

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**ATVASINĀTU CIKLOHEKSĀNU SATUROŠU  $\beta$ -  
AMINOSPIRTU SINTĒZE**

MAGISTRA DARBS

Autors: **Māris Bazulis**

Studenta apliecības Nr.: mb20148

Darba vadītājs: *Dr. chem.* Ilga Mutule

RĪGA

2022

## ANOTĀCIJA

$\beta$ -AMINOSPIRTI,  $\beta_2$  UN  $\beta_3$  ADRENERĢISKIE RECEPTORI, ADRENERĢISKO RECEPTORU AGONISTI, GLIKOZES UZŅEMŠANA, ORGANOCĒRIJA REAĢENTI, VAN LEUSEN REAKCIJA

Maģistra darba literatūras apskata daļā apkopota informācija par  $\beta$ -adrenerģiskajiem receptoriem, to bioloģisko lomu, uzbūvi. Darbā apskatīta dažādu  $\beta$ -adrenerģisko receptoru agonistu uzbūve un to potenciālais pielietojums 2. tipa diabēta un aptaukošanās ārstēšanā. Darbā apskatītas epoksīdu aminolīzes reakcijas, *Van Leusen* reakcija un organocērija savienojumu pielietojums nitrilu dialkilēšanas reakcijās kā arī Ritera (*Ritter*) reakcija.

Literatūras apskats satur informāciju, kas publicēta no 1954. gada līdz 2021. gadam, un iegūta, izmantojot datu bāzes *Scopus*, *ScienceDirect* un citas interneta datu bāzes.

Darba gaitā tika sintezēti 26 jauni cikloheksānu saturoši  $\beta$ -aminospirti. Iegūtajiem savienojumiem ir veiktas bioloģiskās pārbaudes Stokholmas Universitātē, ir iegūti rezultāti par šo savienojumu ietekmi uz glikozes uzņemšanu šūnā, uz cAMP veidošanos  $\beta_2$  un  $\beta_3$  aktivācijas rezultātā. Atsevišķiem savienojumiem tika noteikta metaboliskā stabilitāte.

Maģistra darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, tā apjoms ir 91 lapaspuse. Darbs satur 53 attēlus, 11 tabulas un tajā izmantoti 56 literatūras avoti.

## ABSTRACT

$\beta$ -AMINO ALCOHOLS,  $\beta_2$  AND  $\beta_3$ -ADRENERGIC RECEPTORS,  $\beta$ -ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS, GLUCOSE UPTAKE, ORGANOCERIUM REAGENTS, VAN LEUSEN REACTION

The Master's thesis focuses on the synthesis of  $\beta$ -adrenergic receptor agonists and their potential application for treatment of type 2 diabetes and obesity.

The literature review of this thesis contains a summary about  $\beta$  receptors, their biological role as well as their structure and a summary of different  $\beta$  receptor agonists, their structure and pharmaceutical role. The work also contains information about epoxide aminolysis reactions, Van Leusen reaction as well as the use of organocerium reagents for the dialkylation of nitriles and the Ritter reaction.

The review contains information published from year 1954 to 2021. The information was obtained from data bases such as *Scopus*, ScienceDirect as well as other internet resources.

26 novel cyclohexane containing  $\beta$ -amino alcohols were synthesized. These products have been tested at Stockholm University and the effects of these compounds on *in vitro* glucose uptake, cAMP generation through  $\beta_2$  and  $\beta_3$  stimulation as well as the metabolic stability of some of the compounds are provided.

The paper is written in Latvian on 91 pages. It contains 53 figures, 11 appendices and contains 56 references.

## DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

Ac	acetil-
AIMS	augstas izšķirtspējas masspektrometrija
AEŠH	augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfija
Ar	aril-
ATP	adenozīntrifosfāts
Boc	<i>treš</i> -butiloksikarbonil-
cAMP	cikliskais adenozinmonofosfāts
Cy	cikloheksil-
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.2]undec-7-ēns
DCM	dihlormetāns
DEAD	dietilazodikarboksilāts
DIAD	diizopropilazodikarboksilāts
DME	dimetoksietāns
DMF	dimetilformamīds
DMP	<i>Dess-Martin</i> perjodināns
DMSO	dimetilsulfoksīds
dr	diastereomērā attiecība
EC <sub>50</sub>	mediānā efektīvā koncentrācija
ee	enantiomērais pārkums
ekv.	ekvivalents
Et	etil-
GU	glikozes uzņemšana
h	stunda
Ph-	fenil-
<i>i</i> -Pr	<i>izo</i> -propil-
ist. t.	istabas temperatūra
KMR	kodolmagnētiskā rezonanse
Me	metil-
Ms-	metānsulfonil- jeb mezil-
MS	masspektrometrija
PE	petrolēteris
PKA	proteīnu kināze A
PSH	plānslāņa hromatogrāfija

$S_N2$	bimolekulāra nukleofilās aizvietošanās reakcija
TBS	<i>treš</i> -butildimetilsilil-
<i>t</i> -Bu	<i>treš</i> -butil-
TEA	triethylamīns
TFA	trifluoretiķskābe
THF	tetrahidrofurāns
TMSCl	hlortrimetilsilāns
TosMIC	tozimetilizociānīds
Tyr <sup>308</sup>	$\beta_2$ -receptorā esošais tirozīna posms
UCP1	atvienojošā proteīna 1 gēns
UEŠH	ultra efektīvā šķidrums hromatogrāfija

# SATURS

IEVADS .....	7
1. LITERATŪRAS APSKATS .....	8
1.1 $\beta$ -Adrenergiskie receptori un to agonisti .....	8
1.2 $\beta_2$ un $\beta_3$ agonisti kā stimulantu diabēta un pretaptaukošanās ārstēšanai .....	14
1.3 $\beta$ -Aminospirtu ieguve .....	18
1.4 Alkilēšanas reakcijas izmantojot organocērija reaģentus .....	20
1.5 <i>Van Leusen</i> reakcija .....	21
1.6 Ritera ( <i>Ritter</i> ) reakcija .....	22
1.7 Rodija katalizēta alkilēšana ar diazosavienojumiem .....	24
1.8 Sulfonilhlorīdu ieguve oksihalogenēšanas ceļā .....	26
2. REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS .....	28
2.1 2-Hidroksicikloheksil- amīnu ieguve .....	29
2.2 Glikolskābes fragmentu saturošu atvasinājumu ieguve .....	33
2.3 Sulfonamīdu sintēze .....	33
2.4 4-Ciānocikloheksilamīnu ieguve .....	36
2.5 Amīnu ieguve aminolīzes reakcijām .....	39
2.6 Epoksīdu aminolīze .....	40
2.7 Karbonskābju esteru hidrolīze .....	42
2.8 Savienojumu bioloģiskās aktivitātes .....	43
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA .....	48
3.1 Vispārējās metodes .....	48
3.2 Savienojumu sintēžu apraksti .....	49
SECINĀJUMI .....	86
LITERATŪRAS SARAKSTS .....	87
PIELIKUMI .....	91

# IEVADS

Otrā tipa diabēts skar 400 miljonu pasaules iedzīvotāju un šis skaitlis turpina augt. Šī slimība ir saistīta ar organisma nespēju regulēt glikozes līmeni asinīs tam paredzētajās robežās un tās izraisītās komplikācijas var izraisīt smagas kardiovaskulārās problēmas, aknu mazspēju nieru saslimšanas u.c.. Pašlaik 2. tipa diabēta profilakse tiek veikta ar insulīna injekcijām, taču insulīna lietošanai arī ir daudzas nevēlamas blaknes, piemēram, taukaudu uzkrāšanās audos un insulīna rezistences veidošanās. Līdz ar to ir būtiski atrast jaunu risinājumu 2. tipa diabēta ārstēšanai, kas ir nesaistīts ar insulīna lietošanu.

Zināms, ka adrenerģiskā stimulācija arī veicina cukura līmeņa samazināšanos, taču, atšķirībā no insulīna, adrenerģisko receptoru stimulācija un to aktivācija veicina glikozes uzņemšanu šūnā no asins plazmas, bet neveicina taukaudu uzkrāšanos.

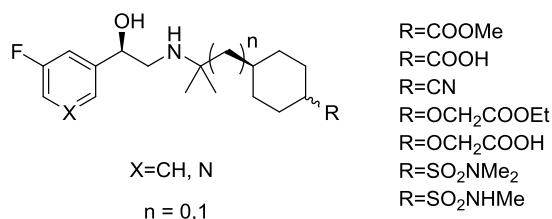
Šajā darbā tiek pētīta jaunu  $\beta$ -adrenerģisko receptoru agonistu ieguve, kas pēc iespējas vairāk veicinātu glikozes uzņemšanu šūnā, tajā pašā laikā neizraisot tādas ar šo agonistu darbību saistītās blaknes kā tahikardija, hipertensija, aritmija u.c.

Tiek pētīta arī tādu struktūrelementu ievadīšana molekulā, kas izraisītu labāku piesaisti  $\beta_3$  receptoriem un veicinātu termogēnēzi, kas ļautu pacientiem arī atbrīvoties no liekā svara.

**Darba mērķis:** Iegūt jaunus, bioloģiski aktīvus savienojumus, kurus varētu lietot 2. tipa diabēta ārstēšanā.

## Darba uzdevumi:

1. Apskatīt  $\beta$ -adrenerģisko receptoru veidus, literatūrā zināmos agonistus un to struktūras.
2. Veikt jaukta tipa  $\beta_2$  un  $\beta_3$  receptoru agonistu sintēzi, kuru pamatā ir cikloheksānu saturoša  $\beta$ -aminospirta struktūra.



