C, [A]); 47,5 (Pirol 5-C, [B]); 61,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 61,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 62,4 (Pirol 2-C, [B]); 62,9 (Pirol 2-C, [A]); 79,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A, B]); 116,7 (Pir 5-C, [A]); 116,9 (Pir 5-C, [B]); 123,6 (Pir 3-C, [A]); 123,7 (Pir 3-C, [B]); 138,9 (Pir 4-C, [A]); 139,0 (Pir 4-C, [B]); 154,6 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 159,4 (Pir 2-C, [A]); 159,6 (Pir 2-C, [B]); 165,5 (Pir 6-C, [B]); 166,5 (Pir 6-C, [A]); 166,8 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, [A, B]). MS m/z (%): 335 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 335,1965; nustatyta: 335,1964. IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2976; 2933; 2876 (CH); 1721; 1693 (C=O); 1587; 1567; 1454; 1388; 1365; 1267; 1255; 1157; 1115; 1077; 1018; 873; 773; 739.

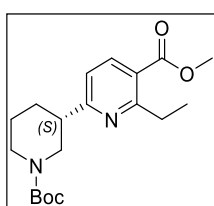
### 2.2.3.6. Metil 6-[1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-4-il]-2-etilpiridin-3-karboksilatas (6a)



Junginys **6a** susintetintas pagal bendrąją sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4a** (282 mg, 1 mmol) ir metil 3-oksopentanoatą (169 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant pradžioje DCM, o vėliau EtOAc:Heks mišinį

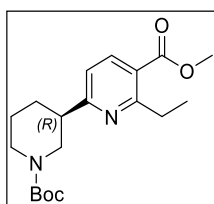
atitinkamai santykiu 1:8. Gautas junginys **6a** yra bespalvė derva, išeiga 135 mg (39 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 1,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,64 – 1,74 (m, 2H, Pip 3,5-H); 1,86 – 1,91 (m, 2H, Pip 3,5-H); 2,76 – 2,90 (m, 3H, Pip 2,6-H ir 4-H); 3,12 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,11 – 4,35 (m, 2H, Pip 2,6-H); 7,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 5-H); 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 4-H). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 14,0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 28,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 30,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 31,5 (2×CH<sub>2</sub>, Pip 3,5-C); 44,5 (2×CH<sub>2</sub>, Pip 2,6-C); 44,6 (Pip 4-C); 52,2 (CH<sub>3</sub>); 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 117,7 (Pir 5-C); 122,7 (Pir 3-C); 139,1 (Pir 4-C); 154,9 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 164,2 (Pir 2-C); 167,1 (COOCH<sub>3</sub>); 167,2 (Pir 6-C). **MS** *m/z* (%): 349 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 349,2122; nustatyta: 349,2122. **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2973; 2935; 2856 (CH); 1725; 1688 (C=O); 1587; 1563; 1448; 1423; 1365; 1268; 1243; 1164; 1119; 1088; 1050; 1019; 982; 869; 768.

### 2.2.3.7. Metil 6-[(3*S*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-etilpiridin-3-karboksilatas (**6b**)



Junginys **6b** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4b** (282 mg, 1 mmol) ir metil 3-oksopentanoatą (169 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **6b** yra bespalvė derva, išeiga 136 mg (39 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 1,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,53 – 1,62 (m, 1H, Pip 5-H); 1,68 – 1,85 (m, 2H, Pip 4,5-H); 2,00 – 2,05 (m, 1H, Pip 4-H); 2,70 – 2,89 (m, 2H, Pip 3,6-H); 2,90 – 3,09 (m, 1H, Pip 2-H); 3,13 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,00 – 4,40 (m, 2H, Pip 2,6-H); 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 5-H); 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir-4H). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 13,8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,0 (Pip 5-C); 28,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 30,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 30,6 (Pip 4-C); 43,9 (Pip 6-C); 48,6 (Pip 2-C); 52,2 (CH<sub>3</sub>); 79,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 118,7 (Pir 5-C); 122,8 (Pir 6-C); 139,0 (Pir 4-C); 155,0 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 164,2 (Pir 2-C); 165,3 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 167,2 (Pir 3-C). **MS** *m/z* (%): 349 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 349,2122; nustatyta: 349,2122. **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2973; 2934; 2857 (CH); 1726; 1688 (C=O); 1587; 1563; 1464; 1418; 1364; 1264; 1239; 1169; 1144; 1050; 883; 855; 810; 767.

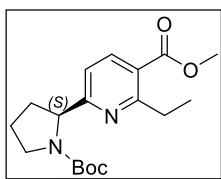
### 2.2.3.8. Metil 6-[(3*R*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-etilpiridin-3-karboksilatas (**6c**)



Junginys **6c** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4c** (282 mg, 1 mmol) ir metil 3-oksopentanoatą (169 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant pradžioje DCM, o vėliau EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu 1:6. Gautas junginys **6c** yra bespalvė derva, išeiga 157 mg (45 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 1,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,52 – 1,64 (m, 1H, Pip 5-H); 1,68 – 1,82 (m, 2H, Pip 4,5-H); 1,99 – 2,05 (m, 1H, Pip 4-H); 2,70 – 2,89 (m, 2H, Pip 3,6-H); 2,92 – 3,09 (m, 1H, Pip 2-H); 3,13 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,99 – 4,40 (m, 2H, Pip 2,6-H); 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Pir 5-H); 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Pir-4H). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 13,8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,2 (Pip 5-C); 28,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 30,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 30,7 (Pip 4-C); 44,0 (Pip 6-C); 48,7 (Pip 2-C); 52,2 (CH<sub>3</sub>); 79,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 118,6 (Pir 5-C); 122,8 (Pir 6-C); 138,9 (Pir 4-C); 154,9 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 164,1 (Pir 2-C); 165,4 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 167,2 (Pir 3-C). **MS** *m/z* (%): 349 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 349,2122; nustatyta: 349,2122. **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2974; 2935; 2859 (CH);

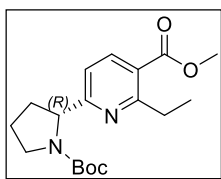
1726; 1689 (C=O); 1587; 1563; 1464; 1418; 1365; 1264; 1240; 1170; 1144; 1089; 1050; 883; 855; 810; 733.

### 2.2.3.9. Metil 6-[(2*S*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-etilpiridin-3-karboksilat (6d)



Junginys **6d** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4d** (268 mg, 1 mmol) ir metil 3-oksopentanoatą (169 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant pradžioje DCM, o vėliau EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu 1:6. Gautas junginys **6d** yra gelsva derva, išeiga 137 mg (41 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>H</sub> mln. d. 1,18 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,24 – 1,28 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 1,80 – 1,91 (m, 2H, Pirol 4-H, [A, B]); 1,92 – 2,04 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 2,24 – 2,41 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 3,07 – 3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 3,55 – 3,68 (m, 2H, Pirol 5-H, [A, B]); 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [B]); 3,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [A]); 4,80 – 4,89 (m, 1H, Pirol 2-H, [A]); 4,93 – 5,02 (m, 1H, Pirol 2-H, [B]); 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 5-H, [A, B]); 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 4-H, [A, B]). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>C</sub> mln. d. 13,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 23,3 (Pirol 4-C, [B]); 23,8 (Pirol 4-C, [A]); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 30,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 32,9 (Pirol 3-C, [B]); 34,2 (Pirol 3-C, [A]); 47,2 (Pirol 5-C, [A]); 47,5 (Pirol 5-C, [B]); 52,2 (CH<sub>3</sub>, [B]); 52,3 (CH<sub>3</sub>, [A]); 62,2 (Pirol 2-C, [B]); 62,9 (Pirol 2-C, [A]); 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A, B]); 116,6 (Pir 5-C, [A]); 116,9 (Pir 5-C, [B]); 122,8 (Pir 3-C, [A]); 122,9 (Pir 3-C, [B]); 138,9 (Pir 4-C, [A]); 139,1 (Pir 4-C, [B]); 154,6 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 164,3 (Pir 2-C, [A, B]); 165,5 (Pir 6-C, [B]); 166,7 (Pir 6-C, [A]); 167,2 (COOCH<sub>3</sub>, [A]); 167,3 (COOCH<sub>3</sub>, [B]). **MS** *m/z* (%): 335 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 335,1965; nustatyta: 335,1965. **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2973; 2876 (CH); 1726; 1693 (C=O); 1586; 1566; 1478; 1454; 1433; 1388; 1365; 1268; 1157; 1115; 1087; 1045; 970; 918; 862; 810; 770; 743; 539; 419.

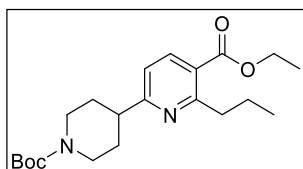
### 2.2.3.10. Metil 6-[(2*R*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-etilpiridin-3-karboksilat (6e)



Junginys **6e** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4e** (268 mg, 1 mmol) ir metil 3-oksopentanoatą (169 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu 1:6. Gautas junginys **6e** yra gelsva derva, išeiga 134 mg (40 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>H</sub> mln. d. 1,19 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,24 – 1,28 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 1,80 – 1,90 (m, 2H, Pirol 4-H, [A, B]); 1,92 – 2,03 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 2,25 – 2,40 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 3,06 – 3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 3,57 – 3,68 (m, 2H, Pirol 5-H, [A, B]); 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [B]); 3,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [A]); 4,82 – 4,89 (m, 1H, Pirol 2-H, [A]); 4,96 – 5,02 (m, 1H, Pirol 2-H, [B]); 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 5-H, [A, B]); 8,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 4-H, [A, B]). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>C</sub> mln. d. 13,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 14,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 23,3 (Pirol 4-C, [B]); 23,8 (Pirol 4-C, [A]); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 30,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 33,0 (Pirol 3-C, [B]); 34,2 (Pirol 3-C, [A]); 47,1 (Pirol 5-C, [A]); 47,5 (Pirol 5-C, [B]); 52,2 (CH<sub>3</sub>, [B]); 52,3 (CH<sub>3</sub>, [A]); 62,2 (Pirol 2-C, [B]); 62,9 (Pirol 2-C, [A]); 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A, B]); 116,6 (Pir 5-C, [A]); 116,9 (Pir 5-C, [B]); 122,8 (Pir 3-C, [A]); 122,9 (Pir 3-C, [B]); 138,9

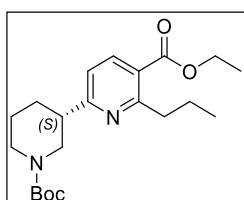
(Pir 4-C, [A]); 139,1 (Pir 4-C, [B]); 154,6 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 164,3 (Pir 2-C, [A, B]); 165,5 (Pir 6-C, [B]); 166,8 (Pir 6-C, [A]); 167,2 (COOCH<sub>3</sub>, [A]); 167,3 (COOCH<sub>3</sub>, [B]). **MS** m/z (%): 335 ([M+H]<sup>+</sup>, 99). **HRMS** (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 335,1965; nustatyta: 335,1965. **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2978; 2886 (CH); 1726; 1693 (C=O); 1583; 1568; 1477; 1437; 1388; 1364; 1249; 1157; 1112; 1083; 1041; 970; 918; 872; 742.

### 2.2.3.11. Etil 6-[1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-4-il]-2-propilpiridin-3-karboksilatas (7a)



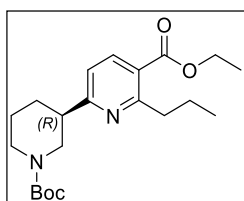
Junginys **7a** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4a** (282 mg, 1 mmol) ir etil 3-oksoheksanoatą (206 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **7a** yra bespalvė derva, išeiga 161 mg (43 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,65 – 1,76 (m, 4H, Pip 3,5-H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,86 – 1,93 (m, 2H, Pip 3,5-H); 2,76 – 2,93 (m, 3H, Pip 2,6-H ir 4-H); 3,06 – 3,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,13 – 4,32 (m, 2H, Pip 2,6-H); 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 5-H); 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 4-H). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 14,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 23,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 31,6 (2×CH<sub>2</sub>, Pip 3,5-C); 39,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 44,5 (2×CH<sub>2</sub>, Pip 2,6-C); 44,7 (Pip 4-C); 61,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 117,7 (Pir 5-C); 123,5 (Pir 3-C); 139,1 (Pir 4-C); 154,9 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 162,9 (Pir 2-C); 166,9 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 167,0 (Pir 6-C). **MS** m/z (%): 377 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 399,2254; nustatyta: 399,2256. **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2962; 2932; 2870 (CH); 1721; 1690 (C=O); 1587; 1453; 1421; 1365; 1260; 1165; 1119; 1094; 1060; 1017; 954; 872; 768; 734.

### 2.2.3.12. Etil 6-[(3*S*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-propilpiridin-3-karboksilatas (7b)



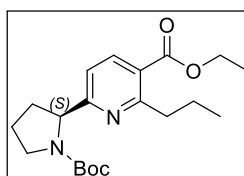
Junginys **7b** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4b** (282 mg, 1 mmol) ir etil 3-oksoheksanoatą (206 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **7b** yra bespalvė derva, išeiga 105 mg (28 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,52 – 1,62 (m, 1H, Pip 5-H); 1,70 – 1,79 (m, 4H, Pip 4,5-H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,00 – 2,05 (m, 1H, Pip 4-H); 2,70 – 2,90 (m, 2H, Pip 3,6-H); 2,93 – 3,15 (m, 3H, Pip 2-H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,97 – 4,22 (m, 2H, Pip 2,6-H); 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Pir 5-H); 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir-4H). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 14,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 23,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,2 (Pip 5-C); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 30,7 (Pip 4-C); 39,0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 44,0 (Pip 6-C); 48,9 (Pip 2-C); 61,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 118,6 (Pir 5-C); 123,5 (Pir 6-C); 138,9 (Pir 4-C); 155,0 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 162,9 (Pir 2-C); 165,1 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 167,0 (Pir 3-C). **MS** m/z (%): 377 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 377,2435; nustatyta: 377,2435. **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2962; 2933; 2870 (CH); 1722; 1690 (C=O); 1587; 1563; 1455; 1417; 1364; 1343; 1257; 1240; 1170; 1144; 1094; 1062; 1025; 994; 956; 887; 856; 803; 767; 743; 544; 441.

### 2.2.3.13. Etil 6-[(3R)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-propilpiridin-3-karboksilatas (7c)



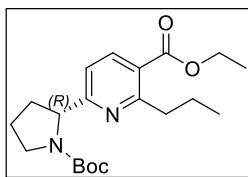
Junginys **7c** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4c** (282 mg, 1 mmol) ir etil 3-oksoheksanoatą (206 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **7c** yra bespalvė derva, išeiga 109 mg (29 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,52 – 1,64 (m, 1H, Pip 5-H); 1,68 – 1,84 (m, 4H, Pip 4,5-H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,98 – 2,05 (m, 1H, Pip 4-H); 2,70 – 2,90 (m, 2H, Pip 3,6-H); 2,92 – 3,20 (m, 3H, Pip 2-H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,95 – 4,25 (m, 2H, Pip 2,6-H); 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Pir 5-H); 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir-4H). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 14,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 23,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,1 (Pip 5-C); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 30,7 (Pip 4-C); 39,0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 44,1 (Pip 6-C); 48,7 (Pip 2-C); 61,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 118,6 (Pir 5-C); 123,5 (Pir 6-C); 138,9 (Pir 4-C); 154,9 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 162,9 (Pir 2-C); 165,1 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 167,0 (Pir 3-C). **MS** m/z (%): 377 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 377,2435; nustatyta: 377,2434. **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2963; 2933; 2870 (CH); 1722; 1690 (C=O); 1587; 1563; 1455; 1417; 1364; 1257; 1240; 1170; 1144; 1094; 1062; 1025; 887; 856; 767.

### 2.2.3.14. Etil 6-[(2S)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-propilpiridin-3-karboksilatas (7d)



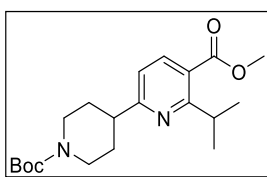
Junginys **7d** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4d** (268 mg, 1 mmol) ir etil 3-oksoheksanoatą (206 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **7d** yra gelsva derva, išeiga 152 mg (42 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>H</sub> mln. d. 0,95 – 1,00 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,19 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,35 – 1,41 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 1,66 – 1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,81 – 1,96 (m, 2H, Pirol 4-H, [A, B]); 1,97 – 2,03 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 2,26 – 2,40 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 3,04 – 3,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 3,45 – 3,69 (m, 2H, Pirol 5-H, [A, B]); 4,30 – 4,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 4,82 – 4,89 (m, 1H, Pirol 2-H, [A]); 4,94 – 5,01 (m, 1H, Pirol 2-H, [B]); 7,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 5-H, [A, B]); 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 4-H, [A, B]). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>C</sub> mln. d. 14,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 14,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 23,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 23,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 23,5 (Pirol 4-C, [A]); 23,7 (Pirol 4-C, [B]); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 33,0 (Pirol 3-C, [B]); 34,2 (Pirol 3-C, [A]); 39,0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 39,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 47,2 (Pirol 5-C, [A]); 47,4 (Pirol 5-C, [B]); 61,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 61,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 62,2 (Pirol 2-C, [B]); 62,9 (Pirol 2-C, [A]); 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A, B]); 116,6 (Pir 5-C, [A]); 116,9 (Pir 5-C, [B]); 123,5 (Pir 3-C, [A, B]); 138,9 (Pir 4-C, [A]); 139,0 (Pir 4-C, [B]); 154,5 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 154,6 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 162,9 (Pir 2-C, [A]); 163,0 (Pir 2-C, [B]); 165,2 (Pir 6-C, [B]); 166,4 (Pir 6-C, [A]); 166,9 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, [A]); 167,0 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, [B]). **MS** m/z (%): 363 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 363,2278; nustatyta: 363,2278. **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2972; 2932; 2873 (CH); 1721; 1694 (C=O); 1586; 1566; 1478; 1454; 1388; 1365; 1256; 1158; 1115; 1093; 1055; 974; 952; 917; 871; 771; 744; 537; 422; 407.

### 2.2.3.15. Etil 6-[(2*R*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-propilpiridin-3-karboksilatas (7e)



Junginys **7e** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4e** (268 mg, 1 mmol) ir etil 3-oksoheksanoatą (206 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **7e** yra gelsva derva, išeiga 145 mg (40 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>H</sub> mln. d. 0,93 – 1,00 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,19 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,33 – 1,40 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 1,66 – 1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,80 – 1,89 (m, 2H, Pirol 4-H, [A, B]); 1,90 – 2,03 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 2,23 – 2,40 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 3,02 – 3,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 3,45 – 3,68 (m, 2H, Pirol 5-H, [A, B]); 4,30 – 4,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 4,83 – 4,90 (m, 1H, Pirol 2-H, [A]); 4,95 – 5,01 (m, 1H, Pirol 2-H, [B]); 7,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 5-H, [A, B]); 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 4-H, [A, B]). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>C</sub> mln. d. 14,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 14,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 23,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 23,5 (Pirol 4-C, [A]); 23,7 (Pirol 4-C, [B]); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 33,0 (Pirol 3-C, [B]); 34,2 (Pirol 3-C, [A]); 38,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]), 39,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 47,2 (Pirol 5-C, [A]); 47,4 (Pirol 5-C, [B]); 61,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 61,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 62,2 (Pirol 2-C, [B]); 62,9 (Pirol 2-C, [A]); 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A, B]); 116,5 (Pir 5-C, [A]); 116,9 (Pir 5-C, [B]); 123,6 (Pir 3-C, [A, B]); 138,9 (Pir 4-C, [A]); 139,0 (Pir 4-C, [B]); 154,6 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 162,9 (Pir 2-C, [A]); 163,0 (Pir 2-C, [B]); 165,2 (Pir 6-C, [B]); 166,4 (Pir 6-C, [A]); 166,9 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, [A]); 167,0 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, [B]). **MS** m/z (%): 363 ([M+H]<sup>+</sup>, 99). **HRMS** (ESI) C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 363,2278; nustatyta: 363,2276. **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2973; 2933; 2873 (CH); 1721; 1694 (C=O); 1586; 1566; 1478; 1454; 1388; 1365; 1256; 1158; 1115; 1094; 1055; 974; 952; 917; 871; 771; 755; 538; 422.

