

**RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE**  
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte  
Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūts  
Bioloģiski aktīvo savienojumu ķīmijas tehnoloģijas katedra

**Olga BOBIĻEVA**  
Doktora studiju programmas “Ķīmija” doktorante

# **HIDROKSIKARBONSKĀBJU RECEPTORU SINTĒTISKO LIGANDU PĒTĪJUMI**

**Promocijas darbs**

Zinātniskais vadītājs:  
*Dr. chem.*  
**Einārs LOŽA**

RTU Izdevniecība

Rīga 2019

## ANOTĀCIJA

Hidroksikarbonskābju receptoru sintētisko ligandu pētījumi.

Bobīleva O., zinātniskais vadītājs *Dr. Chem.* E. Loža. Promocijas darbs, 161 lappuse, 78 attēli, 19 tabulas, 159 literatūras avoti. Latviešu valodā.

HIDROKSIKARBONSKĀBJU RECEPTORI, FARMAKOFORAIS MODELIS  
ATEROSKLEROZE, KONFORMACIONĀLĀ IEROBEŽOŠANA, KARBOKSILGRUPAS  
BIOIZOSTĒRI, 2-AMIDOCIKLOHEKS-1-ĒN-KARBONSKĀBE

Promocijas darbs ir veltīts augstas afinitātes hidroksikarbonskābju receptora 2 agonistu izveidei. Jaunu ligandu dizainā ir izmantota zināmu agonistu konformacionālās ierobežošanas pieeja, farmakoforā modeļa izstrāde un molekulas struktūrelementu aizvietošana ar to bioizostēriem. Ir analizētas iegūto savienojumu struktūras-aktivitātes likumsakarības un savienojumu saistīšanās ar plazmas proteīniem. Ir izstrādātas hidroksikarbonskābju receptora 2 agonistu (*E*)-2-(3-(arilakrilamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābju, 2-(3-arilpropiolamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābju un 2-(5-arilpent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābju sintēzes metodes.

## ANNOTATION

Studies of synthetic ligands of hydroxycarboxylic acid receptors.

Bobileva O., supervisor *Dr. Chem.* E. Loza. Doctoral thesis, 161 pages, 78 figures, 19 tables, 159 literature references. In Latvian.

HYDROXYCARBOXYLIC ACID RECEPTORS, ATHEROSCLEROSIS,  
PHARMACOPHORE MODEL, CONFORMATIONAL RESTRICTION, 2-  
AMIDOCYCLOHEX-1-ENE CARBOXYLIC ACID, CARBOXYLIC ACID GROUP  
BIOISOSTERES

The aim of the doctoral thesis was to develop high affinity agonists of hydroxycarboxylic acid receptor 2. Conformational restriction approach of known agonists, pharmacophore model development, and bioisosteric replacement strategy were used to design new ligands. Structure-activity relationships of synthesized ligands and their binding to plasma proteins were analyzed. Methods for the preparation of hydroxycarboxylic acid receptor 2 agonists (*E*)-2-(3-(arylacrylamido)cyclohex-1-enecarboxylic acids, 2-(3-arylpropiolamido)cyclohex-1-enecarboxylic acids un 2-(5-arylpent-4-ynamido)cyclohex-1-enecarboxylic acids have been developed.

## LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Ac	acetil
ADME	absorbcija, izplatīšanās, metabolisms, izdalīšana ( <i>absorption, distribution, metabolism, excretion</i> )
AEŠH-MS	augsti efektīvā šķidrumu hromatogrāfija – masspektrometrija
AIMS	augstas izšķirtspējas masspektrometrija
Arg	arginīns
Asn	asparagīns
BSA	vērša plazmas albumīns ( <i>bovine serum albumin</i> )
Bu	butil
cAMP	cikliskais adenozinmonofosfāts
CDI	karbonildiimidazols
dba	dibenzilidēnacetons
DCC	<i>N,N'</i> -dicikloheksilkarbodiimīds
DCM	dihlormetāns
DIPEA	diizopropiletilamīns
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamīds
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamīds
DMSO	dimetilsulfoksīds
dppf	1,1'-bis(difenilfosfanil)ferrocēns
EC <sub>50</sub>	vidējā efektīvā koncentrācija
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimīda hidrohlorīds
EL	āršūnas starpspirāļu cilpa ( <i>extracellular loop</i> )
Et	etil
GDP	guanozīndifosfāts
GH-MS	gāzu hromatogrāfija – masspektrometrija
GPCR	ar G-proteīnu saistītie receptori ( <i>G-protein coupled receptors</i> )
GTP	guanozīntrifosfāts
h	stunda
Hal	halogēna atoms
HBTU	<i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronija heksafluorofosfāts
HCA	hidroksikarbonskābju receptori
HDL	augsta blīvuma lipoproteīni ( <i>high density lipoproteins</i> )
His	histidīns
HOBt	1-hidroksibenzotriazols
IBX	2-iodoksibenzoskābe
IC <sub>50</sub>	vidējā inhibējošā koncentrācija
IL	iekššūnas starpspirāļu cilpa ( <i>intracellular loop</i> )
Ile	izoleicīns
IS	infrasarkanais spektrs
KMR	kodolmagnētiskā rezonanse
LDL	zema blīvuma lipoproteīni ( <i>low density lipoproteins</i> )

Me	metil
Ms	metānsulfonil, mezil
NCS	<i>N</i> -hlorsukcinimīds
PE	petrolēteris
pies.	piesātināts
Ph	fenil
Phe	fenilalanīns
Pr	propil
<i>p</i> TSA	para-toluolsulfoskābe
RLB	radioliganda izspiešanas tests ( <i>radioligand binding</i> )
rt	istabas temperatūra
SD	standartnovirze ( <i>standard deviation</i> )
SEM	2-(trimetilsilil)etoksimetil
Ser	serīns
<i>t</i>	terc
TBAF	tetrabutilamonija fluorīds
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
TEA	triethylamīns
TFAA	trifluoretiķskābes anhidrīds
THF	tetrahidrofurāns
THP	tetrahidropiranil
TM	transmembrānas $\alpha$ -spirāle
TMS	trimetilsilil
Tol	tolil
Trp	triptofāns
Ts	tozil, <i>p</i> -toluolsulfonil
Tyr	tirozīns
$\beta$ -OHB	3-hidroksibutirāts

# SATURS

IEVADS .....	7
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	9
1.1. Hidroksikarbonskābju receptori .....	9
1.2. HCA2 struktūra un receptora mijiedarbība ar ligandu .....	11
HCA2 aktivācijas signālceļi .....	14
Aktivitātes noteikšanas testi .....	15
1.3. HCA2 ligandi.....	16
Niacīns un tā analogi .....	16
Pirazola atvasinājumi .....	17
Acifrāns un tā analogi .....	19
Fumarāti .....	19
Piridopirimidoni .....	20
Piranopirimidīndioni .....	21
Ksantīna atvasinājumi .....	22
4-(Fenil)tio-1 <i>H</i> -pirazola atvasinājumi .....	22
Silīciju saturošie savienojumi .....	23
Antranilskābes atvasinājumi un to analogi .....	24
HCA2 alostēriskie modulatori .....	27
1.4. Literatūras apskata kopsavilkums.....	28
2. AKRILAMIDOCIKLOHEKSĒNKARBONSKĀBI SATUROŠIE HCA2 LIGANDI....	29
2.1. Savienojumu iegūšana .....	29
2.2. Struktūras-aktivitātes likumsakarības.....	34
2.3. Farmakoforā modeļa izstrāde .....	39
2.4. HCA2 ligandu saistīšanās ar vērša sēruma albumīnu.....	42
2.5. HCA2 ligandi ar heterociklisko linkeru .....	44
3. FENILACETILĒNU SATUROŠIE HCA2 LIGANDI UN TO MODIFIKĀCIJAS .....	46
3.1. Savienojumu iegūšana .....	46
3.2. Struktūras-aktivitātes likumsakarības.....	53
4. HCA2 LIGANDU KARBONSKĀBES DAĻAS UN AMĪDA GRUPAS MODIFICĒŠANA.....	60
4.1. Savienojumu iegūšana .....	60
4.2. Struktūras-aktivitātes likumsakarības.....	68
5. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA .....	73
5.1. Vispārējās metodes.....	73
5.2. Eksperimentu apraksti .....	73
5.3. Aprēķini.....	144
SECINĀJUMI.....	148
LITERATŪRAS SARAKSTS .....	149
PATEICĪBAS.....	161

## IEVADS

Ateroskleroze ir visbiežāk sastopamā hroniskā asinsvadu slimība. Tās visu attīstības stadiju patoģenēzē ir dažāda veida iekaisumu procesi, kas ietekmē apolipoproteīnu izgulsnēšanos asinsvadu sienās. Aterosklerotiskais process sākas agrā jaunībā un progresē atkarībā no cilvēka dzīvesveida, iedzimtības un citiem faktoriem. Mūsdienās aterosklerozes medikamentozās terapijas galvenā taktika ir zema blīvuma lipoproteīnu koncentrācijas samazināšana asinsrites sistēmā. Šīm mērķim izmanto divu tipu preparātus – statīnus un fibrātus.<sup>1</sup> Pašlaik pasaulē notiek vairāku pretiekaisumu preparātu pārbaude aterosklerozes dzīvnieku modeļos un klīniskajos pētījumos.<sup>2</sup>

Hidroksikarbonskābju 2 receptors (HCA2) ir ar G-proteīniem saistīts receptors, kurš ir ekspresēts tauksūnās un vairāku veidu imūnsūnās. Šī receptora ligandi – 3-hidroksibutirāts, niacīns, butirāts un monometilfumarāts aktivē receptoru un izraisa labvēlīgus efektus, saistītus ar iekaisuma samazināšanos, tostarp arī antiaterosklerotisku efektu. Uzskata, ka sintētiskiem HCA2 agonistiem var būt terapeitiski nozīmīgs efekts aterosklerozes un citu ar iekaisumu saistītu slimību ārstēšanā.

Kardiovaskulāro slimību ārstēšana ir viens no prioritāriem sabiedrības veselības uzlabošanas virzieniem, jo asinsrites sistēmas slimības ir galvenais nāves iemesls Eiropas Savienības valstīs.<sup>3</sup> Valsts pētījumu programmas “Biomedicīna sabiedrības veselībai” ietvaros 2014.–2017. gados HCA2 ir bijis viens no izvēlētajiem mērķa proteīniem jaunu ārstniecības vielu izstrādes iespēju pētījumos.

### **Promocijas darba mērķis:**

Pētījumu mērķis ir augstas afinitātes HCA2 agonistu izveide.

### **Promocijas darba galvenie uzdevumi:**

1. Iegūt receptora ligandu modeļvielas ar rotāciju un konformāciju veidošanas ierobežojošiem elementiem. Izpētīt ligandu struktūru kustīguma ietekmi uz savienojumu aktivitāti.
2. Izveidot HCA2 ligandu farmakoforo modeli.
3. Izpētīt HCA2 ligandu struktūras-aktivitātes likumsakarības
4. Izpētīt ligandu struktūrdaļu aizvietošanas iespējas ar iespējamiem bioizostēriem.

### **Promocijas darba rezultātu aprobācija**

#### Zinātniskās publikācijas:

1. Bobileva, O., Ikaunieks, M., Duburs, G., Mandrika, I., Petrovska, R., Klovins, J., Loza, E. Synthesis and evaluation of (*E*)-2-(5-phenylpent-2-en-4-ynamido)cyclohex-1-ene-1-carboxylate derivatives as HCA2 receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25 (16), 4314–4329.

2. Bobileva, O., Bokaldere, R., Gailite, V., Kaula, I., Ikaunieks, M., Duburs, G., Petrovska, R., Mandrika, I., Klovins, J., Loza, E. Synthesis and evaluation of (*E*)-2-(acrylamido)cyclohex-1-enecarboxylic acid derivatives as HCA1, HCA2, and HCA3 receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22 (14), 3654–3669.

Patents:

1. Loža, E., Bobileva, O., Bokaldere, R., Gailite, V., Kaula, I., Ikaunieks, M., Mandrika, I., Petrovska, R., Klovins, J., Duburs, G., Bisenieks, E. 3'-Aril un heterilaizvietotās 2-akrilamidocikloheksēnkarbonskābes kā hidroksikarbonskābju receptoru saimes (HCA2) jauna ligandu grupa. LV14982 B, 2015.

Referāti tēžu krājumos:

1. Bobileva, O., Ikaunieks, M., Mandrika, I., Petrovska, R., Loza, E. Phenylacetylene containing cyclohex-1-enecarboxylic acid derivatives as HCA2 agonists. *53<sup>rd</sup> International Conference on Medicinal Chemistry*, July 5-7, **2017**, Toulouse, France. Abstract booklet p 229.
2. Bobileva, O., Ikaunieks, M., Duburs, G., Petrovska, R., Mandrika, I., Klovins, J., Loza, E. 2-Amidocyclohex-1-ene carboxylic acid derivatives as Hydroxy-carboxylic acid receptors agonists. *Drug Discovery Conference*, August 27-29, **2015**, Riga, Latvia. Abstract booklet p 89.
3. Loža, E., Bobileva O. (*E*)-2-(Acrylamido)cyclohex-1-enecarboxylic acid derivatives – novel group of hydroxy-carboxylic acid receptor ligands. *Drug Discovery Conference*, August 27-29, **2015**, Riga, Latvia. Abstract booklet p 68.
4. Bobileva, O., Bokaldere, R., Gailite, V., Kaula, I., Ikaunieks, M., Duburs, G., Petrovska, R., Mandrika, I., Klovins, J., Loza, E. Novel derivatives of 2-amidocyclohex-1-ene carboxylic acid as HCA1, HCA2, and HCA3 receptor agonists. *GLISTEN Budapest 2014 Conference*, October 2-4, **2014**, Budapest, Hungary. Abstract booklet p. 57, ISBN: 978-963-7067-27-3



# 1. LITERATŪRAS APSKATS

Literatūras apskatā ir apkopota informācija par hidroksikarbonskābju receptoriem (HCA) un to funkcijām organismā. Plašāks ieskats ir sniegts par HCA2 struktūru, šī receptora ligandiem, kā arī aprakstīti savienojumu aktivitātes noteikšanas testi uz HCA2.


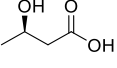
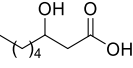
## 1.1. Hidroksikarbonskābju receptori

Ar G-proteīnu saistītie receptori (GPCR) ir lielāka membrānu receptoru grupa zīdītāju organismos. GPCR piedalās praktiski visos fizioloģiskajos procesos, un pašlaik vairāk nekā 30 % tirgū pieejamo zāļu vielu mērķproteīni ir GPCR.<sup>4</sup> Tipiski GPCR ligandi ir hormoni, mediatori un neurotransmiteri. Vielmaiņas produktus jeb metabolītus agrāk uzskatīja galvenokārt par enerģijas avotu vielmaiņas procesos, taču pēdējā laikā ir atklāti vairāki GPCR, kuru endogēnie ligandi ir uzturvielas un to metabolīti.<sup>4,5</sup>

HCA grupā ir trīs receptori. Šo receptoru nosaukums ir radies no receptoru endogēno ligandu klases nosaukuma, kas ir hidroksikarbonskābes. HCA1 endogēnais ligands ir laktāts, HCA2 – (*R*)-3-hidroksibutirāts ( $\beta$ -OHB) un HCA3 – hidroksioktanoāts. Alternatīvi HCA receptoru nosaukumi un receptoru endogēno ligandu struktūras ir apkopotas 1.1. tabulā.

1.1. tabula

HCA receptoru nosaukumi, ligandi un funkcijas<sup>6,7</sup>

Receptors	Citi nosaukumi	Endogēnais ligands, EC <sub>50</sub>	Ekspresija	Receptora funkcijas	Sekvenču līdzība ar HCA2
HCA1	GPR81 GPR104 TA-GPCR FKSG80 HCAR1	 1,5 mM	Adipocīti	Lipolīzes samazināšana	50 %
HCA2	GPR109a HM74a PUMA-G NIACR1 HCAR2	 0,8 mM	Adipocīti, monocīti, makrofāgi, neitrofili, epidermas Langerhansa šūnas, keratinocīti, zarnu epitēlijšūnas, tīklenes epitēlijs	Lipolīzes samazināšana, imūnšūnu aktivēšana	-
HCA3	GPR109b HM74 NIACR2 HCAR3	 8 mM	Adipocīti, imūnšūnas, epidermas Langerhansa šūnas, keratinocīti, zarnu epitēlijšūnas	Lipolīzes samazināšana	95 %

HCA grupā visvairāk pētītais receptors ir HCA2. To neatkarīgi atklāja trīs laboratorijas 2002.–2003. gados<sup>8–10</sup>. HCA2 ir ekspresēts galvenokārt baltajos un brūnajos adipocītos, epidermas Langerhansa šūnās, keratinocītos, zarnu epitēlijšūnās, kā arī dažādās imūnšūnās – monocītos, makrofāgos, neitrofilos<sup>11</sup>. Receptora endogēnais ligands  $\beta$ -OHB ir taukskābju  $\beta$ -

oksidēšanās produkts organismā, kas rodas aknās. Viela aktivē receptoru 0,8 mM koncentrācijā<sup>12</sup>. Šāda koncentrācija organismā tiek sasniegta tikai badošanās rezultātā – pēc 1–2 dienu ilga izsalkuma  $\beta$ -OHB koncentrācija asins plazmā var sasniegt 1–2 mM, bet, badošanos turpinot vēl ilgāku laiku, pat 4–6 mM. Uzskata, ka parastos apstākļos HCA2 ir neaktīvs, taču badošanās laikā receptora aktivēšana ar endogēnā liganda palīdzību samazina lipolīzi jeb taukskābju ražošanu tauksūnās.<sup>7</sup> Izvirzīta hipotēze, ka tas varētu būt mehānisms, kādā veidā tiek saglabātas enerģijas rezerves organismā badošanās laikā.<sup>13</sup>

Agrāk zinātniskajā literatūrā HCA2 sauca par nikotīnskābes receptoru, jo niacīns (viens no vitamīna B3 grupas komponentiem) ir šī receptora augsta afinitātes ligands, kuru jau no 1950-tajiem gadiem izmanto dislipidēmijas un aterosklerozes ārstēšanā. Niacīna terapeitiskā deva ir 1–3 g dienā, savukārt vitamīna B3 dienas deva ir tikai 12–18 mg. Uzreiz pēc HCA2 receptora atklāšanas tika uzskatīts, ka, niacīnam aktivējot HCA2, plazmā samazinās zema blīvuma lipoproteīnu (LDL) koncentrācija un palielinās augsta blīvuma lipoproteīnu (HDL) koncentrācija. Vēlāk, izmantojot peles modeli bez HCA2, tika parādīts, ka niacīna antilipolītiskais efekts nav saistīts ar HCA2 aktivēšanu, jo arī pelēm, kurām nebija HCA2 receptora, novēroja šādas pašas lipoproteīnu koncentrācijas izmaiņas niacīna iedarbības rezultātā.<sup>14</sup>

Ateroskleroze ir lēna un progresīva apolipoproteīnu akumulēšanās uz asinsvadu sienām. Lipoīdu izgulsnēšanās pamatā ir vairāka veida iekaisuma procesi, kuros piedalās arī balto asins šūnu veidi – makrofāgi un monocīti.<sup>15</sup> Niacīna plejotropais antiaterosklerotiskais efekts ir saistīts ar tā darbību imūnšūnās un ar spēju regulēt lipoproteīnu koncentrāciju plazmā. Niacīns inhibē makrofāgu akumulēšanos aterosklerozes pangās, kā arī novērš makrofāgu pārvēršanos par putu šūnām.<sup>16</sup> Ir arī parādīts, ka HCA2 aktivēšana ar niacīnu stimulē holesterīna transportu no makrofāgiem.<sup>17</sup>

Ateroskleroze ir visvairāk pētītā ar HCA2 darbību saistītā slimība. Bet HCA2 ir izplatīts arī vairākos citos organisma audos, un citu patoloģiju gadījumos HCA2 agonistiem novērota arī pretiekaisuma darbība. Piemēram, vairāki pētījumi parāda, ka niacīna pretiekaisuma efekts adipozos audos, diabēta retinopātijā un sepsē ir saistīts ar HCA2 aktivēšanu.<sup>18</sup>

Psoriāzes ārstēšanā izmantotās zāles monometilfumarāts ir HCA2 ligands. Vielas iedarbības mehānisms nav zināms, iespējams, ka tas ir saistīts ar HCA2 aktivēšanu keratinocītos un imūnšūnās.<sup>19</sup> Dimetilfumarāts, kurš organismā ātri tiek metabolizēts par monometilfumarātu, 2014. gadā tika apstiprināts Eiropā kā zāles multiplās sklerozes ārstēšanai ar komerciālo nosaukumu *Tecfidera*.<sup>20</sup> Uzskata, ka vielai ir plejotrops darbības mehānisms. Monometilfumarāts darbojas kā citoprotektors un neiroprotektors, aktivējot Nrf2 signālceļu, un kā imūnomodulators, aktivējot HCA2 imūnšūnās.<sup>21</sup>

Niacīna terapijas būtisks trūkums aterosklerozes ārstēšanā ir tā izraisītais ādas apsārtums. Tas ir saistīts ar to, ka HCA2 ir ekspresēts epidermas Langerhansa šūnās, un receptora aktivēšanas rezultātā šūnās palielinās prostanoīdu sintāžu līmenis un tiek ražoti prostaglandīni – vielas, kuru iedarbības rezultātā novēro asinsvadu paplašināšanos.<sup>22</sup>

HCA2 spēj aktivēt arī taukskābe butirāts ( $EC_{50}$  0,7–1,6 mM). Butirāts un citas īso ķēžu taukskābes zīdītāju organismā rodas zarnās kā mikroorganismu darbības vielmaiņas produkts šķiedrvielu anaerobās fermentācijas rezultātā. Ir zināms, ka diēta ar augstu šķiedrvielu

daudzumu ir labvēlīga zarnu veselībai, taču tās darbības mehānismi joprojām tiek skaidroti. Butirāta koncentrācija zarnās ir pietiekama, lai aktivētu HCA2 receptoru, kas ir ekspresēts zarnu epitēlijšūnās un imūnšūnās, kas atrodas zarnu mikroflorā.<sup>5</sup> Ir parādīts, ka pelēm bez HCA2 receptora ir lielāka tendence veidoties iekaisumiem un audzējiem zarnās,<sup>23</sup> kā arī alerģijām uz pārtikas produktiem.<sup>24</sup>

HCA1 ir filoģenētiski visvecākais no HCA receptoriem, un tā klātbūtne ir atrasta jau zivīs. Receptors galvenokārt ir ekspresēts adipocītos un tā aktivēšana samazina lipolīzi (1.1. tabula). Līdzīgi kā HCA2 gadījumā, HCA1 endogēnā liganda koncentrācija organismā parastos apstākļos ir nepietiekama, lai aktivētu receptoru. Laktāta koncentrācija palielinās intensīvas fiziskās darbības rezultātā, kad tā sasniedz pat 10–20 mM. Taču, izmantojot peles modeļus bez HCA1, ir parādīts, ka receptora funkcija nav saistīta ar lipolīzes regulāciju fiziskās slodzes laikā.<sup>7</sup> Taukšūnās laktāts rodas no glikozes, kuras koncentrācijas palielināšanos šūnā izraisa insulīns. Laktāts var piesaistīties pie taukšūnu membrānās esošā HCA1, kā rezultātā samazinās lipolīze. Šis mehānisms izskaidro insulīna izraisīto lipolīzes inhibēšanu.<sup>25</sup>

HCA1 ir ekspresēts arī vairāku veidu audzēju audos. Krūts, plaušu un zarnu vēža šūnās HCA1 ekspresija ir augstāka nekā parastajās šūnās.<sup>26</sup> Laktāta koncentrācija audzēju audos ir paaugstināta, kā rezultātā HCA1 receptors tiek aktivēts un tas ietekmē metabolismu vēža šūnās, samazinot pretvēža preparātu efektivitāti. Pētījumi parāda, ka HCA1 inhibēšana var samazināt audzēju šūnu izdzīvošanu.<sup>13</sup> Bet līdz šim nav zināmi šī receptora antagonisti.

HCA3 receptora ekspresija ir ļoti līdzīga HCA2, taču šis receptors ir ekspresēts tikai augstāko primātu audos, tāpēc neeksistē HCA3 peles modeļi un, salīdzinājumā ar HCA1 un HCA2, receptors ir daudz mazāk izpētīts.<sup>7</sup> Līdzīgi kā HCA2 gadījumā, HCA3 receptora aktivēšana samazina lipolīzi.

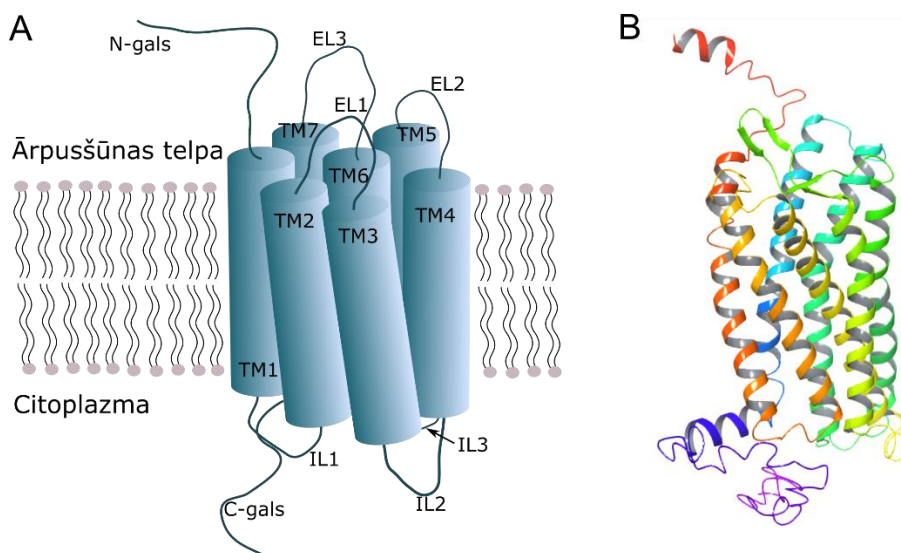
Kaut gan HCA2 ir terapijā izmantoto niacīna un metilfumarāta prekursora dimetilfumarāta mērķreceptors un vairākos pētījumos ir parādīti HCA2 aktivēšanas labvēlīgie efekti, HCA receptoru aktivēšanas terapeitiskais potenciāls vēl nav pilnībā izpētīts. Uzskata, ka HCA2 aktivēšanai var būt terapeitiskais potenciāls, saistīts ar lipolīzi un iekaisumu samazinošu HCA2 ligandu darbību.<sup>13,18</sup>

## 1.2. HCA2 struktūra un receptora mijiedarbība ar ligandu

HCA kristāliskas struktūras līdz šim nav pazīstamas. GPCR ir šūnu membrānas proteīni, un to kristalizēšana ir saistīta ar dažādām grūtībām. Pirmā augstas izšķirtspējas kristāliskā struktūra GPCR kompleksam ar rodopsīnu tika noskaidrota tikai 2000. gadā<sup>27</sup>. Līdz ar kristalizēšanas tehnoloģiju attīstību atrisinātu GPCR struktūru skaits ir strauji palielinājies un 15.11.2017. bija zināmas jau 46 dažādas cilvēka un citu zīdītāju GPCR rentgenstruktūras, iegūtas kompleksiem ar agonistiem, antagonistiem, kā arī alostēriskajiem modulatoriem.<sup>4</sup> GPCR struktūru līdzību izmanto homoloģijas modeļu izstrādē datormodelēšanā.

HCA2 struktūru nosacīti var iedalīt 3 pamatdaļās (1.1. att.):

1. ārpusšūnas daļa, kura sastāv no N-gala un 3 starpspirāļu cilpām (EL1–EL3);
2. transmembrānas domēns – septiņas transmembrānas  $\alpha$ -spirāles (TM1–TM7);
3. iekššūnas daļa, kura sastāv no proteīna C-gala un 3 iekššūnas starpspirāļu cilpām (IL1–IL3).



1.1. attēls. HCA2 struktūra

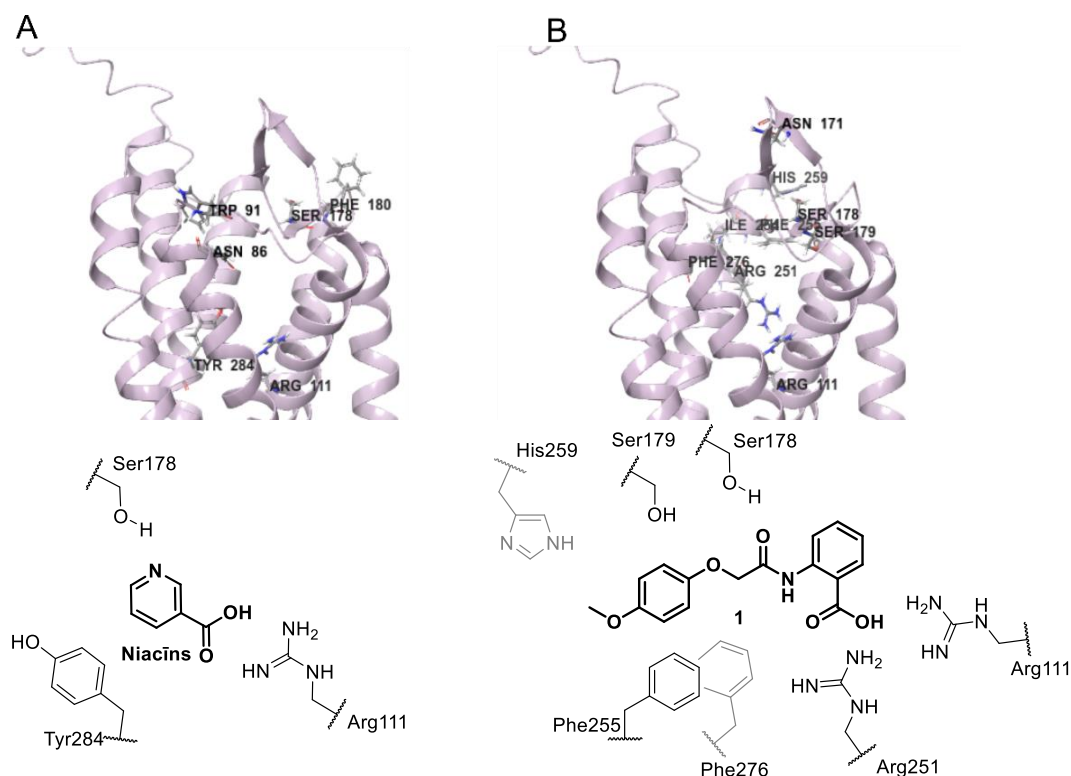
A – receptora shēma; B – receptora modelis<sup>28</sup>

Ārpusšūnas reģions atbild par receptora pieejamību ligandam, transmembrānas daļa ir receptora mijiedarbības vieta ar ligandu un tā, receptora aktivācijas rezultātā mainot receptora konformāciju, nodod signālu iekššūnas daļai. Iekššūnas daļa mijiedarbojas ar G-proteīnu un nodod signālu tālāk.

2016. gadā *IJzerman* grupā tika veikts pētījums HCA2 un HCA3 proteīnu C-terminālā gala lomas noskaidrošanai receptoru aktivēšanā.<sup>29</sup> Tā, HCA2 un HCA3 līdzība ir 95 %, taču dažādu ligandu selektivitāte pret šiem receptoriem būtiski atšķiras. Mutāciju rezultātā tika iegūts HCA2 proteīns ar HCA3 proteīna C-galu un otrādi – HCA3 receptors ar HCA2 terminālo C-galu. Bioloģiskajos testos abu receptoru mijiedarbība ar to ligandiem (HCA2 – nikotīnskābe, HCA3 – acifrāns) būtiski neizmanījās. Līdz ar to pētījuma autori secināja, ka HCA2 un HCA3 receptoru terminālie C-gali praktiski neietekmē receptora-liganda mijiedarbību.

Transmembrānas domēns atrodas perpendikulāri šūnas membrānai, un tā pozīcija un orientācija katram GPCR ir individuāla. Tā kā starp spirālēm pastāv stipra starpmolekulārā mijiedarbība, parasti tikai spirāļu sānu ķēdes piedalās liganda piesaistīšanā.<sup>30</sup> Liganda un receptora saistīšanās vieta atrodas receptora augšdaļā, kur atrodas dziļš hidroforbs dobums. Sistemātisks kristalizēto GPCR salīdzinājums parāda, ka parasti TM3, TM6 un TM7 sānu ķēdes piedalās mijiedarbībā ar ligandu.<sup>31</sup> Receptori membrānā ir ļoti kustīgi un var pastāvēt vairākos konformācijas stāvokļos, sākot ar pilnīgi neaktīvu pamatstāvokli un beidzot ar vairākiem iespējamiem aktivētiem stāvokļiem.

Literatūrā ir aprakstīti vairāki HCA2 homologijas modeļi. Pirmais ir publicēts 2005. gadā un ir izveidots, balstoties uz cilvēka rodopsīna 1HZX struktūru<sup>32</sup>. Receptoru struktūru identitāte ir 15 % un sekvenču identitāte ir 30 %.<sup>33</sup> Izmantojot HCA2 un HCA3 himēras modeļus, ir noskaidrota niacīna iespējamā saistīšanās vieta ar HCA2. Aprēķini parāda, ka liganda mijiedarbības vieta ar proteīnu ir starp transmembrānas  $\alpha$ -spirālēm TM2 un TM7. Niacīna karboksilgrupa veido ūdeņraža saiti ar Arg111 (TM7) aminogrupu, bet tā piridīna daļas slāpekļa atoms mijedarbojas ar Ser178; bez tam piridīna cikls veido  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbību ar aminoskābēm Trp91 un Tyr284 (1.2. att. A). Šī saistības vieta atšķiras no citu GPCR A-klases agonistu saistības vietām.<sup>32</sup>



1.2. attēls. HCA2 un ligandu iespējamās saistīšanās vietas  
A – niacīns; B – savienojums **1**

Cita receptora un liganda iespējamā saistīšanās vieta ir atrasta antranilskābi saturoša HCA2 liganda **1** dokinga rezultātā, un šis modelis ir vairāk līdzīgs parastai A-klases GPCR un to agonistu mijiedarbības vietai (1.2. att. B).<sup>34</sup> Modelis tika izveidots, balstoties uz vērša rodopsīna 1L9H kristāla struktūru. Ir aprēķināts, ka savienojuma **1** un HCA2 mijiedarbība notiek galvenokārt starp TM3, TM5 un TM6 spirāļu, kā arī starp ārpusšūnas EL2 spirāles aminoskābēm. Līdzīgi kā niacīna gadījumā, svarīga liganda **1** struktūras daļa ir karbonskābes grupa, kas veido sāls tiltni ar Arg111 vai Arg251 aminoskābju aminogrupām. Ser178 var veidot ūdeņraža saiti ar savienojuma **1** amīdgrupas karbonilgrupu. Hidrofobo mijiedarbību ar ligandu nodrošina transmembrānas  $\alpha$ -spirāļu aminoskābes Ile254 (TM6), Phe255 (TM6) un Phe276 (TM7). Savukārt, starpspirāļu cilpu aminoskābes Asn171 (EL2), Ser179 (EL2) un His259 (EL3) mijedarbojas ar ligandu receptora kabatas ieejā (1.2. att. B).

Literatūrā ir aprakstīti 5-metil-1*H*-pirazol-3-karbonskābes dokinga eksperimenti, kurā HCA2 modelis ir izveidots uz delta-tipa opioīda receptora struktūras 4N6H pamata.<sup>35</sup> Šī pētījuma autori ir atraduši vismaz 4 saistīšanās kabatas ar augstu aprēķinātu modeļa vērtējumu, un tās atšķiras no iepriekš aprakstītajiem modeļiem.

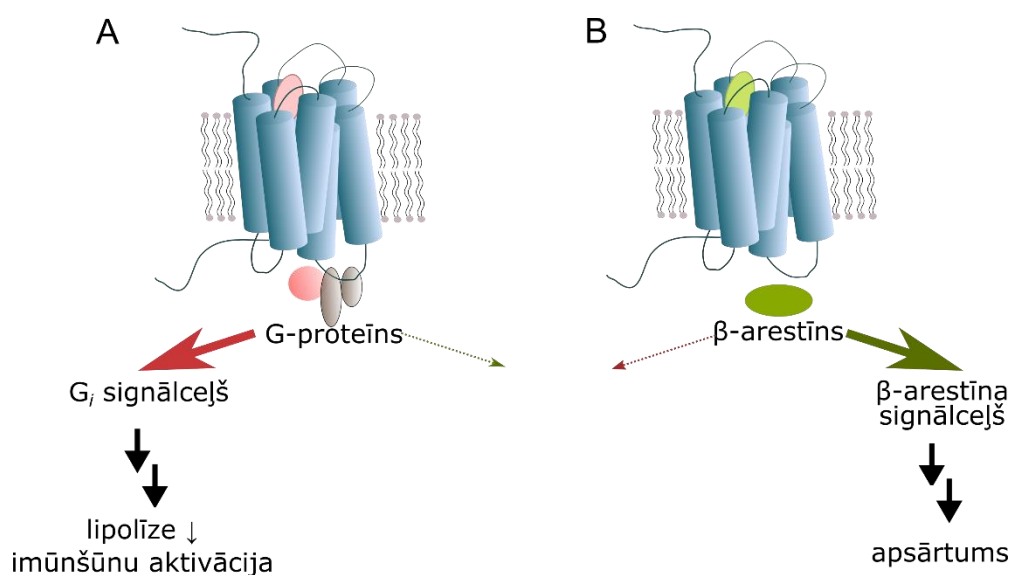
Modelēšanas rezultātu atšķirības parāda to, ka izveidotie homoloģijas modeļi ir stipri atkarīgi no izmantotās veidnes struktūras un nav precīzi. Tā kā GPCR ir ļoti kustīgi proteīni, iespējams, ka ligandu saistīšanās vietu ar HCA2 ietekmē arī izmantotā liganda veids.

### HCA2 aktivācijas signālceļi

Membrānu proteīni kalpo kā informācijas pārnēsētāji no šūnas apkārtējās vides uz šūnas iekšieni. Ligandam, saistoties ar receptoru, notiek nelielas izmaiņas transmembrānas domēna konformācijā, kas, savukārt, izraisa ievērojamas izmaiņas receptora intracelulārajā daļā un aktivē heterotrimeru G-proteīnu.

HCA receptoru aktivēšana notiek *Gi* ceļā – G-proteīna  $\alpha$  subvienībā guanozīndifosfātu (GDP) nomaina guanozīntrifosfāts (GTP), šo izmaiņu rezultātā  $\alpha$  subvienība tiek aktivēta un tā disociē no G-proteīna un pārnēs signālu uz intracelulārajiem ceļiem. Tā inhibē pirmējo efektormolekulu – adenilātciklāzi un rezultātā samazinās cikliskā adenozinmonofosfāta (cAMP) koncentrācija šūnā. G-proteīna aktivēšana izraisa arī  $\text{Ca}^{2+}$  jonu koncentrācijas palielināšanos citoplazmā. cAMP un  $\text{Ca}^{2+}$  joni ir otrējās signālmolekulas, kuras izplata signālu tālāk, iespaidojot šūnas funkcionālo aktivitāti.

GPCR aktivēšanas rezultātā notiek arī receptora fosforilēšana ar dažādu ar G-proteīnu saistīto kināžu palīdzību. Fosforilēšanas rezultātā pie GPCR piesaistās  $\beta$ -arestīni, un šis process var desensitizēt receptoru. Izveidotais GPCR- $\beta$ -arestīna komplekss var šūnā veidot  $\beta$ -arestīna signālceļu, kas atšķiras no *Gi* ceļa.<sup>36</sup> Tā kā GPCR ir ļoti kustīgs proteīns un tam ir iespējamās vairākas konformācijas, ar dažādiem ligandiem ir iespējams stabilizēt atšķirīgas receptora konformācijas, kas var veicināt vai nu *Gi*, vai  $\beta$ -arestīna signālceļu šūnā (1.3. att.).



1.3. attēls. HCA2 signālceļi

A – receptoru aktivē ligands, kas veicina *Gi* signālceļu; B – receptoru aktivē ligands, kas veicina  $\beta$ -arestīna signālceļu

Lefkowitz parādīja, ka ādas apsārtums, kas rodas, niacīnam aktivējot HCA2 receptoru, ir saistīts ar  $\beta$ -arestīna signālceļa aktivēšanu, bet niacīna antilipolītiskais efekts nav saistīts ar  $\beta$ -arestīna signālceļu.<sup>37</sup> Tas nozīmē, ka niacīns darbojas kā divējādas dabas ligands, aktivējot gan  $G_i$ , gan  $\beta$ -arestīna signālceļu. Tā kā literatūrā ir aprakstīti tādi HCA2 ligandi kā, piemēram, MK-0354<sup>38</sup>, SCH900271<sup>39</sup>, kuri neizraisa nevēlamo apsārtuma blakusefektu, uzskata, ka ar piemērotu ligandu palīdzību ir iespējams veicināt vēlamo HCA2 signālceļu šūnā.

### Aktivitātes noteikšanas testi

Savienojumu aktivitātes jeb ligands-receptors mijiedarbības raksturošanai HCA gadījumā tiek izmantotas vairākas metodes, kuras pieder pie divām grupām. Pirmā ir liganda saistīšanās testi, kur pētāmas vielas aktivitāti nosaka tas, cik efektīvi viela saistās ar receptoru vai aizvieto receptora endogēno ligandu, vai arī citu piemērotu receptora augstas afinitātes ligandu. Otrā grupa ir funkcionālie testi, ar kuru palīdzību nosaka šūnas sekundāro atbildi uz liganda iedarbību uz receptoru, t.i., uz receptora aktivēšanas rezultātu.

HCA2 radioligandu izspiešanas metode ir ligandu saistīšanās tests, kurā izmanto ar tritija izotopu iezīmētu niacīnu ( $[^3\text{H}]$ -niacīns). Metodi izmanto liganda afinitātes noteikšanai, kā arī liganda asociācijas/disociācijas ātruma mērīšanai. Metodes trūkums ir tas, ka afinitātes dati paši par sevi neatšķir agonistu no antagonista vai alostēriska modulatora, un šī parametra noteikšanā ir nepieciešama funkcionālā metode.<sup>40</sup>

Viena no plašāk izmantotajām liganda un HCA2 saistības novērtēšanas funkcionālajām metodēm ir cAMP koncentrācijas izmaiņu mērījumi šūnā. Šūnu līnijas, kurās ir ekspresēts HCA2, tiek apstrādātas ar forskolīnu, kurš palielina adenilātciklāzes aktivitāti. Tas ir nepieciešams, jo bez forskolīna cAMP līmenis šūnā būtu ļoti zems un tā izmaiņas būtu nedetektējamās. Tad šūnām tiek pievienots pētāmais ligands noteiktā koncentrācijā un tiek mērīta cAMP koncentrācijas samazināšanās, izmantojot speciāli pievienotas fluorescējošas vielas fluorescences mērījumus, kura ir atkarīga no cAMP koncentrācijas.<sup>40</sup>

$\text{Ca}^{2+}$  koncentrācijas palielināšanās mērījumi ir līdzīgi cAMP līmeņa mērīšanas eksperimentam. Liganda un receptora iedarbības rezultātā šūnā mainās kalcija jonu koncentrācija, ko ir iespējams izmērīt, pievienojot paraugam fluorescējošu krāsvielu, kura saistās ar kalciju. Jāpiebilst, ka kalcija jonu koncentrācijas palielināšanās mehānismi ar HCA2 palīdzību ir sarežģīti, un to koncentrācija palielinās gan citoplazmā no endoplazmatiskā tīkla, gan caur jonu kanāliem no šūnas ārpusē.

Ar radioaktīvu  $^{35}\text{S}$  ( $t_{1/2} \sim 87$  dienas) iezīmēta guanozīn-5'-O-[gamma-tio]trifosfāta ( $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ ) analīze ir funkcionālā metode, kurā mēra to, cik aktivēts ir G-proteīns pēc agonista piesaistīšanās receptoram. Metodes priekšrocība ir tā, ka tiek mērīts viens no primārajiem GPCR aktivēšanas rezultātiem tā iniciētā signālceļa kaskādē. Aktivējot GPCR, pie G-proteīna  $\alpha$ -subvienības notiek GDP nomaīņa pret GTP.  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  metodē  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  aizvieto endogēno GTP un tas neatgriezeniski saistās pie  $G\alpha$  daļas pēc receptora aktivēšanas. Tā kā  $\gamma$ -tiofosfāta saite normālos apstākļos šūnā nehidrolizējas, tālākas ķīmiskās izmaiņas ar  $G\alpha$ - $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  daļiņu nenotiek un novēro  $G\alpha$ - $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  daļiņu uzkrāšanos, kuru daudzumu var izmērīt, izmantojot iezīmēto  $^{35}\text{S}$ .<sup>41</sup>

Aktivitātes mērīšanas rezultāts ir atkarīgs no metodē izmantotās receptoru ekspresējošās šūnu līnijas, fluorescences, radioaktivitātes vai cita signāla detektēšanas metodes un aparātūras. Tā kā minēto apstākļu dēļ nevar tieši salīdzināt dažādu testu datus savā starpā, parasti salīdzināšanai izmanto references vielas. Literatūras apskatā pie HCA2 ligandu aktivitātes vai afinitātes ir norādīta ligands-receptors mijiedarbības raksturošanas metode un references liganda aktivitāte.

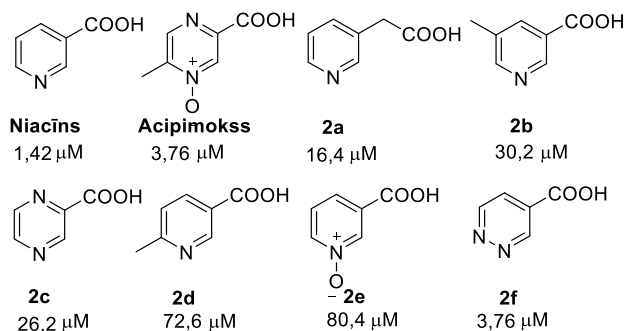
### 1.3. HCA2 ligandi

Literatūrā aprakstīto HCA2 ligandu meklējumos galvenokārt ir izmantotas divas pieejas – jau atrasto zināmo aktīvo ligandu modifikācijas, piemēram, niacīna un acifrāna analoģu sintēze, un augstas caurlaidības savienojumu bibliotēku skrīnings, kura mērķis ir atrast jauna tipa aktīvās struktūras. Starp sintezētajām savienojumu grupām ir dažādi pirazola atvasinājumi, antranilskābes atvasinājumi, pirānopirimidīni un citi. Praktiski visās minētajās savienojumu klasēs ir izdevies atrast selektīvus HCA2 ligandus ar augstu afinitāti pret receptori. *In vivo* testos galvenokārt tiek pārbaudīts savienojumu antilipolītiskais efekts – brīvo taukskābju, triglicerīdu, LDL un HDL koncentrācijas izmaiņas. Pašlaik visus līdersavienojumus apvieno tas, ka atrastie perspektīvie savienojumi, kuri ir tikuši virzīti tālāk klīniskajiem pētījumiem, klīnisko pētījumu 2. fāzē nav uzrādījuši vēlamo LDL samazināšanas un HDL palielināšanas efektu. Šis fakts ir palīdzējis atklāt to, ka, pretēji sākotnējām cerībām, niacīna antilipolītiskais efekts nav saistīts ar HCA2 aktivēšanu.

Tālāk literatūras apskatā ir aprakstītas nozīmīgākās HCA ligandu klases ar vairākiem piemēriem un vielu aktivitātes datiem, taču plašāks ieskats ir sniegts par antranilskābes atvasinājumiem, jo šī HCA2 ligandu klase ir izvēlēta par pamatu mūsu sintētiskajam darbam.

#### Niacīns un tā analogi

1950-tajos gados vācu zinātnieku grupa pirmoreiz aprakstīja nikotīnskābes (jeb niacīna, sk. 1.4. att.) izmantošanu kā zāles dislipidēmijas ārstēšanā.<sup>42</sup> Niacīns vēsturiski kļuva par pirmo līdzekli, kas pazemināja zema blīvuma lipoproteīnu koncentrāciju asins serumā. Tomēr, līdz ar statīnu izgudrošanu un izmantošanu ārstniecībā, kopš 2008. gada Eiropas medicīnas aģentūra vairs neakceptē niacīna izmantošanu<sup>43</sup>, kaut arī ASV joprojām ārstniecībā tiek izmantotas pakāpeniski niacīnu atbrīvojošas tā zāļu formas<sup>44</sup>.



1.4. attēls. Niacīns un tā analogi  
EC<sub>50</sub>, [<sup>35</sup>S]GTPγS tests

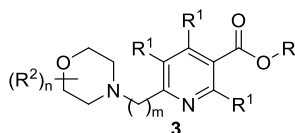


Neskatoties uz to, ka nebija zināms niacīna darbības mehānisms organismā, 1970-tajos gados tika iegūtas niacīnam līdzīgas zāles – acipimokss (1.4. att.).<sup>45</sup> Vēlāk, jau 1980-tajos gados, *Aktories* un viņa grupa noskaidroja, ka niacīns un acipimokss iedarbojas uz kaut kādu membrānas receptoru, kā rezultātā samazinās cAMP koncentrācija šūnā.<sup>46</sup>

Pirmā niacīna un tā analogu struktūras-aktivitātes likumsakarību analīze tika veikta 2001. gadā. Tā kā tajā laikā niacīna mērķreceptors vēl nebija atklāts, savienojumu aktivitāte tika noteikta, izmantojot metodi, kur viela mijiedarbojas ar žurku šūnu membrānām. Interesanti, ka nikotīnskābes iedarbība uz šūnām tika novērota tikai adipocītu un liesas šūnu gadījumā, bet, izmantojot aknu, nieru, prozencefalona, plaušu vai sirds šūnas, izmaiņas praktiski netika konstatētas, līdz ar to secināja, ka receptors ir ekspresēts tikai žurku adipocītos un liesas šūnās.<sup>47</sup>

Ir iegūtas un pārbaudītas niacīnam un acipimoksam līdzīgas karbonskābes, piemēram **2a-f** (1.4. att.). Nikotīnskābes struktūra ir ļoti vienkārša, un tās modificēšana noveda pie aktivitātes zuduma, piemēram, 5-metilnikotīnskābes (**2b**) aktivitāte ir 30 reizes mazāka, bet nikotīnamīds ir pavisam neaktīvs.<sup>47</sup>

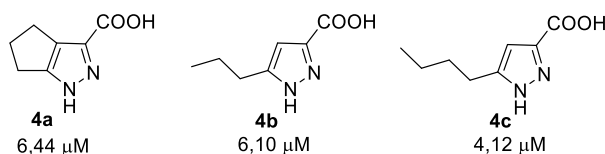
ARI-3037 ir niacīna analogs, kurš *in vitro* testos neaktivē  $\beta$ -arestīna signālceļu un rezultātā neizraisa ādas apsārtumu. Šis savienojums uzrāda spēju samazināt holesterīna, LDL un triglicerīdu koncentrāciju šūnās līdzīgi kā niacīns, taču nav skaidrs, vai viela ir niacīna mimētiķis, vai HCA2 agonists. Savienojums tika pārbaudīts klīnisko pētījumu 2. fāzē, kuru rezultāti nav publicēti.<sup>48</sup> Diemžēl, ARI-3037 struktūra nav atklāta, tomēr 1.5. attēlā parādītās *Arisaph Pharmaceuticals* patentētās struktūras **3** ļauj secināt, ka ARI-3037 varētu būt 6-vietā aizvietots piridīn-3-karbonskābes atvasinājums.<sup>49</sup>



1.5. attēls. *Arisaph Pharmaceuticals* patentēto niacīna atvasinājumu struktūra

### Pirazola atvasinājumi

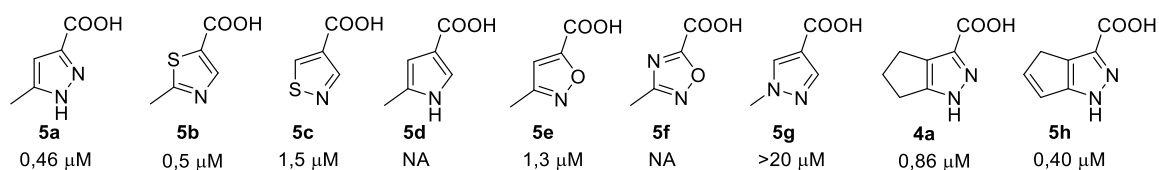
Heidelbergas universitātes zinātnieki pievērsa uzmanību pirazola atvasinājumiem, kuriem pirms 20 gadiem tika atklāta lipīdu līmeni samazinoša aktivitāte *in vivo*. Resintezējot tos un iegūstot analogus ar dažādiem aizvietotājiem 5-pozīcijā, izrādījās, ka tie ir daļēji HCA2 receptora agonisti.<sup>50</sup> Visaktīvākie savienojumi ir parādīti 1.6. attēlā.



1.6. attēls. Pirazola karbonskābi saturošie HCA2 ligandi  
EC<sub>50</sub>, [<sup>35</sup>S]GTPγS tests, niacīns 1,70 μM

*Arena Pharmaceuticals* un *Merck* zinātnieki pārbaudīja dažādas halogēnsaturošas piridīnkarbonskābes un citas slāpekli saturošas 6-locekļu heterocikliskās karbonskābes, taču

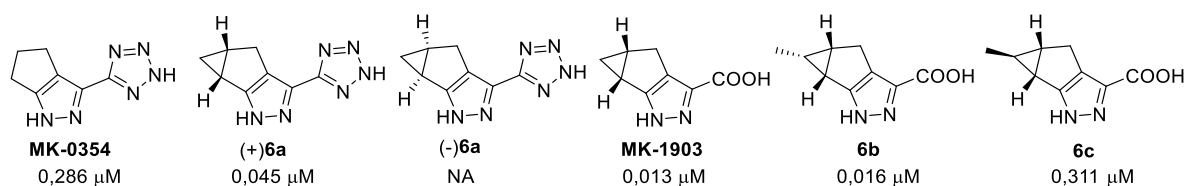
neviens no pārbaudīto savienojumu aktivitātēm nebija līdzīga niacinam.<sup>51</sup> Tika pārbaudītas arī 5-locekļu heterociklus saturošas karbonskābes, starp kurām aktīvas izrādījās 5-metil-pirazol-karbonskābe **5a** un tiofēnkarbonskābe **5b** (1.7. att.).



1.7. attēls. Heterociklisko karbonskābi saturošie HCA2 ligandi  
EC<sub>50</sub>, cAMP tests, niacīns 0,12 μM

Tālākiem pētījumiem tika izvēlēts pirazola heterocikls **5a** un tika veikta aizvietotāju ietekmes pārbaude. Līdzīgi kā iepriekšminētajiem Heidelbergas universitātes zinātniekiem, modificējot 5-pozīciju, tika iegūti 24 savienojuma **5a** atvasinājumi, ieviešot garākas alifātiskās sānu ķēdes, aromātiskās sistēmas, spirta, sulfoksīda, sulfīda vai citus aizvietotājus, tomēr visaktīvākais savienojums palika **5a**. Nākamā pārbaudītā savienojumu sērija bija karbonskābi saturošie bicikliskie pirazoli, no kuriem visaktīvākais izrādījās savienojums **5h** (EC<sub>50</sub> 0,4 μM).<sup>51</sup>

Turpinot pirazolkarbonskābju izpēti, karbonskābes grupa tika nomainīta uz bioizostēru tetrazolu un tika pārbaudīti vairāki bicikliskie pirazolil-tetrazoli (1.8. att.).<sup>52</sup> Sērijas vienkāršākais savienojums MK-0354 tika izvēlēts kā līdersavienojums.<sup>38</sup> Viela MK-0354 ir daļējs HCA2 agonists. Savienojumam nav ādas apsārtuma blakusefekta kā niacinam, taču brīvo taukskābju pazemināšanas rādītāji *in vivo* ir salīdzināmi ar niacīnu. Savienojumam ir labākas farmakokinētiskās īpašības peļu modeļos, zema toksicitāte un augsta selektivitāte pret HCA2, salīdzinot ar vairāk nekā 120 citu proteīnu. Savienojumu MK-0354 izvēlējās klīniskajiem pētījumiem, taču šo pētījumu 2. stadijā tas neuzrādīja vēlamo HDL un triglicerīdu samazināšanās efektu un klīniskie pētījumi tika apturēti.<sup>53</sup>



1.8. attēls. Biciklisku un triciklisku pirazolu saturošie HCA2 ligandi  
EC<sub>50</sub>, cAMP tests, niacīns 0,051 μM

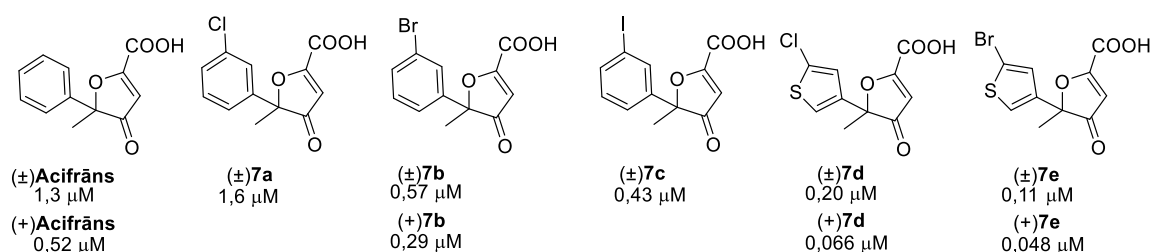
Veicot tālākas līdersavienojuma MK-0354 struktūras modifikācijas, tika iegūta triciklisku pirazolu saturošu HCA2 ligandu sērija (1.8. att.).<sup>54</sup> Visaugstāko aktivitāti uzrādīja racēmiskais savienojums (±)**6a** (EC<sub>50</sub> 0,21 μM cAMP testā). Sadalot enantiomērus izrādījās, ka (-)**6a** savienojums neietekmē cAMP līmeni pat 100 μM koncentrācijā, bet (+)**6a** izomēra aktivitāte ir salīdzināma ar niacīnu. Pēc tam Merck zinātnieki no pirazolil-tetrazoliem atgriezās atpakaļ pie pirazolil-karbonskābēm un ieguva triciklisku pirazolil-karbonskābju sēriju, kurā tika identificēts savienojums MK-1903, kuram piemita jau nanomolāra aktivitāte.<sup>55</sup> Minēto savienojumu sērija parāda, ka pat nelielas liganda struktūras izmaiņas noved pie aktivitātes zuduma, piemēram, MK-1903 analoga **6b** aktivitāte ir salīdzināma ar vielas MK-1903

aktivitāti, bet savienojumam ar *endo*-metil grupu **6c** aktivitāte samazinās 20 reizes; palielinot aizvietotāja tilpumu metilgrupas vietā, vielas aktivitāte samazinās un, piemēram, *i*-propil grupu saturošs racēmisks MK-1903 analogs vairs nav aktīvs.

Savienojums MK-1903 tika izvēlēts tālākiem klīniskajiem pētījumiem. Līdzīgi kā MK-0354 gadījumā, ligandam MK-1903 ir labas farmakokinētiskās īpašības un brīvo taukskābju samazināšanas efekts asins serumā dzīvnieku modeļos un klīniskajos pētījumos. Taču klīnisko pētījumu 1. un 2. stadijās šis savienojums uzrādīja nevēlamu blakusefektu – ādas apsārtumu pat mazās devās – sākot no 10 mg. Vielas spēja samazināt HDL un triglicerīdu līmeni asinīs bija mazāka nekā niacīnam, un klīniskie pētījumi arī šīs aktīvās vielas gadījumā tika apturēti.

### Acifrāns un tā analogi

Acifrāns tika iegūts *Ayerst Laboratories* 1980-to gadu sākumā kā zāļviela hiperlipidēmijas ārstēšanai. Viela samazināja triglicerīdu līmeni peļu asins serumā mazākās koncentrācijās nekā niacīns.<sup>56</sup> Tālākie pētījumi parādīja, ka (*S*) jeb (+)-acifrāns ir aktīvs ( $EC_{50}$  0,52  $\mu$ M, cAMP tests), savukārt tā enantiomērs (*R*)-acifrāns ir pilnīgi neaktīvs. Ir sintezētas vairākas acifrāna analogu sērijas.<sup>57,58</sup> Daži no šiem savienojumiem ir parādīti. 1.9. attēlā. Ieviešot aizvietotājus molekulas fenilgrupā, tikai 3-bromo un 3-iodo acifrāna analogiem **7b** un **7c** uzlabojās aktivitāte, salīdzinājumā ar originālo savienojumu. Tika mēģināts aizvietot molekulas fenilgrupas daļu ar heterocikliem – piridīnu, furānu, tiofēnu, kā arī ar cikoheksēnu vai ciklopentēnu, un veiksmīgākie savienojumi izrādījās tiofēnu saturošie acifrāna analogi **7d** un **7e**. Konstatēts, ka savienojumu (+)-enantiomēra aktivitāte ir lielāka kā attiecīgajiem racemātiem un savienojums (+)**7e** ir 11 reizēs aktīvāks par (+)-acifrānu (1.9. att.)

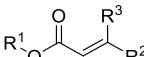


1.9. attēls. Racēmisks un hirālie acifrāna analogi  
 $EC_{50}$ , cAMP tests, niacīns 0,12  $\mu$ M

### Fumarāti

Tā kā HCA receptoru endogēnie ligandi ir mazmolekulārās karbonskābes, 2008. gadā tika veikts skrīnings, kurā tika pārbaudītas 1500 dažādas mazmolekulārās karbonskābes. Monometilfumarāts, kuru izmanto psoriāzes ārstēšanā, tika identificēts kā HCA2 selektīvs agonists (1.2. tabula) ( $EC_{50}$  9,7  $\mu$ M  $Ca^{2+}$  tests, niacīns 2,0  $\mu$ M).<sup>59</sup> Šajā testā monometilfumarāta homologa monoetilfumarāta aktivitāte  $EC_{50}$  izrādījās tikai 26  $\mu$ M, bet dimetilfumarāts un fumārskābe bija neaktīvi.

Propēnkarbonskābju atvasinājumi kā HCA2 ligandi

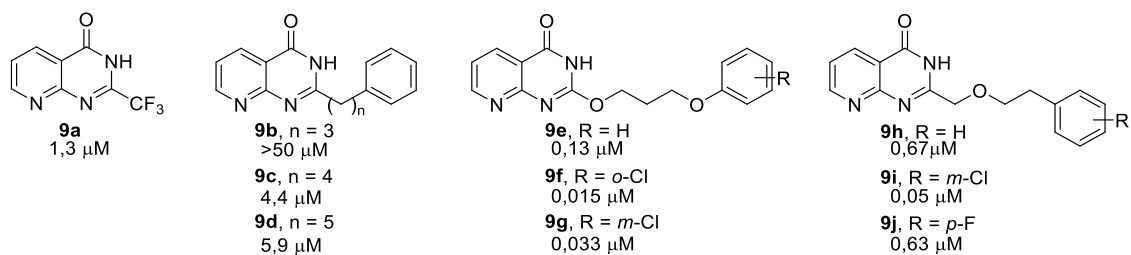
N.p.k.	Savienojums 	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	K <sub>i</sub> (μM) vai % <sup>a</sup>
1.	<b>Fumārskābe</b>	H	COOH	H	10 %
2.	<b>Monometilfumarāts</b>	Me	COOH	H	0,18
3.	<b>Monoetilfumarāts</b>	Et	COOH	H	0,41
4.	<b>8a</b>	Pr	COOH	H	1,0
5.	<b>8b</b>	Ph	COOH	H	10 %
6.	<b>8c</b>	Bn	COOH	H	3,5
7.	<b>Kanēlskābe</b>	H	Ph	H	4,9
8.	<b>8d</b>	H	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	14
9.	<b>8e</b>	H	Ph	Me	1 %

a saistīšanās līdzsvara koncentrācija (μM) vai % no [<sup>3</sup>H]-niacīna aizvietošanas 10 μM koncentrācijas testā

Ir zināms, ka kanēlskābei un dažiem tās atvasinājumiem, kuri ir sastopami augļos un dārzeņos, piemīt antioksidantu īpašības. Zinātniskajā literatūrā ir atrodami dati, kas liecina, ka kanēlskābe un 4-hidroksikanēlskābes atvasinājumi samazina holesterīna un triglicerīdu koncentrāciju asins plazmā.<sup>60</sup> Šo un līdzīgu mazmolekulāru karbonskābju struktūras-aktivitātes likumsakarību izziņāšanai tika sintezēta dažādi aizvietotu *trans*-propēnkarbonskābju sērija. Kā redzams no 1.2. tabulas datiem, monometilfumarāts ir visaktīvākais savienojums sērijā, un, palielinoties R<sup>1</sup> aizvietotājam, vielas aktivitāte samazinās, bet savienojumi, kur pie divkārsās saites ir papildus pievienota metilgrupa (R<sup>3</sup> ir Me), ir neaktīvi. Izmantojot molekulāro modelēšanu, ir piedāvāts HCA2 agonistu farmakoforais modelis, kuram atbilst mazmolekulārs lineārs, maksimāli 8 Å garš, karbonskābi saturošs savienojums.<sup>61</sup>

### Piridopirimidoni

Veicot savienojumu bibliotēkas skrīningu, *Hoffmann-La Roche* zinātnieki identificēja trifluorometilpiridopirimidonu **9a** kā HCA2 ligandu (1.10. att.).<sup>62</sup> Izmantojot datormodelēšanu, struktūra **9a** tika ievietota HCA2 receptorā un noskaidrojās, ka saistīšanās modelis atbilst *Tunaru*<sup>32</sup> iepriekš piedāvātam saistības modelim. Tā, piridopirimidona slāpekļa atomi atveido niacīna karbonskābes daļu un saistās ar Arg111, piridopirimidona karbonilgrupa veido ūdeņraža saiti ar Ser178 līdzīgi niacīna piridīna slāpekļa atomam, bet trifluormetil grupa atrodas receptora tukšajā kabatā starp TM5 un TM6.



1.10. attēls. Piridopirimidonu saturošie HCA2 agonisti  
IC<sub>50</sub>, radioligandu metode

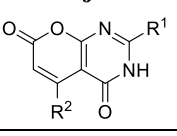


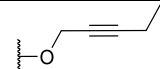

No saistības modeļa un no bioloģiskās aktivitātes datiem izriet, ka savienojuma **9a** piridopirimidona daļa ir nepieciešama aktivitātes nodrošināšanai, un, aizvietojot jebkuru cikla slāpekļi ar oglekļa atomu vai alkilējot pirimidona NH grupu, aktivitāte strauji samazinās. Aizvietojot trifluormetil grupu ar dažāda garuma linkeriem ar fenil grupām to galā, kuras varētu aizņemt receptora tukšo kabatu, izrādījās, ka 4 vai 5 metilēngrupas ir optimāls linkera garums (1.10. att., **9b-d**). Ievadot linkera daļā heteroatomus, tika atrasti ētera-tipa linkeru, kuri uzlabo savienojumu afinitāti pret receptoru (vielas **9e**, **9h**). Tālāk izvērsot pētījumus, tika testēta aizvietotāju ietekme fenil grupā uz pētāmo vielu aktivitāti, un, pārbaudot fluor, hlor, metil un metoksi grupas dažādās pozīcijās, rezultātā tika atrasti savienojumi ar *o*-hlor aizvietotāju **9f**, kā arī *m*-hlor aizvietotājiem **9g** un **9i**, kuri izrādījās augstas afinitātes selektīvi HCA2 ligandi. Tālāk savienojumi **9a** un **9j** tika pārbaudīti *in vivo* testos, taču tie uzrādīja nevēlamas farmakokinētiskās īpašības un minēto savienojumu tālāka virzība uz klīniskajiem pētījumiem netika turpināta.

### Piranopirimidīndioni

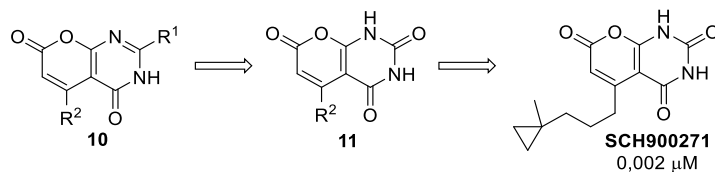
Firmas *Merck* veiktā savienojumu bibliotēku skrīningā tika atrasts tiobarbitūrskābes atvasinājums **10a** (1.3. tabula), kuram piemita HCA2 agonista īpašības. *Merck* zinātnieki modificēja savienojumu **10a**, nomainot aizvietotājus R<sup>1</sup> un R<sup>2</sup> 2-C un 5-C pozīcijās, un veica iegūto savienojumu struktūras-aktivitātes likumsakarību analīzi, kas atļāva uzlabot tālāk sintezējamo vielu aktivitāti, no kurām dažas struktūras ir parādītas 1.3. tabulā.<sup>63,64</sup> Rezultātā tika iegūti vairāki aktīvi savienojumi, piemēram **10d,e**, kuriem ir labas farmakokinētiskās īpašības un augsta *in vivo* aktivitāte peļu un suņu modeļos (1.3. tabula).

Savienojumi tika attīstīti tālāk un izrādījās, ka, vienkāršojot struktūru un R<sup>1</sup> aizvietotāja vietā ieliekot karbonil grupu, savienojumu aktivitāte uzlabojas. Pētījumu rezultātā tika atrasts savienojums SCH900271 (1.11. att.), kurš samazināja brīvo taukskābju un triglicerīdu koncentrāciju suņu plasmā 10 reizes mazākā devā (1 mg/kg) kā niacīns, turklāt viela neizraisīja apsārtuma blakusefektu dozās līdz pat 10 mg/kg.<sup>39</sup>

Piranopirimidīndionu atvasinājumi

N.p.k.	Savienojums 10 	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	EC <sub>50</sub> (μM) cAMP metode
1.	<b>10a</b>	SH	Et	0,47
2.	<b>10b</b>	H, <i>i</i> Pr, <i>n</i> Bu vai COOEt	Et	>10
3.	<b>10c</b>	CHF <sub>2</sub>	pentil	0,13
4.	<b>10d</b>	CHF <sub>2</sub>		0,059
5.	<b>10e</b>	CHF <sub>2</sub>		0,049
6.	<b>10f</b>			0,067

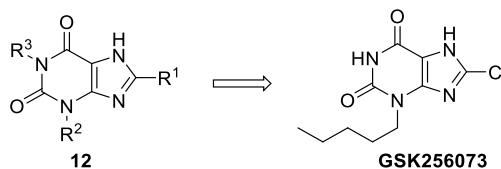
Savienojums SCH900271 tika izvēlēts tālākiem klīniskajiem pētījumiem, taču, līdzīgi kā MK-1902 un MK-0354 gadījumā, neuzrādīja HDL un triglicerīdu samazināšanas efektu.



1.11. attēls. Piranopirimidīndionu modificēšana  
EC<sub>50</sub>, cAMP tests

### Ksantīna atvasinājumi

GlaxoSmithKline laboratorijās ir pētīti ksantīnu saturoši HCA2 ligandi **12** (1.12. att.).<sup>65,66</sup> Diemžēl, literatūrā nav publicētas savienojumu struktūras-aktivitātes likumsakarības, taču zinātniekiem ir izdevies identificēt savienojumu GSK256073 (EC<sub>50</sub> 0,032 μM [<sup>35</sup>S]GTPγS tests, niacīns 0,20 μM).<sup>67</sup> Šis savienojums ir selektīvs pret HCA2, tas samazināja seruma triglicerīdu līmeni klīniskajos pētījumos, kā arī neuzrādīja nopietnus blakusefektus un ādas apsārtumu.



1.12. attēls Ksantīna atvasinājumi

### 4-(Fenil)tio-1H-pirazola atvasinājumi

Vēl viens savienojums, kas, izmantojot savienojumu bibliotēkas skrīningu, tika identificēts kā HCA2 agonists, ir 4-(fenil)tio-1H-pirazols **13a** (1.4. tabula).<sup>68</sup> Struktūras-

aktivitātes likumsakarību pētījumiem tika iegūta savienojuma **13a** analogu sērija **13b-g** ar dažādiem aizvietotājiem un to aktivitātes salīdzinātas ar niacīnu. Šajā pētījumā savienojumi tika pārbaudīti arī  $\beta$ -arestīna saistības testā, kurš parāda, vai, aktivējot receptoru, ligands aktivē arī  $\beta$ -arestīna signālceļu vai nē. No 1.4. tabulā parādītajiem datiem var redzēt, ka pētniekiem nav izdevies uzlabot savienojuma **13a** aktivitāti, kurš ir tikpat aktīvs kā niacīns. Tomēr zinātnieki ieguva savienojumus, kuri 3–4 reizes vājāk kā niacīns aktivē  $\beta$ -arestīna signālceļu, piemēram, struktūras **13c,f,g** (1.4. tabula).