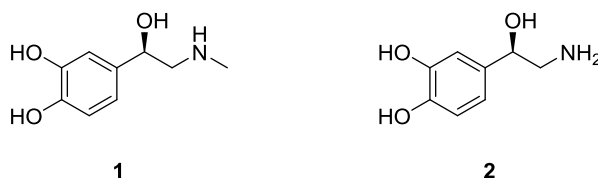
3. Noskaidrot atsevišķu struktūrelementu, aizvietotāju un izomēru ietekmi uz savienojumu spēju saistīties ar  $\beta_2$  un  $\beta_3$  adrenerģiskajiem receptoriem un glikozes uzņemšanas veicināšanu šūnā.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1 $\beta$ -Adrenerģiskie receptori un to agonisti

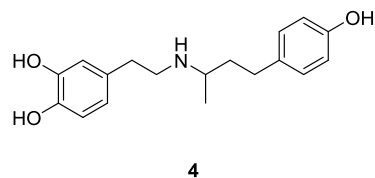
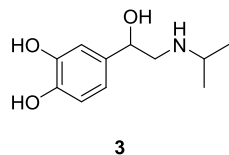
Adrenerģiskie receptori atrodami daudzās šūnās un to aktivācija stimulē simpātisko nervu sistēmu, kas ir atbildīga par organisma reakciju uz fiziskām aktivitātēm, emocijām un paaugstināta stresa situācijām. Šī reakcija paplašina acu zīlītes, paātrina sirdsdarbību, mobilizē enerģiju un novirza asinis un skeleta muskuļaudiem. Šo procesu rezultātā uz brīdi uzlabojas arī fiziskais sniegums.<sup>1</sup>

Cilvēka organismā adrenerģisko receptoru agonisti ir kateholamīni – adrenalīns jeb epinefrīns (**1**) un norepinefrīns (noradrenalīns) (**2**). Šīs bioloģiski aktīvās vielas tiek sintezētas virsnierēs un ir neselektīvi gan  $\alpha$ -, gan arī  $\beta$ -receptoru agonisti (1.1. attēls).<sup>2,3</sup>



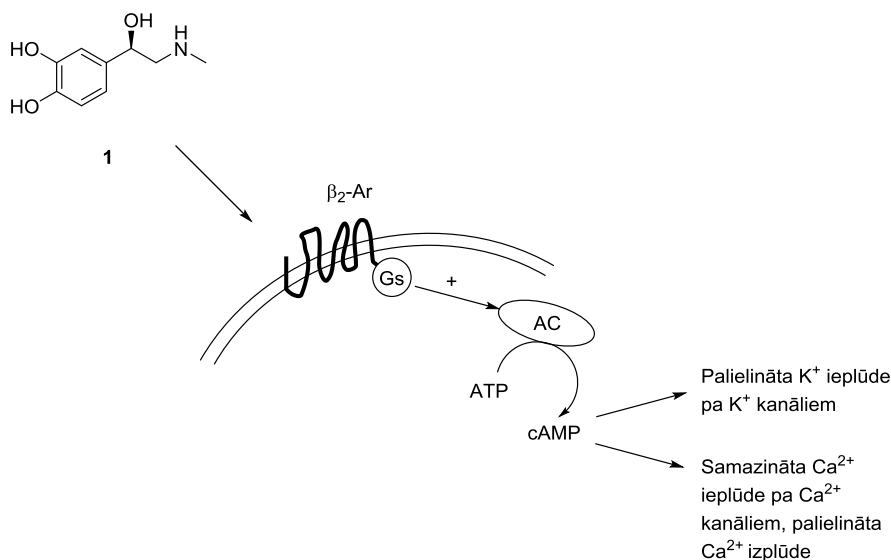
### 1.1. att. Kateholamīni – adrenalīns (**1**) un noradrenalīns (**2**)

Adrenerģiskie receptori tiek klasificēti kā G-proteīnu saistītie transmembrānas proteīni, ko veido 7 transmembrānas domēni.<sup>2</sup> Adrenerģiskie receptori iedalāmi  $\alpha$  un  $\beta$  receptoros.  $\beta$  Receptori tālāk iedalāmi  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , un  $\beta_3$  receptoros.  $\beta_1$  Receptori ir adrenerģiskie receptori, kas pamatā atrodami gludajā muskulatūrā, sirdī un aknās, kā arī taukaudos, un 80% no sirdī atrodamajiem  $\beta$ -adrenoreceptoriem ir tieši  $\beta_1$  receptori.  $\beta_1$  Receptoru aktivācija sirds muskulatūrā paātrina sirdsdarbību un paaugstina asinsspiedienu, aktivējot  $G_s$  adenilciklāzi, kas veicina cAMP (ciklisko adenozinmonofosfāta) veidošanos no ATP (adenozīntrifosfāta). Aknās  $\beta_1$  aktivācija veicina renīna izdalīšanos. Vairāki  $\beta_1$  agonisti tiek izmantoti kā medikamenti brahikardijas ārstēšanā un arī sirdstrieku gadījumā, piemēram, izoprenalīns (**3**). Izoprenalīns (**3**) ir neselektīvs  $\beta$  receptoru agonists un, lai arī tas tiek izmantots kā  $\beta_1$  agonists atsevišķu sirds slimību ārstēšanā, tam piemīt daudz blakņu kā reiboņi, galvas sāpes, hipertensija un hipotensija, aritmijas, kā arī tas var izraisīt rezistenci pret insulīnu. Dobutamīns (**4**) galvenokārt iedarbojas tieši uz  $\beta_1$  receptoriem un to izmanto sirds ķirurģijas laikā. Kā  $\beta_1$  agonists, tas izraisa tādas blaknes kā hipertensija, tahikardija un aritmija (1.2. attēls).<sup>4</sup>



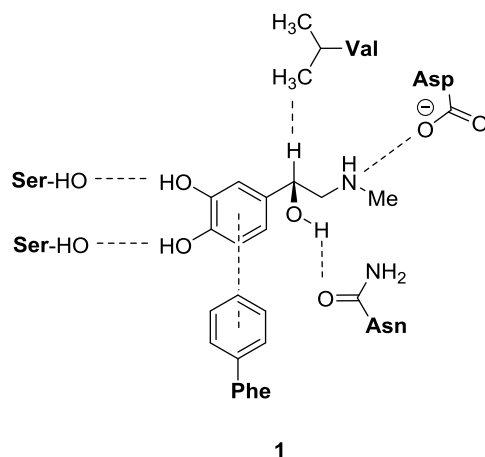
### 1.2. att. $\beta_1$ Receptoru agonisti

$\beta_2$  Receptori ir plaši izplatīti organismā, taču visvairāk tie izvietoti plaušu gludajā muskulatūrā. Tie ir atrodami arī skeleta muskulatūrā. Tāpat kā  $\beta_1$  receptori, arī  $\beta_2$  receptori ir saistīti pie stimulējoša G-proteīna (Gs), kas aktivē adenilāta ciklāzi, kas, savukārt, veicina cAMP veidošanos no ATP. cAMP tad var katalizēt proteīnu kināzes A (PKA) aktivāciju, kas tālāk fosforilē proteīnus, kuri ir atbildīgi par muskulatūras kontrakciju (1.3. attēls). Plaušu šūnās cAMP izdalīšanās inhibē kalcija jonu uzņemšanu, pastiprina to izvadi, kā arī veicina kālija jonu ieplūdi, kā rezultātā notiek plaušu šūnu relaksācija un tiek atslābināta plaušu muskulatūra. Šis efekts visbiežāk tiek izmantots pretastmas līdzekļu izveidē.<sup>4</sup>



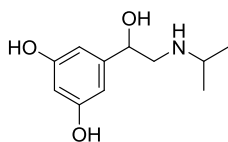
### 1.3 att. $\beta_2$ Receptora aktivācija plaušu šūnās

$\beta_2$ -Agonistu piesaiste receptoram ir plaši pētīta. Piemēram, adrenalīna (1) un  $\beta_2$  receptora galvenās receptora mijiedarbības ir Van der Vālsa mijiedarbība starp liganda aromātisko gredzenu un receptora aktīvajā centrā esošo fenilalanīna aromātisko gredzenu. Tipiski  $\beta_2$  receptoru agonistiem, piemēram, adrenalīnam (1) pie šī aromātiskā gredzena ir divas ūdeņraža saites veidojošas grupas, visbiežāk -OH, kas mijiedarbojas ar proteīna serīnu atlikumiem. Ligandā esošā hidroksilgrupa veido ūdeņraža saites ar receptorā esošo asparagīna amīdu. Ligandā esošais amīns veido jonu saiti ar receptorā esošo asparagīnskābi (1.4. attēls).<sup>5</sup>

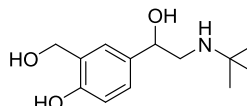


#### 1.4. att. $\beta_2$ -Adrenergiskā receptora un adrenalīna (1) galvenās mijiedarbības

Sākotnēji pats adrenalīns (1) tika pētīts kā bronhodilators astmas simptomu ārstēšanai, taču, kā neselektīvam adrenergisko receptoru agonistam, tā lietošanai piemita daudzas ar  $\beta_1$  stimulāciju saistītās blaknes, kas to padarīja par nepiemērotu līdzekli šim mērķim. Balstoties uz epinefrīna struktūru, 1940. gados tika izveidots izoprenalīns (3), kas bija spēcīgāks bronhodilators nekā epinefrīns (1), taču tam joprojām piemita blaknes kā tahikardija un galvassāpes, kas skaidrojami ar tā saistīšanos arī pie  $\beta_1$  receptoriem. Vēlāk, 1970. gadu sākumā, tika izveidoti selektīvāki  $\beta_2$  receptoru agonisti, piemēram, orciprenalīns (5), salbutamols (6) un citi (1.5. attēls). Šie ir īsas darbības  $\beta_2$  receptoru agonisti, kas 15 minūšu laikā mazina astmas simptomus un uzlabo plaušu darbību 6 stundu garumā. Kā tika novērots, *t*-Bu- grupas ievadīšana pie liganda amīna kā, piemēram, salbutamolā (6) palielina selektivitāti attiecībā uz  $\beta_2$  receptoriem (1.5. attēls).<sup>6</sup>