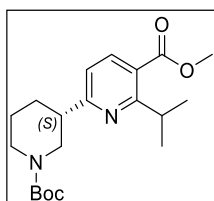
### 2.2.3.16. Metil 6-[1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-4-il]-2-(propan-2-il)piridin-3-karboksilatas (8a)



Junginys **8a** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4a** (282 mg, 1 mmol) ir metil 4-metil-3-oksopentanoatą (187 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant pradžioje DCM, o vėliau EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu 1:8. Gautas junginys **8a** yra bespalvė derva, išeiga 141 mg (39 %). **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> mln. d. 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,69 – 1,80 (m, 2H, Pip 3,5-H); 1,86 – 1,93 (m, 2H, Pip 3,5-H); 2,79 – 2,93 (m, 3H, Pip 2,6-H ir 4-H); 3,83 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,08 – 4,35 (m, 2H, Pip 2,6-H); 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 5-H); 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Pir 4-H). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> mln. d. 22,5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 31,4 (2×CH<sub>2</sub>, Pip 3,5-C); 32,5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 44,3 (2×CH<sub>2</sub>, Pip 2,6-C); 44,4 (Pip 4-C); 52,3 (CH<sub>3</sub>); 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 117,7 (Pir 5-C); 122,5 (Pir 3-C); 138,6 (Pir 4-C); 155,0 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 166,7 (Pir 2-C); 167,0 (COOCH<sub>3</sub>); 167,8 (Pir 6-C). **MS** m/z (%): 363 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 363,2278; nustatyta: 363,2278. **IR** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2965; 2930; 2867 (CH); 1725; 1689 (C=O); 1587; 1561; 1468; 1448; 1423; 1364; 1267; 1239; 1165; 1137; 1120; 1089; 1062; 1019; 937.

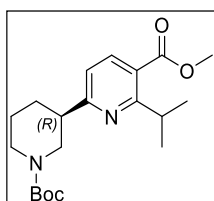


### 2.2.3.17. Metil 6-[(3*S*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-(propan-2-il)piridin-3-karboksilatas (8b)



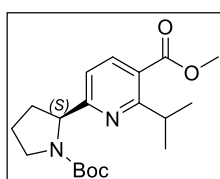
Junginys **8b** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4b** (282 mg, 1 mmol) ir metil 4-metil-3-oksopentanoatą (187 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **8b** yra gelsva derva, išeiga 104 mg (29 %).  $^1\text{H BMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 1,22 – 1,30 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,47 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,53 – 1,67 (m, 1H, Pip 5-H); 1,70 – 1,85 (m, 2H, Pip 4,5-H); 1,99 – 2,07 (m, 1H, Pip 4-H); 2,70 – 2,88 (m, 2H, Pip 3,6-H); 2,97 – 3,07 (m, 1H, Pip 2-H); 3,83 (hept,  $J = 6,7$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,00 – 4,38 (m, 2H, Pip 2,6-H); 7,01 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Pir 5-H); 7,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Pir-4H).  $^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 22,4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 25,2 (Pip 5-C); 28,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 30,6 (Pip 4-C); 32,5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 44,3 (Pip 6-C); 48,7 (Pip 2-C); 52,3 ( $\text{CH}_3$ ); 79,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 118,6 (Pir 5-C); 122,6 (Pir 6-C); 138,5 (Pir 4-C); 155,0 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 165,0 (Pir 2-C); 167,0 ( $\text{COOCH}_3$ ); 167,7 (Pir 3-C). **MS**  $m/z$  (%): 363 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): apskaičiuota: 363,2278; nustatyta: 363,2278. **IR** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2965; 2931; 2865 (CH); 1726; 1689 (C=O); 1587; 1562; 1467; 1454; 1418; 1364; 1263; 1240; 1194; 1170; 1134; 1088; 1063; 855; 809.

### 2.2.3.18. Metil 6-[(3*R*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-(propan-2-il)piridin-3-karboksilatas (8c)



Junginys **8c** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4c** (282 mg, 1 mmol) ir metil 4-metil-3-oksopentanoatą (187 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **8c** yra gelsva derva, išeiga 123 mg (34 %).  $^1\text{H BMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 1,22 – 1,30 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,46 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,53 – 1,63 (m, 1H, Pip 5-H); 1,70 – 1,84 (m, 2H, Pip 4,5-H); 1,98 – 2,05 (m, 1H, Pip 4-H); 2,70 – 2,89 (m, 2H, Pip 3,6-H); 2,95 – 3,10 (m, 1H, Pip 2-H); 3,82 (hept,  $J = 6,7$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,97 – 4,37 (m, 2H, Pip 2,6-H); 7,00 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Pir 5-H); 7,97 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Pir-4H).  $^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 22,4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 25,2 (Pip 5-C); 28,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 30,6 (Pip 4-C); 32,4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 44,3 (Pip 6-C); 48,7 (Pip 2-C); 52,2 ( $\text{CH}_3$ ); 79,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 118,5 (Pir 5-C); 122,6 (Pir 6-C); 138,4 (Pir 4-C); 155,0 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 165,0 (Pir 2-C); 166,9 ( $\text{COOCH}_3$ ); 167,7 (Pir 3-C). **MS**  $m/z$  (%): 363 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ): apskaičiuota: 385,2098; nustatyta: 385,2098. **IR** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2971; 2933; 2866 (CH); 1725; 1689 (C=O); 1587; 1562; 1467; 1453; 1418; 1364; 1264; 1240; 1194; 1170; 1134; 1088; 1063; 810; 733.

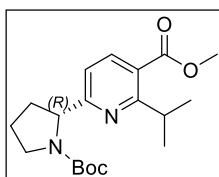
### 2.2.3.19. Metil 6-[(2*S*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-(propan-2-il)piridin-3-karboksilatas (8d)



Junginys **8d** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4d** (268 mg, 1 mmol) ir metil 4-methyl-3-oksopentanoatą (187 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **8d** yra bespalvė derva, išeiga 97 mg (28 %).  $^1\text{H BMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5)

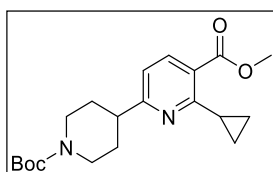
$\delta_{\text{H}}$  mln. d. 1,18 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,21 – 1,26 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [A, B]); 1,44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 1,82 – 1,89 (m, 2H, Pirol 4-H, [A, B]); 1,92 – 2,04 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 2,24 – 2,41 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 3,55 – 3,70 (m, 2H, Pirol 5-H, [A, B]); 3,79 – 3,85 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [A, B]); 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [B]); 3,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [A]); 4,81 – 4,86 (m, 1H, Pirol 2-H, [A]); 4,94 – 5,00 (m, 1H, Pirol 2-H, [B]); 6,99 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Pir 5-H, [A]); 7,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Pir 5-H, [B]); 7,99 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, Pir 4-H, [A, B]). <sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5)  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 22,4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [A]); 22,5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [B]); 23,3 (Pirol 4-C, [A]); 23,8 (Pirol 4-C, [B]); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 32,3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [A, B]); 32,7 (Pirol 3-C, [B]); 34,0 (Pirol 3-C, [A]); 47,1 (Pirol 5-C, [A]); 47,3 (Pirol 5-C, [B]); 52,2 (CH<sub>3</sub>, [B]); 52,3 (CH<sub>3</sub>, [A]); 61,9 (Pirol 2-C, [B]); 62,7 (Pirol 2-C, [A]); 79,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A, B]); 116,7 (Pir 5-C, [A]); 117,2 (Pir 5-C, [B]); 122,7 (Pir 3-C, [A, B]); 138,3 (Pir 4-C, [A]); 138,6 (Pir 4-C, [B]); 154,5 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 165,0 (Pir 2-C, [B]); 166,3 (Pir 2-C, [A]); 167,1 (Pir 6-C, [B]); 167,2 (Pir 6-C, [A]); 167,7 (COOCH<sub>3</sub>, [A]); 167,8 (COOCH<sub>3</sub>, [B]). MS m/z (%): 349 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 371,1941; nustatyta: 371,1941. IR ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 2972; 2871 (CH); 1725; 1693 (C=O); 1586; 1565; 1454; 1432; 1388; 1365; 1268; 1189; 1159; 1135; 1116; 1079; 1059; 973; 916; 881; 854; 809; 770; 747; 711.

### 2.2.3.20. Metil 6-[(2R)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-(propan-2-il)piridin-3-karboksilat (8e)



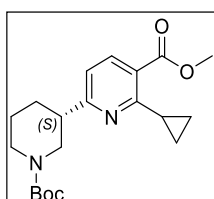
Junginys **8e** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4e** (268 mg, 1 mmol) ir metil 4-methyl-3-oksopentanoatą (187 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **8e** yra bespalvė derva, išeiga 103 mg (30 %). <sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5)  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 1,18 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,21 – 1,26 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [A, B]); 1,44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 1,80 – 1,91 (m, 2H, Pirol 4-H, [A, B]); 1,92 – 2,04 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 2,24 – 2,41 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 3,55 – 3,68 (m, 2H, Pirol 5-H, [A, B]); 3,79 – 3,85 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [A, B]); 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [B]); 3,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [A]); 4,80 – 4,89 (m, 1H, Pirol 2-H, [A]); 4,93 – 5,02 (m, 1H, Pirol 2-H, [B]); 7,00 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Pir 5-H, [A]); 7,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Pir 5-H, [B]); 7,99 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, Pir 4-H, [A, B]). <sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5)  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 22,4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [A]); 22,5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [B]); 23,3 (Pirol 4-C, [A]); 23,8 (Pirol 4-C, [B]); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 32,3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [A, B]); 32,7 (Pirol 3-C, [B]); 34,0 (Pirol 3-C, [A, B]); 47,1 (Pirol 5-C, [A]); 47,3 (Pirol 5-C, [B]); 52,2 (CH<sub>3</sub>, [B]); 52,3 (CH<sub>3</sub>, [A]); 61,9 (Pirol 2-C, [B]); 62,7 (Pirol 2-C, [A]); 79,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A, B]); 116,7 (Pir 5-C, [A]); 117,2 (Pir 5-C, [B]); 122,7 (Pir 3-C, [A, B]); 138,3 (Pir 4-C, [A]); 138,6 (Pir 4-C, [B]); 154,5 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 154,7 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 165,0 (Pir 2-C, [B]); 166,3 (Pir 2-C, [A]); 167,1 (Pir 6-C, [B]); 167,2 (Pir 6-C, [A]); 167,7 (COOCH<sub>3</sub>, [A]); 167,8 (COOCH<sub>3</sub>, [B]). MS m/z (%): 349 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 371,1941; nustatyta: 371,1941. IR ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 2976; 2870 (CH); 1725; 1693 (C=O); 1587; 1567; 1456; 1402; 1363; 1269; 1184; 1158; 1139; 1120; 1078; 1059; 961; 860; 811; 765; 750.

### 2.2.3.21. Metil 6-[1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-4-il]-2-ciklopropilpiridin-3-karboksilatas (9a)



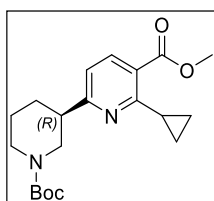
Junginys **9a** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4a** (282 mg, 1 mmol) ir metil 3-ciklopropil-3-oksopentanoatą (185 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant pradžioje DCM, o vėliau EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu 1:8. Gautas junginys **9a** yra bespalvė derva, išeiga 108 mg (30 %).  $^1\text{H BMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 0,95 – 0,99 (m, 2H, ciklopropil  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,14 – 1,17 (m, 2H, ciklopropil  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,47 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,64 – 1,72 (m, 2H, Pip 3,5-H); 1,79 – 1,86 (m, 2H, Pip 3,5-H); 2,72 – 2,77 (m, 1H, Pip 4-H); 2,78 – 2,87 (m, 2H, Pip 2,6-H); 3,02 – 3,07 (m, 1H, ciklopropil CH); 3,91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,05 – 4,35 (m, 2H, Pip 2,6-H); 6,89 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Pir 5-H); 8,01 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, 1H, Pir 4-H).  $^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 11,2 (ciklopropil  $2 \times \text{CH}_2$ ); 14,3 (ciklopropil CH); 28,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 31,3 ( $2 \times \text{CH}_2$ , Pip 3,5-C); 44,3 ( $2 \times \text{CH}_2$ , Pip 2,6-C); 44,4 (Pip 4-C); 52,3 ( $\text{CH}_3$ ); 79,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 117,0 (Pir 5-C); 122,8 (Pir 3-C); 138,7 (Pir 4-C); 155,0 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 163,2 (Pir 2-C); 166,9 ( $\text{COOCH}_3$ ); 167,8 (Pir 6-C). **MS**  $m/z$  (%): 361 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ): apskaičiuota: 383,1941; nustatyta: 383,1941. **IR** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2975; 2949; 2853 (CH); 1722; 1687 (C=O); 1586; 1562; 1463; 1423; 1364; 1268; 1240; 1165; 1140; 1121; 1068; 1023; 937; 732.

### 2.2.3.22. Metil 6-[(3*S*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-ciklopropilpiridin-3-karboksilatas (9b)



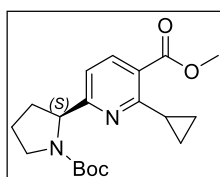
Junginys **9b** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4b** (282 mg, 1 mmol) ir metil 3-ciklopropil-3-oksopentanoatą (185 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu 1:10. Gautas junginys **9b** yra bespalvė derva, išeiga 104 mg (29 %).  $^1\text{H BMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 0,93 – 1,02 (m, 2H, ciklopropil  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,13 – 1,20 (m, 2H, ciklopropil  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,45 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,50 – 1,60 (m, 1H, Pip 5-H); 1,65 – 1,77 (m, 2H, Pip 4,5-H); 1,93 – 2,00 (m, 1H, Pip 4-H); 2,68 – 2,82 (m, 2H, Pip 3,6-H); 2,85 – 3,00 (m, 1H, Pip 2-H); 3,02 – 3,08 (m, 1H, ciklopropil CH); 3,90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,99 – 4,28 (m, 2H, Pip 2,6-H); 6,92 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Pir 5-H); 8,01 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Pir-4H).  $^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 11,2 (ciklopropil  $2 \times \text{CH}_2$ ); 14,3 (ciklopropil CH); 25,1 (Pip 5-C); 28,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 30,5 (Pip 4-C); 44,2 (Pip 6-C); 48,5 (Pip 2-C); 52,2 ( $\text{CH}_3$ ); 79,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 117,7 (Pir 5-C); 122,8 (Pir 6-C); 138,5 (Pir 4-C); 154,9 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 163,1 (Pir 2-C); 165,2 ( $\text{COOCH}_3$ ); 167,7 (Pir 3-C). **MS**  $m/z$  (%): 361 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ): apskaičiuota: 383,1941; nustatyta: 383,1941. **IR** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2975; 2934; 2857 (CH); 1723; 1688 (C=O); 1586; 1562; 1464; 1417; 1364; 1264; 1240; 1169; 1136; 1069; 1024; 989; 938; 890; 874; 855; 822; 799; 767; 733.

### 2.2.3.23. Metil 6-[(3*R*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-ciklopropilpiridin-3-karboksilat (9c)



Junginys **9c** susintetintas pagal bendrąją sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4c** (282 mg, 1 mmol) ir metil 3-ciklopropil-3-oksopentanoatą (185 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu 1:10. Gautas junginys **9c** yra gelsva derva, išeiga 111 mg (31 %).  $^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 0,94 – 1,00 (m, 2H, ciklopropil  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,13 – 1,20 (m, 2H, ciklopropil  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,45 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,49 – 1,60 (m, 1H, Pip 5-H); 1,65 – 1,76 (m, 2H, Pip 4,5-H); 1,92 – 2,00 (m, 1H, Pip 4-H); 2,65 – 2,84 (m, 2H, Pip 3,6-H); 2,85 – 3,00 (m, 1H, Pip 2-H); 3,02 – 3,08 (m, 1H, ciklopropil CH); 3,90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,98 – 4,35 (m, 2H, Pip 2,6-H); 6,92 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Pir 5-H); 8,01 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Pir-4H).  $^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 11,2 (ciklopropil  $2 \times \text{CH}_2$ ); 14,3 (ciklopropil CH); 25,1 (Pip 5-C); 28,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 30,4 (Pip 4-C); 44,2 (Pip 6-C); 48,6 (Pip 2-C); 52,2 ( $\text{CH}_3$ ); 79,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 117,6 (Pir 5-C); 122,8 (Pir 6-C); 138,5 (Pir 4-C); 154,9 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 163,1 (Pir 2-C); 165,2 ( $\text{COOCH}_3$ ); 167,7 (Pir 3-C). MS m/z (%): 361 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). HRMS (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ): apskaičiuota: 383,1941; nustatyta: 383,1941. IR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2975; 2933; 2856 (CH); 1722; 1688 (C=O); 1586; 1562; 1464; 1417; 1364; 1264; 1240; 1169; 1136; 1069; 1024; 989; 890; 855; 823.

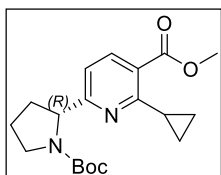
### 2.2.3.24. Metil 6-[(2*S*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-ciklopropilpiridin-3-karboksilat (9d)



Junginys **9d** susintetintas pagal bendrąją sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4d** (268 mg, 1 mmol) ir metil 3-ciklopropil-3-oksopropanoatą (185 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant pradžioje DCM, o vėliau EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu 1:4. Gautas junginys **9d** yra bespalvė derva, išeiga 86 mg (25 %).  $^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5)  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 0,92 – 1,00 (m, 2H, ciklopropil  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , [A, B]); 1,07 – 1,15 (m, 2H, ciklopropil  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , [A, B]); 1,18 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 1,43 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 1,80 – 1,91 (m, 2H, Pirol 4-H, [A, B]); 1,92 – 2,00 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 2,17 – 2,31 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 3,00 – 3,10 (m, 1H, ciklopropil CH, [A, B]); 3,50 – 3,65 (m, 2H, Pirol 5-H, [A, B]); 3,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , [B]); 3,91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , [A]); 4,70 – 4,80 (m, 1H, Pirol 2-H, [A]); 4,83 – 4,92 (m, 1H, Pirol 2-H, [B]); 6,90 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Pir 5-H, [A]); 6,95 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Pir 5-H, [B]); 8,03 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, Pir 4-H, [A, B]).  $^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5)  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 11,1 (ciklopropil  $2 \times \text{CH}_2$ , [B]); 11,2 (ciklopropil  $2 \times \text{CH}_2$ , [A]); 14,0 (ciklopropil CH, [B]); 14,1 (ciklopropil CH, [A]); 23,3 (Pirol 4-C, [A]); 23,8 (Pirol 4-C, [B]); 28,3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 28,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 32,6 (Pirol 3-C, [B]); 33,9 (Pirol 3-C, [A]); 47,1 (Pirol 5-C, [A]); 47,3 (Pirol 5-C, [B]); 52,2 ( $\text{CH}_3$ , [B]); 52,3 ( $\text{CH}_3$ , [A]); 61,9 (Pirol 2-C, [B]); 62,6 (Pirol 2-C, [A]); 79,3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [A, B]); 115,9 (Pir 5-C, [A]); 116,3 (Pir 5-C, [B]); 122,9 (Pir 3-C, [A]); 123,0 (Pir 3-C, [B]); 138,4 (Pir 4-C, [A]); 138,6 (Pir 4-C, [B]); 154,5 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 154,6 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 163,3 (Pir 2-C, [B]); 163,4 (Pir 2-C, [A]); 165,2 (Pir 6-C, [B]); 166,4 (Pir 6-C, [A]); 167,7 ( $\text{COOCH}_3$ , [A]); 167,8 ( $\text{COOCH}_3$ , [B]). MS m/z (%): 347 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). HRMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): apskaičiuota: 346,4270; nustatyta: 346,4270. IR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2974; 2953;

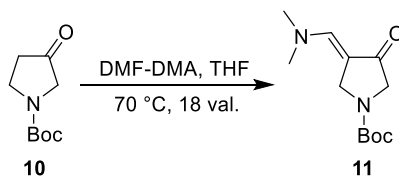
2876 (CH); 1722; 1692 (C=O); 1586; 1565; 1478; 1458; 1433; 1388; 1365; 1319; 1269; 1188; 1158; 1138; 1117; 1077; 1065; 1024; 938; 916; 894; 855; 816; 799; 770; 744; 538.