1.4. tabula

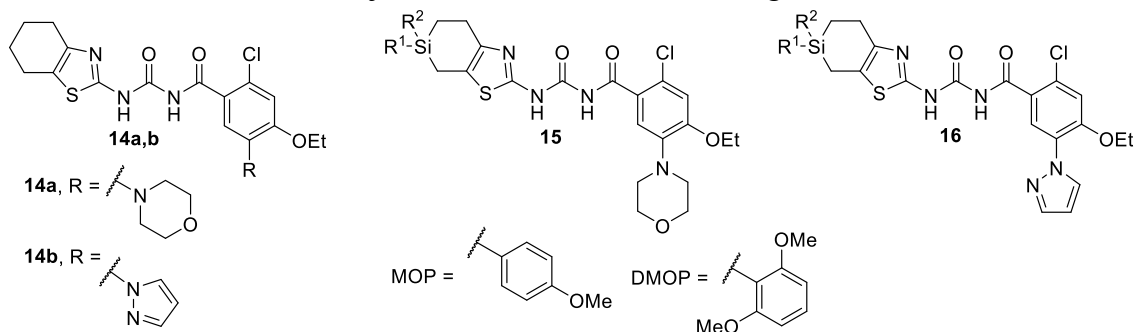
4-(Fenil)tio-1*H*-pirazola atvasinājumi

N.p.k.	Savienojums	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	EC <sub>50</sub> (μM) Ca <sup>2+</sup> tests	$\beta$ -arestīna aktivēšana (reizes, 10 μM koncentrācijā)
1.	<b>13a</b>	Me	4-Cl	0,045	2,31
2.	<b>13b</b>	Me	4-Br	0,13	2,19
3.	<b>13c</b>	Me	4- <i>t</i> Bu	1,3	1,03
4.	<b>13d</b>	Me	4-NHAc	0,85	3,16
5.	<b>13e</b>	Me	2-Cl	0,28	3,46
6.	<b>13f</b>	Ph	2-Cl	0,85	1,03
7.	<b>13g</b>	Ph	H	0,20	1,75
8.	<b>Niacīns</b>	-	-	0,052	4,82

Silīciju saturošie savienojumi

*Tacke* grupa nodarbojas ar silīciju saturošu bioloģiski aktīvu savienojumu sistemātiskiem pētījumiem, un HCA receptoru ligandu izstrāde ir daļa no tiem.<sup>69</sup> Savienojumi **14-16** tika pārbaudīti HCA1 un HCA2 cAMP testos, un gandrīz visi sintezētie savienojumi izrādījās abu receptoru agonisti, izņemot analogu **16b**, kurš ir selektīvs pret HCA1 (1.5. tabula). Salīdzinot ar analogiem bez silīcija atoma **14a** un **14b**, silīciju saturošie savienojumi **15** un **16** ir mazāk aktīvi un ar zemāku šķīdību bioloģiskās vidēs.

## Silīciju saturošie HCA1 un HCA2 ligandi



N.p.k.	Savienojums	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	EC <sub>50</sub> (μM) cAMP tests	EC <sub>50</sub> (μM) cAMP tests
				HCA1	HCA2
1.	<b>14a</b>	-	-	0,24	2,1
2.	<b>15a</b>	Pr	MOP	4,4	4,8
3.	<b>15b</b>	Me	MOP	1,0	1,2
4.	<b>15c</b>	Pr	DMOP	3,6	3,3
5.	<b>15d</b>	Me	DMOP	1,2	1,3
6.	<b>14b</b>	-	-	0,018	0,25
7.	<b>16a</b>	Pr	MOP	1,3	1,8
8.	<b>16b</b>	Ph	MOP	2,0	>100
9.	<b>16c</b>	Pr	DMOP	0,84	0,68

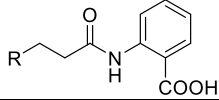
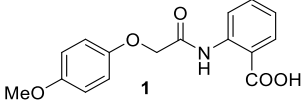
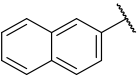
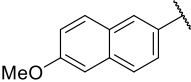
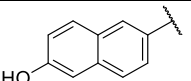
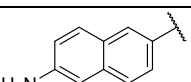
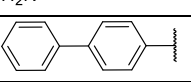
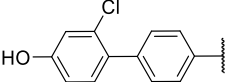
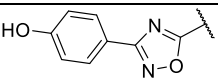
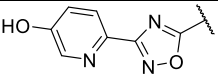
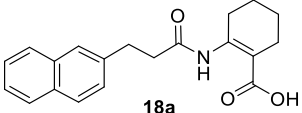
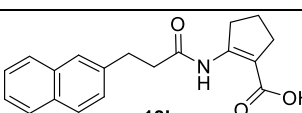
## Antranilskābes atvasinājumi un to analogi

Antranilskābi saturošs savienojums **1** (1.6. tabula), kuru, izmantojot savienojumu bibliotēkas skrīningu, ir identificējis *Merck* zinātnieki, ir vājš HCA2 agonists. Savienojuma **1** analoģu sērijas izveidei un izpētei tika izmantota HCA2 homologijas modeļa izveide un struktūras dokings.<sup>34</sup>

Aizvietojot savienojuma **1** fenolētera daļas ētera skābekļa atomu ar metilēngrupu un ievietojot fenolgrupas vietā dažādus aromātiskus ciklus, *Merck* zinātnieku grupa izveidoja jaunu HCA2 ligandu sēriju **17**, kuras reprezentatīvi pārstāvji ir parādīti 1.6. tabulā. Veiktā darba rezultātā tika noskaidrotas dažas būtiskas minētās savienojumu sērijas struktūras-aktivitātes likumsakarības. Tā, 2-naftil grupa palielina liganda hidrofofās virsmas mijiedarbību ar receptora kabatu (savienojums **17a**). Vielu aktivitātes uzlabošanās, ievadot 2-naftil grupas 6-pozīcijā papildus hidroksil vai amino grupas (**17c** un **17d**), skaidro ar mijiedarbības pastiprināšanos, veidojoties jaunievesto grupu papildus saistībai ar aminoskābju Asn171, Ser179, un His259 atlikumiem receptora kabatas ieejā.

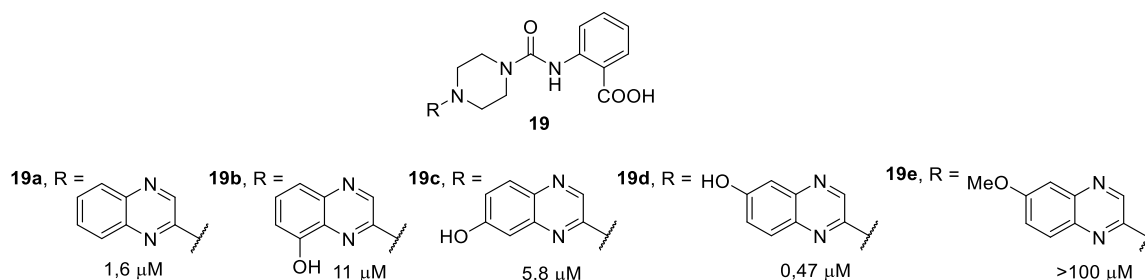


## Antranilskābi saturošie HCA2 agonisti

N.p.k.	Savienojums 17 	R	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM) [ <sup>35</sup> S]GTPγS tests
1.	Niacīns	-	0,13	1,4
2.	 1	-	69 % pie 2,5 μM	12,5
3.	17a		0,14	1,0
4.	17b		0,087	1,25
5.	17c		0,024	0,38
6.	17d		0,034	0,54
7.	17e		0,094	0,59
8.	17f		0,004	0,045
9.	17g		0,010	0,12
10.	17h		0,004	0,027
11.	 18a	-	0,038	0,69
12.	 18b	-	0,13	0,84

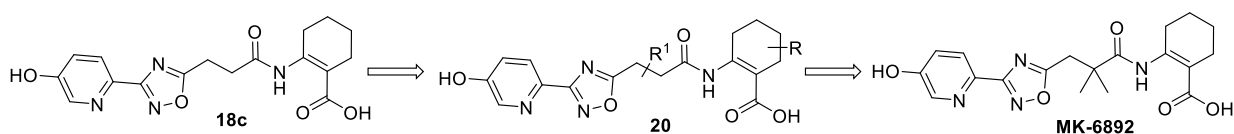
Bifenil savienojums **17e** ir augstas afinitātes HCA2 ligands, taču farmakokinētiskajos un stabilitātes pētījumos viela izrādījās labs citohroma P450 inhibitors, kā arī šim savienojumam ir slikta biopieejamība un augsta saistība ar plazmas proteīniem. Šīs nevēlamās īpašības ir izdevies novērst savienojumu **17** biheteroaril sērijā. Tā, atvasinājums **17g** samazināja brīvo taukskābju koncentrāciju *in vivo* testos un neizraisīja apsārtuma efektu peļu modeļos.<sup>70</sup>

Ar mērķi uzlabot savienojumu farmakoloģiskās īpašības, ir iegūti savienojumu **17** analogi, kur antranilskābe ir aizvietota ar cikloheksēnkarbonskābi vai ciklopentēnkarbonskābi, piemēram, **18a,b** (1.6. tabula).<sup>71</sup> Cikloheksēna vai ciklopentēna ciklu saturošie analogi ir stabilāki citohroma P450 inhibīcijas testos, kā arī tiem ir labāka biopieejamība.



1.13. attēls. Urīnvielu saturošie HCA2 agonisti  
EC<sub>50</sub>, [<sup>35</sup>S]GTPγS tests

*Merck* zinātnieki mērķtiecīgi turpināja modificēt antranilskābi saturošo struktūru **1**. Literatūrā ir aprakstīta urīnvielu saturoša antranilskābes atvasinājumu **19** sērija (1.13. att.).<sup>72</sup> Savienojumiem **19** nav tik augsta aktivitāte kā savienojumiem **17c-h**, taču šajā piemērā var redzēt, cik aktivitāte ir jūtīga pret aizvietotāju pozīcijas maiņu. Ievadot hidroksilgrupu savienojumu **19** hinoksalīna daļas 6-pozīcijā, aktivitāte uzlabojas (**19d**, EC<sub>50</sub> 0,47 μM), bet, mainot hidroksilgrupas novietojumu uz 8- vai 7-pozīciju kā, piemēram, savienojumu **19b** un **19c** gadījumā, vielu aktivitāte samazinās. Interesanti, ka savienojums **19e** ar metoksi grupu 6-pozīcijā ir pavisam neaktīvs, kaut gan tā analogs **17b** (1.6. tabula) spēja efektīvi aktivēt HCA2 (EC<sub>50</sub> 1,25 μM).

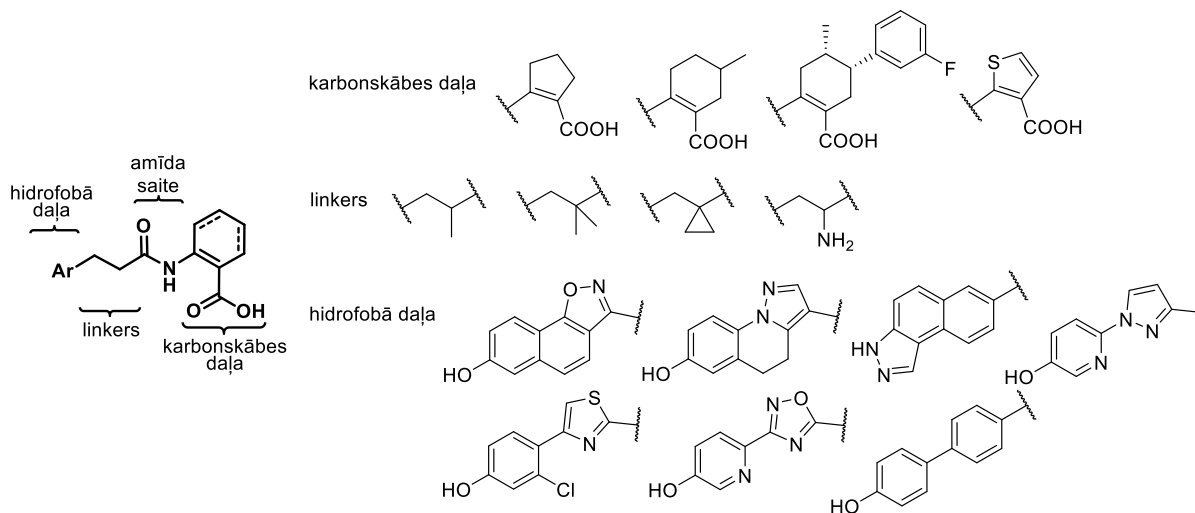


1.14. attēls. Cikloheksēnkarbonskābi saturošo HCA2 ligandu dizains

Turpinot pētījumus, ir iegūti savienojuma **18c** analogi **20**, kuros –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>– tiltniņš jeb linkers ir modificēts,<sup>73,74</sup> kā arī savienojumi **20** ar papildus aizvietotājiem pie cikloheksēna cikla,<sup>75</sup> un vairāki cikloheksēnkarbonskābes un antranilskābes atvasinājumi ar dažādām heterociklu, kā arī triciklu variācijām aromātiskajā daļā.<sup>76,77</sup> Rezultātā *Merck* kā līdersavienojumu tālākai virzībai izraudzījās struktūru MK-6892 (1.14. att.), kas ir augstas afinitātes HCA2 ligands (IC<sub>50</sub> 0,004 μM, EC<sub>50</sub> 0,022 μM [<sup>35</sup>S]GTPγS tests)<sup>73</sup> ar labām farmakokinētiskām īpašībām un spēju efektīvi samazināt brīvo taukskābju līmeni plazmā, neizraisot ādas apsārtuma blakusefektu peļu un suņu modeļos.

Apkopojot *Merck* publicētās struktūras, antranilskābes atvasinājumu un to analogu HCA2 liganda vispārīgā struktūra ir parādīta 1.15. attēlā. Struktūras karbonskābes daļā var būt antranilskābe un cikloheksēnkarbonskābe, ko var aizvietot arī ar tiofēnkarbonskābi.<sup>78</sup> Cikloheksēna 4-pozīcijā var atrasties diezgan liels aizvietotājs, piemēram, 3-fluorfenil grupa, kas norāda uz tukšu dobumu receptorā pie karbonskābes daļas saistīšanās vietas. HCA2 agonistu svarīga struktūriezīme ir otrējās amīda grupas klātbūtne molekulā, kuras kustīgais ūdeņraža atoms veido iekšmolekulāru ūdeņraža saiti ar karbonilgrupas skābekli, kas ir pierādīts, izmantojot KMR un rentgenstruktūranalīzi.<sup>79</sup> Uzskata, ka ūdeņraža saites izveidotā un stabilizētā konformācija atbilst HCA2 ligandam nepieciešamajai bioaktīvajai konformācijai, jo, metilējot amīda slāpekļa atomu, iegūst pavisam neaktīvu savienojumu.<sup>71</sup> Savienojumu aktivitāte arī zūd, ja noreducē cikloheksēna dubultsaiti par *cis* vai *trans*

piesātinātu analoģu, kas parāda, ka bioaktīvas konformācijas nodrošināšanai ir nepieciešams arī planārs aizvietotāju novietojums kā tas ir divkārsās saites gadījumā.<sup>71,77</sup>

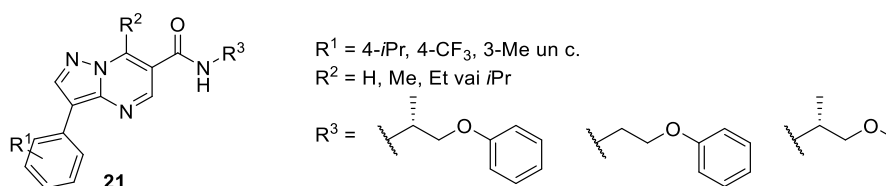


1.15. attēls. Vispārīgā uz antranilskābes bāzes veidoto HCA2 ligandu struktūra

HCA2 ligandu aromātisko daļu var uzskatīt par liganda struktūras hidrofobo daļu, jo, atbilstoši *Deng* datormodelēšanas rezultātiem<sup>34</sup>, šī struktūras daļa nodrošina liganda hidrofobo mijiedarbību ar receptoru. Hidrofobajā daļā var atrasties dažādi heteroatomus saturoši bicikli un tricikli, un parasti heteroatomu klātbūtne šajā daļā palielina savienojumu aktivitāti, kā arī uzlabo to farmakokinētiskās īpašības. Hidrofobās daļas aktivitāti uzlabo arī pretēji linkera pievienošanas vietai novietota hidroksilgrupa, ko dažos gadījumos var aizvietot ar fluora atomu vai aminogrupu.<sup>74</sup> Liganda amīda saiti un hidrofobo daļu savieno linkers. Pie tā var atrasties metil, ciklopropil vai ciklobutil aizvietotāji. Papildus aminogrupas iekļaušana linkera daļā samazina liganda saistīšanos ar plazmas proteīniem un uzlabo tā ADME īpašības.

### HCA2 alostēriskie modulatori

Vienīgā publicētā HCA2 alostērisko modulatoru klase ir pirazolopirimidīni **21** (1.16. att.).<sup>80,81</sup>



1.16. attēls. HCA2 alostēriskie modulatori

Savienojumiem ir vāja HCA2 aktivēšanas spēja [<sup>35</sup>S]GTPγS testā, taču tie spēj palielināt niacīna aktivitāti vairākas reizes atkarībā no koncentrācijas. Daži savienojumi tika pārbaudīti kopā ar HCA2 endogēno ligandu β-OHB, un arī šajos testos tie uzrādīja spēju palielināt liganda aktivitāti caurmērā 8 reizes. No terapeitiskā viedokļa alostēriskais modulators ļauj izmantot ārstniecisko vielu – receptora agonistu mazākās devās. Diemžēl, mums literatūrā neizdevās atrast datus, kur HCA2 alostērisko modulatoru ietekme uz receptora aktivēšanas efektiem būtu pārbaudīta *in vivo* testos.

## **1.4. Literatūras apskata kopsavilkums**

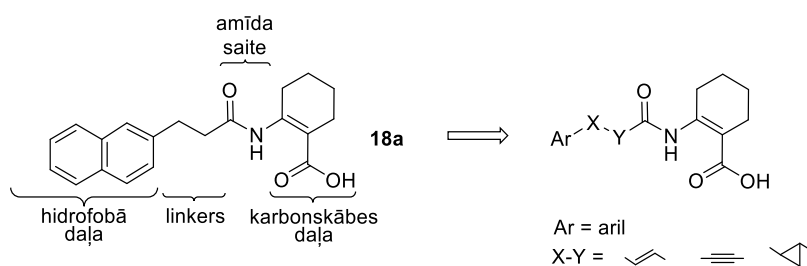
HCA, līdzīgi kā citi GPCR, ir izplatīti dažāda veida šūnās un tie organismā pilda vairākas funkcijas. HCA endogēnie ligandi ir uzturvielu metabolīti. HCA palīdz uzturēt homeostāzi, regulējot lipolīzes, iekaisuma un citus procesus. No HCA grupas visvairāk pētītais receptors ir HCA2. HCA2 agonistus izmanto aterosklerozes un multiplās sklerozes ārstēšanā, tomēr uzskata, ka HCA2 ligandu terapeitiskais potenciāls vēl nav pilnībā izpētīts. Ir zināmas vairākas HCA2 agonistu klases, kā arī daži alostēriskie modulatori. Jaunu ligandu identificēšanai zinātnieki ir izmantojuši 2 pieejas – augstās caurlaidības skrīningu vai zināmo HCA2 agonistu struktūru modificēšanu.

HCA2 kristāliskā struktūra nav zināma. Izveidotie HCA2 homoloģijas modeļi atšķiras un šīs atšķirības norāda uz dažādām receptora–liganda mijiedarbības vietām. Homoloģijas modeļi ir stipri atkarīgi no izmantotās veidnes struktūras un līdz šim nav tikuši izmantoti jaunu ligandu virtuālajam skrīningam. Receptora struktūras modeļa trūkums un ligandu daudzveidība apgrūtina receptora un liganda saistības vietas raksturošanu, līdz ar to nav iespējama ar receptora struktūru pamatota ligandu izstrāde.

## 2. AKRILAMIDOCIKLOHEKSĒNKARBONSKĀBI SATUROŠIE HCA2 LIGANDI

Liganda un receptora mijiedarbības procesā notiek gan liganda, gan receptora konformāciju maiņa. Jo mazāks ligandam ir rotējošo saišu skaits, jo lielāka varbūtība, ka liganda konformāciju izmaiņas mijiedarbības procesā ir nelielas un struktūras enerģētiski izdevīgākā konformācija varētu atbilst receptoram nepieciešamajai biokonformācijai.

Tā kā HCA2 kristāliskā struktūra nav zināma, par receptora aktīvo centru var spriest tikai pēc analogijas ar līdzīgas kristāliskas struktūras receptoru ligandu piesaistes vietu, kā arī analizējot HCA2 zināmās ligandu struktūras. Kā jau promocijas darba literatūras apskata daļā bija parādīts, praktiski visi pamatsavienojumi, kas farmaceitiskajās firmās ir tikuši attīstīti kā HCA2 sintētiskie ligandi, ir atrasti augstās caurlaidības skrīninga rezultātā. Mūsu darba sākuma etapā kā izejas savienojums tālākai modifikācijai tika izvēlēta *Merck* zinātnieku atklātā struktūra **18a**, kas ir augstas afinitātes HCA2 agonists un neizraisa ādas apsārtumu *in vivo* modeļos (2.1. att.).



2.1. attēls. HCA2 agonista **18a** struktūra

Mūsu pieejas pamatā jaunu savienojumu izveidē ir konformācionālās ierobežošanas jeb rigidifikācijas koncepcija, saskaņā ar kuru, ievēdot 2-amidocikloheks-1-ēnkarbonskābes molekulas **18a** karbonskābes un hidrofobās daļas savienošā linkerā rotāciju ierobežojošus elementus, varētu iegūt savienojumus ar augstāku aktivitāti un selektivitāti, ja kāda no jauniegūtās molekulas enerģētiski izdevīgām konformācijām sakristu ar receptoram nepieciešamo bioaktīvo konformāciju.

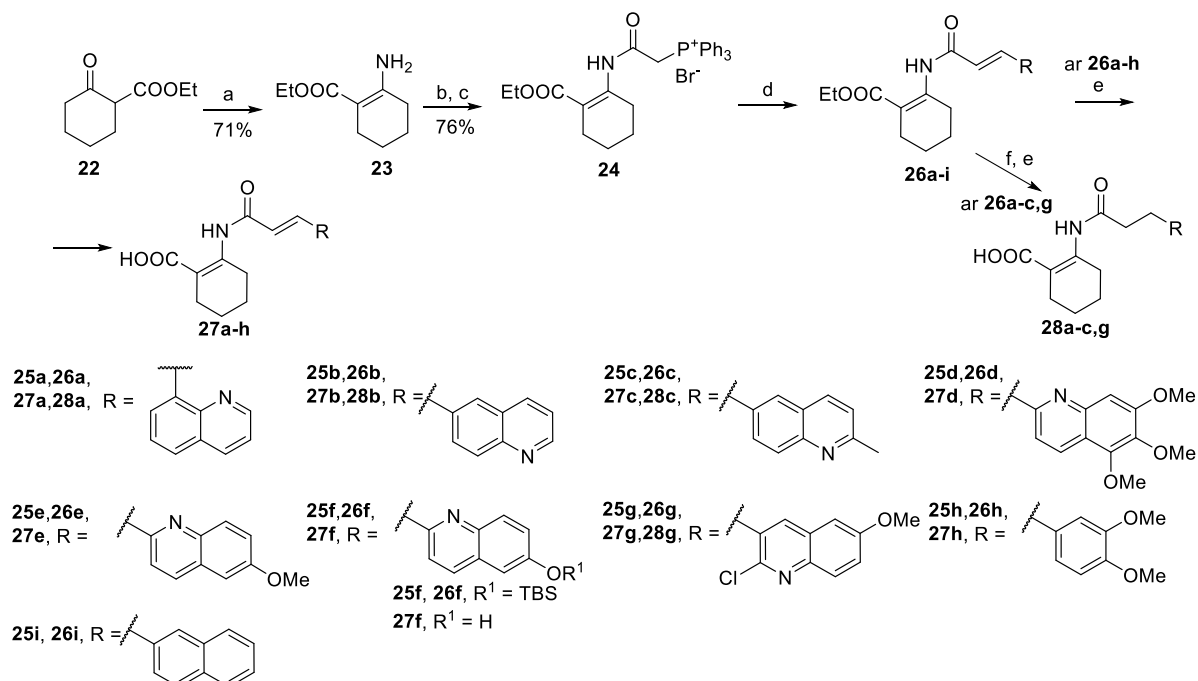
Šī darba nodaļa ir veltīta struktūras **18a** linkera daļas modificēšanai ar dubultsaiti, trīskāršo saiti un 1,2-ciklopropilgrupu, kā arī jaunu arilgrupu meklējumiem potenciālo ligandu hidrofobajā daļā. Būtiski ir arī tas, ka 2-amidocikloheks-1-ēnkarbonskābju atvasinājumus aizsargājošie patenti šādas struktūras modifikācijas ligandu linkera daļā praktiski neietver.

### 2.1. Savienojumu iegūšana

Mērķa molekulu **27**, kuru linkera daļa satur dubultsaiti, sintēzei izstrādājām vispārēju konverģentu sintēzes metodi, kuras pamatā ir Vitiga reakcija (2.2. att.). Šī sintēzes shēma ļauj iegūt mērķsavienojumus no aril vai heterociklus saturošiem aldehīdiem un šim mērķim izveidota oriģināla trifenilfosfonijs bromīda atvasinājuma **24** divos soļos.

Sintēzes realizēšanai nepieciešamo trifenilfosfonijs bromīdu **24** ieguvām sekojoši (2.2. att.). Vispirms komerciāli pieejamo cikloheksanona etilesteri **22** ar amonija acetātu pārvērtām

par vinilamīnu **23**, kura aminogrupu acilējām ar 2-bromacetil bromīdu, un tad iegūto bromoacetamīda intermediātu pārvērtām par Vitiga reakcijā izmantojamo fosfonija sāli **24**.



## 2.2. attēls. Savienojumu **27a-h** un **28a-c,g** iegūšanas shēma

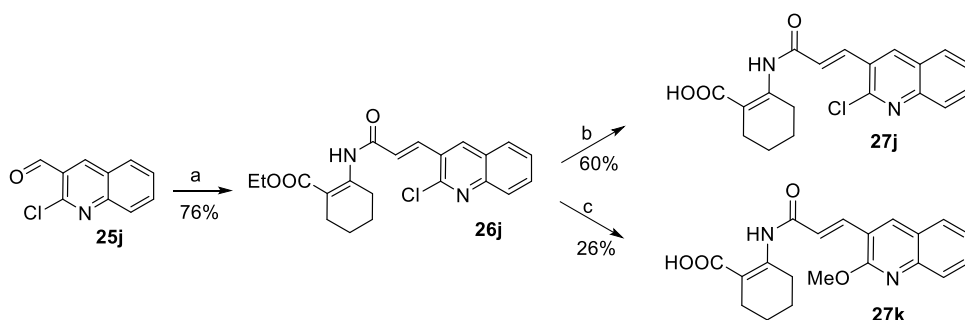
Reaģenti un apstākļi: (a)  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , MeOH, rt, 16 h; (b) 2-bromacetil bromīds, piridīns, THF,  $-5^\circ\text{C}$ , 1 h; (c)  $\text{PPh}_3$ , benzols, vārīšana, 3 h; (d)  $\text{RCHO}$  (**25a-i**),  $t\text{BuOK}$ , DMSO, rt, 1–2 h, 33–82 %; (e) 10 N NaOH, THF, MeOH, rt, 5–18 h, 22–75 %; (f) 10 % Pd/C,  $\text{H}_2$ , MeOH, rt, 40 min – 2 h, 54–88 %

Lielākā daļa no Vitiga reakcijā izmantotajiem aldehīdiem **25a-i** bija komerciāli pieejami, izņemot savienojumus **25b**, **25c** un **25f**, no kuriem pirmos divus ieguvām no attiecīgajiem spirtiem, izmantojot Dessa-Martina oksidēšanas metodi.<sup>82</sup> Lai iegūtu hidroksinaftalīnu saturošo savienojumu **27f**, Vitiga reakcijā izmantojām ar TBS aizsargātu attiecīgo hidroksinaftilaldehīdu **25f**. Minēto aldehīdu **25b**, **25c** un **25f** sintēžu sīkākā izklāsts ir atrodams eksperimentālajā daļā. Vitiga reakcijai nepieciešamo fosfonija sāli izveidojām no trifenilfosfonija bromīda **24**, izmantojot  $t\text{BuOK}$ , un tā tālākās reakcijās ar aldehīdiem **25a-i** ieguvām *E*-olefīnus **26a-i**. Gadījumā, kad blakus aldehīda grupai bija liels aizvietotājs – kā, piem., hlora atoms savienojumā **26g**, Vitiga reakcijā veidojās arī *Z*-izomēra piemaisījums attiecībā  $E:Z = 1:0,14$  ( $^1\text{H-KMR}$ ). Noskaidrojām, ka izomēri nav atdalāmi, izmantojot hromatogrāfiju, taču pēc sintēzes nākamās stadijas – estera grupas bāziskās hidrolīzes, *Z*-izomēra piemaisījums reakcijas maisījumā vairs netika konstatēts.

Etilesteru **26a-i** un līdzīgu zemākaprakstīto savienojumu hidrolīzes reakciju iznākumi, veidojot attiecīgas karbonskābes **26a-i**, nav augsti (parasti zem 50 %), ko var izskaidrot ar pietiekami viegli hidrolizējamās amīda grupas klātbūtni molekulā. Ar mērķi atrast alternatīvu etilgrupai karbonskābes grupas aizsardzībā, kuru būtu iespējams nošķelt nehidrolītiskos apstākļos, tika veikta eksperimentu sērija ar etilesteru **26** metilestera analogu nošķelšanu ar LiCl, benzilestera analogu nošķelšanu ar TMSBr vai hidrogenējot, kā arī tika izmēģināta etilestera **26** *t*-butil estera analogu nošķelšanu skābā vidē. Tā kā attiecīgo karbonskābju **27** iznākumi bija vēl mazāki nekā attiecīgajās bāziskās hidrolīzes reakcijās, visos nākamajos

eksperimentos ir izmantota etilesteru hidrolīze ar NaOH šķīdumu THF un MeOH maisījumā, un ir iegūti savienojumi **27a-h** ar 22–75 % iznākumiem.

Dubultsaites un vienkāršās saites linkerus saturošo savienojumu bioloģisko īpašību salīdzināšanai daļai no olefīnu karbonskābēm (**27a-c,g**) ieguvām piesātinātos analogus **28a-c,g**, izmantojot alkēnu **26a-c,g** hidrogenēšanu 10 % Pd/C klātienē (2.2. att.). Reakcija notika selektīvi, neskarot cikloheksēna dubultsaiti, un pēc attiecīgo etilesteru hidrolīzes ieguvām savienojumus **28a-c,g**.

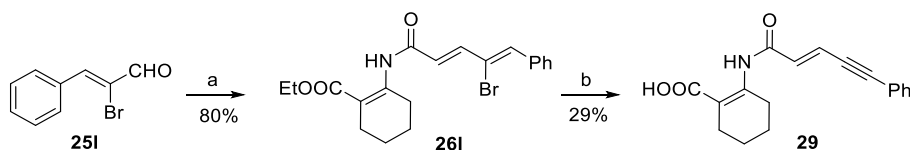


### 2.3. attēls. Savienojumu **27j** un **27k** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) **24**, *t*BuOK, DMSO, rt, 1 h; (b) 10 N NaOH, THF, 50 °C, 18 h; (c) 10 N NaOH, THF, MeOH, rt, 19 h

No aldehīda **25j** Vitiga reakcijā veidojās olefīns **26j** *E* un *Z* izomēru maisījuma veidā, *E*:*Z* = 1:0,15 (<sup>1</sup>H-KMR). Savienojuma **26j** bāziskajā hidrolīzē metanola klātienē hlora aizvietošanās rezultātā veidojās tā 2-metoksi analogs **27k**. Veicot reakciju bez metanola klātbūtnes, izejvielas šķīdības dēļ bija nepieciešama sildīšana, taču nenotika hlora aizvietošanās un tika iegūts hlora saturošs savienojums **27j** (2.3. att.).

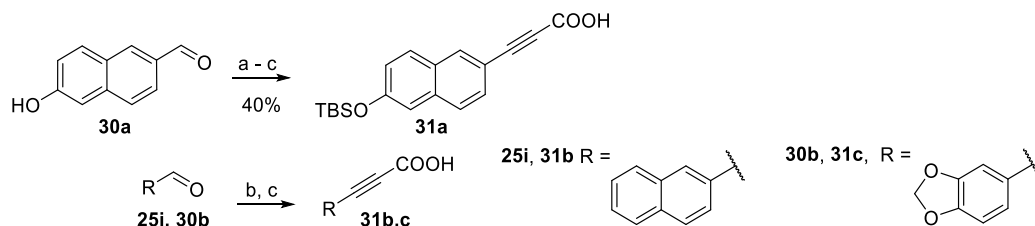
Vitiga reakcijā no 2-bromkanēļskābes aldehīda **25i** ieguvām bromu saturošu savienojumu **26i**, kura bāziskās hidrolīzes apstākļos vienlaicīgi notika arī HBr eliminēšanās, un rezultātā veidojās fenilacetilēna fragmentu saturošs savienojums **29** (2.4. att.).



### 2.4. attēls. Savienojuma **29** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) **24**, *t*BuOK, DMSO, rt, 1 h; (b) 10 N NaOH, THF, MeOH, rt, 48 h

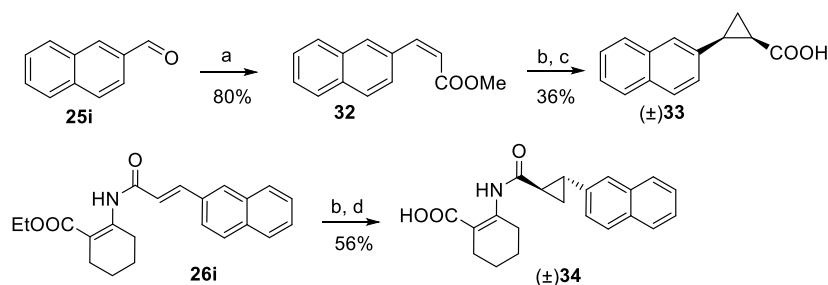
Trīskāršās saites linkeru saturošo savienojumu **38a-c** sintēzei no komerciāli pieejamiem aldehīdiem **30a,b** un **25i** ieguvām arilpropiolskābes **31a-c**, izmantojot Korija-Fuksa reakciju.<sup>83</sup> Vispirms aldehīdus **30a,b** un **25i** pārvērtām par attiecīgiem dibromolefīniem. Tad, izmantojot *n*BuLi, dibromolefīnus pārvērtām par litija acetilēnīdiem, kuriem kā elektrofīlu pievienojām CO<sub>2</sub>, iegūstot nepieciešamās propiolskābes **31a-c** (2.5. att.).



### 2.5. attēls. Arilpropioliskābju **31a-c** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) TBSCl, imidazols, DMF, rt, 1 h, 99 %; (b)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ , DCM, rt, 1,5 h, 69–89 %; (c) *i*)  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 40 min; *ii*)  $\text{CO}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , tad rt, 48–62 %

*Cis* un *trans* ciklopropāna linkeru saturošo savienojumu ( $\pm$ )**33** un ( $\pm$ )**34** sintēzei izmantojām no diazometāna ģenerēta karbēna reakcijas ar attiecīgiem alkēniem (2.6. att.). *Cis*-ciklopropānkarbonskābes ( $\pm$ )**33** iegūšanai vispirms *Z*-selektīvā Hornera-Emonsa 2-naftalīnkarbaldehīda (**25i**) reakcijā ar 2-(bis(*o*-tolil)fosforil)acetātu<sup>84</sup> ieguvām *Z*-olefīnu **32** (*Z*:*E* = 100:8,  $^1\text{H}$ -KMR analīze). Pallādijs acetāta katalizētā *Z*-olefīna **32** ciklopropanēšanas reakcijā veidojās *cis*-ciklopropāna atvasinājums, no kura pēc metilestera bāziskās hidrolīzes ieguvām *cis*-ciklopropānkarbonskābi ( $\pm$ )**33**. *Trans*-ciklopropāna atvasinājumu ( $\pm$ )**34** ieguvām no *E*-alkēna **26i** analogiskā reakciju sekvencē, un pēc etilgrupas nošķelšanas no ciklopropāna intermediāta ieguvām mērķsavienojumu ( $\pm$ )**34**.

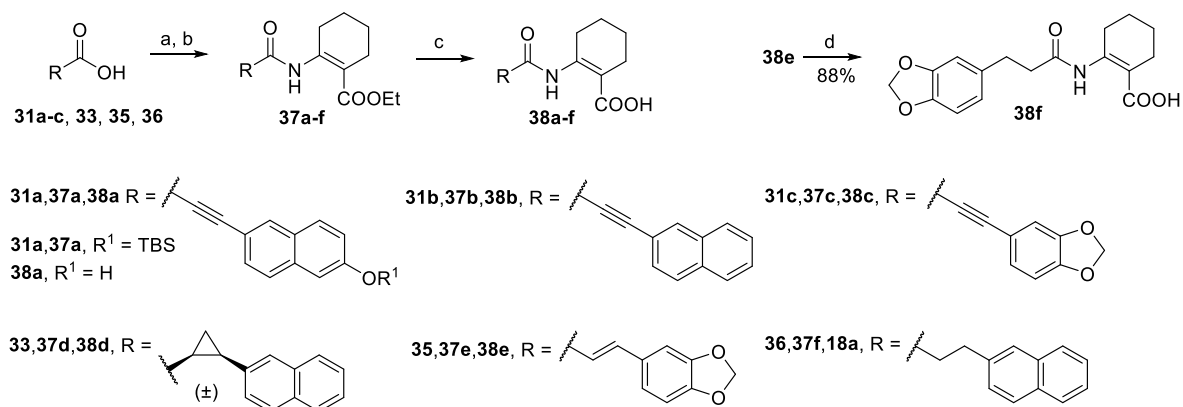


### 2.6. attēls. Ciklopropānu saturošo savienojumu ( $\pm$ )**33** un ( $\pm$ )**34** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) (*o*-MePhO) $_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $t\text{BuOK}$ , DMSO, rt, 1 h; (b)  $\text{CH}_2\text{N}_2$  šķīdums  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , DCM,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  – rt, 1 h; (c)  $\text{KOH}$ , MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 21 h; (d) 10 N  $\text{NaOH}$ , THF, MeOH,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h

Amīda saites izveidei starp karbonskābēm un vinilamīnu **23** pārbaudījām vairākas metodes – jaukto anhidrīdu metodi ar izobutilhlorformiātu, karbonskābes aktivēšanu ar CDI, EDC vai HBTU reaģentiem, taču amīda saite neveidojās, acīmredzot, vinilamīna **23** vājo nukleofīlo īpašību dēļ. Veiksmīgāka izrādījās vinilamīna **23** acilēšana ar karbonskābju hlorīdiem, kurus ieguvām, apstrādājot karbonskābes ar oksalilhlorīdu, un izmantojām uzreiz tālākā vinilamīna **23** acilēšanas reakcijā. Metodes trūkums – karbonskābju hlorīdu veidošanās reakcijā izdalās  $\text{HCl}$ , kas var reaģēt ar dubultsaitēm un trīskāršajām saitēm, veidojot blakusproduktus un samazinot reakciju iznākumus. 2.7. attēlā ir parādītas ar šo metodi no attiecīgajām karbonskābēm **31a-c**, **33**, **35** un **36** iegūto mērķsavienojumu **18**, **38a-f** sintēzes. Savienojumu **38f** ieguvām, hydrogenējot olefīnu **38e** 10 %  $\text{Pd/C}$  klātienē.

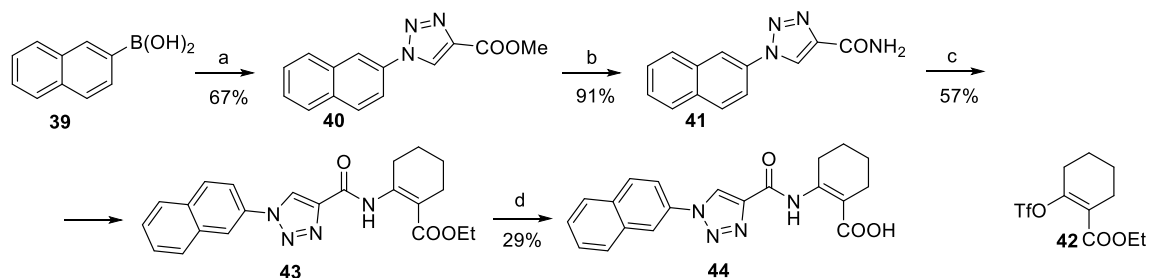




### 2.7. attēls. Savienojumu **18a**, **38a-f** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) oksalilhlorīds, DMF, DCM, rt, 1 h; (b) **23**, TEA, DCM, 0°C, 1 h, 39–76 %; (c) NaOH, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O, rt, 5–18 h, 3–83 %; (d) 10 % Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, rt, 2 h

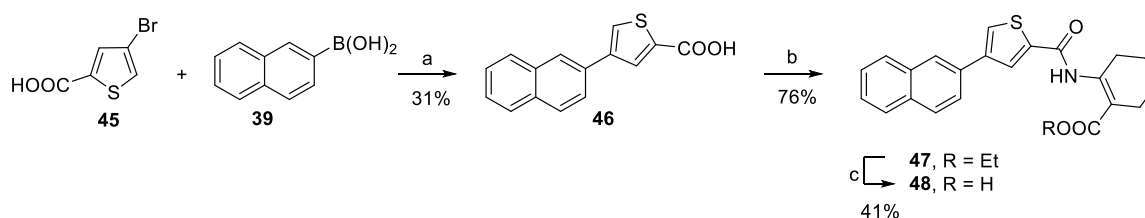
Triazola linkeru saturošu HCA2 ligandu **44** sintezējām no naftilborskābes **39** sekojoši. Izmantojot vara katalīzi, borskābi **39** pārvērtām *in situ* par attiecīgo azīdu, kurš tālākā ciklopievienošanas reakcijā ar metilpropiolātu selektīvi veidoja 1,4-aizvietotu triazolu **40**.<sup>85</sup> Apstrādājot metilesteri **40** ar amonjaku, ieguvām amīdu **41**, kurš pallādija katalizētā triflāta **42**<sup>86</sup> amidēšanas reakcijā veidoja amīdesteri **43**. Etilestera **43** bāziskās hidrolīzes reakcijā ieguvām mērķsavienojumu **44** (2.8. att.).



### 2.8. attēls. Triazola linkeru saturoša HCA2 liganda **44** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) *i*) NaN<sub>3</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, MeOH, 50 °C, 1,5 h; *ii*) metilpropiolāts, nātrija askorbāts, rt, 2 h; (b) 7 N NH<sub>3</sub>, MeOH, rt, 32 h; (c) **42**, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Xanthphos, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioksāns, 80 °C, 2 h; (d) 2 N NaOH, THF, MeOH, rt, 18 h

Tiofēna linkeru saturoša HCA2 liganda **48** sintēze ir parādīta 2.9. attēlā.



### 2.9. attēls. Tiofēna linkeru saturoša HCA2 liganda **48** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, 85 °C, 3 h; (b) *i*) oksalilhlorīds, DMF, DCM, rt, 1 h; *ii*) **23**, TEA, DCM, 0°C, 1 h; (c) 2 N NaOH, THF, MeOH, rt, 18 h

Suzuki reakcijas apstākļos no borskābes **39** un tiofēnbromīda **45** ieguvām naftiltiofēnkarbonskābi **46**, kuru tālākā reakcijā ar oksalilhlorīdu pārvērtām par attiecīgo

karbonskābes hlorīdu. Acilējot vinilamīnu **23** ar sintezēto hloranhidrīdu un veicot iegūtā amīdestera **47** bāzisko hidrolīzi, ieguvām mērķsavienojumu **48**.

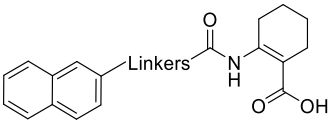



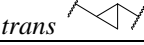

## 2.2. Struktūras-aktivitātes likumsakarības

Sintezēto savienojumu aktivitāšu eksperimentālie pētījumi ir veikti Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrā (BMC). Vielu aktivitātes ir noteiktas funkcionālajā cAMP testā, izmantojot cilvēka embrionālo nieru šūnu membrānās (HEK-293) ekspresētus HCA2. Kā references vielu mēs izmantojām literatūrā aprakstītu un mūsu resintezētu 2-(3-(naftalīn-2-il)propanamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābi (**18a**), kuras literatūrā norādītā afinitāte ir 38 nM<sup>71</sup>. BMC noteiktā savienojuma **18a** funkcionālā aktivitāte minētajā cAMP testā ir 8,3 μM. Struktūru kustīguma un iespējamu konformāciju skaita raksturošanai mēs izmantojām rotējošo saišu<sup>a</sup> skaitu molekulā. Datamodelēšanas aprēķinus veicām, izmantojot *Schrödinger Small-Molecule Drug Discovery Suite*<sup>87</sup>.

Darbā sintezēto savienojuma **18a** analogu, kuros piesātinātā linkera daļa ir nomainīta ar tādiem saišu rotāciju ierobežojošiem elementiem kā dubultsaite (**27i**), trīskāršā saite (**38b**), *trans*-ciklopropāna (**34**) vai *cis*-ciklopropāna grupas (**38d**), bet hidroforbā (naftalīn-2-il) un karbonskābes daļas ir atstātas nemainītas, cAMP testa rezultāti ir parādīti 2.1. tabula.

2.1. tabula

Dažādus linkerus saturošo savienojumu **18a**, **27i**, **34**, un **38b,d** īpašību salīdzinājums

N.p.k.	Savienojuma numurs	Struktūra 	Rotējošo saišu skaits	logP	EC <sub>50</sub> ± SD, μM <sup>a</sup>
1.	<b>18a</b>		5	3,61	8,3 ± 2,4
2.	<b>27i</b>		4	3,48	4,5 ± 1,2
3.	<b>38b</b>		3	3,71	1,2 <sup>b</sup>
4.	<b>34</b>	<i>trans</i> 	4	3,50	12,5 ± 5
5.	<b>38d</b>	<i>cis</i> 	4	3,50	34 % <sup>c</sup>

a aprēķināts no vismaz 3 eksperimentiem

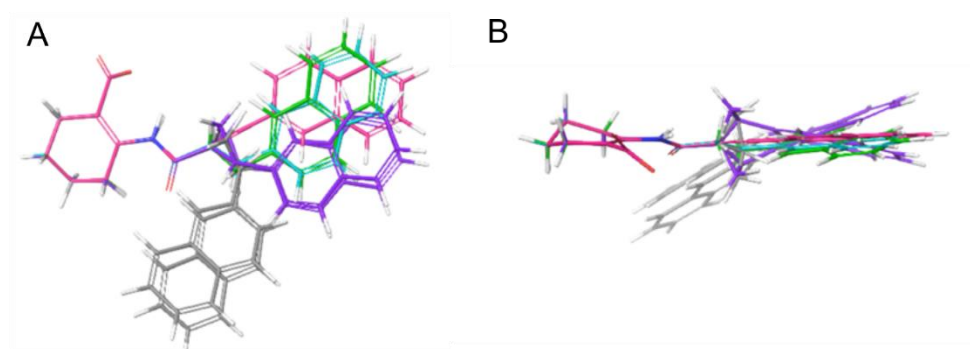
b viena mērījuma rezultāts

c cAMP inhibēšana, ja liganda koncentrācija ir 50 μM

Kā redzams, savienojumu aktivitātēm ir tendence palielināties rindā *cis*-ciklopropāns << *trans*-ciklopropāns < vienkāršā saite < dubultsaite < trīskāršā saite. Nomainot vienkāršās saites linkeru uz dubultsaiti vai ciklopropānu, savienojuma rotējošo saišu skaits samazinās par vienu, bet trīskāršās saites gadījumā tas ir vēl mazāks. Savienojumu polārās virsmas laukums nemainās, bet vielu lipofilitātes izmaiņas ir nenozīmīgas (2.1. tabula).

<sup>a</sup> Par rotējošām saitēm tiek uzskatīta jebkura vienkāršā saite starp netermināliem smagiem atomiem, kuri nav ciklā, izņemot amīda C-N saiti

Izmantojot datormodelēšanu, izveidojām naftalīnu saturošo savienojumu **18a**, **27i**, **34**, **38b,d** enerģētiski izdevīgāko konformēru struktūras. Savietojot šīs struktūras, kā vienādu elementu izvēloties cikloheksēnkarboksilāta daļu, var redzēt struktūru atšķirības telpā (2.10. att.). Trīskāršās saites linkeru saturošā struktūra **38b**, dubultsaiti saturošā struktūra **27i** un vienkāršās saites linkeru saturošā struktūra **18a** pārklājas un attiecīgi šie savienojumi ir aktīvāki, bet *trans*-ciklopropānu saturošā savienojuma **34** abi enantiomēri nedaudz iziet no plaknes un, kā redzams 2.10. A attēlā, atrodas zemāk par **18a**, kas varētu būt skaidrojums savienojuma **34** aktivitātes samazinājumam. Savukārt, *cis*-ciklopropāna linkeru saturošā savienojuma **38d** enantiomēru hidroforbā daļa vispār nepārklājas ar **18a**, **38b** un **27i** hidroforbām daļām un šis savienojums ir praktiski neaktīvs.



2.10. attēls. Dažādu linkeru saturošo struktūru savietošana  
**18a** – zaļš, **27i** – zils, **34** – violets, **38b** – rozā, **38d** – pelēks

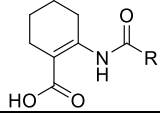
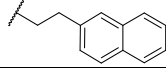
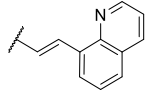
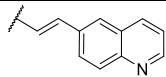
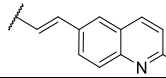
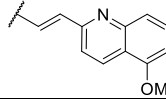
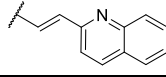
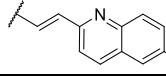
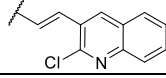
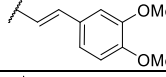
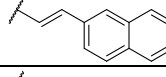
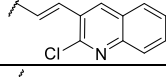
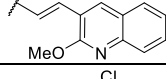
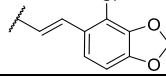
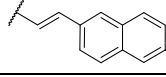
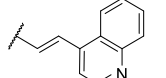
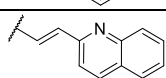
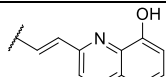
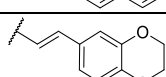
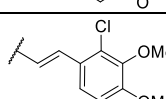
Lai noskaidrotu savienojumu hidroforbās daļas ietekmi uz to bioloģisko aktivitāti, sintezējām divkāršās saites linkeru saturošā naftalīn-2-il atvasinājuma **27i** struktūranalogu **27a-h,j,k,m-w** sēriju ar dažādām hidroforbām daļām, bez tam vairākiem no šiem savienojumiem ieguvām arī analogus ar vienkāršās saites linkeru (**28a-c,g**, **38f**, **49**) un trīskāršās saites linkeru (**38a-c**).<sup>a</sup> Minēto savienojumu struktūras un aktivitātes ir apkopotas 2.2. tabulā.

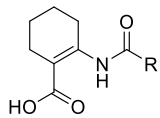
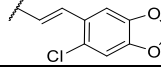
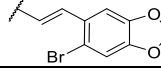
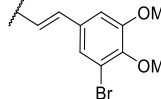
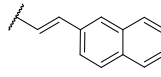
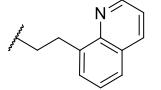
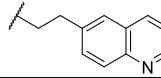
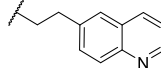
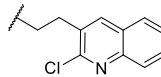
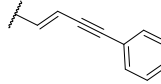
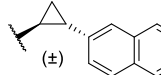
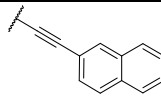
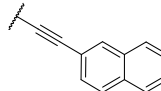
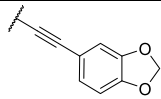
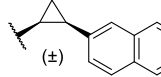
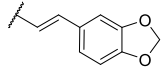
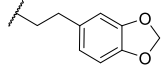
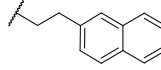
Vispirms mēs salīdzinājām aktivitātes izmaiņas, mainot struktūras linkera daļu no vienkāršās saites uz dubultsaiti un trīskāršo saiti savienojumiem ar nemainīgu hidroforbo un karbonskābes daļu. Rindā vienkāršā saite<dubultsaite<trīskāršā saite 6-hidroksinaftalīn-2-il aizvietotāju saturošiem savienojumiem aktivitātes ir līdzīgas (EC<sub>50</sub> savienojumam **49** – 1,9 μM, **27w** – 1,4 μM, **38a** – 0,9 μM), bet benzodioksolu saturošiem savienojumiem aktivitāte uzlabojas (EC<sub>50</sub> **38f** – 51,6 μM, **38e** – 5,8 μM).

Tomēr novērotā likumsakarība, ka, ieviešot rigidifikācijas elementus molekulā, tās aktivitāte palielinās, nav universāla un ir atkarīga no savienojumu hidroforbās daļas. Piemēram, savienojumiem ar (2-hloro-6-metoksi)hinolīn-3-il aizvietotāju **27g** un **28g** aktivitātes praktiski ir līdzīgas – dubultsaiti saturoša savienojuma **27g** EC<sub>50</sub> ir 6,3 μM un vienkāršo saiti saturoša **28g** – 4,1 μM. Savukārt, savienojums ar hinolīn-8-il hidroforbo daļu **27a** ir neaktīvs, bet tās analogs ar vienkāršo saiti ir ļoti vājš ligands, jo spēj aktivēt receptoru tikai par 60 % 50 μM koncentrācijā.

<sup>a</sup> Savienojumi **27i,m-w** un **49** ir iegūti sadarbībā ar R. Bokalderi, V. Gailīti, I. Kaulu un M. Ikaunieku

Cikloheksēnkarbonskābju atvasinājumu HCA aktivēšanas dati

N.p.k.	Savienojums	Struktūra 	HCA2		HCA1	HCA3
			EC <sub>50</sub> ± SD, μM <sup>a</sup>	Inh., % <sup>b</sup>	Inh., % <sup>b</sup>	Inh., % <sup>b</sup>
1.	18a		8,3 ± 2,4		66 ± 4	41 ± 4
2.	27a			NA	54 ± 10	NA
3.	27b			68 ± 10	39 ± 19	24 ± 10
4.	27c			NA	NA	NA
5.	27d			53 ± 21	61 ± 8	38 ± 13
6.	27e			30 ± 7	32 ± 6	19 ± 2
7.	27f		0,5 <sup>c</sup> 0,35 ± 0,10 <sup>d</sup>			
8.	27g		6,3 ± 4,1		NA	21 ± 7
9.	27h			51 ± 13	58 ± 6	31 ± 14
10.	27i		4,5 ± 1,2			14 ± 3
11.	27j		27,5 ± 3,5		52 ± 13	37 ± 13
12.	27k			59 ± 11	58 ± 11	27 ± 11
13.	27m			59 ± 5	51 ± 18	51 ± 3
14.	27n			NA	NA	26 ± 10
15.	27o			NA	NA	NA
16.	27p		4,1 ± 1,4		NA	NA
17.	27q			27 ± 13	NA	NA
18.	27r		6,8 ± 3,7		66 ± 16	NA
19.	27s		26,3 ± 4,5		48 ± 10	36 ± 22

N.p.k.	Savienojums	<b>Struktūra</b> 	<b>HCA2</b>		<b>HCA1</b>	<b>HCA3</b>
			<b>EC<sub>50</sub> ± SD, μM<sup>a</sup></b>	<b>Inh., %<sup>b</sup></b>	<b>Inh., %<sup>b</sup></b>	<b>Inh., %<sup>b</sup></b>
20.	<b>27t</b>			17 ± 9	59 ± 6	34 ± 15
21.	<b>27u</b>			24 ± 7	54 ± 14	NA
22.	<b>27v</b>			23 ± 12	46 ± 3	NA
23.	<b>27w</b>		1,4 ± 0,1		NA	NA
24.	<b>28a</b>			60 ± 6	55 ± 6	NA
25.	<b>28b</b>			70 ± 14	60 ± 15	26 ± 7
26.	<b>28c</b>		36,4 ± 11,2		54 ± 17	23 ± 6
27.	<b>28g</b>		4,1 ± 2,9		53 ± 7	24 ± 10
28.	<b>29</b>		3,6 ± 1,6		56 ± 10	NA
29.	<b>34</b>		12,5 ± 5		55 ± 15	40 ± 5
30.	<b>38a</b>		0,9 ± 0,5		NA	NA
31.	<b>38b</b>		1,2 <sup>c</sup> 0,23 ± 0,10 <sup>d</sup>			
32.	<b>38c</b>		1,7 ± 1,5 <sup>d</sup>			
33.	<b>38d</b>			34 ± 18	NA	NA
34.	<b>38e</b>		5,8 ± 4,2		26 ± 7	NA
35.	<b>38f</b>		51,6 ± 4,2		62 ± 3	28 ± 7
36.	<b>49</b>		1,9 ± 0,9			26 ± 4

a aprēķināts no vismaz 3 eksperimentiem

b cAMP inhibēšana, ja liganda koncentrācija ir 50 μM

c viena mērījuma rezultāts

d eksperimenti veikti bez BSA

NA nav aktīva 50 μM koncentrācijā

Hinolīn-6-il aizvietotāju saturoši savienojumi **27b** un **28b** abi ir ļoti vāji HCA2 ligandi. Papildus 2-metilgrupas ieviešana savienojumā samazina aktivitāti divkārtējās saites linkera gadījumā un (2-metil)hinolīn-6-il hidrofobo daļu saturošais savienojums **27c** ir neaktīvs, bet tās analogs ar vienkāršo saiti **28c** ir vājš HCA2 ligands ( $EC_{50}$  ir 36,4  $\mu M$ ).

Kā redzams no 2.2. tabulas datiem, ligandu naftalīn-2-il grupu var nomainīt ar hinolīn-2-il grupu vai benzodioksolu un šādas nomaiņas rezultātā iegūtie savienojumi aktivitāti saglabā ( $EC_{50}$  naftalīn-2-il atvasinājumam **27i** ir 4,5  $\mu M$ , hinolīn-2-il analogam **27p** – 4,1  $\mu M$ , bet benzodioksolam **38e** 5,8  $\mu M$ ). Interesanti, ka ievietojot naftalīn-2-il grupas vietā hinolīn-8-il (**27a**), hinolīn-6-il (**27b**) un hinolīn-4-il (**27o**) grupas, aktīvus savienojumus neiegūst.

Līdzīgi literatūrā minētajām likumsakarībām, arī mūsu sintezētajiem divkārtējās saites linkeru saturošajiem hinolīn-2-il atvasinājumiem aktivitāti uzlabo hidroksilgrupa hidrofoajā daļā, piemēram, 6-hidroksihinolīn-2-il aizvietotāju saturoša struktūra **27f** ( $EC_{50}$  0,5  $\mu M$ ) ir 8 reizes aktīvāka par hinolīn-2-il saturošo savienojumu **27p** ( $EC_{50}$  4,1  $\mu M$ ). Tomēr hidroksilgrupas pievienošanas vieta ir būtiska un aktivitātes palielināšanai tai svarīga hidroksilgrupas pozīcija pretēji linkeram, jo analogs **27q** ar hidroksilgrupu 8-pozīcijā zaudē aktivitāti. Metoksigrupa 6-pozīcijā stipri samazina aktivitāti, tā, piemēram, savienojumi ar 6-metoksihinolīn-2-il un 6-metoksinaftalīn-2-il hidrofobo daļu **27e** un **27n** ir neaktīvi. Bet arī šeit ir svarīga metoksi grupas pozīcija, jo savienojuma **27g**, kurš arī satur metoksigrupu,  $EC_{50}$  ir tikai 6,3  $\mu M$ . Trīs metoksigrupas saturošs savienojums **27d** ir praktiski neaktīvs.

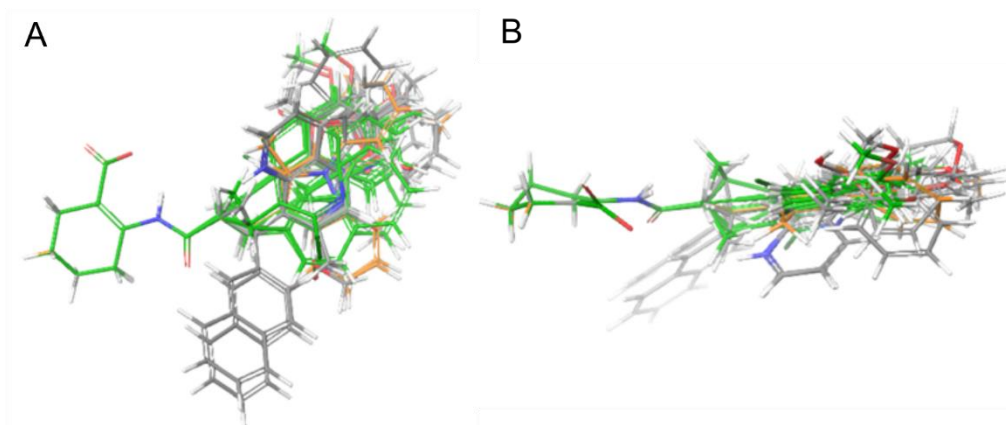
Benzodioksolu **38e** var aizvietot ar par vienu metilēngrupu lielāku ciklu dihidrobenzodioksīnu **27r**, jo aktivitāte praktiski nemainās ( $EC_{50}$  **38e** – 5,8  $\mu M$  un **27r** – 6,8  $\mu M$ ). Formāli “atverot” dihidrobenzodioksīna ciklu, attiecīgais savienojums **27h** ar diviem metoksi aizvietotājiem ir jau vājš HCA2 agonists un 50  $\mu M$  koncentrācijā spēj samazināt cAMP līmeni par 51 %. Mēģinājumi modulēt dimetoksi atvasinājuma **27h** aktivitāti, ievedot tā aromātiskajā ciklā halogēnus, parādīja, ka attiecīgajam 3-brom analogam **27v** aktivitāte vēl 2 reizes samazinās (23 %), toties 2-hlor analogs **27s** gadījumā novēro jau būtisku liganda aktivitātes pieaugumu ( $EC_{50}$  26,3  $\mu M$ ). Interesanti, ka benzodioksola **38f** gadījumā papildus halogenu atomu ieviešana benzola gredzenā gan 6-, gan 3-pozīcijā savienojumu **27t,u,m** aktivitāti, tikai samazina (attiecīgi 17, 24, 59 %).

Interesanta ir struktūra **29**, kuras hidrofoajā daļā ir fenilacetenil aizvietotājs, un šī savienojuma  $EC_{50}$  ir 3,6  $\mu M$ , kas ir salīdzināma ar 2-naftil saturošā savienojuma **27i** aktivitāti ( $EC_{50}$  4,5  $\mu M$ ). Tas ļauj secināt, ka, iespējams, liganda un receptora hidrofobo mijiedarbību veido galvenokārt hidrofoabās daļas apgabals, kurš atrodas attālinātā pozīcijā no linkera pievienošanas vietas, bet trīskāršās saites vietā mijiedarbība ar receptoru nav izteikta.

Lielākā daļa no iegūtajiem savienojumiem ir pārbaudīta uz HCA1, HCA2 un HCA3. Visi mūsu sintezētie aktīvie savienojumi ir selektīvi pret HCA2, jo tie ir vai nu neaktīvi, vai arī ļoti vāji HCA1 un HCA3 agonisti. 50  $\mu M$  koncentrācijā HCA1 un HCA3 aktivēšana nepārsniedz 50–60 %, un vislielākā spēja aktivēt HCA1 (66 %) ir savienojumiem **18a** un **27r**. Selektivitāte pret HCA2 ir nepieciešama gadījumā, ja vēlamais farmakoloģiskais efekts ir saistīts ar imūnsūnu aktivēšanu. Bet, ja ir nepieciešams aktivēt receptoru tauksūnās, iespējams, ka selektivitāte nav tik svarīga, jo visi trīs receptori ir ekspressēti adipocītos.

Sintezēto savienojumu struktūras-aktivitātes likumsakarību izpēte parāda, ka ligandu aktivitāte ir būtiski atkarīga no hidrofoabās daļas un tās aizvietotājiem, un pat nelielas struktūras izmaiņas var novest pie pilnīga aktivitātes zuduma. Ar mērķi izskaidrot dažu

strukturāli ļoti līdzīgu savienojumu aktivitātes atšķirības, veicām sintezēto struktūru analīzi ar datormodelēšanas palīdzību. 2. tabulā redzami ligandi tika sadalīti 3. grupās atkarībā no to HCA2 aktivēšanas spējas. Pieņemām, ka savienojums ir aktīvs, ja tā  $EC_{50}$  ir zemāka par  $15\ \mu\text{M}$  (15 savienojumi), savienojums ir vājš HCA2 agonists, ja tā aktivitāte ir lielāka par  $15\ \mu\text{M}$  vai arī viela  $50\ \mu\text{M}$  koncentrācijā samazina cAMP līmeni (2.2. tabula, 5. kolonna). Savienojums ir neaktīvs, ja tas nespēj samazināt cAMP koncentrāciju (4 savienojumi). Tālāk mēs savietojām savienojumu 3D struktūras, izvēloties cikloheksēnkarboksilāta daļu kā kopīgu elementu. Kā references ligandu izmantojām savienojumu **18a**, jo šī viela ir jau literatūrā aprakstīts HCA2 ligands.



2.11. attēls. Savietotas HCA2 ligandu struktūras

Aktīvie savienojumi ( $EC_{50} < 15\ \mu\text{M}$ ) – zaļā krāsā, vāji aktīvie ( $EC_{50} > 15\ \mu\text{M}$ ) – pelēkā, neaktīvie – oranžā

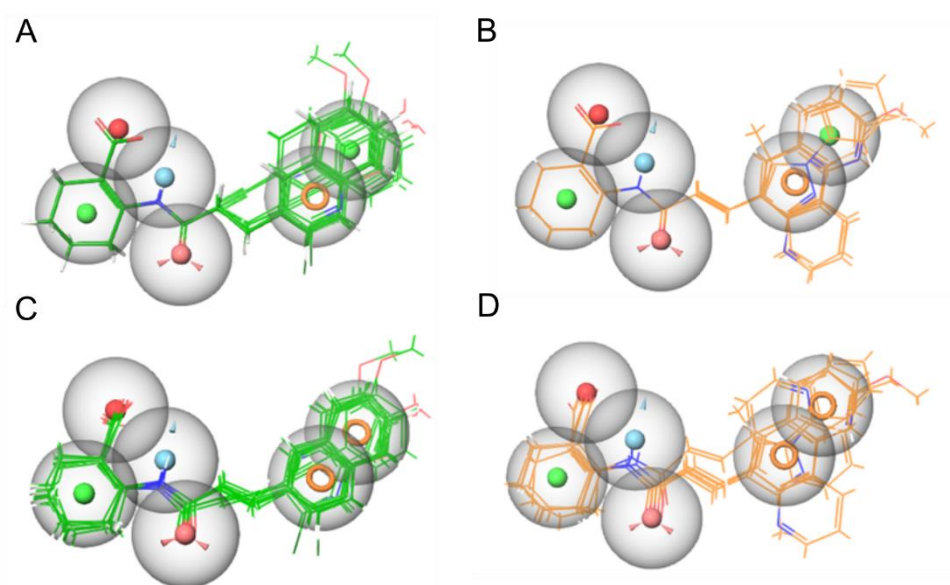
2.11. attēlā var redzēt, ka visi aktīvi HCA2 ligandi atrodas galvenokārt vienā plaknē un labi pārklājas viens ar otru. Savukārt, dažu vāji aktīvu un pilnīgi neaktīvu savienojumu struktūru hidroforās daļas atrodas ārpus aktīvo vielu plaknes, piemēram, savienojuma **27a,o** **28a** hinolīn-8-il vai hinolīn-4-il aizvietotāji. Zemāka aktivitāte ir arī savienojumiem, kuru hidroforā daļa ir par  $1,7\text{--}2,1\ \text{\AA}$  garāka nekā references savienojuma **18a** hidroforā daļa.

### 2.3. Farmakoforā modeļa izstrāde

Farmakoforais modelis palīdz izprast ligandu elementu izvietojumu telpā. Tā kā nav zināma HCA2 kristāliska struktūra kā arī liganda-receptora mijiedarbības vieta, izvēlējamies izveidot ligandu farmakoforo modeli uz sintezēto HCA2 ligandu bāzes. Farmakoforā modeļa izveidei ir nepieciešams daudzveidīgs savienojumu klāsts, un mūsu sintezētie HCA2 ligandi satur dažādus aizvietotājus struktūras hidroforajā daļā, taču ligandu cikloheksēnkarbonskābes daļa visām struktūrām ir vienāda. Līdz ar to iegūtais modelis ir vairāk piemērots liganda hidroforās daļas raksturošanai.

Izmantojot savienojumu 3D struktūras, ar datorprogrammas palīdzību izveidojām vairākus HCA2 ligandu farmakoforos modeļus, izmantojot dažādas metodes. Piemēram, 2.12. attēlā ir redzami modeļi ADHNRR vai ADHHNR ar labāko aprēķināto modeļa vērtējumu (*result score*), kur A ir ūdeņraža saites akceptors, D ir ūdeņraža saites donors, N – negatīvi lādēts elements, H – hidroforbs apgabals, R – aromātiskais gredzens. Ja pieņem, ka hidroforā daļa un aromātiskais gredzens ir vienādi farmakoforie elementi, tad abi 2.12. attēlā redzami

modeļi ir praktiski vienādi, jo nebūtiski atšķiras tikai elementu telpiskais novietojums (attālums un leņķi starp elementiem). Šiem farmakoforajiem modeļiem atbilst 12 no 15 aktīvajiem savienojumiem (6 farmakofori no 6, 2.12. att. A un C). Savukārt, var redzēt, ka dažu neaktīvo savienojumu aromātiskās daļas neietilpst farmakoforā elementa sfērā, ja tās rādiuss ir 2 Å (B un D).



2.12. attēls. HCA2 ligandu farmakoforie modeļi

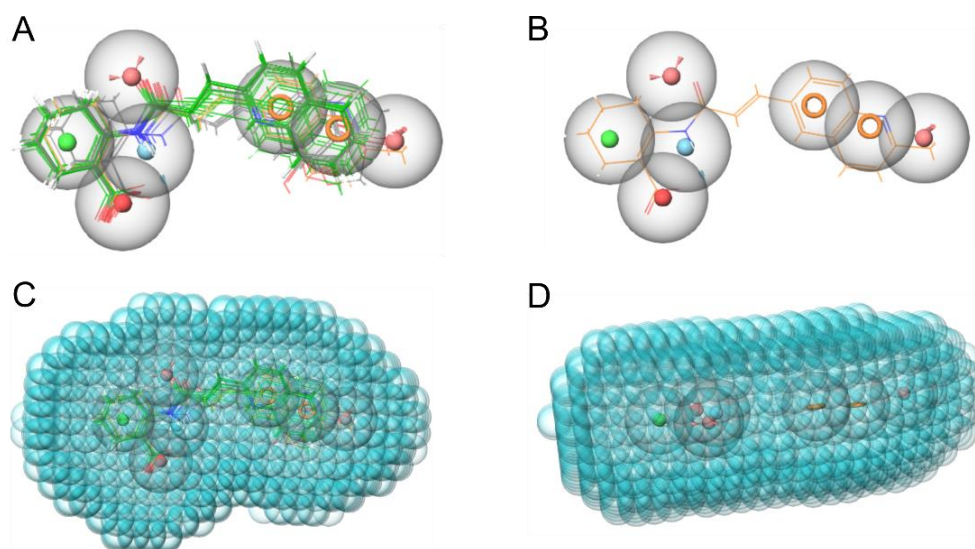
A un B – ADHNRR; C un D – ADHHRR; aktīvie savienojumi ir zaļā krāsā, neaktīvie – oranžā; akceptors – gaiši sarkans, donors – zils, negatīvi lādēts elements – sarkans, hidroforbs elements – zaļš, aromātisks gredzens – oranžs

Izveidotie farmakoforie modeļi norāda uz to, ka hidroforbās daļas apakšā nedrīkst atrasties apjomīgie hidroforbie elementi. Šo vietu telpā ar datorprogrammas palīdzību var iezīmēt kā izslēgto telpu (*excluded volume*) un izmantot farmakoforā modeļa tālākā izveidē. Rezultātā izslēgto telpu čaula ierobežo telpu apkārt ligandam un var atgādināt liganda piesaistes vietu receptorā. Iegūtās atziņas, savukārt, var izmantot jaunu ligandu dizainā, jo svarīga ir ne tikai farmakoforu klātbūtne vajadzīgajā vietā molekulā, bet arī liganda izmēri, lai varētu ievietoties liganda piesaistes vietā receptorā.