5



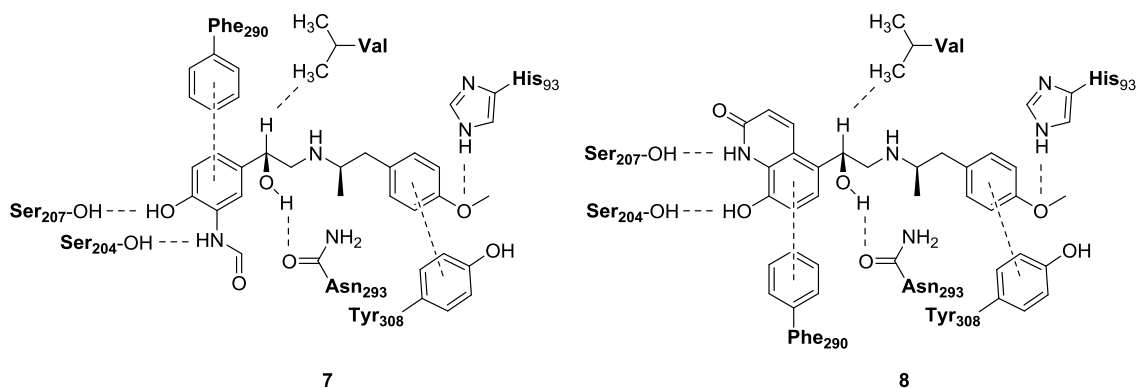
6

#### 1.5. att. Pirmās paaudzes pretastmas līdzekļi – orciprenalīns (5) un salbutamols (6)

Īsas darbības  $\beta_2$  receptoru agonistus ierobežo paša receptora desensitivizēšanās ilgstošas medikamentu lietošanas rezultātā, kas palielina astmas simptomus un to biežumu, kā arī samazina pretastmas līdzekļu efektivitāti.<sup>6,7,8</sup>

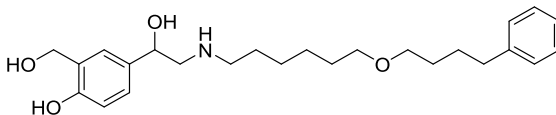
Nemot vērā visas šīs īpašības, radās nepieciešamība izstrādāt ilgstošas darbības  $\beta_2$  receptoru agonistus, kas spētu darboties vairāk nekā 12 h garumā. Šādi agonisti ir, piemēram, formoterols (7), karmoterols (8) un salmeterols (9). Šie ir ļoti selektīvi  $\beta_2$ -receptoru agonisti. Praktiski visas saistības, kas novērotas izoprenalīna gadījumā, novērojamas arī šeit, taču selektivitāti nodrošina liganda spēja saistīties ar receptorā esošo tirozīnu<sup>308</sup> (Tyr<sup>308</sup>) ar

molekulas labajā pusē esošo aromātisko gredzenu (1.6. attēls). Tyr<sup>308</sup> nozīmīgums šīs selektivitātes nodrošināšanā ir pierādīts ar pētījumiem, kur receptorā tiek ieviestas mutācijas šajā proteīna posmā, aizstājot tirozīna atlikumu ar citām aminoskābēm, rezultātā novērojot samazinātu formoterola (**7**) afinitāti attiecībā uz receptoru. Izoprenalīna (**3**) selektivitāte attiecībā uz  $\beta_2$  receptoriem, pret  $\beta_1$  receptoriem ir 3.8 reizes augstāka, salbutamola (**6**) gadījumā tā ir 21 reizi augstāka. Formoterola (**7**) gadījumā tā ir 331 reizi augstāka.<sup>5,6,9</sup>



#### 1.6. att. Selektīvu $\beta_2$ AR-receptoru agonistu formoterola **7** un karmoterola **8** piesaiste receptoram

Salmeterola (**9**) selektivitāte uz  $\beta_2$  receptoriem, attiecībā pret  $\beta_1$  receptoriem ir vismaz ~1000 reizes augstāka. Dažādos receptora mutāciju pētījumos tika novērots, ka izmaiņas receptora aktīvajā kabatā ļoti minimāli ietekmē salmeterola piesaisti proteīnam, un šī medikamenta efektivitāte tiek saistīta ar tā lipofilajām mijiedarbībām.<sup>9, 10</sup>



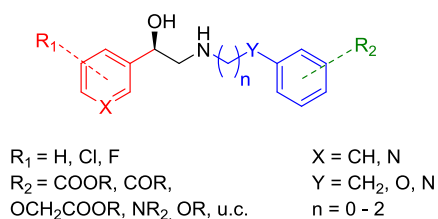
9

#### 1.7. att. Salmeterols (**9**)

$\beta_3$  Receptori ir visnesenāk atklātais un līdz ar to līdz šim vismazāk pētītais  $\beta$ -adrenerģisko receptoru izotips, kurš tika pirmo reizi klonēts un aprakstīts tikai 1989. gadā. Tā līdzība ar  $\beta_1$  un  $\beta_2$  receptoriem pēc tā aminoskābju sekvences ir minimāla. Viens no jautājumiem, kas joprojām nav atrisināts, ir vairāku  $\beta_2$  agonistu iedarbība arī uz  $\beta_3$  receptoriem. Izmantojot datormodelēšanu, tiek skaidrots, ka  $\beta_3$  receptora aktīvais centrs satur stēriski mazākus aizvietotājus, līdz ar to iespējama lielāku  $\beta_2$  agonistu piesaiste  $\beta_3$  receptorā. Visvairāk  $\beta_3$  receptori ir atrodami taukaudos, un to ir ievērojami vairāk brūnajos, nekā baltajos taukaudos. Tie ir atrodami arī urīnpūšļa gludajā muskulatūrā.<sup>7, 11</sup>

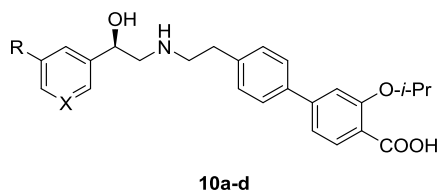
$\beta_3$  Receptora agonistu uzbūve pārāk neatšķiras no  $\beta_2$  receptoru agonistiem (1.8. attēls). To struktūru var sadalīt “labās un kreisās pusēs” struktūrelementos attiecībā pret molekulā

esošo hirālo  $\beta$ -aminospirtu. Pati  $\beta$ -aminospirta funkcija ir ļoti minimāli funkcionalizējama. Pa kreisi no aminospirta atrodams aromātiskais gredzens, taču, atšķirībā no  $\beta_2$  agonistiem, šis gredzens nesatur ūdeņraža saites veidojošus aizvietotājus.  $\beta_3$  Agonistu gadījumā aromātiskais gredzens ir fenilgredzens vai piridīns (X=CH, N), tas ir minimāli aizvietots un visbiežāk satur halogēnaizvietotājus ( $R_1$ =H, Cl, F). Pa labi no aminospirta funkcijas iespējamas ļoti plašas modifikācijas, taču visbiežāk to veido 2-3 oglekļa atomu garš tilts ( $n = 0-2$ ) līdz stēriski lielam aizvietotājam, kas visbiežāk ir aromātisks gredzens, kurš parasti ir aizvietots ar polārām vai polarizējamām grupām ( $R_2$ ), piemēram, karbonskābēm, amīniem un amīdiem, sulfonamīdiem, spirtiem, u.c., kā arī dažādiem heterocikliem.<sup>12</sup>



#### 1.8. att. $\beta_3$ Receptoru agonistu vispārējā struktūra

Pētījumos ar bifenilbenzoscābi saturošiem atvasinājumiem **10a-d** (1.9. attēls) tika apskatīti dažādu  $\beta_3$  atrodamo funkcionālo grupu ietekme gan uz šo savienojumu selektivitāti uz cilvēka  $\beta_3$  receptoriem, gan arī to farmakokinētisko profilu. Viena no lietām, kas pētīta, ir kreisās puses aromātiskā gredzena aizvietotāju ietekme (1.9. attēls). Šajā pētījumā ligands **10b**, ar hloru fenilgredzena 3. pozīcijā, uzrādīja visaugstāko spēju saistīties ar receptoru ( $EC_{50} = 1.1 \pm 0.1$  nM), taču arī savienojumi **10a** un **10c** uzrādīja ļoti augstus rādītājus,  $EC_{50} = 2.0 \pm 0.06$  nM **10a** gadījumā un  $EC_{50} = 2.1 \pm 0.2$  nM **10c** gadījumā (1. tabula).<sup>13,14</sup>



#### 1.9. att. Bifenilbenzoscābes atvasināti $\beta_3$ receptoru agonisti

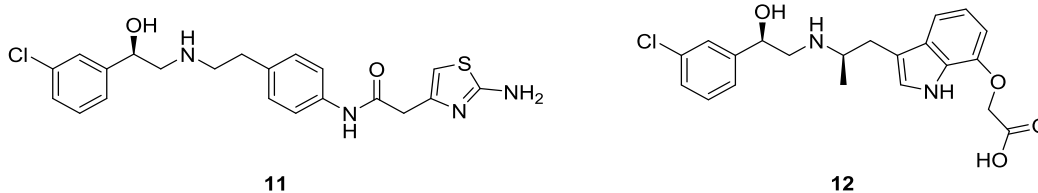
1. tabula

**Bifenilbenzoscābes atvasinājumu  $EC_{50}$  uz  $\beta_3$  receptoriem**

N.p.k.	Sav. nr.	R=	X=	$EC_{50}$ (nM)
1.	<b>10a</b>	H	CH	$2.0 \pm 0.06$
2.	<b>10b</b>	Cl	CH	$1.1 \pm 0.1$
3.	<b>10c</b>	F	CH	$2.1 \pm 0.2$
4.	<b>10d</b>	H	N	$1.5 \pm 0.1$