### 2.2.3.25. Metil 6-[(2*R*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-ciklopropilpiridin-3-karboksilatas (9e)



Junginys **9e** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.3.), naudojant **4e** (268 mg, 1 mmol) ir metil 3-ciklopropil-3-oksopropanoatą (185 mg, 1,3 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, elientu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu 1:4. Gautas junginys **9e** yra bespalvė derva, išeiga 99 mg (29 %). <sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>H</sub> mln. d. 0,94 – 1,00 (m, 2H, ciklopropil CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, [A, B]); 1,08 – 1,13 (m, 2H, ciklopropil CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, [A, B]); 1,19 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 1,79 – 1,95 (m, 2H, Pirol 4-H, [A, B]); 2,00 – 2,05 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 2,15 – 2,32 (m, 1H, Pirol 3-H, [A, B]); 3,02 – 3,09 (m, 1H, ciklopropil CH, [A, B]); 3,55 – 3,65 (m, 2H, Pirol 5-H, [A, B]); 3,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [B]); 3,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [A]); 4,72 – 4,77 (m, 1H, Pirol 2-H, [A]); 4,86 – 4,90 (m, 1H, Pirol 2-H, [B]); 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 5-H, [A]); 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Pir 5-H, [B]); 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Pir 4-H, [A, B]). <sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,5) δ<sub>C</sub> mln. d. 11,1 (ciklopropil 2×CH<sub>2</sub>, [B]); 11,2 (ciklopropil 2×CH<sub>2</sub>, [A]); 14,0 (ciklopropil CH, [B]); 14,1 (ciklopropil CH, [A]); 23,3 (Pirol 4-C, [A]); 23,9 (Pirol 4-C, [B]); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 32,7 (Pirol 3-C, [B]); 33,9 (Pirol 3-C, [A]); 47,1 (Pirol 5-C [A]); 47,3 (Pirol 5-C [B]); 52,2 (CH<sub>3</sub>, [B]); 52,3 (CH<sub>3</sub>, [A]); 61,9 (Pirol 2-C, [B]); 62,6 (Pirol 2-C, [A]); 79,4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A, B]); 115,9 (Pir 5-C, [A]); 116,3 (Pir 5-C, [B]); 122,9 (Pir 3-C, [A]); 123,0 (Pir 3-C, [B]); 138,4 (Pir 4-C, [A]); 138,7 (Pir 4-C, [B]); 154,5 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 154,6 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 163,3 (Pir 2-C, [B]); 163,4 (Pir 2-C, [A]); 165,2 (Pir 6-C, [B]); 166,4 (Pir 6-C, [A]); 167,7 (COOCH<sub>3</sub>, [A]); 167,8 (COOCH<sub>3</sub>, [B]). MS m/z (%): 347 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 346,4270; nustatyta: 346,4270. IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2975; 2954; 2843 (CH); 1722; 1692 (C=O); 1586; 1565; 1478; 1457; 1433; 1388; 1365; 1317; 1269; 1190; 1159; 1140; 1119; 1076; 1065; 1014; 939; 914; 895; 855; 817; 771; 745; 539.

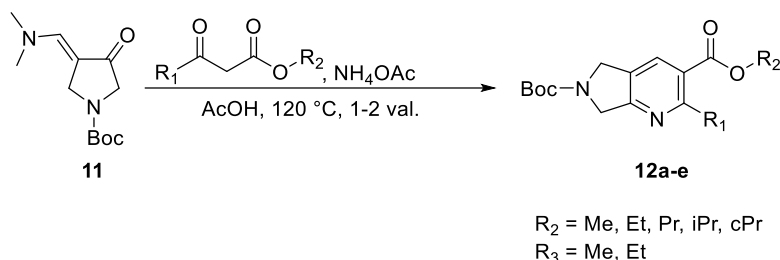
### 2.2.4. *tert*-Butil (3*E*)-3-[(dimetilamino)metiliden]-4-oksopirolidin-1-karboksilatas (11)



2.4. schema. Junginio **11** sintezė

*N*-Boc-3-pirolidinonas **10** (3704 mg, 20 mmol) ištirpinamas THF (12 ml) ir įpilamas *N,N*-dimetilformamido dimetilacetalis (7,96 ml, 60 mmol). Reakcija vykdoma kaitinant 65–70 °C temperatūroje 18 val. (2.4. schema). Reakcijos baigtis tikrinama plonasluoksnės chromatografijos būdu. Reakcijos mišinys nudistiliuojamas. Gautas tarpinis junginys **11** gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, pirmiausiai elientu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu 1:2, po to DCM:MeOH mišinį atitinkamai santykiu 100:5. Gautas junginys **11** yra gelsva derva, išeiga 3123 mg (65 %). MS m/z (%): 241 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

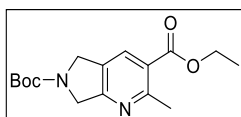
## 2.2.5. Junginių 12a-e bendrasis sintezės aprašymas



2.5. schema. Junginių 12a-e bendroji sintezė

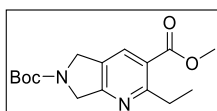
Junginys **11** (240 mg, 1 mmol) ištirpinamas acto rūgštyje (1 ml), į gautą tirpalą įdedama amonio acetato (100 mg, 1,3 mmol) ir sulašinamas atitinkamas ketoesteris (1,3 mmol). Reakcija vykdoma kaitinant 120 °C temperatūroje 1–2 val. (2.5. schema). Reakcijos baigtis tikrinama plonasluoksnės chromatografijos būdu. Reakcijos mišinys nudistiliuojamas, gautos nuosėdos ištirpinamos EtOAc (20 ml) ir ekstrahuojama 1M NaHCO<sub>3</sub> tirpalu (1 × 20 ml), distiliuotu vandeniu (1 × 20 ml), sočiu NaCl tirpalu (1 × 20 ml), organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Gauti junginiai **12a-e** gryninami sparčiosios chromatografijos metodu, eluentu naudojant DCM ar EtOAc:Heks mišinius atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:2.

### 2.2.5.1. 6-*tret*-Butil 3-etil 2-metil-5,7-dihidro-6*H*-pirolo[3,4-*b*]piridin-3,6-dikarboksilat (12a)



Junginys **12a** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.5.), naudojant etilacetato (169 mg, 1,3 mmol). Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eluentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **12a** yra balti kristalai, išeiga 58 mg (19 %).  $T_{\text{lyd}} = 120\text{--}121$  °C. **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,8)  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 1,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 2,81 (m, 3H, CH<sub>3</sub>, [A]); 2,82 (m, 3H, CH<sub>3</sub>, [B]); 4,37 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 4,63 – 4,71 (m, 4H, Pirolo 2×CH<sub>2</sub>, [A, B]); 8,04 (m, 1H, Pir 4-H, [B]); 8,09 (m, 1H, Pir 4-H, [A]). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,8)  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 14,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 24,8 (CH<sub>3</sub>, [A]); 24,9 (CH<sub>3</sub>, [B]); 28,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 50,1 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [A]); 50,5 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [B]); 52,7 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [B]); 53,0 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [A]); 61,50 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 80,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 80,4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 124,6 (Pir 3-C, [A, B]); 128,2 (Pir 5-C, [A]); 128,5 (Pir 5-C, [B]); 133,0 (Pir 4-C, [B]); 133,2 (Pir 4-C, [A]); 154,4 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 154,6 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 160,0 (Pir 2-C, [B]); 160,1 (Pir 2-C, [A]); 160,8 (Pir 6-C, [B]); 161,01 (Pir 6-C, [A]); 166,5 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, [A]); 166,6 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, [B]). **MS** m/z (%): 307 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 329,1472; nustatyta: 329,1472. **IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 2968; 2934; 2874 (CH); 1729; 1702 (C=O); 1614; 1568; 1480; 1452; 1437; 1389; 1366; 1300; 1281; 1256; 1241; 1186; 1173; 1144; 1109; 1047; 913; 873; 777; 674.

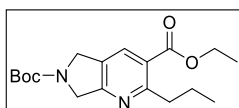
### 2.2.5.2. 6-*tret*-Butil 3-metil 2-etil-5,7-dihidro-6*H*-pirolo[3,4-*b*]piridin-3,6-dikarboksilat (12b)



Junginys **12b** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.5.), naudojant metil 3-oksopentanoat (169 mg, 1,3 mmol). Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eluentu naudojant EtOAc:Heks mišinį

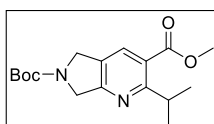
atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **12b** yra balti kristalai, išeiga 57 mg (19 %).  $T_{lyd} = 107\text{--}108\text{ }^{\circ}\text{C}$ . **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,8)  $\delta_H$  mln. d. 1,26 (t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 3,13 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 3,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [A]); 3,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, [B]); 4,63 – 4,71 (m, 4H, Pirolo 2×CH<sub>2</sub>, [A, B]); 8,00 (m, 1H, Pir 4-H, [B]); 8,06 (m, 1H, Pir 4-H, [A]). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,8)  $\delta_C$  mln. d. 14,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 28,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 30,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 30,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 50,1 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [A]); 50,5 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [B]); 52,5 (CH<sub>3</sub>, [A]); 52,6 (CH<sub>3</sub>, [B]); 52,8 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [B]); 53,1 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [A]); 80,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 80,4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 123,9 (Pir 3-C, [A, B]); 128,1 (Pir 5-C, [A]); 128,4 (Pir 5-C, [B]); 133,1 (Pir 4-C, [B]); 133,3 (Pir 4-C, [A]); 154,3 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 154,6 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 161,0 (Pir 2-C, [B]); 161,2 (Pir 2-C, [A]); 164,9 (Pir 6-C, [A]); 165,0 (Pir 6-C, [B]); 167,0 (COOCH<sub>3</sub>, [A]); 167,1 (COOCH<sub>3</sub>, [B]). **MS** m/z (%): 307 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 329,1472; nustatyta: 329,1472. **IR** ( $\nu_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3084; 2971; 2936; 2876 (CH); 1729; 1702 (C=O); 1616; 1568; 1480; 1449; 1430; 1388; 1363; 1302; 1279; 1252; 1218; 1186; 1173; 1144; 1109; 1050; 940; 915; 873; 801; 770; 668.

### 2.2.5.3. 6-*tret*-Butil 3-etil 2-propil-5,7-dihidro-6*H*-pirolo[3,4-*b*]piridin-3,6-dikarboksilat (12c)



Junginys **12c** susintetintas pagal bendrąją sintezės aprašymą (2.2.5.), naudojant etil 3-oksoheksanoatą (206 mg, 1,3 mmol). Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eluentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **12c** yra gelsvi kristalai, išeiga 70 mg (21 %).  $T_{lyd} = 69\text{--}70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,8)  $\delta_H$  mln. d. 0,98 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 1,50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 1,51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 1,66 – 1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 3,08 – 3,13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 4,37 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 4,64 – 4,73 (m, 4H, Pirolo 2×CH<sub>2</sub>, [A, B]); 7,99 (m, 1H, Pir 4-H, [B]); 8,04 (m, 1H, Pir 4-H, [A]). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,8)  $\delta_C$  mln. d. 14,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 14,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 14,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 23,7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 23,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 28,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 28,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 38,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A]); 39,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [B]); 50,1 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [A]); 50,5 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [B]); 52,7 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [B]); 53,1 (Pirolo CH<sub>2</sub>, [A]); 61,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, [A, B]); 80,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 80,4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 124,7 (Pir 3-C, [A, B]); 128,0 (Pir 5-C, [A]); 128,4 (Pir 5-C, [B]); 133,0 (Pir 4-C, [B]); 133,2 (Pir 4-C, [A]); 154,4 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [B]); 154,6 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [A]); 160,7 (Pir 2-C, [B]); 160,9 (Pir 2-C, [A]); 163,6 (Pir 6-C, [A, B]); 166,7 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, [A]); 166,8 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, [B]). **MS** m/z (%): 335 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>): apskaičiuota: 357,1785; nustatyta: 357,1785. **IR** ( $\nu_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2976; 2932; 2870 (CH); 1728; 1695 (C=O); 1615; 1569; 1473; 1460; 1449; 1385; 1366; 1302; 1281; 1259; 1246; 1210; 1175; 1148; 1116; 1050; 1008; 875; 805; 770; 529.

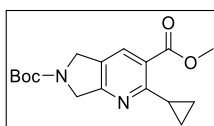
### 2.2.5.4. 6-*tret*-Butil 3-metil 2-(propan-2-il)-5,7-dihidro-6*H*-pirolo[3,4-*b*]piridin-3,6-dikarboksilat (12d)



Junginys **12d** susintetintas pagal bendrąją sintezės aprašymą (2.2.5.), naudojant metil 4-metil-3-oksoheksanoatą (187 mg, 1,3 mmol). Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eluentu naudojant

EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:6. Gautas junginys **12d** yra balti kristalai, išeiga 64 mg (20 %).  $T_{lyd} = 70\text{--}71\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H BMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,8)  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 1,25 – 1,29 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , [A, B]); 1,50 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 1,51 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 3,78 – 3,86 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , [A, B]); 3,91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , [A, B]); 4,63 – 4,72 (m, 4H, Pirol  $2\times\text{CH}_2$ , [A, B]); 7,87 (m, 1H, Pir 4-H, [B]); 7,95 (m, 1H, Pir 4-H, [A]).  $^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,8)  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 22,5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , [B]); 22,6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , [A]); 28,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 28,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 32,3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , [A]); 32,4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , [B]); 50,1 (Pirol  $\text{CH}_2$ , [A]); 50,5 (Pirol  $\text{CH}_2$ , [B]); 52,5 ( $\text{CH}_3$ , [A, B]); 52,8 (Pirol  $\text{CH}_2$ , [B]); 53,2 (Pirol  $\text{CH}_2$ , [A]); 80,2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 80,3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 124,0 (Pir 3-C, [A]); 124,1 (Pir 3-C, [B]); 127,6 (Pir 5-C, [A]); 127,9 (Pir 5-C, [B]); 132,3 (Pir 4-C, [B]); 132,6 (Pir 4-C, [A]); 154,4 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 154,6 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 160,8 (Pir 2-C, [B]); 161,1 (Pir 2-C, [A]); 167,6 (Pir 6-C, [A, B]); 167,8 ( $\text{COOCH}_3$ , [B]); 167,9 ( $\text{COOCH}_3$ , [A]). **MS**  $m/z$  (%): 321 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI)  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ): apskaičiuota: 343,1628; nustatyta: 343,1628. **IR** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2978; 2941; 2871 (CH); 1734; 1695 (C=O); 1616; 1565; 1461; 1433; 1389; 1366; 1336; 1285; 1248; 1218; 1170; 1151; 1109; 1031; 916; 875; 802; 769; 552.

#### 2.2.5.5. 6-*tret*-Butil 3-metil 2-ciklopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirolo[3,4-*b*]piridin-3,6-dikarboksilat (12e)



Junginys **12e** susintetintas pagal bendrąjį sintezės aprašymą (2.2.5.), naudojant metil 3-ciklopropil-3-oksopropanoatą (185 mg, 1,3 mmol). Tikslinis produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant EtOAc:Heks mišinį atitinkamai santykiu nuo 1:10 iki 1:4. Gautas junginys **12e** yra balti kristalai, išeiga 60 mg (19 %).  $T_{lyd} = 133\text{--}134\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H BMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,8)  $\delta_{\text{H}}$  mln. d. 0,94 – 1,02 (m, 2H, ciklopropil  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , [A, B]); 1,09 – 1,16 (m, 2H, ciklopropil  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , [A, B]); 1,50 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 1,51 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 2,98 – 3,06 (m, 1H, ciklopropil CH, [A, B]); 3,92 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , [A, B]); 4,55 – 4,67 (m, 4H, Pirol  $2\times\text{CH}_2$ , [A, B]); 7,92 (m, 1H, Pir 4-H, [B]); 7,98 (m, 1H, Pir 4-H, [A]).  $^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (dviejų rotamerų [A] ir [B] mišinys, santykiu atitinkamai 1:0,8)  $\delta_{\text{C}}$  mln. d. 11,3 (ciklopropil  $\text{CH}_2$ , [B]); 11,4 (ciklopropil  $\text{CH}_2$ , [A]); 11,9 (ciklopropil  $\text{CH}_2$ , [A, B]); 14,3 (ciklopropil CH, [A]); 14,5 (ciklopropil CH, [B]); 28,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 28,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 50,0 (Pirol  $\text{CH}_2$ , [A]); 50,5 (Pirol  $\text{CH}_2$ , [B]); 52,4 ( $\text{CH}_3$ , [B]); 52,5 ( $\text{CH}_3$ , [A]); 52,7 (Pirol  $\text{CH}_2$ , [B]); 53,1 (Pirol  $\text{CH}_2$ , [A]); 80,2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 80,3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 124,0 (Pir 3-C, [A, B]); 126,6 (Pir 5-C, [A]); 126,9 (Pir 5-C, [B]); 132,4 (Pir 4-C, [B]); 132,6 (Pir 4-C, [A]); 154,4 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ , [B]); 154,6 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ , [A]); 161,0 (Pir 2-C, [B]); 161,3 (Pir 2-C, [A]); 164,0 (Pir 6-C, [B]); 167,6 (Pir 6-C, [A]); 167,7 ( $\text{COOCH}_3$ , [A]); 167,8 ( $\text{COOCH}_3$ , [B]). **MS**  $m/z$  (%): 319 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI)  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ): apskaičiuota: 341,1472; nustatyta: 341,1472. **IR** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3095; 2974; 2952; 2934; 2867 (CH); 1733; 1696 (C=O); 1616; 1568; 1477; 1454; 1435; 1389; 1377; 1366; 1340; 1288; 1252; 1221; 1177; 1147; 1118; 1033; 942; 879; 769; 549.

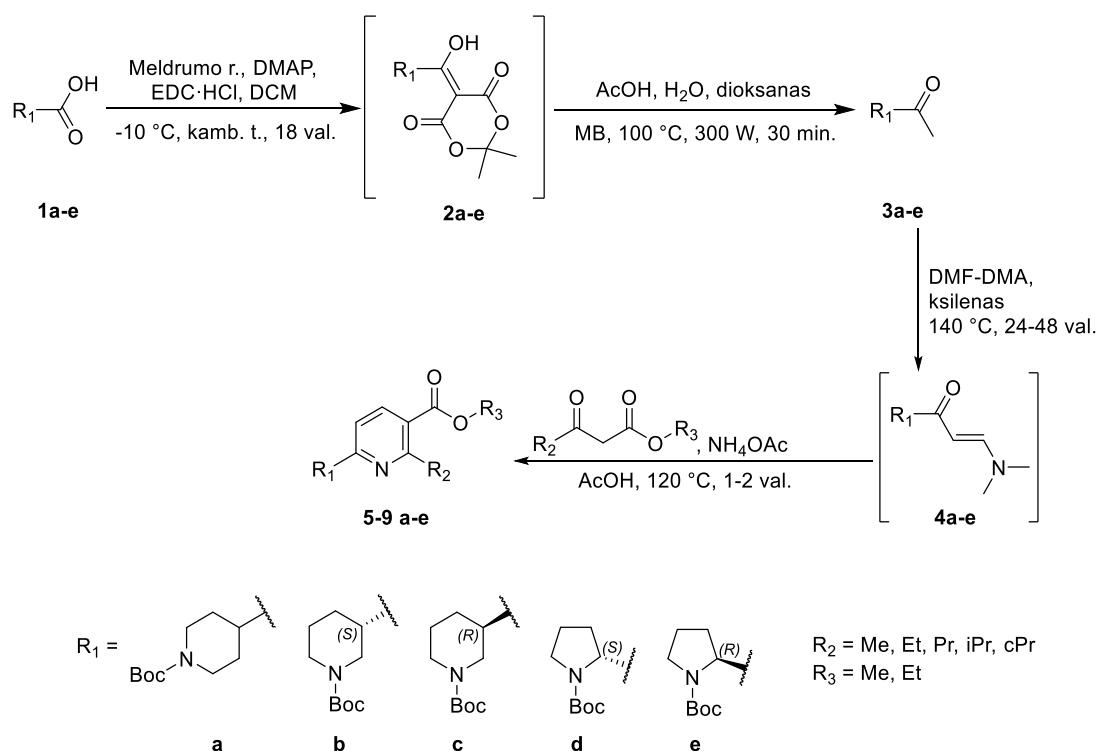


### 3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

Yra žinoma, kad aromatiniai ir nearomatiniai heterociklai yra vyraujantys vaistų chemijoje ir leidžia kurti naujas molekulių struktūras, pasižyminčias skirtingu terapiniu poveikiu. Išskirtinio dėmesio sulaukia pirolidino ir piperidino struktūriniai elementai, kurie yra plačiai taikomi farmacinėje chemijoje, įeina į daugelio vaistų ir natūralių produktų sudėtį, vaistų kūrime naudojami kaip svarbūs statybiniai blokai. Šiuos heterociklinius motyvus turintys dariniai pasižymi plačiu farmakologinių savybių spektru. Pirolidino dariniai naudojami parkinsonizmui gydyti, jiems būdingas raumenis atpalaiduojantis, prieštraukulinis, analgezinis, antipsichozinis poveikis [1]. Piperidino dariniai pasižymi centrinę nervų sistemą stimuliuojančiomis, antipsichozinėmis, vazodiliacinėmis, antimikrobinėmis, priešuždegiminėmis ir kitomis savybėmis [44,45].