Atbilstoši mūsu hipotēzei, ka, ja bioloģiski aktīva savienojuma aktivitāte pieaug, ievēdot tā struktūrā rotāciju ierobežojošus elementus, tad kāda no šo modificēto savienojumu enerģētiski izdevīgām konformācijām varētu atbilst liganda bioaktīvajai konformācijai, mēs izveidojām farmakoforo modeļi ar izslēgtām telpām uz struktūras **38a** pamata, jo savienojumam piemīt labas HCA2 aktivēšanas īpašības un struktūrai ir minimāls rotējošo saišu skaits. Modelis ir līdzīgs 2.12. attēlā redzamajam, bet, tā kā hidroksilgrupas klātie hidroforbajā naftalīnī daļā uzlabo savienojuma aktivitāti, modelim pievienojām vēl papildus ūdeņraža saites akceptoru hidroksilgrupas vietā. Tālāk mēs veicām manuālu modeļa hidroforbās daļas struktūrelementu pozīciju un deskriptoru maiņu, lai pēc iespējas vairāk aktīvu un mazāk neaktīvu savienojumu atbilstu modelim. Modeļa izveidē un pareizības pārbaudē ir izmantoti tikai mūsu sintezētie savienojumi, tāpēc, piemēram, nav ievērots tas fakts, ka dažiem literatūrā aprakstītiem HCA2 ligandiem pie cikloheksēnkarbonskābes 4 vai 5 pozīcijā var būt aizvietotāji.



Šādā veidā izveidotais modelis ir parādīts 2.13. attēlā, modelim ir 7 farmakoforie apgabali un izslēgto telpu čaula. Atbilstoši modelim, HCA2 ligands ir praktiski plakana struktūra ar garumu 15–17 Å. Pie nosacījuma, ka vismaz 5 no 7 liganda farmakoforajiem apgabaliem ir jāsakrīt ar modeļa farmakoforajiem apgabaliem, modelim atbilst 18 struktūras no 2.2. tabulas (2.13. att. A); no tām 12 ir aktīvie savienojumi un 1 neaktīvs savienojums. Aktīvi savienojumi, kuri neatbilst modelim, ir 2-pozīcijā hlora atomu saturošie savienojumi **27g** un **28g**, kuru Cl-aizvietotājs ir tik liels, ka jau ievietojas izslēgtajā telpā. Trešais aktīvais savienojums, kurš neatbilst modelim, ir ciklopropānu saturošais savienojums **34**, kurš nav pietiekami plakans. Neaktīvs savienojums, kurš atbilst modelim, ir **27c**, kura metilhinolīna farmakofors sakrīt ar modeļa aromātiskajiem elementiem (2.13. att. B).

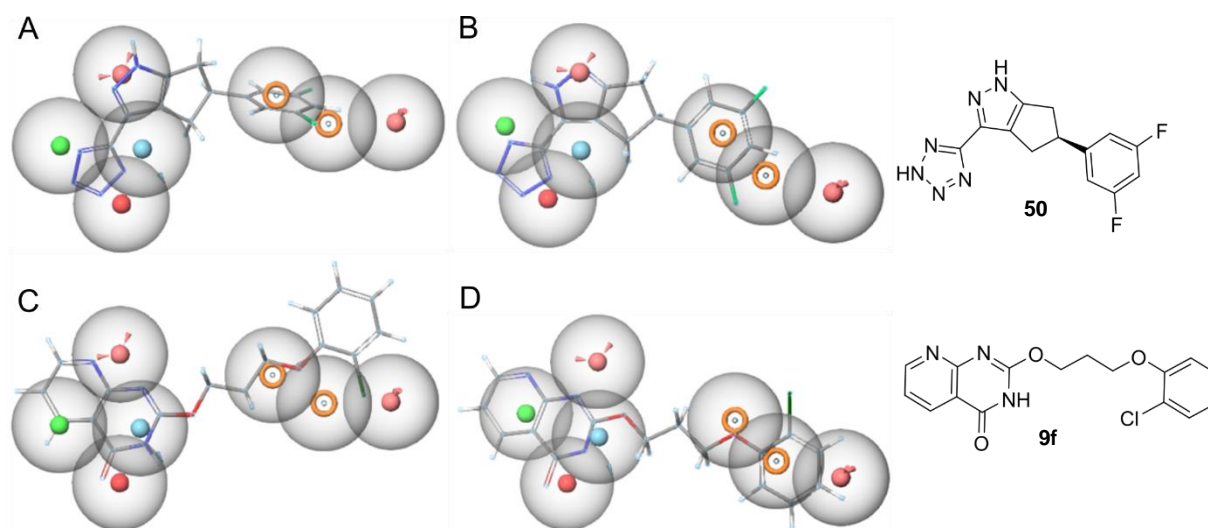


2.13. attēls. HCA2 ligandu farmakoforais modelis AADHNRR

A – visi modelim atbilstoši ligandi; B – **27c** struktūras atbilstība modelim; C un D – modelis ar izslēgtām telpām; aktīvie savienojumi ir zaļā krāsā, neaktīvie – oranžā; akceptors – gaiši sarkans, donors – zils, negatīvi lādēts elements – sarkans, hidrofobs elements – zaļš, aromātisks gredzens – oranžs, zila sfēra – izslēgtā telpa

Izmantojot Eiropas Bioinformātikas institūta ligandu datubāzi ChEMBL<sup>88</sup>, mēs pārbaudījām iegūto HCA2 ligandu farmakoforo modeli uz datubāzē iekļautajiem HCA2 ligandiem<sup>a</sup>. Vispirms tika atlasīti visi datubāzē iekļautie HCA2 ligandi, kuriem ir pieejama informācija par savienojuma afinitāti (radioligandu izspiešanas metode), jo šīs metodes rezultātus var ērtāk un drošāk salīdzināt sava starpā, nekā funkcionālo metožu datus. Rezultātā ieguvām 245 struktūras no dažādām HCA2 ligandu klasēm – antranilskābes atvasinājumiem, niacīna analogiem, pirazolu saturošiem savienojumiem un piridopirimidona atvasinājumiem. Ligandu skrīninga rezultātā ir atrasta līdzība starp dažādu HCA2 ligandu klašu savienojumiem. Piemēram, 2.14. attēlā ir redzama piridopirimidona atvasinājuma **9f** un bicikliska pirazola **50** atbilstība mūsu izstrādātajam modelim, skrīningu veicot ar vairākām metodēm un pieņemot, ka struktūra atbilst modelim, ja vismaz 4 no 7 farmakoforajiem apgabaliem sakrīt.

<sup>a</sup> ChEMBL datubāze izmantota 31.01.2017.



2.14. attēls. HCA2 ligandu skrīningā iekļauto savienojumu **50** un **9f** atrastā atbilstība farmakoforajam modelim

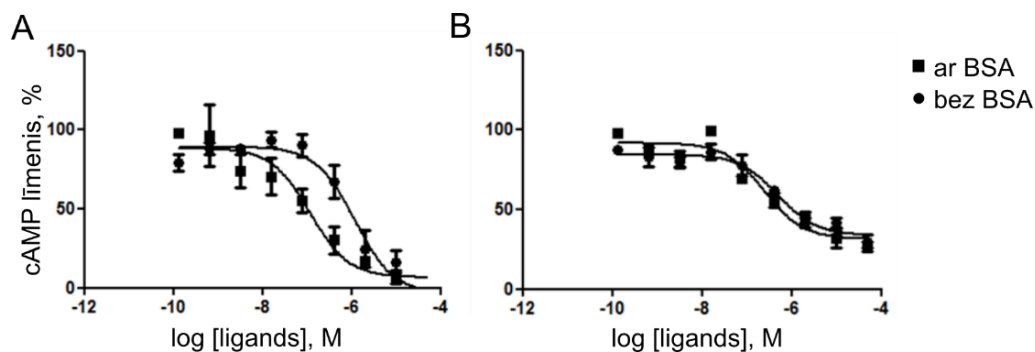
A un C – metodē izmantotas 3D struktūras ar minimizētu enerģiju, un modelis ir bez izslēgtām telpām; B un D – struktūrām izveidoti jauni konformēri, un modelis ir ar izslēgtām telpām

Pēc datormodelēšanas rezultātiem var spriest, ka savienojuma **9f** *o*-hlorfenil aizvietotājs ir struktūras hidroforbā daļa, karbonilgrupa atrodas cikloheksēnkarbonskābes karboksilgrupas vietā un deprotonētais piridopirimidona slāpekklis atbilst farmakoforā modeļa negatīvi lādētajam elementam. Iegūtos rezultātus var izmantot jaunu HCA2 ligandu dizainā, bet, tā kā GPCR ir ļoti kustīgi proteīni, pastāv iespēja, ka dažādu ligandu klašu pārstāvji saistās ar receptoru atšķirīgās vietās vai arī receptors aktivētā stāvoklī veido atšķirīgas konformācijas ar dažāda veida ligandiem. Pierādīt ligandu atbilstību noteiktam farmakoforajam modelim ir iespējams, iegūstot receptora–liganda kompleksa rentgenstruktūru vai veicot KMR pētījumus.

## 2.4. HCA2 ligandu saistīšanās ar vērša sēruma albumīnu

No literatūras datiem ir zināms, ka antranilskābi saturošiem HCA2 ligandiem piemīt izteikta tendence saistīties ar plazmas proteīniem. Vērša seruma albumīns (BSA) ir plazmas proteīns, ko izmanto HCA2 receptoru ekspresējošo šūnu iegūšanā. Saskaņā ar pasaulē aprobētu metodoloģiju, ligandu aktivitātes noteikšanā ar cAMP testu palīdzību BSA izmanto buferšķīdumā, lai izslēgtu analizējamo savienojumu nespecifisko saistīšanos ar receptoriem. Arī mūsu visu augstākaprakstīto savienojumu aktivitāšu noteikšanas eksperimentos BMC ar cAMP testu palīdzību buferšķīdumā ir izmantota 2 % BSA piedeva. Lai novērtētu sintezēto savienojumu iespējamo saistīšanos ar cAMP testā esošo BSA, ir veikti aktivitātes noteikšanas eksperimenti, kuros analizējamās vielas **27i**, **28g**, **29**, **34**, **38a** un **38e** izturēja 5 % BSA šķīdumā 30–45 minūtes un tad veica cAMP testu. Tā kā savienojumu efektīvās koncentrācijas mainījās nebūtiski, sākumā pieņēmām, ka pētāmo ligandu saistīšanās ar BSA ir nenoīmīga. Vēlāk BMC tika veikts cAMP noteikšanas tests, izmantojot BSA nesaturošu buferšķīdumu, un šī testa rezultāti atšķīrās no 2 % BSA saturoša testa rezultātiem. Piemēram, 2.15. attēlā ir parādītas cAMP koncentrācijas izmaiņas atkarībā no liganda koncentrācijas savienojumiem **38b** (A) un **27f** (B) BSA klātbūtnē un bez tā. Savienojuma **38b** gadījumā atšķirība ir liela, bet

**27f** gadījumā tā ir nebūtiska. Izvēlētas mūsu aktīvo savienojumu sērijas aktivitātes, noteiktas BMC ar un bez BSA piedevas, ir apkopotas 2.3. tabulā.

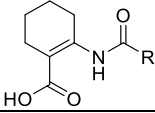
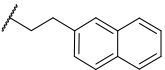
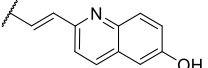
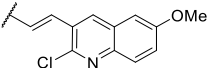
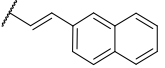
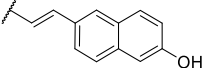
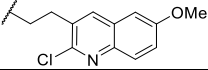
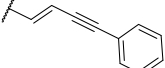
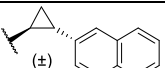
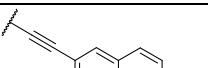
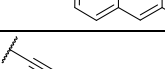
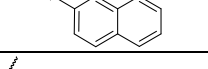


2.15. attēls. cAMP funkcionālās atbildes līknes

A – savienojums **38b**; B – savienojums **27f**

2.3. tabula

Dažu cikloheksēnkarbonskābju atvasinājumu aktivitātes atkarībā no BSA piedevas

N.p.k.	Savienojums	Struktūra 	HCA2, EC <sub>50</sub> ± SD, μM <sup>a</sup>		Attiecība ar un bez BSA, reizēs
			Ar 2 % BSA	Bez BSA	
1.	<b>18a</b>		8,3 ± 2,4	0,15 ± 0,13	55
2.	<b>27f</b>		0,51 <sup>b</sup>	0,35 ± 0,10	< 2
3.	<b>27g</b>		6,3 ± 4,1	2,82 ± 0,25 <sup>c</sup>	2
4.	<b>27i</b>		4,5 ± 1,2	0,95 ± 0,84	5
5.	<b>27w</b>		1,4 ± 0,1	0,23 ± 0,29	6
6.	<b>28g</b>		4,1 ± 2,9	1,31 ± 2,14	3
7.	<b>29</b>		3,6 ± 1,6	1,01 ± 0,59	4
8.	<b>34</b>		12,5 ± 5	0,36 ± 0,05	35
9.	<b>38a</b>		0,9 ± 0,5	0,08 ± 0,03	11
10.	<b>38b</b>		1,2 <sup>b</sup>	0,23 ± 0,10	5
11.	<b>49</b>		1,9 ± 0,9	0,04 ± 0,02	48

a aprēķināts no vismaz 3 eksperimentiem

b viena mērījuma rezultāts

c divu mērījumu rezultāts

Mēs mēģinājām atrast likumsakarības starp BSA ietekmi uz efektīvo koncentrāciju un savienojumu struktūru. No 2.3. tabulas datiem ir redzams, ka vislielākā atšķirība (35–55 reizes) ir savienojumiem **18a**, **34**, un **49** ar piesātinātiem alifātiskajiem linkeriem, tomēr izņēmums ir savienojums **28g** (3 reizes). Mainot vienkāršās saites linkeru uz dubultsaiti, ir novērojama tendence, ka aktivitātes atšķirība samazinās. Mums nav izdevies atrast likumsakarības starp 2.3. tabulā iekļauto struktūru fiziko–ķīmiskajiem deskriptoriem (ūdeņraža donoru vai akceptoru skaits, polārās virsmas laukums, lipofilitāte utt.) un EC<sub>50</sub> izmaiņām BSA ietekmē.

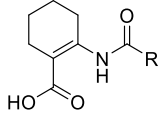
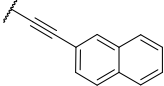
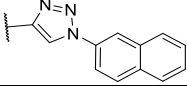
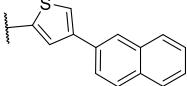
Bioloģiskās aktivitātes testu rezultātu izmaiņas ar un bez BSA piedevas ietekmē arī mūsu secinājumus par struktūras-aktivitātes likumsakarībām. 6-Hidroksinaftalīn-2-il atvasinājumu **49**, **27w** un **38a** linkeru rindā vienkāršā saite – dubultsaite – trīskāršā saite visaugstākā savienojumu aktivitāte testā bez BSA ir novērojama vienkāršo saiti saturošai struktūrai **49**.

Kvantitatīvai ligandu saistīšanās ar plazmas proteīniem noteikšanai izmanto speciālas metodes, piemēram, dialīzi, elektroforēzi. No otras puses, ir pierādīts, ka vielu saistīšanās ar plazmas proteīniem *in vitro* testos ne vienmēr korelē ar brīvo vielas koncentrāciju *in vivo*.<sup>89</sup> Ir zināms, ka karbonskābes ļoti labi saistās ar plazmas proteīniem, un tā kā mūsu sintezētie savienojumi ir karbonskābes, tālākos mūsu sintezēto ligandu funkcionālās aktivitātes noteikšanas eksperimentos ar cAMP testu ir izmantota metode bez BSA piedevas. Vielu aktivitātes sava starpā var salīdzināt, izmantojot references savienojumu. Tālākā darbā vairāku mūsu sintezēto savienojumu aktivitātes BMC tika noteiktas, izmantojot arī radioligandu metodi – ar tritija izotopu iezīmētu niacīnu ([<sup>3</sup>H]-niacīns).

## 2.5. HCA2 ligandi ar heterociklisko linkeru

Tā kā mūsu sintezēto potenciālo HCA2 ligandu linkeru ir aktivētas nepiesātinātas saites, kuras fizioloģiskajā vidē var reaģēt ar bioloģiskajiem nukleofīliem, tālākā perspektīvā tās nav vēlami zālvielu elementi. Alternatīva dubultsaites linkeram varētu būt 5-locekļu heterocikls. No otras puses, daži HCA2 ligandi ar mūsu darbā līdzīgām struktūrām, kur linkers ir tiofēns, pirazols vai tiazols, un karbonskābes daļā ir antranilskābe<sup>90</sup>, ir jau nosegti ar patentiem, bet, diemžēl, nav publicēta šo savienojumu bioloģiskā aktivitāte. Arī *Merck* attīstītā savienojuma MK-6892 linkers ir ar divām papildus metilgrupām, kas norāda, ka linkera vietā varētu būt arī apjomīgāks aizvietotājs. Lai pārbaudītu, vai linkera vietā heterociklu saturoši savienojumi varētu būt HCA2 agonisti, mēs ieguvām savienojumus ar triazola linkeru **44** un tiofēnu **48** (2.4. tabula). Savienojumu EC<sub>50</sub> ir 3–4 μM, kas ir par kārtu lielāka, nekā references savienojumam **38b**.

Heterociklu saturošo savienojumu **44** un **48** aktivitātes dati

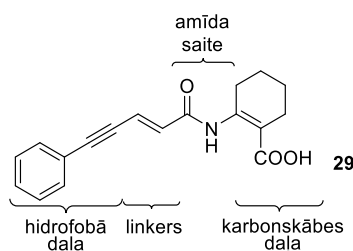
N.p.k.	Savienojums	Struktūra	HCA2, EC <sub>50</sub> ± SD, μM <sup>a</sup>
			
1.	<b>38b</b>		0,23 ± 0,10
2.	<b>44</b>		3,28 ± 1,22
3.	<b>48</b>		3,94 ± 4,7

a aprēķināts no vismaz 3 eksperimentiem, metode bez BSA

Triazols **44** atbilst izveidotajām HCA2 liganda farmakoforajam modelim, bet tiofēns **48** neatbilst, jo struktūras hidrofobā daļa nesakrīt ar modeļa aromātisko daļu. Tā kā heterociklus saturošas struktūras ir patentētas, bez tam abu mūsu sintezēto heterociklu saturošo savienojumu šķīdība ir ievērojami sliktāka par savienojuma **38b** un to dubultsaites linkeru saturošo analogu šķīdību, šis pētījuma virziens tālāk netika turpināts.

### 3. FENILACETILĒNU SATUROŠIE HCA2 LIGANDI UN TO MODIFIKĀCIJAS

Mūsu uzmanību piesaistīja iepriekšējā nodaļā aprakstītais HCA2 ligands **29** ar fenilacetilēna grupu liganda hidrofoajā daļā (3.1. att.). Savienojuma aktivitāte ir 3,6  $\mu\text{M}$  cAMP testā BSA klātbūtnē un 1,01  $\mu\text{M}$  bez BSA. Struktūrai **29** ir mazs rotējošo saišu skaits, tāpēc tā nav kustīga un tās modifikācijas var izmantot kā modeļvielas ligandu konformacionālās stabilitātes hipotēzes pārbaudei, kā arī jaunu HCA2 ligandu izstrādē.

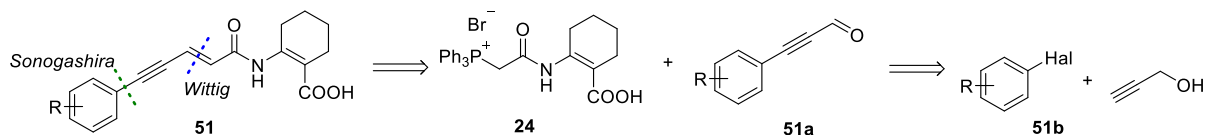


3.1. attēls. Fenilacetilēnu saturošais HCA2 ligands **29**

Interesanti, ka 2-amidocikloheks-1-ēnkarbonskābju sēriju izveidojošie *Merck* zinātnieki savās publikācijās ir parādījuši, ka aktīvu savienojumu izveidei liganda hidrofoajā daļā ir nepieciešama apjomīgas bicikliskas aromātiskas grupas klātbūtne.<sup>71,74,75</sup> Līdzīgu tendenci mūsu izveidoto un iepriekšējā nodaļā aprakstīto savienojumu sērijām ar divkārsu un trīskārsu saiti linkera daļā novērojām arī mēs savā darbā. Interesanti, ka savienojuma **29** gadījumā aktivitātes nodrošināšanai pietiek jau ar benzola gredzena klātbūtni kombinācijā ar acetilēna grupu. Tā kā benzola gredzena modificēšana ar aizvietotājiem, salīdzinot ar bicikliskām sistēmām, ir vienkāršāka un dod papildus iespējas farmakoloģiskās telpas izzināšanā, mēs pievērsāmies savienojuma **29** izmantošanas iespēju izpētei jaunu HCA2 ligandu dizainā.

#### 3.1. Savienojumu iegūšana

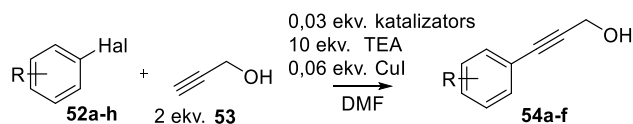
Savienojuma **29** trīskārsā saite veidojās tā sintēzē HBr eliminēšanas rezultātā (2.4. att.), taču struktūras **29** analoģu sintēzei izmantot līdzīgu stratēģiju nelikās mērķtiecīgi. Izvēlēto mērķsavienojumu **51** retrosintētiskā analīze (3.2. att.) parāda, ka 3-fenilpropiolaldehīdus **51a** ar dažādiem aizvietotājiem R varētu iegūt, izmantojot piemērotu arilhalogenīdu **51b** Sonogaširas reakciju ar propargilspirtu, savukārt *E*-alkēnu iegūšanai varētu izmantot iepriekš atstrādāto aldehīdu **51a** Vitiga reakciju ar fosfonija sāli **24**.



3.2. attēls. Enīnu saturošo savienojumu **51** iegūšanas retrosintētiskā analīze

Tā kā mūs interesēja enīna funkciju saturošie savienojumu ar hidroksilgrupām struktūras hidrofoajā daļā, mēs veicām Sonogaširas reakcijas apstākļu un hidroksilgrupu iespējamo aizsarggrupu izpēti (3.3. att., 3.1. tabula). Propargilspirta reakcijas ar ariljodīdiem **52a,f,g**


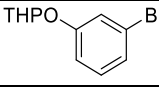
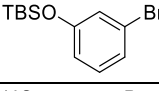
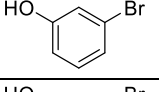
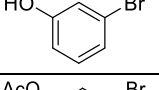
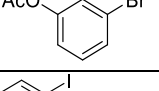


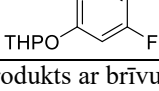
notiek istabas temperatūrā, bet reakcijas ar arilbromīdiem paaugstinātā temperatūrā, izmantojot 0,03 ekvivalentus  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  un 0,06 ekvivalentus  $\text{CuI}$  trietilamīna klatienē. Neaizsargāta fenola **52d** reakcijas iznākums ir zems – 12 % (5. rinda). Bāziskos apstākļos 60–70 °C temperatūrā notiek TBS un acetil aizsarggrupu nošķelšanās (3. un 6. rinda), tāpēc hidroksilarilbromīdu hidroksilgrupas aizsardzībai izmantojām bāziskos apstākļos izturīgāku THP grupu (2. un 9. rinda), kuru var viegli nošķelt skābā vidē. THP-aizsargāto produktu **54b** un **54f** iznākumi ir zemi (25–55 %), savukārt ariljodīdi **52f,g**, kuri nesatur hidroksilgrupas, dod produktus ar augstiem iznākumiem (91–98 %).



3.3. attēls. Propargilspirta Sonogaširas reakcijas substrātu izpēte

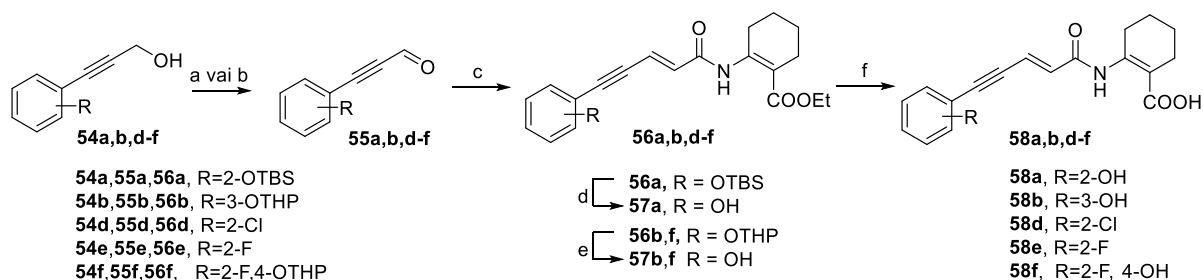
3.1. tabula

Propargilspirta Sonogaširas reakcijas iznākumi

N.p.k.	Izejviela	Katalizators	Temperatūra, °C	Laiks, h	Produkts	Iznākums, %
1.	 <b>52a</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	istabas t.	16	<b>54a</b>	45
2.	 <b>52b</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	70	16	<b>54b</b>	55
3.	 <b>52c</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	60	9	<b>54c</b>	16 <sup>a</sup>
4.	 <b>52d</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	istabas t.	24	–	0
5.	 <b>52d</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	60	9	<b>54c</b>	12
6.	 <b>52e</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	70	7	–	0
7.	 <b>52f</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	istabas t.	16	<b>54d</b>	98
8.	 <b>52g</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	istabas t.	16	<b>54e</b>	91
9.	 <b>52h</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	70	24	<b>54f</b>	25

a iegūts produkts ar brīvu fenola grupu

Iegūtos aizvietotos propargilspirtus **54a,b,d-f** nooksidējām līdz attiecīgajiem propināliem **55a,b,d-f**, izmantojot oksidēšanu ar Dess-Martina perjodinānu vai  $\text{MnO}_2$  (3.4. att.).

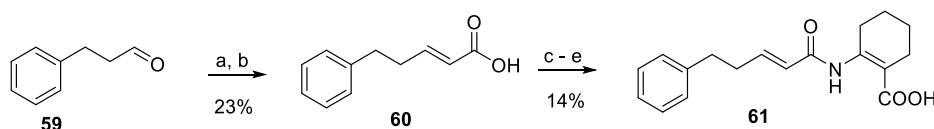


### 3.4. attēls. Enīna funkciju saturošo savienojumu iegūšanas shēma

Reaģenti un apstākļi: (a) Dessa-Martina reaģents, DCM, rt, 2 h, 84–94 %; (b) MnO<sub>2</sub>, DCM, rt, 48–72 h, 43–46 %; (c) **24**, *t*BuOK, DMSO, rt, 1 h, 65–93 %; (d) TBAF, THF, rt, 2 h, 84 %; (e) *p*TSA, DCM, MeOH, rt, 6 h, 81–98 %; (f) 2 N NaOH, THF, MeOH, 6–18 h, 38–54 %

Vitiga reakcijās mēs izmantojām iepriekš iegūto fosfonija sāli **24**, un reakcijās ar aldehīdiem **55a,b,d-f** tika iegūti *E*-alkēni **56a,b,d-f**. No aldehīdiem **55d-f**, kuriem aromātiskajā daļā ir aizvietotājs *o*-pozīcijā, radās arī hromatogrāfiski neatdalāmi *Z*-izomēri (AEŠH-MS analīzē 6–8 %), tāpēc nākamajā reakcijā izmantojām izomēru maisījumu. Pēc bāziskās hidrolīzes *Z*-izomēru klātbūtne reakcijas produktos vairs netika novērota.

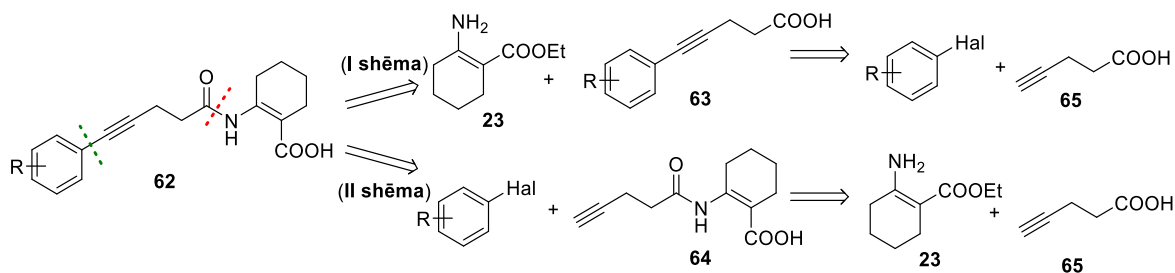
Savienojuma **56a** TBS aizsarggrupu nošķēlām, izmantojot TBAF, savukārt savienojumu **56b,f** THP grupu – skābā vidē ar katalītisku *p*-toluolsulfoskābes daudzuma palīdzību. Pēc etilesteru bāziskās hidrolīzes ieguvām mērķsavienojumus **58a,b,d-f**.



### 3.5. attēls. Savienojuma **61** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) metil 2-(dimetoksifosforil)acetāts, *t*BuOK, DMSO, rt, 1 h; (b) NaOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, rt; (c) oksalilhlorīds, DMF, DCM, rt, 1 h; (d) **23**, TEA, DCM, 0 °C, 1 h; (e) 2 N NaOH, THF, MeOH

Savienojuma **61** iegūšanas shēma ir parādīta 3.5. attēlā. 3-Fenilpropanāla (**59**) Hornera-Vadsvorta-Emonsa reakcijā ar metil 2-(dimetoksifosforil)acetātu un sekojošā metilestera hidrolīzē ieguvām karbonskābes **60** *E* un *Z* izomēru maisījumu (*E*:*Z* = 1:0,21 <sup>1</sup>H-KMR analīzē). Karbonskābi **60** pārvērtām par karbonskābes hlorīdu, ko izmantojām vinilamīna **23** acilēšanai, un tad veicām iegūtā amīdestera estera grupas hidrolīzi. Pēc vairākkārtējas produkta hromatogrāfiskas attīrīšanas ieguvām mērķsavienojumu **61** ar nepieciešamo dubultsaites *E*-konfigurāciju.

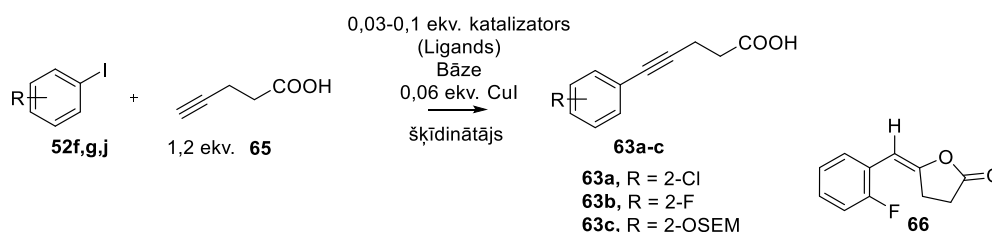


### 3.6. attēls. Fenilalkīnu saturošo savienojumu **62** iegūšanas retrosintētiskā analīze

Fenilalkīnu saturošo savienojumu **62** retrosintētiskā analīze ir redzama 3.6. attēlā. Vispirms tika plānota karbonskābju **63** iegūšana, izmantojot C-C sametināšanas reakciju, tad



sekojoša amīda saites veidošanas reakcija, acilējot vinilamīnu **23** ar karbonskābju **63** hlorīdiem (I shēma). Literatūrā ir zināmas pent-4-īnskābes (**65**) Sonogaširas reakcijas ar dažādiem ariljodīdiem<sup>91</sup>, un, veicot reakciju ar 2-hlor-1-jodbenzolu (**52f**) un alkīnu **65** līdzīgos apstākļos, produktu **63a** ieguvām ar 21 % iznākumu. Mēs veicām jodbenzolu **52f,g,i** un alkīnskābes **65** reakciju apstākļu izpēti, mainot katalizatorus, bāzes un šķīdinātājus (3.7. att., 3.2. tabula).



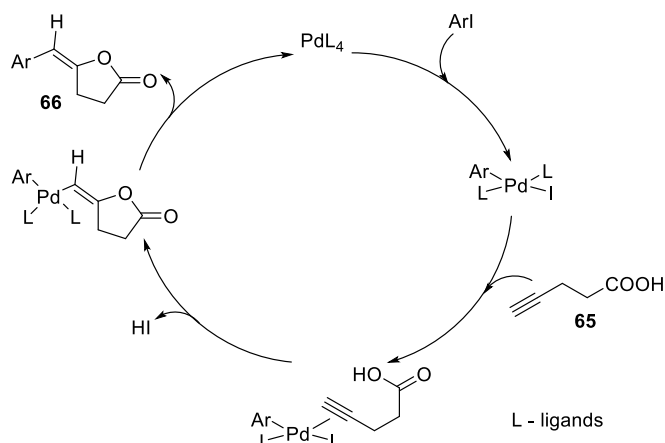
3.7. attēls. Sonogašira reakcijas apstākļu izpēte

3.2. tabula

Sonogašira reakcijas apstākļu izpēte

N.p.k.	Izejviela	Katalizators, ligands	Bāze	Šķīdinātājs, reakcijas apstākļi	Produkts	Iznākums, %
1.	<b>52f</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	TEA	DMF rt, 18 h	<b>63a</b>	21
2.	<b>52g</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	TEA	DMF rt, 18 h	<b>63b</b>	31
3.	<b>52g</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	Et <sub>2</sub> NH	— rt, 20 h	<b>63b</b>	20
4.	<b>52g</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	TEA	MeCN rt, 20 h	<b>63b</b>	33
5.	<b>52i</b>	10% Pd/C PPh <sub>3</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF/H <sub>2</sub> O 1:1 80 °C, 7 h	<b>63c</b>	30
6.	<b>52g</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub>	DIPEA	MeCN rt, 18 h	<b>63b</b>	4
					<b>66</b>	24

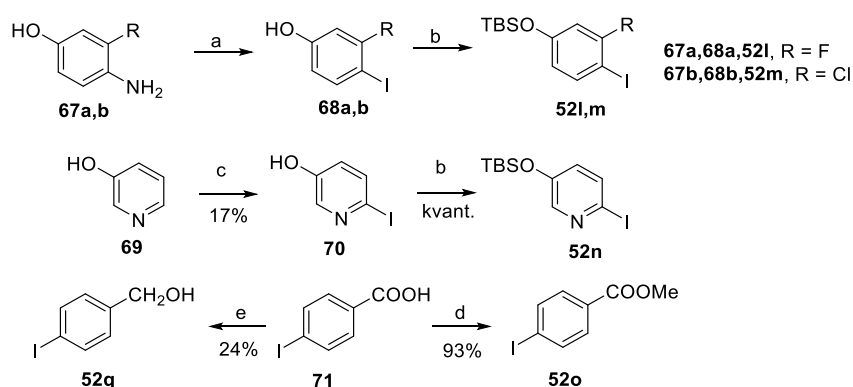
Diemžēl, produktu **63** iznākumi būtiski neuzlabojās, jo reakciju gaitā veidojās vairāku neidentificējamu produktu maisījumi, turklāt karbonskābes **63** ir polāras vielas, ko bija grūti attīrīt. Veicot Sonogaširas reakciju ar apjomīgāku fosfina ligandu P(*o*-Tol)<sub>3</sub> (6. rinda), mums izdevās identificēt vienu no reakcijas blakusproduktiem – butirolaktonu **66**, kurš veidojas pallādija katalizētā karbonskābes un alkīna 5-*exo-dig* ciklizācijas rezultātā<sup>92</sup> (3.8. att.). Pallādija komplekss var koordinēties pie trīskāršās saites un aktivēt to, un tad ir iespējama karboksilāta nukleofilā pievienošanās pie trīskāršās saites, veidojoties  $\gamma$ -butirolaktonam. Iespējams arī, ka ciklizācija notiek pēc produkta **63b** veidošanās, tam pārgrupējoties par **66**. Zināms, ka šāda veida reakciju var katalizēt arī varš.<sup>93</sup>



3.8. attēls. Laktona **66** iespējamais veidošanās mehānisms

No blakusprodukta **66** veidošanās ir iespējams izvairīties, veicot reakciju ar aizsargātu karbonskābi, tāpēc mēs izmēģinājām otro sintēzes ceļu, saskaņā ar kuru vispirms veicām amīna **23** acilēšanu un tad C-C saites izveidošanu (3.6. att., II shēma). Izmantojot oksalilhlorīdu un DMF katalītiskā daudzumā, karbonskābi **65** pārvērtām par attiecīgo karbonskābes hlorīdu, ko izmantojām vinilamīna **23** acilēšanā, iegūstot amīdu **64**. Arilbromīdu un alkīna **64** Sonogaširas reakcija istabas temperatūrā nenotika, bet, paceļot temperatūru, reakcijas apstākļos novērojām izejvielas **64** sabrukšanu, iespējams, amīda saites šķelšanās rezultātā. Tādēļ mērķsavienojumu **62** iegūšana tika veikta istabas temperatūrā no attiecīgajiem ariljodīdiem, kuri bija komerciāli pieejami vai arī tika iegūti, izmantojot 3.9. attēlā redzamās shēmas.

3-Fluor-4-jodfenolu (**68a**) un 3-hlor-4-jodfenolu (**68b**) ieguvām no attiecīgajiem anilīniem **67a,b** diazotēšanās reakcijā, 6-jodpiridīn-3-olu (**70**) – 3-hidroksipiridīna (**69**) jodēšanas reakcijā pēc literatūrā aprakstītas metodes<sup>94</sup>. Jodfenolu hidroksilgrupu aizsardzībai izmantojām TBS grupu. Spirtu **52q** ieguvām 4-jodbenzoscābes (**71**) reducēšanas reakcijā (3.9. att.).

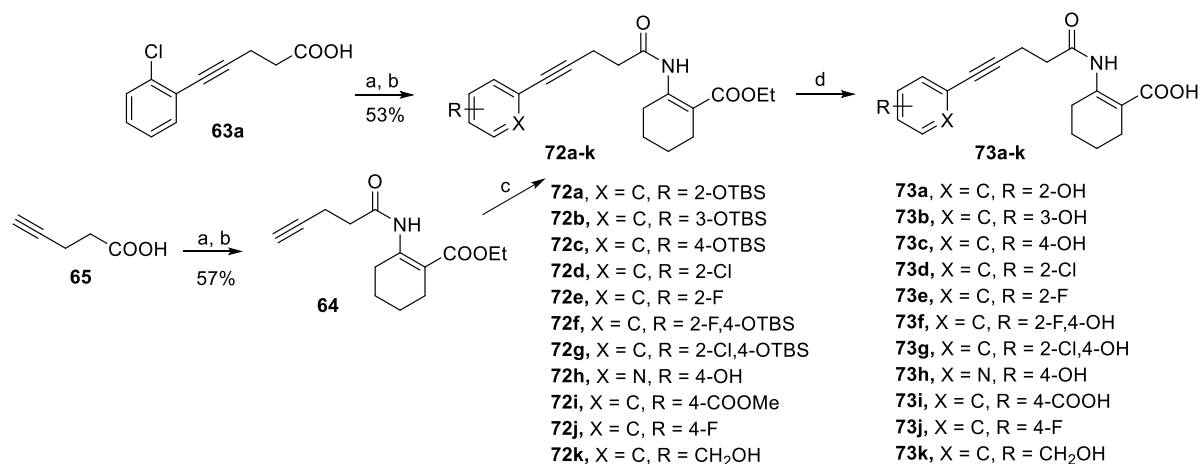


3.9. attēls. Sonogaširas reakcijas substrātu iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) *i*) NaNO<sub>3</sub>, HCl, H<sub>2</sub>O, 0 °C, 10 min; *ii*) KI, H<sub>2</sub>O, 0 °C, 1 h; (b) TBSCl, imidazols, DMF, rt, 1 h; (c) NaI, NaOH, NaOCl, MeOH/H<sub>2</sub>O, 0 °C, 2 h; (d) k.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, vārīšana, 9 h; (e) BH<sub>3</sub>, THF, rt, 18 h

Sonogaširas reakcijā istabas temperatūrā no attiecīgajiem jodīdiem **52** un alkīna **64** veidojās fenilacetilēna atvasinājumi **72a-c,e-k** ar vidējiem līdz labiem iznākumiem (37–90 %,

3.3. tabula). TBS grupas nošķelšanu veicām bāziskā vidē vienlaicīgi ar etilgrupas hidrolīzi un ieguvām mērķsavienojumus **73a-k** (3.10. att.).



### 3.10. attēls. Fenilalkīnu saturošo savienojumu **73a-k** iegūšanas shēma

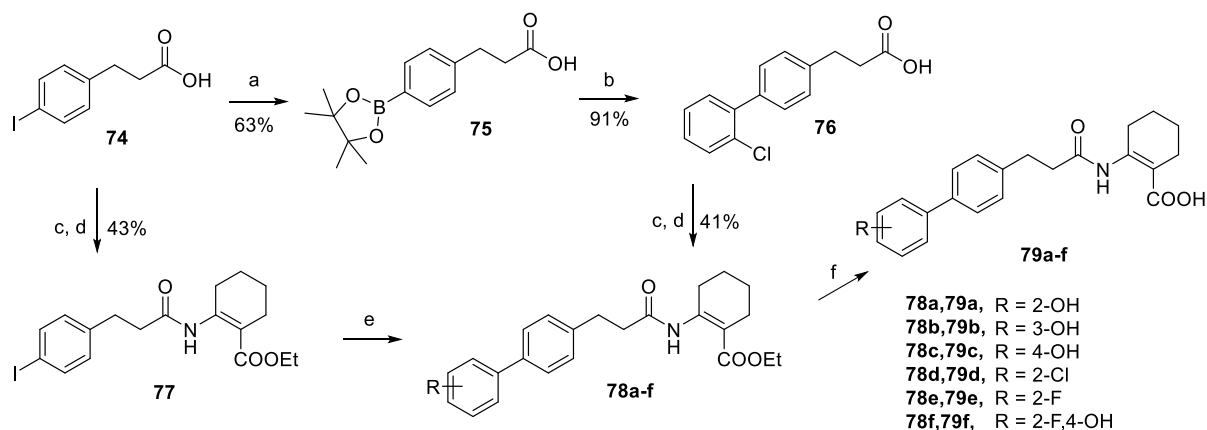
Reaģenti un apstākļi: (a) oksalilhlorīds, DMF, DCM, rt, 1 h; (b) **23**, TEA vai DIPEA, DCM, 0 °C, 1 h; (c) attiecīgais jodīds **52**, PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, CuI, TEA, MeCN, rt, 18 h, 37–90 %; (d) 2 N NaOH, EtOH vai THF, MeOH, rt, 15–24 h, 27–54 %

3.3. tabula

Sonogaširas reakcijas produktu **72** iznākumi

N.p.k.	Izejviela	Produkts	Iznākums, %
1.	<b>52a</b>	<b>72a</b>	52
2.	<b>52j</b>	<b>72b</b>	79
3.	<b>52k</b>	<b>72c</b>	51
4.	<b>52g</b>	<b>72e</b>	71
5.	<b>52l</b>	<b>72f</b>	62
6.	<b>52m</b>	<b>72g</b>	37
7.	<b>52n</b>	<b>72h</b>	41
8.	<b>52o</b>	<b>72i</b>	90
9.	<b>52p</b>	<b>72j</b>	78
10.	<b>52q</b>	<b>72k</b>	44

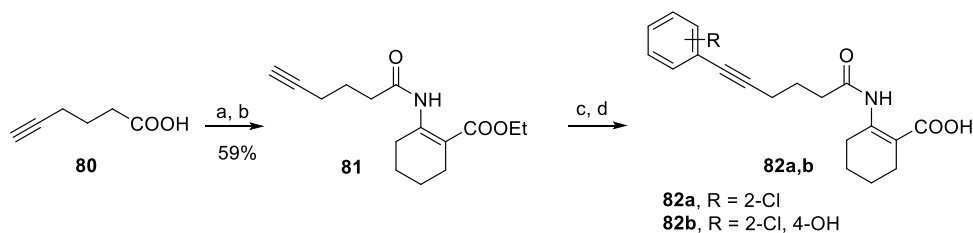
Bifeniletilēnu saturošo savienojumu **79** sintēzes shēma ir parādīta 3.11. attēlā. Mērķsavienojumu **79** iegūšanai izmantojām divus sintēzes ceļus, kuri atšķirās ar reakciju sekvenci. Saskaņā ar pirmo no jodfenilpropānskābes **74**<sup>95</sup> Mijauras borilēšanas reakcijā ieguvām boronātu **75**, kuru tālāk izmantojām Suzuki reakcijā ar 1-hlor-2-jodbenzolu un ieguvām karbonskābi **76**. Amīda saites veidošanai izmantojām atstrādāto metodi – vinilamīna **23** acilēšanu ar karbonskābes **76** hlorīdu un ieguvām savienojumu **78d**. Otrais sintēzes ceļš ir konverģents – vispirms veicām vinilamīna **23** acilēšanas reakciju ar jodfenilpropānskābes **74** hlorīdu un ieguvām amīdu **77**, kuru izmantojām Suzuki reakcijās ar attiecīgajām arilborskābēm vai arilpinakolboronātiem. Sametināšanās reakcija notika 80 °C temperatūrā 2 stundu laikā K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> klātienē, un izejvielas **77** amīda saites sabrukšana vai etilestera hidrolīze šādos apstākļos bija nenozīmīga un produktu **78** iznākumi sasniedza 75–87 %. Pēc etilestera bāziskās hidrolīzes ieguvām savienojumus **79a-f**.



### 3.11. attēls. Savienojumu **79a-f** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) bis(pinakolato)diborons, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, KOAc, DMF, 80 °C, 2,5 h; (b) 1-hlor-2-jodbenzols, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioksāns, H<sub>2</sub>O, 80 °C, 2 h; (c) oksalilhlorīds, DMF, DCM, rt, 1 h; (d) **23**, TEA, DCM, 0 °C, 1 h; (e) arilborskābe vai arilborskābes pinakolāteris, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioksāns, H<sub>2</sub>O, 80 °C, 1–4 h, 75–87 %; (f) 2 N NaOH, THF, MeOH, rt, 16–18 h, 36–62 %

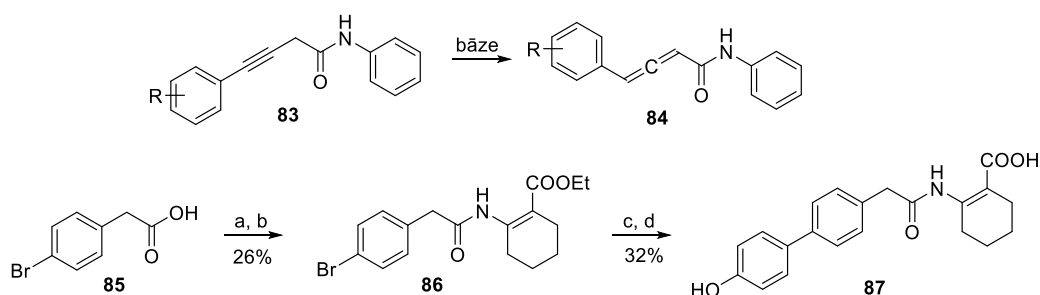
Savienojumi **82a,b** tika iegūti analogiski fenilalkīniem **73**. Mērķsavienojumi satur par vienu metilēngrupu garāku linkeru, tāpēc sintēzes izejviela bija heks-5-īnskābe **80** (3.12. att.).



### 3.12. attēls. Fenilalkīnu saturošo savienojumu **82a,b** iegūšanas shēma

Reaģenti un apstākļi: (a) oksalilhlorīds, DMF, DCM, rt, 1 h; (b) **23**, TEA, DCM, 0 °C, 1 h; (c) attiecīgais ariljodīds, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, TEA, DMF, rt, 18 h, 37–70 %; (d) 2 N NaOH, EtOH, THF, rt, 15–24 h, 35–54 %

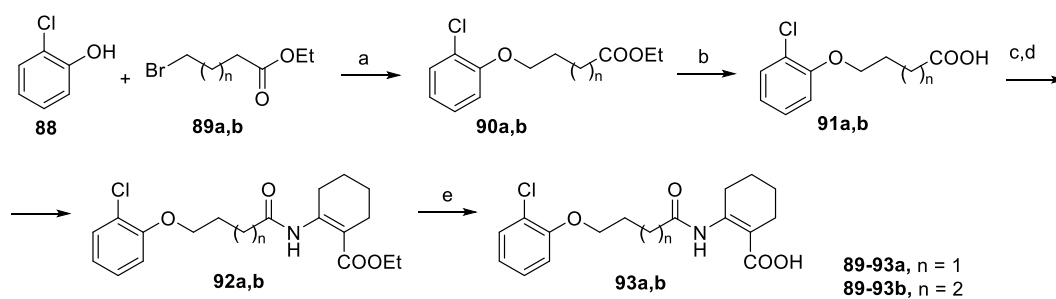
HCA2 ligandu linkera garuma nozīmes pētījumiem bija nepieciešams iegūt aktīvu savienojumu **73** analogu ar īsāku linkeru. Veicot literatūras izpēti noskaidrojām, ka fenilalkinil grupu saturošs analogs ar īsāku linkeru – propargilamīda **83** atvasinājums bāzes klātienē var viegli pārvērsties par allēnamīdu **84** (3.13. att.).<sup>96,97</sup> Tāpēc izvēlējamies iegūt bifeniletil grupu saturošu HCA2 liganda **79c** analogu **87**. Savienojumu ieguvām no 4-bromfeniletiķskābes (**85**), pārvēršot to par karbonskābes hlorīdu un veicot ar to amīna **23** acilēšanu. Tālāk Suzuki reakcijā izveidojām bifēnil sistēmu un veicām etilestera hidrolīzi, iegūstot nepieciešamo struktūru **87**.



### 3.13. attēls. Savienojuma **87** sintēze.

Reaģenti un apstākļi: (a) oksalilhlorīds, DMF, DCM, rt, 1 h; (b) **23**, DIPEA, DCM, 0 °C, 1 h; (c) 4-hidroksifenilborskābe, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioksāns, H<sub>2</sub>O, 80 °C, 18 h; (e) 2 N NaOH, THF, EtOH, rt, 18 h.

Ētera funkciju saturošo savienojumu **93a,b** iegūšana ir redzama 3.14. attēlā. Fenilētera saiti izveidojām bromīdu **89** aizvietošanas reakcijā ar 2-hlorfenolu (**88**). Tad nohidrolizējām etilesterus **90** un iegūtās karbonskābes **91** izmantojām amīdu **92** sintēzē. Pēc amīdesteru **92a,b** bāziskās hidrolīzes ieguvām savienojumus **93a,b**.



### 3.14. attēls. Savienojumu **93a,b** iegūšana

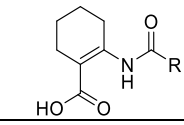
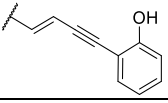
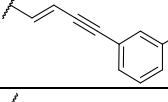
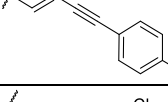
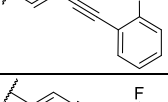
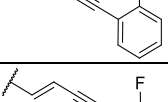
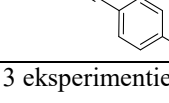
Reaģenti un apstākļi: (a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 80 °C, 2–4 h, 69–99 %; (b) 2 N NaOH, H<sub>2</sub>O, THF, 50 °C, 4 h, 87–96 %; (c) oksalilhlorīds, DMF, DCM, rt, 1 h; (d) **23**, DIPEA, DCM, 0 °C, 1 h, 45–53 %; (e) 2 N NaOH, THF, EtOH, rt, 16–18 h, 61–72 %

## 3.2. Struktūras-aktivitātes likumsakarības

Tā kā HCA2 ligandu aktivitāti varētu uzlabot hidroksilgrupas klātbūtne hidrofoajā apgabalā, vispirms mēs ieguvām savienojuma **29** analogus **58a-c**<sup>a</sup> ar hidroksilgrupām dažādās pozīcijās. Mēs novērojām, ka jauno savienojumu **58a-c** aktivitāte palielinājās gan funkcionālajā testā, gan niacīna izspiešanas testā (3.4. tabula, 1.–4. rinda). Ligandam ar *o*-hidroksilgrupu **58a** un *p*-hidroksilgrupu **58c** ir augstāka afinitāte (IC<sub>50</sub> 0,037 μM un 0,025 μM) nekā *m*-analogam **58b** (IC<sub>50</sub> 0,38 μM), tāpēc tālāk pievērsām uzmanību *o* un *p*-vietu modificēšanai un vispirms ievadījām halogēnu atomus *o*-vietā. *o*-Hlor atvasinājums **58d** (EC<sub>50</sub> 0,27 μM) spēja aktivēt HCA2 receptoru līdzīgi kā *o*-hidroksi analogs **58a** (EC<sub>50</sub> 0,25 μM), *o*-fluor analogs **58e** aktivitāte samazinājās divas reizes (EC<sub>50</sub> 0,45 μM), taču afinitāte nedaudz uzlabojās (IC<sub>50</sub> 0,016 μM), tāpēc pieņemām, ka *o*-vietā var būt hlora vai fluora atoms. Savienojuma **58f** ar 2-fluor-4-hidroksi aizvietotājiem aktivitāte uzlabojās 9 reizes (EC<sub>50</sub> 0,11 μM), salīdzinot ar neaizvietota savienojuma **29** aktivitāti (EC<sub>50</sub> 1,01 μM).

<sup>a</sup> savienojums **58c** ir iegūts sadarbībā ar Dr. chem. M. Ikaunieku

Enīna funkciju saturošo savienojumu **58a-f** aktivitātes dati

N.p.k.	Savienojums	Struktūra	cAMP EC <sub>50</sub> ±SD, μM <sup>a</sup>	RLB IC <sub>50</sub> ±SD, μM <sup>a</sup>
1.	<b>29</b>		1,01 ± 0,59	0,33 ± 0,071
2.	<b>58a</b>		0,25 ± 0,11	0,037 ± 0,011
3.	<b>58b</b>		0,39 ± 0,16	0,38 ± 0,068
4.	<b>58c</b>		0,13 ± 0,02	0,025 ± 0,004
5.	<b>58d</b>		0,27 ± 0,14	0,088 ± 0,024
6.	<b>58e</b>		0,45 ± 0,15	0,016 ± 0,001
7.	<b>58f</b>		0,11 ± 0,06	0,33 ± 0,081

a aprēķināts no vismaz 3 eksperimentiem

Lai noskaidrotu, kura enīna saites daļa – trīskāršā saite vai dubultsaite vairāk ietekmē savienojumu aktivitāti, ieguvām savienojumu **61**, kurš satur tikai dubultsaiti, un savienojumus **73**, kuri satur tikai trīskāršo saiti. Dubultsaiti saturošā savienojuma **61** aktivitāte samazinājās 19 reizes (3.5. tabula, 1. rinda, EC<sub>50</sub> 19,6 μM) un afinitāte 9 reizes (IC<sub>50</sub> 2,83 μM), salīdzinot ar analogu **29** (EC<sub>50</sub> 1,01 μM, IC<sub>50</sub> 0,33 μM). Savietojot savienojumu **29**, **61** un **73c** 3D struktūras, tās labi pārklājās, tāpēc, iespējams, dubultsaiti saturošā savienojuma **61** aktivitātes samazināšanos izraisa struktūras dažādu konformāciju veidošanas iespēja jeb kustīgums, jo struktūras rotējošo saišu skaits tai ir 6, bet, piemēram, struktūrai **73c** tas ir tikai 4.

Noskaidrojām, ka savienojumi, kuri satur tikai trīskāršo saiti **73a-f**, ir augstas afinitātes HCA2 agonisti (3.5. tabula). *o*-Hidroksigrupu saturošā savienojuma **73a** aktivitāte samazinās gandrīz 3 reizes (EC<sub>50</sub> 0,72 μM), salīdzinot ar **58a** aktivitāti (EC<sub>50</sub> 0,25 μM), bet savienojumu **73c-f** aktivitātes atšķiras no to attiecīgo analogu **58c-f** aktivitātēm mazāk nekā 2 reizes. Vislielākā aktivitātes samazināšanās (8 reizes), salīdzinot ar analoga **58b** aktivitāti, ir novērojama *m*-hidroksilgrupu saturošam savienojumam **73b**, bet, tā kā afinitātes samazināšanās nav tik liela (3 reizes, **58b** IC<sub>50</sub> 0,14 μM, **73b** – 0,38 μM), mēs pieņemam, ka dubultsaites aizvietošana ar vienkāršo saiti kopumā būtiski neizmaina savienojumu aktivitāti. Šāda linkera modifikācija uzlabo savienojuma stabilitāti *in vivo*, jo struktūra vairs nesatur aktivētu nepiesātināto saiti.

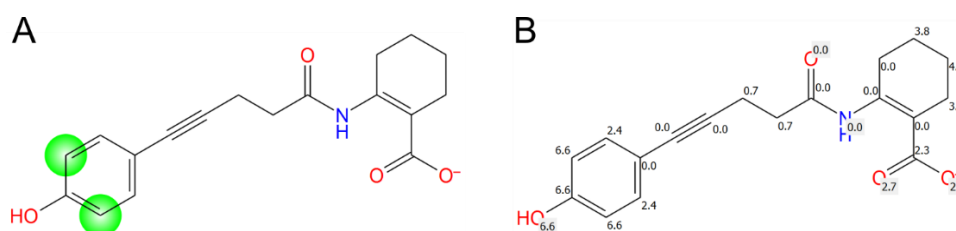
Fenilacetilēnu atvasinājumu un to analoģu aktivitātes dati

N.p.k.	Savienojums	Struktūra	cAMP EC <sub>50</sub> ±SD, μM <sup>a</sup>	RLB IC <sub>50</sub> ±SD, μM <sup>a</sup>
1.	<b>61</b>		19,6 ± 3,1	2,83 ± 0,93
2.	<b>73a</b>		0,72 ± 0,10	0,23 ± 0,089
3.	<b>73b</b>		2,98 ± 0,49	0,14 ± 0,09
4.	<b>73c</b>		0,16 ± 0,06	0,013 ± 0,006
5.	<b>73d</b>		0,19 ± 0,08	0,056 ± 0,017
6.	<b>73e</b>		0,36 ± 0,12	0,067 ± 0,009
7.	<b>73f</b>		0,08 ± 0,01	0,028 ± 0,002
8.	<b>73g</b>		0,09 ± 0,02	0,076 ± 0,019
9.	<b>73h</b>		3,37 ± 1,39	0,67 ± 0,13
10.	<b>73i</b>		5,61 ± 1,10	3,62 ± 0,54
11.	<b>73j</b>		0,63 ± 0,09	0,29 ± 0,078
12.	<b>73k</b>		NA	
13.	<b>79a</b>		0,41 ± 0,14	0,040 ± 0,005
14.	<b>79b</b>		0,23 ± 0,12	0,032 ± 0,08
15.	<b>79c</b>		0,07 ± 0,01	0,021 ± 0,004

N.p.k.	Savienojums	Struktūra	cAMP EC <sub>50</sub> ±SD, μM <sup>a</sup>	RLB IC <sub>50</sub> ±SD, μM <sup>a</sup>
16.	<b>79d</b>		0,13 ± 0,06	0,075 ± 0,007
17.	<b>79e</b>		0,19 ± 0,04	0,28 ± 0,05
18.	<b>79f</b>		0,26 ± 0,09	0,058 ± 0,009

a aprēķināts no vismaz 3 eksperimentiem  
NA nav aktīva 50 μM koncentrācijā

Ir zināms, ka trīskāršā saite organismā var oksidēties ar citohroma P450 palīdzību, tāpēc, izmantojot datormodelēšanu, mēs noteicām savienojuma **73c** iespējamo metabolisko stabilitāti. Aprēķini parādīja, ka trīskāršā saite neatrodas tik tuvu ( $\leq 5$  Å) P450 enzīma dzelzs atomam, lai viegli oksidētos. Kā redzams 3.15. attēlā, aprēķinātā metaboliski nestabilākā vieta molekulā ir aromātiskajā gredzenā.



3.15. attēls. Savienojuma **73c** metaboliskā stabilitāte

A – zaļā krāsā nestabilāka vieta; B – Fe–pieejamība, jo lielākā vērtība, jo augstāka pieejamība dzelzs atomam

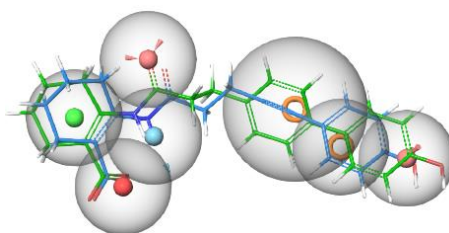
Iepriekš mēs novērojām, ka savienojumu aktivitāti būtiski ietekmē hidrofofās daļas veids un tās aizvietotāji, tāpēc izdarījām dažas modifikācijas ligandu struktūras hidrofofajā daļā. Ieguvām savienojumu **73g** ar 2-hlor-4-hidroksi aizvietotājiem, kura aktivitāte (EC<sub>50</sub> 0,09 μM) ir līdzīga 2-fluor-4-hidroksi analoga **73f** aktivitātei (EC<sub>50</sub> 0,08 μM). Ieguvām arī *Merck* atrastā savienojuma MK-6892 analogu **73h**, kurš, tāpat kā MK-6892, satur hidroksipiridīnu liganda hidrofofajā daļā. Interesanti, ka savienojuma **73h** aktivitāte ievērojami kritās (EC<sub>50</sub> 3,37 μM), salīdzinot ar hidroksifenil analoga **73c** aktivitāti (EC<sub>50</sub> 0,16 μM).

Literatūrā ir atrodami dati, ka dažreiz *p*-fluor aizvietotājs hidrofofajā daļā nemaina savienojumu aktivitāti, salīdzinot ar *p*-hidroksi analogiem.<sup>74</sup> Lai pārbaudītu *p*-fluor aizvietotāja ietekmi, ieguvām savienojumu **73j** (11. rinda). Tā aktivitāte (EC<sub>50</sub> 0,63 μM) samazinājās 4 reizes, bet afinitāte 22 reizes (IC<sub>50</sub> 0,29 μM), salīdzinot ar *p*-hidroksi analogu **73c**, tāpēc var secināt, ka šajā gadījumā fluora atoms nav hidroksilgrupas bioizostērs. Mēģinot atrast alternatīvu *p*-hidroksilgrupai, ir iegūts fenilacetilēna atvasinājumu **73i** ar karbonskābi *p*-vietā, taču iegūtā savienojuma aktivitāte samazinājās jau 35 reizes. Ievadot *p*-hidroksigrupas vietā hidroksimetil aizvietotāju, ieguvām pavisam neaktīvu savienojumu **73k** (12. rinda). Līdz



ar to visaktīvākais savienojums šajā sērijā, ņemot vērā aktivitāti un afinitāti, ir 2-fluor-4-hidroksi aizvietotājus saturošs ligands **73g**.

*Merck* zinātnieku publikācijā ir aprakstīti daži cikloheksēnkarbonskābi saturoši HCA2 ligandi, kuri vielas hidrofofobajā apgabalā satur bifenil sistēmu.<sup>70</sup> Lai pārbaudītu, vai trīskāršā saite mūsu gadījumā varētu darboties kā benzola cikla bioizostērs, ieguvām savienojumu **73a-f** bifenil analogus **79a-c**, kuros trīskāršās saites vietā ir benzola gredzens, to starpā arī literatūrā jau aprakstītu HCA2 ligandu **79c**<sup>98</sup>. Salīdzinot iegūto bifenil savienojumu **79** un fenilacetilēnil grupu saturošo HCA2 agonistu aktivitātes, var redzēt, ka bifenil atvasinājumi **79a,c-e** ir 1,5–3 reizes aktīvāki par to analogiem **73a,c-e**. Izņēmums šajā sērijā ir *m*-hidroksigrupu saturošs atvasinājums **79b**, kurš ir 13 reizes aktīvāks funkcionālajā testā ( $EC_{50}$  0,23  $\mu$ M) par trīskāršo saiti saturošo analogu **73b** ( $EC_{50}$  2,98  $\mu$ M), un savienojuma **79b** afinitāte, salīdzinot ar vielu **73b**, uzlabojas 4 reizes. Turpretī, 2-fluor-4-hidroksi aizvietotājus saturoša bifenilatvasinājuma **79f** aktivitāte un afinitāte samazinās 2–3 reizes ( $EC_{50}$  0,26  $\mu$ M,  $IC_{50}$  58  $\mu$ M), salīdzinot ar tā trīskāršās saites analoga **73f** datiem ( $EC_{50}$  0,08  $\mu$ M,  $IC_{50}$  28  $\mu$ M). Kopumā, diemžēl, mums nav izdevies atrast nepārprotamu korelāciju starp savienojumu **73a-f** un **79a-f** bioloģiskās aktivitātes datiem.



3.16. attēls. Modificētais farmakoforais modelis un ligandi **73c** un **79c**  
**73c** – zils, **79c** – zaļš

Mūsu sintezētie fenilacetilēnu saturošie savienojumi atbilst izstrādātajam HCA2 ligandu modelim, izņemot savienojumus **73d** un **73i**. Modelēšanas skrīningā, izmantojot metodi ar izslēgtām telpām, neviens no savienojumiem ar bifenilsistēmu **79a-f** neatbilst izstrādātajam modelim. Zinot, ka bifenilsistēmu saturošie savienojumi ir nedaudz garāki par fenilacetilēnu saturošiem savienojumiem, jo trīskāršās saites hidrofofobais farmakoforais elements ir mazāks par benzola gredzena aromātisko farmakoforo elementu, mēs modificējām modeli. Hidrofofajā daļā noņēmām izslēgtās telpas pie akceptora elementa un palielinājām pie linkera esošā aromātiskā farmakoforā elementa sfēras rādiusu līdz 3 Å. Rezultātā ieguvām jaunus modeļus, kuriem atbilst arī 3–4 bifenilsistēmu saturošie savienojumi no 6, atkarībā no izdzēstā izslēgto telpu daudzuma. Bifenil sistēmas un fenilacetilēna fragmentu pārklāšanās (3.16. att.) un salīdzināto savienojumu bioloģiskās aktivitātes liecina par to, ka trīskāršā saite savienojumos **73a-f** ir benzola gredzena bioizostērs.

Bifenilsistēmu saturošās struktūras **79** ir par apmēram 2 Å garākas, nekā to attiecīgie fenilacetilēn analogi **73**. Ar mērķi izpētīt linkera garuma ietekmi uz savienojumu aktivitāti, tika iegūti divi augstas afinitātes HCA2 ligandu **73d** un **73g** analogi **82a** un **82b**, kuri saturēja par vienu metilēngrupu garākus linkerus. Iegūto savienojumu aktivitāte samazinājās 2,3–2,5 reizes (3.6. tabula), salīdzinot ar to analogu **73d,g** aktivitātēm. Līdz ar struktūras pagarināšanos, rotējošo saišu daudzums, salīdzinot ar struktūrām **73d,g**, palielinās par vienu, tāpēc, iespējams, aktivitātes izmaiņas varētu izraisīt struktūru kustīguma palielināšanās.

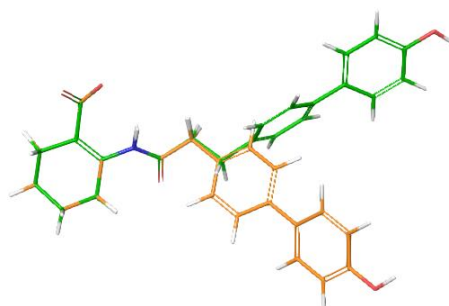
Modificēto HCA2 ligandu bioloģiskās aktivitātes dati

N.p.k.	Savienojums	Struktūra	cAMP EC <sub>50</sub> ± SD, μM <sup>a</sup>
1.	<b>82a</b>		0,45 ± 0,05
2.	<b>82b</b>		0,23 ± 0,09
3.	<b>89</b>		26 ± 8 % <sup>b</sup>
4.	<b>93a</b>		7,03 ± 1,93
5.	<b>93b</b>		4,40 ± 1,83

a aprēķināts no vismaz 3 eksperimentiem

b cAMP inhibēšana, ja liganda koncentrācija ir 50 μM

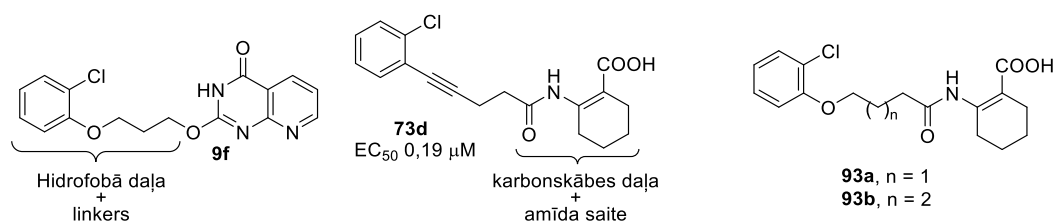
Saīsinot bifenilsistēmu saturošam savienojumam **79c** linkera garumu par vienu metilēngrupu, tika iegūts tā analogs **89**. Izrādījās, ka šis savienojums ir ļoti vājš HCA2 agonists, jo tas samazina cAMP līmeni tikai par 26 % 50 μM koncentrācijā (3.6. tabula). Straujo aktivitātes zudumu varētu izskaidrot arī ar datormodelēšanas palīdzību – savietojot struktūras **79c** un **89**, var redzēt, ka to hidroforbie apgabali vispār nepārklājas (3.17. att.) un īsākā analoga **89** struktūras ģeometrijas dēļ tas neatbilst HCA2 ligandu farmakoforajam modelim.



3.17. attēls. Bifenilsistēmu saturošo struktūru **79c** un **89** savietošana  
**79c** – zaļš; **89** – oranžs

ChEMBL datubāzē iekļauto HCA2 ligandu skrīningā mums izdevās identificēt piridopirimidonu klases ligandu atbilstību mūsu izstrādātajam farmakoforajam modelim. 3.18. attēlā ir parādīta literatūrā aprakstīta augstas afinitātes HCA2 liganda **9f** struktūra, kura, līdzīgi kā savienojums **73d**, satur *o*-hlor aizvietotāju liganda hidroforajā daļā. Lai pārbaudītu, vai ir iespējams apvienot struktūras **9f** hidroforo daļu, ietverot tās linkera daļu, ar cikloheksēnkarbonskābi, ieguvām savienojumus **93a,b**. Farmakoforajam modelim atbilst abi minētie sintezētie savienojumi. Līdz ar savienojumu hidroforās daļas maiņu, ievērojami

palielinās šo struktūru iespējamo konformāciju skaits, jo struktūrai **93a** ir 7 rotējošas saites, bet **93b** – 8 rotējošas saites. Salīdzinājumam – savienojumam **73d** ir tikai 5 rotējošās saites, bet **9f** – 6.



3.18. attēls. Savienojumi **93a,b**

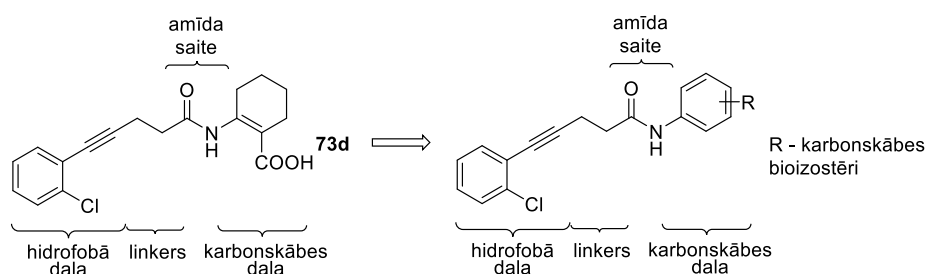
Garāko linkeru saturošā savienojuma **93b** aktivitāte, salīdzinot ar savienojuma **73d** aktivitāti, samazinās 23 reizes (EC<sub>50</sub> 4,40 μM), bet īsāko linkeru saturošā savienojuma **93a** – 37 reizes (EC<sub>50</sub> 7,03 μM) (3.6. tabula). Līdz ar to var izdarīt secinājumu, ka HCA2 ligandos, aizvietojot trīskāršo saiti ar metilēnētera fragmentu, molekula kļūst kustīgāka un tās aktivitāte samazinās.