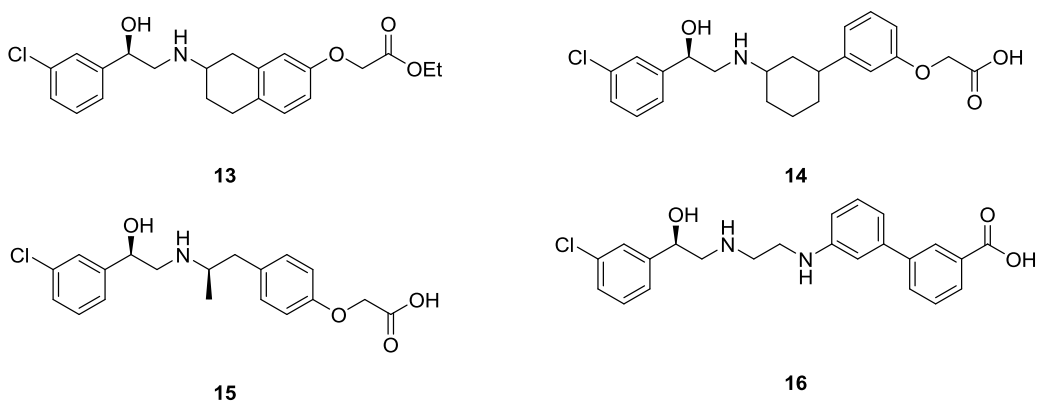
Tāpat bifenilbenzoscābes atvasinājumos tika salīdzināta molekulas kreisās puses aromātiskā gredzena ietekme uz liganda spēju saistīties ar cilvēka  $\beta_3$  receptoriem. Piridīnu saturoša atvasinājuma **10d** gadījumā tika novērota nedaudz augstāka spēja saistīties ar receptoru ( $EC_{50} = 1.5 \pm 0.1$ ), salīdzinot ar ligandu **10a** (1. tabula). Lai arī piridīna esamība ligandā minimāli ietekmēja savienojuma spēju saistīties ar mērķa proteīnu, tika novērots, ka piridīnu saturošais savienojums **10d** ir ar labāku biopieejamību.<sup>13, 14</sup>

Visbiežāk  $\beta_3$  receptoru agonisti tiek pētīti pārāk aktīva urīnpūšļa ārstēšanai. Gan apskatītie bifenilbenzoscābes atvasinājumi **10a-d**, gan mirabegrons (**11**) pētīti tieši kā potenciāli medikamenti aktīva urīnpūšļa ārstēšanai. Mirabegrons (**11**) ir 2012. gadā apstiprināts medikaments pārāk aktīva urīnpūšļa ārstēšanai, izraisot urīnpūšļa gludās muskulatūras atslābināšanos. Arī rafabegrons (**12**) tika pētīts šādam pašam mērķim, taču tas nav vēl nonācis tirgū. Rafabegrona (**12**) pētījumos tika atklāts, ka hirālas metilgrupas ievadīšana amīna alfa pozīcijā uzlabo gan selektivitāti attiecībā uz  $\beta_3$  receptoriem, gan arī vielas efektivitāti (1.10. attēls).<sup>12, 15</sup>



#### 1.10. att. Mirabegrons (**10**) un rafabegrons (**11**)

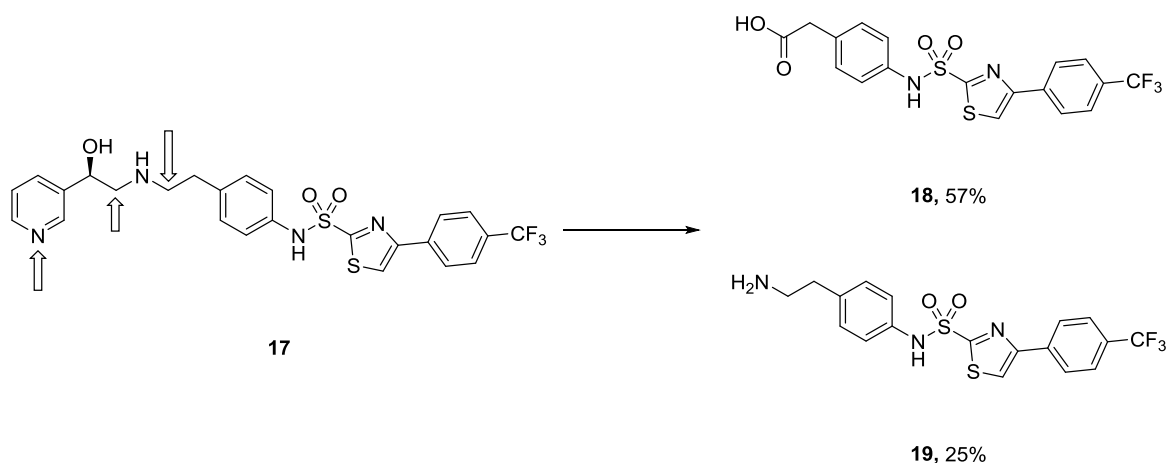
Šajos pētījumos tika pētīti arī vairāki aizvietotāji pie indola, kā visefektīvākā bija glikolskābes funkcija, kas atrodama ir arī daudzos citos  $\beta_3$  receptoru agonistos, piemēram, amibegronā (**13**), GS-332 **14** un BRL-37344 **15** (1.11. attēls).<sup>12, 16</sup>



#### 1.11. att. $\beta_3$ receptoru agonisti

Kā viena no problēmām  $\beta$  receptoru agonistu tālākos pētījumos ir to metaboliskā stabilitāte.  $\beta_3$  Agonista L-796,568 **17** pētījumos tika novēroti oksidatīvā metabolisma blakusprodukti, šķeļoties C-N saitei pie etanolamīna, veidojoties karbonskābei **18** 57%

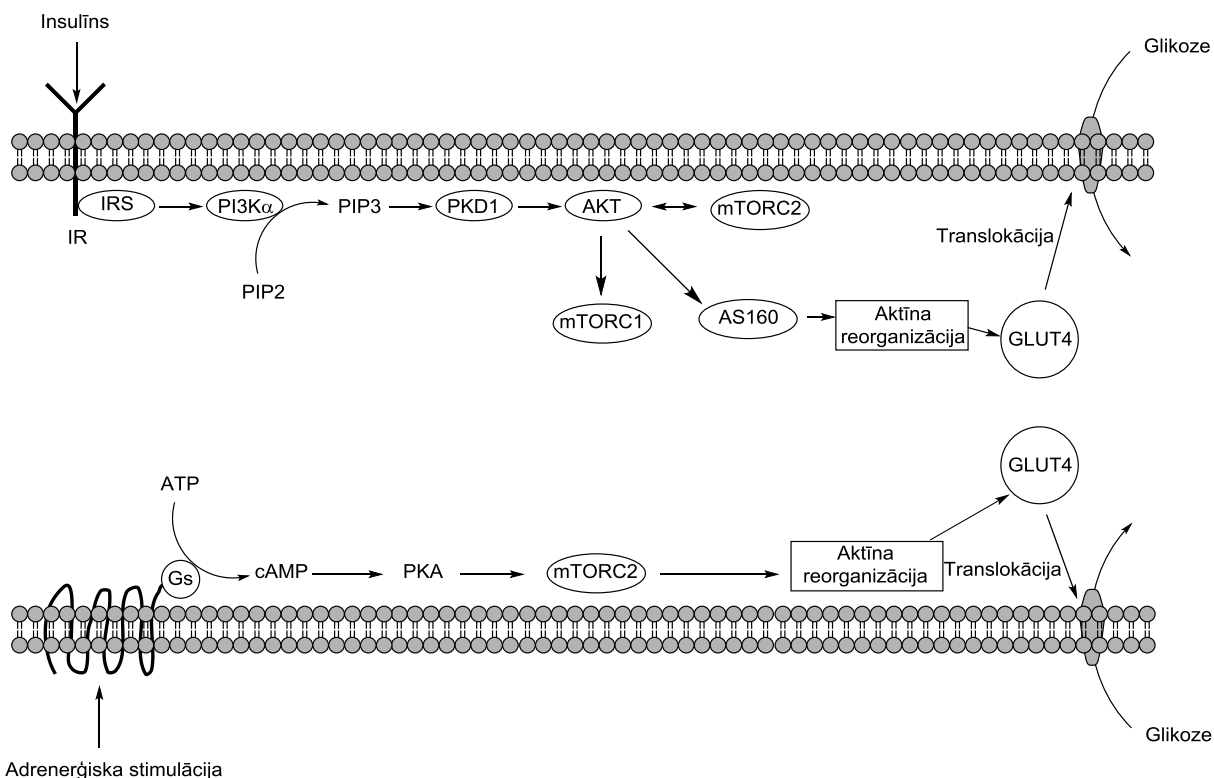
apmērā, vai arī amīnam **19** 25% apmērā. Tika novērots arī piridīna *N*-oksidēšanas produkts 2% apmērā (1.12. attēls). Lai samazinātu šādu reakciju iespējas, nepieciešams modificēt vienu vai abus amīna  $\alpha$  pozīcijas C atomus, piemēram, ieviešot metilgrupu. L-796,568 **17** gadījumā abās šajās pozīcijās ieviešot pa vienai metilgrupai, tikai zaudēta visa savienojuma sākotnējā  $\beta_3$  aktivitāte, kas skaidrojams ar to stēriskajām mijiedarbībām, kā rezultātā veidojās konformērs, kas vairs nespēj efektīvi saistīties ar receptora aktīvo centru.<sup>17</sup>



1.12. att. L-796,568 **17** metabolisms

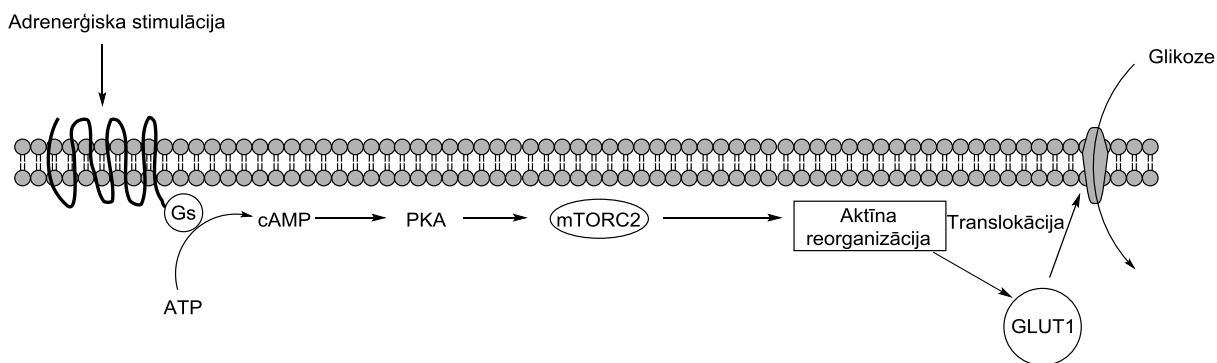
## 1.2 $\beta_2$ un $\beta_3$ agonisti kā stimulantu diabēta un aptaukošanās ārstēšanai