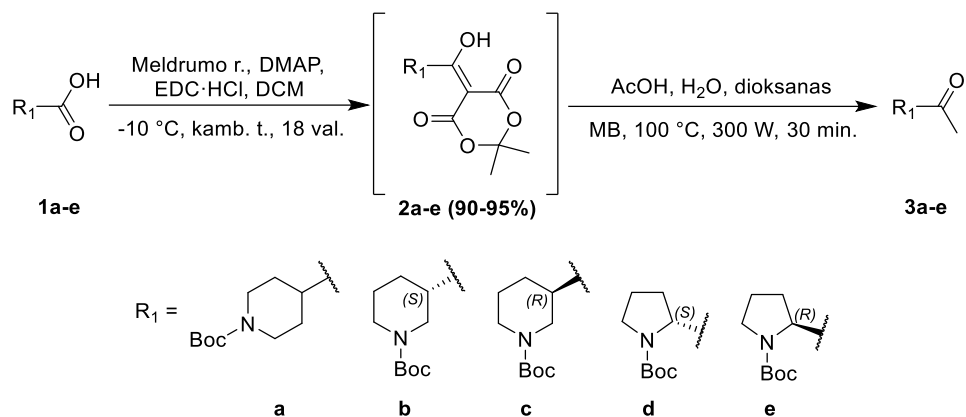
Svarbi sintetinių aminorūgščių panaudojimo sritis yra funkcionalizuotų heterociklinių chiralinių ir achiralinių molekulių, pasižyminčių biologiniu aktyvumu, sintezė. Tad siekiant susintetinti naujus piperidino darinius, turinčius struktūros įvairovę, kaip pradinės medžiagos buvo pasirinktos komercinės chiralinės ir achiralinės *N*-apsaugotos piperidino ir pirolidino karboksirūgštys **1a-e**: *N*-Boc-piperidino-4-karboksirūgštis (**1a**), (*S*)-*N*-Boc-piperidino-3-karboksirūgštis (**1b**), (*R*)-*N*-Boc-piperidino-3-karboksirūgštis (**1c**), (*S*)-*N*-Boc-pirolidino-2-karboksirūgštis (**1d**) ir (*R*)-*N*-Boc-pirolidino-2-karboksirūgštis (**1e**).

Šiame projekte tiksliniai produktai gauti daugiapakopės sintezės metu (3.1. schema) remiantis moksliniuose literatūros šaltiniuose pateikiamais sintezės metodais [17,46].



3.1. schema. Junginių 5-9 a-e bendroji sintezės schema

### 3.1. Acetilpiperidin- ir acetilpirolidin-1-karboksilatų sintezė

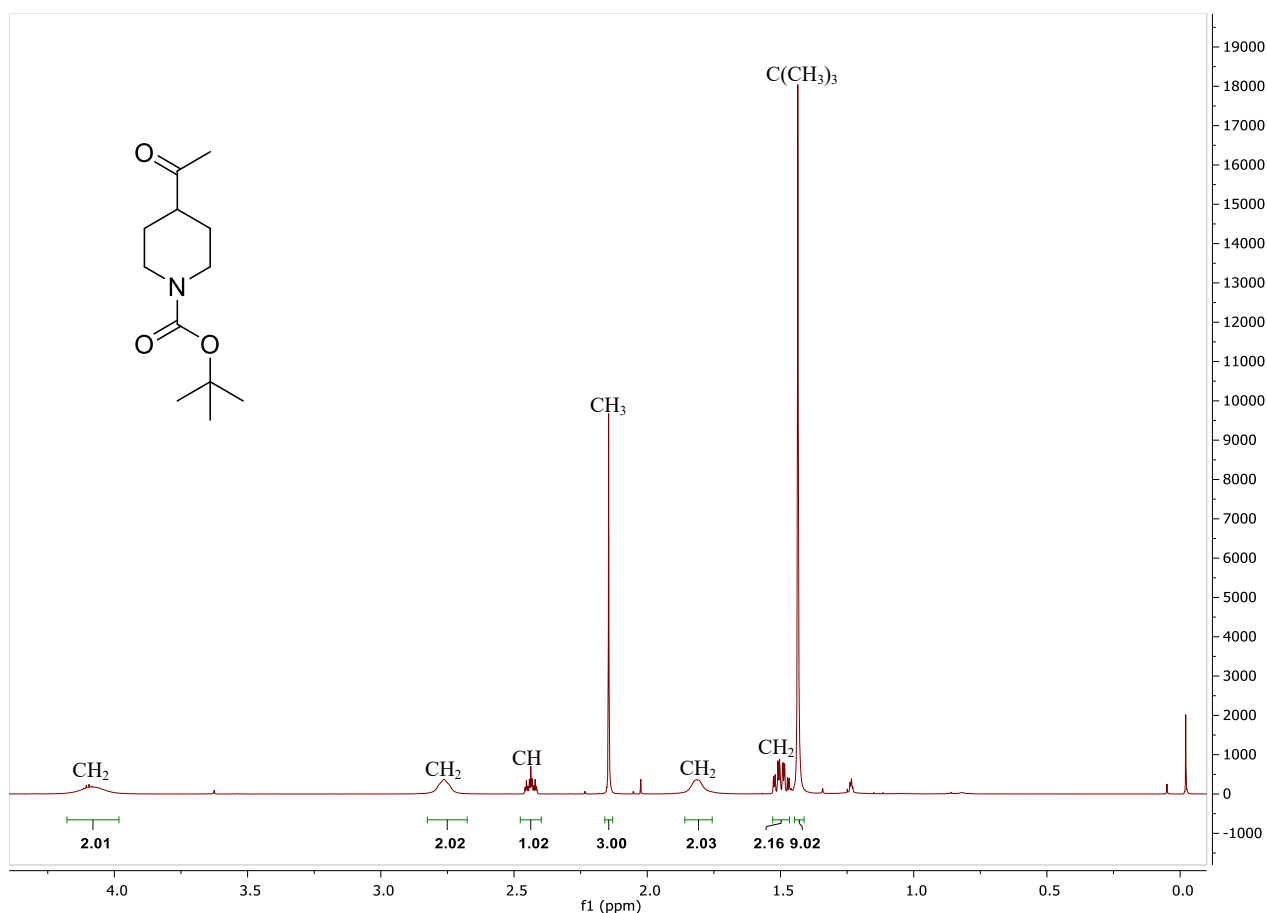


### 3.2. schema. Junginių 3a-e bendroji sintezės schema

Ketofunkcinę grupę turintys *N*-Boc dariniai **3a-e** buvo gauti iš atitinkamų *N*-apsaugotų heterociklinių karboksirūgščių **1a-e**, pagal literatūros šaltinyje [47] pateikiamą sintezės metodą. Vykdytą pasirinktos karboksirūgšties reakciją su Meldrumo rūgštimi, dalyvaujant DMAP ir EDC·HCl, gauti tarpiniai junginiai **2a-e** (3.2. schema). Šie junginiai buvo išskirti ekstrakcijos būdu ir naudoti tolimesniuose sintezės etapuose be papildomo gryninimo.

Gautus junginius **2a-e** ištirpinus acto rūgšties, vandens ir 1,4-dioksano mišinyje, reakcija vykdoma mikrobangų reaktoriuje 30 min, esant 100 °C temperatūrai, ir susidaro junginiai **3a-e**. Gauti junginiai buvo gryninti sparčiosios chromatografijos metodu. Gautos junginių **3a-e** išeigos 88 – 97 %.

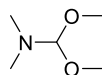
Junginių **3a-e** struktūros įrodytos remiantis BMR spektroskopijos ir MS spektrometrijos duomenimis. Junginio **3a** <sup>1</sup>H BMR spektre (3.1. pav.) registruojamas charakteringas *N*-Boc apsauginės grupės metilo grupių protonams priklausantis singletas ties 1,43 mln. d., naujai susidariusios acetylgrupės protonų singletas ties 2,14 mln. d. bei piperidino žiedo protonų signalai, kurie registruojami kaip multiplėtai alifatinėje spektro dalyje.



3.1. pav. Junginio 3a  $^1\text{H}$  BMR spektras

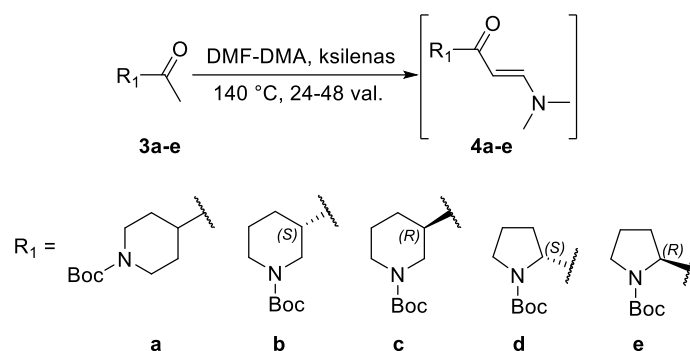
### 3.2. $\beta$ -Enaminonų sintezė

*N,N*-dimetilformamido dimetilacetalis (DMF-DMA) (3.2. pav.) yra plačiai naudojamas reagentas organinėje sintezėje, ypač heterociklinių junginių gavimui[47].



3.2. pav. *N,N*-dimetilformamido dimetilacetaliu struktūra

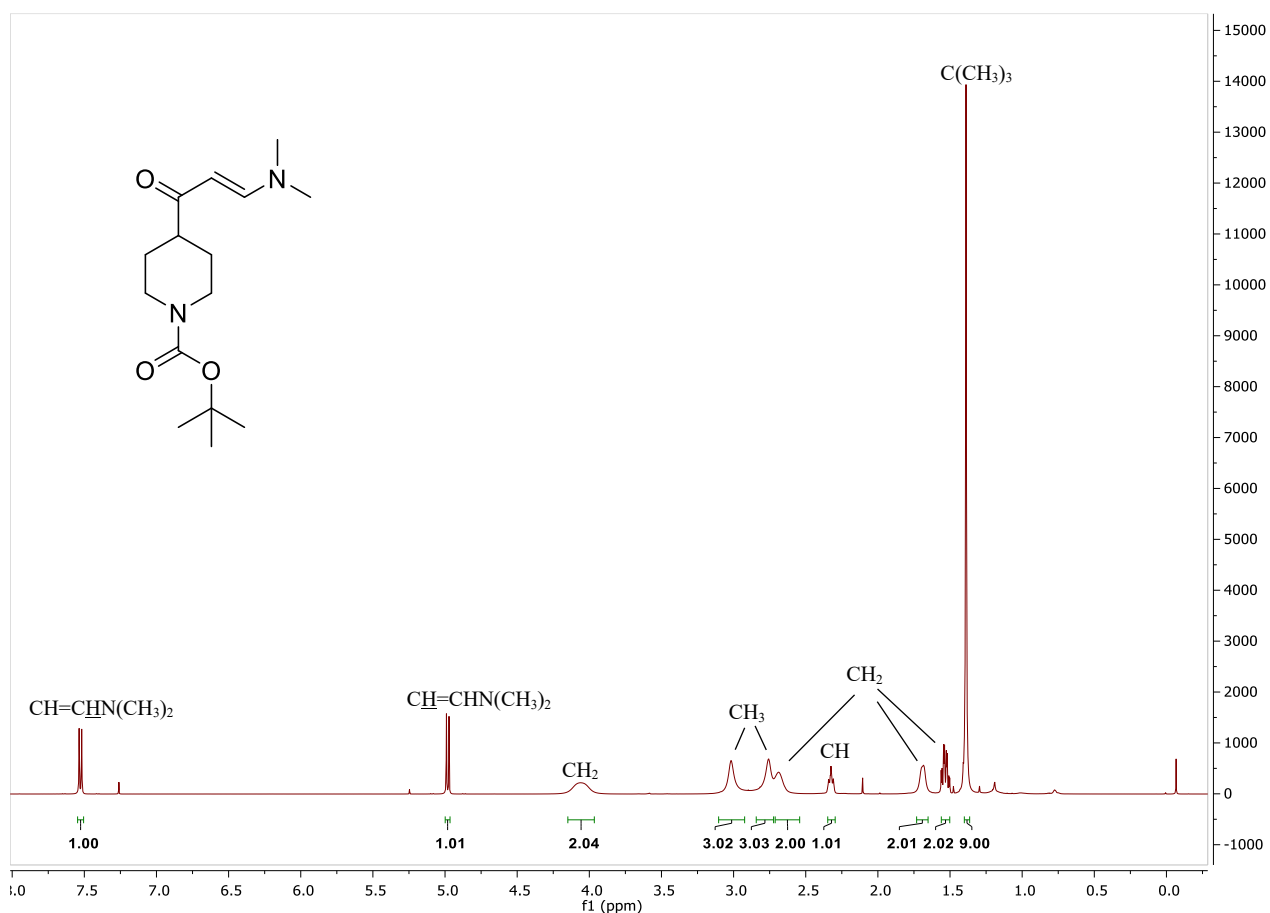
DMF-DMA pasižymi dideliu reaktyvumu dėl savo struktūros ypatybių. Molekulėje esantis anglies atomas turi dalinį teigiamą krūvį, nes yra prijungtas prie trijų elektronus atitraukiančių grupių (dvi MeO ir NMe<sub>2</sub>) ir pasižymi elektrofilinėmis savybėmis. Azoto atomas yra prijungtas prie dviejų metilo grupių ir dalinai tiekiamas anglies atomo, turi laisvą elektronų porą ir pasižymi nukleofilinėmis savybėmis.



### 3.3. schema. Junginių 4a-e bendroji sintezės schema

Tolimesnės sintezės metu vykdant karbonilinių junginių 3a-e kondensacijos reakciją su *N,N*-dimetilformamido dimetilacetaliu ksilene 140 °C temperatūroje 24–48 val. susiformavo β-enaminonai 4a-e (3.3. schema). Šie junginiai buvo išskirti ekstrakcijos būdu ir dėl pakankamo jų švarumo naudoti tolimesniuose sintezės etapuose be papildomo gryninimo.

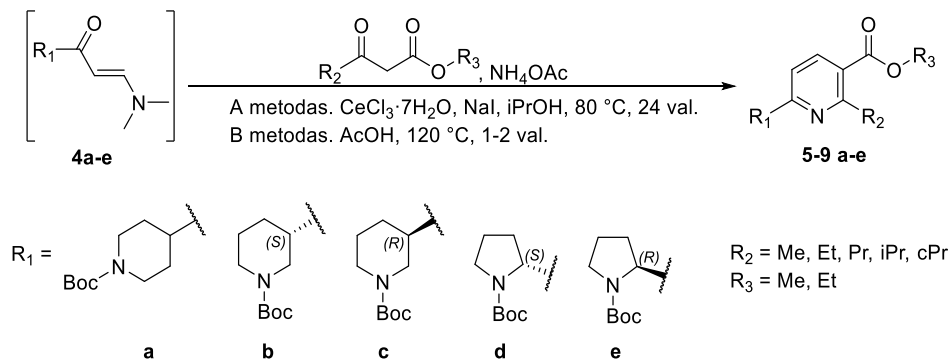
Junginys 4a buvo grynintas sparčiosios chromatografijos metodu ir identifikuotas remiantis šiuolaikinės spektrinės analizės duomenimis, siekiant įsitikinti ar buvo gauti β-enaminonai, kitų junginių struktūra patvirtinta MS duomenimis. Junginio 4a <sup>1</sup>H BMR spektrą (3.3. pav.) lyginant su pradinės medžiagos 3a <sup>1</sup>H BMR spektru (3.1. pav.), matoma, kad jame nėra pradiniam junginiui būdingo metilo grupės protonų signalo ties 2,14 mln. d. Registruojami du nauji singletai ties 2,76 mln. d. ir 3,02 mln. d., kurie priklauso dviems naujoms CH<sub>3</sub> grupėms, bei du dubletai ties 4,98 mln. d. ir 7,53 mln. d., kurie priklauso CH=CH protonams. Taip pat išliko charakteringas *N*-Boc apsauginės grupės metilo grupių protonams priklausantis singletas ties 1,39 mln. d. bei piperidino žiedo protonų signalai alifatinėje spektro dalyje.



3.3. pav. Junginio 4a  $^1\text{H}$  BMR spektras

### 3.3. Piridin-3-karboksilatų sintezė

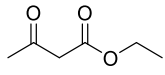
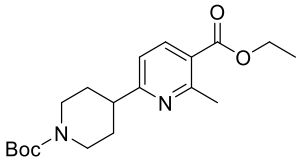
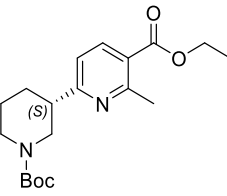
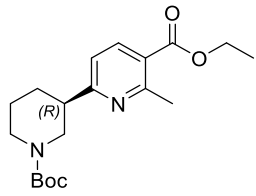
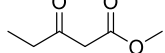
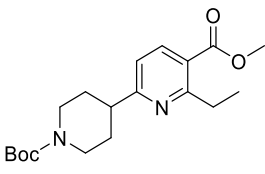
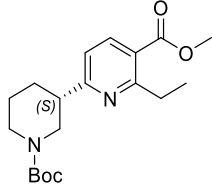
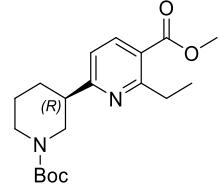
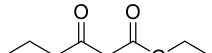
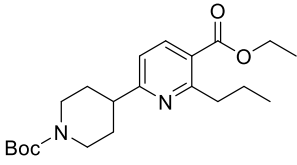
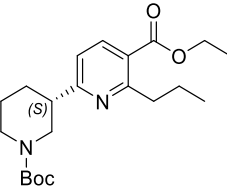
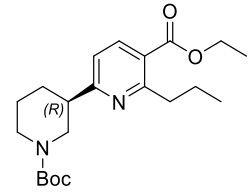
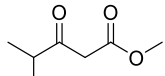
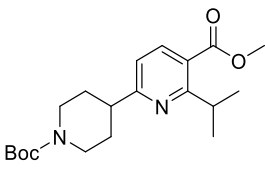
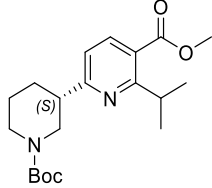
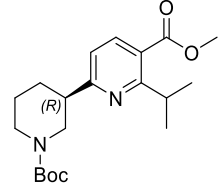
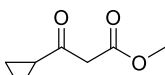
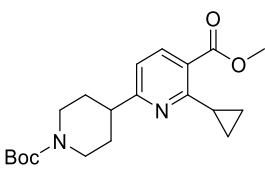
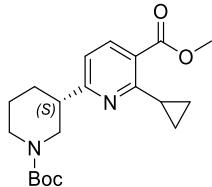
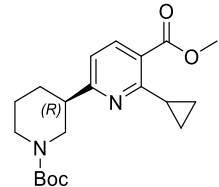
Moksliniuose literatūros šaltiniuose pateikiama, kad vienas iš piridino žiedo formavimo metodų yra *Bohlmann Rahts* reakcijos variantą, kai  $\beta$ -enaminonas reaguoja su ketoesteriu izopropanolyje, esant amonio acetatui, NaI ir  $\text{CeCl}_3$  katalizatoriui (A metodas) [17]. Pastebėta, kad šios reakcijos metu susidaro kompleksas, kuris apsunkina tikslinio produkto gryninimą, dėl to gaunamos mažos junginių išeigos. Atsižvelgiant į tai, junginiai toliau buvo sintetinami pagal senesniame literatūros šaltinyje pateikiamą sintezės metodą, vykdamt  $\beta$ -enaminonų ciklizacijos reakcijas su ketoesteriais acto rūgštyje (B metodas) [46].