## 4. HCA2 LIGANDU KARBONSKĀBES DAĻAS UN AMĪDA GRUPAS MODIFICĒŠANA

Iepriekšējās darba daļās mēs aprakstījām cikloheksēnkarbonskābi saturošus HCA2 ligandus ar dažādām hidroforbām daļām un linkeriem. Salīdzinoši maz ir zināms par HCA2 ligandu analogiem, kuriem būtu modificēta karbonskābes daļa un amīda grupa. Veicot iepriekš iegūto HCA2 ligandu karbonskābes daļas modifikācijas, iegūtās struktūras–aktivitātes likumsakarības varētu dot ieskatu HCA2 ligandu farmakoforā modeļa karbonskābes daļā un palīdzēt izprast mijiedarbību starp ligandu un receptoru. Bez tam, no farmakokinētikas viedokļa amīda saiti saturošie savienojumi varētu būt arī nestabili. Iepriekš mēs novērojām cikloheksēnkarbonskābju saturošo HCA2 ligandu amīda saites šķelšanos hidrolītiskā vidē, tāpēc iespējama amīda saites aizvietošanas ieguvums varētu būt savienojumu stabilitātes uzlabošanās.

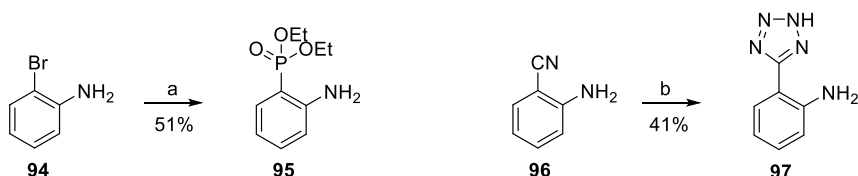
### 4.1. Savienojumu iegūšana

Kā pamatstruktūru, kuras karbonskābes daļas modifikācijas var izmantot aktivitātes novērtēšanai, mēs izvēlējāmies savienojumu **73d**, jo tas ir augstas afinitātes HCA2 agonists ( $EC_{50}$  0,19  $\mu$ M,  $IC_{50}$  56 nM), kura iegūšanai nav nepieciešamas aizsarggrupas hidroforajā daļā. Tā kā liganda **73d** karbonskābes daļu veidojošais 2-amidocikloheks-1-ēnkarbonskābes fragments ir grūti modificējams, tika nolemts iegūt **73d** analogu, kur liganda karbonskābes daļā 2-amidocikloheks-1-ēnkarbonskābes vietā ir aromātiskais gredzens (4.1. att.).



4.1. HCA2 liganda **73d** modifikēšana

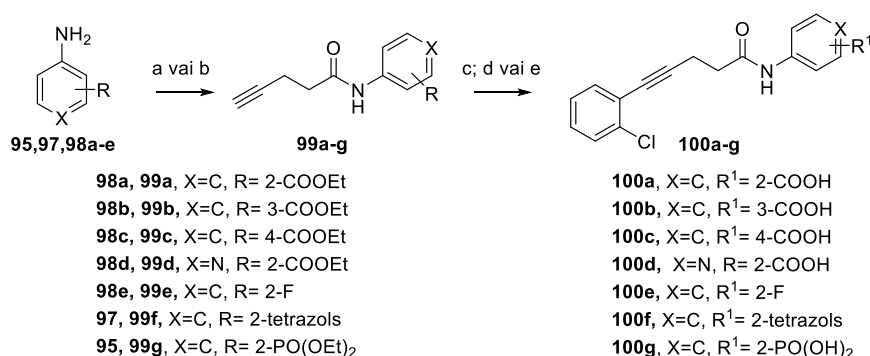
Savienojuma **73d** analogu **100a-g** iegūšanai vispirms sintezējām darbam nepieciešamus anilīnus, kuri satur karbonskābes iespējamās bioizostērās grupas vai to prekursorus (4.2. att.). Fosfonātu **95** ieguvām pallādija katalizētā 2-bromanilīna (**94**) un dietilfosfīta sametināšanās reakcijā.<sup>99</sup> Tetrazolu **97** sintezējām no nitrila **96**, bet pārējie darbā izmantotie anilīni **98a-e** bija komerciāli pieejamas vielas.



#### 4.2. attēls. 2-Vietā aizvietoto anilīnu iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) dietilfosfīts, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, TEA, EtOH, 80 °C, 16 h; (b) NaN<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, DMF, 105 °C, 72 h

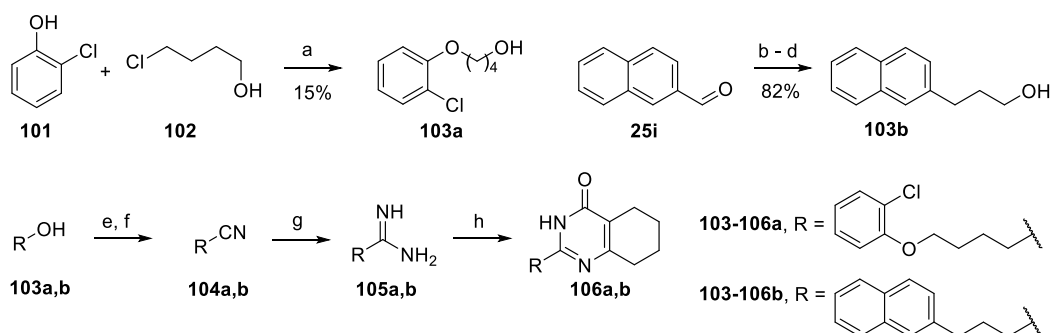
Amīda saites izveidei savienojumos **99a-g** mēs izmantojām divas metodes – amīdus **99a-d,g** ieguvām anilīnu **98a-d**, **95** acilēšanas reakcijās ar pent-4-īnskābes hlorīdu, savukārt, amīdu **99e,f** iegūšanai izmantojām karbonskābes aktivēšanu ar EDC un HOBt reaģentu kombināciju. Pēdējā solī vielām **99a-d,g** veicām aizsarggrupu nošķelšanu. Karbonskābes etilesteri savienojumiem **99a-d** nošķēlām ar bāziskās hidrolīzes palīdzību, bet fosforskābi **100g** ieguvām, nošķēlot intermediāta **99g** dietilfosfonāta etilgrupas ar TMSBr (4.3. att.).



#### 4.3. attēls. Savienojumu **100a-g** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) pent-4-īnskābes hlorīds, DIPEA, DCM, 0 °C, 1 h, 57–76 %; (b) pent-4-īnskābe, EDC, HOBt, DCM, rt, 24 h, 49–64 %; (c) 1-hlor-2-jodbenzols, PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, CuI, TEA, MeCN, rt, 2–18 h, 46–64 %; (d) 2 N NaOH, EtOH, rt, 15–24 h, 32–80 %; (e) *i*) TMSBr, DCM, 6 d, rt; *ii*) MeOH, H<sub>2</sub>O, rt, 3 h, 70 %

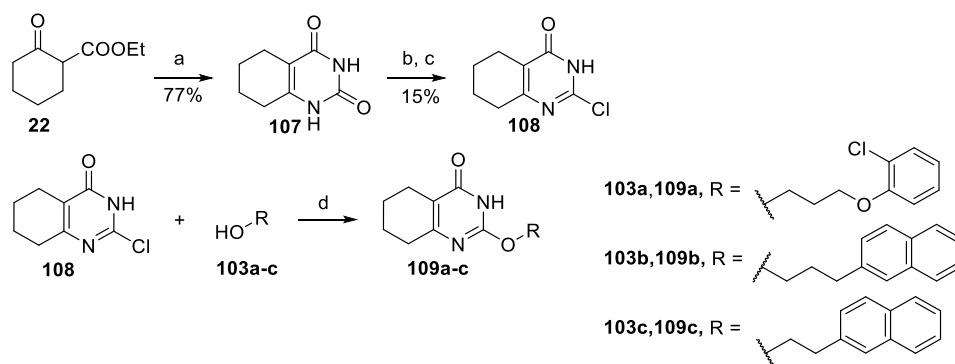
Karbonskābes daļā modificēto HCA2 ligandu iegūšanai izpētījām tetrahidrohinazolinonu sintēzes iespējas. Parasti tetrahidrohinazolinonus iegūst vara katalizētā amidīnu reakcijā ar 2-bromcikloalk-1-ēnkarbonskābēm<sup>100</sup> vai amidīnu un okso-cikloheksēnkarboksilāta ciklokondensācijas reakcijā<sup>101</sup>. Mēs izvēlējāmies otro sintēzes ceļu, saskaņā ar kuru var izmantot mums pieejamo 2-okso-cikloheksān-1-karbonskābes etilesteri (**22**). Tetrahidrohinazolīn-4(3*H*)-onu **106a,b** iegūšanas shēma ir parādīta 4.4. attēlā. Mērķsavienojumu sintēzei bija nepieciešams iegūt amidīnus **105a,b**. Vispirms, izmantojot 2-hlorfenola (**101**) aizvietošanas reakciju ar 4-hlorbutanolu (**102**), ieguvām spirtu **103a**. Spirtu **103b** ieguvām 3 stadiju sintēzē no 2-naftalīnaldehīda (**25i**).<sup>102</sup> Spirtus **103a,b** pārvērtām par mezilātiem un tad veicām nukleofilās aizvietošanas reakciju ar kālija cianīdu, iegūstot nitrilus **104a,b**. Pinnera reakcijā no attiecīgiem nitriliem ieguvām amidīnus **105a,b**, kurus pārvērtām par galaproduktiem **106a,b** ciklokondensācijas reakcijā ar cikloheksēnkarboksilātu **22** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> klātbūtnē.



#### 4.4. attēls. Tetrahydrohinazolīn-4(3H)-onu **106a,b** sintēze

Reaģenti un apstākļi: (a)  $K_2CO_3$ , DMF, 80 °C, 20 h; (b) metil 2-(dimetoksifosforil)acetāts, *t*BuOK, DMSO, rt, 40 min; (c) 10 % Pd/C,  $H_2$ , MeOH, rt, 40 min; (d)  $LiAlH_4$ , THF, 0 °C, rt, 1 h; (e) MsCl, TEA, THF, 0 °C – rt, 2 h; (f) KCN, DMF, 70 °C, 16 h, 76–86 %; (g) *i*) AcCl, MeOH, 18 h, rt; *ii*) 7N  $NH_3$ / MeOH, rt, 24 h, 40–51 %; (h) **22**,  $K_2CO_3$ , abs. EtOH, vārīšana, 6 h, 18–58 %

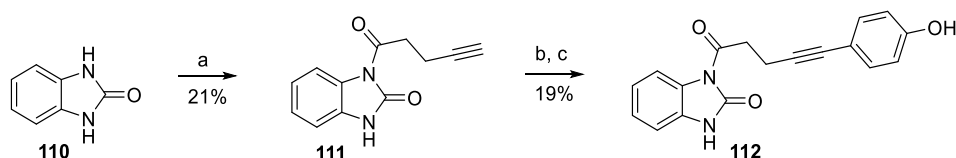
Savienojumu **106a,b** analoga **109b** iegūšana ir parādīta 4.5. attēlā. No 2-okso-cikloheksān-1-karbonskābes etilestera (**22**) un urīnvielas ieguvām tetrahydrohinazolīndionu **107**, ko pārvērtām par dihlortetrahydrohinazolīnu, izmantojot  $POCl_3$ . Bāziskā vidē vienu hlora atomu nomainījām pret hidroksilgrupu un ieguvām savienojumu **108**. Hlortetrahydrohinazolīnona **108** reakcijā ar spirtu **103b** ieguvām mērķsavienojumu **109b**. Analogiskā reakcijā ar spirtu **103c** novērojām produkta **109c** veidošanos ar AEŠH-MS analīzes palīdzību, taču konstatējām, ka gan produkts, gan izejviela reakcijas vidē sadalās, veidojoties produktu maisījumiem, kurā mums izdevās identificēt tikai 2-vinilnaftalīnu. Mums neizdevās iegūt arī savienojumu **109a**, jo, ilgstoši sildot reakcijas maisījumu bāziskā vidē, no izejvielas **108** radās tikai tetrahydrohinazolīndions **107**.



#### 4.5. attēls. Tetrahydrohinazolīn-4(3H)-ona **109b** sintēze

Reaģenti un apstākļi: (a) urīnviela, NaOMe, EtOH, 80 °C, 4,5 h; (b)  $POCl_3$ , 115 °C, 2 h; (c) 1 N NaOH, THF, rt, 6 d; (d) *t*BuOK, THF, DMSO, 50 °C, 24 h, 31 %

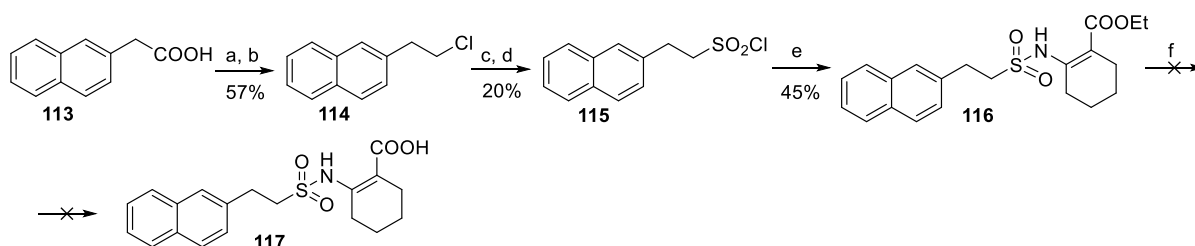
Benzimidazonu saturošu HCA2 liganda **73c** analogu **112** ieguvām no dihidrobenzimidazolona **110**. Vispirms savienojuma **110** acilēšanas reakcijā ar pent-4-īnskābes hlorīdu ieguvām monoacilētu benzimidazolona atvasinājumu **111**. Iegūto alkīnu **111** iesaistījām Sonogašira reakcijā ar jodbenzolu **52k**, un tad iegūtajam sametināšanas produktam nošķēlām TBS aizsarggrupu un ieguvām mērķsavienojumu **112** (4.6. att.).



#### 4.6. attēls. Benzimidazolona **112** sintēze

Reaģenti un apstākļi: (a) *i*) NaH, DMF, 0 °C, 20 min; *ii*) pent-4-īnskābes hlorīds, 0 °C, tad rt, 20 h; (b) **52k**, PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, CuI, TEA, MeCN, 18 h, rt; (c) TBAF, THF, 30 min, rt

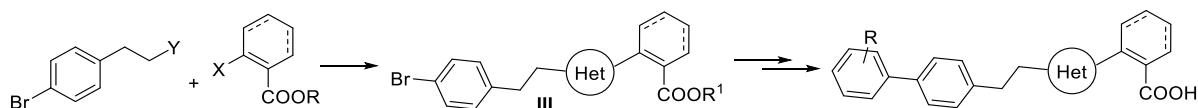
HCA2 liganda **38e** analoga **117** iegūšanai, kur amīda funkcija ir aizvietota ar tā iespējamo bioizostēru sulfonamīdu, izmantojām 4.7. attēlā redzamo shēmu. Noreducējot 2-naftiletiķskābi (**113**) ar LiAlH<sub>4</sub>, ieguvām spirtu, ko pārvērtām par hlorīdu **114**, izmantojot SOCl<sub>2</sub>. Tad hlorīda **114** un nātrija sulfīta Štrekera reakcijā ieguvām attiecīgu nātrija sulfonātu, ko iesaistījām tālākā reakcijā ar PCl<sub>5</sub> un ieguvām sulfonilhlorīdu **115**<sup>103</sup>. Sulfonilhlorīda **115** reakcijā ar vinilamīnu **23** veidojās sulfonamīds **116**. Diemžēl, mums neizdevās piemeklēt tādus reakcijas apstākļus, kuros varētu hidrolizēt etilesteri **116** par vajadzīgo karbonskābi **117**, nesagraujot sulfonamīdu **116**. Līdz ar to HCA2 liganda modifikāciju **117** mums iegūt neizdevās.



#### 4.7. attēls. Sulfonamīda **117** iegūšanas mēģinājums

Reaģenti un apstākļi: (a) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C, 2 h; (b) SOCl<sub>2</sub>, piridīns, Et<sub>2</sub>O, 35 °C, 4 h; (c) Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, etilēnglikols, 120 °C, 24 h; (d) PCl<sub>5</sub>, PhMe, 90 °C, 3 h; (e) **23**, TEA, PhMe, 65 °C, 1 h; (f) 2 N NaOH, MeOH, THF, rt, 1 h

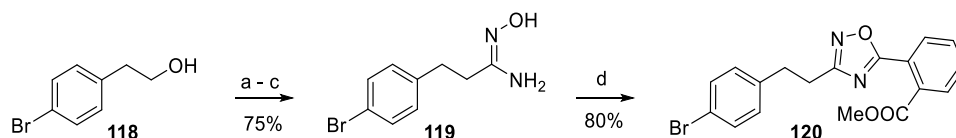
HCA2 ligandu analogu, kurā amīda funkcionālā grupa ir nomainīta ar iespējamu bioizostēru heterociklu, iegūšanas stratēģijas pamatā izvēlējamies heterocikla izveidi no 2 būvblokiem – liganda karbonskābes daļas un liganda linkera daļas (4.8. att.). Mūsu ieplānotajā sintēzes shēmā linkera daļa satur arilbromīda grupu, kuru tālāk bijām paredzējuši izmantot C-C sametināšanas reakcijās un iegūt savienojumus ar dažādiem aizvietotājiem liganda hidrofoajā daļā. Ērtākai savienojumu bioloģiskas aktivitātes salīdzināšanai centāmies iegūt savienojumus ar vienādu 4-hidroksi-bifenil hidrofobo daļu, kurus var uzskatīt par aktīvā HCA2 liganda **79c** analogiem.



#### 4.8. attēls. Heterociklu saturošo HCA2 ligandu sintēzes stratēģija

Kā būvblokus 1,2,4-oksadiazola **120** iegūšanā izmantojām ftāliskābes monometilesteri, kuru pārvērtām par skābes hlorīdu, un amīdoksīms **119**, kuru ieguvām 3 stadijās no spirta **118**. Amidoksīms **119** reakcijā ar ftāliskābes monometilestera hlorīdu vispirms izveido O-

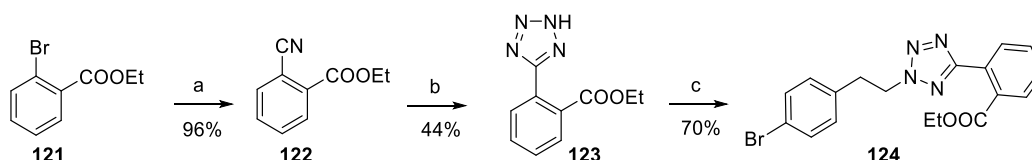
acilamidoksīmu, kurš, sildot piridīna klātienē, ciklokondensācijas reakcijā pārvēršas par 1,2,4-oksadiazolu **120** (4.9. att.).



#### 4.9. attēls. 1,2,4-Oksadiazola **120** iegūšana

Reāģenti un apstākļi: (a)  $\text{MsCl}$ , TEA, THF,  $0^\circ\text{C}$ , tad rt, 2 h; (b)  $\text{KCN}$ , DMF,  $70^\circ\text{C}$ , 5 h; (c) 50 %  $\text{NH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ , EtOH,  $50^\circ\text{C}$ , 5 h, tad rt, 16 h; (d) *i*) ftalskābes monometilesteris,  $(\text{COCl})_2$ , DCM; *ii*) piridīns, DCM,  $0^\circ\text{C}$ , tad rt, 1 h; *iii*) piridīns, PhMe,  $80^\circ\text{C}$ , 20 h

Lai iegūtu tetrazolu **124**, vispirms pallādija katalizētā cianēšanas reakcijā no arilbromīda **121** ieguvām arilcianīdu **122**.<sup>104</sup> Izmantojot  $\text{NaN}_3$  un  $\text{NH}_4\text{Cl}$  reaģentu kombināciju, cianīdu **122** pārvērtām par nepieciešamo tetrazolu **123**. Tetrazola **123** alkilēšanas reakcijā ar 4-bromfeniletilmezilātu novērojām 2 izomēru veidošanos attiecībā 72:16 (AEŠH-MS), no kuriem tīrā veidā izdalījām parākumā esošā 2*H*-tetrazola alkilēšanas produktu **124** (4.10. att.). Mazākumā esošais 1*H*-tetrazola atvasinājums tīrā veidā no reakcijas maisījuma netika izdalīts.

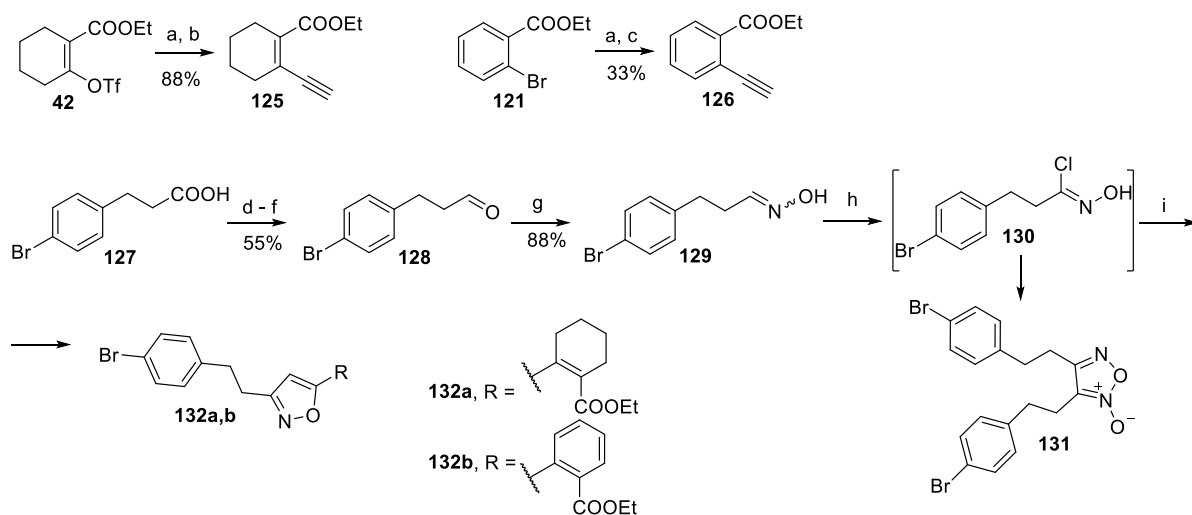


#### 4.10. attēls. Tetrazola **124** iegūšana

Reāģenti un apstākļi: (a)  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ , Zn,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , DMA,  $110^\circ\text{C}$ , 16 h; (b)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , DMF,  $110^\circ\text{C}$ , 16 h; (c) 4-bromfeniletilmezilāts,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $70^\circ\text{C}$ , 18 h

Izoksazolu **132a,b** iegūšanai izmantojām alkīnu **125** un **126** un no oksīma **129** *in situ* izveidota nitrila oksīda ciklopievienošanās reakciju (4.11 att.). Alkīnu saturošos būvblokus **125** un **126** ieguvām attiecīgi no savienojumiem **42** un **121** Sonogaširas reakcijā ar trimetilsililacetilēnu ar sekojošu TMS-aizsarggrupas nošķelšanu.<sup>105</sup> Karbonskābi **127** apstrādājām ar metilspirtu sērskābes klātienē, tad iegūto metilesteri noreducējām ar  $\text{LiAlH}_4$  līdz attiecīgajam spirtam, kuru, savukārt, nooksidējām līdz aldehīdam **128** ar Dessa-Martina perjodināna palīdzību. Aldehīdu **128**, apstrādājot ar hidroksilamīnu, pārvērtām par oksīmu **129**, ko, nooksidējot ar NCS, ieguvām *N*-hidroksiimidoilhlorīdu **130**. Savienojumu **130** bijām plānojuši izmantot vara katalizētā selektīvā 3,5-izoksazolu sintēzē.<sup>106</sup> Diemžēl, alifātiskais *N*-hidroksiimidoilhlorīds **130** izrādījās nestabils un istabas temperatūrā izveidoja nitrila oksīdu, kurš saciklizējās par furoksānu **131** (AEŠH-MS). Tādēļ izoksazolu iegūšanai izmantojām metodi, saskaņā ar kuru *N*-hidroksiimidoilhlorīdu **130** izveidojām *in situ* un tam uzreiz pievienojām attiecīgu alkīnu **125** vai **126**, kurš stājās ciklopievienošanās reakcijā. Rezultātā ieguvām 3,5-aizvietoto un 3,4-aizvietoto izoksazolu maisījumu, kurā stērisku apsvērumu dēļ nepieciešamais 3,5-izoksazols **132a** vai **132b** veidojās parākumā. Nepieciešamos 3,5-izoksazolus **132a,b** tīrā veidā izdalījām ar hromatogrāfijas palīdzību.

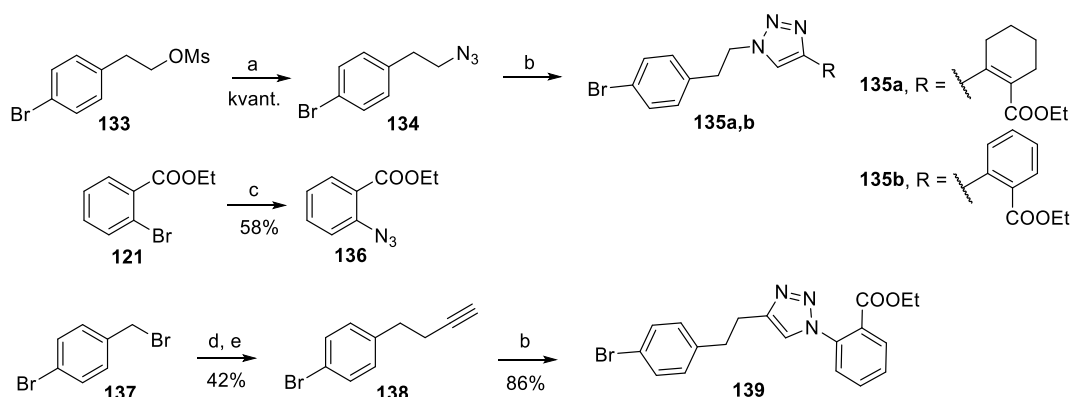




#### 4.11. attēls. Izoksazolu **132a,b** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a) TMSA,  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$ , CuI, TEA, THF, 25–60 °C, 2–3 h; (b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, rt, 1 h; (c) TBAF, THF, rt, 0 °C, 30 min; (d) k.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH, rt, 16 h; (e)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 0 °C, 30 min; (f) Dessa-Martina reaģents, DCM, rt, 1 h; (g)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ , TEA, DCM, rt, 2 h; (h) NCS, DMF, 60 °C, 1 h; (i) **125** vai **126**, TEA, DMF, rt, 1 h, 43–51 %

Ērti 1,2,3-triazolu iegūšanas būvbloki ir azīdi un alkīni. Mums nepieciešamo azīdu **134** ieguvām no mezilāta **133** nukleofilās aizvietošanas reakcijā ar  $\text{NaN}_3$ . Savukārt, 2-azidobenzoskābes etilesteri (**136**) sintezējām no bromīda **121** un  $\text{NaN}_3$  CuI/trans-*N,N*-dimetilcikloheksān-1,2-diamīna katalizētā reakcijā.<sup>107</sup> Alkīnu saturošu būvbloku **138** ieguvām, izmantojot literatūrā aprakstītu metodi – no trimetilsililpropīna ģenerēta litija acetilēnīda reakcijā ar benzilbromīdu **137** un sekojošu TMS aizsarggrupas nošķelšanu no iegūtā pievienošanās produkta.<sup>108</sup> Selektīvai 1,4-aizvietoto 1,2,3-triazolu iegūšanai izmantojām vara (I) katalizētu alkīnu-azīdu 1,3-dipolāru ciklopievienošanās reakciju,<sup>106</sup> un ar šo metodi, izmantojot attiecīgas alkīnu **125**, **126** un **138**, un azīdu **134** un **135** kombinācijas, ieguvām triazolus **135a,b** un **139** (4.12. att.).

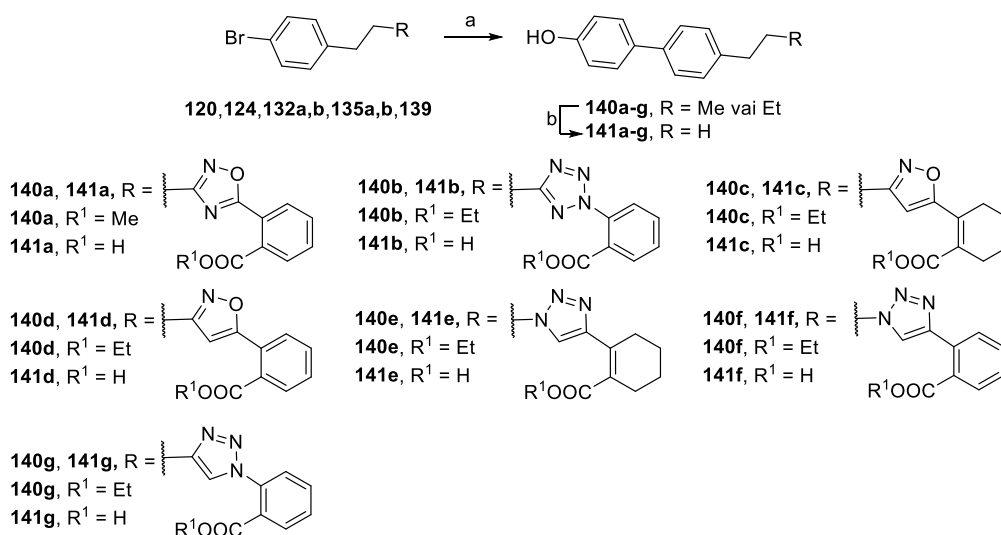


#### 4.12. attēls. Triazolu **135a,b** un **139** iegūšana

Reaģenti un apstākļi: (a)  $\text{NaN}_3$ , DMF, rt, 17 h; (b) attiecīgais alkīns **125** vai **126**, vai azīds **136**,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , nātrijs askorbāts, 40 °C, 2–3 h, 66–86 %; (c)  $\text{NaN}_3$ , CuI, nātrijs askorbāts, trans-*N,N*-dimetilcikloheksān-1,2-diamīns, EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 100 °C, 7 h; (d) 1-trimetilsili-1-propīns, *n*BuLi, THF, -78 °C, 10 min, tad rt, 15 h; (e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, rt, 2 h

Augstāk aprakstītos iegūtos bromīdus **120**, **124**, **132a,b**, **135a,b** un **139** iesaistījām Suzuki reakcijā ar 4-hidroksifenilborskābi (4.13. att.). Tā kā savienojumi **140a-g** vairs nesaturēja

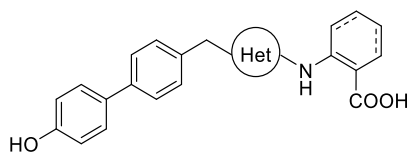
amīda saiti kā iepriekšējās nodaļās aprakstītie mērķsavienojumi, bāziskās hidrolīzes reakcijas iznākumi uzlabojās (52–88 %, vidēji 69 %), salīdzinot, piemēram, ar bifenilsistēmu saturošo savienojumu **78a-f** hidrolīzes reakcijas iznākumiem (36–62 %, vidēji 48 %). No minētā var secināt, ka amīda saites aizvietošana ar heterociklu uzlabo mērķsavienojumu hidrolītisko stabilitāti.



#### 4.13. attēls. Heterociklus saturošo HCA2 ligandu analoģu **141a-g** iegūšana

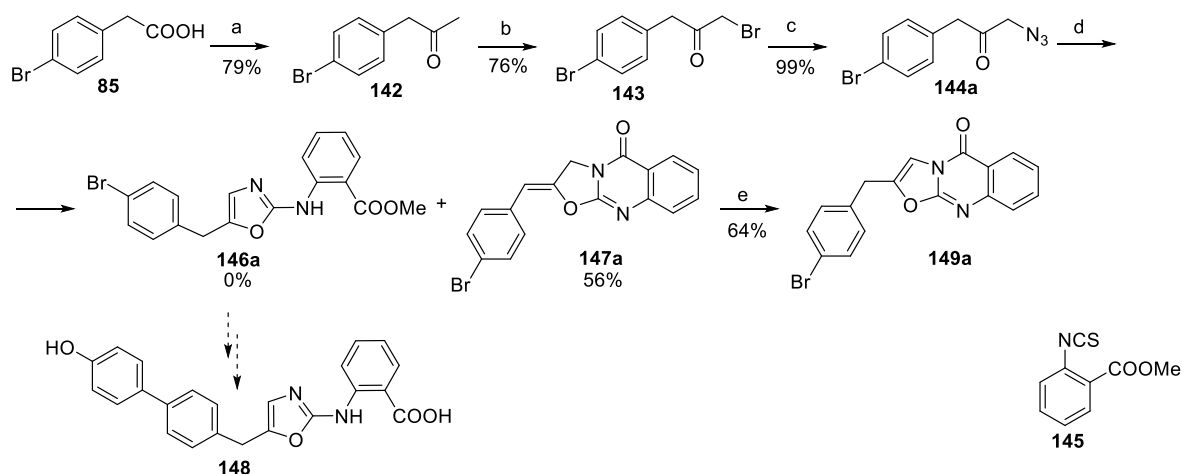
Reaģenti un apstākļi: (a) 4-hidroksifenilborskābe, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioksāns, H<sub>2</sub>O, 80 °C, 18 h, 48–78%; (b) 2 N NaOH, THF, EtOH, rt, 5–18 h, 52–88 %

Amīda grupas iespējamais bioizostērs varētu būt arī heterocikliskais amīns ar struktūru, kura ir redzama 4.14. attēlā. Amīda karbonilgrupu un daļu no linkera aizvieto heterocikls, bet amīns paliek, nodrošinot ūdeņraža saiti ar karboksilgrupu. Veicot literatūras izpēti, konstatējām, ka līdzīgi savienojumi, kur heterocikls ir oksazols, izoksazols vai oksadiazols, nav aprakstīti.



#### 4.14. attēls. Heterociklisku amīnu saturošs HCA2 liganda analoģs

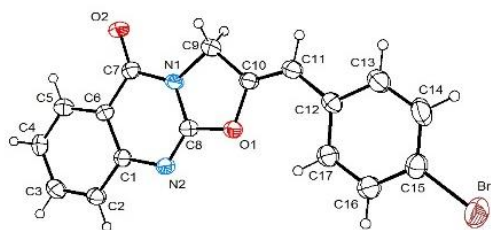
Azidoketonu un izotiocianātu reakcija fosfīnu klātienē ir metode, ar kuras palīdzību parasti iegūst 2-aminooksazolus. Reakcijā vispirms veidojas iminofosforāns, kurš reaģē ar izotiocianātu un veido β-ketokarbodiimīdu. β-Ketokarbodiimīds savukārt pārgrupējas par aminooksazolu.<sup>109</sup> Mūsu ieplānotā 2-aminooksazola atvasinājuma **148** sintēzei nepieciešamo azidoketonu **144a** ieguvām 3 stadijās no bromfeniletikskābes **85**. Vispirms Deikina-Vesta sintēzē savienojumu **85** pārvērtām par β-arilketonu **142**<sup>110</sup>, no kura tālākā bromēšanas reakcijā ieguvām bromketonu **143**.<sup>111</sup> Nomainot ketonā broma atomu ar NaN<sub>3</sub> palīdzību pret azidogrupu, ieguvām azidoketonu **144a** (4.15. att.).



#### 4.15. attēls. 2-Aminooxazola **148** iegūšana

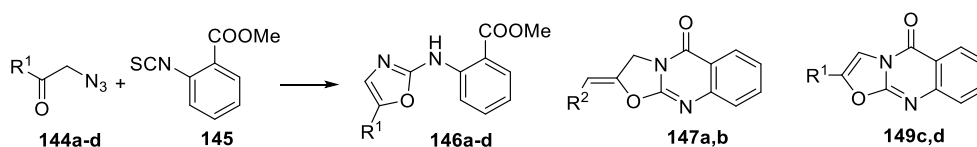
Reaģenti un apstākļi: (a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , *N*-metilimidazols, rt, 16 h; (b) *i*  $\text{Br}_2$ , 48%  $\text{HBr}$ ,  $\text{AcOH}$ , rt, 5 h; *ii* acetons, rt, 16 h; (c)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , rt, 2 h; (d) **145**,  $\text{PPh}_3$ , dioksāns, 80 °C, 2 h; (e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dioksāns, 80 °C, 7 d

Konstatējām, ka azīda **144a** un izotiocianāta **145** reakcijā trifenilfosfīna klātienē pēc *Dhar* protokola<sup>112</sup> izveidojās triciklisks metanola eliminēšanās produkts ar eksociklisku *Z*-divkāršo saiti **147a**, kura struktūra tika pierādīta, izmantojot rentgenstruktūranalīzi (4.16. att.). Interesanti, ka savienojuma **147a** *E*-izomēra klātbūtne reakcijas maisījumā netika konstatēta. Veicot reakciju 0 °C vai istabas temperatūrā, kā arī nomainot trifenilfosfīnu pret aktīvāko tri-*n*-butilfosfīnu, savienojuma **147a** iznākumi samazinājās, bet vēlamā aminooxazola **146a** klātbūtni reakcijas maisījumā novērojām tikai AEŠH-MS analīzē. Ilgstoši sildot savienojumu **147a**  $\text{K}_2\text{CO}_3$  klātienē, tas pārvērtās par endociklisku dubultsaiti saturošu oksazolohinozalinonu **149a** (93 % konversija 7 dienās).



4.16. attēls. Savienojuma **147a** rentgenstruktūra

Literatūrā nav aprakstīti tricikliskā savienojuma **147a** analogi, bet ir zināms, ka piemēram, iegūstot 2-arilaminooxazolus pallādijs katalizētā C-N saites veidošanas reakcijā starp 2-aminooxazolu un 2-hlorbenzoksābes metilesteri, veidojas līdzīgs triciklisks kondensācijas produkts.<sup>113</sup> Mēs veicām vairāku  $\beta$ -azidoketonu **144a-d** reakcijas ar izotiocianātu **145** (4.17. att., 4.1. tabula) un noskaidrojām, ka tricikliskais produkts **147** ar eksociklisko dubultsaiti veidojās tikai gadījumā, kad izejvielā **144**  $\text{R}^1$  ir benzil aizvietotājs (1. un 2. rinda), bez tam nelielos daudzumos reakcijā veidojās arī nepieciešamais oksazols **146**. No  $\beta$ -azidoketoniem, kur  $\text{R}^1$  ir Me (**144c**) vai  $\text{CH}_2\text{COOEt}$  (**144d**), ieguvām tikai attiecīgos aminooxazolus **146c,d** (3. un 4. rinda). 4.18. attēlā ir parādīts iespējamais savienojuma **147** veidošanās mehānisms.  $\beta$ -Ketokarbodiimīda **B** ketogrupai abās pusēs ir protoni, un, ja notiek protona atraušana no benzil tipa oglekļa atoma, veidojas produkts ar garāku konjugēto sistēmu, kā arī kļūst iespējama metanola eliminēšanās, kas varētu būt procesa virzošais spēks.



4.17. attēls. Azīdu un izotiocianātu reakcijas izpēte

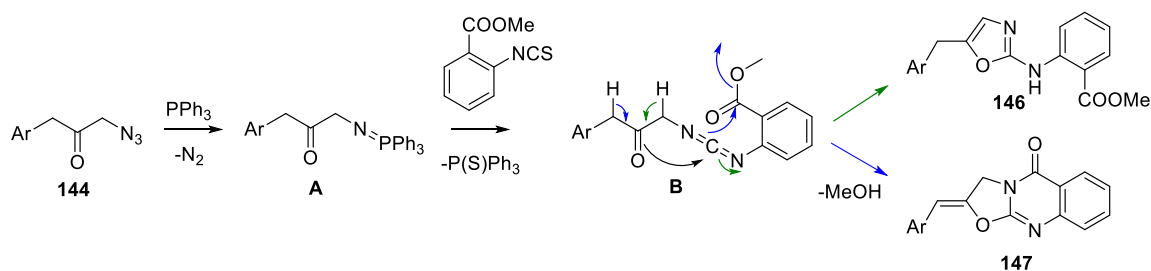
4.1. tabula

Azīdu **144a-d** un izotiocianāta **145** reakcijas izpēte

N.p.k.	Izejviela	R <sup>1</sup>	Metode	Produkts	Iznākums, %
1.	<b>144a</b>		PPh <sub>3</sub> , dioksāns, 80 °C, 2 h	<b>146a</b> <sup>a</sup> <b>147a</b> (R <sup>2</sup> = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	— 56
2.	<b>144b</b>		PPh <sub>3</sub> , dioksāns, 80 °C, 2 h	<b>146b</b> <b>147b</b> (R <sup>2</sup> = 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	17 41
3.	<b>144c</b>	-Me	PPh <sub>3</sub> , dioksāns, 80 °C, 2 h	<b>146c</b>	53
4.	<b>144d</b>	-CH <sub>2</sub> COOEt	PPh <sub>3</sub> , dioksāns, 80 °C, 2 h	<b>146d</b>	44
5.	<b>144c</b>	-Me	PPh <sub>3</sub> , dioksāns, 80 °C, 2 h; tad K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 80 °C, 1 h	<b>149c</b>	76
6.	<b>144d</b>	-CH <sub>2</sub> COOEt	PPh <sub>3</sub> , dioksāns, 80 °C, 2 h; tad K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 80 °C, 1 h	<b>149d</b>	40

a **146a** ir novērots AESH-MS analizē (~5 %)

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> klātienē ir iespējams veikt aminooksazolu ciklokondensāciju un iegūt oksazolohinozalinonus. Veicot aminooksazolu sintēzi ar tai sekojošu ciklizāciju viena poda reakcijā, azidoketonu **144c,d** reakcijā ar izotiocianātu **145** ieguvām produktus **149c,d** (5. un 6. rinda). Secinājām, ka izmantojot 4.15. attēlā redzamo shēmu, mērķsavienojuma **148** sintēze varētu būt problemātiska, ja ciklokondensācijas reakcija bāziskajā vidē struktūrai **146a** notiktu ātrāk kā Suzuki reakcija vai tālākā hidrolīze.



4.18. attēls. Iespējamais savienojumu **147** veidošanās mehānisms

Secinājām, ka fenilgrupas *o*-pozīcijā esošais esteris nav stabils kombinācijā ar *N*-fenil-2-amino-1,3-oksazolu un bāzisku vidi. Iespējams, ka šāda veida struktūras varētu būt nestabilas arī fizioloģiskā vidē, tāpēc tālākus pētījumus par šādu savienojumu iegūšanu neturpinājām.

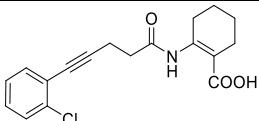
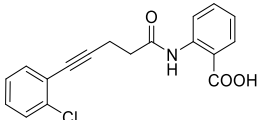
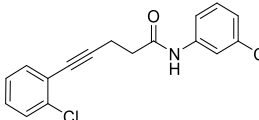
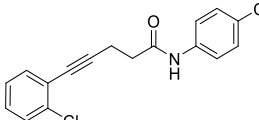
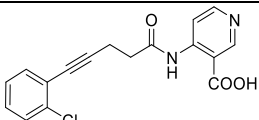
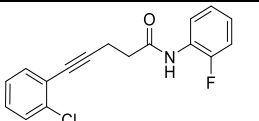
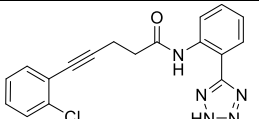
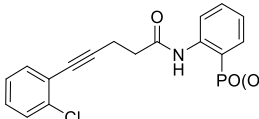
## 4.2. Struktūras-aktivitātes likumsakarības

Ir zināms, ka HCA2 ligandos cikloheksēnkarbonskābi var aizvietot ar antranilskābi, kas parasti gan nedaudz samazina aktivitāti, kaut arī dažos gadījumos aktivitātes izmaiņas ir nenozīmīgas. Līdz šim visi mūsu aprakstītie HCA2 ligandi satur cikloheksēnkarbonskābi, taču

to ir relatīvi grūtāk ķīmiski modificēt nekā antranilskābi. Tāpēc lielākā daļā potenciālo ligandu karbonskābes daļas un amīda grupas modificēšanas eksperimentu mēs izvēlējāmies sintezēt mērķsavienojumus, kuros cikloheksēnkarbonskābes daļas vietā ir antranilskābe. Iegūto savienojumu aktivitāšu novērtēšanai mēs sintezējām arī cikloheksēnkarbonskābes atvasinājuma **73d** antranilskābes analogu **100a**. Antranilskābes atvasinājuma **100a** aktivitāte gan samazinājās 15 reizes ( $EC_{50}$  2,84  $\mu$ M, 4.2. tabula, 2. rinda) un afinitāte 4 reizes, tomēr šo savienojumu ir ērti izmantot kā references vielu aktivitātes salīdzināšanai, veicot tālāku struktūras modificēšanu.

4.2. tabula

HCA2 ligandu karbonskābju daļas modifikāciju bioloģiskās aktivitātes dati

N.p.k.	Savienojums	Struktūra	cAMP $EC_{50} \pm SD, \mu M^a$	RLB $IC_{50} \pm SD, \mu M^a$
1.	<b>73d</b>		0,19 $\pm$ 0,08	0,056 $\pm$ 0,017
2.	<b>100a</b>		2,84 $\pm$ 1,24	0,23 $\pm$ 0,04
3.	<b>100b</b>		NA	
4.	<b>100c</b>		NA	
5.	<b>100d</b>		32,7 $\pm$ 15,5	
6.	<b>100e</b>		NA	
7.	<b>100f</b>		25,9 $\pm$ 9,3	16,4 $\pm$ 5,5
8.	<b>100g</b>		3,40 $\pm$ 4,50	

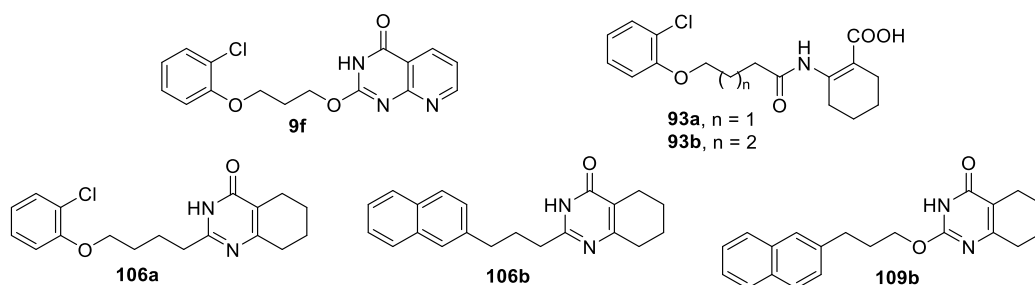
a aprēķināts no vismaz 3 eksperimentiem  
NA – nav aktīva 50  $\mu$ M koncentrācijā

Mēs ieguvām savienojuma **100a** analogus **100b,c**, kuros ir nomainīta karbonskābes pozīcija bednzola gredzenā. Noskaidrojām, ka savienojumiem **100b,c**, kuros karbonskābes grupa atrodas attiecīgi meta un para pozīcijā pret acilamīda grupu, nav HCA2 aktivēšanas īpašību. Aizvietojojot savienojuma **100a** orto karbonskābes grupu ar fluora atomu, kura

elektronegativitātes dēļ tas arī varētu uzvesties kā ūdeņraža saites akceptors, ieguvām savienojumu **100e**, kurš arī nav aktīvs.

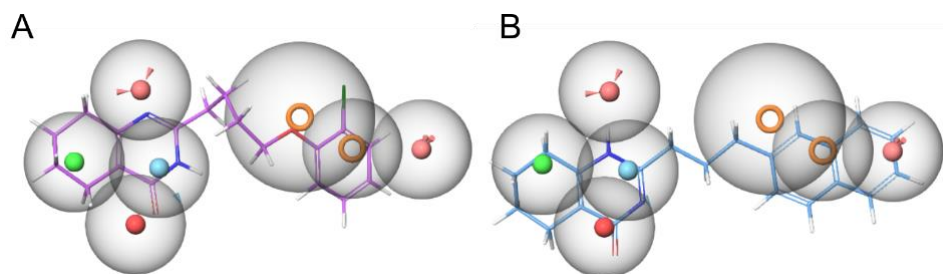
Nikotīnskābe ir plaši zināms HCA2 ligands, tāpēc mēs ieguvām HCA2 liganda **100a** analogu **100d**, kurā antranilskābe ir nomainīta pret nikotīnskābi, taču šī modifikācija izrādījās neveiksmīga, jo savienojuma aktivitātes samazinājās 12 reizes (4.2. tabula, 5. rinda).

Tālāk mēs ieguvām savienojuma **100a** analogus, kuros karbonskābe ir aizvietota ar to iespējamiem bioizostēriem – tetrazolu **100f** un fosforskābi **100g**. Tetrazolu saturoša savienojuma **100f** aktivitāte samazinājās 9 reizes. Fosfonāta **100g** modifikācija izrādījās veiksmīgāka, jo iegūtā savienojuma  $EC_{50}$  ir  $3,40\ \mu\text{M}$ , un tā ir salīdzināma ar references savienojuma aktivitāti. Gan tetrazola grupa, gan fosforskābes grupa ir telpiski lielākas par karbonskābi, un jauno savienojumu virsmas laukumi ir praktiski vienādi. Tetrazols ir plakans un farmakoforajā modelī iespiežas izslēgtajā telpā. Savukārt, fosforskābe nav plakana un datormodelēšanā tā atdarina karbonskābes grupu un atbilst izstrādātajam farmakoforajam modelim.



4.19. att. Tetrahidrohinazolīn-4(3*H*)-onu saturošie HCA2 ligandu analogi

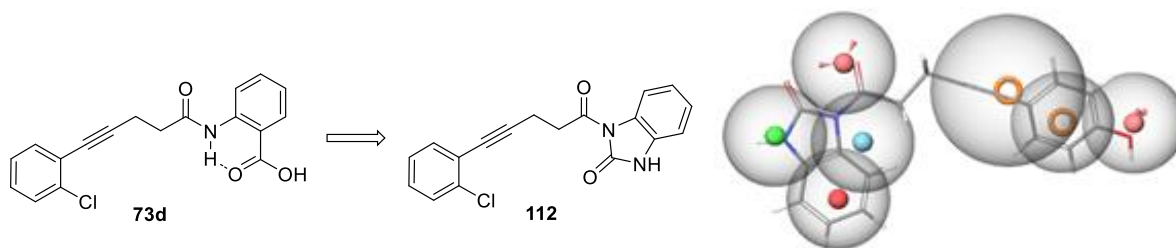
Uz struktūru **9f**, **93a,b** pamata mēs ieguvām tetrahidrohinazolīn-4(3*H*)-onu saturošu savienojumu sēriju (4.19. att.). Ņemot vērā piridopirimidonu atbilstību cikloheksēnkarbonskābi saturošo HCA2 ligandu farmakoforajam modelim, mēs pieņemām, ka tetrahidrohinazolīn-4(3*H*)-ons varētu būt cikloheksēnkarbonskābes bioizostērs. Šajā gadījumā liganda hidrofobajā daļā ir *o*-hlorobenzols (**106a**) vai naftalīns (**106b**, **109b**). Diemžēl, neviens no sintezētajiem savienojumiem neuzrāda HCA2 aktivēšanas efektu. Datormodelēšanā savienojumi **106a** un **106b** atbilst modelim, bet abām struktūrām trūkst ūdeņraža saites akceptora farmakoforā elementa karbonskābes daļā un hidrofobā daļā (4.20. att.).



4.20. attēls. Savienojumu **106a** un **106b** atbilstība farmakoforajam modelim  
A – **106a**; B – **106b**

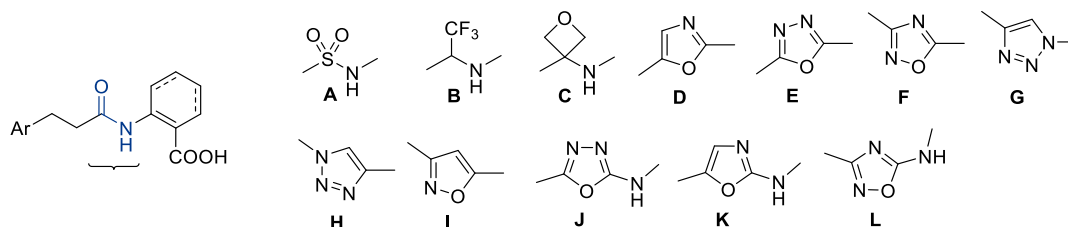
Iepriekš apskatītajā piridopirimidona **9a** dokinga HCA2 modelī savienojuma karbonilgrupa mijiedarbojas ar Ser178, bet antranilāta **1** modelī saistību ar Ser178 veido amīda grupas karbonilgrupa. Savukārt, saistību ar Arg111 veido piridopirimidona slāpekļa atomi, bet antranilātam **1** – karboksilāta grupa (1.2. att., 13. lpp).<sup>34,62</sup> Mūsu izveidotajā farmakoforajā modelī tetrahidrohinazolīn-4(3*H*)-ons ir apgriezts otrādi, jo negatīvi lādētā elementa jeb karboksilāta vietā atrodas tetrahidrohinazolinona karbonilgrupa. Pilnīgs aktivitātes zudums norāda, ka tetrahidrohinazolīn-4(3*H*)-ons nav cikloheksēnkarbonskābes bioizostērs, kā arī to, ka piridopirimidonu nevar aizvietot ar tetrahidrohinazolīn-4(3*H*)-onu.

Zināms, ka antranilskābju atvasinājumu iekšmolekulāro ūdeņraža saiti ir iespējams aizvietot ar urīnvielu saturošu ciklu.<sup>114,115</sup> Mēs ieguvām liganda **73d** analogu benzoimidazolona atvasinājumu **112**, kurš izrādījās neaktīvs. Kaut arī struktūra **112** ir neliela un labi iederas liganda farmakoforajā modelī, tomēr negatīvi lādētā karbonskābes elementa vietā struktūrai **112** atrodas aromātiskais cikls un izveidotajam mērķsavienojumam trūkst elektronu donora elementa (4.21. att.).



4.21. attēls. Benzoimidazolonu saturošs HCA2 liganda **73d** analogs **112**

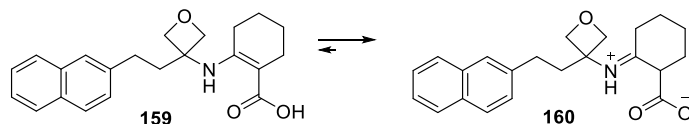
Iegūto savienojumu **100b,c,e**, **106a,b**, **109b** un **112** bioloģiskās aktivitātes trūkums norāda uz karbonskābes grupas nepieciešamību 2-pozīcijā, ka tas ir, piemēram, antranilskābei. Apjomīgākā tetrazola **100f** aktivitātes samazināšanās varētu norādīt uz iespējamu telpas trūkumu receptora kabatā liganda karbonskābes daļas un receptora mijiedarbības vietā. Farmakoforajā modelī šajā vietā atrodas negatīvi lādēts elements vai ūdeņraža saites akceptors. Fosforskābe **100g** un tetrazols **100f**, kuri uzrāda aktivitāti uz HCA2, bioloģiskajās vidēs var būt deprotonēti, tāpēc tie var būt negatīvi lādēti farmakofori. Secinājām, ka korektāk ir izmantot skrīninga metodi bez negatīvi lādēta elementa pielīdzināšanas akceptoram.



4.22. attēls. Iespējamie amīda grupas bioizostēri

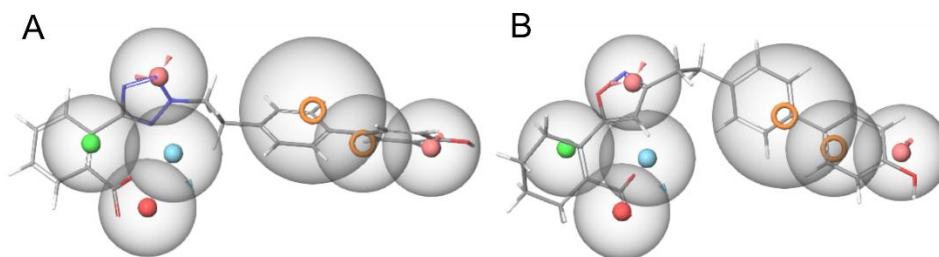
Nākamais solis HCA2 ligandu modificēšanā bija amīda saites nomaiņa uz iespējamiem bioizostēriem. Amīdu aizvieto ar sulfonamīdu, tioamīdu, trifluoretilamīnu, oksetānamīnu, dažādiem heterocikliem utt.<sup>116–118</sup> Mēs apsvērām dažādu savienojumu sintēzes iespējas (4.22. att.). Vispirms mēs novērtējām HCA2 ligandu **18a** un **79c** analogus ar iespējamām bioizostērām grupām A–L amīda saites vietā, izmantojot datormodelēšanu. Izveidojot

iespējamo struktūru konformērus, noskaidrojām, ka cikloheksēnkarbonskābi saturošie trifluoretilamīna B un oksetāna C atvasinājumi pie  $\text{pH } 7,0 \pm 0,5$  ir betaīni, piemēru var redzēt 4.23. attēlā. Šāda veida savienojumi ir  $\beta$ -aminoskābes, betaīna formā parādās hirālais centrs, līdz ar to līdzīgu savienojumu sintēzes iespējas mēs neapsvērām.



4.23. attēls. Oksetānamīnu saturoša savienojuma betaīns

Skrīningā, izmantojot metodi bez izslēgtām telpām, visām struktūrām ir atrastas konformācijas, kuras atbilst farmakoforajam modelim, bet tikai sulfonamīds A, aminooksadiazoli J, L un aminooksazols K atveido amīda grupas abus farmakoforos elementus, pārējām grupām trūkst ūdeņraža saites donorā elementa. Oksadiazolu E un F, triazolu G un H un izoksazola I atvasinājumiem heterocikls aprēķinātos modeļos uzvedās kā ūdeņraža saites akceptors. Savienojumu **141b,c** konformēru atbilstība farmakoforajam modelim ir parādīta 4.24. attēlā, un šo struktūru novietojums ir līdzīgs augstās afinitātes HCA2 liganda **79c** konformācijai (3.16. att.)



4.24. attēls. Savienojumu **141b,c** atbilstība farmakoforajam modelim  
A – **141b**; B – **141c**

Visi 4.22. attēlā uzzīmētie amīda saites iespējamie bioizostēri ir telpiski lielāki par amīda funkciju, tāpēc, iespējams, sakrīt ar izslēgtām telpām un neatbilst farmakoforajam modelim. Bet nav zināms, cik liela telpa receptorā ir pieejama ligandam vietā, kur atrodas amīda saite. Diemžēl, mums nav izdevies iegūt sulfonamīdu vai heterociklisku amīnu saturošus savienojumus. Neviens no sintezētajiem heterociklus saturošajiem savienojumiem **141a-g** (4.13. att. 66. lpp) neuzrādīja HCA2 aktivēšanas īpašības. Pēc iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka amīda saite HCA2 ligandos kalpo ne tikai kā struktūras savienošanas fragments, bet tā piedalās mijiedarbībā ar receptoru. Salīdzinot jaunās, heterociklus saturošās struktūras ar savienojuma **79c** struktūru un farmakoforo modeli, redzams, ka aktivitātes trūkuma iespējamie iemesli varētu būt arī jauno struktūru kopējais garums, heterocikla telpiskais izmērs un farmakoforā donora elementa trūkums.



## 5. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

### 5.1. Vispārējās metodes

$^1\text{H}$ -KMR un  $^{13}\text{C}$ -KMR spektri ir uzņemti ar VARIAN 400 MHz vai BRUKER 300 MHz spektrometriem, references signāls – šķīdinātājs ( $\text{CDCl}_3$  7,26 ppm,  $\text{DMSO-}d_6$  2,50 ppm). AEŠH-MS analīzes veiktas ar Waters Acquity AEŠH iekārtu, kolonna Acquity UPLC BEH C18 (1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1  $\times$  50 mm), kustīgā fāze 10–95 % MeCN gradients 0,01 %  $\text{HCOOH}$  šķīdumā. GH-MS uzņemti, izmantojot Agilent 5975C sērijas gāzu hromatogrāfu, kolonna Agilent Technologies (30 m  $\times$  0,250 mm). Elementanalīze veikta ar Carlo Erba EA 1108 iekārtu. Infrasarkanie spektri uzņemti ar Shimadzu FTIR IR Prestige-21 spektrometru. AIMS uzņemti ar Q-TOF Micro augstas izšķirtspējas masspektrometru.

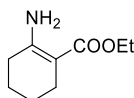
Plānslāņa hromatogrāfijai lietotas Silica gel F254 (Merck) sorbenta plāksnes. Produktu detektēšanai izmantota UV (254 un 366 nm) lampa vai  $\text{KMnO}_4$  šķīdums. Kolonnu hromatogrāfijai izmantots silikagels Silicagel 60 0,035–0,070 mm (Merck) vai Biotage SNAP kolonnas. Apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfijā izmantots Biotage Isolera One šķīdumu hromatogrāfs ar kolonnu KP-C18-SH. Rentgenstruktūranalīze veikta ar Nonius KappaCCD difraktometru.

Reāģenti iegādāti no Acros, AlfaAesar, Apollo Scientific, Enamine, Fluorochem un TCI Europe izplatītājiem. Sausie šķīdinātāji pagatavoti, izmantojot MB-SPS MBraun šķīdinātāju attīrīšanas iekārtu ar  $\text{Al}_2\text{O}_3$  žāvēšanas kolonnām.

Literatūrā aprakstītajiem savienojumiem ir dotas atsauces uz literatūru un uzrādīti tikai to  $^1\text{H}$ -KMR spektri.

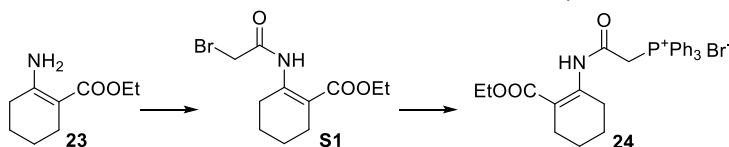
### 5.2. Eksperimentu apraksti

#### 2-Amino-cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (**23**)<sup>119</sup>



2-Okso-cikloheksān-1-karbonskābes etilestera (**22**) (4,0 ml, 25,0 mmol) šķīdumam MeOH (40 ml) pievieno amonija acetātu (4,81 g, 62,5 mmol) un maisa istabas temperatūrā 18 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atšķaida ar EtOAc (30 ml), mazgā ar ūdeni divas reizes, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu apstrādā ar petrolēteri (3 ml), nogulsnes nofiltrē, mazgā ar petrolēteri un žāvē. Iegūst 3,02 g (71 %) produkta **23**.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.00 (b s, 2H), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.27 – 2.08 (m, 4H), 1.76 – 1.53 (m, 4H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

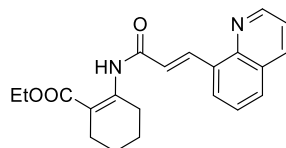
#### (2-((2-Etoksikarbonil)cikloheks-1-ēn-1-il)amino)-2-oksoetil)trifenilfosfonija bromīds (**24**)



2-(2-Bromacetamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (**S1**). 2-Amino-cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilestera (**23**) (3,33 g, 19,7 mmol) un piridīna (2,33 g, 29,5 mmol)

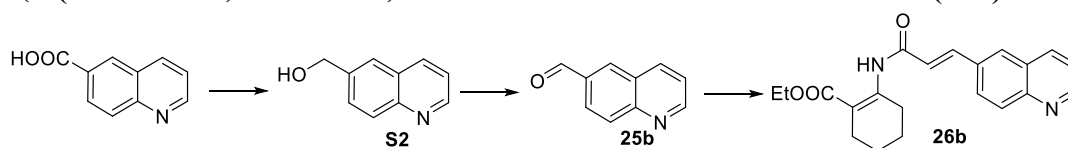
šķīdumam THF (50 ml) 1 stundas laikā -5 °C temperatūrā pievieno 2-bromoacetil bromīdu (3,93 g, 19,5 mmol) un maisa 45 min. Reakcijas maisījumu atšķaida ar EtOAc (50 ml) un pies. NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), ūdens slāni ekstrahē ar EtOAc trīs reizes. Organiskus slāņus apvieno, mazgā secīgi ar pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu, ūdeni, pies. NaCl šķīdumu un žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tad ietvaicē. Atlikumu izšķīdina EtOAc (50 ml), nogulsnes nofiltrē un filtrātu ietvaicē. Iegūst 5,00 g (88 %) produkta **S1**. Brūna eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.08 (s, 1H). 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.90 – 2.96 (m, 2H), 2.30 – 2.36 (m, 2H), 1.55 – 1.68 (m, 4H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), GH-MS *m/z*: 289.0 M<sup>+</sup>. (2-((2-Etoksikarbonil)cikloheks-1-ēn-1-il)amino)-2-oksoetil)trifenilfosfonija bromīds (**24**). Bromīda **S1** (4,99 g, 17,2 mmol) un trifenilfosfina (4,52 g, 17,2 mmol) šķīdumu benzolā (35 ml) vāra 3 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē līdz istabas temperatūrai, izveidojušās nogulsnes nofiltrē un žāvē virs P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> vakuumā. Iegūst 8,20 g (86 %) produkta **24**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.09 (s, 1H). 7.82 – 7.91 (m, 6H), 7.71 – 7.78 (m, 3H), 7.60 – 7.68 (m, 6H), 5.44 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.39 – 2.46 (m, 2H), 2.25 – 2.31 (m, 2H), 1.49 – 1.57 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.4, 161.0 (d, *J*<sub>CP</sub> = 4.2 Hz), 143.9, 134.8 (d, *J*<sub>CP</sub> = 2.9 Hz), 134.1 (d, *J*<sub>CP</sub> = 10.5 Hz), 130.1 (d, *J*<sub>CP</sub> = 13.1 Hz), 118.5 (d, *J*<sub>CP</sub> = 89.0 Hz), 114.1, 60.4, 34.8 (d, *J*<sub>CP</sub> = 59.3 Hz), 28.8, 24.9, 21.6, 21.5. 142. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 473.2 [M-Br]<sup>-</sup>. Elementanalīze: aprēķināts C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>3</sub>P: C 63.05, H 5.66, N 2.54; atrasts: C 62.90, H 6.01, N 2.27.

#### (E)-2-(3-(Hinolīn-8-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**26a**)



Fosfonija sāls **24** (0,60 g, 1,09 mmol) šķīdumam DMSO (5 ml) pievieno *t*BuOK (0,12 g, 1,07 mmol) un maisa 5 min., tad maisījumam pievieno hinolīn-8-karbaldehīdu (**25a**) (0,15 g, 0,95 mmol) un maisa istabas temperatūrā 1,5 stundu. Reakcijas maisījumu atšķaida ar ūdeni un ekstrahē ar EtOAc, ekstraktu mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:4-1:3). Iegūst 0,23 g (69 %) produkta **26a**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.95 (s, 1H), 8.98 (dd, *J* = 1.8, 4.2 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.98 (ddd, *J* = 0.5, 1.3, 7.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.2, 8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.10 – 3.15 (m, 2H), 2.33 – 2.38 (m, 2H), 1.58 – 1.71 (m, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2, 164.5, 152.9, 150.3, 146.5, 138.9, 136.3, 133.6, 129.8, 128.6, 128.3, 126.3, 125.1, 121.6, 104.9, 60.4, 28.9, 24.5, 22.1, 21.9, 14.4. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 351.3 [M+H]<sup>+</sup>.

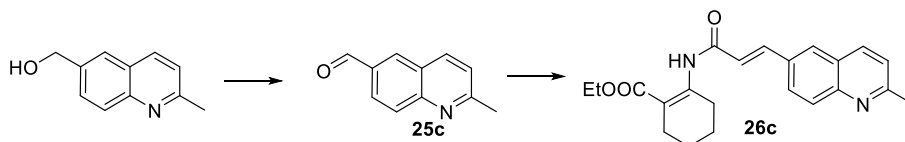
#### (E)-2-(3-(Hinolīn-6-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**26b**)



Hinolīn-6-il-metanolis (**S2**).<sup>82</sup> Hinolīn-6-karbonskābes (0,45 g, 2,60 mmol) šķīdumu THF (6 ml) piepilina 10 min. laikā LiAlH<sub>4</sub> (0,30 g, 7,89 mmol) suspensijai THF (15 ml) argona atmosfērā, dzesējot ledus vannā, un maisa istabas temperatūrā 2 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē ledus vannā, atšķaida ar THF un piepilina 10 % NaOH līdz vairs neizdalās gāze, tad

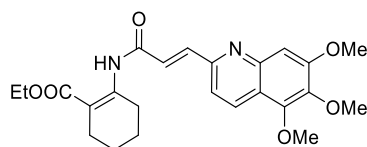
maisa 30 min., maisījumu nofiltrē caur celītu un filtrātu ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 25-100 %), iegūst 0,36 g (72 %) produkta **S2**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.89 (dd,  $J = 4.2, 1.4$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 2H), 8.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.3, 4.2$  Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.28 (s, 1H). *Hinolīn-6-il-karbaldehīds (25b)*.<sup>82</sup> Spirta **S2** (0,35 g, 2,20 mmol) šķīdumam DCM (4 ml), dzesējot ledus vannā piepilina Dessa-Martina perjodināna 15 % šķīdumu DCM (5,7 ml, 2,20 mmol) un maisa 1 stundu istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu atšķaida ar DCM, pievieno 10 %  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  šķīdumu (10 ml) un maisa 10 min., tad organisko slāni atdala, mazgā ar pies.  $\text{NaHCO}_3$  šķīdumu, pies.  $\text{NaCl}$  šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:2-1:1), iegūst 0,20 g (57 %) produkta **25b**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.21 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 9.06 (dd,  $J = 4.2, 1.7$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.34 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 8.25 – 8.22 (dd,  $J = 8.7, 0.5$  Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.3, 4.2$  Hz, 1H). (*E*)-2-(3-(*Hinolīn-6-il*)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**26b**). **26b** iegūst no aldehīda **25b** (0,19 g, 1,20 mmol), fosfonija sāls **24** (0,80 g, 1,45 mmol) un *t*BuOK (0,16 g, 1,43 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,29 g (68 %) produkta **26b**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.00 (s, 1H), 8.91 (dd,  $J = 1.6, 4.3$  Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J = 1.6, 8.3$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 1.9, 9.3$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 4.3, 8.3$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.08 – 3.13 (m, 2H), 2.33 – 2.39 (m, 2H), 1.59 – 1.71 (m, 4H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 351.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(E)-2-(3-(2-Metilhinolīn-6-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (26c)**



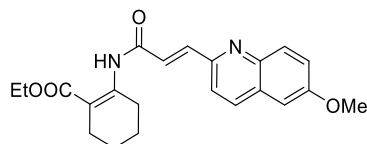
(2-Metilhinolīn-6-il)karbaldehīds (**25c**).<sup>120</sup> (2-Metilhinolīn-6-il)metanola (0,25 g, 1,44 mmol) šķīdumam DCM (2 ml) un THF (1 ml) maisījumā, dzesējot ledus vannā, piepilina Dessa-Martin perjodināna 15 % šķīdumu DCM (4,8 ml, 1,88 mmol) un maisa 30 min. istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu atšķaida ar DCM, maisa 10 min. ar 10 %  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  šķīdumu (10 ml), tad organisko slāni atdala, mazgā ar pies.  $\text{NaCl}$  šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:1), iegūst 0,20 g (80 %) produkta **25c**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.18 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 8.7, 0.6$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.80 (s, 3H). (*E*)-2-(3-(2-Metilhinolīn-6-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**26c**). **26c** iegūst no aldehīda **25c** (0,15 g, 0,88 mmol), fosfonija sāls **24** (0,56 g, 1,01 mmol) un *t*BuOK (0,11 g, 0,90 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,22 g (69 %) produkta **26c**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.99 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 2.0, 9.0$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.08 – 3.13 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.33 – 2.39 (m, 2H), 1.59 – 1.72 (m, 4H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 164.0, 160.2, 152.7, 148.7, 141.7, 136.6, 132.2, 129.5, 128.8, 127.8, 126.6, 123.1, 122.8, 105.3, 60.5, 28.8, 25.6, 24.5, 22.1, 21.9, 14.4. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 365.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(E)-2-(3-(5,6,7-Trimetoksihinolīn-2-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (26d)**



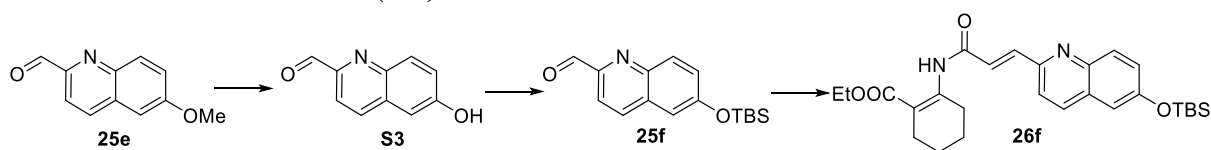
**26d** iegūst no aldehīda **25d** (0,10 g, 0,40 mmol), fosfonija sāls **24** (0,27 g, 0,48 mmol) un *t*BuOK (54 mg, 0,48 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 58 mg (33 %) produkta **26d**, dzeltena cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.01 (s, 1H) 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.09 – 3.14 (m, 2H), 2.33 – 2.39 (m, 2H), 1.58 – 1.71 (m, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2, 163.8, 156.5, 152.7, 152.5, 146.8, 146.2, 141.8, 141.5, 131.0, 127.1, 119.5, 119.2, 105.5, 104.5, 61.7, 61.4, 60.5, 56.3, 28.8, 24.5, 22.0, 21.8, 14.4. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 441.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**(E)-2-(3-(6-Metoksihinolīn-2-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (26e)**



**26e** iegūst no aldehīda **25e** (0,16 g, 0,85 mmol), fosfonija sāls **24** (0,56 g, 1,01 mmol) un *t*BuOK (0,11 g, 0,98 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,13 g (40 %) produkta **26e**, dzeltena cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.01 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 4H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 441.4 [M+H]<sup>+</sup>.