Iedarbojoties uz  $\beta_2$  receptoriem, iespējams arī ietekmēt glikozes uzņemšanu skeleta muskuļu šūnās. Viens no piedāvātajiem skaidrojumiem šādai parādībai ir, ka  $\beta_2$  receptora aktivācijas rezultātā paaugstinās cAMP līmenis, kas aktivē no cAMP atkarīgo proteīnu kināzi A (PKA), kas, savukārt, fosforilē mTOR kompleksu 2 (mTORC2). Šis aktīvais komplekss izraisa glikozes transporta proteīna GLUT4 pārvietošanos uz šūnas plazmatisko membrānu, kas nodrošina glikozes transportu šūnā (1.13. attēls). Attiecīgi, izmantojot šo mehānismu, iespējams veidot savienojumus, kas potenciāli varētu tikt pielietoti 2. tipa diabēta ārstēšanā. Lai arī šim mehānismam ir vairākas līdzības ar mehānismu, pēc kura notiek cukura līmeņa regulācija ar insulīnu, tomēr ir pierādīts, ka šie mehānismi nav saistīti.<sup>18,19</sup> Tā kā insulīns stimulē arī vairākus anaboliskus procesus, ieskaitot tādus, kas veicina nevēlamus blakusefektus, kā piemēram, lipīdu veidošanos audos, kas veicina aptaukošanos, glikozes uzņemšana, kuru regulē citi mehānismi, piemēram, adrenerģisko receptoru stimulācijas ceļā, dotu iespēju izvairīties no šīm blaknēm.



1.13. att. Glikozes uzņemšana šūnā ar GLUT4 transporta proteīnu

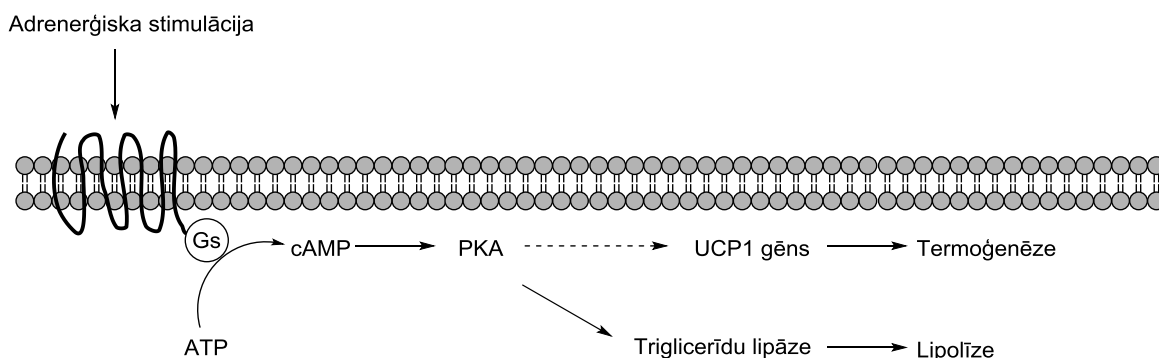
Brūnie taukaudi satur gan  $\alpha$ , gan  $\beta_1$ , gan  $\beta_2$  gan arī  $\beta_3$  receptorus. Tajos esošie  $\beta_3$  receptori ir atbildīgi par termogēnēzi, kā arī triglicerīdu lipolīzi par glicerīnu.  $\beta_3$  Receptoru aktivācija var veicināt glikozes uzņemšanu šūnā līdzīgi, kā tas notiek  $\beta_2$  receptora aktivācijas gadījumā – paaugstinās cAMP līmenis, kas izraisa no cAMP atkarīgās proteīna kināzes A aktivāciju, kas, savukārt, fosforilē mTORC2, to aktivējot. Aktivētais mTOR kompleksss 2 izraisa glikozes transporta proteīna GLUT1 pārvietošanos uz šūnas membrānu (1.14. attēls).<sup>12</sup>



1.14. att. Glikozes uzņemšana šūnā ar GLUT1 transporta proteīnu

Līdzīgā veidā tiek veicināta arī termogēnēze brūnajos taukaudos. Šādā gadījumā receptora aktivācijas rezultātā paaugstinās cAMP līmenis, un cAMP fosforilē p38 MAP kināzi, šī kināze veicina atvienojošā proteīna 1 gēna (UCP1) aktivāciju (1.15. attēls). UCP1 ir iekšējās membrānas proteīns, kas regulē protonu pārnēsi. Līdz ar to, tas spēj izkliedēt protonu gradientu, kas veidojies NADH veicinātā protonu pārnēsē no mitohondriālās matricas uz mitohondrija starpmembrānu. No enerģijas starpības, kas veidojās šīs izkliedes rezultātā,

rodas siltums. PKA brūnajos taukaudos spēj fosforilēt triglicerīdu lipāzi, kas tiešā veidā veicina triglicerīdu lipolīzi par glicerīnu un taukskābēm (1.15. attēls).<sup>20</sup>



1.15. att.  $\beta_3$  receptoru aktivācijā veicināta termoģenēze brūnajos taukaudos

Šo īpašību kopums rezultējas ar ķermeņa svara samazināšanos, nesamazinot pārtikas uzņemšanu, kā arī palielinātu ķermeņa enerģijas patēriņu preklīniskajos modeļos, kas ir raisījis būtisku interesi par  $\beta_3$  agonistiem kā potenciāliem pret diabēta un pret aptaukošanās preparātiem. Šobrīd neviens no tiem šo mērķi nav sasniedzis. Lai arī testos uz dzīvniekiem  $\beta_3$  agonisti, piemēram, rafabegrons (**12**) ir uzrādījuši spēju veicināt termoģenēzi un svara samazināšanos, tomēr cilvēku testos šis efekts novērots netika.<sup>21,22</sup> Līdz ar to ļoti daudzi no selektīviem  $\beta_3$  receptoru agonistiem pašlaik tiek pētīti kā potenciāli medikamenti pārāk aktīva urīnpūšļa ārstēšanai, piemēram, rafabegrons (**12**), solabegrons (**16**) un GS-332 **14**.<sup>11, 12</sup>

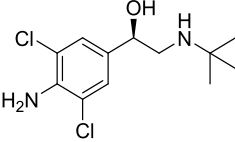
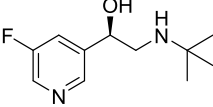
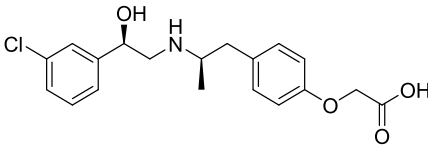
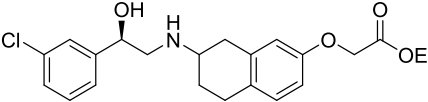
Apvienojot  $\beta_2$  un  $\beta_3$  receptoru aktivācijā izraisīto glikozes uzņemšanas veicināšanos, būtu iespējams iegūt savienojumus, kas potenciāli izmantojami aptaukošanās ārstēšanai, iedarbojoties uz abiem receptoriem reizē. Savienojumu iedarbība uz  $\beta_2$  receptoriem tiek veikta *in vitro*, kur nosaka cAMP veidošanos un glikozes uzņemšana (GU) žurku L6 šūnās attiecībā pret izoprenalīna (**3**) izraisītajiem efektiem. Savienojumu iedarbība uz  $\beta_2$  receptoriem tiek pētīta, izmantojot gan žurku, gan arī cilvēka CHO šūnas, kurās nosaka cAMP veidošanos pret izoprenalīna (**3**) izraisīto cAMP veidošanos (3. tabula).

Viens no savienojumiem, kas pētīts tieši aptaukošanās un diabēta ārstēšanai, ir  $\beta_3$  agonists BRL-37344 **15**. Šī savienojuma gadījumā tika novērots, ka tas veicina glikozes uzņemšanu, iedarbojoties uz  $\beta_2$  receptoriem, taču tas neizraisa izteiktu cAMP veidošanos, kā tas tiek novērots klasisku  $\beta_2$  receptoru agonistu gadījumā, kas tiek izmantoti kā pretastmas līdzekļi. Savienojums labi iedarbojās arī uz  $\beta_3$  receptoriem, līdz ar to sagaidāms, ka tas varētu veicināt glikozes caur GLUT1 kompleksu, gan arī reizē veicināt lipolīzi un termoģenēzi (3. tabula, 3. n.p.k.). Līdz ar to BRL-37344 **15** pierāda, ka ir iespējams jaukti iedarboties gan uz  $\beta_2$ , gan  $\beta_3$  receptoriem, izraisot paaugstinātu glikozes uzņemšanu, kā arī lipolīzi un termoģenēzi, neveidojot lielu cAMP daudzumu šūnās, kā tas parasti notiek pretastmas līdzekļu gadījumā.<sup>23</sup> Līdzīgi pētīts ir arī klenbuterols (**20**), ATR-258 **21** un amibegrons (**13**).