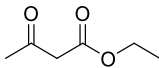
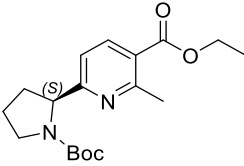
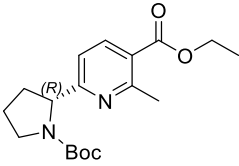
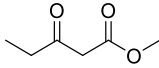
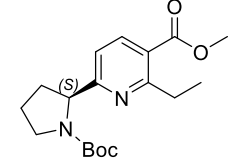
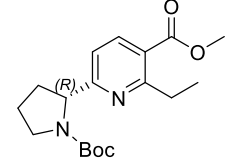
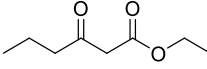
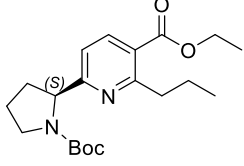
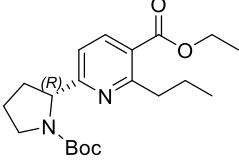
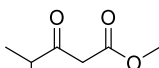
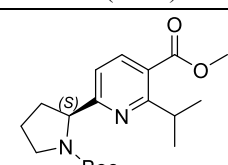
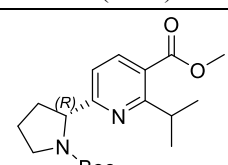
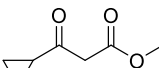
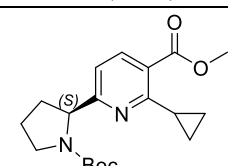
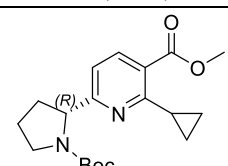
3.4. schema. Junginių 5-9 a-e bendroji sintezės schema

Taigi tolimesnės sintezės metu, acto rūgštyje ištirpinti junginiai **4a-e**, esant amonio acetatui 120 °C temperatūroje per 1–2 val. pirmiausiai reaguoja su ketoesteriu, vėliau vyksta ciklizacija ir susidaro piridino žiedo fragmentą turintys junginiai **5-9 a-e** (3.4. schema). Reakcijos metu gautų tikslinių produktų **5-9 a-e** išeigos siekia 28 – 45 % (3.1. ir 3.2. lentelės).

**3.1. lentelė.** Junginių **5-9 a-c** struktūrinės formulės ir išeigos.

Pradiniai junginiai	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>4c</b>
	 <b>5a</b> (40 %)	 <b>5b</b> (40 %)	 <b>5c</b> (40 %)
	 <b>6a</b> (39 %)	 <b>6b</b> (39 %)	 <b>6c</b> (45 %)
	 <b>7a</b> (43 %)	 <b>7b</b> (28 %)	 <b>7c</b> (29 %)
	 <b>8a</b> (39 %)	 <b>8b</b> (29 %)	 <b>8c</b> (34 %)
	 <b>9a</b> (30 %)	 <b>9b</b> (29 %)	 <b>9c</b> (31 %)

3.2. lentelė. Junginių **5-9 d-e** struktūrinės formulės ir išeigos.

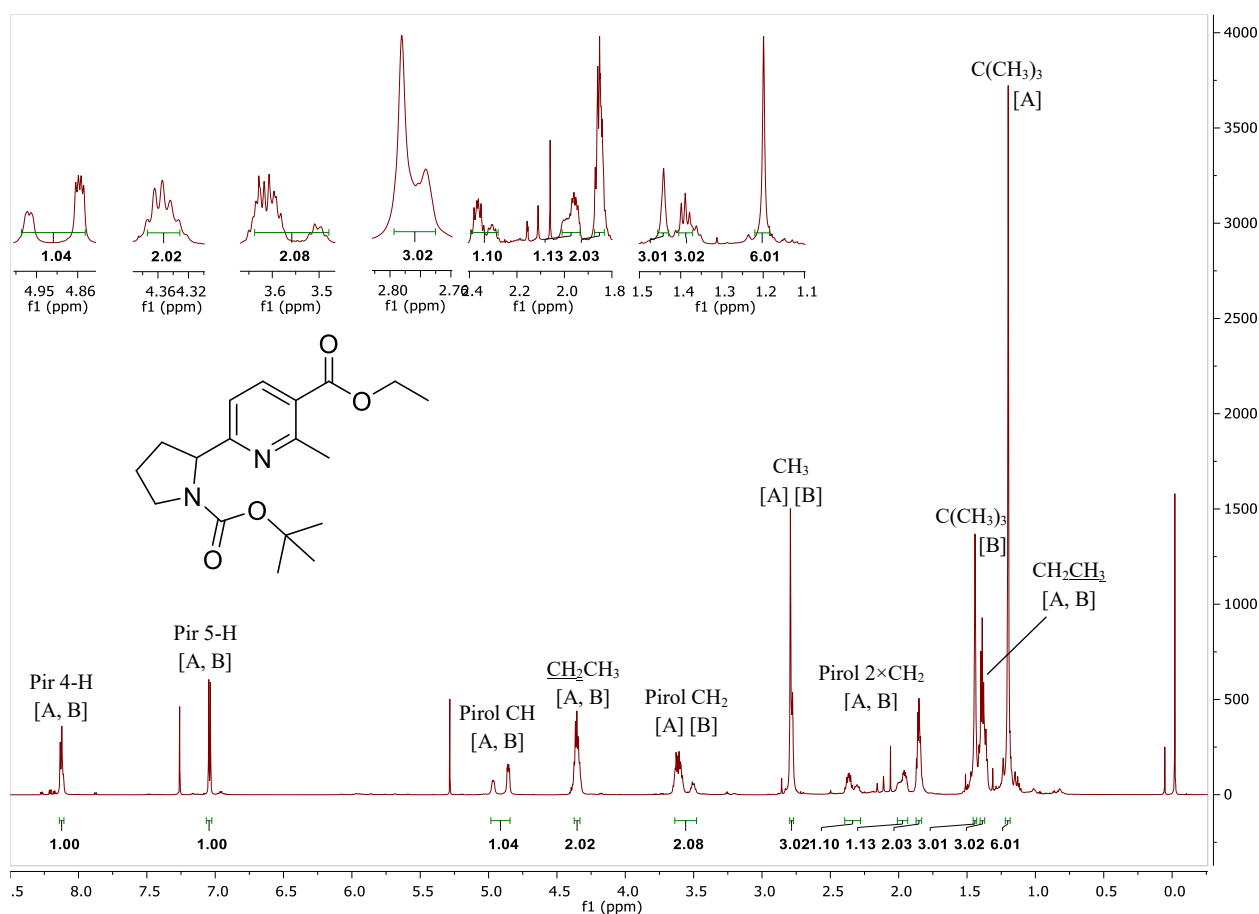
Pradiniai junginiai	4d	4e
	 <b>5d</b> (40 %)	 <b>5e</b> (40 %)
	 <b>6d</b> (41 %)	 <b>6e</b> (40 %)
	 <b>7d</b> (42 %)	 <b>7e</b> (40 %)
	 <b>8d</b> (28 %)	 <b>8e</b> (30 %)
	 <b>9d</b> (25 %)	 <b>9e</b> (29 %)

Tikslinių produktų **5-9 a-e** struktūros įrodytos remiantis BMR, IR spektroskopijū bei MS, HRMS spektrometrijų duomenimis. Atlikus išsamią BMR spektrinę analizę ir remiantis įvairių eksperimentų rezultatais, tokiais kaip  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-90, DEPT-135,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC, APT, NOESY buvo nustatyti tikslūs protonų ir anglies atomų signalų cheminiai poslinkiai.

Užrašius piperidino fragmentą turinčių junginių **5-9 d-e**  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  BMR spektrus buvo nustatyta, kad dėl *N*-Boc apsauginės grupės sukimosi apie viengubąjį ryšį fiksuojami dviejų rotamerų A ir B signalai. Junginių su piperidino žiedu spektruose rotamerai nestebimi, matomai dėl tam tikrų struktūros ypatybių.

Junginio **5d**  $^1\text{H}$  BMR spektre (3.4. pav.) matomi dviejų rotamerų [A] ir [B] signalai, A:B santykis atitinkamai 1:0,5. *N*-Boc apsauginės grupės metilo grupių protonams priklausantys dviejų rotamerų singletai registruojami ties 1,19 mln. d. [A] ir 1,44 mln. d. [B]. Abiejų rotamerų esterinės grupės metilgrupės protonų signalai registruojami kaip multiplėtas 1,33 – 1,40 mln. d. [A, B] intervale, o  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  protonų signalai matomi kaip multiplėtas 4,31 – 4,39 mln. d. [A, B] intervale.  $\text{CH}_3$  grupės protonams priklausantys singletai registruojami ties 2,78 mln. d. [B] ir 2,79 mln. d. [A]. Pirolidino žiedo protonų signalai registruojami kaip multiplėtai 1,78 – 1,90 mln. d. (Pirolidinas 4- $\text{CH}_2$ ) [A, B], 1,91 – 2,01 mln. d. (Pirolidinas 3-H) [A, B], 2,27 – 2,40 mln. d. (Pirolidinas 3-H) [A, B], 3,47 – 3,54

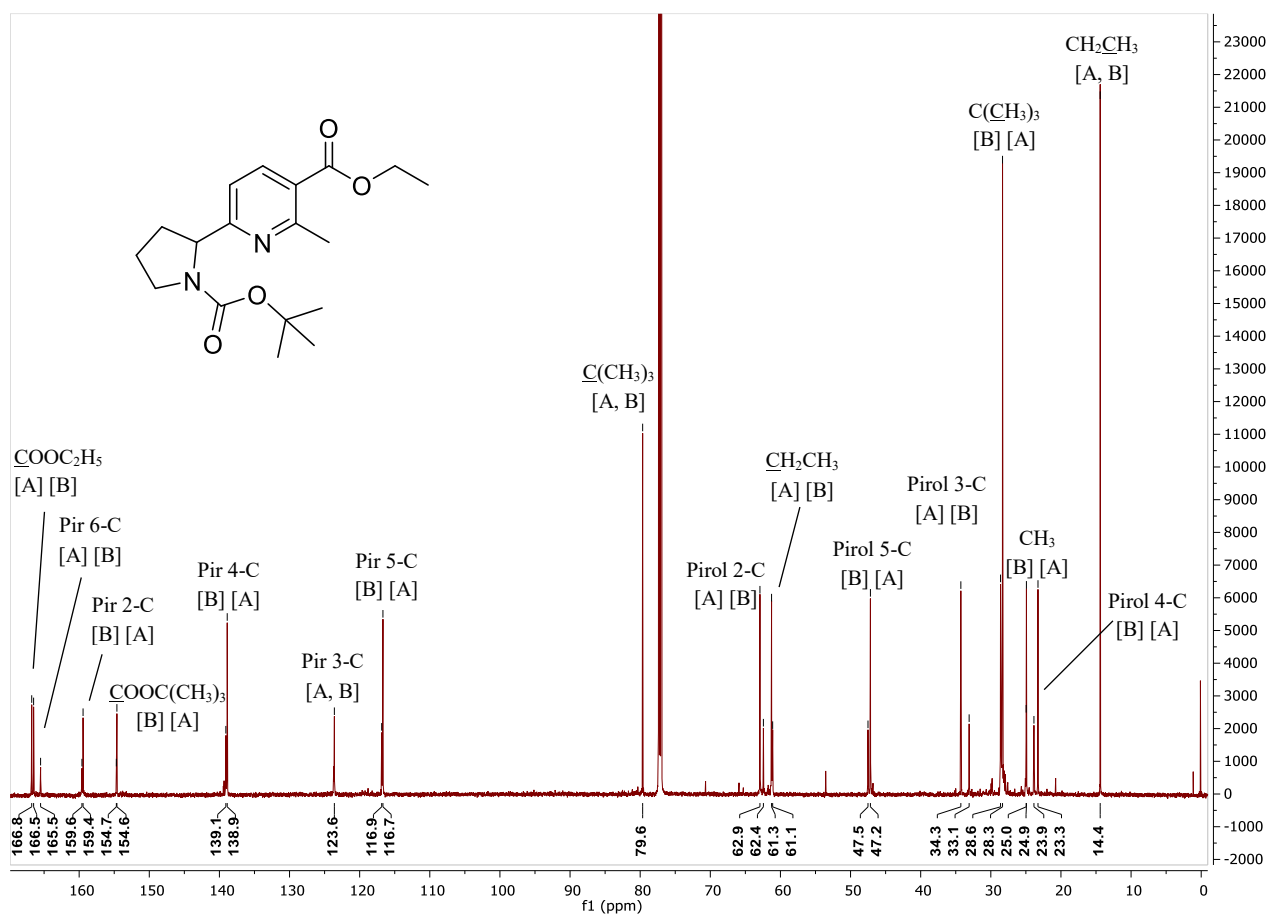
mln. d. (Pirolidinas 5-CH<sub>2</sub>) [B], 3,56 – 3,66 mln. d. (Pirolidinas 5-CH<sub>2</sub>) [A], 4,80 – 4,90 mln. d. (Pirolidinas 2-H) [A], 4,93 – 5,00 mln. d. (Pirolidinas 2-H) [B]. Abiejų rotamerų piridino žiedo CH grupių protonų signalai registruojami kaip dubletas ties 7,04 mln. d. (Piridinas 5-H) [A, B] ir multipletas 8,10 – 8,15 mln. d. (Piridinas 4-H) [A, B] intervale.



3.4. pav. Junginio 5d <sup>1</sup>H BMR spektras

Junginio 5d <sup>13</sup>C BMR spektre (3.5. pav) matomi dviejų rotamerų [A] ir [B] signalai, A:B santykis atitinkamai 1:0,5. Ties 14,4 mln. d. [A, B] fiksuojamas esterinės grupės CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> signalas, signalai ties 61,1 mln. d. [B] ir 61,3 mln. d. [A] priklauso CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> signalas registruojamas ties 166,8 mln. d. [A, B]. CH<sub>3</sub> grupės signalai matomi ties 24,9 mln. d. [A] ir 25,0 mln. d. [B]. *N*-Boc apsauginės grupės C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> signalai registruojami ties 28,3 mln. d. [A], 28,6 mln. d. [B], abiejų rotamerų C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> signalas ties 79,6 mln. d. [A, B], o COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> signalai fiksuojami ties 154,6 mln. d. [A] ir 154,7 mln. d. [B]. Pirolidino žiedo CH<sub>2</sub> grupių signalai registruojami ties 23,3 mln. d. (Pirolidinas 4-C) [A], 23,9 mln. d. (Pirolidinas 4-C) [B], 33,1 mln. d. (Pirolidinas 3-C) [B], 34,3 mln. d. (Pirolidinas 3-C) [A], 47,2 mln. d. (Pirolidinas 5-C) [A], 47,5 mln. d. (Pirolidinas 5-C) [B], o CH grupės signalai – ties 62,4 mln. d. (Pirolidinas 2-C, [B]) ir 62,9 mln. d. (Pirolidinas 2-C, [A]). Piridino žiedo CH grupių signalai registruojami ties 116,7 mln. d. (Piridinas 5-C) [A], 116,9 mln. d. (Piridinas 5-C) [B] bei 138,9 mln. d. (Piridinas 4-C) [A], 139,1 mln. d. (Piridinas 4-C) [B], o ketvirtinių anglies atomų signalai – ties 123,6 mln. d. (Piridinas 3-C) [A, B], 159,4 mln. d. (Piridinas 2-C) [A], 159,6 mln. d. (Piridinas 2-C) [B] bei 165,5 mln. d. (Piridinas 6-C) [B], 166,5 mln. d. (Piridinas 6-C) [A].

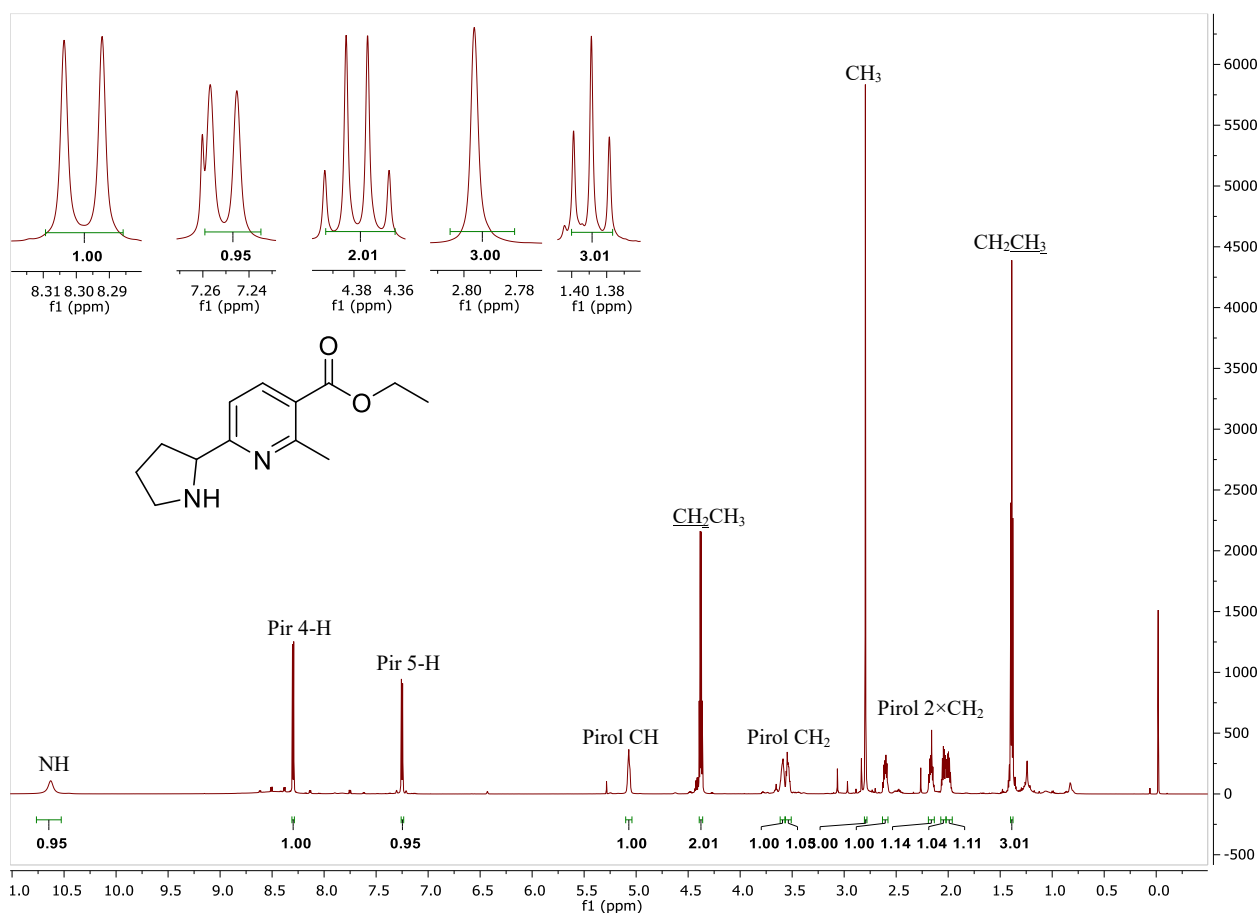




3.5. pav. Junginio **5d**  $^{13}\text{C}$  BMR spektras

Siekiant įrodyti dviejų rotamerų A ir B buvimą junginyje **5d**, nuo šio junginio buvo pašalinta *N*-Boc apsauginė grupė. Tuo tikslu junginys **5d** buvo ištirpintas DCM, atšaldžius iki 0 °C sulašinta TFA ir maišoma 15 min. Užrašius šio junginio **5d**\* (junginys **5d** be *N*-apsauginės grupės)  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektrus pastebėta, kad protonų ir anglies atomų signalai nesidubliuoja.