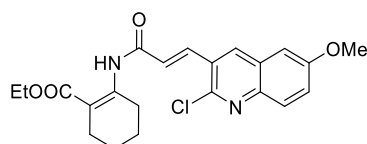
**(E)-2-(3-(6-(*tert*-Butildimetilsililoksi)hinolīn-2-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (26f)**



**6-Hidroksihinolīn-2-ilkarbaldehīds (S3).** 6-Metoksihinolīn-2-karbaldehīda (**25e**) (0,82 g, 4,38 mmol) šķīdumam DCM (15 ml) -78 °C temperatūrā argona atmosfērā piepilina 1 M BBr<sub>3</sub> šķīdumu DCM (15,3 ml, 15,3 mmol) un maisa 30 min. pie -78 °C, tad 30 min. 0 °C temperatūrā, tad istabas temperatūrā 2 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē ledus vannā, atšķaida ar DCM (25 ml) un ledus ūdeni (25 ml), tad organisko slāni atdala un ūdens slāni ekstrahē ar DCM divas reizes, organiskos slāņus apvieno, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:4-1:2). Iegūst 0,48 g (63 %) produkta **S3**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.57 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H). **6-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)hinolīn-2-karbaldehīds (25f).** <sup>121</sup> TBSCl (0,46 g, 3,05 mmol) un imidazola (0,35 g, 5,14 mmol) šķīdumu DMF (1,5 ml) pievieno 6-hidroksihinolīn-2-karbaldehīda (**S3**) (0,48, 2,56 mmol) šķīdumam DMF (3 ml) un maisa 16 stundas. Reakcijas

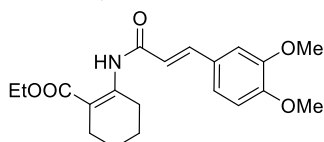
maisījumu atšķaida ar ūdeni (15 ml), ekstrahē ar EtOAc divas reizes, ekstraktu žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:5), iegūst 0,71 g (97 %) produkta **25f**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.18 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.30 (s, 6H). (*E*)-2-(3-(6-(*tert*-Butildimetilsililoksi)hinolīn-2-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**26f**). **26f** iegūst no aldehīda **25f** (0,15 g, 0,52 mmol), fosfonija sāls **24** (0,38 g, 0,68 mmol) un *t*BuOK (70 mg, 0,63 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,20 g (80 %) produkta **26f**, dzeltena cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.01 (s, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.17 – 3.07 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.74 – 1.57 (m, 4H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.27 (s, 6H). AEŠH-MS *m/z*: 481.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**(*E*)-2-(3-(2-Hloro-6-metoksihinolīn-2-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**26g**)**



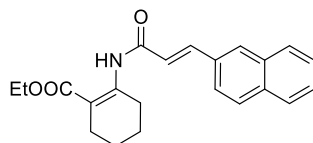
**26g** iegūst no aldehīda **25g** (0,15 g, 0,68 mmol), fosfonija sāls **24** (0,45 g, 0,81 mmol) un *t*BuOK (91 mg, 0,81 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,23 g (82 %) produkta **26g**, dzeltena cieta viela, *E:Z* izomēru attiecība 1:0,14 (KMR). <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.06 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.08 – 3.13 (m, 2H), 2.34 – 2.39 (m, 2H), 1.59 – 1.72 (m, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.4, 163.0, 158.6, 152.6, 147.8, 144.0, 137.4, 134.7, 129.9, 128.3, 127.9, 126.6, 124.3, 105.8, 105.3, 60.6, 55.8, 28.7, 24.5, 22.0, 21.8, 14.4. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 415.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(*E*)-2-(3-(3,4-Dimetoksifenil)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**26h**)**



**26h** iegūst no aldehīda **25h** (0,14 g, 0,84 mmol), fosfonija sāls **24** (0,56 g, 1,01 mmol) un *t*BuOK (0,11 g, 0,98 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,22 g (73 %) produkta **26h**, dzeltena cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.83 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.06 – 3.11 (m, 2H), 2.32 – 2.38 (m, 2H), 1.57 – 1.70 (m, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 360.3 [M+H]<sup>+</sup>.

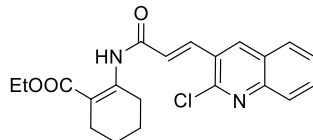
**(*E*)-2-(3-(Naftalīn-2-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**26i**)**



**26i** iegūst no aldehīda **25i** (35 mg, 0,22 mmol), fosfonija sāls **24** (0,15 g, 0,27 mmol) un *t*BuOK (30 mg, 0,27 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 63 mg (82 %)

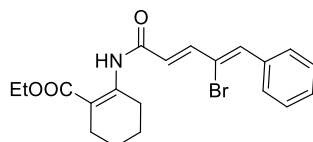
produkta **26i**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79–7.87 (m, 3H), 7.80 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 1.7, 8.6$  Hz, 1H), 7.47–7.52 (m, 2H), 6.63 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.08–3.14 (m, 2H), 2.33–2.39 (m, 2H), 1.56–1.72 (m, 4H), 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 350.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(E)-2-(3-(2-Hlorhinolīn-2-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (26j)**



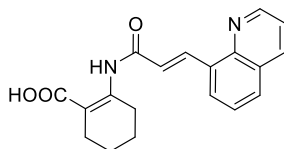
**26j** iegūst no aldehīda **25j** (0,15 g, 0,78 mmol), fosfonija sāls **24** (0,51 g, 0,93 mmol) un *t*BuOK (0,10 g, 0,89 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,23 g (76 %) produkta **26j**, dzeltena cieta viela, *E:Z* izomēru attiecība 1:0,15 (KMR).  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.06 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J = 1.2, 7.1, 8.3$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.08–3.14 (m, 2H), 2.33–2.39 (m, 2H), 1.59–1.72 (m, 4H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 385.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**2-((2E,4Z)-4-Brom-5-fenilpenta-2,4-dienamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (26l)**



**26l** iegūst no aldehīda **25l** (0,15 g, 0,71 mmol), fosfonija sāls **24** (0,47 g, 0,85 mmol) un *t*BuOK (95 mg, 0,85 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,23 g (80 %) produkta **26l**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.86 (s, 1H), 7.74–7.78 (m, 2H), 7.44 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 7.33–7.42 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.43 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.03–3.08 (m, 2H), 2.32–2.37 (m, 2H), 1.57–1.70 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 163.5, 152.3, 142.9, 138.6, 135.0, 130.1, 129.4, 128.4, 127.1, 120.6, 105.6, 60.5, 28.7, 24.5, 22.0, 21.8, 14.4. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 404.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

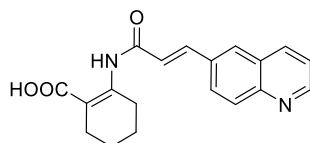
**(E)-2-(3-(Hinolīn-8-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (27a)**



Etilestera **26a** (0,10 g, 0,28 mmol) šķīdumam THF (2 ml) un MeOH (2 ml) maisījumā pievieno 10 N NaOH (0,14 ml, 1,40 mmol) un maisa 50 °C temperatūrā 5 stundas un tad 16 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu paskābina ar 20 % HCl līdz pH 3 un ietvaicē. Atlikumu suspendē ūdenī (2 ml), nfiltrē, nogulsnes mazgā ar ūdeni un žāvē vakuumā virs  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Iegūst 68 mg (75 %) produkta **27a**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  12.61 (b s, 1H), 11.94 (s, 1H), 9.00 (dd,  $J = 1.8, 4.2$  Hz, 1H), 8.77 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 8.43 (dd,  $J = 1.8, 8.3$  Hz, 1H), 8.28 (dd,  $J = 1.1, 7.3$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 1.1, 8.2$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 4.2, 8.3$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.94–2.99 (m, 2H), 2.26–2.31 (m, 2H), 1.53–1.66 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO-

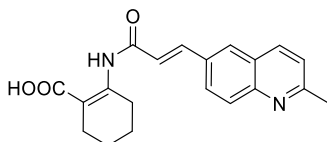
*d6*)  $\delta$  171.2, 163.4, 150.8, 150.5, 145.3, 137.3, 136.7 132.0, 130.3, 128.2, 127.9, 126.5, 124.1 121.9, 105.7, 28.3, 24.5, 21.5, 21.4. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 323.1  $[M+H]^+$ .

**(E)-2-(3-(Hinolīn-6-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (27b)**



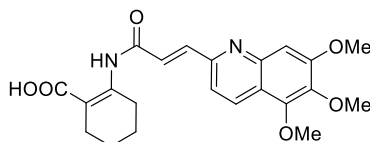
**27b** iegūst no etilestera **26b** (0,10 g, 0,32 mmol) un 10 N NaOH (0,14 ml, 1,40 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 25 mg (28 %) produkta **27b**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d6*)  $\delta$  12.62 (b s, 1H), 11.92 (s, 1H), 8.92 (dd,  $J$  = 1.6, 4.2 Hz, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J$  = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 4.2, 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 2.91–2.97 (m, 2H), 2.26 – 2.31 (m, 2H), 1.51–1.65 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 323.2  $[M+H]^+$ .

**(E)-2-(3-(2-Metilhinolīn-6-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (27c)**



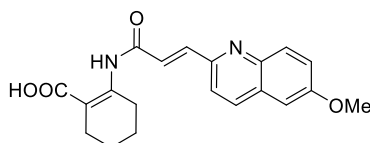
**27c** iegūst no etilestera **26c** (0,12 g, 0,32 mmol) un 10 N NaOH (0,16 ml, 1,60 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 50 mg (46 %) produkta **27c**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d6*)  $\delta$  12.62 (b s, 1H), 11.88 (s, 1H), 8.84 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 2.91 – 2.96 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.25 – 2.31 (m, 2H), 1.52 – 1.65 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 337.2  $[M+H]^+$ .

**(E)-2-(3-(5,6,7-Trimetoksilhinolīn-2-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (27d)**



**27d** iegūst no etilestera **26d** (58 mg, 0,13 mmol) un 10 N NaOH (0,06 ml, 0,60 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 20 mg (38 %) produkta **27d**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d6*)  $\delta$  12.66 (b s, 1H), 11.96 (s, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 2.90 – 2.97 (m, 2H), 2.25 – 2.32 (m, 2H), 1.52 – 1.66 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 413.3  $[M+H]^+$ .

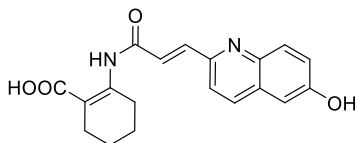
**(E)-2-(3-(6-Metoksilhinolīn-2-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (27e)**



**27e** iegūst no etilestera **26e** (0,13 g, 0,34 mmol) un 10 N NaOH (0,17 ml, 1,70 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 44 mg (37 %) produkta **27e**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d6*)  $\delta$  12.66 (b s, 1H), 11.95 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.96 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 7.88 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.65 (1H, d,  $J$  = 15.6 Hz), 7.42

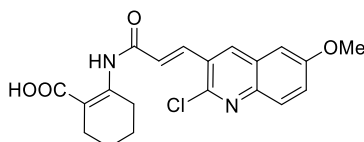
(1H, dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 3.91 (3H, s), 2.98 – 2.89 (2H, m), 2.32 – 2.24 (2H, m), 1.65 – 1.51 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.2, 162.8, 157.9, 150.6, 150.4, 143.6, 141.1, 135.6, 130.7, 129.1, 126.3, 122.8, 121.5, 106.3, 105.6, 55.6, 28.2, 24.5, 21.5, 21.3. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 352.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(E)-2-(3-(6-Hidroksihinolīn-2-il)akrilamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (27e)**



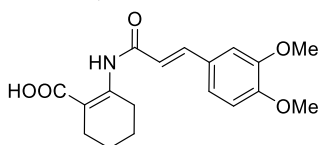
**27e** iegūst no etilestera **26e** (0,20 g, 0,42 mmol) un 2 N NaOH (0,62 ml, 1,25 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 76 mg (54 %) produkta **27e**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (b s, 1H), 11.94 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 9.1, 2.4$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 15.6$ , 1H), 2.99 – 2.89 (m, 2H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.1, 162.9, 156.4, 150.4, 149.8, 142.8, 141.3, 134.9, 130.8, 129.4, 125.9, 122.7, 121.2, 108.3, 106.2, 28.2, 24.5, 21.5, 21.3. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 339.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(E)-2-(3-(2-Hloro-6-metoksihinolīn-3-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (27g)**



**27g** iegūst no etilestera **26g** (0,12 g, 0,29 mmol) un 10 N NaOH (0,14 ml, 1,40 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 24 mg (22 %) produkta **27g**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.68 (b s, 1H), 12.04 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 2.7, 9.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.91 – 2.97 (m, 2H), 2.26 – 2.31 (m, 2H), 1.52 – 1.65 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 387.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

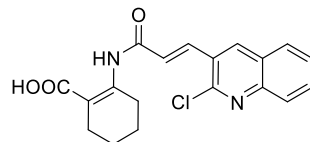
**(E)-2-(3-(3,4-Dimetoksifenil)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (27h)**



**27h** iegūst no etilestera **26h** (0,10 g, 0,28 mmol) un 10 N NaOH (0,14 ml, 1,40 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 44 mg (47 %) produkta **27h**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.52 (b s, 1H), 11.74 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 1.7, 8.3$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.88 – 2.95 (m, 2H), 2.23 – 2.30 (m, 2H), 1.50 – 1.63 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.1, 163.6, 150.9, 150.7, 148.9, 141.8, 127.2, 122.7, 119.9, 111.5, 110.4, 105.2, 55.6, 55.5, 28.3, 24.5, 21.5, 21.4. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 332.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

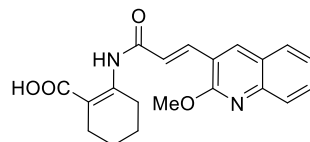


**(E)-2-(3-(2-Hlorohinolīn-3-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (27j)**



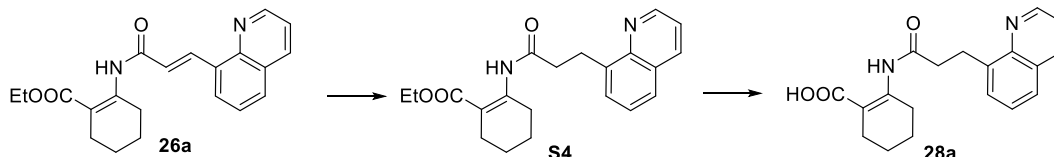
**27j** iegūst no etilestera **26j** (0,11 g, 0,29 mmol) un 10 N NaOH (0,14 ml, 1,40 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi un veicot hidrolīzi THF. Iegūst 62 mg (60 %) produkta **27j**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.68 (b s, 1H), 12.03 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84–7.90 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.91–2.97 (m, 2H), 2.26–2.32 (m, 2H), 1.52–1.65 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  171.2, 162.3, 150.3, 149.2, 147.0, 137.2, 135.4, 131.8, 128.6, 127.8, 127.6, 127.1, 126.9, 126.7, 106.4, 28.2, 24.5, 21.5, 21.3. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 357.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(E)-2-(3-(2-Metoksihinolīn-3-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (27k)**



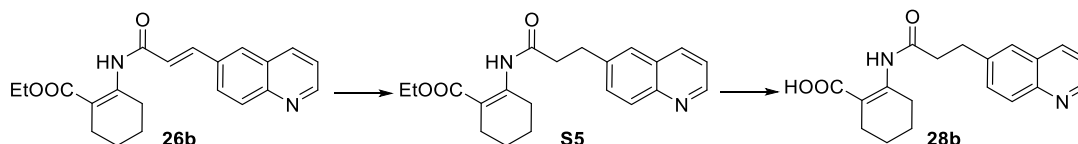
**27k** iegūst no etilestera **26j** (0,10 g, 0,26 mmol) un 10 N NaOH (0,13 ml, 1,30 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 24 mg (26 %) produkta **27k**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.63 (b s, 1H), 11.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 1.3, 6.9, 8.2 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 1.1, 6.9, 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.91–2.96 (m, 2H), 2.25–2.31 (m, 2H), 1.52–1.64 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 353.3 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(3-(Hinolīn-8-il)propānamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (28a)**



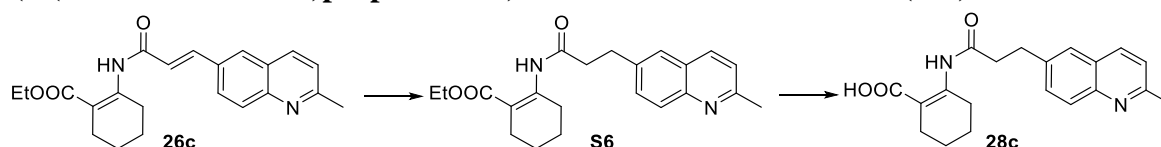
**2-(3-(Hinolīn-8-il)propānamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (S4)**. Alkēna **26a** (0,10 g, 0,28 mmol) šķīdumam MeOH (2 ml) un THF (2 ml) maisījumā pievieno 10 % Pd/C (20 mg, 20 masas %) un caur reakcijas maisījumu burbuļo H<sub>2</sub> 2 stundas. Reakcijas maisījumu nofiltrē un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:3). Iegūst 54 mg (54 %) produkta **S4**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.52 (s, 1H), 8.93 (dd, *J* = 1.8, 4.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.1, 8.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 4.2, 8.3 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.94–3.00 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.25–2.30 (m, 2H), 1.52–1.65 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 353.3 [M+H]<sup>+</sup>. **2-(3-(Hinolīn-8-il)propānamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (28a)**. **28a** iegūst no etilestera **S4** (50 mg, 0,14 mmol) un 10 N NaOH (0,07 ml, 0,70 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 28 mg (62 %) produkta **28a**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.47 (b s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.93 (dd, *J* = 1.8, 4.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 1.2, 7.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 4.1, 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.1, 8.1 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.79–2.85 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.18–2.24 (m, 2H), 1.47–1.59 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 325.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(3-(Hinolīn-6-il)propānamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (28b)



2-(3-(Hinolīn-6-il)propānamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**S5**). **S5** iegūst no alkēna **26b** (0,11 g, 0,31 mmol), izmantojot alkāna **S4** iegūšanas metodi. Iegūst 90 mg (82 %) produkta **S5**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.64 (s, 1H), 8.86 (dd,  $J = 1.7, 4.2$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 1.7, 8.3$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J = 1.9, 8.6$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 4.2, 8.3$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.93 – 2.98 (m, 2H), 2.73 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.25 – 2.30 (m, 2H), 1.52 – 1.65 (m, 4H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 170.1, 152.2, 150.0, 147.4, 139.2, 135.8, 130.9, 129.7, 128.4, 126.5, 121.3, 104.8, 60.4, 39.8, 31.3, 28.7, 24.3, 22.0, 21.8, 14.4. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 353.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 2-(3-(Hinolīn-6-il)propānamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (**28b**). **28b** iegūst no etilestera **S5** (90 mg, 0,25 mmol) un 10 N NaOH (0,12 ml, 1,20 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 28 mg (34 %) produkta **28b**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.52 (b s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.84 (dd,  $J = 1.4, 4.1$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (dd,  $J = 1.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 4.1, 8.2$  Hz, 1H), 3.06 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.77 – 2.83 (m, 2H), 2.71 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.17 – 2.23 (m, 2H), 1.45 – 1.57 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  171.1, 169.8, 150.5, 149.9, 146.6, 139.1, 135.5, 130.8, 128.8, 127.8, 126.3, 121.4, 104.8, 38.6, 30.4, 28.1, 24.3, 21.4, 21.3. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 325.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

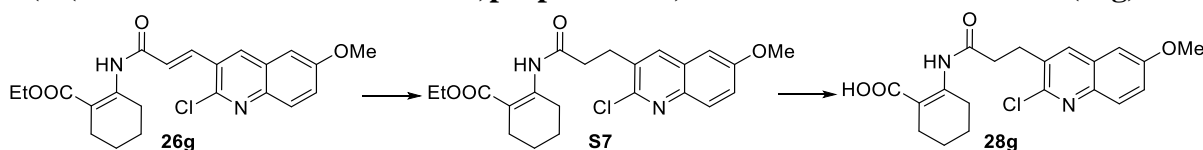
## 2-(3-(2-Metilhinolīn-6-il)propanamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (28c)



2-(3-(2-Metilhinolīn-6-il)propanamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**S6**). **S6** iegūst no alkēna **26c** (0,10 g, 0,27 mmol), izmantojot alkāna **S4** iegūšanas metodi. Iegūst 88 mg (88 %) produkta **S6**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.63 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.55 (dd,  $J = 2.0, 8.6$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.14 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.93 – 2.98 (m, 2H), 2.72 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.25 – 2.30 (m, 2H), 1.52 – 1.65 (m, 4H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6, 170.1, 158.5, 152.2, 146.9, 138.2, 135.9, 130.8, 128.8, 126.6, 126.2, 122.2, 104.8, 60.4, 39.9, 31.2, 28.7, 25.4, 24.3, 22.0, 21.8, 14.4. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 367.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 2-(3-(2-Metilhinolīn-6-il)propanamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (**28c**). **28c** iegūst no etilestera **S6** (80 mg, 0,21 mmol) un 10 N NaOH (0,1 ml, 1,00 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 37 mg (52 %) produkta **28c**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.52 (b s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 1.9, 8.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.77 – 2.82 (m, 2H), 2.69 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.18 – 2.23 (m, 2H), 1.45 – 1.57 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  171.1

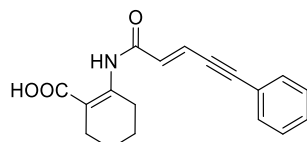
169.8, 158.0, 150.5, 146.2, 138.1, 135.6, 130.6, 128.1, 126.1, 126.0, 122.1, 104.8, 38.7, 30.3, 28.1, 24.8, 24.3, 21.4, 21.3. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 339.1  $[M+H]^+$ .

## 2-(3-(2-Hloro-6-metoksihinolīn-3-il)propanamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (28g)



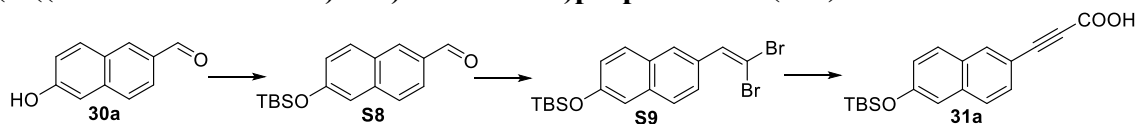
2-(3-(2-Hloro-6-metoksihinolīn-3-il)propanamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**S7**). **S7** iegūst no alkēna **26g** (0,10 g, 0,27 mmol) un Raney Ni (~50 mg, 50 masas %), izmantojot alkāna **S4** iegūšanas metodi. Iegūst 58 mg (58 %) produkta **S7**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.66 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 2.8, 9.3$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.92 – 2.98 (m, 2H), 2.77 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.25 – 2.30 (m, 2H), 1.53 – 1.65 (m, 4H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 170.0, 158.2, 151.9, 148.7, 142.7, 137.1, 132.6, 129.7, 128.7, 122.6, 105.0, 104.9, 60.4, 55.7, 37.5, 28.9, 28.7, 24.3, 22.0, 21.8, 14.3. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 417.3  $[M+H]^+$ . 2-(3-(2-Hloro-6-metoksihinolīn-3-il)propanamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (**28g**). **28g** iegūst no etilestera **S7** (50 mg, 0,12 mmol) un 10 N NaOH (0,06 ml, 0,60 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 26 mg (56 %) produkta **28g**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.55 (b s, 1H), 11.65 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 2.7, 9.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.78–2.84 (m, 2H), 2.73 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.18 – 2.24 (m, 2H), 1.46 – 1.59 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 389.1  $[M+H]^+$ .

## 2-(E)-(5-Fenilpent-2-ēn-4-īnamido)-cikloheks-1-ēn-karbonskābe (29)



**29** iegūst no etilestera **26l** (0,23 g, 0,56 mmol) un 10 N NaOH (0,28 ml, 2,80 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 47 mg (29 %) produkta **29**, balta cieta viela. IS ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3079, 3018, 2929, 2617, 2197, 1649, 1609, 1488, 1234, 952, 756, 688.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.58 (s, 1H), 10.79 (b s, 1H), 7.46 – 7.50 (m, 2H), 7.31 – 7.38 (m, 3H), 6.97 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 3.05 – 3.11 (m, 2H), 2.37 – 2.43 (m, 2H), 1.60 – 1.72 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 294.1  $[M-H]^-$ .

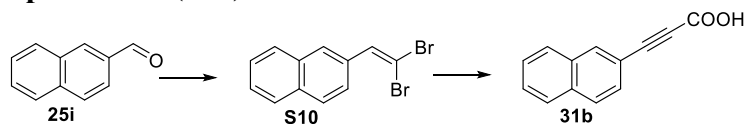
## 3-(6-((terc-Butildimetilsilil)oksi)naftalīn-2-il)propionskābe (31a)



6-((terc-Butildimetilsilil)oksi)-2-naftaldehīds (**S8**)<sup>122</sup>. TBSCl (0,63 g, 4,18 mmol) šķīdumam DMF (4 ml) pievieno 6-hidroksi-2-naftaldehīdu (**30a**) (0,60 g, 3,48 mmol) un imidazolu (0,47 g, 6,91 mmol), un maisa 1 stundu istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu atšķaida ar ūdeni un  $\text{Et}_2\text{O}$ . Organisko slāni atdala, mazgā ar ūdeni trīs reizes, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela ( $\text{EtOAc}$ -PE, 1:8-1:6), iegūst 0,99 g (99 %) produkta **S8**.  $^1\text{H}$ -KMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.08 (s, 1H) 8.25 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz,

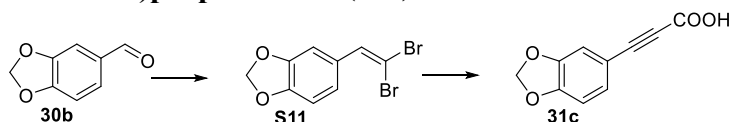
1H), 7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.27 (s, 6H). *terc-Butil*((6-(2,2-dibromvinil)naftalīn-2-il)oksi)dimetilsilāns (**S9**). Trifenilfosfīna (1,78 g, 6,76 mmol) un CBr<sub>4</sub> (1,13 g, 3,41 mmol) šķīdumam DCM (5 ml) pievieno aldehīdu **S8** (0,65 g, 2,27 mmol) un maisa istabas temperatūrā 1,5 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atlikumu aplej ar EtOAc-PE maisījumu (1:8) un nofiltrē. Filtrātu koncentrē un atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:10). Iegūst 0,89 g (89 %) produkta **S9**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.58 (dd,  $J = 1.7; 8.6$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.24 (s, 6H). GH-MS  $m/z$ : 442 M<sup>+</sup>. 3-(6-((*terc-Butil*dimetilsilil)oksi)naftalīn-2-il)propionskābe (**31a**). Dibromolefīna **S9** (0,88 g, 1,99 mmol) šķīdumam THF (8 ml) -78 °C temperatūrā argona atmosfērā pievieno 2 M *n*BuLi šķīdumu heksānā (2,2 ml, 4,40 mmol) un maisa 40 min. Reakcijas maisījumu sasilda līdz 0 °C temperatūrai, tad atkal atdzesē un -70 °C temperatūrā pievieno sauso ledu (~7 g). Reakcijas maisījumu sasilda līdz istabas temperatūrai, atšķaida ar EtOAc (20 ml) un 1 M HCl (20 ml), organisko slāni atdala un mazgā ar 1 M HCl, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, koncentrē un hromatografē uz silikagela (MeOH-CHCl<sub>3</sub>, 1:5). Iegūst 0,32 g (50 %) produkta **31a**, balta cieta viela. IS (cm<sup>-1</sup>): 2957, 2928, 2857, 2205, 1666, 1622, 1419, 1301, 1262, 963, 852. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 1.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.26 (s, 6H). <sup>13</sup>C-KMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 155.1; 155.8, 135.8134.9, 130.1, 128.5, 127.3, 123.5, 114.1, 90.2, 77.4, 25.8, 18.4, -4.3. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 327.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3-Naftalīn-2-il-propionskābe (**31b**)



2-(2,2-Dibromvinil)naftalīns (**S10**).<sup>123</sup> **S10** iegūst no aldehīda **25i** (0,40 g, 2,56 mmol), trifenilfosfīna (1,74 g, 6,66 mmol) un CBr<sub>4</sub> (1,10 g, 3,32 mmol), izmantojot dibromolefīna **S9** iegūšanas metodi. Iegūst 0,55 g (69 %) produkta **S10**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 – 7.78 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.64 (dd,  $J = 1.7, 8.4$  Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H). 3-Naftalīn-2-il-propionskābe (**31b**).<sup>124</sup> **31b** iegūst no dibromolefīna **S10** (0,54 g, 1,73 mmol) un 2 M *n*BuLi šķīduma heksānā (1,73 ml, 3,46 mmol), izmantojot propionskābes **31a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,21 g (62 %) produkta **31b**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.32 (s, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 3H), 7.70 – 7.54 (m, 3H).

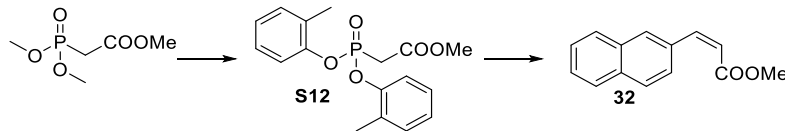
### 3-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)propionskābe (**31c**)



5-(2,2-Dibromvinil)benzo[d][1,3]dioksols (**S11**).<sup>125</sup> **S11** iegūst no aldehīda **30b** (0,59 g, 3,93 mmol), trifenilfosfīna (2,47 g, 9,43 mmol) un CBr<sub>4</sub> (1,56 g, 4,72 mmol), izmantojot dibromolefīna **S9** iegūšanas metodi. Iegūst 0,98 g (82 %) produkta **S11**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (s, 1H), 7.18 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.95 (ddd,  $J = 0.5, 1.7, 8.1$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.99 (s, 2H). 3-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)propionskābe (**31c**).<sup>126</sup> **31c** iegūst

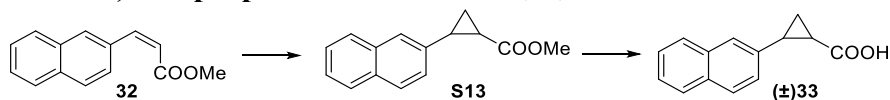
no dibromolefīna **S11** (1,28 g, 4,13 mmol) un 2 M *n*BuLi šķīduma heksānā (4,54 ml, 9,08 mmol), izmantojot propiolskābes **31a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,38 g (48 %) produkta **31c**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.19 (dd, *J* = 1.7, 7.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 6.12 (s, 2H).

### Metil (Z)-3-(naftalīn-2-il)akrilāts (**32**)



Metil 2-(bis(*o*-toliloksi)fosforil)acetāts (**S12**).<sup>127</sup> Trimetilfosfonoacetāta (1,25 g, 6.86 mmol) šķīdumam DCM (4 ml), dzesējot ledus vannā, pievieno TMSBr (2,0 ml, 15,2 mmol). Reakcijas maisījumu maisa istabas temperatūrā 5 stundas, tad ietvaicē, atšķaida ar MeOH un vēlreiz ietvaicē. Atlikumu izšķīdina DCM (15 ml) un, dzesējot ledus vannā, piepilina vienu pilien DMF, tad oksalilhlorīdu (1,85 ml, 21.6 mmol). Reakcijas maisījumu maisa istabas temperatūrā 2 stundas un ietvaicē. Atlikumu izšķīdina THF (10 ml) un šķīdumam 0 °C temperatūrā pievieno *o*-krezola (1,33 g, 13,0 mmol) šķīdumu THF (5 ml) un TEA (1,82 ml, 13,0 mmol). Reakcijas maisījumu maisa istabas temperatūrā 1 stundu un tad pievieno pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu, ekstrahē ar EtOAc, ekstraktu mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:3-1:2). Iegūst 1,12 g (54 %) produkta **S12**. <sup>1</sup>H KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (td, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.12 (dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 2H), 7.07 (tt, *J* = 1.1, 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.33 (d, *J*<sub>HP</sub> = 21.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H). (Z)-Metil (3-naftalīn-2-il)akrilāts (**32**). Metil 2-(bis(*o*-toliloksi)fosforil)acetāta (**S12**) (0,59 g, 1,76 mmol) šķīdumam THF (19 ml) 0 °C temperatūrā argona atmosfērā pievieno *t*BuOK (0,22 g, 1,96 mmol), reakcijas maisījumu maisa 5 min., tad maisījumu atdzesē līdz -78 °C temperatūrai, piepilina naftalīn-2-ilkarbaldehīda (**25i**) (0,25 g, 1,60 mmol) šķīdumu THF (2 ml) un maisa 1,5 stundas. Reakcijas maisījumam pievieno pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu, ekstrahē ar EtOAc, ekstraktu mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (Biotage EtOAc-PE, 3-18 %). Iegūst 0,30 g (80 %) produkta **32**, kas satur ~8 % (*E*)-izomēra. <sup>1</sup>H KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 – 7.87 (m, 3H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.52 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8, 143.5, 133.6, 133.1, 132.5, 130.1, 128.7, 127.6, 127.1, 127.0, 126.4, 119.6, 51.6. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 213.0 [M+H]<sup>+</sup>.

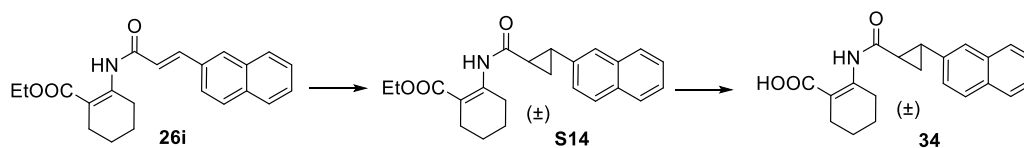
### (*cis*)-2-(Naftalīn-2-il)ciklopropān-1-karbonskābe (**33**)



2-(Naftalīn-2-il)ciklopropān-1-karbonskābes metilesteris (**S13**).<sup>128</sup> (Z)-Alkēna **32** (0,25 g, 1,15 mmol) un Pd(OAc)<sub>2</sub> (26 mg, 0,12 mmol) šķīdumam DCM (2 ml) ledus vannā 20 min. laikā piepilina ~1 M diazometāna šķīdumu ēterī (25 ml, 25 mmol) un maisa 1 stundu istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievieno pielienu etiķskābes, maisa 20 min., tad reakcijas maisījumu nofiltrē caur silikagelu un koncentrē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:8-1:6), iegūst 94 mg (36 %) produkta **S13**. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 – 7.80 (m, 4H), 7.38 – 7.45 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.72 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.17 (ddd, *J* = 5.6, 8.0, 9.2 Hz, 1H), 1.84 (td, *J* = 5.4, 7.5 Hz, 1H), 1.42 (ddd, *J* = 5.1, 8.0, 8.6 Hz, 1H). GH-MS *m/z*: 226 M<sup>+</sup>. (*cis*)-2-(Naftalīn-2-il)ciklopropān-1-karbonskābe

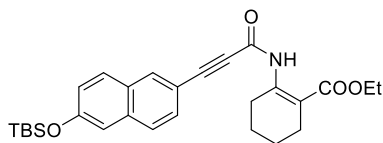
(**33**). Metilestera **S13** (94 mg, 0,41 mmol) šķīdumam THF (2 ml) un MeOH (1 ml) maisījumā pievieno KOH (70 mg, 1,25 mmol) šķīdumu ūdenī (4 ml), maisa 21 stundu 50 °C temperatūrā un ietvaicē. Atlikumu izšķīdina ūdenī (2 ml) un paskābina līdz pH 1 ar 20 % HCl. Maisījumu ekstrahē ar CHCl<sub>3</sub>, ekstraktu mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 87 mg (99 %) produkta **33**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (b s, 1H), 7.73 – 7.79 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 – 7.46 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 2.75 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 5.6, 7.8, 9.2 Hz, 1H), 1.78 (td, *J* = 5.3, 7.7 Hz, 1H), 1.43 (ddd, *J* = 5.1, 7.8, 8.6 Hz, 1H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 213.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**(*trans*)-2-(2-(Naftalīn-2-il)ciklopropān-1-karboksamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**34**)**



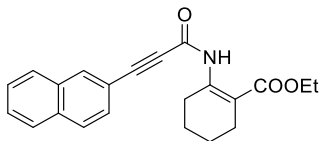
(*trans*)-2-(2-(Naftalīn-2-il)ciklopropān-1-karboksamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**S14**). Alkēna **26i** (0,14 g, 0,40 mmol) un Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0,02 mmol) šķīdumam DCM (2,5 ml), dzesējot ledus vannā, piepilina ~1 M diazometāna šķīdumu ēterī 2 porcijās (5 ml un pēc 10 min. vēl 2,5 ml, kopā 7,5 ml, 7,5 mmol). Turpina maisīšanu 10 min. Ledus vannā, tad reakcijas maisījumu maisa 20 min. istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievieno 3 pilienus etiķskābes un maisa, kamēr vairs neizdalās gāze. Tad reakcijas maisījumu nofiltrē caur silikagelu un filtrātu koncentrē. Iegūst 0,14 g (96 %) produkta **S14**, dzeltena eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.95 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.73 – 7.77 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.38 – 7.47 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.92 – 3.08 (m, 2H), 2.67 (ddd, *J* = 4.1, 6.5, 9.2 Hz, 1H), 2.28 – 2.35 (m, 2H), 1.89 (ddd, *J* = 4.1, 5.1, 8.3 Hz, 1H), 1.68 (ddd, *J* = 4.6, 5.1, 9.2 Hz, 1H), 1.54 – 1.68 (m, 4H), 1.42 (ddd, *J* = 4.6, 6.5, 8.3 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7, 170.2, 152.3, 138.0, 133.5, 132.4, 128.2, 127.7, 127.5, 126.3, 125.5, 124.8, 124.7, 104.4, 60.4, 28.8, 28.5, 26.4, 24.3, 22.0, 21.9, 17.1, 14.4. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 364.2 [M+H]<sup>+</sup>. (*Trans*)-2-(2-(naftalīn-2-il)ciklopropān-1-karboksamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (**34**). **34** iegūst no etilestera **S14** (0,14 g, 0,38 mmol) un 10 N NaOH (0,19 ml, 1,90 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 74 mg (58 %) produkta **34**. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.69 (s, 1H), 9.40 (b s, 1H), 7.74 – 7.80 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 1.6, 6.9, 8.2 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 1.4, 6.9, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 2.95 – 3.10 (m, 2H), 2.69 (ddd, *J* = 4.2, 6.6, 9.3 Hz, 1H), 2.31 – 2.37 (m, 2H), 1.84 (ddd, *J* = 4.2, 5.0, 8.2 Hz, 1H), 1.67 (td, *J* = 4.7, 9.3 Hz, 1H), 1.55 – 1.69 (m, 4H), 1.45 (ddd, *J* = 4.5, 6.6, 8.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 171.1, 169.5, 150.3, 137.9, 132.9, 131.8, 127.9, 127.5, 127.3, 126.2, 125.4, 124.7, 124.3, 105.1, 28.2, 27.9, 25.6, 24.4, 21.5, 21.4, 16.3. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 334.2 [M-H]<sup>-</sup>.

## 2-(3-(6-*tert*-Butildimetilsililoksi)naftalīn-2-il)propiolamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**37a**)



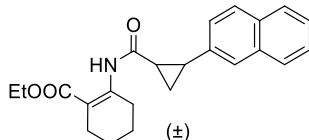
Karbonskābes **31a** (0,40 g, 1,22 mmol) šķīdumam DCM (4 ml) argona atmosfērā pievieno vienu pilienu DMF, piepilina oksalilhlorīdu (0,31 ml, 3,59 mmol) un maisa istabas temperatūrā 1 stundu. Reakcijas maisījumu ietvaicē, izšķīdina DCM un atkārtoti ietvaicē. Atlikumu izšķīdina DCM (3 ml), iegūto šķīdumu piepilina amino-cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilestera (**23**) (0,25 g, 1,48 mmol) un TEA (0,2 ml, 1,46 mmol) šķīdumam DCM (2 ml) argona atmosfērā 0 °C temperatūrā un maisa 1 stundu. Reakcijas maisījumu atšķaida ar DCM, mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:4). Iegūto produktu mazgā ar Et<sub>2</sub>O un iegūst 0,15 g (39 %) produkta **37a**, dzeltena cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 2.4, 8.8, Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.99 – 3.04 (m, 2H), 2.32 – 2.37 (m, 2H), 1.57 – 1.70 (m, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.25 (6H, s). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 478.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(3-(Naftalīn-2-il)propiolamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**37b**)



**37b** iegūst no karbonskābes **31b** (0,20 g, 1,02 mmol), oksalilhlorīda (0,26 ml, 3,05 mmol), amīna **23** (0,17 g, 1,02 mmol) un TEA (0,14 ml, 1,00 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,19 g (54 %) produkta **37b**, dzeltena cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 3H), 7.63 – 7.49 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 3H), 2.42 – 2.29 (m, 5H), 1.74 – 1.55 (m, 5H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.8, 151.2, 151.1, 133.9, 133.8, 132.8, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.0, 117.5, 106.3, 85.7, 84.5, 60.6, 28.9, 24.5, 22.0, 21.7, 14.4. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 348.2 [M+H]<sup>+</sup>.

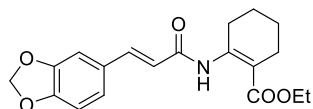
## (*Cis*)-2-(2-(Naftalīn-2-il)ciklopropān-1-karboksamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**37d**)



**37d** iegūst no karbonskābes **33** (87 mg, 0,42 mmol), oksalilhlorīda (0,1 ml, 1,26 mmol), amīna **23** (78 mg, 0,46 mmol) un TEA (0,06 ml, 0,46 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 80 mg (54 %) produkta **37d**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.78 (s, 1H), 7.66–7.79 (m, 4H), 7.36–7.43 (m, 3H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.50 – 2.70 (m, 2H), 2.15 – 2.26 (m, 2H), 2.13 (ddd, *J* = 5.6, 7.8, 9.2 Hz, 1H), 1.88 (td, *J* = 5.4, 7.4 Hz, 1H), 1.36 – 1.48 (m, 4H), 1.38 (ddd, *J* = 5.1, 7.8, 8.6 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2, 168.1, 152.6, 134.4, 133.4, 132.5, 128.0,

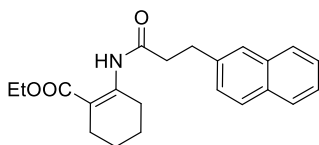
127.9, 127.7, 127.5, 125.8, 125.4, 103.6, 60.3, 28.5, 26.2, 26.0, 24.2, 21.8, 21.7, 14.4, 10.9. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 364.3  $[M+H]^+$ .

**(E)-2-((Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (37e)**



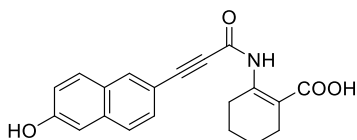
**37e** iegūst no karbonskābes **35** (0,14 g, 0,75 mmol), oksalilhlorīda (0,19 ml, 2,25 mmol), amīna **23** (0,14 g, 0,83 mmol) un TEA (0,11 ml, 0,78 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,13 g (51 %) produkta **37e**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.86 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 1.7, 8.0$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.05–3.10 (m, 2H), 2.32–2.36 (m, 2H), 1.60–1.70 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 344.2  $[M+H]^+$ .

**2-(3-(Naftalīn-2-il)propanamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (37f)**



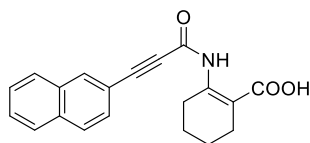
**37f** iegūst no karbonskābes **36** (60 mg, 0,30 mmol), oksalilhlorīda (0,08 ml, 0,90 mmol), amīna **23** (61 mg, 0,36 mmol) un TEA (50  $\mu\text{l}$ , 0,38 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 80 mg (76 %) produkta **37f**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.63 (s, 1H), 7.74–7.81 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.38–7.46 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J = 1.8, 8.4$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.11–3.17 (m, 2H), 2.93–2.99 (m, 2H), 2.69–2.75 (m, 2H), 2.25–2.30 (m, 2H), 1.52–1.65 (m, 4H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 352.3  $[M+H]^+$ .

**2-(3-(6-Hidroksinaftalīn-2-il)propiolamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (38a)**



**38a** iegūst no etilestera **37a** (0,15 g, 0,31 mmol) un 10 N NaOH (0,16 ml, 1,60 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 54 mg (45 %) produkta **38a**, balta cieta viela. IS ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3158, 2965, 2872, 2212, 1673, 1607, 1508, 1462, 1215, 999, 902, 812, 725.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.76 (b s, 1H), 12.07 (s, 1H), 10.18 (b s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 1.5, 8.5$  Hz, 1H), 7.12–7.22 (m, 2H), 2.79–2.89 (m, 2H), 2.21–2.32 (m, 2H), 1.49–1.65 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 334.1  $[M-H]^-$ .

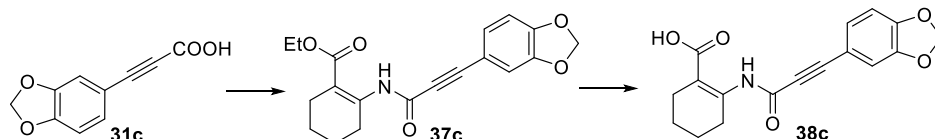
**2-(3-(Naftalīn-2-il)propiolamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (38b)**





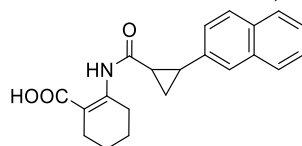
**38b** iegūst no etilestera **37b** (0,19 g, 0,55 mmol), 2 N NaOH (0,82 ml, 1,64 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 36 mg (21 %) produkta **38b**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.77 (s, 1H), 9.62 (b s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 3H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 3.10 – 3.03 (m, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 4H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.0, 154.0, 151.1, 134.11, 133.9, 132.8, 128.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.0, 117.2, 105.0, 86.5, 84.4, 29.2, 24.6, 21.9, 21.6. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 320.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2-(3-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)propiolamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (**38c**)



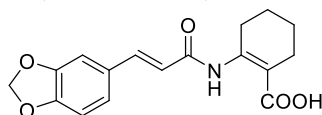
2-(3-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)propiolamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**37c**). **37c** iegūst no karbonskābes **31c** (0,20 g, 1,05 mmol), oksalilhlorīda (0,27 ml, 3,16 mmol), amīna **23** (0,18 g, 1,05 mmol) un TEA (0,15 ml, 1,05 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 46 mg produkta **37c**, kurš satur HCl pievienošanas produktu pie trīskāršas saites, ko nevar atdalīt, izmantojot hromatogrāfiju. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 342.2 [M+H]<sup>+</sup>, HCl pievienošanās produkts 378.1 [M+H]<sup>+</sup>. Eksperimentu atkārto un iegūtos produktus apvieno. 2-(3-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)propiolamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (**38c**). Iepriekšējā stadijā iegūto apvienoto produktu **37c** izšķīdina THF-MeOH maisījumā (1:1, 1 ml), pievieno 2 N NaOH (0,30 ml, 0,62 mmol) un maisa 40 °C temperatūrā 4 stundas. Reakcijas maisījumu paskābina ar 4 N HCl līdz pH 4 un daļēji ietvaicē šķīdinātāju. Atlikumu ekstrahē ar DCM, ekstraktu žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (MeOH-DCM, 5:95). Iegūst 22 mg (3 % no **31c**) produkta **37c**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 11.67 (s, 1H), 9.39 (b s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.07 – 2.99 (m, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 314.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (Cis)-2-(2-(naftalīn-2-il)ciklopropān-1-karboksamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (**38d**)



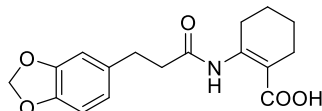
**38d** iegūst no etilestera **37d** (80 mg, 0,22 mmol) un 10 N NaOH (0,11 ml, 1,10 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 65 mg (83 %) produkta **38d**. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.57 (s, 1H) 9.72 (b s, 1H), 7.74 – 7.79 (m, 2H), 7.69 – 7.74 (m, 2H), 2.36 – 2.45 (m, 3H), 2.72 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.53 – 2.74 (m, 2H), 2.25 – 2.31 (m, 2H), 2.12 (ddd, *J* = 5.6, 7.9, 9.1 Hz, 1H), 1.89 (td, *J* = 5.4, 7.4 Hz, 1H), 1.40 (ddd, *J* = 5.2, 7.9, 8.8 Hz, 1H), 1.39 – 1.54 (m, 4H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 171.2, 167.3, 150.6, 134.6, 132.4, 131.2, 127.7, 127.4, 127.3, 127.0, 125.9, 125.4, 104.0, 27.8, 25.4, 25.3, 24.2, 21.2, 10.2. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 336.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### (E)-2-(3-((Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)akrilamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (**38e**)



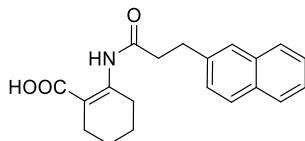
**38e** iegūst no etilestera **37e** (0,13 g, 0,37 mmol) un 10 N NaOH (0,18 ml, 1,80 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 70 mg (60 %) produkta **38e**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  12.54 (b s, 1H). 11.74 (s, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J$  = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 2.88 – 2.94 (m, 2H), 2.23 – 2.30 (m, 2H), 1.50 – 1.63 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 314.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$

## 2-(3-((Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)propānamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (38f)



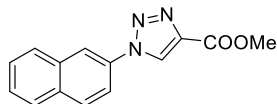
Alkēna **38e** (55 mg, 0,17 mmol) šķīdumam MeOH (5 ml) un THF (2 ml) maisījumā pievieno 10 % Pd/C (11 mg, 20 masas %) un intensīvi maisa  $\text{H}_2$  atmsfērā 3 stundas. Reakcijas maisījumu nofiltrē un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (MeOH-DCM, 5:95), iegūto produktu pārkristalizē no MeOH un iegūst 20 mg (36 %) produkta **38f**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  12.52 (b s, 1H). 11.57 (s, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J$  = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 2.76 – 2.82 (m, 2H), 2.76 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.18 – 2.24 (m, 2H), 1.46 – 1.58 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  171.2, 169.9, 150.5, 147.2, 145.4, 134.5, 121.1, 108.7, 108.1, 104.7, 100.6, 39.3, 30.2, 28.1, 24.3, 21.5, 21.4. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 318.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2-(3-(Naftalīn-2-il)propanamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (18a)<sup>71</sup>



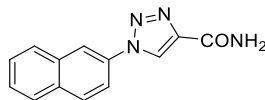
**18a** iegūst no etilestera **37f** (80 mg, 0,23 mmol) un KOH (38 mg, 0,68 mmol) šķīduma ūdenī (1 ml), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 21 mg (28 %) produkta **18a**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.38 (s, 1H), 10.2 (b s, 1H), 7.74 – 7.80 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (dt,  $J$  = 1.7, 6.9 Hz, 1H), 7.40 (dt,  $J$  = 1.6, 6.9 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 3.13 (t,  $J$  = 7.7, 2H), 2.96 – 3.02 (m, 2H), 2.70 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 2.27 – 2.36 (m, 2H), 1.53 – 1.68 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 324.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 1-(Naftalīn-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-karbonskābes metilesteris (40)



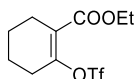
2-Naftil-borskābes (**39**) (0,15 g, 0,87 mmol) šķīdumam MeOH (4 ml) pievieno  $\text{NaN}_3$  (85 mg, 1.35 mmol) un  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (16 mg, 0,09 mmol), un maisa gaisā 50 °C temperatūrā 1,5 stundu. Tad reakcijas maisījumu atdzesē līdz istabas temperatūrai, pievieno metilpropiolātu (0,23 ml, 2,62 mmol) un nātrija askorbātu (17 mg, 0,09 mmol), un turpina maisīšanu 2 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atlikumu atšķaida ar ūdeni, ekstrahē ar DCM, ekstraktu mazgā ar pies. NaCl šķīdumu, žāvē un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 7-50 %), iegūst 0,15 g (67 %) produkta **40**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.89 (dd,  $J$  = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 4.03 (s, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 254.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 1-(Naftalīn-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamīds (**41**)



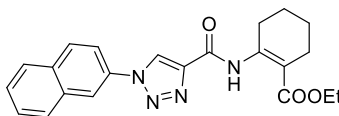
Metilestera **40** (0,22 g, 0,85 mmol) šķīdumam MeOH (3 ml) pievieno 7 N NH<sub>3</sub> MeOH šķīdumu (3,69 ml, 25,8 mmol) un maisa 32 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē, aplej ar MeOH (~1 ml), nofiltrē un žāvē vakuumā. Iegūst 0,19 g (91 %) produkta **41**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.37 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 3H), 7.72 – 7.57 (m, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 239.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etil 2-(((trifluormetil)sulfonyl)oksi)cikloheks-1-ēn-1-karboksilāts (**42**)<sup>86</sup>



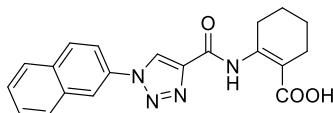
2-Oksocikloheksān-1-karbonskābes etilestera (**22**) (0,50 ml, 3,12 mmol) šķīdumam DCM (15 ml), dzesējot ledus vannā, pievieno 60 % NaH eļļā (0,15 g, 3,76 mmol) un maisa 30 min. Reakcijas maisījumam piepilina Tf<sub>2</sub>O (0,63 ml, 3,75 mmol) un maisa, dzesējot ledus vannā, 20 min., tad maisa istabas temperatūrā 1 stundu. Reakcijas maisījumu atšķaida ar ūdeni, ekstrahē ar DCM, ekstraktu mazgā ar ūdeni, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 0,95 g (93 %) produkta **42**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.52 – 2.44 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

### 2-(1-(Naftalīn-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābes etilesteris (**43**)



Amīda **41** (0,11 g, 0,46 mmol) un triflāta **42** (0,28 g, 0,92 mmol) maisījumu dioksānā (1 ml) degazē ar argonu, maisījumam pievieno Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,26 g, 0,79 mmol), Xanthphos (53 mg, 0,09 mmol) un Pd(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0,05 mmol), un maisa slēgtā ampulā 80 °C temperatūrā 2 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar EtOAc, mazgā ar ūdeni divas reizes, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Mazgājamo ūdens slāni ekstrahē ar CHCl<sub>3</sub>, ekstraktu mazgā ar pies. NaCl, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Abus atlikumus apvieno un mazgā ar nelielu daudzumu EtOAc. Iegūst 0,10 g (57 %) produkta **43**, dzeltena cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.98 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.90 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 4H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 391.4 [M+H]<sup>+</sup>.

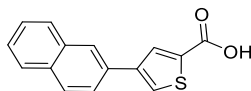
### 2-(1-(Naftalīn-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (**44**)



**44** iegūst no etilestera **43** (0,10 g, 0,26 mmol) un 2 N NaOH (0,38 ml, 0,77 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 30 mg (29 %) produkta **44**, dzeltena cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.35 (b s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 – 8.10 (m, 2H), 8.10 – 8.02 (m, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 3.05 – 2.69 (m, 2H), 2.36–2.26 (m,

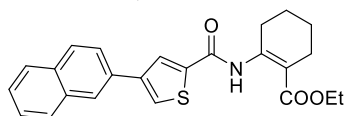
2H), 1.70 - 1.53 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  157.4, 144.1, 133.6, 132.7, 132.6, 129.9, 128.4, 127.9, 127.5, 127.2, 125.8, 118.8, 118.6, 28.2, 24.9, 21.7, 21.5. Elementanalīze: aprēķināts  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1.2 \text{H}_2\text{O}$ : C 62.56, H 5.35, N 14.59; atrasts: C 62.72, H 4.81, N 14.34. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 361.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

#### 4-(Naftalīn-2-il)tiofēn-2-karbonskābe (46)



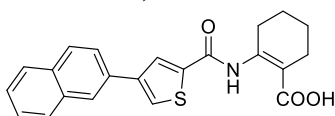
4-Bromotiofēn-2-karbonskābes (**45**) (0,20 g, 0,97 mmol) un borskābes **39** (0,18 g, 1,06 mmol) šķīdumu THF (3 ml) degazē ar argonu, maisījumam pievieno 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  šķīdumu (3,0 ml, 3,00 mmol) un  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (46 mg, 0,04 mmol), un maisa slēgtā ampulā 85 °C 3 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar 3 % HCl (5 ml), ekstrahē ar  $\text{CHCl}_3$ , ekstraktu žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela ( $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ , 1:20). Iegūto vielu mazgā ar MeOH un žāvē. Iegūst 84 mg (31 %) produkta **46**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.35 (s, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 2H), 8.02 – 7.86 (m, 4H), 7.57 – 7.47 (m, 2H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 253.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 2-(4-(Naftalīn-2-il)tiofēn-2-karboksamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (47)



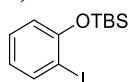
**47** iegūst no karbonskābes **46** (0,10 g, 0,39 mmol), oksalilhlorīda (0,10 ml, 1,18 mmol), amīna **23** (80 mg, 0,47 mmol) un TEA (55  $\mu\text{l}$ , 0,39 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,12 g (76 %) produkta **47**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.64 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 3H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.52 (dt,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H), 7.48 (dt,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 1.77 – 1.58 (m, 4H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 406.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 2-(4-(Naftalīn-2-il)-tiofēn-2-karboksamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (48)



**48** iegūst no etilestera **47** (0,12 g, 0,29 mmol) un 2 N NaOH (0,44 ml, 0,89 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 46 mg (41 %) produkta **48**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  12.75 (b s, 1H), 8.35 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J = 5.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 5.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.87 (dt,  $J = 1.7, 8.6$  Hz, 1H), 7.56 (dt,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H), 7.52 (dt,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 4H). Elementanalīze: aprēķināts  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ : C 70.01, H 5.07, N 3.71; atrasts: C 69.87, H 5.09, N 3.67. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 378.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

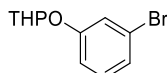
#### *tert*-Butil(2-iodfenoksi)dimetilsilāns (**52a**)<sup>129</sup>



2-Iodfenola (1,00 g, 4,54 mmol) un imidazola (0,62 g, 9,09 mmol) šķīdumam DMF (8 ml) argona atmosfērā 5 min. laikā piepilina TBSCl (1,03 g, 6,81 mmol) šķīdumu DMF (2 ml)

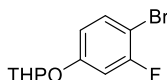
un maisa 2 stundas istabas temperatūrā. Maisījumam pievieno ledus aukstu ūdeni, ekstrahē ar Et<sub>2</sub>O, ekstraktu mazgā 3 reizes ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 1,50 g (99 %) produkta **52a**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.68 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.28 (s, 6H).

**2-(3-Bromfenoksi)tetrahidro-2H-pirāns (52b)**<sup>130</sup>



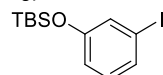
Pie DCM (5 ml) pievieno *p*-toluolsulfoskābi (10 mg, 0,06 mmol), maisa 10 min., tad nofiltrē un filtrātā izšķīdina 3-bromfenolu (1,00 g, 5,78 mmol). Maisījumam piepilina dihidropirānu (0,53 ml, 5,78 mmol) un maisa 1,5 stundas istabas temperatūrā argona atmosfērā. Reakcijas maisījumam pievieno pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu un organisko slāni atdala. Ūdens slāni ekstrahē ar DCM, organiskos slāņus apvieno, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:5, ar 0,2 % TEA). Iegūst 0,97 g (65 %) produkta **52b**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 6.98 (dt, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 11.3, 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 2.07 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.55 (m, 3H).

**2-(4-Brom-3-fluorfenoksi)tetrahidro-2H-pirāns (52h)**<sup>131</sup>



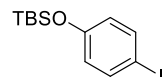
**52h** iegūst no 4-bromo-3-fluorofenola (0,80 g, 4,19 mmol), *p*-toluolsulfoskābes (39 mg, 0,21 mmol) un dihidropirāna (0,57 ml, 6,28 mmol), izmantojot savienojuma **52b** iegūšanas metodi. Iegūst 0,50 g (43 %) produkta **52h**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 6.82 – 6.68 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 2.07 – 1.89 (m, 1H), 2.06 – 1.50 (m, 7H).

**terc-Butil(3-iodfenoksi)dimetilsilāns (52j)**<sup>132</sup>



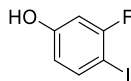
**52j** iegūst no 3-iodofenola (2,00 g, 9,08 mmol), imidazola (0,62 g, 9,11 mmol) un TBSCl (1,37 g, 9,09 mmol), izmantojot silāna **52a** iegūšanas metodi. Iegūst 2,91 g (94 %) produkta **52j**. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (ddd, *J* = 7.8, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 2.3, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

**terc-Butil(4-iodfenoksi)dimetilsilāns (52k)**<sup>133</sup>



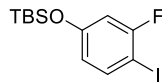
**52k** iegūst no 4-iodofenola (2,00 g, 9,08 mmol), imidazola (0,62 g, 9,11 mmol) un TBSCl (1,37 g, 9,09 mmol), izmantojot silāna **52a** iegūšanas metodi. Iegūst 2,85 g (92 %) produkta **52k**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (d, *J* = 8.9, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.9, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

### 3-Fluor-4-iodfenols (**68a**)<sup>134</sup>



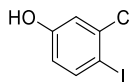
4-Amino-3-fluorofenola (1,0 g, 7,87 mmol) suspensijai ūdens (12 ml) un konc. HCl (3,3 ml) maisījumā 0 °C temperatūrā pievieno NaNO<sub>2</sub> (0,57 g, 8,26 mmol) šķīdumu ūdenī (3 ml) un maisa 10 min. Tad reakcijas maisījumam 0 °C temperatūrā piepilina KI (1,44 g, 8,65 mmol) šķīdumu ūdenī (2,4 ml), maisa istabas temperatūrā 15 min., tad silda 60 °C temperatūrā 1 stundu. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar ūdeni, ekstrahē ar Et<sub>2</sub>O divas reizes, apvienotos organiskus slāņus mazgā secīgi divas reizes ar 10 % Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> šķīdumu, ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, tad žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:10-1:4), iegūst 1,05 g (56 %) produkta **68a**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.46 (ddd, *J* = 8.6, 2.7, 0.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H).

### *tert*-Butil(3-fluor-4-iodfenoksi)dimetilsilāns (**52l**)



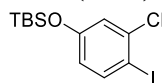
**52l** iegūst no 3-fluor-4-iodfenola (**68a**) (1,05 g, 4,41 mmol), imidazola (0,60 g, 8,82 mmol) un TBSCl (1,00 g, 6,62 mmol), izmantojot silāna **52a** iegūšanas metodi. Iegūst 1,51 g (97 %) produkta **52l**, bezkrāsaina eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (dd, *J* = 8.6, 7.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (ddd, *J* = 8.6, 2.6, 0.7 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.20 (s, 6H). GH-MS *m/z*: 352.0 M<sup>+</sup>.

### 3-Hlor-4-iodfenols (**68b**)<sup>135</sup>



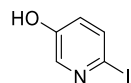
**68b** iegūst no 4-amino-3-hlorfenola (1,50 g, 8,33 mmol), NaNO<sub>2</sub> (0,60 g, 8,75 mmol) un KI (1,52 g, 9,17 mmol), izmantojot 3-fluor-4-iodfenola (**68a**) iegūšanas metodi. Iegūst 1,32 g (62 %) produkta **68b**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H).

### *tert*-Butil(3-hlor-4-iodfenoksi)dimetilsilāns (**52m**)



**52m** iegūst no 3-hlor-4-iodfenola (**68b**) (1,30 g, 5,11 mmol), imidazola (0,70 g, 10,2 mmol) un TBSCl (1,16 g, 7,66 mmol), izmantojot silāna **52a** iegūšanas metodi. Iegūst 1,78 g (95 %) produkta **52m**, bezkrāsaina eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.20 (s, 6H). GH-MS *m/z*: 368.0 M<sup>+</sup>.

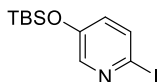
### 6-Iodpiridīn-3-ols (**70**)<sup>95</sup>



3-Hidroksipiridīna (**69**) (1,0 g, 10,52 mmol), NaI (1,58 g, 10,52 mmol) un NaOH (0,42 g, 10,51 mmol) šķīdumam metanolā (25 ml) 0 °C temperatūrā piepilina 13 % NaOCl šķīdumu ūdenī (0,63 ml, 10,51 mmol) un maisa šajā temperatūrā 2 stundas. Tad reakcijas maisījumam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumu atšķaida ar 10 % Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> šķīdumu

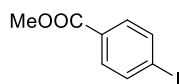
(5 ml), paskābina ar 1 N HCl līdz pH 6, ekstrahē 4 reizes ar EtOAc, organiskos slāņus apvieno, mazgā ar pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:4-1:2-1:1) un iegūst 0,39 g (17 %) produkta **70**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.82 (s, 1H), 7.84 (dt, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.0, 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dt, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H).

### 5-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)-2-iodpiridīns (**52n**)<sup>136</sup>



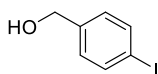
**52n** iegūst no 6-iodpiridīn-3-ola (**70**) (0,39 g, 1,76 mmol), imidazola (0,24 g, 3,53 mmol) un TBSCl (0,40 g, 2,65 mmol), izmantojot silāna **52a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,59 g (99 %) produkta **52n**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.29 (s, 6H).

### Metil 4-iodbenzoāts (**52o**)<sup>137</sup>



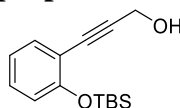
4-Iodobenzoskābes (**71**) (0,50 g, 2,02 mmol) šķīdumam metanolā (10 ml) pievieno konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,54 ml, 10,0 mmol) un vāra maisījumu 9 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, ietvaicē, atlikumu izlej ūdenī un ekstrahē ar EtOAc. Organisko slāni mazgā ar pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu, ūdeni, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 0,49 g (93 %) produkta **52o**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

### (4-Iodfenil)metanols (**52q**)<sup>138</sup>



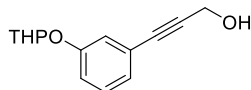
4-Iodobenzoskābes (**71**) (0,30 g, 1,22 mmol) šķīdumam THF (2,5 ml) pievieno 1 M BH<sub>3</sub> šķīdumu THF (2,50 ml, 2,50 mmol) un maisa istabas temperatūrā 18 stundas. Reakcijas maisījumam pievieno 2 N HCl šķīdumu un maisījumu ekstrahē ar DCM trīs reizes. Organiskos slāņus apvieno, mazgā ar pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz *Biotage* apgrieztās fāzes kolonnas (MeCN-ūdens, 5-100 %), iegūst 70 mg (24 %) produkta **52q**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 1H).

### 3-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)fenil)prop-2-īn-1-ols (**54a**)<sup>139</sup>



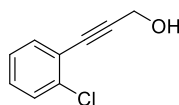
*tert*-Butil(2-iodfenoksi)dimetilsilāna (**52a**) (0,80 g, 2,39 mmol) un TEA (3,35 ml, 23,9 mmol) šķīdumu DMF (3 ml) degazē ar argonu, tad pievieno propargilspirtu (0,28 ml, 4,79 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (83 mg, 0,07 mmol) un CuI (27 mg, 0,14 mmol), un maisa 7 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atšķaida ar ūdeni un ekstrahē ar EtOAc. Ekstraktu ietvaicē, atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:4) un iegūst 0,36 g (45 %) produkta **54a**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.53 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

### 3-(3-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)fenil)prop-2-īn-1-ols (54b)



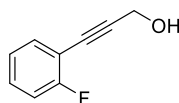
**54b** iegūst no bromīda **52b** (0,60 g, 2,33 mmol), TEA (3,27 ml, 23,3 mmol), propargilspirta (0,28 ml, 4,67 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (81 mg, 0,07 mmol) un CuI (27 mg, 0,14 mmol), izmantojot spirta **54a** iegūšanas metodi. Reakcijas maisījumu silda 9 stundas 70 °C temperatūrā. Iegūst 0,30 g (55 %) produkta **54b**, dzeltēna eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.89 (ddd, *J* = 11.3, 9.4, 3.2 Hz, 1H), 3.65 – 3.66 (m, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.55 (m, 3H), 1.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 233.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3-(2-Hlorfenil)prop-2-īn-1-ols (54d)<sup>140</sup>



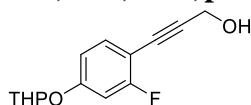
**54d** iegūst no 1-hlor-2-iodbenzola (**52f**) (0,80 g, 3,35 mmol), TEA (4,70 ml, 33,5 mmol), propargilspirta (0,40 ml, 6,71 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,12 g, 0,10 mmol) un CuI (60 mg, 0,20 mmol), izmantojot spirta **54a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,55 g (98 %) produkta **54d**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H).

### 3-(2-Fluorfenil)prop-2-īn-1-ols (54e)<sup>141</sup>



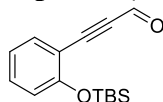
**54e** iegūst no 1-fluor-2-iodbenzola (**52g**) (0,39 g, 1,76 mmol), TEA (2,46 ml, 17,6 mmol), propargilspirta (0,21 ml, 3,51 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (61 mg, 0,05 mmol) un CuI (20 mg, 0,11 mmol), izmantojot spirta **54a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,24 g (91 %) produkta **54e**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 1H), 7.15 – 7.01 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H).

### 3-(2-Fluor-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)fenil)prop-2-īn-1-ols (54f)



**54f** iegūst no bromīda **52h** (0,49 g, 1,78 mmol), TEA (1,24 ml, 8,91 mmol), propargilspirta (0,21 ml, 3,56 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (103 mg, 0,09 mmol) un CuI (10 mg, 0,05 mmol), izmantojot spirta **54a** iegūšanas metodi. Reakcijas maisījumu silda 24 stundas 70 °C temperatūrā. Iegūst 0,11 g (25 %) produkta **54f**, dzeltēna eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.93 – 6.72 (m, 2H), 5.40 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 2.06 – 1.51 (m, 7 H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 251.2 [M+H]<sup>+</sup>.

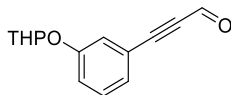
### 3-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)fenil)propināls (55a)





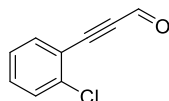
Spirta **54a** (0,28 g, 1,06 mmol) šķīdumam DCM (1 ml) pievieno MnO<sub>2</sub> (0,93 g, 10,7 mmol) un iegūto suspensiju maisa istabas temperatūrā 7 dienas. Maisījumu nofiltrē, nogulsnes mazgā ar DCM un filtrātu ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:10) un iegūst 0,18 g (43 %) produkta **55a**, brūna eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.26 (s, 6H). GH-MS *m/z*: 203.1 [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>.