Klenbuterols (**20**), līdzīgi izoprenalīnam (**3**), ir neselektīvs  $\beta_2$  un  $\beta_3$  agonists, bet preklīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka klenbuterols (**20**) spēj izraisīt paaugstinātu termogēnēzi cilvēkos, taču tas arī pastiprināti veicina cAMP veidošanos šūnā, kas var izraisīt ar  $\beta_2$  stimulāciju saistītās blaknes (2. tabula, 1. n.p.k.). ATR-258 **21** struktūra ir pielīdzināmas klasiskajiem  $\beta_2$  receptoru agonistiem, tomēr ATR-258 **21** ir uzrādījis labu efektu glikozes līmeņa samazināšanā diabētisku žurku asinīs, vienlaikus šis savienojums tikai minimāli veicina cAMP veidošanos, kas padara šo savienojumu par pilnu agonistu attiecībā uz glikozes uzņemšanu, bet daļēju agonistu attiecībā uz cAMP veidošanos, līdzīgi kā tas ir BRL-37344 **15** gadījumā (2. tabula, 2.,3. n.p.k.). Amibegrons (**13**) ir uzskatāms par selektīvu  $\beta_3$  receptoru agonistu. Kā redzams, tas minimāli veicina cAMP veidošanos, iedarbojoties uz  $\beta_2$  receptoriem, bet 3 reizes vairāk iedarbojoties uz  $\beta_3$  receptoriem, taču tajā pašā laikā izraisot arī glikozes uzņemšanu L6 šūnās (2. tabula, 4. n.p.k.).<sup>23</sup>

2. tabula

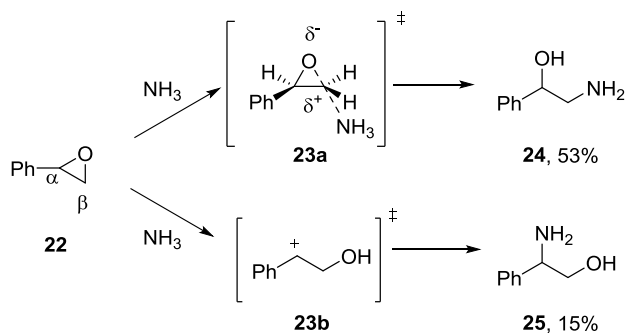
**$\beta_2$  un  $\beta_3$  receptoru agonistu bioloģiskā aktivitāte attiecībā pret izoprenalīnu (**3**)**

N.p.k.	Savienojums	$\beta_2$ - GU (žurkas šūnas)	$\beta_2$ - cAMP (žurkas šūnas)	$\beta_3$ - cAMP (cilvēka šūnas)
1.	 <p>Klenbuterols (<b>20</b>)</p>	1.06	0.91	0.75
2.	 <p>ATR-258 <b>21</b></p>	1.08	0.35	0.53
3.	 <p>BRL-37344 <b>15</b></p>	0.85	0.24	0.91
4.	 <p>Amibegrons (<b>13</b>)</p>	0.73	0.29	0.56

Šī darba mērķis ir iegūt savienojumus, kuros saglabājas ATR-258 **21** uzrādītie efekti glikozes uzņemšanas veicināšanā, bet palielinot tā spēju iedarboties uz  $\beta_3$  receptoriem, lai veicinātu liganda izraisīto termogēnēzi un lipolīzi, reizē samazinot tā ietekmi uz cAMP veidošanos. Lai to panāktu, savienojumos tiks saglabāts aromātiskais gredzens ar fluoru tā 3. pozīcijā, kā tas ir ATR-258 **21** gadījumā. Bet, lai veicinātu savienojuma ietekmi uz  $\beta_3$  receptoriem, molekulas kreisā puse tiks papildināta ar cikloheksāna tiltiņu, kura galā ir dažādi hidrofilie aizvietotāji, piemēram, karbonskābes vai to bioizostēri, kā tas ir daudzu, selektīvu  $\beta_3$  receptoru agonistu, piemēram, amibegrona (**13**) gadījumā.

### 1.3 $\beta$ -Aminospirtu ieguve

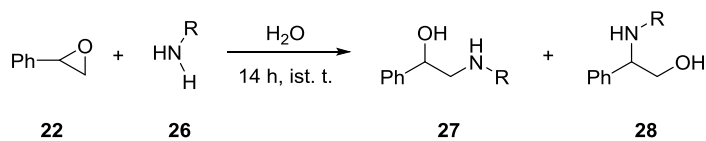
Visbiežāk  $\beta$ -aminospirtus iegūst dažādās oksirāna cikla atvēršanas reakcijās ar amīniem. Oksirāna atvēršana skābos apstākļos notiek galvenokārt pa visvairāk aizvietoto oglekli. Tas tiek skaidrots ar to, ka skābos apstākļos reģioselektivitāti nosaka stabilākā karbkatjona veidošanās, piemēram, intermediāta **23b** veidošanās  $\alpha$  pozīcijā. Savukārt bāziskos apstākļos pievienošanās notiek pa mazāk aizvietoto oksirāna oglekli, kas tiek skaidrots ar stēriskajām mijiedarbībām starp epoksīdu un nukleofilu, un šī reakcija notiek caur intermediātu **23a**. Līdz ar to, veicot stirola oksīda **22** atvēršanu ar amīnu, piemēram, amonjaku, var sagaidīt, ka amīna pievienošanās notiks primāri pa  $\beta$ -pozīcijas oglekli, kas tā arī notiek, iegūstot produktu **24** ar 53% iznākumu un  $\alpha$  pievienošanās produktu **25** ar 15% iznākumu (1.16. attēls).<sup>18-20</sup>



#### 1.16. att. Stirola oksīda aminolīze ar amonjaku

Reakcijas starp dažādiem amīniem un stirola oksīdu notiek ar augstu iznākumu, taču reakcijas reģioselektivitāte ir atkarīga no amīna dabas. Stirola oksīda **22** reakcijā ar anilīnu un benzilamīnu reakcija galvenokārt notiek pa  $\alpha$  pozīcijas oglekli, pārākumā veidojot produktus **28a** un **28b** (1.17. attēls) (3. tabula, 1., 2. n.p.k.). Alifātisku amīnu gadījumā galvenais produkts ir otrējais spirts **27**. Visaugstākā selektivitāte amīna reakcijā pa  $\beta$  pozīcijas oglekli novērojama stēriski apjomīgu amīnu gadījumā, piemēram, *treš*-butilamīnu **26d**, kur otrējais spirts **27d** veido 92% no iegūtā produktu maisījuma (3. tabula, 4. n.p.k.). Ar stērisko

traucējumu samazināšanos selektivitāte samazinās, piemēram, *n*-butilamīna **26c** un cikloheksilamīna **26e** gadījumos (3. tabula, 3., 5. n.p.k.).<sup>27</sup>



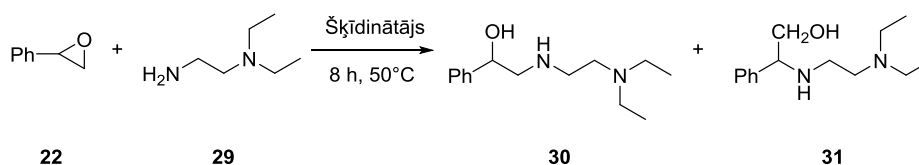
1.17. att. Stirola oksīda (**21**) atvēršana ar amīniem ūdens vidē bez katalizatora klātbūtnes

3. tabula

### Stirola oksīda (**22**) aminolīze ar dažādiem amīniem

N.p.k.	Sav.	R=	Kopējais iznākums, %	27, %	28, %
1.	a	Ph	97	4	94
2.	b	PhCH <sub>2</sub>	88	30	70
3.	c	<i>n</i> -Bu	94	75	25
4.	d	<i>t</i> -Bu	92	92	8
5.	e	Cy	92	80	20

Oksirānu aminolīzes reakciju ietekmē arī šķīdinātāja efekti. Veicot stirola oksīda **22** reakciju ar *N,N*-dietiletilēndiamīnu **29** dažādos šķīdinātājos, tika novērotas ievērojamas atšķirības gan reakcijas iznākumos, gan arī reģioselektivitātē (1.18. attēls). Veicot reakcijas aprotos šķīdinātājos kā CCl<sub>4</sub> vai dioksānā, tiek novērots tikai 62% reakcijas iznākums, ar produktu **30/31** attiecību 1.72 un 2.21 (4. tabula, 1., 2. n.p.k.). Veicot šo pašu reakciju *i*-PrOH vai EtOH, reakcijas iznākums ir 91% un 98%, un **30/31** attiecība ir 3.7 un 4.0, respektīvi, tiek veicināta otrējā spirta **30** veidošanās (4. tabula, 3., 4. n.p.k.). Reakciju veicot ūdenī, reakcijas iznākums bija 81%, taču produktu attiecība bija 1.71 (4. tabula, 5. n.p.k.). Šāds iznākums ir skaidrojams ar to, ka ūdens ir ļoti polarizējošs šķīdinātājs un novirza reakciju S<sub>N</sub>1 reakcijas virzienā, kurā galvenā produkta veidošanos ietekmē stabilākā karbkatjona veidošanās.<sup>28</sup>



1.18. att. Stirola oksīda aminolīze ar dietilamīnu

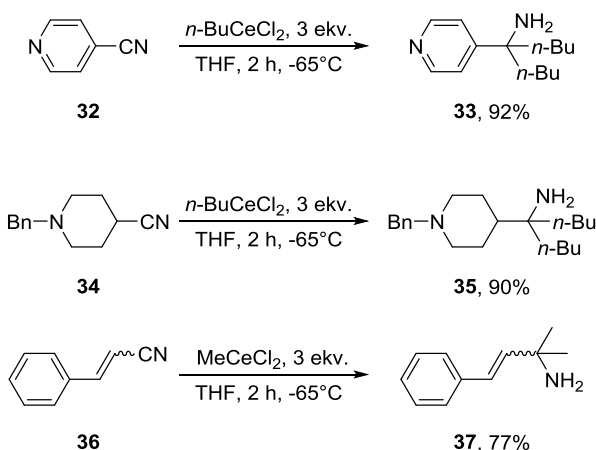
## Šķīdinātāja ietekme uz stirola oksīda (22) aminolīzi

N.p.k	Šķīdinātājs	Reakcijas iznākums (%)	30/31 attiecība
1.	CCl <sub>4</sub>	62	1.72
2.	Dioksāns	62	2.21
3.	<i>i</i> -PrOH	91	3.70
4.	EtOH	98	4.0
5.	H <sub>2</sub> O	81	1.71