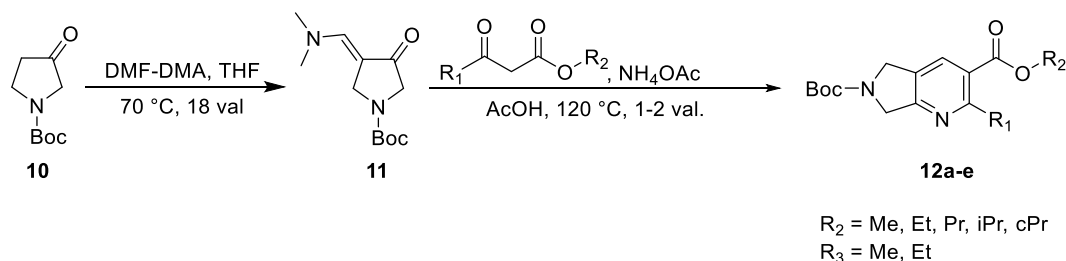
Junginio **5d**\*  $^1\text{H}$  BMR spektre (3.6. pav.) tripletas ties 1,39 mln. d. priklauso esterinės grupės  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  metilo grupės protonams, o kvadrupletas ties 4,38 mln. d.  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  grupės protonams. Singletas ties 2,80 mln. d. priklauso  $\text{CH}_3$  grupės protonams. Alifatinėje spektro dalyje registruojami multiplėtai priklauso pirolidino žiedo  $\text{CH}_2$  grupių protonams, o  $\text{CH}$  grupės multiplėtai priklauso piridino žiedo  $\text{CH}$  grupių proton signalai registruojami kaip dubletai ties 7,25 mln. d. ir 8,30 mln. d.



3.6. pav. Junginio 5d\*  $^1\text{H}$  BMR spektras

Junginio 5d IR spektre identifikuotos dvi karbonilinei ( $\text{C}=\text{O}$ ) grupei būdingos absorbcijos juostos ties  $1693\text{ cm}^{-1}$  ir  $1721\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.4. 5,7-Dihidro-6H-pirol[3,4-b]piridin-3,6-karboksilatų sintezė

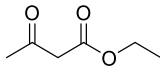
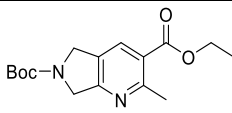
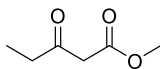
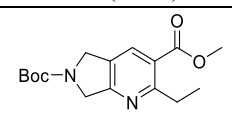
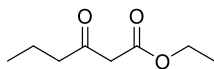
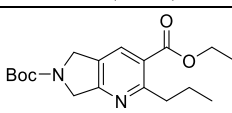
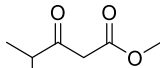
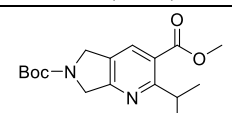
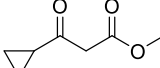
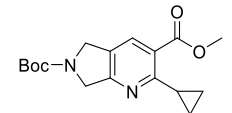


3.5. schema. Junginių 12a-e bendroji sintezės schema

Analogiškai sintezės metodais buvo gauti kondensuoti piridino dariniai. Vykdamas *N*-Boc-3-pirolidinono **10** reakciją su *N,N*-dimetilformamido dimetilacetaliu THF 65–70 °C temperatūroje 18 val. susiformavo tarpinis  $\beta$ -enaminonas **11** (3.5. schema).

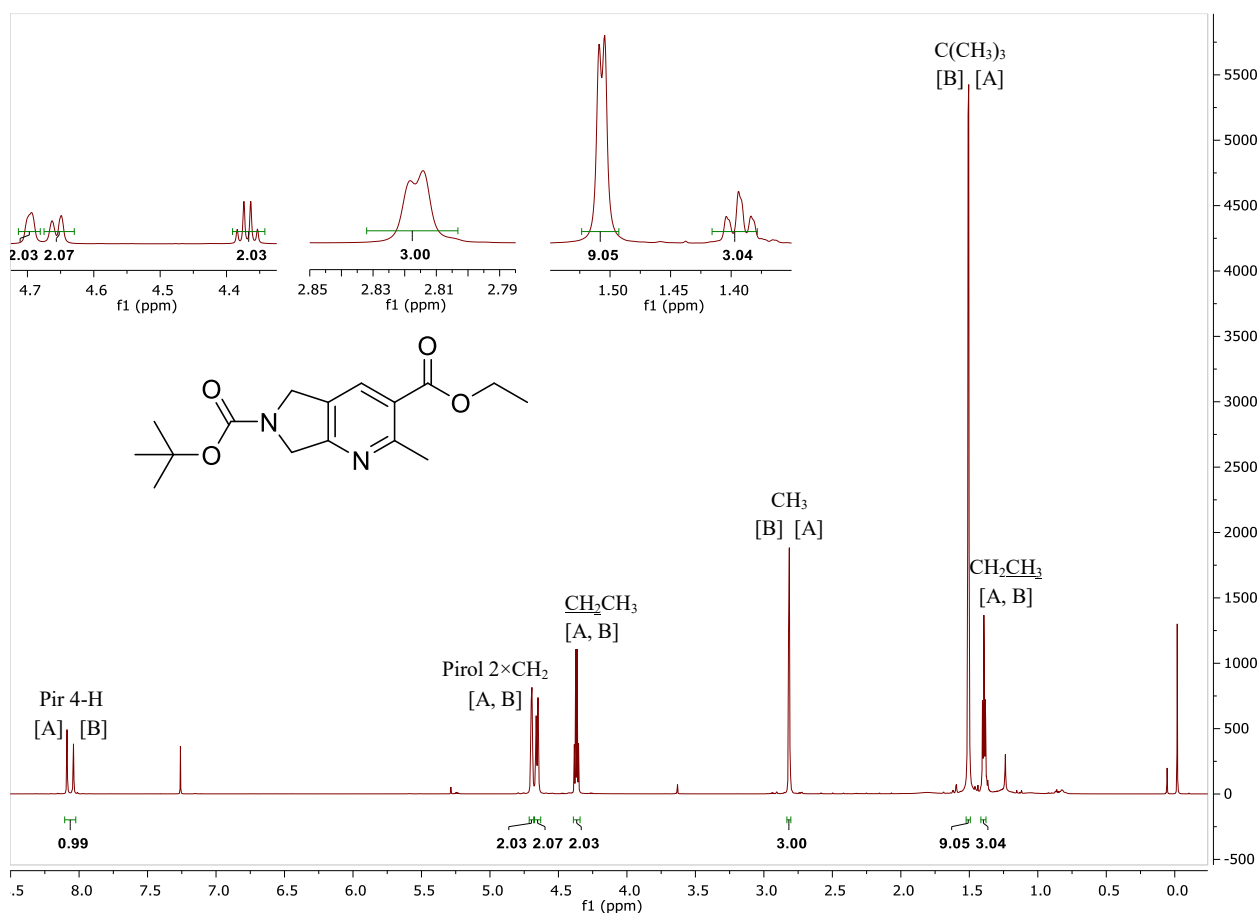
Tolimesnės sintezės metu, vykdamas junginio **11** ciklizacijos reakciją acto rūgštyje su įvairiais ketoesteriais, esant amonio acetatui, kaitinant 120 °C 1–2 val., susidarė junginiai **12a-e**. Tikslinių produktų **12a-e** išeigos siekia 19 – 21 % (3.3. lentelė).

3.3. lentelė. Junginių **12a-e** struktūrinės formulės ir išeigos.

Pradiniai junginiai	Produktas
	 <b>12a</b> (19 %)
	 <b>12b</b> (19 %)
	 <b>12c</b> (21 %)
	 <b>12d</b> (20 %)
	 <b>12e</b> (19 %)

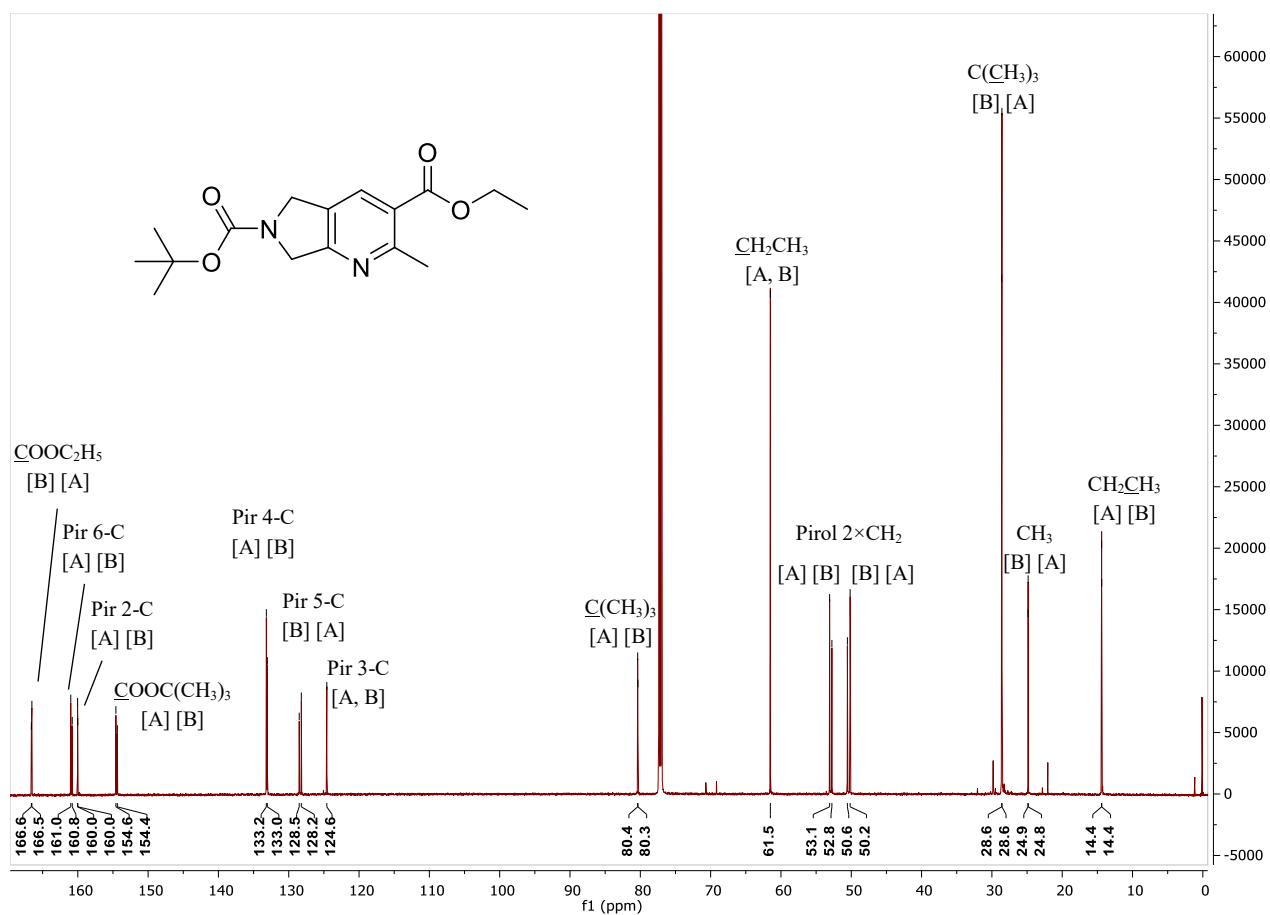
Buvo nustatyta, kad reakcijos sąlygomis skyla tiek  $\beta$ -enaminonas, tiek tikslinis produktas, todėl gaunamos mažos išeigos. Atsižvelgiant į tai, buvo bandyta švelninti reakcijos sąlygas: reakcijas vykdyti mikrobangų reaktoriuje esant žemesnei temperatūrai, tačiau iki 80 °C reakcijos nevyksta, keliant temperatūrą stebimas pradinės medžiagos skilimas. Taip pat šias reakcijas buvo bandyta vykdyti ir kitomis sąlygomis, taikant jau anksčiau minėtą *Bohlmann Rahts* reakcijos variantą, tačiau reikšmingų teigiamų rezultatų nebuvo pastebėta. Po nesėkmingų bandymų, buvo nuspręsta reakcijas toliau vykdyti acto rūgštyje.

Junginių **12a-e** struktūros įrodytos remiantis šiuolaikinės spektrinės analizės duomenimis. Užrašius junginių **12a-e**  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  BMR spektrus buvo nustatyta, kad signalai taip pat dubliuojasi, dėl susidariusių rotamerų. Junginio **12a**  $^1\text{H}$  BMR spektre (3.7. pav.) matomi dviejų rotamerų [A] ir [B] signalai, A:B santykis atitinkamai 1:0,8. Abiejų rotamerų esterinės grupės metilgrupės protonų signalai registruojami kaip tripletas ties 1,39 mln. d. [A, B], o  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  protonų signalai matomi kaip kvadrupletas ties 4,37 mln. d. [A, B]. *N*-Boc apsauginės grupės metilo grupių protonams priklausantys dviejų rotamerų singletai registruojami ties 1,50 mln. d. [A] ir 1,51 mln. d. [B].  $\text{CH}_3$  grupės protonams priklausantys singletai registruojami ties 2,81 mln. d. [A] ir 2,82 mln. d. [B]. Pirolidino žiedo  $\text{CH}_2$  grupių protonų signalai registruojami kaip multipletas intervale 4,63 – 4,71 mln. d. [A, B]. Piridino žiedo CH grupės protono signalas registruojamas kaip multipletas ties 8,04 mln. d. [B] ir 8,09 mln. d. [A].



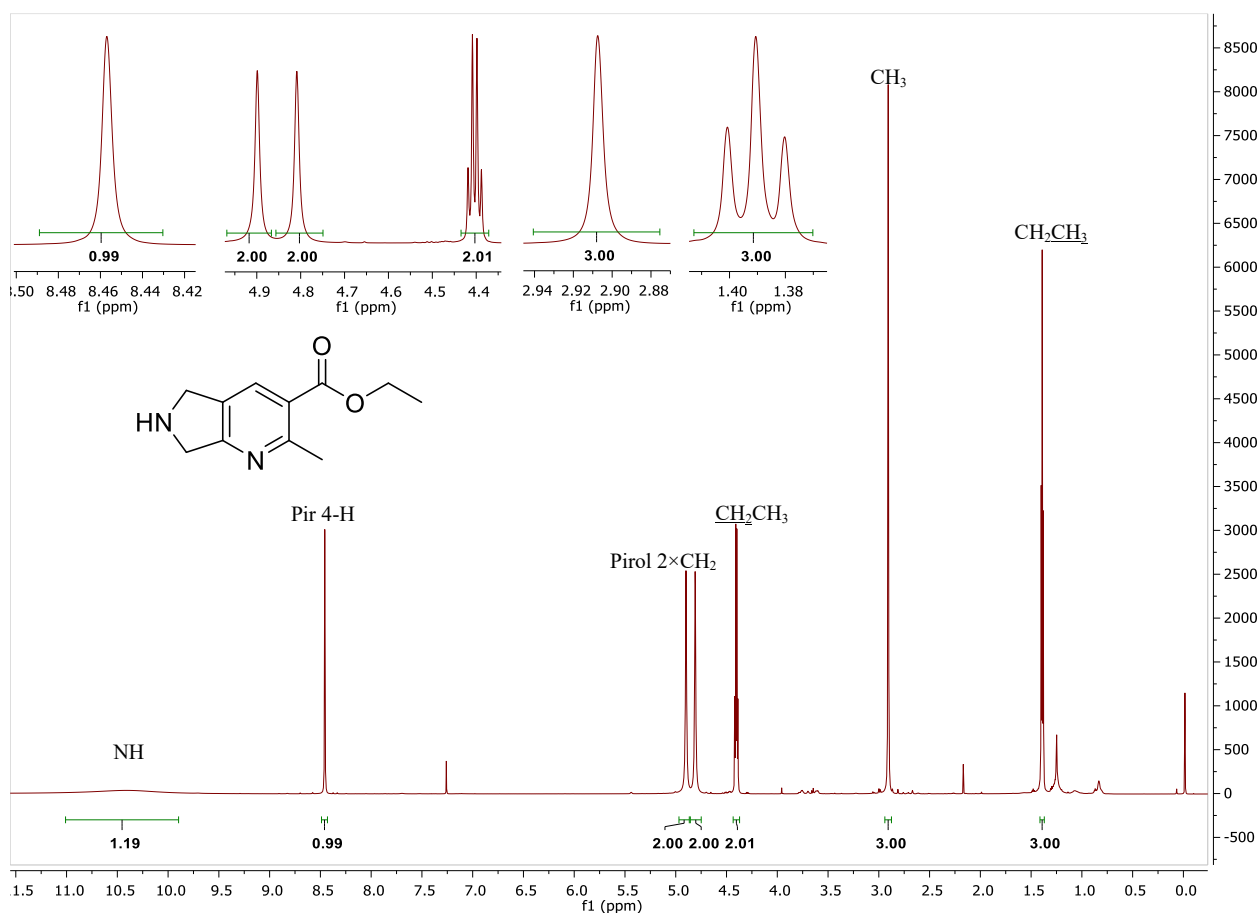
3.7. pav. Junginio **12a**  $^1\text{H}$  BMR spektras

Remiantis išsamiais dvidimensiniais spektrais buvo identifikuoti visi junginio **12a** anglies atomų cheminiai poslinkiai. 1,1-ADEQUATE eksperimentas padėjo užfiksuoti  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  sąveiką per vieną ryšį tarp pirolidino  $\text{CH}_2$  anglies atomų ir piridino žiedo ketvirtinių anglies atomų. DEPT-90, DEPT-135,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC eksperimentai padėjo patvirtinti kitus anglies atomus molekulėje. Junginio **12a**  $^{13}\text{C}$  BMR spektre (3.8. pav) matomi dviejų rotamerų [A] ir [B] signalai, A:B santykis atitinkamai 1:0,8. Ties 14,3 mln. d. [B] ir 14,4 mln. d. [A] matomas esterinės grupės  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  signalai, signalai ties 61,50 mln. d. [A, B] priklauso  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , o  $\text{COOC}_2\text{H}_5$  signalai registruojami ties 166,5 mln. d. [A] ir 166,6 mln. d. [B].  $\text{CH}_3$  grupės signalai fiksuojami ties 24,8 mln. d. [A] ir 24,9 mln. d. [B]. *N*-Boc apsauginės grupės  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  signalai registruojami ties 28,5 mln. d. [A] ir 28,6 mln. d. [B],  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  signalai ties 80,3 mln. d. [B] ir 80,4 mln. d. [A], o  $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$  signalai fiksuojami ties 154,4 mln. d. [B] ir 154,6 mln. d. [A]. Pirolidino žiedo  $\text{CH}_2$  grupių signalai registruojami ties 50,2 mln. d. [A] ir 50,6 mln. d. [B], bei 52,8 mln. d. [B] ir 53,1 mln. d. [A]. Piridino žiedo  $\text{CH}$  grupės signalai matomi ties 133,0 mln. d. (Piridinas 4-C) [B] ir 133,2 mln. d. (Piridinas 4-C) [A]. Signalai ties 124,6 mln. d. (Piridinas 3-C) [A, B], 128,2 mln. d. (Piridinas 5-C) [A], 128,5 mln. d. (Piridinas 5-C) [B], 160,0 mln. d. (Piridinas 2-C) [B], 160,1 mln. d. (Piridinas 2-C) [A], 160,8 mln. d. (Piridinas 6-C) [B], 161,01 mln. d. (Piridinas 6-C) [A] priklauso piridino žiedo ketvirtiniams angliams atomams.