### 3-(3-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)fenil)propināls (**55b**)



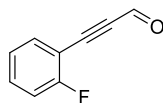
Spirta **54b** (0,30 g, 1,29 mmol) šķīdumam DCM (1,5 ml) pievieno MnO<sub>2</sub> (1,93 g, 12,9 mmol) un suspensiju maisa istabas temperatūrā 4 dienas. Maisījumu nofiltrē, nogulsnes mazgā ar DCM, filtrātu ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:10), iegūst 0,14 g (46 %) produkta **55b**, brūna eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 3H), 7.18 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.4 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 11.4, 9.5, 3.2 Hz, 1H), 3.62 (dtd, *J* = 11.4, 4.1, 1.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.77 – 1.55 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 231.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3-(2-Hlorfenil)propināls (**55d**)<sup>142</sup>



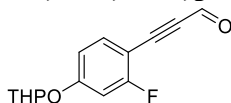
Spirta **54d** (0,55 g, 3,30 mmol) šķīdumam DCM (12 ml) piepilina 15 % Dessa-Martina perjodināna šķīdumu DCM (12,1 ml, 4,29 mmol) un maisa 1 stundu istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu atšķaida ar DCM, maisa 10 min. ar 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> šķīdumu (10 ml), tad organisko slāni atdala, mazgā ar pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:9), iegūst 0,31 g (94 %) produkta **55d**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.49 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.1, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H).

### 3-(2-Fluorfenil)propināls (**55e**)<sup>143</sup>



**55e** iegūst no spirta **54e** (0,24 g, 1,60 mmol) un 15 % Dessa-Martina perjodināna DCM (4,97 ml, 1,76 mmol), izmantojot aldehīda **55d** iegūšanas metodi. Iegūst 0,19 g (80 %) produkta **55e**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H).

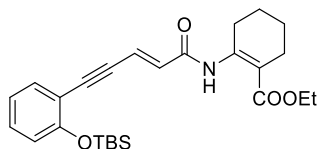
### 3-(2-Fluor-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)fenil)propināls (**55f**)



**55f** iegūst no spirta **54f** (106 mg, 0,42 mmol) un 15 % Dessa-Martina perjodināna DCM (1,38 ml, 0,55 mmol), izmantojot aldehīda **55d** iegūšanas metodi. Iegūst 88 mg (84 %) produkta **55f**, brūna eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 2H), 5.46 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.81 (ddd, *J* = 11.2, 10.0, 3.0 Hz, 1H), 3.63 (dtd,

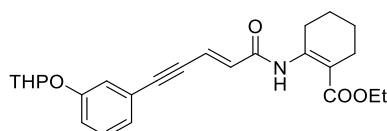
$J = 11.2, 4.1, 1.4$  Hz, 1H), 2.04 – 1.80 (m, 2H), 1.82 – 1.55 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 249.1  $[M+H]^+$ .

**(E)-2-(5-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)fenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (56a)**



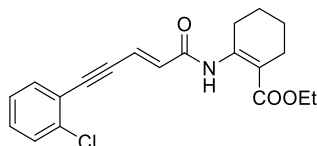
**56a** iegūst no aldehīda **55a** (0,14 g, 0,54 mmol), fosfonija sāls **24** (0,36 g, 0,65 mmol) un *t*BuOK (60 mg, 0,54 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,21 g (65 %) produkta **56a**, brūna eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.87 (s, 1H), 7.39 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 6.96 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 1H), 6.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.12 – 2.97 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.23 (s, 6H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$  454.3.

**(E)-2-(5-(3-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)fenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (56b)**



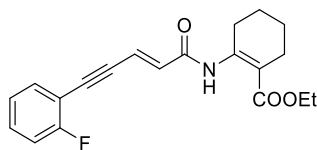
**56b** iegūst no aldehīda **55b** (0,16 g, 0,70 mmol), fosfonija sāls **24** (0,46 g, 0,83 mmol) un *t*BuOK (78 mg, 0,70 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,24 g (87 %) produkta **56b**, dzeltena eļļa (satur ~6 % metil karboksilāta analoga, AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 410.3  $[M+H]^+$ ).  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.88 (s, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.10 (dt,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1H), 7.05 (ddd,  $J = 8.2, 2.5, 1.1$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 5.42 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.90 (ddd,  $J = 11.3, 9.3, 3.3$  Hz, 1H), 3.69 – 3.56 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.39 – 2.29 (m, 2H), 2.08 – 1.87 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 7H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 424.3  $[M+H]^+$ .

**(E)-2-(5-(2-Hlorfenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (56d)**



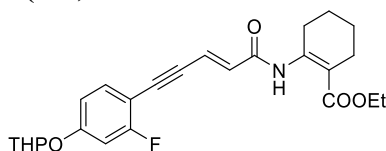
**56d** iegūst no aldehīda **55d** (0,11 g, 0,64 mmol), fosfonija sāls **24** (0,39 g, 0,71 mmol) un *t*BuOK (72 mg, 0,64 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,18 g (79 %) produkta **56d**, dzeltena eļļa (satur ~4 % metil karboksilāta analoga,  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.75 (s) un ~6 % *Z*-izomēra, AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 358.3  $[M+H]^+$ ,  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.31 (d,  $J=11.5$  Hz), 6.23 (d,  $J=11.5$  Hz)).  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.89 (s, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 1H), 7.35 – 7.18 (m, 2H), 6.98 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.14 – 2.97 (m, 2H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 358.2  $[M+H]^+$ .

**(E)-2-(5-(2-Fluorfenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (56e)**



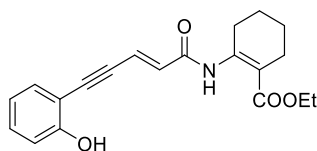
**56e** iegūst no aldehīda **55e** (0,10 g, 0,68 mmol), fosfonija sāls **24** (0,45 g, 0,81 mmol) un *t*BuOK (76 mg, 0,68 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,20 g (87 %) produkta **56e**, dzeltena cieta viela (satur ~5 % metil karboksilāta analoga, AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 328.2  $[M+H]^+$  un ~8 % *Z*-izomēra, AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 342.2  $[M+H]^+$ ,  $^1\text{H-KMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.29 (d,  $J = 11.5$  Hz), 6.22 (d,  $J = 11.5$  Hz)).  $^1\text{H-KMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.90 (s, 1H), 7.46 (td,  $J = 7.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.35 (tdd,  $J = 7.8, 5.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 6.96 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS  $m/z$ : 342.4  $[M+H]^+$ .

**(E)-2-(5-(2-Fluor-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)fenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (56f)**



**56f** iegūst no aldehīda **55f** (85 mg, 0,34 mmol), fosfonija sāls **24** (0,23 g, 0,41 mmol) un *t*BuOK (42 mg, 0,38 mmol), izmantojot alkēna **26a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,14 g (93 %) produkta **56f**, dzeltena cieta viela (satur ~3 % metil karboksilāta analoga, AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 428.3  $[M+H]^+$ ,  $^1\text{H-KMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.75 (s)) un ~7 % *Z*-izomēra, AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 442.3  $[M+H]^+$ ,  $^1\text{H-KMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.27 (d,  $J = 11.5$  Hz), 6.16 (d,  $J = 11.5$  Hz)).  $^1\text{H-KMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.87 (s, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 6.95 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.88 – 6.75 (m, 2H), 6.44 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 5.42 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.84 (ddd,  $J = 11.1, 9.6, 3.1$  Hz, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 2.07 – 1.80 (m, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 2H), 1.77 – 1.56 (m, 7H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 442.3  $[M+H]^+$ .

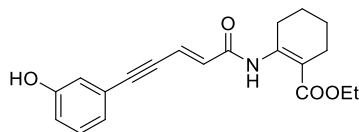
**(E)-2-(5-(2-Hidroksifenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (57a)**



TBS-ētera **56a** (0,19 g, 0,42 mmol) šķīdumam THF (4 ml), dzesējot reakcijas maisījumu ledus vannā, piepilina 1 M tetra-*n*-butilammonija fluorīda šķīdumu THF (0,46 ml, 0,46 mmol) un maisa 10 min. istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu atšķaida ar EtOAc, mazgā ar ūdeni, pies.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  šķīdumu, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:4), iegūst 0,12 g (84 %) produkta **57a**, dzeltena cieta viela (satur metil karboksilāta analogu ~4 %, AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 326.3  $[M+H]^+$ ,  $^1\text{H-KMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.76 (s)).  $^1\text{H-KMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.94 (s, 1H), 7.38 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 1H), 7.06 – 6.86 (m, 3H), 6.49 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 5.71

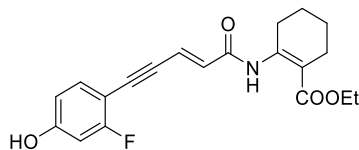
(s, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.13 – 3.00 (m, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 1.75 – 1.58 (m, 4H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 340.2  $[M+H]^+$ .

**(E)-2-(5-(3-Hidroksifenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (57b)**



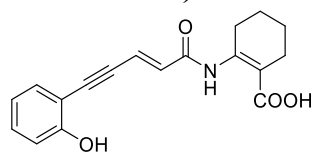
THP-ētera **56b** (0,23 g, 0,54 mmol) suspensijai DCM (5 ml) un metanola (2,5 ml) maisījumā pievieno *p*-toluolsulfoskābi (5 mg, 0,03 mmol) un maisa 6 stundas istabas temperatūrā. Šķīdinātāju ietvaicē, atlikumu atšķaida ar ūdeni un ekstrahē ar EtOAc, ekstraktu mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Iegūst 0,18 g (98 %) produkta **57b**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.90 (s, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.05 (dt,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 2.5, 1.4$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.85 (ddd,  $J = 8.1, 2.5, 0.9$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.10 – 2.99 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2, 163.3, 156.0, 152.0, 134.0, 129.9, 124.5, 123.5, 123.2, 118.7, 117.0, 106.5, 97.8, 86.7, 60.7, 28.7, 24.5, 22.0, 21.7, 14.4. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 340.2  $[M+H]^+$ .

**(E)-2-(5-(2-Fluor-4-hidroksifenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (57f)**



**57f** iegūst no THP-ētera **56f** (0,14 g, 0,32 mmol) un *p*-toluolsulfoskābes (3 mg, 0,02 mmol), izmantojot savienojuma **57b** iegūšanas metodi. Iegūst 92 mg (81 %) produkta **57f**, dzeltena cieta viela (satur ~5 % metil karboksilāta analoga, AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 344.2  $[M+H]^+$ ,  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.76 (s) un ~4 % *Z*-izomēra, AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 358.2  $[M+H]^+$ ,  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.29 (d,  $J = 11.5$  Hz), 6.17 (d,  $J = 11.5$  Hz)).  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.89 (s, 1H), 7.31 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.66 – 6.69 (m, 2H), 6.42 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.09 – 2.99 (m, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 4H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 358.2  $[M+H]^+$ .

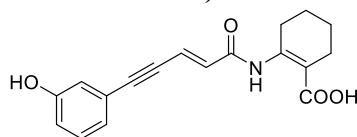
**(E)-2-(5-(2-Hidroksifenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (58a)**



**58a** iegūst no etilestera **57a** (0,12 g, 0,53 mmol) un 2 N NaOH (0,53 ml, 1,06 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 59 mg (54 %) produkta **58a**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.66 (b s, 1H), 11.70 (s, 1H), 10.12 (b s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.25 (ddd,  $J = 8.3, 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.82 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 2.90–2.84 (m, 2H), 2.29–2.23 (m, 2H), 1.62–1.50 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$

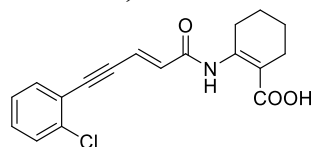
171.0, 161.9, 158.8, 149.9, 133.5, 133.2, 131.2, 121.9, 119.2, 115.7, 108.9, 107.0, 95.1, 90.3, 28.1, 24.5, 21.5, 21.3. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 310.1  $[M-H]^-$ .

**(E)-2-(5-(3-Hidroksifenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (58b)**



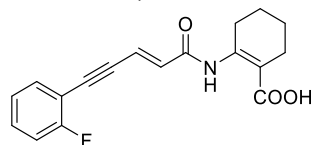
**58b** iegūst no etilestera **57b** (0,17 g, 0,50 mmol) un 2 N NaOH (0,75 ml, 1,50 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 79 mg (51 %) produkta **58b**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.75 (b s, 1H), 9.80 (b s, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.95 (dt,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.82 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.0, 161.8, 157.4, 149.6, 134.7, 130.1, 122.6, 122.3, 121.3, 117.9, 117.2, 107.3, 97.2, 86.4, 28.1, 24.6, 21.5, 21.3. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4$   $[M+H]^+$  312.1230, atrasts 312.1242.

**(E)-2-(5-(2-Hlorfenil)pent-2-en-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (58d)**



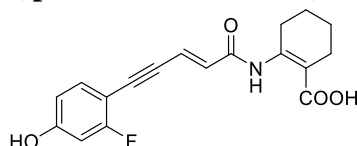
**58d** iegūst no etilestera **56d** (0,18 g, 0,50 mmol) un 2 N NaOH (0,75 ml, 1,50 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 63 mg (38 %) produkta **58d**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.70 (b s, 1H), 11.67 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J = 7.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1H), 7.48 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.41 (td,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.9, 161.5, 149.5, 135.6, 134.8, 133.8, 131.2, 129.5, 127.5, 121.3, 120.7, 107.5, 93.0, 91.6, 28.1, 24.6, 21.5, 21.3. Elementanalīze: aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ : C 65.56, H 4.89, N 4.25; atrasts: C 65.04, H 4.91, N 4.22. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 328.2  $[M-H]^-$ .

**(E)-2-(5-(2-Fluorfenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (58e)**



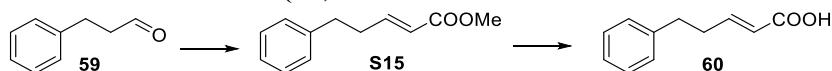
**58e** iegūst no etilestera **56e** (0,20 g, 0,59 mmol) un 2 N NaOH (0,88 ml, 1,76 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 70 mg (38 %) produkta **58e**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.61 (s, 1H), 10.23 (b s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 7.00 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 1.75-1.58 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6, 162.9 (d,  $J_{\text{CF}} = 253.6$  Hz), 162.8, 155.1, 134.1, 133.9, 131.2 (d,  $J_{\text{CF}} = 8.1$  Hz), 124.3 (d,  $J_{\text{CF}} = 3.8$  Hz), 123.2, 115.8 (d,  $J_{\text{CF}} = 20.8$  Hz), 111.2 (d,  $J_{\text{CF}} = 15.6$  Hz), 104.9, 91.6 (d,  $J_{\text{CF}} = 3.2$  Hz), 91.3, 29.1, 24.6, 21.9, 21.7. Elementanalīze: aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ : C 69.00, H 5.15, N 4.47; atrasts: C 68.28, H 5.08, N 4.35. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 312.4  $[M-H]^-$ .

**(E)-2-(5-(2-Fluor-4-hidroksifenil)pent-2-ēn-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (58f)**



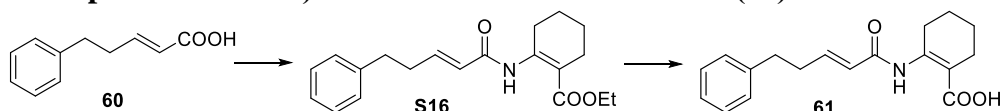
**58f** iegūst no etilestera **57f** (92 mg, 0,26 mmol) un 2 N NaOH (0,39 ml, 0,77 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 32 mg (38 %) produkta **58f**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.67 (b s, 1H), 11.70 (s, 1H), 10.60 (b s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 6.70-6.65 (m, 2H), 6.49 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  171.0, 163.1 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 249.8 Hz), 161.8, 160.8 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 11.8 Hz), 149.7, 134.6 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 2.9 Hz), 133.8, 121.4, 112.5 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 2.6 Hz), 107.2, 103.1 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 22.9 Hz), 100.0 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 15.8 Hz), 91.4, 90.1 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 2.9 Hz), 28.2, 24.6, 21.5, 21.3. Elementanalīze: aprēķināts C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>: C 65.65, H 4.90, N 4.25; atrasts: C 65.29, H 4.83, N 4.22. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 328.1 [M-H]<sup>-</sup>.

**(E)-5-Fenilpent-2-karbonskābe (60)**<sup>144</sup>



**5-Fenilpent-2-ēnskābes metilesteris (S15)**. Metil 2-(dimetoksifosforil)acetāta (0,63 ml, 4,45 mmol) šķīdumam DMSO (2,5 ml) pievieno *t*BuOK (0,46 g, 4,10 mmol) un maisa 10 min. istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievieno 3-fenilpropanālu (**59**) (0,50 g, 3,73 mmol) un turpina maisīšanu 1 stundu. Reakcijas maisījumu atšķaida ar ūdeni un ekstrahē ar EtOAc, organisko slāni mazgā ar pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:7) un iegūst 0,27 g (38 %) produkta **S15** *E* un *Z* izomēru maisījumu attiecībā 1:0,25 (KMR), bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 – 7.11 (m, 5H), 7.01 (dt,  $J$  = 15.7, 6.8 Hz, 1H), 5.85 (dt,  $J$  = 15.7, 1.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.84 – 2.71 (m, 2H), 2.60 – 2.46 (m, 2H). **(E)-5-Fenilpent-2-karbonskābe (60)**. Iepriekšējā stadijā iegūto **S15** (0,27 g, 1,42 mmol) izšķīdina THF (1,5 ml) un MeOH (1 ml) maisījumā, pievieno 2 N NaOH (2,5 ml, 5,00 mmol) un maisa istabas temperatūrā 4 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atlikumu izšķīdina ūdenī un paskābina ar 1 N HCl līdz pH 2. Maisījumu ekstrahē ar DCM, ekstraktu žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz *Biotage* apgrieztās fāzes kolonnas (MeCN-ūdens, 20-100 %) un iegūst 0,18 g produkta **60** *E* un *Z* izomēru maisījuma veidā attiecībā 1:0,21 (KMR) (61 %), balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.00 (b s, 1H), 7.52 – 6.88 (m, 6H), 5.86 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.66 – 2.49 (m, 2H).

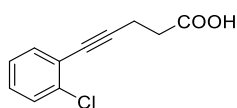
**(E)-2-(5-Fenilpent-2-ēnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (61)**



**(E)-2-(5-Fenilpent-2-ēnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (S16)**. Karbonskābes **60** (0,18 g, 1,02 mmol) šķīdumam DCM (2 ml) pievieno DMF katalītiskā daudzumā (1 pilieni), piepilina oksalilhlorīdu (0,26 ml, 3,06 mmol) un maisa 40 min. istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atlikumu izšķīdina DCM (2 ml) un šķīdumam 0 °C temperatūrā argona atmosfērā 5 min. laikā piepilina amīna **23** (0,26 g, 1,54 mmol) un

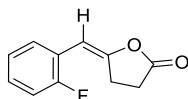
TEA (0,14 ml, 1,00 mmol) maisījumu DCM (1 ml). Reakcijas maisījumu maisa istabas temperatūrā 40 min., atšķaida ar DCM, secīgi mazgā ar pies.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  šķīdumu un pies.  $\text{NaCl}$  šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:10-1:6) un iegūst 0,21 g jēlprodukta **S16**, bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.71 (s, 1H), 7.33 – 7.16 (m, 5H), 6.92 (dt,  $J = 15.3$ , 6.8 Hz, 1H), 5.92 (dt,  $J = 15.3$ , 1.5 Hz, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 2.85 – 2.69 (m, 2H), 2.59 – 2.45 (m, 2H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 328.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . (*E*)-2-(5-Fenilpent-2-ēnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (**61**). Iepriekšējā stadijā iegūtā jēlprodukta **S16** šķīdumam THF (2 ml) un EtOH (1 ml) maisījumā pievieno 2 N NaOH (0,92 ml, 1,84 mmol) šķīdumu un maisa istabas temperatūrā 16 stundas, tad turpina maisīšanu 5 stundas 50 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzesē un paskābina ar 1 N HCl līdz pH 4. Maisījumu ietvaicē, aplej ar ūdeni, ekstrahē ar DCM, ekstraktu žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (MeOH-DCM, 1:20) un iegūst jēlproduktu, ko aplej ar EtOAc-PE maisījumu (1:4). Nogulsnes nfiltrē, žāvē vakuumā un iegūst 44 mg (14 % no karbonskābes **60**) produkta **61**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.47 (s, 1H), 10.40 (b s, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 6.93 (dt,  $J = 15.3$ , 6.9 Hz, 1H), 5.98 (dt,  $J = 15.3$ , 1.3 Hz, 1H), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.59 – 2.49 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6, 164.2, 155.6, 146.1, 141.0, 128.6, 128.5, 126.3, 125.7, 103.7, 34.7, 34.1, 29.1, 24.6, 21.9, 21.8. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  300.1594, atrasts 300.1587.

### 5-(2-Hlorfenil)pent-4-īnskābe (**63a**)



1-Hlor-2-iodbenzola (0,50 g, 2,10 mmol) un TEA (2,92 ml, 21,0 mmol) šķīdumu DMF (3 ml) degazē ar argonu, tad pievieno pent-4-īnkarbonskābi (0,25 g, 2,52 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (73 mg, 0,06 mmol) un  $\text{CuI}$  (24 mg, 0,13 mmol), un maisa 18 stundas istabas temperatūrā slēgtā ampulā. Maisījumu atšķaida ar pies.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  šķīdumu, ekstrahē ar  $\text{CHCl}_3$ , ekstraktu mazgā ar ūdeni, pies.  $\text{NaCl}$ , žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (MeOH-DCM, 5:95), tad hromatografē uz *Biotage* apgrieztās fāzes kolonnas (MeCN-ūdens, 15-100%). Iegūst 92 mg (21 %) produkta **63a**, gaiši brūna cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.15 (b s, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 2.85 – 2.74 (m, 2H), 2.77 – 2.70 (m, 2H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 207.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

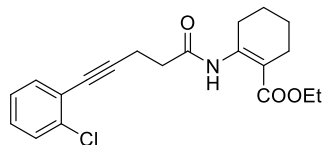
### (*E*)-5-(2-Fluorbenzilidēn)dihidrofuran-2(3*H*)-ons (**66**)



**66** iegūst no 1-fluor-2-iodbenzola (0,11 g, 0,51 mmol), DIPEA (44  $\mu\text{l}$ , 0,33 mmol), pent-4-īnkarbonskābes (50 mg, 0,51 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (11 mg, 0,05 mmol),  $\text{P}(o\text{-Tol})_3$  (19 mg, 0,06 mmol) un  $\text{CuI}$  (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot savienojuma **63a** iegūšanas metodi. Reakciju veic MeCN (0,5 ml). Iegūst 24 mg (25 %) produkta **66**, bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 – 7.16 (m, 2H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.39 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 3.08 (td,  $J = 8.4$ , 2.3 Hz, 2H), 2.80 – 2.69 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.2, 160.0 (d,  $J = 248.2$  Hz), 152.7, 128.9 (d,  $J = 3.3$  Hz), 128.6 (d,  $J = 8.3$  Hz), 124.2 (d,  $J = 3.7$  Hz), 122.2 (d,  $J =$

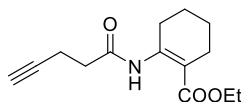
13.9 Hz), 115.9 (d,  $J = 22.2$  Hz), 99.8 (d,  $J = 4.6$  Hz), 27.8, 25.1 (d,  $J = 3.0$  Hz). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 193.0  $[M+H]^+$ .

## 2-(5-(2-Hlorfenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (72d)



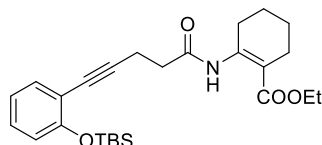
**72d** iegūst no karbonskābes **63a** (0,10 g, 0,48 mmol), oksalilhlorīda (0,12 ml, 1,44 mmol), amīna **23** (0,12 g, 1,44 mmol) un TEA (67  $\mu$ l, 0,48 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 92 mg (53 %) produkta **72d**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.72 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.05 – 2.96 (m, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$  360.3  $[M+H]^+$ .

## 2-(Pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (64)



Pent-4-īnskābes (**65**) (1,00 g, 10,19 mmol) šķīdumam DCM (20 ml) argona atmosfērā pievieno DMF (39  $\mu$ l, 0,51 mmol) un oksalilhlorīdu (2,22 ml, 25,5 mmol), un maisa 40 min. istabas temperatūrā, tad reakcijas maisījumu ietvaicē. Atlikumu izšķīdina DCM (3 ml) un šo šķīdumu  $-5$   $^{\circ}\text{C}$  līdz  $2$   $^{\circ}\text{C}$  temperatūrā argona atmosfērā piepilina amīna **23** (2,07 g, 12,2 mmol) un DIPEA (1,76 ml, 10,2 mmol) šķīdumam DCM (15 ml). Iegūto maisījumu maisa 1 stundu  $0$   $^{\circ}\text{C}$  temperatūrā, tad tam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumu atšķaida ar DCM, mazgā ar pies.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  šķīdumu, pies.  $\text{NaCl}$  šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:20-1:10) un iegūst jēlproduktu, ko pārkristalizē no *n*-heptāna. Iegūst 1,20 g cieta produkta, bet kristalizācijas atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (Biotage, EtOAc-PE, 2-20 %), iegūstot vēl papildus 0,25 g produkta. Kopā iegūts 1,45 g (57 %) produkta **64**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.66 (s, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 2H), 2.65 – 2.49 (m, 4H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 1.97 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 169.6, 152.1, 104.9, 82.8, 69.2, 60.4, 37.2, 28.7, 24.3, 22.0, 21.8, 14.6, 14.4. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$  250.2  $[M+H]^+$ .

## 2-(5-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)fenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (72a)

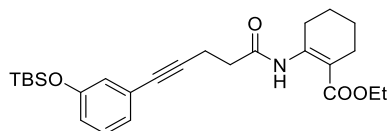


*tert*-Butil(2-iodfenoksi)dimetilsilāna (**6a**) (0,21 g, 0,63 mmol), 2-(pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilestera (**64**) (0,13 g, 0,52 mmol) un TEA (0,36 ml, 2,61 mmol) šķīdumu MeCN (1 ml) degazē un argona atmosfērā tam pievieno  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (18 mg, 0,03 mmol) un CuI (5 mg, 0,03 mmol). Iegūto maisījumu maisa 15 stundas istabas temperatūrā argona atmosfērā slēgtā ampulā. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atlikumu atšķaida ar  $\text{NH}_4\text{Cl}$  šķīdumu, ekstrahē ar DCM, ekstraktu žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu



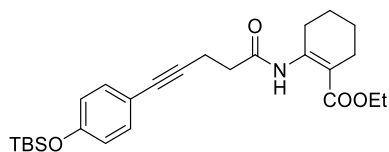
hromatogrāfē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 3-30 %). Iegūst 0,12 g (52 %) produkta **72a**, dzeltena eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.69 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.05 – 2.88 (m, 2H), 2.86 – 2.70 (m, 2H), 2.70 – 2.54 (m, 2H), 2.37 – 2.20 (m, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.21 (s, 6H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 456.5 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(5-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)fenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (72b)**



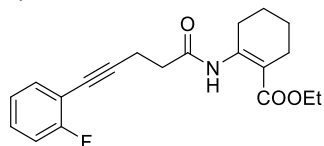
**72b** iegūst no iodīda **52j** (0,21 g, 0,63 mmol), alkīna **64** (0,13 g, 0,52 mmol), TEA (0,36 ml, 2,61 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (18 mg, 0,03 mmol) un CuI (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,19 g (79 %) produkta **72b**, dzeltena eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.70 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.75 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.03 – 2.93 (m, 2H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.68 – 2.57 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 456.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(5-(4-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)fenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (72c)**



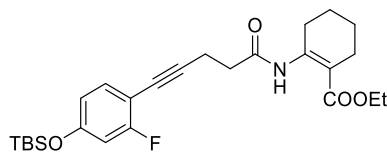
**72c** iegūst no iodīda **52k** (0,16 g, 0,48 mmol), alkīna **64** (0,10 g, 0,40 mmol), TEA (0,28 ml, 2,00 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (14 mg, 0,02 mmol) un CuI (4 mg, 0,02 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 94 mg (51 %) produkta **72c**, dzeltena eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.69 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.02–2.94 (m, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 2H), 2.65 – 2.58 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 456.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(5-(2-Fluorfenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (72e)**



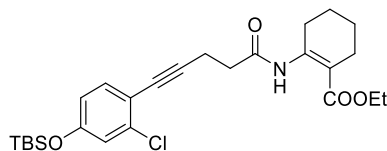
**72e** iegūst no 1-fluor-2-iodbenzola (56 mg, 0,25 mmol), alkīna **64** (55 mg, 0,22 mmol), TEA (0,15 ml, 1,07 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (8 mg, 0,01 mmol) un CuI (2 mg, 0,01 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 54 mg (71 %) produkta **72e**, brūna eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.70 (s, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.01 – 2.95 (m, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 344.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(5-(4-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)-2-fluorfenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (72f)**



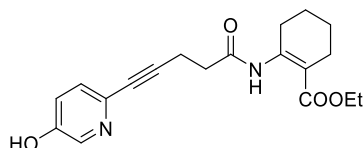
**72f** iegūst no iodīda **52l** (0,22 g, 0,63 mmol), alkīna **64** (0,13 g, 0,52 mmol), TEA (0,36 ml, 2,61 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (18 mg, 0,03 mmol) un CuI (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,15 g (62 %) produkta **72f**, bezkrāsaina eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.68 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.56 – 6.49 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.01 – 2.95 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.19 (s, 6H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 358.0 [M-C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>Si]<sup>+</sup>.

**2-(5-(4-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)-2-hlorfenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (72g)**



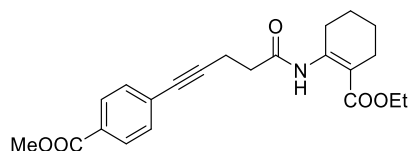
**72g** iegūst no iodīda **52m** (0,23 g, 0,63 mmol), alkīna **64** (0,13 g, 0,52 mmol), TEA (0,36 ml, 2,61 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (18 mg, 0,03 mmol) un CuI (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 94 mg (37 %) produkta **72g**, bezkrāsaina eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.69 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.04 – 2.93 (m, 2H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.68 – 2.61 (m, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.19 (s, 6H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 490.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(5-(5-Hidroksipiridīn-2-il)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (72h)**



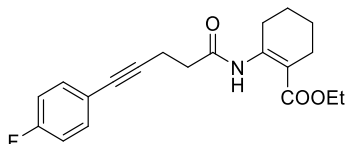
**72h** iegūst no iodīda **52n** (0,23 g, 0,68 mmol), alkīna **64** (0,13 g, 0,52 mmol), TEA (0,36 ml, 2,61 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (18 mg, 0,03 mmol) un CuI (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 74 mg (41 %) produkta **72h**, dzeltena eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.74 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 343.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**4-(5-((2-(Etoksikarbonil)cikloheks-1-ēn-1-il)amino)-5-oksopent-1-īn-1-il)benzoscābes metilesteris(72i)**



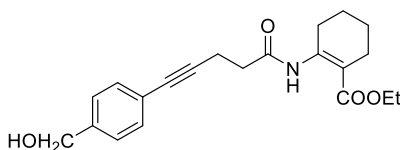
**72i** iegūst no 4-iodbenzoscābes metilestera (**52o**) (0,16 g, 0,63 mmol), alkīna **64** (0,13 g, 0,52 mmol), TEA (0,36 ml, 2,61 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (18 mg, 0,03 mmol) un CuI (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,18 g (90 %) produkta **72i**, dzeltena cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.72 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.03 – 2.93 (m, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 384.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(5-(4-Fluorfenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (72j)**



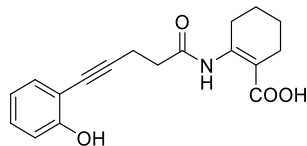
**72j** iegūst no 1-fluor-4-iodbenzola (**52p**) (0,14 g, 0,63 mmol), alkīna **64** (0,13 g, 0,52 mmol), TEA (0,36 ml, 2,61 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (18 mg, 0,03 mmol) un CuI (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,14 g (78 %) produkta **72j**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.70 (s, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.02 – 6.91 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 344.3 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(5-(4-(Hidroksimetil)fenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (72k)**



**72k** iegūts no (4-iodfenil)metanola (**52q**) (0,16 g, 0,67 mmol), alkīna **64** (0,14 g, 0,56 mmol), TEA (0,39 ml, 2,81 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (20 mg, 0,03 mmol) un CuI (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,16 g (44 %) produkta **72k**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.70 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 4.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 2H), 1.67 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 356.4 [M+H]<sup>+</sup>.

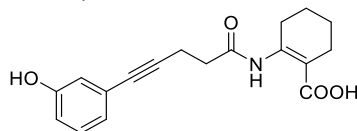
**2-(5-(2-Hidroksifenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (73a)**



Etilestera **72a** (0,12 g, 0,26 mmol) šķīdumam THF (1 ml) un EtOH (1 ml) maisījumā pievieno 2 N NaOH šķīdumu (0,40 ml, 0,80 mmol) un maisa 70 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu paskābina ar 1 N HCl līdz pH 2 un koncentrē vakuumā. Atlikumu izšķīdina DCM, mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz *Biotage* apgrieztās fāzes kolonnas (MeCN-ūdens, 10-100 %) un iegūst 23 mg (28 %) produkta **73a**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.46 (b s, 1H), 11.66 (s, 1H), 9.65 (b s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.7 Hz,

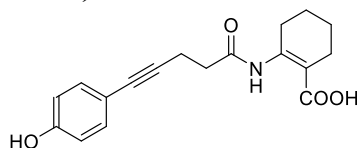
1H), 6.83 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.72 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.66 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H) 2.26 – 2.19 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.2, 169.1, 158.1, 150.4, 132.9, 129.2, 118.9, 115.4, 110.3, 105.1, 92.2, 77.7, 36.8, 28.1, 24.4, 21.5, 21.4, 15.2. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  314.1387, atrasts 314.1393.

### 2-(5-(3-Hidroksifenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (73b)



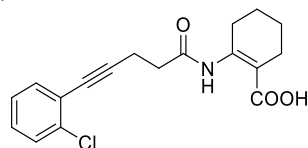
**73b** iegūst no etilestera **72b** (0,17 g, 0,37 mmol) un 2 N NaOH (0,55 ml, 1,10 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 55 mg (47 %) produkta **73b**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.67 (s, 1H), 9.61 (pl s, 1H), 7.11 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 6.77 (dt,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 6.72 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.64 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.54 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.27 – 2.19 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.2, 169.0, 157.2, 150.2, 129.6, 123.9, 122.1, 117.8, 115.5, 105.2, 88.6, 81.0, 36.6, 28.1, 24.4, 21.5, 21.4, 14.9. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  314.1387, atrasts 314.1388.

### 2-(5-(4-Hidroksifenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (73c)



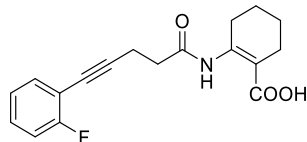
**73c** iegūst no etilestera **72c** (90 mg, 0,20 mmol) un 2 N NaOH (0,31 ml, 0,62 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 26 mg (41 %) produkta **73c**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.55 (b s, 1H), 11.65 (s, 1H), 9.72 (b s, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 6.74 – 6.65 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 2.61 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 2H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 1.62 – 1.44 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.1, 169.1, 157.3, 150.4, 132.7, 115.5, 113.2, 105.0, 86.5, 81.2, 36.9, 28.1, 24.4, 21.5, 21.4, 15.0. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  314.1387, atrasts 314.1402.

### 2-(5-(2-Hlorfenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (73d)



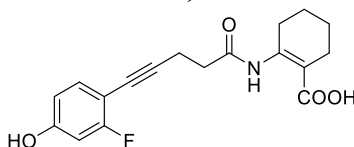
**73d** iegūst no etilestera **72d** (90 mg, 0,25 mmol) un 2 N NaOH (0,38 ml, 0,76 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 38 mg (46 %) produkta **73d**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.45 (s, 1H), 10.10 (b s, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.20 (td,  $J = 7.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.16 (td,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.83 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.66 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.39 – 2.32 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.4, 169.8, 155.0, 135.9, 133.5, 129.2, 128.9, 126.4, 123.5, 103.9, 93.8, 78.5, 37.5, 29.0, 24.4, 21.9, 21.7, 15.9. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  332.1048, atrasts 332.1049.

### 2-(5-(2-Fluorfenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (73e)



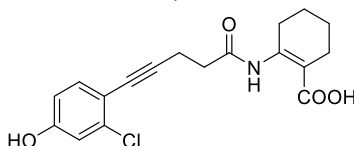
**73e** iegūst no etilestera **72e** (95 mg, 0,28 mmol) un 2 N NaOH (0,42 ml, 0,84 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 26 mg (30 %) produkta **73e**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.44 (s, 1H), 10.33 (b s, 1H), 7.37 (td,  $J = 7.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 7.04 – 6.99 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 1.72 – 1.51 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.4, 169.8, 162.9 (d,  $J_{\text{CF}} = 250.7$  Hz), 154.9, 133.7, 129.6 (d,  $J_{\text{CF}} = 8.0$  Hz), 123.9 (d,  $J_{\text{CF}} = 3.7$  Hz), 115.5 (d,  $J_{\text{CF}} = 21.0$  Hz), 112.1 (d,  $J_{\text{CF}} = 15.9$  Hz), 103.8, 93.6 (d,  $J_{\text{CF}} = 3.4$  Hz), 75.0, 37.5, 29.0, 24.4, 21.9, 21.7, 15.8. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  316.1343, atrasts 316.1344.

### 2-(5-(2-Fluor-4-hidroksifenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (73f)



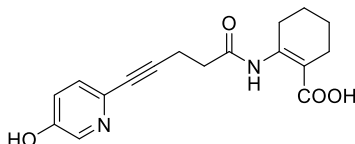
**73f** iegūst no etilestera **72f** (0,15 g, 0,32 mmol) un 2 N NaOH (0,48 ml, 0,96 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 46 mg (44 %) produkta **73f**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.51 (b s, 1H), 11.63 (s, 1H), 10.24 (b s, 1H), 7.21 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.62 – 6.64 (m, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.65 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.58 – 2.50 (m, 2H, overlapped with DMSO), 2.27 – 2.18 (m, 2H), 1.61 – 1.46 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  171.1, 169.0, 162.9 (d,  $J_{\text{CF}} = 247.5$  Hz), 159.0 (d,  $J_{\text{CF}} = 11.7$  Hz), 150.3, 134.0 (d,  $J_{\text{CF}} = 3.4$  Hz), 111.9 (d,  $J_{\text{CF}} = 2.8$  Hz), 105.0, 102.8 (d,  $J_{\text{CF}} = 23.2$  Hz), 100.3 (d,  $J_{\text{CF}} = 15.8$  Hz), 91.9, 74.4, 36.6, 28.1, 24.4, 21.5, 21.4, 15.0. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  332.1293, atrasts 332.1303.

### 2-(5-(2-Hlor-4-hidroksifenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (73g)



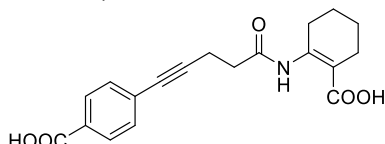
**73g** iegūst no etilestera **72g** (94 mg, 0,19 mmol) un 2 N NaOH (0,29 ml, 0,58 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 29 mg (44 %) produkta **73g**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.55 (b s, 1H), 11.67 (s, 1H), 10.21 (b s, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.67 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.53 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, pārklāts ar DMSO), 2.29 – 2.16 (m, 2H), 1.62 – 1.43 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  171.1, 169.0, 158.1, 150.4, 135.2, 134.2, 115.9, 114.7, 112.9, 105.0, 91.8, 77.8, 36.8, 28.1, 24.4, 21.5, 21.4, 15.2. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  348.0997, atrasts 348.0988.

### 2-(5-(5-Hidroksipiridīn-2-il)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (73h)



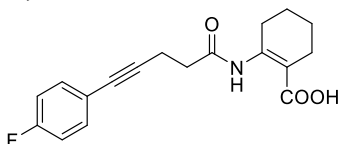
**73h** iegūst no etilestera **72h** (73 mg, 0,21 mmol) un 2 N NaOH (0,32 ml, 0,64 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 18 mg (27 %) produkta **73h**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  12.57 (b s, 1H), 11.65 (s, 1H), 8.49 (b s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.10 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.86 – 2.70 (m, 4H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 1.62 – 1.45 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  171.1, 169.1, 162.5, 150.3, 148.3, 146.9, 145.4, 118.4, 117.5, 105.2, 103.4, 34.6, 28.1, 24.4, 23.7, 21.4, 21.3. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  315.1339, atrasts 315.1340.

### 2-(5-(4-Karboksifenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (73i)



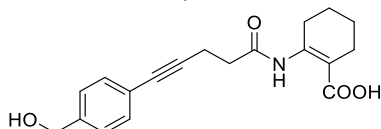
**73i** iegūst no etilestera **72i** (0,18 g, 0,47 mmol) un 2 N NaOH (0,70 ml, 1,40 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 86 mg (54 %) produkta **73i**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  12.81 (s, 2H), 11.65 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.74 – 2.66 (m, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 2H), 2.27 – 2.19 (m, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  171.1, 169.0, 166.7, 150.3, 131.4, 130.0, 129.4, 127.4, 105.1, 92.5, 80.3, 36.4, 28.1, 24.4, 21.5, 21.4, 15.0. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.1341, atrasts 342.1314.

### 2-(5-(4-Fluorfenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (73j)



**73j** iegūst no etilestera **72j** (0,13 g, 0,38 mmol) un 2 N NaOH (0,57 ml, 1,14 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 63 mg (53 %) produkta **73j**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  11.50 (b s, 1H), 11.43 (s, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.00 – 6.90 (m, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.79 – 2.70 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  174.5, 169.9, 162.3 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 248.5 Hz), 155.1, 133.5 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 8.3 Hz), 119.7 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 3.4 Hz), 115.5 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 21.8 Hz), 103.7, 87.8, 80.6, 37.6, 29.0, 24.4, 21.9, 21.7, 15.6. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  316.1349, atrasts 316.1349.

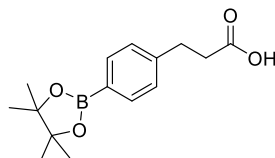
### 2-(5-(4-(Hidroksimetil)fenil)pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (73k)



**73k** iegūst no etilestera **72k** (0,15 g, 0,42 mmol) un 2 N NaOH (0,63 ml, 1,27 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 65 mg (47 %) produkta **73k**, balta

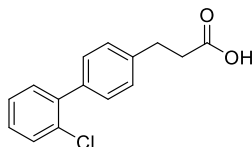
cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.56 (b s, 1H), 11.66 (s, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 5.22 (b s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.66 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.26 – 2.20 (m, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  171.2, 169.1, 150.3, 142.6, 131.0, 126.4, 121.1, 105.1, 88.6, 81.0, 62.5, 36.7, 28.1, 24.4, 21.5, 21.4, 15.0. AIMS (ESI)  $m/z$ : Atrasts:  $m/z$  328.1555  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ . Aprēķināts: 328.1543  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 3-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)propānskābe (75)



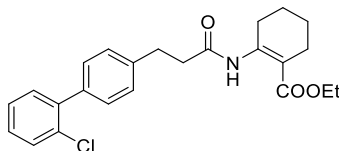
3-(4-Iodfenil)propānskābes (**74**) (0,50 g, 1,81 mmol), bis(pinakolāt)diborona (0,69 g, 2,72 mmol) un KOAc (0,71 g, 7,24 mmol) suspensiju DMF (5 ml) degazē ar argonu, tad pievieno Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (66 mg, 0,09 mmol) un maisa 80 °C temperatūrā argona atmosfērā 2,5 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, filtrē caur silikagelu, silikagelu izskalo ar EtOAc, un apvienotos filtrātus ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:2) un iegūst 0,32 g (63 %) produkta **75**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.43 (b s, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.98 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.68 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 12H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 277.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 3-(2'-Hlor-[1,1'-bifenil]-4-yl)propānskābe (**76**)<sup>145</sup>



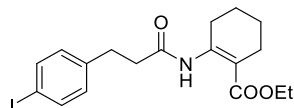
Boronāta **75** (0,16 g, 0,58 mmol) un 1-hloro-2-iodobenzola (0,14 g, 0,59 mmol) šķīdumu dioksānā (2,4 ml) degazē ar argonu, tad pievieno 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> šķīdumu (0,87 ml, 1,74 mmol) un Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0,03 mmol), un maisa noslēgtā ampulā 2 stundas 80 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar pies. NH<sub>4</sub>Cl šķīdumu, ekstrahē ar EtOAc, organisko slāni žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (MeOH-DCM, 1:20) un iegūst 0,14 g (91 %) produkta **76**.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.70 (b s, 1H), 7.53 – 7.23 (m, 8H), 3.03 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.76 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H).

### 2-(3-(2'-Hlor-[1,1'-bifenil]-4-il)propanamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (**78d**)



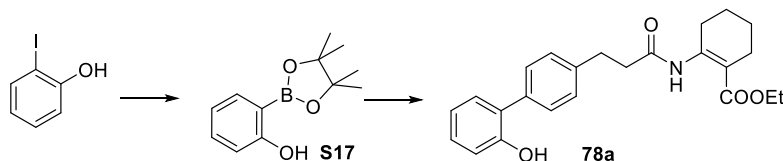
**78d** iegūst no karbonskābes **76** (0,13 g, 0,50 mmol), oksalilhlorīda (0,13 ml, 1,50 mmol), amīna **23** (0,10 g, 1,59 mmol) un TEA (70  $\mu$ l, 0,50 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,14 g (41 %) produkta **78d**, kurš satur 0,3 molekvivalentus amīna **23** kā piemaisījumu (KMR).  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.67 (s, 1H), 7.51 – 7.27 (m, 8H), 4.19 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 3.03 – 2.96 (m, 2H), 2.74 – 2.65 (m, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 1.74 – 1.53 (m, 4H), 1.31 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 412.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2-(3-(4-Iodfenil)propanamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (77)



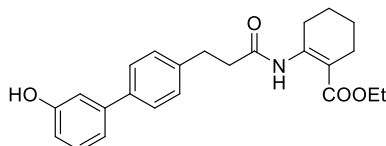
**77** iegūst no 3-(4-iodfenil)propānskābes (**74**) (0,79 g, 2,86 mmol), oksalilhlorīda (0,62 ml, 7,15 mmol), amīna **23** (0,73 g, 4,29 mmol) un TEA (0,40 ml, 2,86 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,53 g (43 %) produkta **77**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.60 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.06 – 6.89 (m, 2H), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 4H), 2.60 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 4H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 428.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2-(3-(2'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (78a)



2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenols (**S17**).<sup>146</sup> 2-Iodfenola (0,32 g, 1,45 mmol), bis(pinakolāto)diborona (0,50 g, 1,97 mmol) un KOAc (0,39 g, 3,95 mmol) maisījumu DMF (2 ml) degazē ar argonu, tad pievieno  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (38 mg, 0,07 mmol) un maisa slēgtā ampulā argona atmosfērā 80 °C temperatūrā 48 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, nofiltrē caur silikagelu, silikagelu izskalo ar EtOAc un apvienotos filtrātus ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:10) un iegūst 0,11 g (34 %) produkta **S17**.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.61 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.37 (ddd,  $J = 8.7, 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 6.94 – 6.82 (m, 2H), 1.37 (s, 12H). 2-(3-(2'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (**78a**). **78a** iegūst no iodīda **77** (0,16 g, 0,37 mmol), boronāta **S17** (0,11 g, 0,49 mmol), 2 M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,56 ml, 1,12 mmol) un  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (14 mg, 0,02 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 0,11 g (77 %) produkta **78a**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.62 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.22 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 6.98 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 2H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 4H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 394.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2-(3-(3'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (78b)

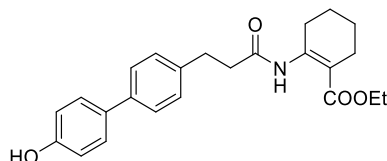


**78b** iegūst no iodīda **77** (0,14 g, 0,33 mmol), 3-hidroksifenilborskābes (59 mg, 0,43 mmol), 2 M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  šķīduma (0,49 ml, 0,98 mmol) un  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (12 mg, 0,02 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 96 mg (75 %) produkta **78b**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.65 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.14 (ddd,  $J = 7.8, 1.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 2.4, 1.5$  Hz, 1H), 6.80 (ddd,  $J = 8.0, 2.4, 0.9$  Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.07 – 2.92 (m, 4H), 2.67 (t,  $J = 7.8$



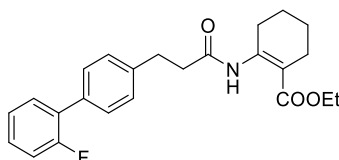
Hz, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 1.70 – 1.52 (m, 4H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 394.4  $[M+H]^+$ .

**2-(3-(4'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (78c)**



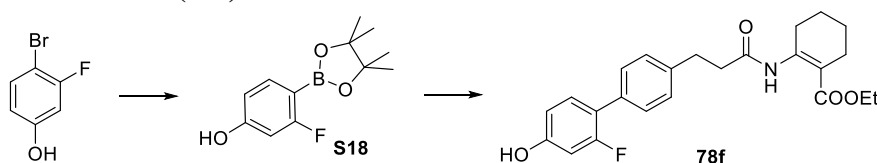
**78c** iegūst no iodīda **77** (0,14 g, 0,33 mmol), 4-hidroksifenilborskābes (59 mg, 0,43 mmol), 2 M  $K_2CO_3$  šķīduma (0,49 ml, 0,98 mmol) un  $Pd(dppf)Cl_2$  (12 mg, 0,02 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 0,11 g (82 %) produkta **78c**, balta cieta viela.  $^1H$ -KMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.65 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.08 – 2.93 (m, 4H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 1.71 – 1.52 (m, 4H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 394.4  $[M+H]^+$ .

**2-(3-(2'-Fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)propanamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (78e)**



**78e** iegūst no iodīda **77** (0,14 g, 0,33 mmol), 2-fluorofenilborskābes (59 mg, 0,42 mmol), 2 M  $K_2CO_3$  šķīduma (0,49 ml, 0,98 mmol) un  $Pd(dppf)Cl_2$  (12 mg, 0,02 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 0,10 g produkta **78e**, kas satur piemaisījumus (tīrība pēc AEŠH-MS 79 %, aprēķināts iznākums 61 %). Iegūto jēlproduktu izmanto nākamajā stadijā bez attīrīšanas.  $^1H$ -KMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.65 (s, 1H), 7.52 – 7.10 (m, 8H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.10 – 2.90 (m, 4H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 4H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 396.4  $[M+H]^+$ .

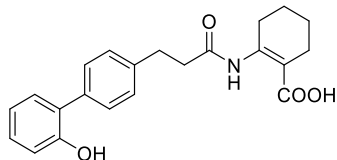
**2-(3-(2'-Fluor-4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (78f)**



4-Fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksoborolān-2-il)fenols (**S18**).<sup>147</sup> 4-Brom-3-fluorfenola (0,20 g, 1,05 mmol), bis(pinakolāto)diborona (0,40 g, 1,57 mmol) un KOAc (0,31 g, 3,14 mmol) maisījumu DMF (2 ml) degazē ar argonu, pievieno  $Pd(dppf)Cl_2$  (38 mg, 0,07 mmol) un maisa noslēgtā ampulā argona atmosfērā 80 °C temperatūrā 48 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, nofiltrē caur silikagelu, silikagelu izskalo ar EtOAc un apvienotos filtrātus ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:8-1:5) un iegūst 0,19 g (77 %) produkta **S18**.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.61 (dd,  $J = 8.1, 7.3$  Hz, 1H), 6.61 (dd,  $J = 8.1, 2.3, 0.4$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 10.6, 2.3$  Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 1.34 (s, 12H). 2-(3-(2'-Fluor-4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (**78f**).

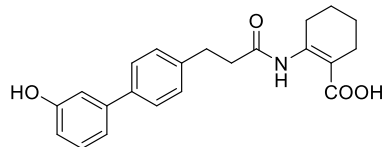
**78f** iegūst no iodiā **77** (0,18 g, 0,42 mmol), **S18** (0,13 g, 0,55 mmol), 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> šķīduma (0,63 ml, 1,26 mmol) un Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,03 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 0,15 g (87 %) produkta **78f**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.66 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 6.70 – 6.62 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.06 – 2.94 (m, 4H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 412.3 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2-(3-(2'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propānamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (**79a**)



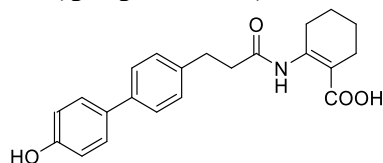
**79a** iegūst no etilestera **78a** (0,11 g, 0,28 mmol) un 2 N NaOH šķīduma (0,42 ml, 0,84 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 38 mg (37 %) produkta **79a**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.54 (b s, 1H), 11.65 (s, 1H), 9.45 (b s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 4H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 171.2, 169.9, 154.3, 150.6, 138.9, 136.3, 130.2, 129.0, 128.2, 127.8, 127.5, 119.4, 116.0, 104.7, 39.0, 30.1, 28.2, 24.4, 21.5, 21.4. Elementanalīze: aprēķināts C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: C 72.31, H 6.34, N 3.83; atrasts: C 72.04, H 6.37, N 4.08. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 364.2 [M-H]<sup>-</sup>.

### 2-(3-(3'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propānamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (**79b**)



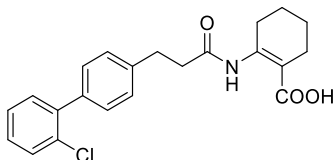
**79b** iegūst no etilestera **78b** (95 mg, 0,24 mmol) un 2 N NaOH (0,36 ml, 0,72 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 32 mg (36 %) produkta **79b**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.53 (b s, 1H), 11.63 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 7.7, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 8.0, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 4H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 171.2, 169.9, 157.8, 150.6, 141.4, 139.9, 138.1, 129.9, 128.8, 126.5, 117.3, 114.2, 113.3, 104.7, 30.0, 28.2, 24.3, 21.6, 21.4. Elementanalīze: aprēķināts C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> · 0.15 H<sub>2</sub>O (0.7 %): C 71.78, H 6.38, N 3.80; atrasts: C 71.71, H 6.20, N 3.75. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 364.2 [M-H]<sup>-</sup>.

### 2-(3-(4'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propānamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (**79c**)<sup>98</sup>



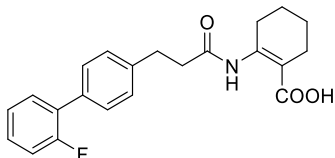
**79c** iegūst no etilestera **78c** (0,11 g, 0,28 mmol) un 2 N NaOH (0,40 ml, 0,80 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 60 mg (62 %) produkta **79c**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  12.53 (b s, 1H), 11.66 (b s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 2.87 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.85 – 2.77 (m, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  171.2, 169.9, 156.9, 150.5, 138.8, 138.0, 130.8, 128.7, 127.5, 125.9, 115.7, 104.8, 39.0, 30.0, 28.1, 24.4, 21.5, 21.4. Elementanalīze: aprēķināts  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C 72.31, H 6.34, N 3.83; atrasts: C 71.62, H 6.28, N 3.64. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 364.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**2-(3-(2'-Hloro-[1,1'-bifenil]-4-il)propanamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (79d)**



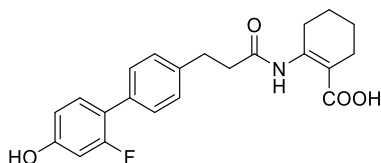
**79d** iegūst no etilestera **78d** (0,13 g, 0,32 mmol) un 2 N NaOH (0,47 ml, 0,95 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 71 mg (40 %) produkta **79d**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.38 (s, 1H), 10.38 (b s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 5H), 3.08 – 2.96 (m, 4H), 2.73 – 2.63 (m, 2H), 2.38 – 2.30 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6, 171.0, 155.1, 140.4, 140.0, 137.5, 132.6, 131.5, 130.1, 129.8, 128.54, 128.2, 126.9, 103.6, 40.1, 31.1, 29.0, 24.4, 21.9, 21.7. Elementanalīze: aprēķināts  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$ : C 68.84, H 5.78, N 3.65; atrasts: C 68.82, H 5.78, N 3.62. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 383.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**2-(3-(2'-Fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)propānamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (79e)**



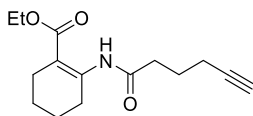
**79e** iegūst no etilestera **78e** (0,12 g, 0,30 mmol) un 2 N NaOH (0,46 ml, 0,92 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 59 mg (53 %) produkta **79e**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.37 (s, 1H), 10.37 (b s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (td,  $J$  = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.13 (ddd,  $J$  = 10.8, 8.0, 1.3 Hz, 1H), 3.07 – 2.95 (m, 4H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.4, 170.9, 159.9 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 247.6 Hz), 155.1, 140.2, 133.9 ( $J_{\text{CF}}$  = 1.0 Hz), 130.8 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 3.5 Hz), 129.3 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 3.0 Hz), 128.9 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 8.5 Hz), 128.6, 128.1 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 1.8 Hz), 124.4 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 3.7 Hz), 116.2 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 22.6 Hz), 103.6, 40.2, 31.0, 29.0, 24.4, 21.9, 21.7. Elementanalīze: aprēķināts  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FNO}_3$ : C 71.95, H 6.04, N 3.81; atrasts: C 71.95, H 6.06, N 3.67. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 366.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**2-(3-(2'-Fluor-4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propānamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (79f)**



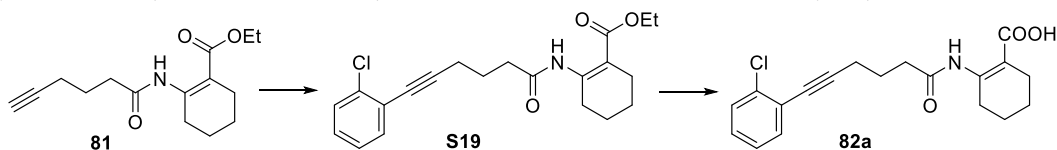
**79f** iegūst no etilestera **78f** (0,15 g, 0,36 mmol) un 2 N NaOH (0,55 ml, 1,10 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 80 mg (57 %) produkta **79f**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  11.37 (s, 1H), 10.37 (b s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (td,  $J$  = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.20 (dd,  $J$  = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (ddd,  $J$  = 10.8, 8.0, 1.3 Hz, 1H), 3.07 – 2.95 (m, 4H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  171.0, 169.8, 159.6 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 245.0 Hz), 158.3 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 11.7 Hz), 150.4, 139.5, 133.2 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 1.9 Hz), 130.9 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 5.6 Hz), 128.4, 128.3 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 3.0 Hz), 118.7 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 13.4 Hz), 112.1 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 2.7 Hz), 104.8, 103.0 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 25.1 Hz), 38.9, 30.1, 28.1, 24.4, 21.5, 21.4. Elementānālizē: aprēķināts  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$ : C 68.92, H 5.78, N 3.65; atrasts: C 68.51, H 5.71, N 3.52. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 382.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

## 2-(Heks-5-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (**81**)



Heks-5-īnskābes (**80**) (0,50 g, 4,46 mmol) šķīdumam DCM (10 ml) argona atmosfērā pievieno DMF (17  $\mu\text{l}$ , 0,22 mmol) un oksalilhlorīdu (0,10 ml, 11,5 mmol), un maisa 40 min. istabas temperatūrā, tad reakcijas maisījumu ietvaicē. Atlikumu izšķīdina DCM (3 ml), iegūto šķīdumu piepilina amīna **23** (0,79 g, 4,68 mmol) un DIPEA (0,77 ml, 4,46 mmol) šķīdumam DCM (5 ml) 0 °C temperatūrā argona atmosfērā un maisa 1 stundu 0 °C temperatūrā, tad reakcijas maisījumam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumu atšķaida ar DCM, mazgā secīgi ar pies.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  šķīdumu un pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 5-25 %) un iegūst 0,69 g (59 %) produkta **81**, bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.61 (s, 1H), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.01 – 2.89 (m, 2H), 2.46 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.27 (td,  $J$  = 6.9, 2.6 Hz, 3H), 1.97 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 1.88 (p,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 4H), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 170.1, 152.3, 104.6, 83.5, 69.3, 60.3, 37.0, 28.8, 24.3, 24.0, 22.0, 21.8, 18.0, 14.4. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$  264.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

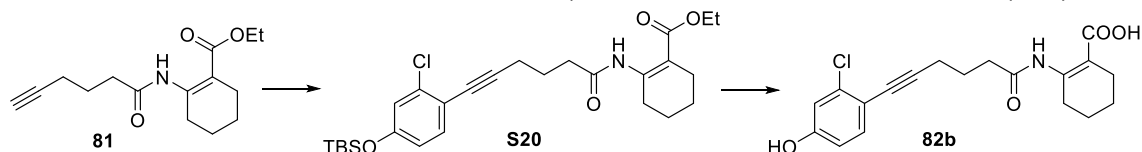
## 2-(6-(2-Hlorfenil)heks-5-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (**82a**)



2-(6-(2-Hlorfenil)heks-5-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (**S19**). **S19** iegūst no 1-hlor-2-iodbenzola (0,15 g, 0,64 mmol), alkīna **81** (0,14 g, 0,53 mmol), TEA (0,37 ml, 2,65 mmol),  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (19 mg, 0,03 mmol) un CuI (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,14 g (70 %) produkta **S19**, dzeltena eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.66 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 4.17 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.61 – 2.52 (m, 4H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 2.00 (p,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 4H), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 374.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 2-(6-(2-Hlorfenil)heks-5-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (**82a**). **82a** iegūst no etilestera **S19** (0,14 g, 0,37 mmol) un 2 N NaOH (0,56 ml, 1,12 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 70 mg (54 %) produkta **82a**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.43 (s, 1H), 11.27 (b s, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.18 (dt,  $J$  = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (dt,  $J$  = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 2H),

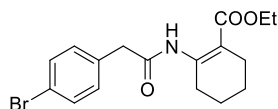
2.60 – 2.52 (m, 4H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 1.98 (p,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6, 171.3, 155.0, 136.0, 133.4, 129.2, 128.8, 126.4, 123.7, 103.6, 94.7, 78.7, 37.2, 29.0, 24.4, 24.1, 21.9, 21.7, 19.1. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  346.1210, atrasts 346.1215.

## 2-(6-(4-Hidroksi-2-hlorfenil)heks-5-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (82b)



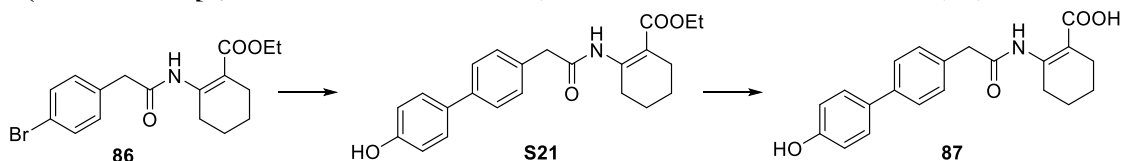
2-(6-(4-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)-2-hlorfenil)heks-5-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (S20). S20 iegūst no iodīda **52m** (0,24 g, 0,64 mmol), alkīna **81** (0,14 g, 0,53 mmol), TEA (0,37 ml, 2,66 mmol),  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (19 mg, 0,03 mmol) un  $\text{CuI}$  (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 100 mg (37 %) produkta, bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.64 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 4.17 (p,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 2H), 2.55 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.54 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 2H), 1.98 (p,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 4H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 504.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 2-(6-(4-Hidroksi-2-hlorfenil)heks-5-īnamido)cikloheks-1-ēn-karbonskābe (82b). **82b** iegūst no etilestera **S20** (0,10 g, 0,20 mmol) un 2 N NaOH (0,30 ml, 0,60 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 25 mg (35 %) produkta **82b**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.49 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 4H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 1.80 (p,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  171.2, 170.2, 158.0, 150.7, 135.3, 134.1, 115.9, 114.6, 113.1, 104.5, 92.4, 78.0, 36.3, 28.1, 24.3, 23.8, 21.4, 21.4, 18.3. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  362.1159, atrasts 362.1179.

## 2-(2-(4-Bromfenil)acetamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (86)



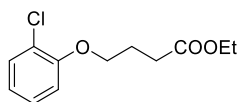
**86** iegūst no karbonskābes **85** (0,25 g, 1,18 mmol), oksalilhlorīda (0,26 ml, 2,96 mmol), amīna **23** (0,20 g, 1,18 mmol) un DIPEA (0,20 ml, 1,18 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,11 g (26 %) produkta **86**, bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.69 (s, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 169.0, 152.0, 133.7, 131.9, 131.2, 121.3, 105.4, 60.4, 45.2, 28.6, 24.3, 21.9, 21.7, 14.4. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 368.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2-(2-(4'-Hidroksi[1,1'-bifenil]-4-acetamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (87)



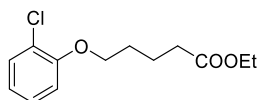
2-(2-(4'-Hidroksi[1,1'-bifenil]-4-acetamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**S21**). **S21** iegūst no bromīda **86** (0,17 g, 0,46 mmol), 4-hidroksifenilborskābes (96 mg, 0,70 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,19 g, 1,39 mmol) un Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17 mg, 0,02 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 82 mg (47 %) produkta **S21**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.72 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.01 – 2.89 (m, 2H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.4, 170.1, 155.9, 152.0, 139.9, 132.9, 132.7, 129.8, 128.2, 127.1, 115.8, 105.9, 60.6, 45.5, 28.7, 24.4, 21.9, 21.7, 14.3. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 380.2 [M+H]<sup>+</sup>. 2-(2-(4'-Hidroksi[1,1'-bifenil]-4-acetamido)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (**87**). **87** iegūst no etilestera **S21** (35 mg, 0,09 mmol) un 2 N NaOH (0,14 ml, 0,28 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 32 mg (68 %) produkta **87**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 12.51 (s, 1H), 11.62 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 1.61 – 1.41 (m, 4H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 171.0, 169.0, 157.1, 150.5, 138.7, 132.9, 130.5, 129.8, 127.6, 126.0, 115.7, 105.1, 44.4, 28.1, 24.4, 21.4, 21.3. AIMS (ESI) *m/z*: aprēķināts C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 352.1543, atrasts 352.1539.

#### Etil 4-(2-hlorfenoksi)butirāts (**90a**)<sup>148</sup>



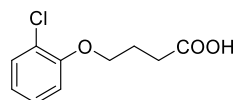
2-Hlorfenola (**88**) (0,50 g, 3,89 mmol), NaI (58 mg, 0,39 mmol) un K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,34 g, 9,72 mmol) maisījumam DMF (8 ml) piepilina etil 4-brombutirātu (**89a**) (0,76 g, 3,89 mmol) un maisa 80 °C temperatūrā 2 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar Et<sub>2</sub>O (50 ml), mazgā secīgi trīs reizes ar ūdeni, tad ar pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 5-50 %) un iegūst 0,65 g (69 %) produkta **90a**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

#### Etil 5-(2-hlorfenoksi)pentanoāts (**90b**)



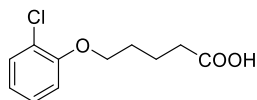
2-Hlorfenola (**88**) (0,50 g, 3,89 mmol) un K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,34 g, 9,72 mmol) maisījumam DMF (8 ml) piepilina etil 5-bromvalerātu (**89b**) (0,81 g, 3,89 mmol) un maisa 80 °C temperatūrā 4 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar Et<sub>2</sub>O (50 ml) un mazgā secīgi trīs reizes ar ūdeni, tad ar pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 0,99 g (99 %) produkta **90b**, bezkrāsaina eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) – nav ionizācijas.

#### 4-(2-Hlorfenoksi)butānskābe (**91a**)



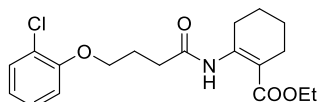
Etilestera **90a** (0,65 g, 2,68 mmol) šķīdumam THF (4 ml) pievieno 2 N NaOH šķīdumu (4,0 ml, 8,00 mmol) un maisa 2 dienas istabas temperatūrā. Šķīdumu ietvaicē līdz ~4 ml tilpumam, paskābina ar 6 N HCl līdz pH 5, izkritušās nogulsnes nofiltrē un mazgā ar ūdeni. Filtrātu paskābina līdz pH 1, izkritušās nogulsnes nofiltrē, nogulsnes apvieno, un žāvē vakuumā virs P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Iegūst 0,58 g (87 %) produkta **91a**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.65 (b s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.26 – 2.10 (m, 2H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 215.0 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5-(2-Hlorfenoksi)pentānskābe (**91b**)



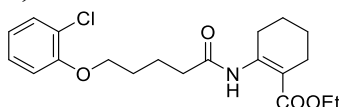
Etilestera **90b** (0,99 g, 3,85 mmol) šķīdumam THF (5 ml) pievieno 2 N NaOH šķīdumu (5,8 ml, 11,6 mmol) un maisa 4 stundas 50 °C temperatūrā. Šķīdumu ietvaicē līdz ~4 ml tilpumam, paskābina ar 6 N HCl līdz pH 1, izkritušās nogulsnes nofiltrē, mazgā ar ūdeni, un žāvē vakuumā virs P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Iegūst 0,85 g (96 %) produkta **91b**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.66 (b s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.2, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 2.53 – 2.42 (m, 2H), 1.99 – 1.79 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 227.6 [M-H]<sup>-</sup>.

### 2-(4-(2-Hlorfenoksi)butānamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (**92a**)



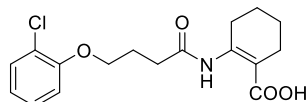
**92a** iegūst no butānskābes **91a** (0,15 g, 0,70 mmol), oksalilhlorīda (0,15 ml, 1,75 mmol), amīna **23** (0,14 g, 0,84 mmol) un DIPEA (0,12 ml, 0,70 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,17 g (45 %) produkta **92a**, kurš satur 1 molekvivalentu hromatogrāfiski neatdalāma amīna **23** piemaisījuma (KMR). Iegūto jēlproduktu izmanto nākamajā stadijā bez attīrīšanas. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.64 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.3, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 6.87 (dt, *J* = 1.4, 7.7 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 1.74 – 1.55 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 366.3 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2-(5-(2-Hlorfenoksi)pentānamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (**92b**)



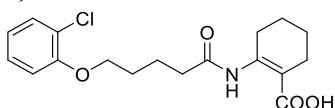
**92b** iegūst no pentānskābes **91b** (0,16 g, 0,70 mmol), oksalilhlorīda (0,15 ml, 1,75 mmol), amīna **23** (0,14 g, 0,84 mmol) un DIPEA (0,12 ml, 0,70 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,14 g (53 %) produkta **92b**, bezkrāsas eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.63 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.3, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 6.87 (dt, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 2H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 2H), 1.99 – 1.81 (m, 4H), 1.69 – 1.54 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 380.4 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(4-(2-Hlorfenoksi)butānamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (93a)



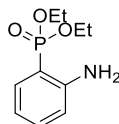
**93a** iegūst no etilestera **92a** (0,11 g, 0,30 mmol) un 2 N NaOH (0,66 ml, 1,12 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 62 mg (61 %) produkta **93a**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.46 (b s, 1H), 11.42 (s, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.18 (ddd,  $J = 8.3, 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 1H), 6.87 (td,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 4.09 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.05 – 2.96 (m, 2H), 2.60 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.18 (p,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.70 – 1.55 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.5, 171.2, 155.1, 154.4, 130.4, 127.8, 123.2, 121.5, 113.6, 103.5, 67.9, 34.7, 29.1, 24.8, 24.4, 21.9, 21.7. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  338.1159, atrasts 338.1144.

## 2-(5-(2-Hlorfenoksi)pentānamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (93b)



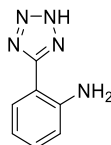
**93b** iegūst no etilestera **92b** (0,20 g, 0,53 mmol) un 2 N NaOH (0,80 ml, 1,60 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,13 g (72 %) produkta **93b**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.51 (b s, 1H), 11.40 (s, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.51 – 2.39 (m, 2H), 2.38 – 2.27 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 4H), 1.70 – 1.53 (m, 4H)..  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6, 171.7, 155.2, 154.6, 130.4, 127.7, 123.1, 121.4, 113.5, 103.4, 68.7, 38.2, 29.0, 28.6, 24.4, 22.0, 21.9, 21.7. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClNO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  352.1316, atrasts 352.1306.

## Dietil (2-aminofenil)fosfonāts (95)<sup>99</sup>



2-Bromanilīna (0,40 g, 2,33 mmol), dietilfosfīta (0,30 ml, 2,33 mmol) un TEA (0,65 ml, 4,66 mmol) šķīdumu EtOH (2,5 ml) degazē ar argonu, maisījumam pievieno  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (26 mg, 0,12 mmol) un trifenilfosfīnu (61 mg, 0,23 mmol), un maisa argona atmosfērā slēgtā ampulā 16 stundas 80 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzesē, filtrē caur silikagelu, silikagelu izskalo ar DCM un apvienotos filtrātus ietvaicē. Atlikumu izšķīdina DCM, secīgi mazgā ar ūdeni un pies. NaCl šķīdumu, tad žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 20-70 %) un iegūst 0,27 g (51 %) produkta **95**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (ddd,  $J = 14.3, 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.27 (tt,  $J = 1.4, 7.8$  Hz, 1H), 6.75 – 6.59 (m, 2H), 5.14 (b s, 2H), 4.21 – 3.97 (m, 4H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).