## 1.4 Alkilēšanas reakcijas izmantojot organocērija reaģentus

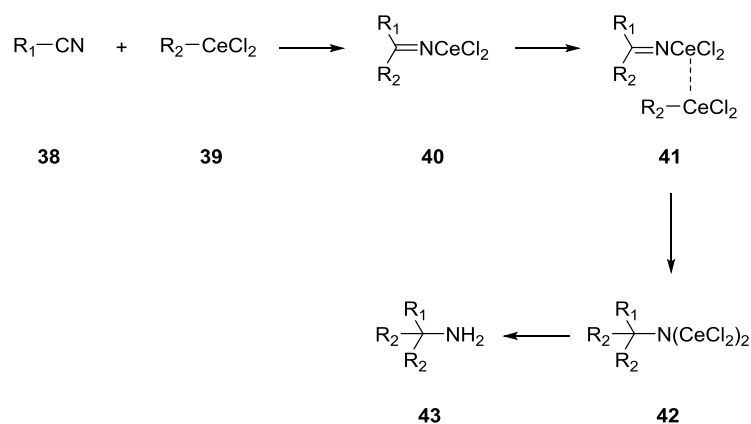
Daudzi  $\beta_2$  un  $\beta_3$  receptoru agonisti amīna alfa pozīcijā satur 1 vai 2 metilgrupas. Orciprenalīna (**5**) un salbutamola (**6**) gadījumā tika novērots, ka šādu aizvietotāju iesaiste palielina šo savienojumu selektivitāti uz  $\beta_2$  receptoriem. Aminospirti, kuru slāpekļa alfa pozīcija satur 2 metilgrupas, mazāk pakļauta metaboliskās oksidatīvās šķelšanas reakcijām. Līdz ar to nepieciešama vienkārša metode šādu amīnu ieguvei.<sup>6, 20</sup>

Alkilcērija organiskos savienojumus iespējams izmantot reakcijās ar nitriliem, kurās notiek divu alkilgrupu pievienošanās, veidojot amīnus. Organocērija reaģents reakcijas maisījumā tiek ģenerēts *in situ*, bezūdens CeCl<sub>3</sub> šķīdinot THF, kur tas kompleksējas ar šķīdinātāju, veidojot solvātu, kuram pievienojot Grinjāra reaģentu vai litijorganisko reaģentu, transmetalēšanas reakcijā tiek iegūts cērija komplekss R-MgX·CeCl<sub>3</sub> vai R-CeCl<sub>2</sub>. Tā kā organocērija reaģenti ir ļoti nestabili, tos iegūst -78°C temperatūrā.<sup>29</sup> Šajā reakcijā iespējams lietot gan (hetero)arilnitrilus, kā, piemēram, 4-ciānopiridīnu **32**, kā arī alkil- un alkēnilnitrilus **34** un **36**, lai iegūtu amīnus **33-37** ar augstiem iznākumiem (1.19. attēls).<sup>30</sup>



1.19. att. Nitrilu dialkilēšana ar organocērija reaģentu

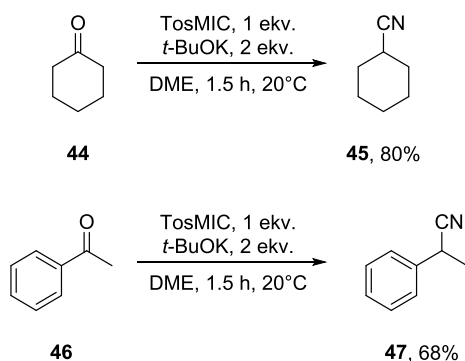
Tiek pieņemts, ka reakcijas sākumā nitrils **38** ar organocērija reaģentu **39** veido aduktu **40**, kurš var piesaistīt vēl vienu organocērija molekulu. Šis intermediāts **41** iekšmolekulāri pārnes otru alkilgrupu, veidojot cērija kompleksu **42**. Reakcijas maisījumam pievienojot  $\text{NH}_4\text{OH}$  ūdens šķīdumu, maisījumā esošais cērijs tiek izgulsnēts, iegūstot produktu **43** (1.20. attēls).<sup>30</sup>



1.20. att. Dialkilēšanas reakcijas mehānisms ar organocērija reaģentu

### 1.5 Van Leusen reakcija

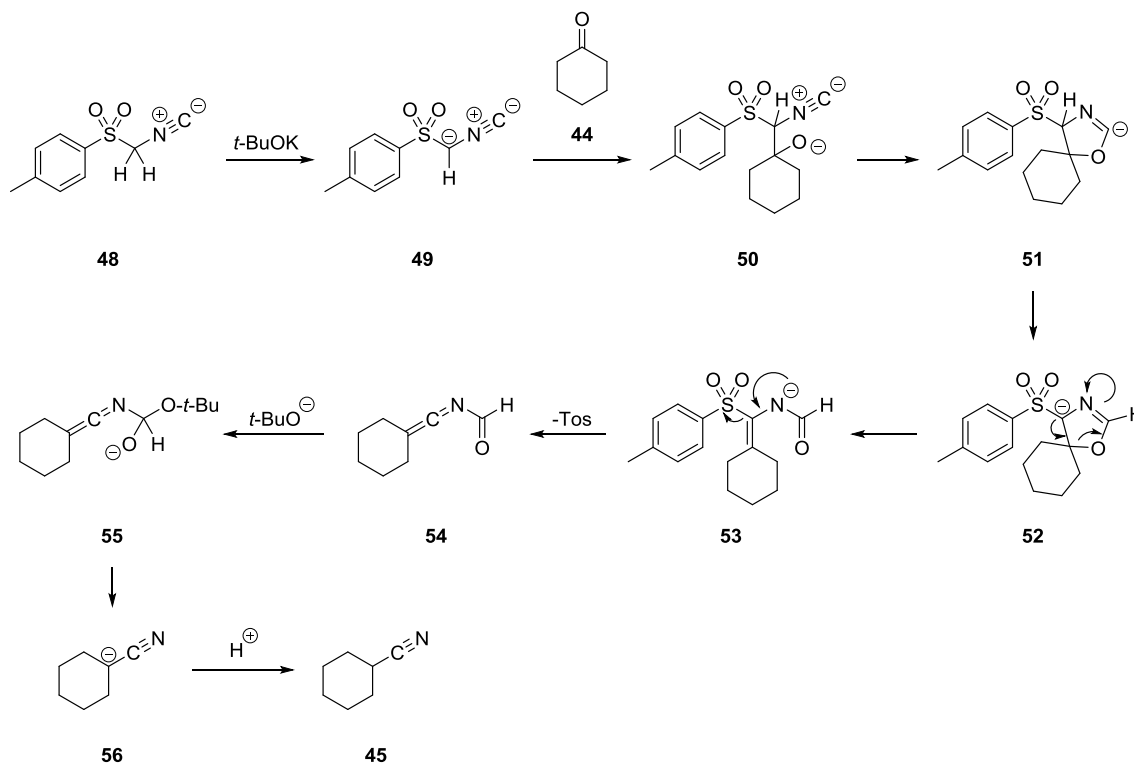
Lai varētu iegūt dažādus  $\beta$ -aminospiertus, kas saturētu karbonskābes un to esterus, nepieciešama vienkārša metode šādu funkcionālo grupu sintēzei. Viena no vienkāršākajām metodēm karbonskābju un to esteru sintēzei ir nitrilu hidrolīze. Nitrilus iespējams iegūt *Van Leusen* reakcijā no ketoniem ar tozilmetilizocianīdu (TosMIC) **48**. Šajā reakcijā ketons tiek pagarināts par vienu oglekļa atomu, līdz ar to reakciju varētu uzskatīt par reducējošu cianēšanu. Reakcija tiek veikta aprotonā šķīdinātājā kā, piemēram, DME vai THF, istabas temperatūrā, *t*-BuOK klātbūtnē, kas reakcijas maisījumam tiek pievienots pazeminātā temperatūrā. Šajā reakcijā var izmantot gan alifātiskus **44**, gan aromātiskus ketonus **46** (1.21. attēls).<sup>31</sup>



1.21. att. *Van Leusen* reakcija

Virspirms bāze deprotonē TosMIC reaģenta **48** skābo protonu, veidojot anjonu **49**, kas var reaģēt ar karbonilgrupas oglekli, veidojot intermediātu **50**, tam iekšmolekulāri

ciklizējoties, tiek iegūts starpprodukts **51**. Šajā brīdī cikls var atkal atvērties, un no molekulas var tikt eliminēta tozilgrupa, veidojot produktu **54**. Šis starpprodukts spirta klātbūtnē sadalās līdz produktam **45**. Šie soļi ir iespējami bez papildu spirta pievienošanas reakcijai, taču tie norisinās ievērojami ātrāk, pievienojot 1-2 ekv. *t*-BuOH vai EtOH (1.22. attēls).<sup>31</sup>



### 1.22. att. Van Leusen reakcijas mehānisms

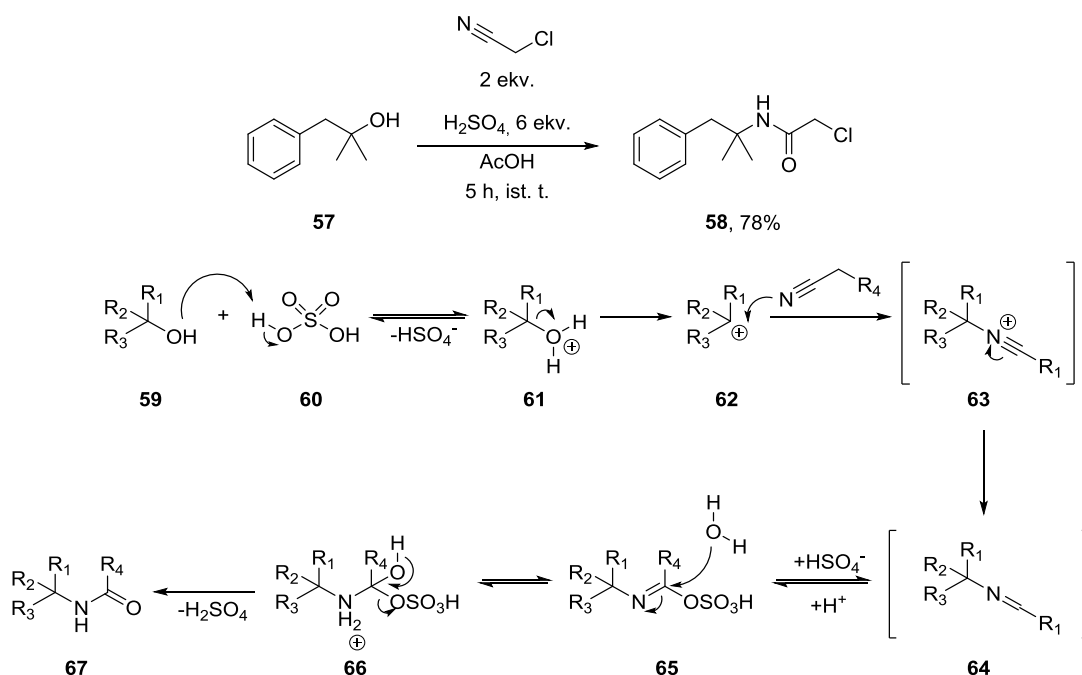
Reakcijas iznākumu var samazināt paša TosMIC **48** bāzes katalizēta ciklodimerizācija, ko var novērst, pievienojot 2 ekvivalentus *t*-BuOK uz vienu ekvivalentu TosMIC **48**, kas pārvērš pilnīgi visu reakcijā esošo TosMIC **48** par tā anjonu **49**, kas ļauj reakciju veikt arī ilgāku laika periodu un paaugstinātā temperatūrā, kas ir noderīgi stēriski traucētiem ketoniem ar zemu reaģētspēju.<sup>31</sup>