3.8. pav. Junginio **12a**  $^{13}\text{C}$  BMR spektras

Nuo junginio **12a** buvo pašalinta *N*-Boc apsauginė grupė, siekiant patvirtinti rotamerų A ir B egzistavimą. Užrašius junginio **12a**\* (junginys **12a** be *N*-apsauginės grupės)  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektrus buvo nustatyta, kad signalai nesidubliuoja. Junginio **12a**\*  $^1\text{H}$  BMR spektre (3.9. pav.) matomas tripletas ties 1,39 mln. d., kuris priklauso esterinės grupės  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  metilgrupės protonams, bei  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  grupės kvadrupletas ties 4,40 mln. d. Ties 2,91 mln. d. registruojamas  $\text{CH}_3$  grupės protonų singletas, o ties 4,81 mln. d. ir 4,90 mln. d. piperidino žiedo  $\text{CH}_2$  grupių protonų singletai. Piridino žiedo  $\text{CH}$  grupės protono signalas registruojamas kaip singletas ties 8,46 mln. d.



3.9. pav. Junginio 12a\* <sup>1</sup>H BMR spektras

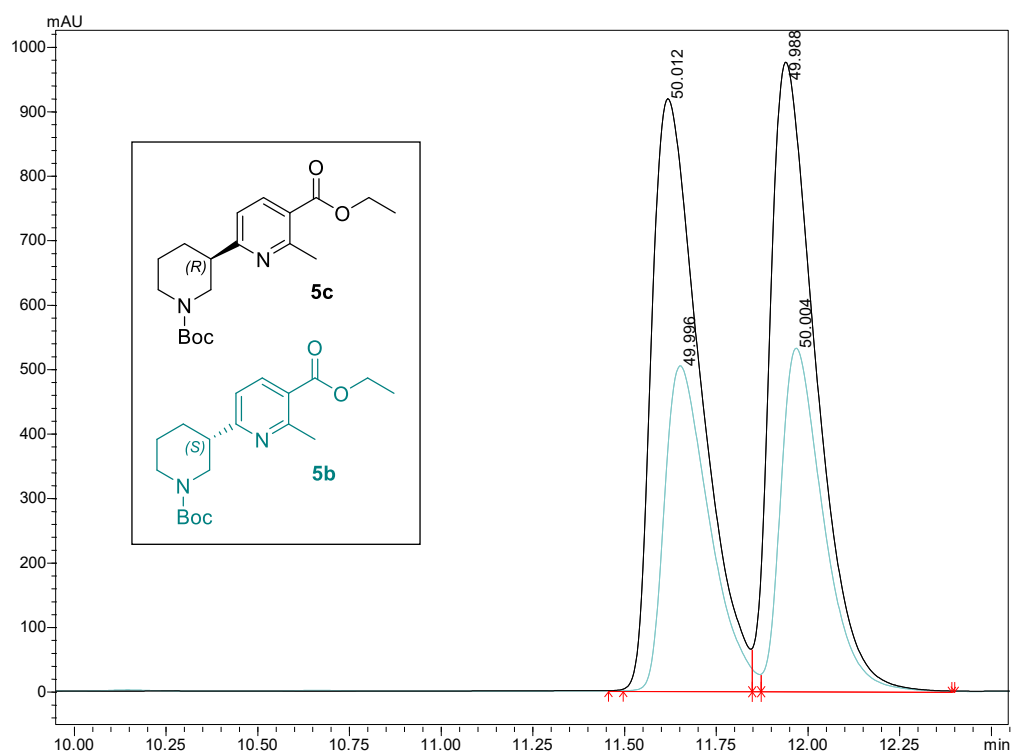
Junginio 12a IR spektre identifikuotos dvi karbonilinei (C=O) grupei būdingos absorbcijos juostos ties 1702 cm<sup>-1</sup> ir 1729 cm<sup>-1</sup>.

### 3.5. Junginių enantiomerinio grynumo analizė

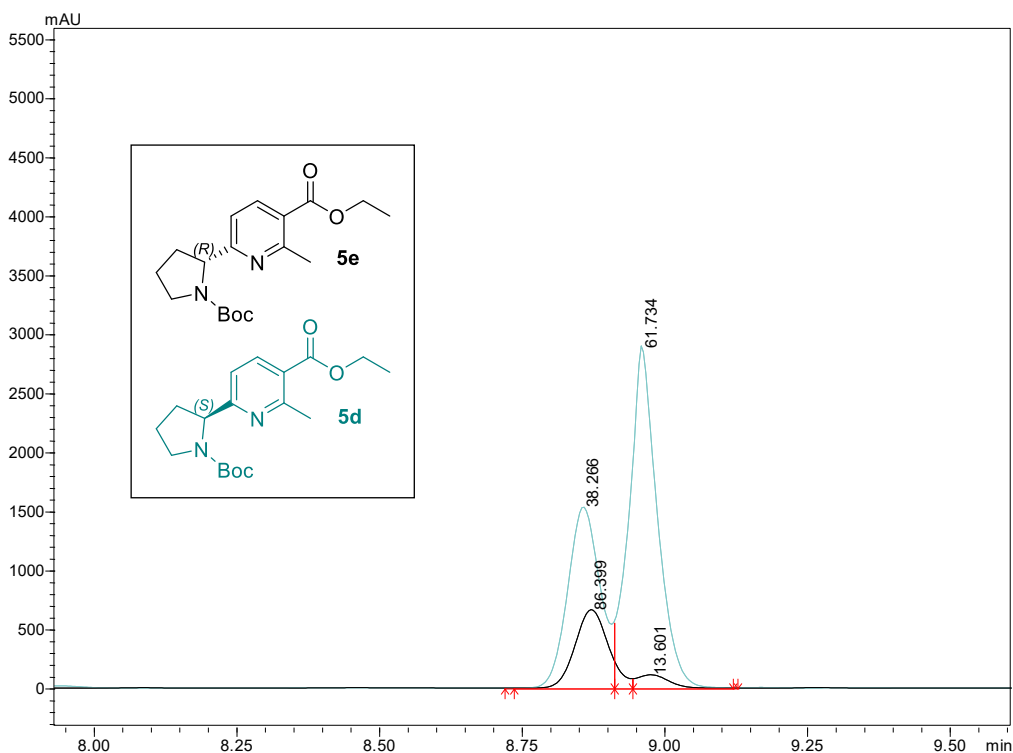
Dauguma vaistinių medžiagų turi vieną ar kelis chiralinius centrus, ir yra naudojamos kaip enantiomeriškai grynios molekulės arba raceminiai mišiniai [48]. Tačiau dažnai kiekvieno enantiomero farmakologinis aktyvumas yra skirtingas, todėl svarbu nustatyti junginių gryną enantiomerų saugumą ir efektyvumą [49]. Reguliacinės vaistų agentūros rekomenduoja nustatyti kiekvieno enantiomero aktyvumą raceminiuose vaistuose ir skatina naujų chiralinių vaistų, kuriuose yra tik vienas enantiomeras, kūrimą [48]. HPLC su chiralinėmis kolonėlėmis yra vienas iš naudingiausių metodų, siekiant įvertinti tiek enantiomerų sudėtį, tiek atskirti ir gauti grynus enantiomeras. Chiralinė kolonėlė yra užpildyta chiraline stacionare faze. Enantiomerai atskiriami atsižvelgiant į vykstančią sąveiką tarp analizuojamo junginio ir chiralinės stacionarios fazės. To paties tiriamo junginio du enantiomerai skiriasi giminingumu stacionariai fazei ir dėl to jie išeina iš kolonėlės skirtingu metu.

Atsiradus galimybei, naudojant chiraliskai specifinį skysčių chromatografą Shimadzu LC-2030, turintį tris chiralines kolonėles CHIRAL ART Amylose-SA, CHIRAL ART Cellulose-SJ, CHIRAL ART Cellulose-SB, užpildytas skirtingomis chiralinėmis stacionariomis fazėmis, buvo iširtas keletos atsitiktinai parinktų susintetintų junginių enantiomerinis grynumas. Paruošti tiriamosios medžiagos

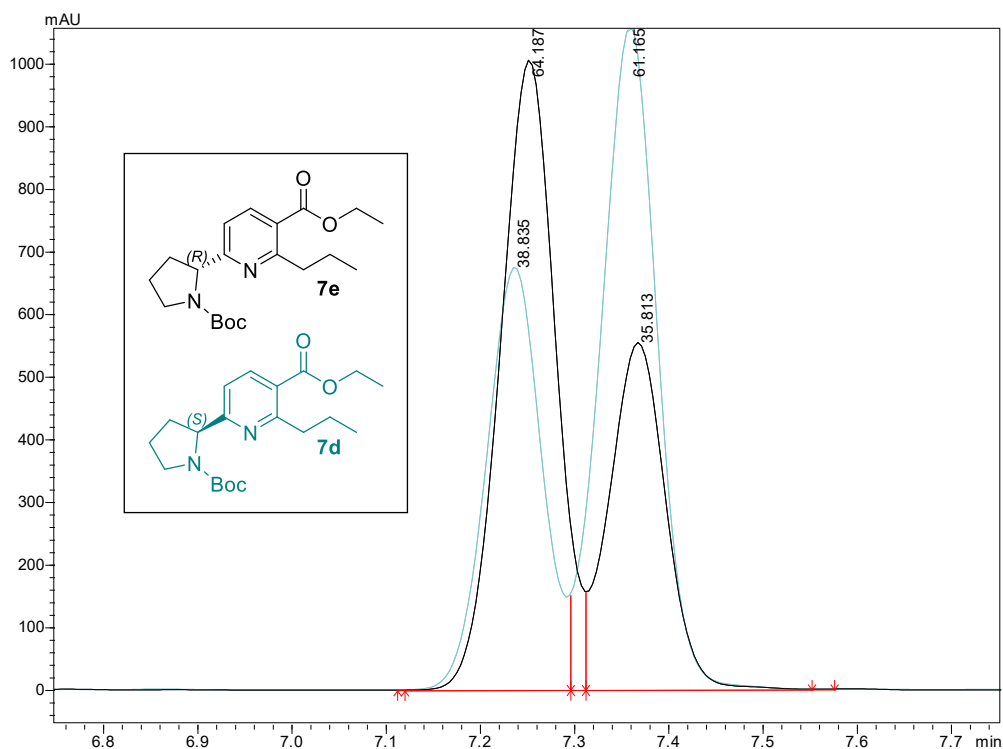
bandiniai metanolyje. Analizė atlikta įvairiomis gradientinėmis sąlygomis, kaip mobili fazė naudota: vanduo + 0,1 % skruzdžių rūgštis / acetonitrilas. Tėkmės greitis 1 ml/min.



**3.10. pav.** Junginių **5c** (juoda linija) ir **5b** (žalia linija) persidengiančios chromatogramos. Abu junginiai yra racematai. Atskyrimas atliktas, naudojant chiralinę kolonėlę Amylose-SA, gradiento sąlygomis santykiu nuo 70:30 iki 50:50 per 13 min.



**3.11. pav.** Junginių **5e** (juoda linija) ir **5d** (žalia linija) persidengiančios chromatogramos. Junginio **5d** enantiomerinis grynumas yra 62 %, o junginio **5e** – 86 %. Atskyrimas atliktas, naudojant chiralinę kolonėlę Cellulose-SJ, gradiento sąlygomis santykiu nuo 80:20 iki 20:80 per 10 min.

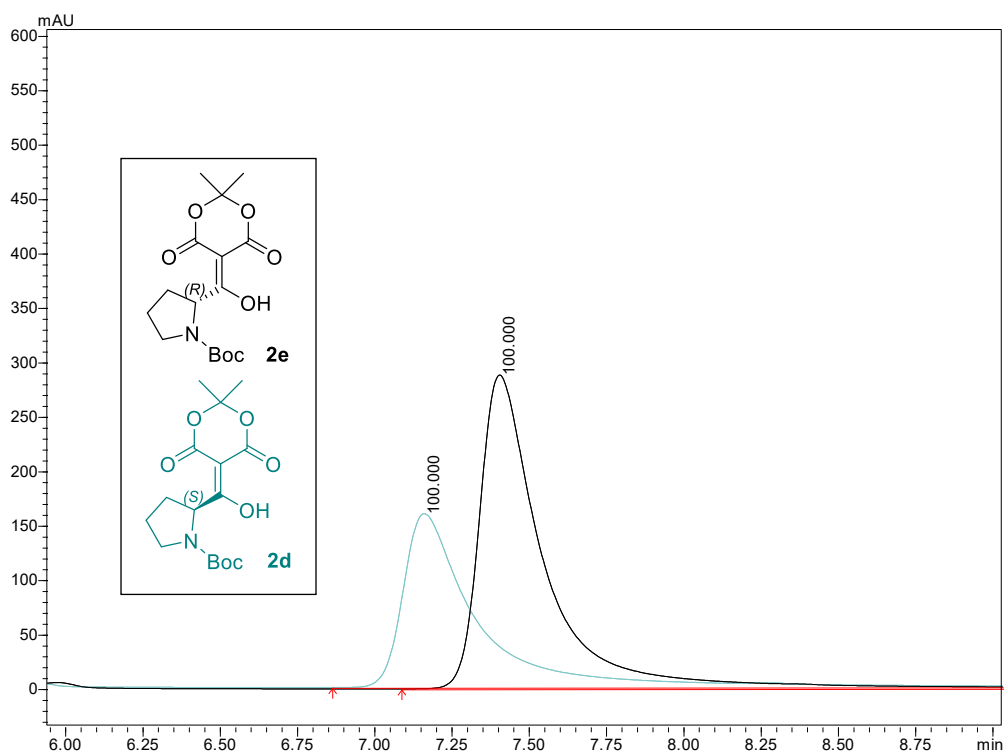


**3.12. pav.** Junginių **7e** (juoda linija) ir **7d** (žalia linija) persidengiančios chromatogramos. Abiejų junginių enantiomerinis grynumas yra apie 60 %. Atskyrimas atliktas, naudojant chiralinę kolonėlę Cellulose-SJ, gradiento sąlygomis santykiu nuo 80:20 iki 20:80 per 10 min.

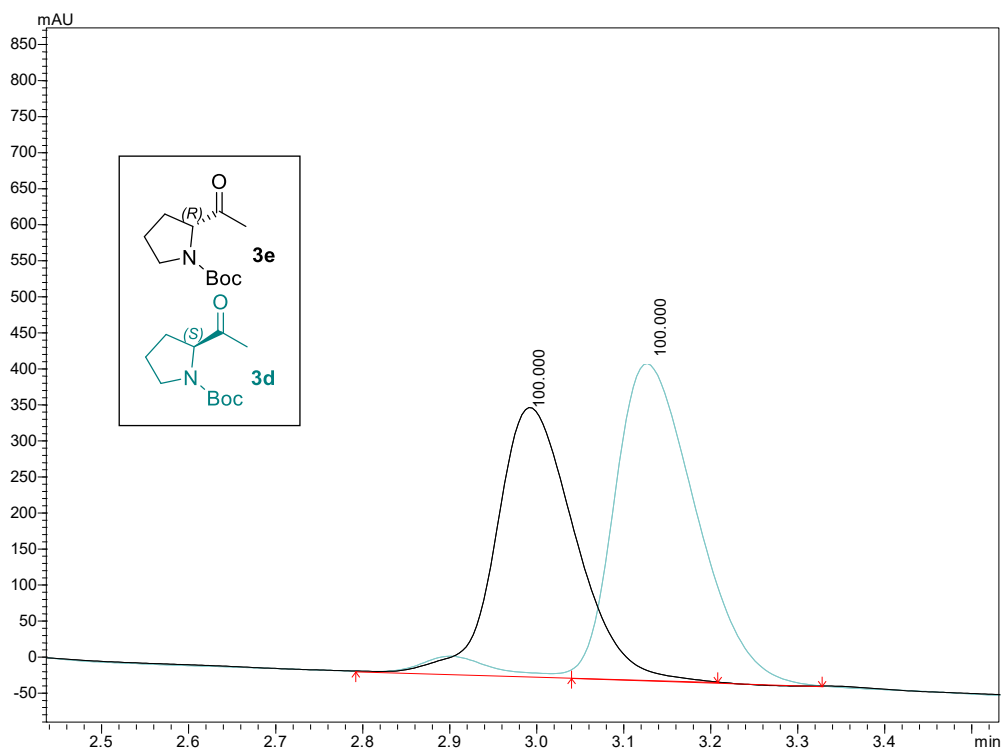
Iš gautų duomenų nustatyta, kad vykdant tikslinių produktų sintezę **5 b, c** (3.10. pav.), **5 d, e** (3.11. pav.) ir **7 e, d** (3.12. pav.) iš *N*-Boc heterociklinių karboksirūgščių, kurios savo struktūroje turi chiralinį centrą, susidaro produktų *R*- ir *S*- formos izomerų mišinys skirtingu santykiu nuo 13 % ir 87 % iki racemato, prarandamas enantiomerinis grynumas. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus buvo pradėta stebėti, kuri reakcijos stadija sukelia produkto izomerizaciją.

Po reakcijos su Meldrumo rūgštimi (3.13. pav.) bei reakcijos mikrobangų reaktoriuje (3.14. pav.) nepastebėtas vieno izomero virtimas kitu. Nustatyta, kad vykstant ketofunkcinę grupę turinčio junginio reakcijai su *N,N*-dimetilformamido dimetilacetaliu ksilene įvyksta junginio izomerizacija (3.15. pav.). Ši reakcija vyksta griežtomis sąlygomis, kaitinant 140 °C temperatūroje 24–48 val., todėl yra tikimybė, kad šios reakcijos sąlygos sukelia izomerizaciją.

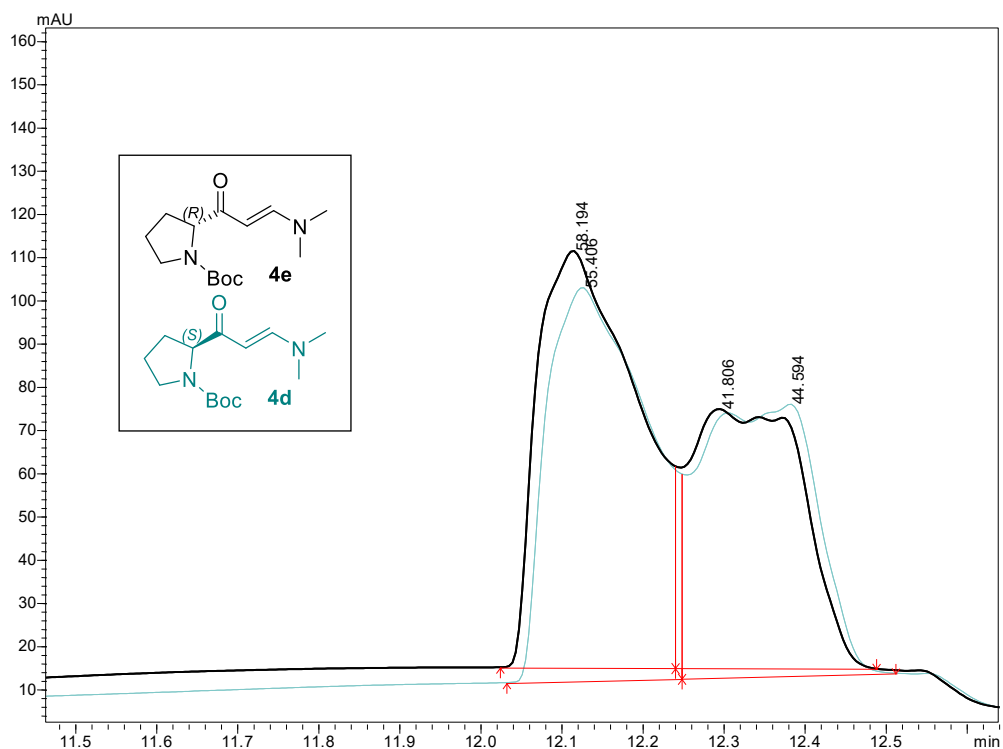




**3.13. pav.** Junginių **2e** (juoda linija) ir **2d** (žalia linija) persidengiančios chromatogramos. Abu junginiai grynai enantiomerai. Atskyrimas atliktas, naudojant chiralinę kolonėlę Cellulose-SJ, gradiento sąlygomis santykiu nuo 85:15 iki 60:40 per 10 min.