## 2-(2H-Tetrazol-5-il)anilīns (97)<sup>149</sup>

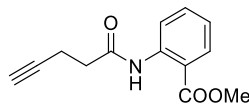


2-Aminobenzonitrila (0,50 g, 4,23 mmol),  $\text{NaN}_3$  (0,33 g, 5,08 mmol) un  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,27 g, 5,08 mmol) maisījumu DMF (4 ml) maisa 72 stundas 105 °C temperatūrā slēgtā ampulā



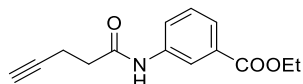
argona atmosfērā. Reakcijas maisījumu atdzesē, ietvaicē līdz ~1 ml tilpumam un tad atšķaida ar ūdeni. Maisījumu ekstrahē ar DCM trīs reizes, organiskos slāņus apvieno, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu pārkristalizē no ūdens un žāvē virs P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Iegūst 0,28 g (41 %) produkta **97**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.67 (b s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.2 Hz, 1H).

### 2-(Pent-4-īnamido)benzoscābes metilesteris (**99a**)<sup>150</sup>



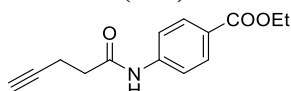
**99a** iegūst no pent-4-īnskābes (0,20 g, 2,04 mmol), oksalilhlorīda (0,44 ml, 5,10 mmol), 2-aminobenzoscābes metilestera (**98a**) (0,32 g, 2,14 mmol) un DIPEA (0,35 ml, 2,04 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,33 g (69 %) produkta **99a**. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.14 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (ddd, *J* = 8.0, 1.7, 0.4 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.72 – 2.67 (m, 2H), 2.66 – 2.60 (m, 2H), 1.99 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

### 3-(Pent-4-īnamido)benzoscābes etilesteris (**99b**)



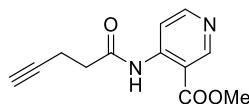
**99b** iegūst no pent-4-īnskābes (0,20 g, 2,04 mmol), oksalilhlorīda (0,44 ml, 5,10 mmol), 3-aminobenzoscābes etilestera (**98b**) (0,35 g, 2,14 mmol) un DIPEA (0,35 ml, 2,04 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,29 g (59 %) produkta **99b**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 2.08 (s, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 246.3 [M+H]<sup>+</sup>.

### 4-(Pent-4-īnamido)benzoscābes etilesteris (**99c**)



**99c** iegūst no pent-4-īnskābes (0,20 g, 2,04 mmol), oksalilhlorīda (0,44 ml, 5,10 mmol), 4-aminobenzoscābes etilestera (**98c**) (0,35 g, 2,14 mmol) un DIPEA (0,35 ml, 2,04 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,38 g (76 %) produkta **99c**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 – 7.94 (m, 2H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.66 – 2.60 (m, 4H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 246.3 [M+H]<sup>+</sup>.

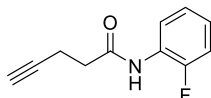
### 4-(Pent-4-īnamido)nikotīnskābes metilesteris (**99d**)



**99d** iegūst no pent-4-īnskābes (0,20 g, 2,04 mmol), oksalilhlorīda (0,44 ml, 5,10 mmol), 4-aminonikotīnskābes metilestera (**98d**) (0,33 g, 2,14 mmol) un DIPEA (0,35 ml, 2,04 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,27 g (57 %) produkta, dzeltena cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.73 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.29

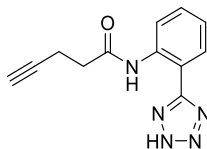
(d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.83 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.52 – 2.44 (m, pārklājas ar DMSO, 2H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 233.1  $[M+H]^+$ .

#### ***N*-(2-Fluorfenil)pent-4-īnamīds (99e)**<sup>151</sup>



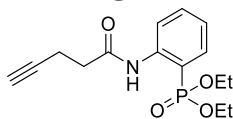
Pent-4-īnskābes (0,20 g, 2,04 mmol), EDCI (0,43 g, 2,24 mmol) un HOBt (0,27 g, 2,04 mmol) šķīdumu DCM (5 ml) maisa 15 min., tad pievieno 2-fluoraniļīnu (**98e**) (0,22 g, 2,04 mmol) un maisa istabas temperatūrā 18 stundas. Reakcijas maisījumu atšķaida ar DCM, mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:4) un iegūst 0,25 g (64 %) produkta **99e**.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19 – 6.98 (m, 3H), 2.72 – 2.55 (m, 4H), 2.10 – 2.05 (m, 1H).

#### ***N*-(2-(2*H*-Tetrazol-5-il)fenil)pent-4-īnamīds (99f)**



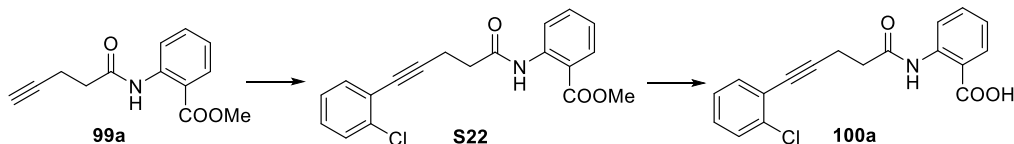
Pent-4-īnskābes (0,10 g, 1,02 mmol), EDCI (0,21 g, 1,12 mmol) un HOBt (0,14 g, 1,02 mmol) šķīdumu DCM (5 ml) maisa 15 min., tad pievieno 2-(2*H*-tetrazol-5-il)aniļīnu (**97**) (0,16 g, 1,02 mmol) un maisa istabas temperatūrā 18 stundas. Reakcijas maisījumu atšķaida ar DCM, mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (MeOH-DCM-AcOH, 20:1:0,5), tad uz *Biotage* apgrieztās fāzes kolonnas (MeOH-ūdens, 20-100 %) un iegūst 0,12 g (49 %) produkta **99f**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.56 (s, 1H), 8.24 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $J = 8.4, 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.32 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 2.79 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 2H), 2.50 – 2.44 (m, pārklājas ar DMSO, 2H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 242.2  $[M+H]^+$ .

#### **Dietil (2-(pent-4-īnamido)fenil)fosfonāts (99g)**



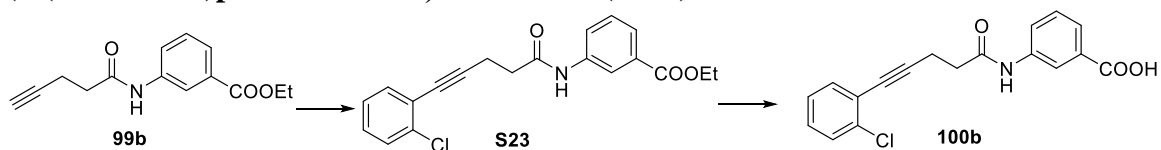
**99g** iegūst no pent-4-īnskābes (0,26 g, 2,62 mmol), oksalilhlorīda (0,57 ml, 6,54 mmol), dietil (2-aminofenil)fosfonāta (**95**) (0,60 g, 2,62 mmol) un DIPEA (0,50 ml, 2,88 mmol), izmantojot amīda **37a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,66 g (82 %) produkta **99g**, dzeltena eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.71 (s, 1H), 8.62 (ddd,  $J = 8.8, 6.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.12 (tdd,  $J = 7.6, 3.1, 1.0$  Hz, 1H), 4.23 – 3.98 (m, 4H), 2.71 – 2.57 (m, 4H), 1.96 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.33 (td,  $J = 7.1, 0.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.8, 142.7 (d,  $J = 7.6$  Hz), 134.2, 132.5 (d,  $J = 5.4$  Hz), 123.1 (d,  $J = 13.7$  Hz), 120.9 (d,  $J = 11.5$  Hz), 113.7 (d,  $J = 179.1$  Hz), 82.8, 69.2, 62.8 (d,  $J = 5.3$  Hz), 37.0, 16.3 (d,  $J = 6.7$  Hz), 14.7. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 246.3  $[M+H]^+$ .

## 2-(5-(2-Hlorfenil)pent-4-īnamīdo)benzoscābe (100a)



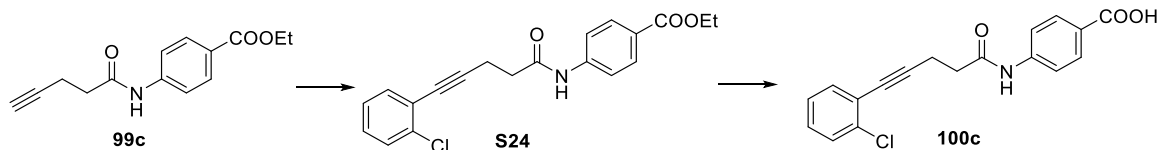
2-(5-(2-Hlorfenil)(pent-4-īnamido)benzoscābes metilesteris (**S22**). **S22** iegūst no 1-hlor-2-iodbenzola (0,16 g, 0,67 mmol), alkīna **99a** (0,13 g, 0,56 mmol), TEA (0,39 ml, 2,81 mmol),  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (19 mg, 0,03 mmol) un  $\text{CuI}$  (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,18 g (94 %) produkta **S22**, dzeltena eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.19 (s, 1H), 8.74 (dd,  $J = 8.5, 1.0$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 8.7, 7.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.98 – 2.87 (m, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 2H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 342.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 2-(5-(2-Hlorfenil)(pent-4-īnamido)benzoscābe (**100a**). **100a** iegūst no metilestera **S22** (0,17 g, 0,50 mmol) un 2 N NaOH (0,75 ml, 1,50 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 89 mg (55 %) produkta **100a**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.61 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.51 (dd,  $J = 8.4, 0.9$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.59 (ddd,  $J = 8.6, 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (td,  $J = 7.7, 2.0$  Hz, 1H), 7.28 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.76 – 2.67 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.5, 169.4, 140.7, 134.5, 134.0, 133.2, 131.1, 129.6, 129.2, 127.1, 122.7, 122.5, 120.0, 116.5, 94.9, 77.7, 36.5, 15.2. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.0740, atrasts 328.0752.

## 3-(5-(2-Hlorfenil)pent-4-īnamīdo)benzoscābe (100b)



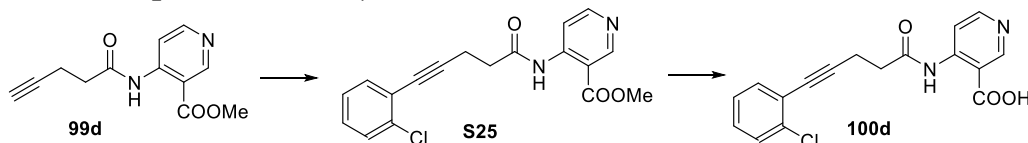
3-(5-(2-Hlorfenil)(pent-4-īnamido)benzoscābes etilesteris (**S23**). **S23** iegūst no 1-hlor-2-iodbenzola (0,14 g, 0,59 mmol), alkīna **99b** (0,12 g, 0,49 mmol), TEA (0,34 ml, 2,45 mmol),  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (17 mg, 0,02 mmol) un  $\text{CuI}$  (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,15 g (84 %) produkta **S23**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.23 (td,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.92 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.72 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 356.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 3-(5-(2-Hlorfenil)(pent-4-īnamido)benzoscābe (**100b**). **100b** iegūst no etilestera **S23** (0,14 g, 0,39 mmol) un 2 N NaOH (0,60 ml, 1,20 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 103 mg (80 %) produkta **100b**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.93 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.26 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.83 (ddd,  $J = 8.0, 2.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.62 (dt,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.34 (td,  $J = 7.7, 1.9$  Hz, 1H), 7.29 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 2.80 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.67 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.6, 167.2, 139.3, 134.5, 133.2, 131.3, 129.6, 129.2, 129.0, 127.2, 123.9, 123.1, 122.6, 119.8, 95.3, 77.5, 35.3, 15.2. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.0740, atrasts 328.0746.

#### 4-(5-(2-Hlorfenil)pent-4-īnamīdo)benzoscābe (100c)



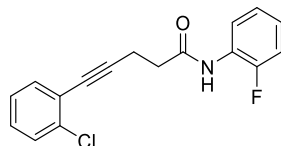
4-(5-(2-Hlorfenil)(pent-4-īnamido)benzoscābes etilesteris (**S24**). **S24** iegūst no 1-hlor-2-iodbenzola (0,14 g, 0,59 mmol), alkīna **99c** (0,12 g, 0,49 mmol), TEA (0,34 ml, 2,45 mmol),  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (17 mg, 0,02 mmol) un  $\text{CuI}$  (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,14 g (78 %) produkta **S24**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 – 7.96 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.23 (td,  $J = 7.6$ , 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 7.5$ , 1.6 Hz, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 2H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 356.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 4-(5-(2-Hlorfenil)(pent-4-īnamido)benzoscābe (**100c**). **100c** iegūst no etilestera **S24** (0,13 g, 0,37 mmol) un 2 N NaOH šķīduma (0,55 ml, 1,10 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 39 mg (33 %) produkta **100c**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.69 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.34 (td,  $J = 7.6$ , 2.1 Hz, 1H), 7.29 (td,  $J = 7.5$ , 1.6 Hz, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.74 – 2.64 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.9, 166.9, 143.2, 134.5, 133.2, 130.4, 129.6, 129.2, 127.2, 125.0, 122.6, 118.3, 95.2, 77.5, 35.4, 15.2. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.0740, atrasts 328.0746.

#### 4-(5-(2-Hlorfenil)pent-4-īnamīdo)nikotīnskābe (100d)



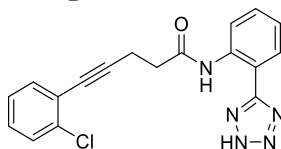
4-(5-(2-Hlorfenil)(pent-4-īnamido)nikotīnskābes metilesteris (**S25**). **S25** iegūst no 1-hlor-2-iodbenzola (0,16 g, 0,67 mmol), alkīna **99d** (0,13 g, 0,56 mmol), TEA (0,34 ml, 2,45 mmol),  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (20 mg, 0,03 mmol) un  $\text{CuI}$  (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,14 g (73 %) produkta **S25**, dzeltena cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.25 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.65 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 8.62 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.20 (dd,  $J = 7.3$ , 2.1 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 7.4$ , 1.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.96 – 2.87 (m, 2H), 2.86 – 2.78 (m, 2H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 343.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 4-(5-(2-Hlorfenil)(pent-4-īnamido)nikotīnskābe (**100d**). **100d** iegūst no metilestera **S25** (0,13 g, 0,37 mmol) un 2 N NaOH šķīduma (0,57 ml, 1,14 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 40 mg (32 %) produkta **100d**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.96 (b s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 7.40 – 7.23 (m, 2H), 2.88 – 2.77 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  170.8, 168.1, 152.3, 150.9, 147.8, 134.5, 133.2, 129.7, 129.2, 127.2, 122.4, 113.3, 94.7, 77.7, 36.6, 15.0. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  329.0693, atrasts 329.0695.

### 5-(2-Hlorfenil)-N-(2-fluorfenil)pent-4-īnamīds (100e)



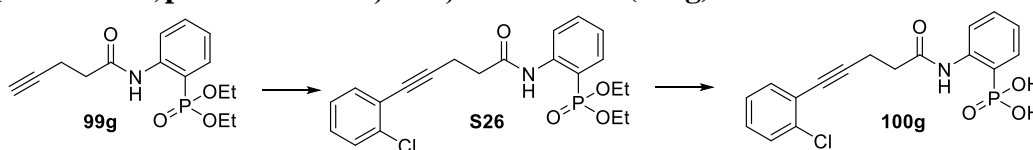
**100e** iegūst no 1-hlor-2-iodbenzola (0,15 g, 0,63 mmol), alkīna **99e** (0,10 g, 0,46 mmol), TEA (0,36 ml, 2,62 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (18 mg, 0,03 mmol) un CuI (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 84 mg (53 %) produkta **100e**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.28 – 7.00 (m, 5H), 2.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.5, 152.5 (d, *J* = 243.5 Hz), 136.0, 133.4, 129.3, 129.1, 126.5, 126.3 (d, *J* = 9.9 Hz), 124.7 (d, *J* = 3.7 Hz), 124.6 (d, *J* = 7.6 Hz), 123.2, 122.1, 114.9 (d, *J* = 19.1 Hz), 93.6, 79.0, 36.9, 16.1. AIMS (ESI) *m/z*: aprēķināts C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClFNO [M+H]<sup>+</sup> 302.0748, atrasts 302.0750.

### N-(2-Tetrazol-5-il)fenil)-5-(2-hlorfenil)pent-4-īnamīds (100f)



**100f** iegūst no 1-hlor-2-iodbenzola (0,13 g, 0,55 mmol), alkīna **99f** (0,11 g, 0,46 mmol), TEA (0,32 ml, 2,28 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (16 mg, 0,02 mmol) un CuI (4 mg, 0,02 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 74 mg (46 %) produkta **100f**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.63 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 2H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.6, 136.8, 134.4, 133.2, 131.7, 129.6, 129.1, 128.9, 127.1, 124.2, 122.5, 122.5, 114.1, 95.0, 77.6, 35.9, 15.2. AIMS (ESI) *m/z*: aprēķināts C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 352.0965, atrasts 352.0979.

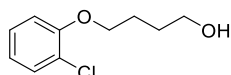
### 2-(5-(2-Hlorfenil)pent-4-īnamido)fenil)fosfonskābe (100g)



Dietil (2-(5-(2-hlorfenil)(pent-4-īnamido)fenil)fosfonāts (**S26**). **S26** iegūst no 1-hlor-2-iodbenzola (0,14 g, 0,58 mmol), alkīna **99g** (0,15 g, 0,49 mmol), TEA (0,34 ml, 2,45 mmol), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (17 mg, 0,02 mmol) un CuI (5 mg, 0,03 mmol), izmantojot alkīna **72a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,13 g (64 %) produkta **S26**, dzeltēna eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.77 (s, 1H), 8.65 (ddd, *J* = 8.8, 6.6, 1.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 3H), 4.21 – 3.95 (m, 4H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 2H), 1.30 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 6H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 420.3 [M+H]<sup>+</sup>. (2-(5-(2-Hlorfenil)(pent-4-īnamido)fenil)fosfonskābe (**100g**). Dietilfosfonāta **S26** (0,13 g, 0,31 mmol) šķīdumam DCM (1,5 ml) argona atmosfērā, dzesējot ledus vannā, piepilina TMSBr (0,12 ml, 0,93 mmol). Iegūto šķīdumu maisa 18 stundas istabas temperatūrā, tad pievieno vēl TMSBr (30 μL, 0,31 mmol) un turpina maisīšanu 6 dienas. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atšķaida ar ūdens (3 ml) un MeOH (1 ml) maisījumu, maisa 3 stundas, tad nogulsnes nofiltrē un žāvē virs P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> vakuumā. Nogulsnes mazgā ar MeOH, žāvē vakuumā un iegūst 79 mg

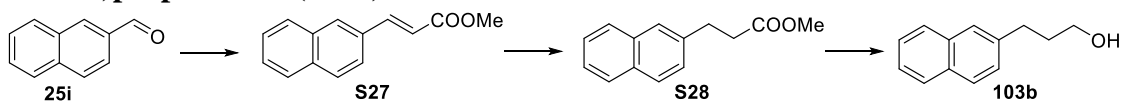
(70 %) produkta **100g**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.29 (s, 1H), 8.40 (dd,  $J = 7.9, 5.9$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 14.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 7.34 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.29 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.11 (dt,  $J = 7.4, 3.7$  Hz, 1H), 4.98 (b s, 2H), 2.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.63 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.8, 140.6 (d,  $J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz), 134.5, 133.4, 132.3 (d,  $J_{\text{CP}} = 6.2$  Hz), 131.8, 129.6, 129.2, 127.2, 122.6 (d,  $J_{\text{CP}} = 12.6$  Hz), 122.6, 119.4 (d,  $J_{\text{CP}} = 10.1$  Hz), 95.0, 77.6, 36.3, 15.2. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  364.0505, atrasts 364.0507.

#### 4-(2-Hlorfenoksi)butan-1-ols (**103a**)



2-Hlorfenola (**101**) (0,30 ml, 2,94 mmol), 4-hlor-1-butanola (**102**) (0,38 g, 3,52 mmol) un  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,49 g, 3,52 mmol) maisījumu DMF (2 ml) silda 80 °C temperatūrā 20 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar EtOAc, mazgā secīgi divas reizes ar ūdeni un pies. NaCl šķīdumu, tad žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:4), iegūst 89 mg (15 %) produkta **103a**, bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.20 (ddd,  $J = 8.3, 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 1H), 6.87 (td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 4.08 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.76 (q,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.03 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 1H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 201.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

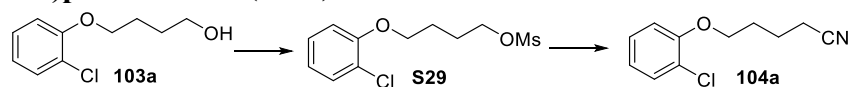
#### 3-(2-Naftil)propan-1-ols (**103b**)<sup>102</sup>



(*E*)-3-(2-Naftil)akrīlskābes metilesteris (**S27**).  $t\text{BuOK}$  (0,46 g, 4,10 mmol) suspendē DMSO (2 ml), pievieno metil 2-(dimetoksifosforil)acetātu (0,55 ml, 3,93 mmol) un maisa 5 min., tad, dzesējot ledus vannā, iegūto maisījumu pievieno pie 2-naftilkarbaldehīda (**25i**) (0,50 g, 3,20 mmol) šķīduma DMSO (2 ml) un turpina maisīšanu 40 min. istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievieno ūdeni, izkritušās nogulsnes nofiltrē, mazgā ar ūdeni un žāvē vakuumā. Iegūst 0,62 g (91 %) produkta **S27**.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (s, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 4H), 7.67 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 3.84 (s, 3H). 3-(2-Naftil)propionskābes metilesteris (**S28**). (*E*)-3-(2-Naftil)akrīlskābes metilesteri (**S27**) (0,26 g, 1,22 mmol) izšķīdina 30 ml MeOH un reducē ar  $\text{H}_2$  10 % Pd/C katalizatora (40 mg, 1,5 %) klātienē 2 atm spiedienā 40 min., tad reakcijas maisījumu nofiltrē un filtrātu ietvaicē. Iegūst 0,24 g (92 %) produkta **S28**, bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 – 7.73 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.34 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.13 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.73 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H). 3-(2-Naftil)propan-1-ols (**103b**).  $\text{LiAlH}_4$  (0,53 g, 13,94 mmol) suspendē THF (5 ml), tad piepilina 3-(2-naftil)propionskābes metilesteri (**S28**) (0,59 g, 2,77 mmol) šķīdumu THF (7 ml) un iegūto suspensiju maisa istabas temperatūrā 1 stundu. Reakcijas maisījumam piepilina EtOAc, līdz vairs neizdalās gāze, maisījumu paskābina ar HCl līdz pH 1 un ekstrahē ar EtOAc divas reizes. Apvienotos ekstraktus mazgā ar pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs bezūd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Iegūtā eļļa kristalizējas, to žāvē vakuumā un iegūst 0,50 g (98 %) produkta **103b**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 – 7.69 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dt,  $J = 1.7, 6.7$  Hz, 1H), 7.42 (dt,  $J = 1.7, 6.8$  Hz, 1H), 7.35

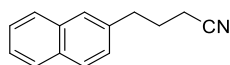
(dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H), 3.72 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.97 – 2.78 (m, 3H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.55 (s, 1H).

#### 5-(2-Hlorfenoksi)pentānnitrils (**104a**)



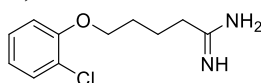
4-(2-Hlorfenoksi)butilmetānsulfonāts (**S29**). Spirta **103a** (0,18 g, 0,90 mmol) un TEA (0,16 ml, 1,17 mmol) šķīdumam THF (3 ml) argona atmosfērā 0 °C temperatūrā piepilina MsCl (0,09 ml, 1,17 mmol) un maisa istabas temperatūrā 3 stundas. Reakcijas maisījumu atšķaida ar EtOAc, secīgi mazgā ar 1 N HCl, ūdeni, pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu un pies. NaCl šķīdumu, tad žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 0,23 g (92 %) produkta **S29**, bezkrāsaina eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.21 (ddd,  $J = 8.3, 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.08 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.10 – 1.91 (m, 4H). 5-(2-Hlorfenoksi)pentānnitrils (**104a**). Mezilāta **S29** (0,23 g, 0,83 mmol) un KCN (0,16 g, 2,47 mmol) šķīdumu DMF (4 ml) maisa 70 °C temperatūrā 16 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar ūdeni un ekstrahē ar EtOAc. Ekstraktu mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:4) un iegūst 0,16 g (93 %) produkta **104a**, bezkrāsaina eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.21 (ddd,  $J = 8.3, 7.4, 1.7$  Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 4.08 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.56 – 2.46 (m, 2H), 2.08 – 1.89 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 211.0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 4-(2-Naftil)butānnitrils (**104b**)<sup>152</sup>



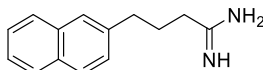
**104b** iegūst no 3-(2-naftil)propan-1-ola (**103b**) (0,50 g, 2,69 mmol), MsCl (0,23 ml, 0,30 mmol), TEA (0,41 ml, 0,30 mmol) un KCN (0,70 g, 10,7 mmol), izmantojot nitrila **104a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,40 g (76 %) produkta **104b**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (td,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.44 (td,  $J = 6.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 2.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.08 (p,  $J = 7.2$  Hz, 2H).

#### 5-(2-Hlorfenoksi)pentānamidīns (**105a**)



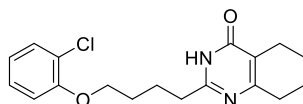
Nitrila **104a** (0,22 g, 1,03 mmol) šķīdumam MeOH (1 ml) 0 °C temperatūrā piepilina acetilhlorīdu (0,40 ml, 5,67 mmol) un maisa 16 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atlikumu izšķīdina 7 N NH<sub>3</sub> šķīdumā MeOH (2,0 ml, 14,0 mmol), un maisa 24 stundas istabas temperatūrā. Šķīdinātāju ietvaicē un atlikumu hromatografē uz Biotage apgrieztās fāzes kolonnas (MeCN-ūdens, 10-100 %), iegūst 0,12 g (51 %) produkta **105a**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.81 (b s, 3H), 7.42 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.30 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 6.95 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 4.17 – 3.99 (m, 2H), 2.52 – 2.38 (m, pārklājas ar DMSO, 2H), 1.89 – 1.68 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 227.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 4-(2-Naftil)butānamidīns (**105b**)



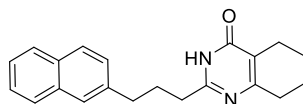
**105b** iegūst no nitrila **104b** (0,10 g, 0,52 mmol), acetilhlorīda (0,19 ml, 2,60 mmol) un 7 N NH<sub>3</sub> šķīduma MeOH (0,70 ml, 4,90 mmol), izmantojot amidīna **105a** iegūšanas metodi. Iegūst 51 mg (40 %) produkta **105b**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.09 (b s, 3H), 7.90 – 7.82 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (dt, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 213.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 2-(4-(2-Hlorfenoksi)butil)-5,6,7,8-tetrahidrohinazolīn-4(3H)-ons (**106a**)



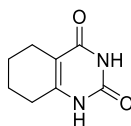
Amidīna **105a** (0,12 g, 0,52 mmol), 2-okso-cikloheksān-1-karbonskābes etilestera (**22**) (0,09 ml, 0,58 mmol) un K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36 mg, 0,26 mmol) maisījumu abs. EtOH (1,5 ml) vāra 6 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar DCM, tad mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (MeOH-DCM, 5:95), iegūto produktu pārkristalizē no Et<sub>2</sub>O un iegūst 32 mg (18 %) produkta **106a**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.02 (b s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.88 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.77 – 2.71 (m, 2H), 2.63 – 2.57 (m, 2H), 2.48 – 2.53 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 4H), 1.82 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.0, 162.4, 158.0, 154.6, 130.4, 127.7, 123.1, 121.4, 119.4, 113.5, 68.7, 35.0, 31.9, 28.6, 24.5, 22.4, 21.9. Elementanalīze: aprēķināts C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0.2 H<sub>2</sub>O: C 64.26, H 6.41, N 8.33; atrasts: C 64.21, H 6.24, N 8.16. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 333.4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 2-(3-(Naftalīn-2-il)-propil)-5,6,7,8-tetrahidrohinazolīn-4(3H)-ons (**106b**)



**106b** iegūts no amidīna **105b** (50 mg, 0,20 mmol), 2-okso-cikloheksān-1-karbonskābes etilestera (**22**) (35 μl, 0,22 mmol) un K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14 mg, 0,10 mmol), izmantojot tetrahidrohinazolinona **106a** iegūšanas metodi. Iegūst 37 mg (58 %) produkta **106b**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.93 (b s, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (dt, *J* = 1.8, 6.9 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 1.7, 6.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 2H), 2.27 – 2.14 (m, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 4H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.0, 162.4, 158.1, 139.0, 133.7, 132.2, 128.0, 127.7, 127.5, 127.4, 126.8, 126.0, 125.3, 119.3, 35.7, 35.2, 31.9, 29.1, 22.4, 21.9, 21.8. Elementanalīze: aprēķināts C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O: C 79.21, H 6.96, N 8.80; atrasts: C 78.99, H 6.96, N 8.70. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 319.3 [M+H]<sup>+</sup>.

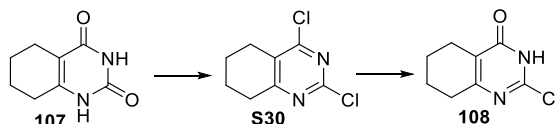
#### 5,6,7,8-Tetrahidrohinazolīn-2,4(1H,3H)-dions (**107**)<sup>153</sup>





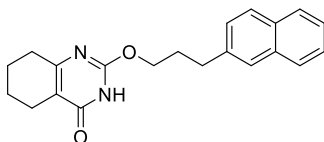
2-Okso-cikloheksān-1-karbonskābes etilestera (**22**) (0,50 ml, 3,13 mmol) šķīdumam EtOH (10 ml) pievieno nātrija metoksīda šķīdumu MeOH (5,4 M, 1,12 ml, 6,25 mmol) un urīnvielu (0,24 g, 4,06 mmol), un maisa 80 °C temperatūrā 4,5 stundas, veidojas nogulsnes. Reakcijas maisījumu atdzesē, nogulsnes nofiltrē, mazgā ar aukstu Et<sub>2</sub>O, žāvē un iegūst 0,40 g (77 %) produkta **107**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.41 (s, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 1H), 1.64 – 1.43 (m, 1H).

### 2-Hlor-5,6,7,8-tetrahidrohinazolīn-4(3H)-ons (**108**)<sup>101</sup>



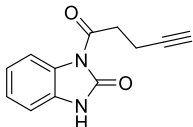
2,4-Dihlor-5,6,7,8-tetrahidrohinazolīns (**S30**). Tetrahidrohinazolīndionam **107** (0,39 g, 2,35 mmol) pievieno POCl<sub>3</sub> (2,18 ml, 23,5 mmol) un maisījumu silda slēgtā ampulā 115 °C temperatūrā 2 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, izlej ledus ūdenī un neitralizē līdz pH 6 ar 3 M NaOH šķīdumu. Maisījumu ekstrahē ar EtOAc divas reizes, organiskos slāņus apvieno, mazgā ar pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:4), iegūst 0,10 g (22 %) produkta **S30**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.95 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 4H). 2-Hlor-5,6,7,8-tetrahidrohinazolīn-4(3H)-ons (**108**). 2,4-Dihlor-5,6,7,8-tetrahidrohinazolīna (**S30**) (0,10 g, 0,49 mmol) šķīdumam THF (1 ml) pievieno 1 N NaOH šķīdumu (0,25 ml, 0,25 mmol) un maisa istabas temperatūrā 6 dienas. Reakcijas maisījumu daļēji ietvaicē, paskābina ar 2 N HCl līdz pH 5, ekstrahē ar CHCl<sub>3</sub>, ekstraktu žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (MeOH-DCM, 5:95) un iegūst 60 mg (66 %) produkta **108**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.12 (s, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.57 – 2.42 (m, 2H), 1.91 – 1.66 (m, 4H).

### 2-(3-(Naftalīn-2-il)-propoksi)-5,6,7,8-tetrahidrohinazolīn-4(3H)-ons (**109b**)



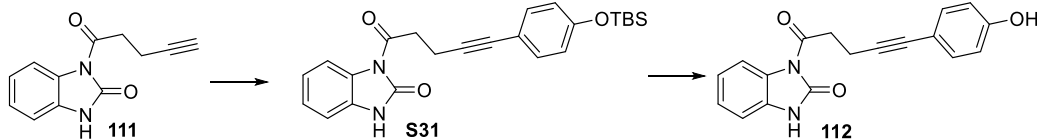
2-Hlor-5,6,7,8-tetrahidrohinazolīn-4(3H)-ona (**108**) (57 mg, 0,31 mmol) un spirta **103b** (69 mg, 0,37 mmol) maisījumam THF (1,3 ml) argona atmosfērā pievieno 1,6 M *t*BuOK šķīdumu THF (0,23 ml, 0,37 mmol) un maisa 18 stundas. Reakcijas maisījumam pievieno 1 ml DMSO un 1,66 M *t*BuOK šķīdumu THF (0,1 ml, 0,16 mmol) un maisa 50 °C temperatūrā 24 stundas argona atmosfērā. Reakcijas maisījumu atšķaida ar ūdeni, ekstrahē ar CHCl<sub>3</sub> divas reizes, ekstraktu mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz *Biotage* apgrieztās fāzes kolonnas (MeCN-ūdens, 15-100 %), un iegūst 32 mg (31 %) produkta **109b**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.89 (b s, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.94 – 2.87 (m, 2H), 2.51 – 2.41 (m, 4H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 4H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.3, 162.1, 154.1, 138.7, 133.7, 132.2, 128.1, 127.7, 127.5, 127.3, 126.7, 126.1, 125.4, 114.9, 66.9, 32.2, 32.1, 30.1, 22.5, 22.1, 21.8. AIMS (ESI) *m/z*: aprēķināts C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 335.1754, atrasts 335.1766.

### 1-(Pent-4-īnil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ons (111)



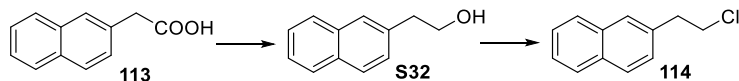
Pent-4-īnskābes (0,20 g, 2,04 mmol) šķīdumam DCM (3 ml) pievieno DMF (8 µl, 0,10 mmol), piepilina oksalilhlorīdu (0,36 ml, 4,08 mmol) un maisa istabas temperatūrā 1 stundu, tad reakcijas maisījumu ietvaicē. 2-Benzimidazolinona (**110**) (0,27 g, 2,04 mmol) šķīdumam DMF (4 ml) argona atmosfērā, dzesējot ledus vannā, pievieno 60 % NaH suspensiju eļļā (90 mg, 2,24 mmol), maisa 20 min., tad, dzesējot ledus vannā, pievieno iepriekš iegūto pent-4-īnskābes hlorīda šķīdumu DCM (1 ml) un maisa 20 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu atšķaida ar ūdeni, ekstrahē ar EtOAc divas reizes, apvienotos ekstraktus mazgā secīgi divas reizes ar ūdeni un pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (MeOH-DCM, 0-5 %) un iegūst 90 mg (21 %) produkta **111**, brūna cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (b s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 3.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.69 (td, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 214.9 [M+H]<sup>+</sup>.

### 1-(5-(4-Hidroksifenil)pent-4-īnil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ons (112)



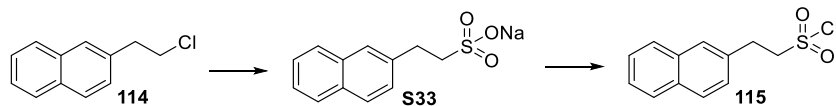
*tert*-Butil(4-iodfenoksi)dimetilsilāna (**52k**) (0,17 g, 0,50 mmol), alkīna **111** (90 mg, 0,42 mmol) un TEA (0,29 ml, 2,10 mmol) šķīdumu MeCN (2 ml) degazē ar argonu, tad argona atmosfērā pievieno PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (15 mg, 0,02 mmol) un CuI (4 mg, 0,02 mmol). Iegūto maisījumu maisa noslēgtā ampulā argona atmosfērā 60 °C temperatūrā 2 stundas un istabas temperatūrā 18 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atlikumu atšķaida ar NH<sub>4</sub>Cl šķīdumu, ekstrahē ar DCM divas reizes, apvienotos ekstraktus žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (MeOH-DCM, 2:98-5:95-10:90) un iegūst 40 mg 1-(5-(4-(*tert*-butildimetilsilil)oksi)fenil)pent-4-īnil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (**S31**), kā arī savienojuma **S31** desililēto analogu **112**, ko papildus attīra uz *Biotage* apgrieztās fāzes kolonnas (MeCN-ūdens, 20-100 %), iegūstot 15 mg savienojuma **112**. Sililēto produktu **S31** (40 mg, 0,10 mmol) izšķīdina THF (1 ml), tad argona atmosfērā, dzesējot ledus vannā, piepilina 1 M TBAF šķīdumu THF (0,10 ml, 0,10 mmol) un maisa 30 min. Maisījumu ietvaicē, atšķaida ar EtOAc, mazgā ar ūdeni, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu apvieno ar augstāk izdalīto desililēto analogu **112** un hromatogrāfē uz silikagela (MeOH-DCM, 5:95), iegūstot 24 mg (19 %) produkta **112**, dzeltena cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.36 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 3H), 7.05 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 7.7, 1.2, 0.5 Hz, 1H), 6.70 – 6.64 (m, 2H), 3.35 – 3.30 (m, 2H), 2.75 – 2.68 (m, 2H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 171.7, 157.3, 152.3, 132.7, 129.0, 127.0, 124.4, 121.6, 115.5, 114.9, 113.2, 109.1, 86.9, 80.9, 36.1, 13.9. AIMS (ESI) *m/z*: aprēķināts C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 307.1072, atrasts 307.1080.

## 2-(2-Hloretil)naftalīns (**114**)<sup>103</sup>



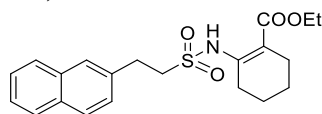
**2-(2-Naftil)etanols (S32).** 2-Naftiletiķskābes (**113**) (1,50 g, 8,06 mmol) šķīdumu THF (15 ml) piepilina 10 min. laikā 0 °C temperatūrā argona atmosfērā pie LiAlH<sub>4</sub> (0,61 g, 16,1 mmol) suspensijas THF (20 ml) un maisa 2 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievieno EtOAc (4 ml) un pēc 10 minūtēm 3 N HCl šķīdumu (5 ml), tad intensīvi maisa 30 min. un maisījumu atšķaida ar EtOAc (40 ml). Organisko slāni atdala, ūdens slāni ekstrahē ar EtOAc divas reizes un apvienotos organiskos slāņus ietvaicē. Atlikumu izšķīdina EtOAc un mazgā secīgi ar pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu, ūdeni un pies. NaCl šķīdumu, tad žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 0,97 g (70 %) produkta **S32**. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 – 7.76 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 1H). **2-(2-Hloretil)naftalīns (114).** Spirta **S32** (0,96 g, 5,57 mmol) un piridīna (0,25 ml, 3,12 mmol) šķīdumam Et<sub>2</sub>O (10 ml) 0 °C temperatūrā pievieno tionilhlorīdu (1,82 ml, 25,1 mmol) un maisījumu silda 35 °C temperatūrā 4 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē ledus vannā un tad izlej ledū. Maisījumam pievieno Et<sub>2</sub>O, atdala organisko slāni, ko mazgā ar pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:10) un iegūst 0,86 g (81 %) produkta **114**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 – 7.76 (m, 3H), 7.69 – 7.66 (s, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

## 2-(Naftalīn-2-il)etān-1-sulfonil hlorīds (**115**)<sup>103</sup>



**Nātrija 2-(naftalīn-2-il)etān-1-sulfonāts (S33).** 2-(2-Hloretil)naftalīna (**114**) (0,86 g, 4,50 mmol) un Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (0,61 g, 4,81 mmol) šķīdumu ūdens un etilēnglikola maisījumā 1:1 (2 ml) silda 24 stundas 120 °C temperatūrā, tad reakcijas maisījumu atdzesē un nogulsnes nofiltrē, mazgājot ar ūdeni. Nogulsnes žāvē vakuumā virs P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> un iegūst 0,53 g (46 %) produkta **S33**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.91 – 7.74 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.09 – 2.97 (m, 2H), 2.81 – 2.69 (m, 2H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 235.0 [M-Na]. **2-(Naftalīn-2-il)etān-1-sulfonil hlorīds (115).** Nātrija sulfonāta **S33** (0,53 g, 2,05 mmol) un PCl<sub>5</sub> (0,44 g, 2,09 mmol) šķīdumu toluolā (2 ml) silda 90 °C temperatūrā 3 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē ledus vannā, pievieno DCM un ledu, tad atdala organisko slāni, ko žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:8). Iegūst 0,24 g (44 %) produkta **115**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 – 7.76 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 2H), 3.57 – 3.44 (m, 2H).

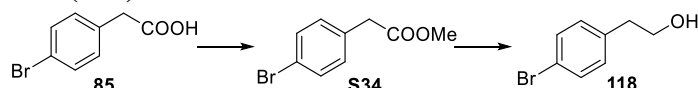
## 2-((2-(Naftalīn-2-il)etil)sulfonamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (**116**)



Sulfonilhlorīda **115** (32 mg, 0,13 mmol) un amīna **23** (32 mg, 0,19 mmol) šķīdumam toluolā (0,2 ml) pievieno TEA (18 μl, 0,13 mmol) un maisa 65 °C temperatūrā 1 stundu.

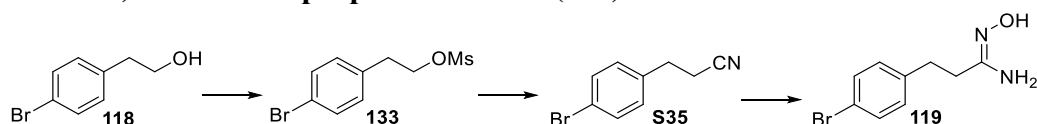
Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar DCM, mazgā ar ūdeni, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:10), iegūst 22 mg (45 %) produkta **116**, dzeltena eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.38 (s, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.30 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.56 – 3.44 (m, 2H), 3.37 – 3.26 (m, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 388.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2-(4-Bromfenil)etanols (**118**)<sup>154</sup>



*Metil 4-bromfenilacetāts (S34).* 4-Bromfeniletiķskābes (**85**) (0,55 g, 2,54 mmol) šķīdumam MeOH (5 ml) pievieno konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,02 ml, 0,38 mmol) un vāra 3 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē. Atlikumu izšķīdina EtOAc, mazgā secīgi ar pies.  $\text{NaHCO}_3$  šķīdumu divas reizes, ūdeni un pies. NaCl šķīdumu, tad žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Iegūst 0,58 g (96 %) produkta **S34**.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 2H). *2-(4-Bromfenil)etanols (118).*  $\text{LiAlH}_4$  (0,11 g, 2,89 mmol) suspensijai THF (10 ml) 0 °C temperatūrā argona atmosfērā piepilina estera **S34** (0,51 g, 2,23 mmol) šķīdumu THF (3 ml) un maisa 40 min. 0 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atšķaida ar  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml), tad maisījumam pievieno  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (0,72 g, 2,23 mmol) un, dzesējot ledus vannā, maisa 30 min. Maisījumu nofiltrē caur celītu, celītu skalo ar  $\text{Et}_2\text{O}$ , apvienotos filtrātus mazgā secīgi ar pies.  $\text{NaHCO}_3$  šķīdumu, ūdeni un pies. NaCl šķīdumu, tad žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Iegūst 0,40 g (90 %) produkta **118**.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 2.83 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H).

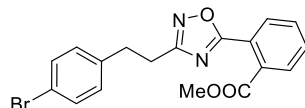
## 3-(4-Bromfenil)-N'-hidroksipropānimīdamīds (**119**)



*4-Bromfeniletīlmetānsulfonāts (133).* 2-(4-Bromfenil)etanola (**118**) (0,82 g, 4,05 mmol) un TEA (0,68 ml, 4,86 mmol) šķīdumam THF (3 ml) 0 °C temperatūrā piepilina  $\text{MsCl}$  (0,38 ml, 4,86 mmol) un maisa istabas temperatūrā 2 stundas. Reakcijas maisījumu atšķaida ar EtOAc, mazgā secīgi ar 1 N HCl šķīdumu, ūdeni, pies.  $\text{NaHCO}_3$  šķīdumu un pies. NaCl šķīdumu, tad žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Iegūst 1,10 g (97 %) jēlprodukta **133** kā bezkrāsainu eļļu, kuru nākošajā stadijā izmanto bez papildus attīrīšanas.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 4.39 (td,  $J = 6.8, 0.7$  Hz, 2H), 3.01 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.89 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 271.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . *3-(4-Bromfenil)propānnitrils (S35).* Mezilāta **133** (0,75 g, 2,69 mmol) un KCN (0,52 g, 8,06 mmol) maisījumu DMF (5 ml) maisa 70 °C temperatūrā 5 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar ūdeni, un ekstrahē ar EtOAc. Ekstraktu mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:4-1:2) un iegūst 0,44 g (78 %) produkta **S35**, bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 2.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 250.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . *3-(4-Bromfenil)-N'-hidroksipropānimīdamīds (119).*

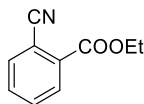
Nitrila **S35** (0,20 g, 0,95 mmol) šķīdumam EtOH (4 ml) pievieno 50 % hidroksilamīna šķīdumu ūdenī (0,28 ml, 9,52 mmol), maisa 50 °C temperatūrā 5 stundas, tad 16 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atlikumu žāvē virs P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> vakuumā, iegūst 0,23 g (99 %) produkta **119**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 7.53 – 7.35 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 244.8 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(3-(4-Bromfeniletil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)benzoscābes metilesteris (**120**)



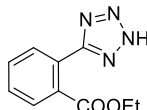
Ftālskābes monometilestera (44 mg, 0,25 mmol) šķīdumam DCM (1 ml) pievieno 1 pielienu DMF, tad piepilina oksalilhlorīdu (43 μl, 0,45 mmol) un maisa istabas temperatūrā 1 stundu. Reakcijas maisījumu ietvaicē, izšķīdina DCM (1 ml) un iegūto šķīdumu 0 °C temperatūrā argona atmosfērā piepilina amīdoksīma **119** (40 mg, 0,16 mmol) un piridīna (20 μl, 0,25 mmol) maisījumam DCM (1 ml), tad maisa istabas temperatūrā 1 stundu. Šķīdinātāju ietvaicē, atlikumu izšķīdina toluolā (1 ml), pievieno piridīnu (60 μl, 0,75 mmol) un iegūto maisījumu maisa noslēgtā ampulā argona atmosfērā 20 stundas 80 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atšķaida ar DCM, mazgā ar ūdeni, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 15-60 %), iegūst 51 mg (80 %) produkta **120**, bezkrāsaina eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 – 7.86 (m, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.11 (s, 4H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.5, 170.0, 167.2, 139.3, 132.3, 132.0, 131.7, 131.7, 130.3, 130.2, 129.9, 124.4, 120.3, 52.9, 32.5, 27.9. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 388.9 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-Ciānbenzoscābes etilesteris (**122**)<sup>155</sup>



2-Brombenzoscābes etilestera (**121**) (0,76 g, 3,31 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (0,23 g, 1,99 mmol), Zn pulvera (26 mg, 0,40 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (61 mg, 0,07 mmol) un Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (98 mg, 0,13 mmol) maisījumu DMA (7 ml) maisa argona atmosfērā noslēgtā ampulā 110–120 °C temperatūrā 16 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar EtOAc (10 ml) un filtrē caur celītu, ko izskalo ar EtOAc. Apvienotos filtrātus skalo ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (EtOAc-PE 1:6-1:4) un iegūst 0,55 g (96 %) produkta **122**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 – 8.13 (m, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 4.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

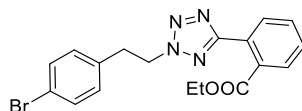
## 2-(2H-Tetrazol-5-il)benzoscābes etilesteris (**123**)



2-Ciānbenzoscābes etilestera (**122**) (0,12 g, 0,69 mmol), NaN<sub>3</sub> (71 mg, 1,10 mmol) un NH<sub>4</sub>Cl (59 mg, 1,10 mmol) maisījumu DMF (0,4 ml) maisa argona atmosfērā 110 °C temperatūrā 16 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar ūdeni, ekstrahē ar DCM trīs reizes, ekstraktus apvieno, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumam pievieno ūdeni, nofiltrē un nogulsnes žāvē virs P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> vakuumā. Iegūst 65 mg (44 %) produkta **123**, balta cieta viela.

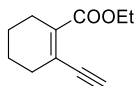
$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.81 – 7.69 (m, 3H), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.07 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 218.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2-(2-(4-Bromfeniletil)-2H-tetrazol-5-il)benzoscābes etilesteris (124)



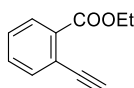
Tetrazola **123** (64 mg, 0,29 mmol) un mezilāta **133** (90 mg, 0,32 mmol) šķīdumam DMF (0,5 ml) pievieno  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (53 mg, 0,38 mmol) un maisa 70 °C temperatūrā 18 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, atšķaida ar  $\text{NH}_4\text{Cl}$  šķīdumu, ekstrahē ar DCM, ekstraktu mazgā ar ūdeni, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 15-70 %) un iegūst 82 mg (70 %) produkta **124**, eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 – 7.82 (m, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.60 (td,  $J$  = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (td,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 4.89 – 4.84 (m, 2H), 4.26 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.34 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 403.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2-Etinilcikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteris (125)



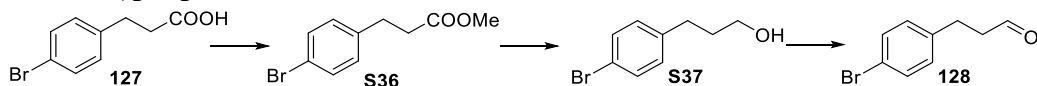
Triflāta **42** (0,30 g, 0,99 mmol), trimetilsililacetilēna (0,21 ml, 1,49 mmol) un TEA (0,42 ml, 2,98 mmol) šķīdumu THF (4 ml) degazē, tad argona atmosfērā pievieno  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (35 mg, 0,05 mmol) un  $\text{CuI}$  (10 mg, 0,05 mmol), un maisa 2 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu filtrē caur silikagelu, silikagelu skalo ar  $\text{Et}_2\text{O}$ , apvienotos filtrātus mazgā ar pies.  $\text{NaCl}$ , žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu izšķīdina 2 ml  $\text{MeOH}$ , pievieno  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,14 g, 0,10 mmol) un maisa 1 stundu istabas temperatūrā. Maisījumu atšķaida ar EtOAc, mazgā ar ūdeni, pies.  $\text{NaCl}$  šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 2-20 %) un iegūst 0,16 g (88 %) produkta **125**, dzeltena eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.24 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 4H), 1.71 – 1.57 (m, 4H), 1.31 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 178.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2-Etinilbenzoscābes etilesteris (126)<sup>156</sup>



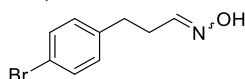
2-Brombenzoscābes etilestera (**121**) (0,80 g, 3,49 mmol), trimetilsililacetilēna (0,74 ml, 5,23 mmol) un TEA (1,46 ml, 10,5 mmol) šķīdumu THF (5 ml) degazē, argona atmosfērā pievieno  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (0,12 g, 0,17 mmol) un  $\text{CuI}$  (33 mg, 0,17 mmol), un maisa 3 stundas 60 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzesē, filtrē caur silikagelu, silikagelu skalo ar EtOAc, apvienotos filtrātus mazgā secīgi ar pies.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  šķīdumu un pies.  $\text{NaCl}$  šķīdumu, tad žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu izšķīdina THF (8 ml), tad, dzesējot ledus vannā, pievieno 1 M TBAF šķīdumu THF (3,49 ml, 3,49 mmol) un maisa 1 stundu istabas temperatūrā. Maisījumu atšķaida ar EtOAc, iegūto šķīdumu mazgā ar ūdeni, pies.  $\text{NaCl}$  šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 5-25 %) un iegūst 0,20 g (33 %) produkta **126**.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (td,  $J$  = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (td,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.41 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 1.41 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

### 3-(4-Bromfenil)propanāls (**128**)<sup>157</sup>



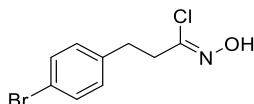
**2-(4-Bromfenil)propānskābes metilesteris (S36).** 2-(4-Bromfenil)propānskābes (**127**) (2,02 g, 8,80 mmol) šķīdumam MeOH (15 ml) pievieno konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,1 ml, 1,76 mmol) un maisa 16 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē. Atlikumu izšķīdina EtOAc (50 ml), secīgi mazgā ar pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu divas reizes, ūdeni un pies. NaCl šķīdumu, tad žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 1,80 g (84 %) produkta **S36**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.33 (m, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.70 – 2.53 (m, 2H). **3-(4-Bromfenil)propanols (S37).** Metilestera **S36** (1,2 g, 4,94 mmol) šķīdumu THF (5 ml) piepilina 10 min. laikā 0 °C temperatūrā argona atmosfērā pie LiAlH<sub>4</sub> (0,24 g, 6,42 mmol) suspensijas THF (20 ml) un maisa 30 min. 0 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atšķaida ar Et<sub>2</sub>O (20 ml) un, dzesējot ledus vannā, pakāpeniski pievieno Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (1,59 g, 4,94 mmol) un intensīvi maisa 30 min. Maisījumu sasilda līdz istabas temperatūrai un izfiltrē caur celītu, atdalot nogulsnes, kuras mazgā ar Et<sub>2</sub>O. Apvienotos filtrātus ietvaicē. Atlikumu izšķīdina Et<sub>2</sub>O, mazgā ar pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu, ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 0,96 g (90 %) produkta **S37**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.26 (s, 1H). **3-(4-Bromfenil)propanāls (128).** Spirta **S37** (0,89 g, 4,13 mmol) šķīdumam DCM (10 ml) piepilina 15 % Dess-Martina perjodināna šķīdumu DCM (11,4 ml, 4,54 mmol) un maisa istabas temperatūrā 1 stundu. Reakcijas maisījumu atšķaida ar DCM (20 ml), pievieno 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ūdens šķīdumu (15 ml), maisa 15 min., organisko slāni atdala un mazgā ar pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu, ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, tad žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 10-40 %) un iegūst 0,65 g (73 %) produkta **128**, eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 2H).

### 3-(4-Bromfenil)propanāla oksīms (**129**)



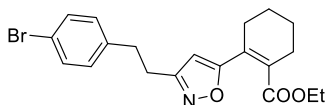
Aldehīda **128** (0,64 g, 3,03 mmol) šķīdumam DCM (10 ml) pievieno hidroksilamīna hidrohlorīdu (0,42 g, 6,05 mmol), piepilina TEA (1,27 ml, 9,08 mmol) un maisa 2 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzesē ledus vannā, pievieno pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu, atšķaida ar DCM, organisko slāni žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 0,61 g (88 %) produkta **129** *E* un *Z* izomēru maisījuma veidā attiecībā 1:1 (KMR). <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (s, 1 H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 6.73 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 2H), 2.73 – 2.63 (m, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 1H). 2. izomērs: <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 2H), 2.73 – 2.63 (m, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 1H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 229.8 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3-(4-Bromfenil)-N-hidroksipropānimidoilhlorīds (130)



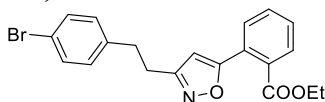
Oksīma **129** (0,60 g, 2,63 mmol) šķīdumam DMF (4 ml) tumsā pievieno NCS (0,37 g, 2,89 mmol), dzesējot ledusvannā, un maisa 4 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam izlej ledū, ekstrahē ar EtOAc (20 ml) 2 reizes. Organiskus slāņus apvieno, mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 0,70 g (kvant.) jēlprodukta **130**, bezkrās. eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.11 – 7.01 (m, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 2H). AEŠH-MS nav jonizācijas.

### 2-(3-(4-Bromfeniletil)-izoksazol-5-il)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (132a)



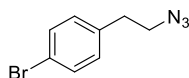
Oksīma **129** (0,12 g, 0,51 mmol) šķīdumam DMF (2 ml) pievieno NCS (75 mg, 0,56 mmol), maisa 60 °C temperatūrā 1 stundu, tad reakcijas maisījumu atdzesē līdz istabas temperatūrai un pievieno 2-etinilcikloheks-1-ēn-1-karbonskābes etilesteri (**125**) (100 mg, 0,56 mmol) un TEA (85 µl, 0,61 mmol). Maisīšanu turpina 1 stundu istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu atšķaida ar EtOAc, mazgā divas reizes ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 7-30 %) un iegūst 89 mg (43 %) produkta **132a**, eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (s, 4H), 2.49 – 2.32 (m, 4H), 1.81 – 1.64 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.8, 169.5, 162.7, 139.6, 134.3, 131.7, 130.3, 126.4, 120.2, 101.5, 61.3, 33.9, 27.8, 27.7, 27.4, 21.7, 21.4, 14.1. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 406.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2-(3-(4-Bromfeniletil)-izoksazol-5-il)benzoscābes etilesteris (132b)



**132b** iegūst no oksīma **129** (50 mg, 0,22 mmol), NCS (32 mg, 0,24 mmol), 2-etinilbenzoscābes etilestera (**126**) (42 mg, 0,24 mmol) un TEA (37 µl, 0,26 mmol), izmantojot izoksazola **132a** iegūšanas metodi. Iegūst 45 mg (51 %) produkta **132b**, bezkrāsaina eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 – 7.80 (m, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 7.02 – 6.91 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.02 (s, 4H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 402.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 1-(2-Azidoetil)-4-brombenzols (134)

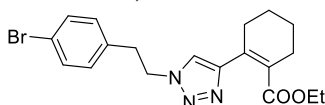


4-Bromfeniletil metānsulfonāta (**133**) (0,55 g, 1,97 mmol) šķīdumam DMF (7 ml) pievieno NaN<sub>3</sub> (0,26 g, 3,94 mmol) un maisa argona atmosfērā istabas temperatūrā 17 stundas. Reakcijas maisījumu atšķaida ar ūdeni, ekstrahē ar EtOAc, organisko slāni mazgā ar ūdeni divas reizes, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 0,48 g jēlprodukta **134**, ko izmanto nākamajā reakcijā bez attīrīšanas. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ



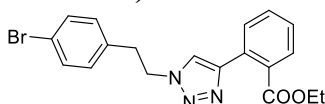
7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 3.49 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.84 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H). AEŠH-MS apstākļos savienojums sabrūk.

### 2-(1-(4-Bromfeniletil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (**135a**)



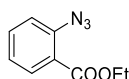
Azīda **134** (0,12 g, 0,53 mmol) un alkīna **125** (95 mg, 0,53 mmol) šķīdumam *t*BuOH (0,8 ml) un ūdens (0,8 ml) maisījumā argona atmosfērā pievieno  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (3 mg, 0,01 mmol) un nātrija askorbātu (10 mg, 0,05 mmol) un maisa 40 °C temperatūrā 3 stundas. Reakcijas maisījumu atšķaida ar EtOAc, mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 30-100 %) un iegūst 0,14 g (66 %) produkta **135a**, bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 4.52 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 3H), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 146.7, 136.1, 132.0, 130.6, 130.5, 129.9, 122.0, 121.2, 60.7, 51.3, 36.2, 29.3, 27.4, 22.1, 21.8, 14.2. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 406.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 2-(1-(4-Bromfeniletil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzoscābes etilesteris (**135b**)



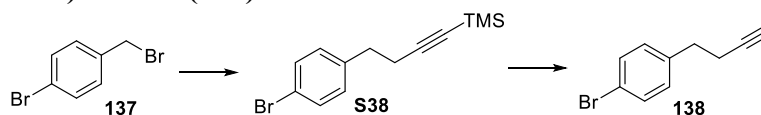
**135b** iegūst no azīda **134** (57 mg, 0,25 mmol), alkīna **126** (40 mg, 0,23 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1 mg, 0,004 mmol) un nātrija askorbāta (5 mg, 0,02 mmol), izmantojot triazola **135a** iegūšanas metodi. Iegūst 63 mg (69 %) produkta **135b**, bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 4.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 145.6, 136.1, 132.0, 131.5, 130.6, 130.6, 130.5, 130.3, 129.8, 128.1, 123.2, 121.2, 61.4, 51.4, 36.3, 14.3. AEŠH-MS (ESI)  $m/z$ : 402.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 2-Azidobenzoscābes etilesteris (**136**)<sup>107</sup>



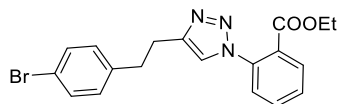
2-Brombenzoscābes etilestera (**121**) (0,50 g, 2,18 mmol),  $\text{NaN}_3$  (0,28 g, 4,37 mmol), CuI (42 mg, 0,22 mmol), nātrija askorbāta (22 mg, 0,11 mmol) un *trans*-*N,N*-dimetilcikloheksān-1,2-diamīna (52  $\mu\text{l}$ , 0,33 mmol) šķīdumu EtOH (7 ml) un ūdens (3 ml) maisījumā degazē ar argonu un tad maisa slēgtā ampulā 100 °C temperatūrā 7 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē, izfiltrē caur celītu, celītu izskalo ar EtOAc, filtrātus apvieno un mazgā ar pies.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  šķīdumu, ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (*Biotage*, EtOAc-PE, 2-15 %) un iegūst 0,24 g (58 %) produkta **136**, bezkrāsaina eļļa.  $^1\text{H}$ -KMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 4.38 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

### 1-Brom-4-(but-3-īnil)benzols (**138**)<sup>108</sup>



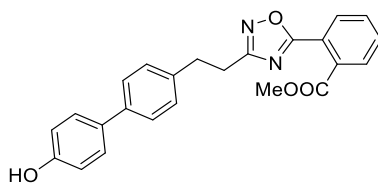
(4-(4-Bromfenil)but-1-īn-1il)trimetilsilāns (**S38**). 1-Trimetilsilil-1-propīna (0,44 ml, 3,00 mmol) šķīdumam THF (3 ml) argona atmosfērā -78 °C temperatūrā 10 min. laikā piepilina *n*BuLi šķīdumu heksānā (2,5 M, 1,20 ml, 3,00 mmol) un maisa 10 min. -78 °C temperatūrā, un tad 50 min. ledus vannā. Reakcijas maisījumam 5 min. laikā pievieno 4-brommetil-1-brombenzola (**137**) (0,50 g, 2,00 mmol) šķīdumu THF (2 ml) un, dzesējot ledus vannā, turpina maisīšanu 10 min., tad istabas temperatūrā 15 stundas. Reakcijas maisījumu atšķaida ar ūdeni, ekstrahē ar Et<sub>2</sub>O divas reizes, apvienotos ekstraktus žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (Et<sub>2</sub>O-PE, 1:50) un iegūst 0,45 g (80 %) produkta **S38**. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.14 (s, 9H). 1-Brom-4-(but-3-īnil)benzols (**138**). Trimetilsilāna **S38** (0,44 g, 1,56 mmol) šķīdumam MeOH (4 ml) pievieno K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,43 g, 3,13 mmol) un maisa istabas temperatūrā 2 stundas, tad reakcijas maisījumu atšķaida ar Et<sub>2</sub>O un nofiltrē, filtrātu ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (Biotage, EtOAc-PE, 2-15 %) un iegūst 0,17 g (52 %) produkta **138**, eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (td, *J* = 7.4, 2.6 Hz, 2H), 1.97 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

## 2-(4-(4-Bromfeniletil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzoscābes etilesteris (**139**)



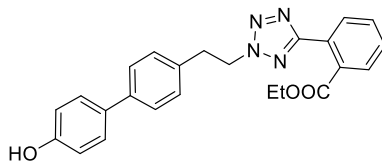
**139** iegūst no azīda **136** (0,15 g, 0,81 mmol), alkīna **138** (0,17 g, 0,81 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (4 mg, 0,02 mmol) un nātrija askorbāta (16 mg, 0,08 mmol), izmantojot triazola **135a** iegūšanas metodi. Iegūst 0,28 g (86 %) produkta **139**, eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.15 – 3.00 (m, 4H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.4, 146.7, 140.2, 136.3, 132.6, 131.6, 131.3, 130.4, 129.8, 128.2, 126.7, 123.0, 120.0, 61.8, 35.0, 27.3, 14.0. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 402.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(3-(2-(4-Hidroksi[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)benzoscābes metilesteris (**140a**)



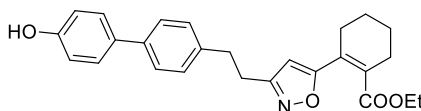
**140a** iegūst no bromīda **120** (0,14 g, 0,36 mmol), 4-hidroksifenilborskābes (75 mg, 0,54 mmol), 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> šķīduma (0,54 ml, 1,08 mmol) un Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (13 mg, 0,02 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 75 mg (52 %) produkta **140a**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.26 – 3.10 (m, 4H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 401.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(2-(2-(4'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2H-tetrazol-5-il)benzoscābes etilesteris (140b)



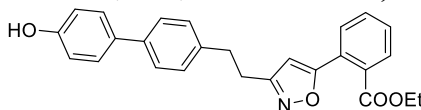
**140b** iegūst no bromīda **124** (80 mg, 0,20 mmol), 4-hidroksifenilborskābes (41 mg, 0,30 mmol), 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> šķīduma (0,30 ml, 0,60 mmol) un Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0,01 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 64 mg (78 %) produkta **140b**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 5.95 – 5.90 (m, 1H), 4.94 – 4.87 (m, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 415.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(3-(2-(4'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-etil)-izoksazol-5-il)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (140c)



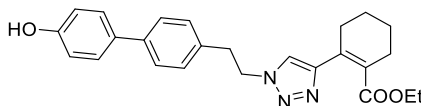
**140c** iegūst no bromīda **132a** (0,13 g, 0,32 mmol), 4-hidroksifenilborskābes (65 mg, 0,47 mmol), 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> šķīduma (0,47 ml, 0,94 mmol) un Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 mg, 0,02 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 94 mg (71 %) produkta **140c**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.37 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.50 – 2.33 (m, 4H), 1.82 – 1.66 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1, 169.4, 163.2, 155.6, 139.0, 138.9, 134.3, 133.4, 128.8, 128.2, 126.8, 126.5, 115.8, 101.6, 61.4, 34.1, 27.9, 27.7, 27.5, 21.6, 21.4, 14.1. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 418.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(3-(2-(4'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-etil)-izoksazol-5-il)benzoscābes etilesteris (140d)



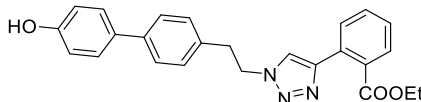
**140d** iegūst no bromīda **132b** (52 mg, 0,13 mmol), 4-hidroksifenilborskābes (27 mg, 0,20 mmol), 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> šķīduma (0,19 ml, 0,38 mmol) un Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg, 0,01 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 40 mg (75 %) produkta **140d**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 4H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.96 – 6.81 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.08 (s, 4H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.3, 167.7, 163.6, 155.5, 139.0, 139.0, 133.5, 131.5, 131.5, 130.1, 130.1, 129.8, 128.9, 128.3, 127.5, 126.9, 115.8, 102.7, 61.9, 34.1, 28.0, 14.1. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 414.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 2-(1-(2-(4'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-etil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoscābes etilesteris (140e)



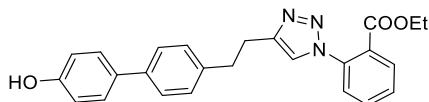
**140e** iegūst no bromīda **135a** (78 mg, 0,19 mmol), 4-hidroksifenilborskābes (40 mg, 0,29 mmol), 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> šķīduma (0,29 ml, 0,58 mmol) un Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0,01 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 48 mg (60 %) produkta **140e**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 4.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.4, 156.1, 145.7, 139.9, 135.2, 132.7, 131.6, 130.7, 130.5, 130.3, 129.9, 129.2, 128.3, 128.2, 127.0, 123.3, 116.0, 61.5, 51.8, 36.4, 14.2. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 414.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(1-(2-(4'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-etil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)cikloheks-1-ēnkarbonskābes etilesteris (140f)**



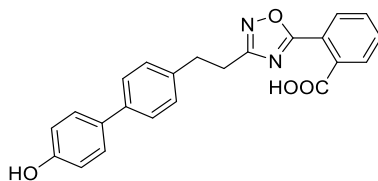
**140f** iegūst no bromīda **135b** (0,14 g, 0,35 mmol), 4-hidroksifenilborskābes (72 mg, 0,52 mmol), 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> šķīduma (0,52 ml, 1,04 mmol) un Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (13 mg, 0,02 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 70 mg (48 %) produkta **140f**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.55 – 2.46 (m, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 2H), 1.81 – 1.64 (m, 4H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6, 156.2, 146.7, 139.8, 135.1, 132.6, 130.8, 130.2, 129.1, 128.1, 127.0, 122.1, 116.0, 60.9, 51.6, 36.4, 29.5, 27.3, 22.0, 21.7, 14.1. AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 418.3 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(3-(2-(4'-Hidroksi[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzoscābes etilesteris (140g)**



**140g** iegūst no bromīda **139** (0,10 g, 0,25 mmol), 4-hidroksifenilborskābes (52 mg, 0,37 mmol), 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> šķīduma (0,37 ml, 0,75 mmol) un Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (9 mg, 0,01 mmol), izmantojot savienojuma **76** iegūšanas metodi. Iegūst 72 mg (70 %) produkta **140g**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 6H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.23 – 3.07 (m, 4H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). AEŠH-MS (ESI) *m/z*: 414.5 [M+H]<sup>+</sup>.

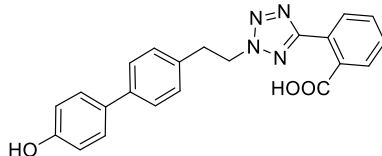
**2-(3-(2-(4'-Hidroksi[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)benzoscābe (141a)**



**141a** iegūst no metilestera **140a** (70 mg, 0,17 mmol) un 2 N NaOH šķīduma (0,26 ml, 0,52 mmol), izmantojot karbonskābes **27a** iegūšanas metodi. Iegūst 56 mg (83 %) produkta **141a**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.45 (b s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* =

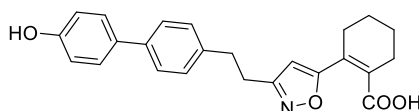
8.6 Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.15 – 3.03 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  175.2, 169.8, 167.5, 156.9, 138.3, 138.2, 133.0, 132.3, 131.8, 130.8, 130.2, 129.7, 128.9, 127.5, 125.9, 123.7, 115.7, 31.9, 27.3. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  387.1339, atrasts 387.1346.

#### 2-(2-(2-(4'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2H-tetrazol-5-il)benzoscābe (141b)



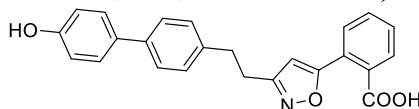
**141b** iegūst no etilestera **140b** (62 mg, 0,15 mmol) un 2 N NaOH šķīduma (0,22 ml, 0,44 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 30 mg (52 %) produkta **141b**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.08 (b s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.81 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 3H), 7.51 – 7.42 (m, 4H), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.99 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.30 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.7, 163.7, 157.0, 138.6, 135.1, 133.2, 131.1, 130.6, 130.3, 129.9, 129.2, 129.2, 127.6, 126.2, 126.0, 115.7, 53.9, 34.5. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  387.1452, atrasts 387.1460.

#### 2-(3-(2-(4'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-etil)-izoksazol-5-il)cikloheks-1-ēnkarbonskābe (141c)



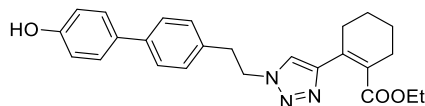
**141c** iegūst no etilestera **140c** (90 mg, 0,22 mmol) un 2 N NaOH šķīduma (0,32 ml, 0,64 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 48 mg (57 %) produkta **141c**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.73 (b s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 4H), 2.38 – 2.29 (m, 4H), 1.72 – 1.58 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.8, 168.6, 162.9, 156.9, 138.8, 138.1, 134.7, 130.8, 128.8, 127.5, 125.9, 123.4, 115.7, 101.7, 33.0, 27.2, 27.0, 26.7, 21.2, 20.9. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390.1700, atrasts 390.1966.

#### 2-(3-(2-(4'-Hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-etil)-izoksazol-5-il)benzoscābe (141d)



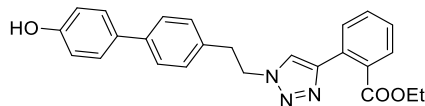
**141d** iegūst no etilestera **140d** (58 mg, 0,14 mmol) un 2 N NaOH šķīduma (0,21 ml, 0,42 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 40 mg (74 %) produkta **141d**, balta cieta viela.  $^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.14 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 4H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.00 (s, 4H).  $^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.7, 168.4, 163.4, 156.9, 138.8, 138.1, 132.4, 131.1, 130.8, 130.3, 129.3, 129.1, 128.9, 127.5, 126.0, 125.9, 115.7, 102.6, 33.0, 27.3. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  386.1387, atrasts 386.1392.

**2-(1-(2-(4'-Hidroksi[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābe (141e)**



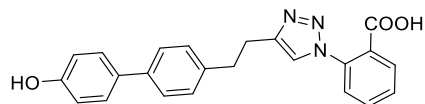
**141e** iegūst no etilestera **140e** (70 mg, 0,17 mmol) un 2 N NaOH šķīduma (0,25 ml, 0,50 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 40 mg (61 %) produkta **141e**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.29 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.87 – 6.79 (m, 2H), 4.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 4H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 171.4, 157.0, 145.8, 138.5, 135.7, 130.6, 129.6, 129.2, 127.7, 127.6, 125.9, 122.2, 115.7, 50.4, 35.4, 28.3, 26.9, 21.6, 21.4. AIMS (ESI) *m/z*: aprēķināts C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 390.1812, atrasts 390.1814.

**2-(1-(2-(4'-Hidroksi[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzoscābe (141f)**



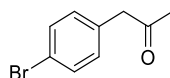
**141f** iegūst no etilestera **140f** (46 mg, 0,11 mmol) un 2 N NaOH šķīduma (0,17 ml, 0,34 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 30 mg (70 %) produkta **141f**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.87 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 6.87 – 6.80 (m, 2H), 4.67 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.6, 157.0, 144.8, 138.5, 135.7, 132.2, 130.6, 129.4, 129.2, 129.2, 128.8, 127.9, 127.6, 125.9, 123.0, 115.7, 50.6, 35.4 AIMS (ESI) *m/z*: aprēķināts C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386.1499, atrasts 386.1510.

**2-(3-(2-(4'-Hidroksi[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoscābe (141g)**



**141g** iegūst no etilestera **140g** (71 mg, 0,17 mmol) un 2 N NaOH šķīduma (0,26 ml, 0,52 mmol), izmantojot karbonskābes **73a** iegūšanas metodi. Iegūst 58 mg (88 %) produkta **141g**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.10 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 3.06 – 2.96 (m, 4H). <sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166.8, 156.9, 146.4, 139.3, 138.0, 135.4, 132.3, 130.9, 130.3, 129.6, 128.9, 128.7, 127.5, 126.2, 125.9, 123.5, 115.7, 34.5, 27.0. AIMS (ESI) *m/z*: aprēķināts C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386.1499, atrasts 386.1506.

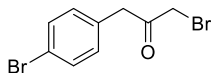
**1-(4-Bromfenil)propān-2-ons (142)<sup>158</sup>**



4-Bromfeniletiķskābes (**85**) (1,00 g, 4.65 mmol) šķīdumam Ac<sub>2</sub>O (2,19 ml, 23,3 mmol) argona atmosfērā istabas temperatūrā pievieno *N*-metilimidazolu (0,18 ml, 2,36 mmol) un

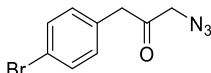
maisa 16 stundas. Reakcijas maisījumam pievieno ledus aukstu ūdeni, ekstrahē ar EtOAc divas reizes, organiskos slāņus apvieno, mazgā ar pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:10). Iegūst 0,78 g (79 %) produkta **142**, eļļa. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

#### 1-Brom-3-(4-bromfenil)propān-2-ons (**143**)<sup>159</sup>



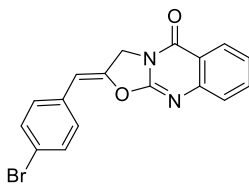
Br<sub>2</sub> (0,22 ml, 4,39 mmol) šķīdumu AcOH (0,75 ml) pievieno pie metilketona **142** (0,43 g, 1,99 mmol) šķīduma AcOH (0,5 ml) un 48 % HBr šķīduma (0,25 ml, 2,09 mmol) maisījumā un maisa istabas temperatūrā 5 stundas. Reakcijas maisījumam pievieno acetonu (2,5 ml) un turpina maisīšanu 16 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atšķaida ar pies. NaCl šķīdumu, ekstrahē ar DCM, ekstraktu žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (EtOAc-PE, 1:20-1:6). Iegūst 0,44 g (76 %) produkta **143**, iezālgana cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 2H).

#### 1-Azido-3-(4-Bromfenil)propān-2-ons (**144a**)



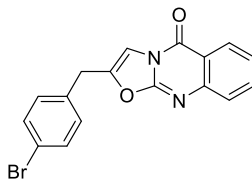
α-Bromketona **143** (0,63 g, 2,16 mmol) un NaN<sub>3</sub> (0,17 g, 2,61 mmol) maisījumu MeOH (5 ml) maisa 2 stundas istabas temperatūrā, tad šķīdinātāju ietvaicē. Atlikumam pievieno ūdeni un EtOAc, organisko slāni atdala un mazgā ar ūdeni, pies. NaCl šķīdumu, žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē. Iegūst 0,54 g (99 %) produkta **144a**, brūna cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.72 (s, 2H). <sup>13</sup>C-KMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.4, 132.2, 131.6, 131.2, 121.8, 57.1, 46.6. AEŠH-MS apstākļos viela sabrūk.

#### (Z)-2-(4-Brombenzilidēn)-2,3-dihidro-5H-oksazolo[2,3-b]hinazolīn-5-ons (**147a**)



Azidoketona **144a** (0,10 g, 0,40 mmol) un izotiocianāta **145** (77 mg, 0,40 mmol) šķīdumam dioksānā (0,8 ml) argona atmosfērā pievieno trifenilfosfīnu (105 mg, 0,40 mmol) un maisa 5 min. istabas temperatūrā, tad silda 2 stundas 80 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdziestē un šķīdinātāju ietvaicē. Atlikumu sajauc ar DCM (3 ml), nogulsnes nofiltrē un žāvē vakuumā. Iegūst 80 mg (56 %) produkta **147a**, balta cieta viela. <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.09 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.44 (ddd, *J* = 7.9, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.04 – 5.99 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-KMR (75 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>) δ 159.1, 154.3, 148.1, 144.7, 134.8, 132.5, 131.6, 129.9, 126.2, 126.1, 125.2, 119.9, 119.1, 102.0, 46.7. AIMS (ESI) *m/z*: aprēķināts C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 355.0077, atrasts 355.0092.

## 2-(4-Brombenzil)-5H-oksazolo[2,3-b]hinazolīn-5-ons (149a)



Oksazolohinazolinona **147a** (28 mg, 0,08 mmol) un  $K_2CO_3$  (11 mg, 0,08 mmol) maisījumu dioksānā (0,5 ml) maisa slēgtā ampulā argona atmosfērā 80 °C temperatūrā 7 dienas. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (MeOH-DCM, 1-3 %) un iegūst 18 mg produkta **149a** (64 %) kā baltu cietu vielu, kas kā piemaisījumu satur izejvielu **147a** (6 %).  $^1H$ -KMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.30 (ddd,  $J = 8.1, 1.6, 0.6$  Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J = 8.3, 7.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.66 (ddd,  $J = 8.3, 1.2, 0.6$  Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.41 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 3.96 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H).  $^{13}C$ -KMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  157.5, 152.5, 148.1, 146.8, 135.0, 133.1, 132.3, 130.8, 127.1, 126.8, 124.9, 121.9, 117.3, 106.1, 32.1. AIMS (ESI)  $m/z$ : aprēķināts  $C_{17}H_{12}BrN_2O_3$   $[M+H]^+$  355.0077, atrasts 355.0087.

## 5.3. Aprēķini

### HCA2 receptora modelis

HCA2 receptora modeli izveidojām, izmantojot GPCR-I-TASSER metodi<sup>28</sup> (<https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/GPCR-I-TASSER/>) uz CCR5 hemokīna receptora veidnes. Šis modelis darbā ir izmantots HCA2 vizuālajai reprezentācijai. Piemēram, 1.2. attēlā 13. lpp. redzami receptora aminoskābju atlikumi ir attēloti uz izveidotā modeļa, nevis uz citētajās publikācijās iegūtajiem modeļiem.

### Datormodelēšana

Datormodelēšanā ir izmantots *Schrödinger Small-Molecule Drug Discovery Suite*<sup>87</sup>.

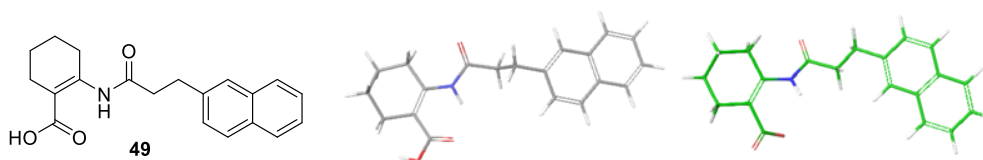
#### *Savienojumu fiziko-ķīmiskie deskriptori*

Savienojumu fiziko-ķīmisko deskriptoru aprēķiniem izmantojām *Canvas Shrodinger* programmatūru.

#### *Savienojumu 3D struktūras*

Savienojumu 3D struktūras izveidojām, izmantojot *LigPrep* programmatūras piedāvāto spēka lauku OPLS3 un ar šīs programmatūras *Epik* opciju ģenerētas jonizētas struktūras pie pH  $7 \pm 2$ . Visi cikloheksēnkarbonskābi saturošie ligandi pie pH  $7 \pm 2$  var pastāvēt gan deprotonētajā  $COO^-$  formā, gan kā  $COOH$  (5.1. att.). Izmantojot *ConfGen* rīku, aprēķinājām ligandu varbūtīgākās bioaktīvās konformācijas. Struktūru savietošanā ir izmantota tikai viena struktūru forma – deprotonētā karbonskābe  $COO^-$ . Struktūru savietošanai izmantojām *Flexible Ligand Alignment*.





5.1. attēls. 3D struktūru izveide

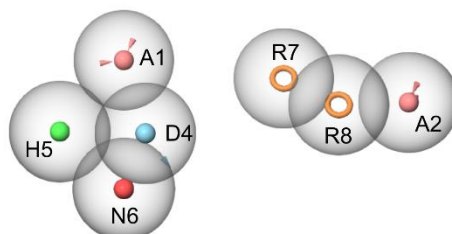
### *Farmakoforais modelis, ligandu skrīnings*

HCA2 farmakoforo modeli izveidojām ar *Develop Pharmacophore Model*. Ar šīs programmas palīdzību ģenerējām hipotēzes, kuras satur no 5 līdz 7 farmakoforiem apgabaliem, un atrastās hipotēzes atbilst vismaz 50 % aktīvo vielu. Struktūras negatīvi lādētie elementi un akceptors, kā arī struktūras hidrofobie apgabali un aromātiskas daļas tiek uzskatītas par vienlīdzīgiem farmakoforiem.

Farmakoforie modeļi ir izveidoti, izmantojot sekojošas metodes:

1. Vairāku ligandu analīze (*multiple ligands*) – visas struktūras no tabulas ar vai bez izslēgtām telpām:
  - a. savietošana, izmantojot no jauna ģenerētus konformērus (*best alignment*)
  - b. izmantojot savietotus ligandus (*prealigned ligands – consensus model*)
2. Viena liganda analīze (*single ligand*) ar izslēgtām telpām:
  - a. Savienojums **38a** (modelis ir redzams 5.2. attēlā)
  - b. Savienojums **49**

Vairāku ligandu analīzē visi savienojumi tika sadalīti 3 grupās atkarībā no aktivitātes: aktīvi savienojumi ( $EC_{50} < 15 \mu M$ ), vidēji aktīvi ( $EC_{50}$  no 15 līdz  $52 \mu M$  vai viela spēj aktivēt receptoru  $50 \mu M$  koncentrācijā), neaktīvi – viela neaktivē HCA2  $50 \mu M$  koncentrācijā).



5.2. attēls. Automātiski izveidotais farmakoforais modelis AADHNRR

*Single ligand* metode, savienojums **38e**

Struktūru atbilstības pārbaude farmakoforajam modelim – ligandu skrīnings – ir veikts ar *Phase Ligand Screening* rīku ar vai bez izslēgtām telpām. Ir pieņemts, ka darbā iegūts savienojums atbilst farmakoforajam modelim, ja vismaz 5 farmakoforie apgabali sakrīt ar modeļa farmakoforajiem apgabaliem. Ligandu skrīningā ir izmantotas sekojošas metodes:

1. Ar izslēgtām telpām, saglabā konformērus ar minimizētajām enerģijām
2. Ar izslēgtām telpām, izveido jaunus konformērus
3. Bez izslēgtām telpām, saglabā konformērus ar minimizētajām enerģijām

Automātiski izveidoto modeli AADHNRR ar labāko vērtējumu manuāli modificējām tā, lai tam atbilstu maksimālais skaits aktīvo vielu un minimālais skaits neaktīvo, rezultātā ieguvam modeli AADHNRR\_2.

### *ChEMBL ligandu datubāzes skrīnings*

Eiropas Bioinformātikas institūta ligandu datubāzei ChEMBL (ID ChEMBL3785) piekļuve tika izveidota 31.01.2017. Izvēlējamies tikai savienojumus kuriem ir minēti afinitātes dati; struktūras, kuras atkārtotas, tika izslēgtas. Pavisam ieguvām 245 savienojumus, kuriem izveidojām 3D struktūras (*LigPrep* OPLS3, pH 7±2). ChEMBL ligandu skrīningā pieņēmām, ka ligands atbilst farmakoforajam modelim, ja sakrīt vismaz 4 vai 5 farmakoforie apgabali, jo ChEMBL datubāzē ir iekļauti vairāku dažādu ligandu grupu savienojumi, arī mazmolekulārie savienojumi, piemēram, nikotīnskābes atvasinājumi (molekulārais svars zem 300). Daži skrīninga reprezentatīvi rezultāti ir parādīti 5.1. tabulā.

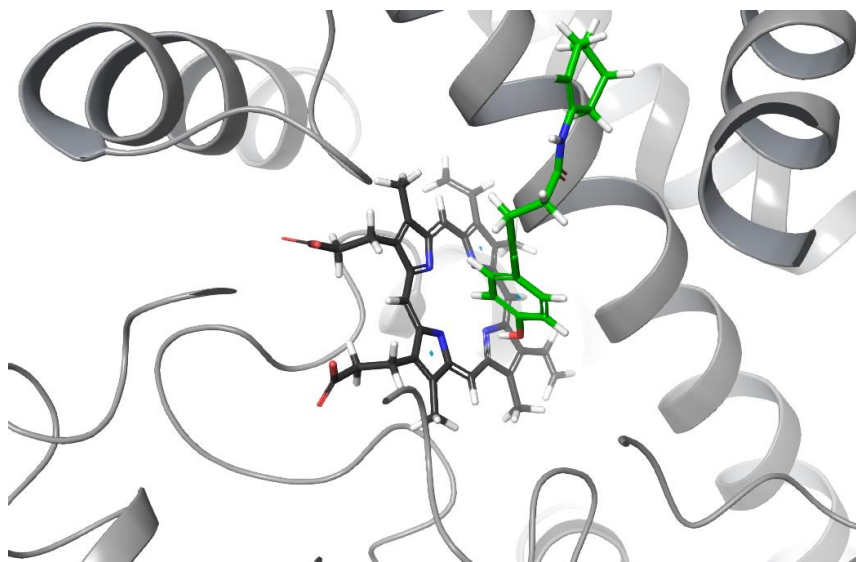
5.1. tabula

ChEMBL datubāzes savienojumu skrīnings

N.p.k.	Modelis	Farmakoforu skaits	Izslēgtās telpas	Izveido konformērus	Atbilst (no 245)
1.	AADHNRR	Vismaz 4	Ar	Nē	32
2.	AADHNRR	Vismaz 5	Ar	Nē	16
3.	AADHNRR	Vismaz 4	Ar	Jā	101
4.	AADHNRR	Vismaz 5	Ar	Jā	47
5.	AADHNRR	Vismaz 4	Bez	Nē	231
6.	AADHNRR_2	Vismaz 4	Ar	Nē	30
7.	AADHNRR_2	Vismaz 4	Ar	Jā	93
8.	AADHNRR_2	Vismaz 5	Ar	Jā	69

#### *Savienojuma 73c metaboliskā stabilitāte*

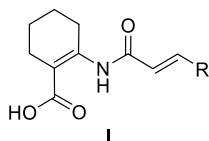
Savienojuma **73c** metaboliskā stabilitāte ir aprēķināta, izmantojot *P450 Site of Metabolism* rīku, bet aprēķiniem izvēlēta 2C9 enzīma izoforma. 5.3. attēlā ir parādīta savienojuma **73c** reprezentatīva poza citohromā P450 aktīvajā centrā, kur redzams, ka savienojuma 4-hidroksifenilgrupa ir tuvu hēmam.



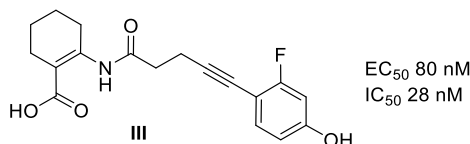
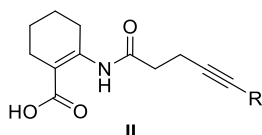
5.3. attēls. Savienojuma **73c** dokings  
Zaļš – **73c**, tumši pelēks – hēms

## SECINĀJUMI

1. Iegūtās (*E*)-2-(3-(arilakrilamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes **I** ir selektīvākas pret HCA2, salīdzinot ar HCA1 un HCA3.



2. Balstoties uz (*E*)-2-(3-(arilakrilamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābes sērijā **I** atrastajām struktūras-aktivitātes likumsakarībām, atrasti tādi jauni struktūrfragmenti kā hinolīns, benzodioksols un fenilacetilēns, kurus var izmantot ligandu hidroforbās daļas dizainā, aizstājot literatūrā zināmo naftalīna grupu.
3. Ir novērojama tendence, ka iegūto HCA2 agonistu aktivitāte ir augstāka, ja savienojuma struktūrai ir ierobežotas dažādu konformāciju veidošanas iespējas.
4. Cikloheksēnkarbonskābi saturošiem HCA2 ligandiem piemīt saistība ar vērša seruma albumīnu, kas ietekmē pētāmo ligandu aktivitātes cAMP funkcionālajā testā.
5. Iegūtajā 2-(5-aryl-pent-4-īnamido)cikloheks-1-ēn-1-karbonskābju **II** sērijā ir atrasti augstas afinitātes HCA2 agonisti (piem., savienojums **III**).



6. Antranilskābi saturošos HCA2 ligandos karbonskābi var aizvietot ar tās bioizostēru – fosforskābi.
7. Amīda grupa cikloheksēnkarbonskābi un antranilskābi saturošos HCA2 ligandos ir svarīga struktūrdaļa, kuru nevar aizvietot ar tādiem heterocikliem kā tetrazols, 1,2,4-oksadiazols, izoksazols un 1,2,3-triazols.

## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Ērglis, A. *Kardiovaskulāro Slimību (KVS) Profilakses Vadlīnijas*; Rīga, 2007.
2. Bäck, M.; Hansson, G. K. Anti-Inflammatory Therapies for Atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* **2015**, *12* (4), 199–211.
3. Statistika par nāves cēloņiem – Eurostat. [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes\\_of\\_death\\_statistics/lv](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics/lv) (lapa skatīta 6.02.2018.).
4. Hauser, A. S.; Attwood, M. M.; Rask-Andersen, M.; Schiöth, H. B.; Gloriam, D. E. Trends in GPCR Drug Discovery: New Agents, Targets and Indications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2017**, *16* (12), 829–842.
5. Husted, A. S.; Trauelsen, M.; Rudenko, O.; Hjorth, S. A.; Schwartz, T. W. GPCR-Mediated Signaling of Metabolites. *Cell Metab.* **2017**, *25* (4), 777–796.
6. Offermanns, S.; Colletti, S. L.; Lovenberg, T. W.; Semple, G.; Wise, A. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXII: Nomenclature and Classification of Hydroxy-Carboxylic Acid Receptors. *Pharmacol. Rev.* **2011**, *63* (2), 269–290.
7. Offermanns, S. Free Fatty Acid (FFA) and Hydroxy Carboxylic Acid (HCA) Receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2013**, *54*, 1–28.
8. Wise, A.; Foord, S. M.; Fraser, N. J.; Barnes, A. A.; Elshourbagy, N.; Eilert, M.; Ignar, D. M.; Murdock, P. R.; Steplewski, K.; Green, A.; Brown, A. J.; Dowell, S. J.; Szekeres, P. G.; Hassall, D. G.; Marshall, F. H.; Wilson, S.; Pike, N. B. Molecular Identification of High and Low Affinity Receptors for Nicotinic Acid. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278* (11), 9869–9874.
9. Tunaru, S.; Kero, J.; Schaub, A.; Wufka, C.; Blaukat, A.; Pfeffer, K.; Offermanns, S. PUMA-G and HM74 Are Receptors for Nicotinic Acid and Mediate Its Anti-Lipolytic Effect. *Nat. Med.* **2003**, *9* (3), 352–355.
10. Soga, T.; Kamohara, M.; Takasaki, J.; Matsumoto, S.; Saito, T.; Ohishi, T.; Hiyama, H.; Matsuo, A.; Matsushime, H.; Furuichi, K. Molecular Identification of Nicotinic Acid Receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *303* (1), 364–369.
11. Blad, C. C.; Tang, C.; Offermanns, S. G Protein-Coupled Receptors for Energy Metabolites as New Therapeutic Targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11* (8), 603–619.
12. Taggart, A. K. P.; Kero, J.; Gan, X.; Cai, T. Q.; Cheng, K.; Ippolito, M.; Ren, N.; Kaplan, R.; Wu, K.; Wu, T. J.; Jin, L.; Liaw, C.; Chen, R.; Richman, J.; Connolly, D.; Offermanns, S.; Wright, S. D.; Waters, M. G. (D)-β-Hydroxybutyrate Inhibits Adipocyte Lipolysis via the Nicotinic Acid Receptor PUMA-G. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280* (29), 26649–26652.
13. Offermanns, S. Hydroxy-Carboxylic Acid Receptor Actions in Metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* **2017**, *28* (3), 227–236.
14. Luring, B.; Taggart, A. K. P.; Tata, J. R.; Dunbar, R.; Caro, L.; Cheng, K.; Chin, J.; Colletti, S. L.; Cote, J.; Khalilieh, S.; Liu, J.; Luo, W.-L.; MacLean, A. A.; Peterson, L. B.; Polis, A. B.; Sirah, W.; Wu, T.-J.; Liu, X.; Jin, L.; Wu, K.; Boatman, P. D.; Semple, G.; Behan, D. P.; Connolly, D. T.; Lai, E.; Wagner, J. A.; Wright, S. D.; Cuffie, C.; Mitchel, Y. B.; Rader, D. J.; Paolini, J. F.; Waters, M. G.; Plump, A. Niacin Lipid Efficacy Is Independent of Both the Niacin Receptor GPR109A and Free Fatty Acid Suppression. *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4* (148), 148ra115.
15. Digby, J. E.; Martinez, F.; Jefferson, A.; Ruparel, N.; Chai, J.; Wamil, M.; Greaves, D. R.; Choudhury, R. P. Anti-Inflammatory Effects of Nicotinic Acid in Human Monocytes Are Mediated by GPR109A Dependent Mechanisms. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2012**, *32* (3), 669–676.
16. Lukasova, M.; Hanson, J.; Tunaru, S.; Offermanns, S. Nicotinic Acid (Niacin): New

- Lipid-Independent Mechanisms of Action and Therapeutic Potentials. *Trends Pharmacol. Sci.* **2011**, 32 (12), 700–707.
17. Lukasova, M.; Malaval, C.; Gille, A.; Kero, J.; Offermanns, S. Nicotinic Acid Inhibits Progression of Atherosclerosis in Mice through Its Receptor GPR109A Expressed by Immune Cells. *J. Clin. Invest.* **2011**, 121 (3), 1163–1173.
  18. Graff, E. C.; Fang, H.; Wanders, D.; Judd, R. L. Anti-Inflammatory Effects of the Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2. *Metabolism.* **2016**, 65 (2), 102–113.
  19. Chen, H.; Assmann, J. C.; Krenz, A.; Rahman, M.; Grimm, M.; Karsten, C. M.; Köhl, J.; Offermanns, S.; Wettschureck, N.; Schwaninger, M. Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2 Mediates Dimethyl Fumarate's Protective Effect in EAE. *J. Clin. Invest.* **2014**, 124 (5), 2188–2192.
  20. European Medicines Agency - Find medicine - Tecfidera. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Fhuman%2Fmedicines%2F002601%2Fhuman\\_med\\_001657.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Fhuman%2Fmedicines%2F002601%2Fhuman_med_001657.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (lapa skatīta 4.09.2017.).
  21. Linker, R. A.; Haghikia, A. Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis: Latest Developments, Evidence and Place in Therapy. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **2016**, 7 (4), 198–207.
  22. Maciejewski-Lenoir, D.; Richman, J. G.; Hakak, Y.; Gaidarov, I.; Behan, D. P.; Connolly, D. T. Langerhans Cells Release Prostaglandin D2 in Response to Nicotinic Acid. *J. Invest. Dermatol.* **2006**, 126 (12), 2637–2646.
  23. Singh, N.; Gurav, A.; Sivaprakasam, S.; Brady, E.; Padia, R.; Shi, H.; Thangaraju, M.; Prasad, P. D. D.; Manicassamy, S.; Munn, D. H. H.; Lee, J. R. R.; Offermanns, S.; Ganapathy, V. Activation of Gpr109a, Receptor for Niacin and the Commensal Metabolite Butyrate, Suppresses Colonic Inflammation and Carcinogenesis. *Immunity* **2014**, 40 (1), 128–139.
  24. Tan, J.; McKenzie, C.; Vuillermin, P. J.; Goverse, G.; Vinuesa, C. G.; Mebius, R. E.; Macia, L.; Mackay, C. R. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep.* **2016**, 15 (12), 2809–2824.
  25. Ahmed, K. Biological Roles and Therapeutic Potential of Hydroxy-Carboxylic Acid Receptors. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* **2011**, 2 (OCT), 1–12.
  26. Stäubert, C.; Broom, O. J.; Nordström, A.; Stäubert, C.; Broom, O. J.; Nordström, A. Hydroxycarboxylic Acid Receptors Are Essential for Breast Cancer Cells to Control Their Lipid/Fatty Acid Metabolism. *Oncotarget* **2015**, 6 (23), 19706–19720.
  27. Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M.; Miyano, M. Crystal Structure of Rhodopsin: A G Protein-Coupled Receptor. *Science* **2000**, 289 (5480), 739–745.
  28. Zhang, J.; Yang, J.; Jang, R.; Zhang, Y. GPCR-I-TASSER: A Hybrid Approach to G Protein-Coupled Receptor Structure Modeling and the Application to the Human Genome. *Structure* **2015**, 23 (8), 1538–1549.
  29. Liu, R.; van Veldhoven, J. P. D.; IJzerman, A. P. The Role of the C-Terminus of the Human Hydroxycarboxylic Acid Receptors 2 and 3 in G Protein Activation Using Gα-Engineered Yeast Cells. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, 770, 70–77.
  30. Congreve, M.; Langmead, C. J.; Mason, J. S.; Marshall, F. H. Progress in Structure Based Drug Design for G Protein-Coupled Receptors. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (13), 4283–4311.
  31. Venkatakrishnan, A. J.; Deupi, X.; Lebon, G.; Tate, C. G.; Schertler, G. F.; Babu, M. M. Molecular Signatures of G-Protein-Coupled Receptors. *Nature* **2013**, 494 (7436), 185–194.

32. Tunaru, S.; Lattig, J.; Kero, J.; Krause, G.; Offermanns, S. Characterization of Determinants of Ligand Binding to the Nicotinic Acid Receptor GPR109A (HM74A/PUMA-G). *Mol. Pharmacol.* **2005**, *68* (5), 1271–1280.
33. Isberg, V.; Mordalski, S.; Munk, C.; Rataj, K.; Harpsøe, K.; Hauser, A. S.; Vroiling, B.; Bojarski, A. J.; Vriend, G.; Gloriam, D. E. GPCRdb: An Information System for G Protein-Coupled Receptors. *Nucleic Acids Res.* **2016**, *44* (D1), D356–D364.
34. Deng, Q.; Frie, J. L.; Marley, D. M.; Beresis, R. T.; Ren, N.; Cai, T. Q.; Taggart, A. K. P.; Cheng, K.; Carballo-Jane, E.; Wang, J.; Tong, X.; Waters, M. G.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. Molecular Modeling Aided Design of Nicotinic Acid Receptor GPR109A Agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (18), 4963–4967.
35. Yang, F.; Zhang, Y.; Huang, J.; Cao, H. Homology Modelling of G-Coupled Protein Receptor 109A and Docking Simulation with Pyrazole Agonists. *Jisuanji Yu Yingyong Huaxue* **2016**, *33* (5), 569–574.
36. Correll, C. C.; McKittrick, B. A. Biased Ligand Modulation of Seven Transmembrane Receptors (7TMRs): Functional Implications for Drug Discovery. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (16), 6887–6896.
37. Walters, R. W.; Shukla, A. K.; Kovacs, J. J.; Violin, J. D.; DeWire, S. M.; Lam, C. M.; Chen, J. R.; Muehlbauer, M. J.; Whalen, E. J.; Lefkowitz, R. J. Beta-Arrestin1 Mediates Nicotinic Acid-Induced Flushing, but Not Its Antilipolytic Effect, in Mice. *J. Clin. Invest.* **2009**, *119* (5), 1312–1321.
38. Imbriglio, J. E.; Chang, S.; Liang, R.; Raghavan, S.; Schmidt, D.; Smenton, A.; Tria, S.; Schrader, T. O.; Jung, J.-K.; Esser, C.; Taggart, A. K. P.; Cheng, K.; Carballo-jane, E.; Waters, M. G.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. GPR109a Agonists. Part 1: 5-Alkyl and 5-Aryl-Pyrazole – Tetrazoles as Agonists of the Human Orphan G-Protein Coupled Receptor GPR109a. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (8), 2121–2124.
39. Palani, A.; Rao, A. U.; Chen, X.; Huang, X.; Su, J.; Tang, H.; Huang, Y.; Qin, J.; Xiao, D.; Degrado, S.; Sofolarides, M.; Zhu, X.; Liu, Z.; McKittrick, B.; Zhou, W.; Aslanian, R.; Greenlee, W. J.; Senior, M.; Cheewatrakoolpong, B.; Zhang, H.; Farley, C.; Cook, J.; Kurowski, S.; Li, Q.; van Heek, M.; Wang, G.; Hsieh, Y.; Li, F.; Greenfeder, S.; Chintala, M. Discovery of SCH 900271, a Potent Nicotinic Acid Receptor Agonist for the Treatment of Dyslipidemia. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3* (1), 63–68.
40. Zhang, R.; Xie, X. Tools for GPCR Drug Discovery. *Acta Pharmacol. Sin.* **2012**, *33* (3), 372–384.
41. Harrison, C.; Traynor, J. R. The [35S]GTP $\gamma$ S Binding Assay: Approaches and Applications in Pharmacology. *Life Sci.* **2003**, *74* (4), 489–508.
42. Altschul, R.; Hoffer, A.; Stephen, J. D. Influence of Nicotinic Acid on Serum Cholesterol in Man. *Arch. Biochem. Biophys.* **1955**, *54* (2), 558–559.
43. European Medicines Agency - Find medicine - European public assessment reports - Nicotinic Acid. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=nicotinic+](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=nicotinic+) (lapa skatīta 5.09.2017.).
44. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=076378> (lapa skatīta 5.09.2017.).
45. Ambroggi, V.; Logemann, W.; Parenti, M. A.; Tomassini. Pyrazinederivate, Verfahren Zu Ihrer Herstellung Und Die Sie Enthaltende Pharmazeutische Zubereitungen. DE2319834 (A1), 1973.
46. Aktories, K.; Schultz, G.; Jakobs, K. H. Islet-Activating Protein Prevents Nicotinic Acid-Induced GTPase Stimulation and GTP but Not GTP $\gamma$ S-Induced Adenylate

- Cyclase Inhibition in Rat Adipocytes. *FEBS Lett.* **1983**, *156* (1), 88–92.
47. Lorenzen, A.; Stannek, C.; Lang, H.; Andrianov, V.; Kalvinsh, I.; Schwabe, U. Characterization of a G Protein-Coupled Receptor for Nicotinic Acid. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59* (2), 349–357.
  48. Goel, H.; Dunbar, R. L. Niacin Alternatives for Dyslipidemia: Fool's Gold or Gold Mine? Part II: Novel Niacin Mimetics. *Curr. Atheroscler. Rep.* **2016**, *18* (4), 17.
  49. Bachovchin, W. W.; Lai, H.; O'Connell, D. P.; W, W.; C, K. Niacin Mimetics, and Methods of Use Thereof. US2012077807 (A1), 2013.
  50. Van Herk, T.; Brussee, J.; Van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; Van der Klein, P. A. M.; IJzerman, A. P.; Stannek, C.; Burmeister, A.; Lorenzen, A. Pyrazole Derivatives as Partial Agonists for the Nicotinic Acid Receptor. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (18), 3945–3951.
  51. Gharbaoui, T.; Skinner, P. J.; Shin, Y. J.; Averbuj, C.; Jung, J. K.; Johnson, B. R.; Duong, T.; Decaire, M.; Uy, J.; Cherrier, M. C.; Webb, P. J.; Tamura, S. Y.; Zou, N.; Rodriguez, N.; Boatman, P. D.; Sage, C. R.; Lindstrom, A.; Xu, J.; Schrader, T. O.; Smith, B. M.; Chen, R.; Richman, J. G.; Connolly, D. T.; Colletti, S. L.; Tata, J. R.; Semple, G. Agonist Lead Identification for the High Affinity Niacin Receptor GPR109a. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (17), 4914–4919.
  52. Semple, G.; Skinner, P. J.; Gharbaoui, T.; Shin, Y. J.; Jung, J. K.; Cherrier, M. C.; Webb, P. J.; Tamura, S. Y.; Boatman, P. D.; Sage, C. R.; Schrader, T. O.; Chen, R.; Colletti, S. L.; Tata, J. R.; Waters, M. G.; Cheng, K.; Taggart, A. K.; Cai, T. Q.; Carballo-Jane, E.; Behan, D. P.; Connolly, D. T.; Richman, J. G. 3-(1H-Tetrazol-5-Yl)-1,4,5,6-Tetrahydro-Cyclopentapyrazole (MK-0354): A Partial Agonist of the Nicotinic Acid Receptor, G-Protein Coupled Receptor 109a, with Antilipolytic but No Vasodilatory Activity in Mice. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (16), 5101–5108.
  53. Lai, E.; Waters, M. G.; Tata, J. R.; Radziszewski, W.; Perevozskaya, I.; Zheng, W.; Wenning, L.; Connolly, D. T.; Semple, G.; Johnson-Levonas, A. O.; Wagner, J. A.; Mitchel, Y.; Paolini, J. F. Effects of a Niacin Receptor Partial Agonist, MK-0354, on Plasma Free Fatty Acids, Lipids, and Cutaneous Flushing in Humans. *J. Clin. Lipidol.* **2008**, *2* (5), 375–383.
  54. Boatman, P. D.; Schrader, T. O.; Kasem, M.; Johnson, B. R.; Skinner, P. J.; Jung, J. K.; Xu, J.; Cherrier, M. C.; Webb, P. J.; Semple, G.; Sage, C. R.; Knudsen, J.; Chen, R.; Taggart, A. K.; Carballo-Jane, E.; Richman, J. G. Potent Tricyclic Pyrazole Tetrazole Agonists of the Nicotinic Acid Receptor (GPR109a). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (9), 2797–2800.
  55. Boatman, P. D.; Laurant, B.; Schrader, T. O.; Kasem, M.; Johnson, B. R.; Skinner, P.; Jung, J.-K.; Xu, J.; Cherrier, M. C.; Webb, P. J.; Semple, G.; Sage, C. R.; Knudsen, J.; Chen, R.; Luo, W.-L.; Caro, L.; Cote, J.; Lai, E.; Wagner, J.; Taggart, A. K.; Carballo-Jane, E.; Hammond, M.; Colletti, S. L.; Tata, J. R.; Connolly, D. T.; Waters, M. G.; Richman, J. G. (1aR,5aR)1a,3,5,5a-Tetrahydro-1H-2,3-Diaza-Cyclopropa[a]Pentalene-4-Carboxylic Acid (MK-1903): A Potent GPR109a Agonist That Lowers Free Fatty Acids in Humans. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (8), 3644–3666.
  56. Jirkovsky, I.; Cayen, M. Hypolipidemic 4,5-Dihydro-4-Oxo-5,5-Disubstituted-2-Furancarboxylic Acids. *J. Med. Chem.* **1982**, *25* (10), 1154–1156.
  57. Mahboubi, K.; Witman-Jones, T.; Adamus, J. E.; Letsinger, J. T.; Whitehouse, D.; Moorman, A. R.; Sawicki, D.; Bergenhem, N.; Ross, S. A. Triglyceride Modulation by Acifran Analogs: Activity towards the Niacin High and Low Affinity G Protein-Coupled Receptors HM74A and HM74. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, *340* (2), 482–490.
  58. Jung, J. K.; Johnson, B. R.; Duong, T.; Decaire, M.; Uy, J.; Gharbaoui, T.; Boatman, P.



- D.; Sage, C. R.; Chen, R.; Richman, J. G.; Connolly, D. T.; Semple, G. Analogues of Acifran: Agonists of the High and Low Affinity Niacin Receptors, GPR109a and GPR109b. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (7), 1445–1448.
59. Tang, H.; Lu, J. Y.-L. L.; Zheng, X.; Yang, Y.; Reagan, J. D. The Psoriasis Drug Monomethylfumarate Is a Potent Nicotinic Acid Receptor Agonist. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, *375* (4), 562–565.
  60. Lee, M.-K.; Park, Y. B.; Moon, S.-S.; Bok, S. H.; Kim, D.-J.; Ha, T.-Y.; Jeong, T.-S.; Jeong, K.-S.; Choi, M.-S. Hypocholesterolemic and Antioxidant Properties of 3-(4-Hydroxyl)Propanoic Acid Derivatives in High-Cholesterol Fed Rats. *Chem. Biol. Interact.* **2007**, *170* (1), 9–19.
  61. Van Veldhoven, J. P. D.; Blad, C. C.; Artsen, C. M.; Klopman, C.; Wolfram, D. R.; Abdelkadir, M. J.; Lane, J. R.; Brussee, J.; Ijzerman, A. P. Structure-Activity Relationships of Trans-Substituted-Propenoic Acid Derivatives on the Nicotinic Acid Receptor HCA2 (GPR109A). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (9), 2736–2739.
  62. Peters, J.-U. U.; Kühne, H.; Dehmlow, H.; Grether, U.; Conte, A.; Hainzl, D.; Hertel, C.; Kratochwil, N. A.; Otteneder, M.; Narquizian, R.; Panousis, C. G.; Ricklin, F.; Röver, S. Pyrido Pyrimidinones as Selective Agonists of the High Affinity Niacin Receptor GPR109A: Optimization of in Vitro Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (18), 5426–5430.
  63. Qin, J.; Rao, A.; Chen, X.; Zhu, X.; Liu, Z.; Huang, X.; Degrado, S.; Huang, Y.; Xiao, D.; Aslanian, R.; Cheewatrakoolpong, B.; Zhang, H.; Greenfeder, S.; Farley, C.; Cook, J.; Kurowski, S.; Li, Q.; Van Heek, M.; Chintala, M.; Wang, G.; Hsieh, Y.; Li, F.; Palani, A. Discovery of a Potent Nicotinic Acid Receptor Agonist for the Treatment of Dyslipidemia. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2* (2), 171–176.
  64. Huang, X.; Su, J.; Rao, A. U.; Tang, H.; Zhou, W.; Zhu, X.; Chen, X.; Liu, Z.; Huang, Y.; Degrado, S.; Xiao, D.; Qin, J.; Aslanian, R.; McKittrick, B. A.; Greenfeder, S.; Heek, M. Van; Chintala, M.; Palani, A. SAR Studies of C2 Ethers of 2H-Pyrano[2,3-d]Pyrimidine-2,4,7(1H,3H)-Triones as Nicotinic Acid Receptor (NAR) Agonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (2), 854–858.
  65. Pinto, I. L.; Rahman, S. S.; Nicholson, N. H. Novel Compounds. WO2005077950 (A2), 2005.
  66. Hatley, R. J. D.; Heer, J. P.; Liddle, J.; Mason, A. M.; Pinto, I. L.; Rahman, S. S.; Smith, I. E. D. Xanthine Derivatives as Selective HM74A Agonists. WO2007017262 (A1), 2007.
  67. Sprecher, D.; Maxwell, M.; Goodman, J.; White, B.; Tang, C. M.; Boullay, V.; De Gouville, A. C. Discovery and Characterization of GSK256073, a Non-Flushing Hydroxy-Carboxylic Acid Receptor 2 (HCA2) Agonist. *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, *756*, 1–7.
  68. Kim, H. Y.; Jadhav, V. B.; Jeong, D. Y.; Park, W. K.; Song, J.-H. H.; Lee, S.; Cho, H. Discovery of 4-(Phenyl)Thio-1H-Pyrazole Derivatives as Agonists of GPR109A, a High Affinity Niacin Receptor. *Arch. Pharm. Res.* **2015**, *38* (6), 1019–1032.
  69. Geyer, M.; Baus, J. A.; Fjellström, O.; Wellner, E.; Gustafsson, L.; Tacke, R. Synthesis and Pharmacological Properties of Silicon-Containing GPR81 and GPR109A Agonists. *ChemMedChem* **2015**, *10* (12), 2063–2070.
  70. Shen, H. C.; Ding, F.-X.; Luell, S.; Forrest, M. J.; Carballo-Jane, E.; Wu, K. K.; Wu, T.-J.; Cheng, K.; Wilsie, L. C.; Krsmanovic, M. L.; Taggart, A. K.; Ren, N.; Cai, T.-Q.; Deng, Q.; Chen, Q.; Wang, J.; Wolff, M. S.; Tong, X.; Holt, T. G.; Waters, M. G.; Hammond, M. L.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. Discovery of Biaryl Anthranilides as Full Agonists for the High Affinity Niacin Receptor. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (25), 6303–6306.

71. Raghavan, S.; Tria, G. S.; Shen, H. C.; Ding, F. X.; Taggart, A. K.; Ren, N.; Wilsie, L. C.; Krsmanovic, M. L.; Holt, T. G.; Wolff, M. S.; Waters, M. G.; Hammond, M. L.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. Tetrahydro Anthranilic Acid as a Surrogate for Anthranilic Acid: Application to the Discovery of Potent Niacin Receptor Agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (11), 3163–3167.
72. Shen, H. C.; Szymonifka, M. J.; Kharbanda, D.; Deng, Q.; Carballo-Jane, E.; Wu, K. K.; Wu, T.-J.; Cheng, K.; Ren, N.; Cai, T.-Q.; Taggart, A. K.; Wang, J.; Tong, X.; Waters, M. G.; Hammond, M. L.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. Discovery of Orally Bioavailable and Novel Urea Agonists of the High Affinity Niacin Receptor GPR109A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (24), 6723–6728.
73. Shen, H. C.; Ding, F.-X. X.; Raghavan, S.; Deng, Q.; Luell, S.; Forrest, M. J.; Carballo-Jane, E.; Wilsie, L. C.; Krsmanovic, M. L.; Taggart, A. K.; Wu, K. K.; Wu, T.-J. J.; Cheng, K.; Ren, N. N.; Cai, T.-Q. Q.; Chen, Q.; Wang, J.; Wolff, M. S.; Tong, X.; Holt, T. G.; Waters, M. G.; Hammond, M. L.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. Discovery of a Biaryl Cyclohexene Carboxylic Acid (MK-6892): A Potent and Selective High Affinity Niacin Receptor Full Agonist with Reduced Flushing Profiles in Animals as a Preclinical Candidate. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (6), 2666–2670.
74. Imbriglio, J. E.; DiRocco, D.; Bodner, R.; Raghavan, S.; Chen, W.; Marley, D.; Esser, C.; Holt, T. G.; Wolff, M. S.; Taggart, A. K. P.; Waters, M. G.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. The Discovery of High Affinity Agonists of GPR109a with Reduced Serum Shift and Improved ADME Properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (9), 2721–2724.
75. Schmidt, D.; Smenton, A.; Raghavan, S.; Shen, H.; Ding, F. X.; Carballo-Jane, E.; Luell, S.; Ciecko, T.; Holt, T. G.; Wolff, M.; Taggart, A.; Wilsie, L.; Krsmanovic, M.; Ren, N.; Blom, D.; Cheng, K.; McCann, P. E.; Waters, M. G.; Tata, J.; Colletti, S. Anthranilic Acid Replacements in a Niacin Receptor Agonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (11), 3426–3430.
76. Shen, H. C.; Ding, F.-X.; Deng, Q.; Wilsie, L. C.; Krsmanovic, M. L.; Taggart, A. K.; Carballo-Jane, E.; Ren, N.; Cai, T.-Q.; Wu, T.-J.; Wu, K. K.; Cheng, K.; Chen, Q.; Wolff, M. S.; Tong, X.; Holt, T. G.; Waters, M. G.; Hammond, M. L.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. Discovery of Novel Tricyclic Full Agonists for the G-Protein-Coupled Niacin Receptor 109A with Minimized Flushing in Rats. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (8), 2587–2602.
77. Ding, F. X.; Shen, H. C.; Wilsie, L. C.; Krsmanovic, M. L.; Taggart, A. K.; Ren, N.; Cai, T. Q.; Wang, J.; Tong, X.; Holt, T. G.; Chen, Q.; Gerard Waters, M.; Hammond, M. L.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. Discovery of Pyrazolyl Propionyl Cyclohexenamide Derivatives as Full Agonists for the High Affinity Niacin Receptor GPR109A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (11), 3372–3375.
78. Pinto, I. L.; Simpson, J. K. Chemical Compounds. WO2006085113 (A2), 2006.
79. Imbriglio, J. E.; DiRocco, D.; Raghavan, S.; Ball, R. G.; Tsou, N.; Mosley, R. T.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. The Synthesis and Conformational Analysis of Amino Acid-Tetrahydroanthranilic Acid Hybrids. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (33), 4897–4900.
80. Shen, H. C.; Taggart, A. K. P. P.; Wilsie, L. C.; Waters, M. G.; Hammond, M. L.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. Discovery of Pyrazolopyrimidines as the First Class of Allosteric Agonists for the High Affinity Nicotinic Acid Receptor GPR109A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (18), 4948–4951.
81. Blad, C. C.; van Veldhoven, J. P. D.; Klopman, C.; Wolfram, D. R.; Brussee, J.; Lane, J. R.; Ijzerman, A. P. Novel 3,6,7-Substituted Pyrazolopyrimidines as Positive Allosteric Modulators for the Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2 (GPR109A). *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (7), 3563–3567.
82. Brak, K.; Doyle, P. S.; McKerrow, J. H.; Ellman, J. A. Identification of a New Class of

- Nonpeptidic Inhibitors of Cruzain. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (20), 6404–6410.
83. Das, J. P.; Roy, U. K.; Roy, S. Synthesis of Alkynyl and Vinyl Selenides via Selenodecarboxylation of Arylpropionic and Cinnamic Acids. *Organometallics* **2005**, *24* (25), 6136–6140.
  84. Ando, K. Highly Selective Synthesis of Z-Unsaturated Esters by Using New Horner-Emmons Reagents, Ethyl (Diarylphosphono)Acetates. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (7), 1934–1939.
  85. Grimes, K.; Gupte, A.; Aldrich, C. Copper(II)-Catalyzed Conversion of Aryl/Heteroaryl Boronic Acids, Boronates, and Trifluoroborates into the Corresponding Azides: Substrate Scope and Limitations. *Synthesis* **2010**, *2010* (09), 1441–1448.
  86. Li, S.; Dieter, R. K. Coupling Reactions of  $\alpha$ -(N-Carbamoyl)Alkylcuprates with Enol Triflates Derived from Cyclic  $\beta$ -Keto Esters: A Facile Approach to  $\gamma$ -Carbamoyl- $\alpha,\beta$ -Enoates. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (3), 969–973.
  87. Small-Molecule Drug Discovery Suite 2016-4. Schrödinger, LLC, New York, NY. 2016.
  88. Bento, A. P.; Gaulton, A.; Hersey, A.; Bellis, L. J.; Chambers, J.; Davies, M.; Krüger, F. A.; Light, Y.; Mak, L.; McGlinchey, S.; Nowotka, M.; Papadatos, G.; Santos, R.; Overington, J. P. The ChEMBL Bioactivity Database: An Update. *Nucleic Acids Res.* **2014**, *42* (D1), D1083–D1090.
  89. Smith, D. a; Di, L.; Kerns, E. H. The Effect of Plasma Protein Binding on in Vivo Efficacy: Misconceptions in Drug Discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9* (12), 929–939.
  90. Colletti, S. L.; Imbriglio, J. E.; Beresis, R. T.; Frie, J. L. Niacin Receptor Agonists, Compositions Containing Such Compounds and Methods of Treatment. WO2007035478 (A2), 2006.
  91. Wu, H.; He, Y.-P.; Gong, L.-Z. The Combination of Relay and Cooperative Catalysis with a Gold/Palladium/Brønsted Acid Ternary System for the Cascade Hydroamination/Allylic Alkylation Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (6), 975–980.
  92. Arcadi, A.; Burini, A.; Cacchi, S.; Delmastro, M.; Marinelli, F.; Pietroni, B. R. Palladium-Catalyzed Reaction of Vinyl Triflates and Vinyl/Aryl Halides with 4-Alkynoic Acids: Regio- and Stereoselective Synthesis of (E)-Delta-Vinyl/Aryl-Gamma-Methylene-Gamma-Butyrolactones. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (3), 976–982.
  93. Sun, C.; Fang, Y.; Li, S.; Zhang, Y.; Zhao, Q.; Zhu, S.; Li, C. Synthesis of Enol Lactones via Cu(I)-Catalyzed Intramolecular O-Vinylation of Carboxylic Acids.
  94. Amishiro, N.; Nagamura, S.; Kobayashi, E.; Gomi, K.; Saito, H. New Water-Soluble Duocarmycin Derivatives: Synthesis and Antitumor Activity of A-Ring Pyrrole Compounds Bearing  $\beta$ -Heteroarylacryloyl Groups. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (4), 669–676.
  95. Cheung, S.-Y.; Chow, H.-F.; Ngai, T.; Wei, X. Synthesis of Organometallic Poly(Dendrimer)s by Macromonomer Polymerization: Effect of Dendrimer Size and Structural Rigidity on the Polymerization Efficiency. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15* (10), 2278–2288.
  96. Li, J.; Ding, D.; Liu, L.; Sun, J. CuI-Catalyzed Cross-Coupling of Diazoacetamide with Terminal Alkynes: An Approach to Synthesizing Substituted Dienamides and 3-Butynamides. *RSC Adv.* **2013**, *3* (44), 21260.
  97. Abbas, A.; Xing, B.; Loh, T.-P. Allenamides as Orthogonal Handles for Selective Modification of Cysteine in Peptides and Proteins. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53* (29), 7491–7494.

98. van Veldhoven, J. P. D. D.; Liu, R.; Thee, S. A.; Wouters, Y.; Verhoork, S. J. M. M.; Mooiman, C.; Louvel, J.; IJzerman, A. P. Affinity and Kinetics Study of Anthranilic Acids as HCA2 Receptor Agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (14), 4013–4025.
99. Bessmertnykh, A.; Douaihy, C. M.; Guillard, R. Direct Synthesis of Amino-Substituted Aromatic Phosphonates via Palladium-Catalyzed Coupling of Aromatic Mono- and Dibromides with Diethyl Phosphite. *Chem. Lett.* **2009**, *38* (7), 738–739.
100. Guo, Q.; Yang, H.; Liu, H.; Jiang, Y.; Fu, H. Easy and Efficient Copper-Catalyzed Synthesis of Bicyclic Pyrimidinones under Mild Conditions. *Synlett* **2010**, No. 17, 2611–2616.
101. Zhang, Z.; Wallace, M. B.; Feng, J.; Stafford, J. A.; Skene, R. J.; Shi, L.; Lee, B.; Aertgeerts, K.; Jennings, A.; Xu, R.; Kassel, D. B.; Kaldor, S. W.; Navre, M.; Webb, D. R.; Gwaltney, S. L. Design and Synthesis of Pyrimidinone and Pyrimidinedione Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (2), 510–524.
102. Bach, A.; Eildal, J. N. N.; Stühr-Hansen, N.; Deeskamp, R.; Gottschalk, M.; Pedersen, S. W.; Kristensen, A. S.; Strømgaard, K. Cell-Permeable and Plasma-Stable Peptidomimetic Inhibitors of the Postsynaptic Density-95/N-Methyl-D-Aspartate Receptor Interaction. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (5), 1333–1346.
103. Sasiambarrena, L. D.; Cánepa, A. S.; Luna, C. N.; Bravo, R. D. Intramolecular Sulfonylamidomethylation of 2-(2-Naphthyl) and 2-(1-Naphthyl)Ethanesulfonamides: Synthesis of New Class of Naphthosultams. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (16), 2054–2058.
104. Jin, F.; Confalone, P. N. Palladium-Catalyzed Cyanation Reactions of Aryl Chlorides. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (18), 3271–3273.
105. Ohe, K.; Miki, K.; Yokoi, T.; Nishino, F.; Uemura, S. Novel Pyranilidene Complexes from Group 6 Transition Metals and  $\beta$ -Ethynyl  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Organometallics* **2000**, *19* (25), 5525–5528.
106. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 210–216.
107. Andersen, J.; Madsen, U.; Björkling, F.; Liang, X. Rapid Synthesis of Aryl Azides from Aryl Halides under Mild Conditions. *Synlett* **2005**, No. 14, 2209–2213.
108. Trost, B. M.; Kalnmals, C. A. Stereoselective Synthesis of Exocyclic Tetrasubstituted Vinyl Halides via Ru-Catalyzed Halotropic Cycloisomerization of 1,6-Haloenynes. *Org. Lett.* **2017**, *19* (9), 2346–2349.
109. Horváth, P.; Šebej, P.; Šolomek, T.; Klán, P. Small-Molecule Fluorophores with Large Stokes Shifts: 9-Iminopyronin Analogues as Clickable Tags. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (3), 1299–1311.
110. Tran, K.-V.; Bickar, D. Dakin-West Synthesis of  $\beta$ -Aryl Ketones. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (13), 6640–6643.
111. Choi, H. Y.; Chi, D. Y. Nonselective Bromination-Selective Debromination Strategy: Selective Bromination of Unsymmetrical Ketones on Singly Activated Carbon against Doubly Activated Carbon. *Org. Lett.* **2003**, *5* (4), 411–414.
112. Dhar, T. G. M.; Guo, J.; Shen, Z.; Pitts, W. J.; Gu, H. H.; Chen, B. C.; Zhao, R.; Bednarz, M. S.; Iwanowicz, E. J. A Modified Approach to 2-(N-Aryl)-1,3-Oxazoles: Application to the Synthesis of the IMPDH Inhibitor BMS-337197 and Analogues. *Org. Lett.* **2002**, *4* (12), 2091–2093.
113. Olsen, E. P. K. K.; Arrechea, P. L.; Buchwald, S. L. Mechanistic Insight Leads to a Ligand Which Facilitates the Palladium-Catalyzed Formation of 2-(Hetero)Arylaminooxazoles and 4-(Hetero)Arylaminothiazoles. *Angew. Chemie Int.*

- Ed.* **2017**, 56 (35), 10569–10572.
114. Barlaam, B. Identifying High Quality, Potent and Selective Inhibitors of ATM Kinase: Discovery of AZD0156. In *53rd International Conference on Medicinal Chemistry Drug Discovery & Selection*; Toulouse, France, 2017; p 65.
  115. Pike, K. G.; Barlaam, B.; Cadogan, E.; Campbell, A.; Chen, Y.; Colclough, N.; Davies, N. L.; De-Almeida, C.; Degorce, S. L.; Didelot, M.; Dishington, A.; Ducray, R.; Durant, S. T.; Hassall, L. A.; Holmes, J.; Hughes, G. D.; Macfaul, P. A.; Mulholland, K. R.; McGuire, T. M.; Ouvre, G.; Pass, M.; Robb, G.; Stratton, N.; Wang, Z.; Wilson, J.; Zhai, B.; Zhao, K.; Al-Huniti, N. The Identification of Potent, Selective, and Orally Available Inhibitors of Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Kinase: The Discovery of AZD0156 (8-{6-[3-(Dimethylamino)Propoxy]Pyridin-3-yl}-3-Methyl-1-(Tetrahydro-2H-Pyran-4-yl)-1,3-Dihydro-2H-Imidazo[4.5-c]quinolin-2-one). *J. Med. Chem.* **2018**, 61 (9), 3823–3841.
  116. Patani, G. A.; LaVoie, E. J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996**, 96 (8), 3147–3176.
  117. Ciapetti, P.; Giethlen, B. *The practice of medicinal chemistry*; Wermuth, C. G., Ed.; 3<sup>rd</sup> Edition, Academic Press, Elsevier Ltd.: London, UK, 2008, 290 lpp.
  118. Polyák, M.; Varga, G.; Szilágyi, B.; Juhász, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Begum, J.; Hayes, J. M.; Somsák, L. Synthesis, Enzyme Kinetics and Computational Evaluation of N-(β-d-Glucopyranosyl) Oxadiazolecarboxamides as Glycogen Phosphorylase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21 (18), 5738–5747.
  119. Kloek, J. A.; Leschinsky, K. L. An Improved Method for the Synthesis of Stabilized Primary Enamines and Imines. *J. Org. Chem.* **1978**, 43 (7), 1460–1462.
  120. Li, J.-Y.; Chen, C.-Y.; Ho, W.-C.; Chen, S.-H.; Wu, C.-G. Unsymmetrical Squaraines Incorporating Quinoline for Near Infrared Responsive Dye-Sensitized Solar Cells. *Org. Lett.* **2012**, 14 (21), 5420–5423.
  121. Thomas, J.; Mi, S.; Lin, E. Y.-S.; Zheng, G. Z.; Ma, B.; Caldwell, R. D.; Guckian, K.; Kumaravel, G. Preparation of Quinolinylmethyl- or Naphthalenemethylpiperidine carboxylic Acid Derivatives as S1P Modulating Agents. WO 2012109108, 2012.
  122. Iwano, S.; Obata, R.; Miura, C.; Kiyama, M.; Hama, K.; Nakamura, M.; Amano, Y.; Kojima, S.; Hirano, T.; Maki, S.; Niwa, H. Development of Simple Firefly Luciferin Analogs Emitting Blue, Green, Red, and near-Infrared Biological Window Light. *Tetrahedron* **2013**, 69 (19), 3847–3856.
  123. Khan, Z. A.; Wirth, T. Synthesis of Indene Derivatives via Electrophilic Cyclization. *Org. Lett.* **2009**, 11 (1), 229–231.
  124. Park, K.; You, J.-M.; Jeon, S.; Lee, S. Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction for the Synthesis of Arylalkynecarboxylic Acids from Aryl Bromides at Low Temperature. *European J. Org. Chem.* **2013**, 2013 (10), 1973–1978.
  125. Chen, L.; Xu, H.-H.; Yin, B.-L.; Xiao, C.; Hu, T.-S.; Wu, Y.-L. Synthesis and Antifeeding Activities of Tonghaosu Analogues. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52 (22), 6719–6723.
  126. Hajbi, Y.; Neagoie, C.; Biannic, B.; Chilloux, A.; Vedrenne, E.; Baldeyrou, B.; Bailly, C.; Mérour, J.-Y.; Rosca, S.; Routier, S.; Lansiaux, A. Synthesis and Biological Activities of New Furo[3,4-b]Carbazoles: Potential Topoisomerase II Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45 (11), 5428–5437.
  127. Ando, K. Highly Selective Synthesis of Z-Unsaturated Esters by Using New Horner-Emmons Reagents, Ethyl (Diarylphosphono)Acetates. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (7), 1934–1939.
  128. Chen, Y.; Zhang, X. P. Vitamin B12 Derivatives as Natural Asymmetric Catalysts: Enantioselective Cyclopropanation of Alkenes. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (7), 2431–

- 2435.
129. Wu, M.-J.; Lee, C.-Y.; Lin, C.-F. A Route to 5-Substituted Dibenzofurans by Anionic Cycloaromatization of 2-(6-Substituted 3-Hexen-1,5-Diynyl)Phenyl Tert-Butyldimethyl Ethers and Related Molecules. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41* (21), 4077–4079.
  130. Xu, S.; Mao, L.; Ding, P.; Zhuang, X.; Zhou, Y.; Yu, L.; Liu, Y.; Nie, T.; Xu, T.; Xu, Y.; Liu, J.; Smaill, J.; Ren, X.; Wu, D.; Ding, K. 1-Benzyl-4-Phenyl-1H-1,2,3-Triazoles Improve the Transcriptional Functions of Estrogen-Related Receptor  $\gamma$  and Promote the Browning of White Adipose. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (13), 3751–3760.
  131. Bohno, A.; Matsuda, D.; Otake, N.; Kakinuma, Hiroyuki Kobashi, Yohei Kawamura, Madoka Shiozawa, Fumiyasu Kawabe, K.; Iwata, Y.; Hamada, M. Condensed Heterocyclic Compound. WO2012086735 (A1), 2012.
  132. Jan, S.-T.; Chang, K.-J.; Biciunas, K. P.; Ma, X. Diarylmethylpiperazines as  $\mu$ - and  $\delta$ -Opioid Receptor Modulators and Their Preparation, Pharmaceutical Compositions and Method of Use Thereof. WO 2006113468 A2, 2006.
  133. Ogawa, T.; Ohta, K.; Iijima, T.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Endo, Y. Synthesis and Biological Evaluation of P-Carborane Bisphenols and Their Derivatives: Structure–activity Relationship for Estrogenic Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (3), 1109–1117.
  134. Dantlgraber, G.; Shen, D.; Diele, S.; Tschierske, C. Antiferroelectric Switchable Mesophases of Nonchiral Bent-Core Liquid Crystals Containing Fluorinated Central Cores. *Chem. Mater.* **2002**, *14* (3), 1149–1158.
  135. Krimmelbein, I. K. *Enantioselektive Totalsynthese von Desogestrel Und Synthese von Steroidanaloga Als Liganden Für Die Aktivierung von Maxi-K+-Kanälen Sowie Zur Induktion von Pflanzenpromotoren*; Cuvillier Verlag, 2007.
  136. Ye, B.; Burke, T. R. A Concise Synthesis of the Differentiating Antibiotic L-Azatyrosine. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (8), 2640–2641.
  137. Suzuki, T.; Ota, Y.; Ri, M.; Bando, M.; Gotoh, A.; Itoh, Y.; Tsumoto, H.; Tatum, P. R.; Mizukami, T.; Nakagawa, H.; Iida, S.; Ueda, R.; Shirahige, K.; Miyata, N. Rapid Discovery of Highly Potent and Selective Inhibitors of Histone Deacetylase 8 Using Click Chemistry to Generate Candidate Libraries. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (22), 9562–9575.
  138. Elie, C.-R.; Hébert, A.; Charbonneau, M.; Haiun, A.; Schmitzer, A. R. Benzimidazolium-Based Synthetic Chloride and Calcium Transporters in Bacterial Membranes. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (6), 923–928.
  139. Yoshida, M.; Morishita, Y.; Fujita, M.; Ihara, M. Palladium-Catalyzed Cyclization Reactions of Propargylic Carbonates with Nucleophiles: A Methodology for the Syntheses of Substituted 2,3-Dihydrofurans and Benzofurans. *Tetrahedron* **2005**, *61* (18), 4381–4393.
  140. Tanaka, K.; Wada, A.; Noguchi, K. Rhodium-Catalyzed Chemo-, Regio-, and Enantioselective [2 + 2 + 2] Cycloaddition of Alkynes with Isocyanates. *Org. Lett.* **2005**, *7* (21), 4737–4739.
  141. Dell'Isola, A.; McLachlan, M. M. W.; Neuman, B. W.; Al-Mullah, H. M. N.; Binks, A. W. D.; Elvidge, W.; Shankland, K.; Cobb, A. J. A. Synthesis and Antiviral Properties of Spirocyclic [1,2,3]-Triazolooxazine Nucleosides. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20* (37), 11685–11689.
  142. Hack, D.; Chauhan, P.; Deckers, K.; Hermann, G. N.; Mertens, L.; Raabe, G.; Enders, D. Combining Silver Catalysis and Organocatalysis: A Sequential Michael Addition/Hydroalkoxylation One-Pot Approach to Annulated Coumarins. *Org. Lett.*

- 2014**, *16* (19), 5188–5191.
143. Kim, S. M.; Lee, D.; Hong, S. H. Gold(I)-Catalyzed, Stereocontrolled Enamide Synthesis from Primary Amides and Propargyl Aldehydes Using a Tandem Strategy. *Org. Lett.* **2014**, *16* (23), 6168–6171.
  144. James, K. E.; Asgian, J. L.; Li, Z. Z.; Ekici, O. D.; Rubin, J. R.; Mikolajczyk, J.; Salvesen, G. S.; Powers, J. C. Design, Synthesis, and Evaluation of Aza-Peptide Epoxides as Selective and Potent Inhibitors of Caspases-1, -3, -6, and -8. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (6), 1553–1574.
  145. van Veldhoven, J. P. D.; Liu, R.; Thee, S. A.; Wouters, Y.; Verhoork, S. J. M.; Mooiman, C.; Louvel, J.; IJzerman, A. P. Affinity and Kinetics Study of Anthranilic Acids as HCA2 Receptor Agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *23* (14), 4013–4025.
  146. Friedman, A. A.; Panteleev, J.; Tsoung, J.; Huynh, V.; Lautens, M. Rh/Pd Catalysis with Chiral and Achiral Ligands: Domino Synthesis of Aza-Dihydrodibenzoxepines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (37), 9755–9758.
  147. Gràcia, J.; Buil, M. A.; Castro, J.; Eichhorn, P.; Ferrer, M.; Gavaldà, A.; Hernández, B.; Segarra, V.; Lehner, M. D.; Moreno, I.; Pagès, L.; Roberts, R. S.; Serrat, J.; Sevilla, S.; Taltavull, J.; Andrés, M.; Cabedo, J.; Vilella, D.; Calama, E.; Carcasona, C.; Miralpeix, M. Biphenyl Pyridazinone Derivatives as Inhaled PDE4 Inhibitors: Structural Biology and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (23), 10479–10497.
  148. Amézquita-Valencia, M.; Alper, H. Regioselective Alkoxy carbonylation of Allyl Phenyl Ethers Catalyzed by Pd/Dppb under Syngas Conditions. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (9), 3860–3867.
  149. Treitler, D. S.; Leung, S.; Lindrud, M. Development and Demonstration of a Safer Protocol for the Synthesis of 5-Aryltetrazoles from Aryl Nitriles. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21* (3), 460–467.
  150. Atkinson, R. S.; Grimshire, M. J. Intramolecular Reactions of N-Nitrenes with Alkynes: Conformational Anchoring in Spiro-Fused 2H-Azirines Robert. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, *0* (0), 1215–1224.
  151. Liu, X.-Y.; Che, C.-M. A Highly Efficient and Selective AuI-Catalyzed Tandem Synthesis of Diversely Substituted Pyrrolo[1,2-a]Quinolines in Aqueous Media. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (20), 3805–3810.
  152. Kim, D. W.; Song, C. E.; Chi, D. Y. Significantly Enhanced Reactivities of the Nucleophilic Substitution Reactions in Ionic Liquid. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (11), 4281–4285.
  153. Zhou, H. J.; Wang, J.; Yao, B.; Wong, S.; Djakovic, S.; Kumar, B.; Rice, J.; Valle, E.; Soriano, F.; Menon, M. K.; Madriaga, A.; Kiss Von Soly, S.; Kumar, A.; Parlati, F.; Yakes, F. M.; Shawver, L.; Le Moigne, R.; Anderson, D. J.; Rolfe, M.; Wustrow, D. Discovery of a First-in-Class, Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitor of the P97 AAA ATPase (CB-5083). *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (24), 9480–9497.
  154. Sakai, N.; Kawana, K.; Ikeda, R.; Nakaike, Y.; Konakahara, T. InBr<sub>3</sub>-Catalyzed Deoxygenation of Carboxylic Acids with a Hydrosilane: Reductive Conversion of Aliphatic or Aromatic Carboxylic Acids to Primary Alcohols or Diphenylmethanes. *European J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (17), 3178–3183.
  155. Li, J.; Okuda, Y.; Zhao, J.; Mori, S.; Nishihara, Y. Skeletal Rearrangement of Cyano-Substituted Iminoisobenzofurans into Alkyl 2-Cyanobenzoates Catalyzed by B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>. *Org. Lett.* **2014**, *16* (19), 5220–5223.
  156. Chen, Y. H.; Tüllmann, C. P.; Ellwart, M.; Knochel, P. Preparation of Solid Polyfunctional Alkynylzinc Pivalates with Enhanced Air and Moisture Stability for Organic Synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56* (31), 9236–9239.

157. Vellakkaran, M.; Andappan, M. M. S.; Kommu, N. Replacing a Stoichiometric Silver Oxidant with Air: Ligated Pd(II)-Catalysis to  $\beta$ -Aryl Carbonyl Derivatives with Improved Chemoselectivity. *Green Chem.* **2014**, *16* (5), 2788.
158. Zhang, G.; Hu, X.; Chiang, C.-W.; Yi, H.; Pei, P.; Singh, A. K.; Lei, A. Anti-Markovnikov Oxidation of  $\beta$ -Alkyl Styrenes with H<sub>2</sub>O as the Terminal Oxidant. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (37), 12037–12040.
159. Pesce, E.; Bellotti, M.; Liessi, N.; Guariento, S.; Damonte, G.; Cichero, E.; Galatini, A.; Salis, A.; Gianotti, A.; Pedemonte, N.; Zegarra-Moran, O.; Fossa, P.; Galiotta, L. J. V.; Millo, E. Synthesis and Structure–activity Relationship of Aminoarylthiazole Derivatives as Correctors of the Chloride Transport Defect in Cystic Fibrosis. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *99*, 14–35.



## PATEICĪBAS

Vēlos pateikties visiem, kas dažādi palīdzēja man promocijas darba tapšanas laikā. Paldies manam darba vadītājam LOSI vadošajam pētniekam *Dr. Chem.* Eināram Ložam par idejām, vērtīgiem padomiem, zinātniskajām diskusijām un atbalstu.

Paldies kolēģiem Mārtiņam Ikauniekam un Ilzei Kaulai par atsevišķu darbā iekļauto savienojumu sintēzi, pozitīvu attieksmi un uzmundrinājumiem. Paldies Viktoram Andrianovam par diskusijām un palīdzību laboratorijā; Marinai Madrei par ieguldījumu disertācijas rakstīšanā.

Izsaku pateicību Ilonai Mandrikai un Ramonai Petrovskai (BMC) par savienojumu bioloģiskās aktivitātes noteikšanu.

Paldies Anatolijam Mišņovam par rentgenstruktūranalīzes datiem.

Pateicība valsts pētījumu programmas “Biomedicīna sabiedrības veselībai” projektam Nr. 2 “Diabēta un kardiovaskulāro komplikāciju molekulārie mehānismi, farmakoģenētika un jauni ārstniecības līdzekļi” un Latvijas Organiskās sintēzes institūtam par finansiālo atbalstu.

Sirsnīgs paldies ģimenei un īpašs paldies māmiņai par to, ka iemācīja labi darīt savu darbu un pabeigt iesākto. Paldies Artūram par bezgalīgo pacietību.