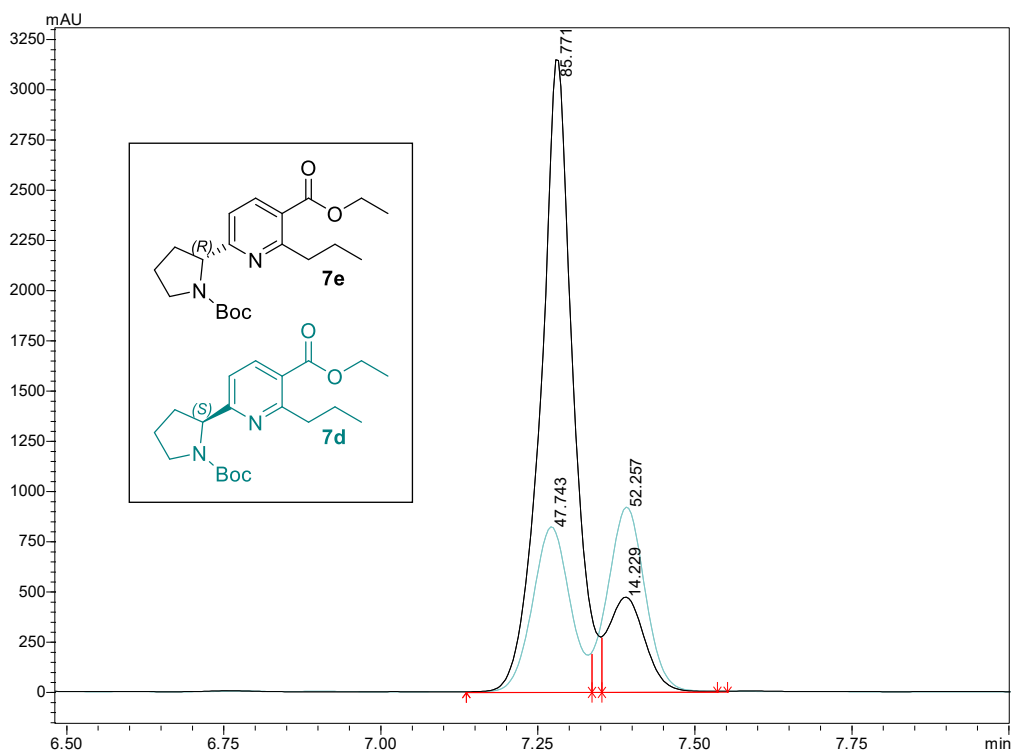


**3.14. pav.** Junginių **3e** (juoda linija) ir **3d** (žalia linija) persidengiančios chromatogramos. Abu junginiai grynai enantiomerai. Atskyrimas atliktas, naudojant chiralinę kolonėlę Amylose-SA, gradiento sąlygomis santykiu nuo 70:30 iki 30:70 per 10 min.



**3.15. pav.** Junginių **4e** (juoda linija) ir **4d** (žalia linija) persidengiančios chromatogramos. Abu junginiai yra apytiksliai 50 % ir 50 % abiejų enantiomerų mišinys. Atskyrimas atliktas, naudojant chiralinę kolonėlę Amylose-SA, gradiento sąlygomis santykiu nuo 95:5 iki 85:15 per 16 min, tėkmės greitis 1,1 ml/min.

Taip pat pastebėta, kad kartojant tikslinių produktų **7 e, d** sintezę, tomis pačiomis reakcijų sąlygomis, buvo gauti skirtingi enantiomerinio grynumo rezultatai (3.12. pav. ir 3.16. pav.).



**3.16. pav.** Resintetintų junginių **7e** (juoda linija) ir **7d** (žalia linija) persidengiančios chromatogramos. Junginys **7d** yra racematas. Junginio **7e** enantiomerinis grynumas yra 86 %. Atskyrimas atliktas, naudojant chiralinę kolonėlę Cellulose-SJ, gradiento sąlygomis santykiu nuo 80:20 iki 20:80 per 10 min.

Iš gautų rezultatų galima teigti, kad ne vien reakcijos su *N,N*-dimetilformamidu dimetilacetalio sąlygos daro įtaką izomerizacijos procesui. Tikėtina, kad reakcijų laikas, junginių išskyrimas, tarpinių junginių ir tikslinių produktų laikymo sąlygos bei kiti veiksniai gali turėti įtakos.

Kol kas šių produktų sintezę yra sudėtinga kontroliuoti. Siekiant gauti enantiomeriškai grynus junginius būtini papildomi tyrimai ir laikas. Galima bandyti optimizuoti reakcijų sąlygas: reakciją vykdyti žemesnėje temperatūroje, trumpesnį laiką ar naudoti katalitinį acto rūgšties kiekį. Taip pat yra galimybė enantiomeriškai nešvarius junginius išskirti preparatyvinės chiraliai specifinės skysčių chromatografijos metodu ar naudojant specifinius junginius, turinčius fiksuotą chiralinį centrą, tokiu būdu enantiomerų mišinys paverčiamas diastereomerų poromis, kurias galima atskirti sparčiosios chromatografijos metodu. Optimizavus šį procesą ir gavus enantiomeriškai švarius junginius vėliau bus atliekami biologiniai tyrimai.

## Išvados

1. Iš ciklinių aminorūgščių darinių galima susintetinti acetilpiperidin- ir acetilpirolidin-1-karboksilatus, kurie reaguojant su *N,N*-dimetilformamido dimetilacetaliu sudaro  $\beta$ -enaminonus.
2. Reaguojant  $\beta$ -enaminonams su ketoesteriu ir dalyvaujant amonio acetatui, pagal modifikuotą *Bohlmann Rahtz* sintezę, gaunami tiksliniai produktai – piridin-3-karboksilatai. Šią reakciją vykdant izopropanolyje ir naudojant  $\text{CeCl}_3$  katalizatorių, reakcijos metu susidaręs katalizatoriaus kompleksas apsunkina produkto išskyrimą, todėl reakciją tikslinga vykdyti acto rūgštyje.
3. Chirališkai specifiniu skysčių chromatografu Shimadzu LC-2030 ištyrus junginių, turinčių chiralinį centrą, enantiomerinį grynumą nustatyta, kad susidarė chirališkai negryni junginiai. Tam įtakos gali turėti aukšta reakcijos su *N,N*-dimetilformamidu dimetilacetaliu temperatūra 140 °C, ilgas reakcijos laikas 24–48 val., junginių išskyrimas, tarpinių junginių ir tikslinių produktų laikymo sąlygos ir kiti veiksniai.
4. Įvertinus gautus rezultatus daroma išvada, kad tikslinga tęsti tyrimus šia kryptimi, siekiant gauti chirališkai grynus junginius bei ištirti junginių biologinį aktyvumą.

## Literatūros sąrašas

1. VITAKU, E., SMITH, D.T., NJARDARSON, J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 10257–10274. doi:10.1021/jm501100b.
2. SHIMIZU, S., WATANABE, N., KATAOKA, T., SHOJI, T. ir kt. Pyridine and Pyridine Derivatives. Iš: *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2000. doi:10.1002/14356007.a22\_399.
3. ALTAF, A.A., SHAHZAD, A., GUL, Z., RASOOL, N. ir kt. A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry.* 2015, 1, 1–11. doi:10.11648/J.JDDMC.20150101.11.
4. KIURU, P., YLI-KAUHALUOMA, J. Pyridine and Its Derivatives. Iš: *Heterocycles Nat. Prod. Synth.* Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2011, pp. 267–297. doi:10.1002/9783527634880.ch8.
5. BAUMANN, M., BAXENDALE, I.R. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. *Beilstein J. Org. Chem.* 2013, 9, 2265–2319. doi:10.3762/bjoc.9.265.
6. SHI, D., PADGETT, W.L., HUTCHINSON, K.D., MOORE, S.P., DALY, J.W. Pyrazolopyridines: Effect of structural alterations on activity at adenosine- and GABAA-receptors. *Drug Dev. Res.* 1997, 42, 41–56. doi:10.1002/(SICI)1098-2299(199709)42:1<41::AID-DDR4>3.0.CO;2-R.
7. HAMADA, Y. Role of Pyridines in Medicinal Chemistry and Design of BACE1 Inhibitors Possessing a Pyridine Scaffold. Iš: *Pyridine*. InTech, 2018. doi:10.5772/intechopen.74719.
8. GAIKWAD, P.L., GANDHI, P.S., JAGDALE, D.M., KADAM, V.J. The Use of Bioisosterism in Drug Design and Molecular Modification. *Am. J. PharmTech Res.* 2012, 2. ISSN:2249-3387.
9. OHWADA, J., TSUKAZAKI, M., HAYASE, T., OIKAWA, N. ir kt. Design, synthesis and antifungal activity of a novel water soluble prodrug of antifungal triazole. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 191–196. doi:10.1016/S0960-894X(02)00892-2.
10. SHENOY, E.S., LEE, H., HOU, T., WARE, W. ir kt. The Impact of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE) Flags on Hospital Operations. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2016, 37, 782–790. doi:10.1017/ice.2016.54.
11. JOSE, G., SURESHA KUMARA, T.H., NAGENDRAPPA, G., SOWMYA, H.B.V. ir kt. New polyfunctional imidazo[4,5-C]pyridine motifs: Synthesis, crystal studies, docking studies and antimicrobial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 77, 288–297. doi:10.1016/j.ejmech.2014.03.019.
12. Tuberculosis. [žiūrėta 2020-05-03]. Prieiga per: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
13. ZABLOCKIS, R., DANILA, E., MILIAUSKAS, S., MALAKAUSKAS, K. ir kt. Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vilnius, 2018. [žiūrėta 2020-05-03]. Prieiga per: [http://chest.lt/uploads/leidiniai/docs/2664\\_6edee3864e733dc22b482dff03e01049.pdf](http://chest.lt/uploads/leidiniai/docs/2664_6edee3864e733dc22b482dff03e01049.pdf)
14. MAHAJAN, N.S., DHAWALE, S.C. Linked pyridinyl-thiadiazoles: Design and synthesis as potential candidate for treatment of XDR and MDR tuberculosis. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 102, 243–248. doi:10.1016/j.ejmech.2015.07.039.

15. HERZIGOVÁ, P., KLIMEŠOVÁ, V., PALÁT, K., KAUSTOVÁ, J. ir kt. Preparation and *in-vitro* Evaluation of 4-Benzylsulfanylpyridine-2-carbohydrazides as Potential Antituberculosis Agents. *Arch. Pharm.* 2009, 342, 394–404. doi:10.1002/ardp.200800227.
16. MANNA, K., AGRAWAL, Y.K. Design, synthesis, and antitubercular evaluation of novel series of 3-benzofuran-5-aryl-1-pyrazolyl-pyridylmethanone and 3-benzofuran-5-aryl-1-pyrazolylcarbonyl-4-oxo-naphthyridin analogs. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 3831–3839. doi:10.1016/j.ejmech.2010.05.035.
17. KANTEVARI, S., PATPI, S.R., ADDLA, D., PUTAPATRI, S.R. ir kt. Facile diversity-oriented synthesis and antitubercular evaluation of novel aryl and heteroaryl tethered pyridines and dihydro-6H-quinolin-5-ones derived via variants of the Bohlmann-Rahtz reaction. *ACS Comb. Sci.* 2011, 13, 427–435. doi:10.1021/co2000604.
18. MORASKI, G.C., MARKLEY, L.D., CRAMER, J., HIPSKIND, P.A. ir kt. Advancement of imidazo[1,2-a]pyridines with improved pharmacokinetics and nM activity vs. Mycobacterium tuberculosis. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 675–679. doi:10.1021/ml400088y.
19. Cancer. [žiūrēta 2020-05-03]. Prieiga per: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
20. PRACHAYASITTIKUL, S., PINGAEW, R., WORACHARTCHEEWAN, A., SINTHUPOOM, N. ir kt. Roles of Pyridine and Pyrimidine Derivatives as Privileged Scaffolds in Anticancer Agents. *Mini-Reviews Med. Chem.* 2017, 17. doi:10.2174/1389557516666160923125801.
21. KARKI, R., PARK, C., JUN, K.Y., KADAYAT, T.M. ir kt. Synthesis and biological activity of 2,4-di-p-phenolyl-6-2-furanyl-pyridine as a potent topoisomerase II poison. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 90, 360–378. doi:10.1016/j.ejmech.2014.11.045.
22. CHOI, H.E., YOO, M.S., CHOI, J.H., LEE, J.Y. ir kt. BRN-103, a novel nicotinamide derivative, inhibits VEGF-induced angiogenesis and proliferation in human umbilical vein endothelial cells. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 6236–6241. doi:10.1016/j.bmcl.2011.09.022.
23. CAO, Z.X., ZHENG, R.L., LIN, H.J., LUO, S.D. ir kt. SKLB610: A novel potential inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases inhibits angiogenesis and tumor growth in vivo. *Cell. Physiol. Biochem.* 2011, 27, 565–574. doi:10.1159/000329978.
24. EL-NAGGAR, M., ALMAHLI, H., IBRAHIM, H.S., ELDEHNA, W.M. ir kt. Pyridine-ureas as potential anticancer agents: Synthesis and in vitro biological evaluation. *Molecules.* 2018, 23. doi:10.3390/molecules23061459.
25. ZHU, Q., WANG, X., HU, Y., HE, X. ir kt. Discovery and SAR study of 2-(1-propylpiperidin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide: A potent inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) for the treatment of cancer. *Bioorganic Med. Chem.* 2015, 23, 6551–6559. doi:10.1016/j.bmc.2015.09.026.
26. ORLIKOVA, B., CHAOUNI, W., SCHUMACHER, M., AADIL, M. ir kt. Synthesis and bioactivity of novel amino-pyrazolopyridines. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 85, 450–457. doi:10.1016/j.ejmech.2014.08.008.
27. CHAVVA, K., PILLALAMARRI, S., BANDA, V., GAUTHAM, S. ir kt. Synthesis and biological evaluation of novel alkyl amide functionalized trifluoromethyl substituted pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 5893–5895. doi:10.1016/j.bmcl.2013.08.089.

28. MICHAILEDIOU, M., GIANNOULI, V., KOTSIKORIS, V., PAPADODIMA, O. ir kt. Novel pyrazolopyridine derivatives as potential angiogenesis inhibitors: Synthesis, biological evaluation and transcriptome-based mechanistic analysis. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 121, 143–157. doi:10.1016/j.ejmech.2016.05.035.
29. BIRBEN, E., SAHINER, U.M., SACKESEN, C., ERZURUM, S., KALAYCI, O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ. J.* 2012, 5, 9–19. doi:10.1097/WOX.0b013e3182439613.
30. SIES, H., BERNDT, C., JONES, D.P. Oxidative Stress. *Annu. Rev. Biochem.* 2017, 86, 715–748. doi:10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
31. MARTINS, N., BARROS, L., FERREIRA, I.C.F.R. In vivo antioxidant activity of phenolic compounds: Facts and gaps. *Trends Food Sci. Technol.* 2016, 48, 1–12. doi:10.1016/j.tifs.2015.11.008.
32. GOUDA, M.A., ABD EL-GGANI, G.E., BERGHOT, M.A., KHALIL, A.E.M. Synthesis and Antioxidant Activity of Some Novel Nicotinonitrile Derivatives Bearing a Furan Moiety. *J. Heterocycl. Chem.* 2019, 56, 2036–2045. doi:10.1002/jhet.3584.
33. HUANG, M.T., GHAI, G., HO, C.T. Inflammatory Process and Molecular Targets for Antiinflammatory Nutraceuticals. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2004, 3, 127–139. doi:10.1111/j.1541-4337.2004.tb00063.x.
34. GRÄDLER, U., FUCHß, T., ULRICH, W.R., BOER, R. ir kt. Novel nanomolar imidazo[4,5-b]pyridines as selective nitric oxide synthase (iNOS) inhibitors: SAR and structural insights. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 4228–4232. doi:10.1016/j.bmcl.2011.05.073.
35. LIU, H., LI, Y., WANG, X.Y., WANG, B. ir kt. Synthesis, preliminary structure-activity relationships, and in vitro biological evaluation of 6-aryl-3-amino-thieno[2,3-b]pyridine derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 2349–2352. doi:10.1016/j.bmcl.2013.02.059.
36. MARIE KIRWEN, E., BATRA, T., KARTHIKEYAN, C., DEORA, G.S. ir kt. 2,3-Diaryl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine derivatives as potential anticancer and anti-inflammatory agents. *Acta Pharm. Sin. B.* 2017, 7, 73–79. doi:10.1016/j.apsb.2016.05.003.
37. Diabetes. [žiūrēta 2020-05-31]. Prieiga per: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
38. LEE, S.C., KIM, H.T., PARK, C.H., LEE, D.Y. ir kt. Design, synthesis and biological evaluation of novel imidazopyridines as potential antidiabetic GSK3β inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 4221–4224. doi:10.1016/j.bmcl.2012.05.060.
39. MATSUDA, D., KOBASHI, Y., MIKAMI, A., KAWAMURA, M. ir kt. Design and synthesis of 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine derivatives as a novel structural class of potent GPR119 agonists. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2016, 26, 3441–3446. doi:10.1016/j.bmcl.2016.06.050.
40. JOUHA, J., LOUBIDI, M., BOUALI, J., HAMRI, S. ir kt. Synthesis of new heterocyclic compounds based on pyrazolopyridine scaffold and evaluation of their neuroprotective potential in MPP<sup>+</sup>-induced neurodegeneration. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 129, 41–52. doi:10.1016/j.ejmech.2017.02.019.
41. UMAR, T., SHALINI, S., RAZA, M.K., GUSAIN, S. ir kt. A multifunctional therapeutic approach: Synthesis, biological evaluation, crystal structure and molecular docking of diversified

- 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives against Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 175, 2–19. doi:10.1016/j.ejmech.2019.04.038.
42. BINSALEH, N.K., WIGLEY, C.A., WHITEHEAD, K.A., RENSBURG, M. ir kt. Thieno[2,3-b]pyridine derivatives are potent anti-platelet drugs, inhibiting platelet activation, aggregation and showing synergy with aspirin. *Eur. J. Med. Chem.* 2018, 143, 1997–2004. doi:10.1016/j.ejmech.2017.11.014.
43. LI, X., HUANG, B., ZHOU, Z., GAO, P. ir kt. Arylazolyl(azinyl)thioacetanilides: Part 19: Discovery of Novel Substituted Imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylthioacetanilides as Potent HIV NNRTIs Via a Structure-based Bioisosterism Approach. *Chem. Biol. Drug Des.* 2016, 88, 241–253. doi:10.1111/cbdd.12751.
44. BAUMANN, M., BAXENDALE, I.R. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. *Beilstein J. Org. Chem.* 2013, 9, 2265–2319. doi:10.3762/bjoc.9.265.
45. PATI, B. Importance of Piperidine Moiety in Medicinal Chemistry Research: A Review. *J. Pharm. Res.* 2012, 5, 5493–5509. ISSN 0974-6943.
46. AL-SALEH, B., ABDELKHALIK, M.M., ELTOUKHY, A.M., ELNAGDI, M.H. Enaminones in heterocyclic synthesis: A new regioselective synthesis of 2,3,6-trisubstituted pyridines, 6-substituted-3-arylpyridines and 1,3,5-triaroylbenzenes. *J. Heterocycl. Chem.* 2002, 39, 1035–1038. doi:10.1002/jhet.5570390528.
47. ABU-SHANAB, F.A., SHERIF, S.M., MOUSA, S.A.S. Dimethylformamide dimethyl acetal as a building block in heterocyclic synthesis. *J. Heterocycl. Chem.* 2009, 46, 801–827. doi:10.1002/jhet.69.
48. HEGADE, R.S., DE BEER, M., LYNEN, F. Chiral stationary phase optimized selectivity liquid chromatography: A strategy for the separation of chiral isomers. *J. Chromatogr. A.* 2017, 1515, 109–117. doi:10.1016/j.chroma.2017.07.078.
49. NGUYEN, L.A., HE, H., PHAM-HUY, C. Chiral drugs: an overview. *Int. J. Biomed. Sci.* 2006, 2, 85–100.