Reakciju iespējams veikt arī paaugstinātā temperatūrā (45°C), par šķīdinātāju izmantojot DMSO ar nelielu MeOH piedevu un kā bāzi lietojot heksametilfosfortriamīdu. Šādi reakcijas apstākļi biežāk tiek lietoti stēriski traucētu ketonu gadījumā.<sup>31</sup>

### 1.6 Ritera (*Ritter*) reakcija

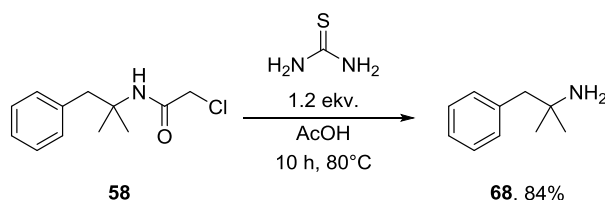
Ritera reakcija ir noderīga reakcija, lai no spirtiem iegūtu *treš*-alkilamīnus, sākumā iegūstot *N*-alkilkarboksamīdu, kuru iespējams šķelt ar tiourīnvielu, tādējādi iegūstot vēlamos amīnus. Ritera reakcijā tiek iegūti *N*-alkilamīdi **58** spirtu **57** reakcijā ar nitriliem stipras skābes klātbūtnē. Spirta **59** reakcijā ar sērskābi (**60**) tiek ģenerēts karbkatjons **62**, kas reaģē ar nitrilu, veidojot nitrilija jonu **63**, kam reaģējot ar skābes konjugēto bāzi, veidojas imidāts **65**. Imidātu hidrolizējot, veidojas *N*-alkilkarboksamīds **67** (1.23. attēls). Tā kā reakcijā veidojas

karbkatjons **62**, tas var stāties Vāgnera-Mērveina (*Wagner-Meerwein*) pārgrupēšanās reakcijā, veidojot stabilāko karbkatjonu, kas tālāk reaģē ar nitrilu, kas bieži novērojami kā Ritera reakcijas blakusprodukti.<sup>32, 33</sup>

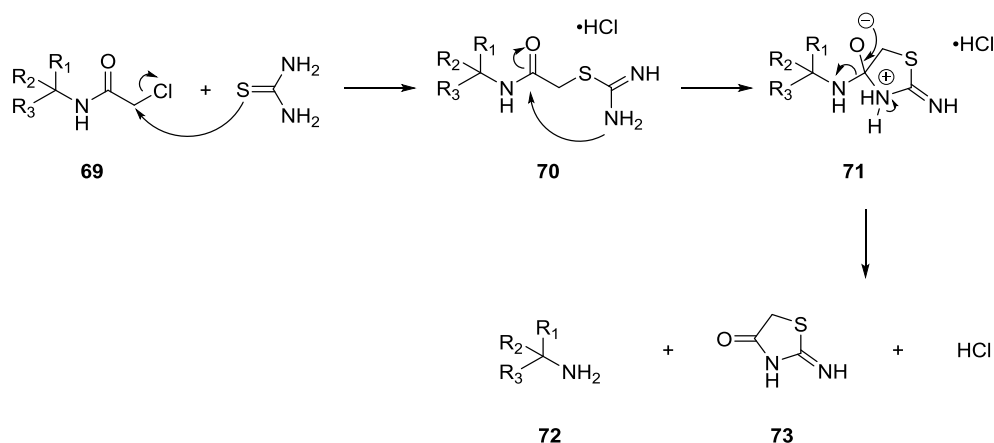


### 1.23. att. Ritera reakcija un tās mehānisms

Lai no *N*-alkilkarboksamīdiem **58** iegūtu *treš*-alkilamīnus **68**, var tikt veikta hloracetilgrupas šķelšana gan skābā vidē, 10N HCl/AcOH maisījumā, gan arī bāziskā vidē, piemēram, reakciju veicot LiOH ūdens šķ., 100°C temperatūrā. Tomēr šādi apstākļi bieži vien nav savietojami ar dažādām funkcionālajām grupām. Daudz maigāk hloracetilgrupas šķelšanu iespējams veikt, izmantojot tiourīnvielu. Sākotnēji reakcijā, eliminējoties HCl, izveidojas *S*-aizvietots tioformamidīna hidrohlorīds **70**, kam iekšmolekulāras amidinolīzes rezultātā veidojās amīns **72** (1.25. attēls). Vēl viena priekšrocība hloracetilgrupas šķelšanai ar tiourīnvielu uzskatāma reakcijas maisījuma vienkāršā apstrāde, jo pseidotiohidantoīns **73** izkristalizējās no reakcijas maisījuma, kad tas tiek atdzesēts.<sup>34</sup>



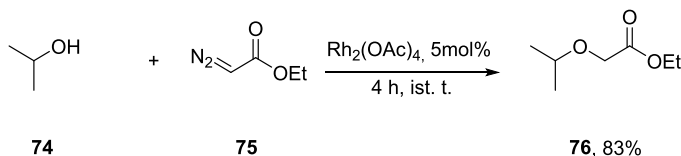
### 1.24. att. Hloracetilgrupas šķelšana



1.25. att. Hloracetilgrupas šķelšanas mehānisms

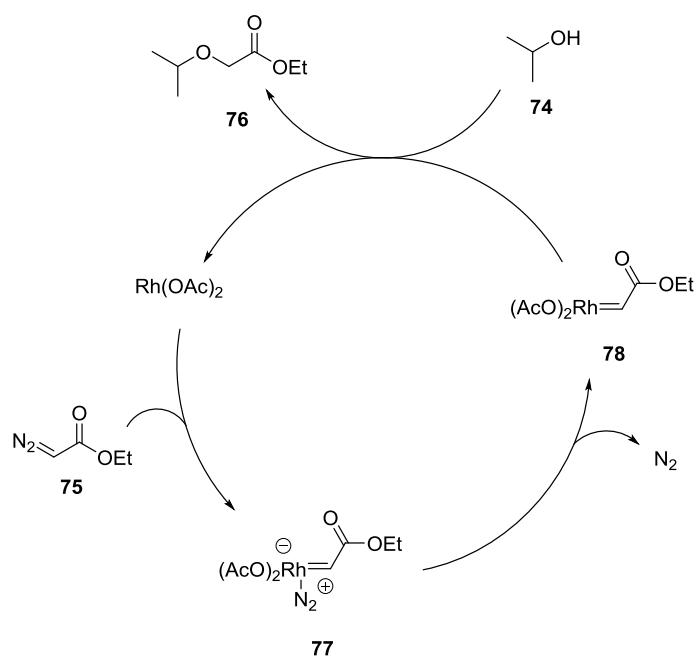
### 1.7 Rodija katalizēta alkilēšana ar diazosavienojumiem.

Dirodija tetraacetāts var tikt izmantots spirtu alkilēšanas reakcijās ar diazosavienojumiem. Šīs reakcijas notiek maigos apstākļos un tām ir nepieciešams neliels katalizatora daudzums. Reakcijā kā blakusprodukti var veidoties diazosavienojuma dimerizēšanās produkti. Piemēram, izopropanola (**74**) reakcijā ar etildiazoacetātu (**75**) tiek iegūts etilizopropoksiacetāts (**76**). Šī reakcija tiek veikta istabas temperatūrā 4 h, kā šķīdinātāju lietojot pašu izopropanolu (**74**) (1.26. attēls). Reakcijas priekšrocība ir tās ļoti maigie apstākļi, kas ļauj to savietot ar daudzām funkcionālajām grupām.<sup>35, 36, 37</sup>



1.26. att. Rodija katalizēta alkilēšana ar diazoetilacetātu

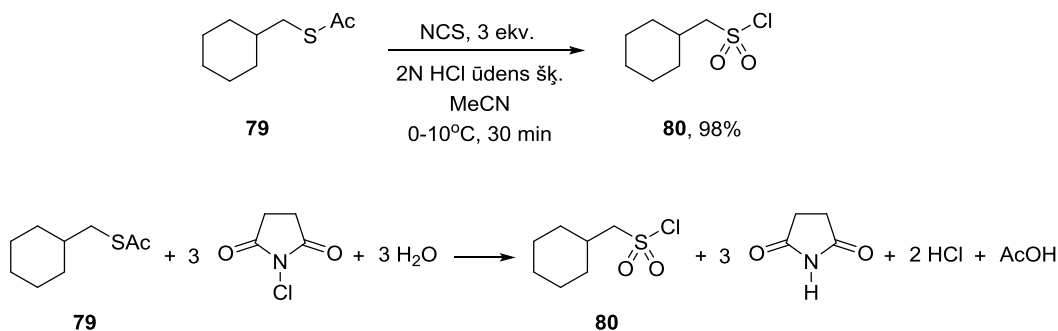
Etildiazoacetātam pievienojoties rodija diacetātam, izveidojas intermediāts **77**, eliminējoties slāpeklim, veidojas rodija stabilizēts karbēns **78**. Šī karbēna pārvešana uz elektroniem bagātu funkcionālo grupu, šajā gadījumā spirtu, izveido ēteri un nodrošina katalītiskā cikla turpinājumu (1.27. attēls).<sup>35</sup>



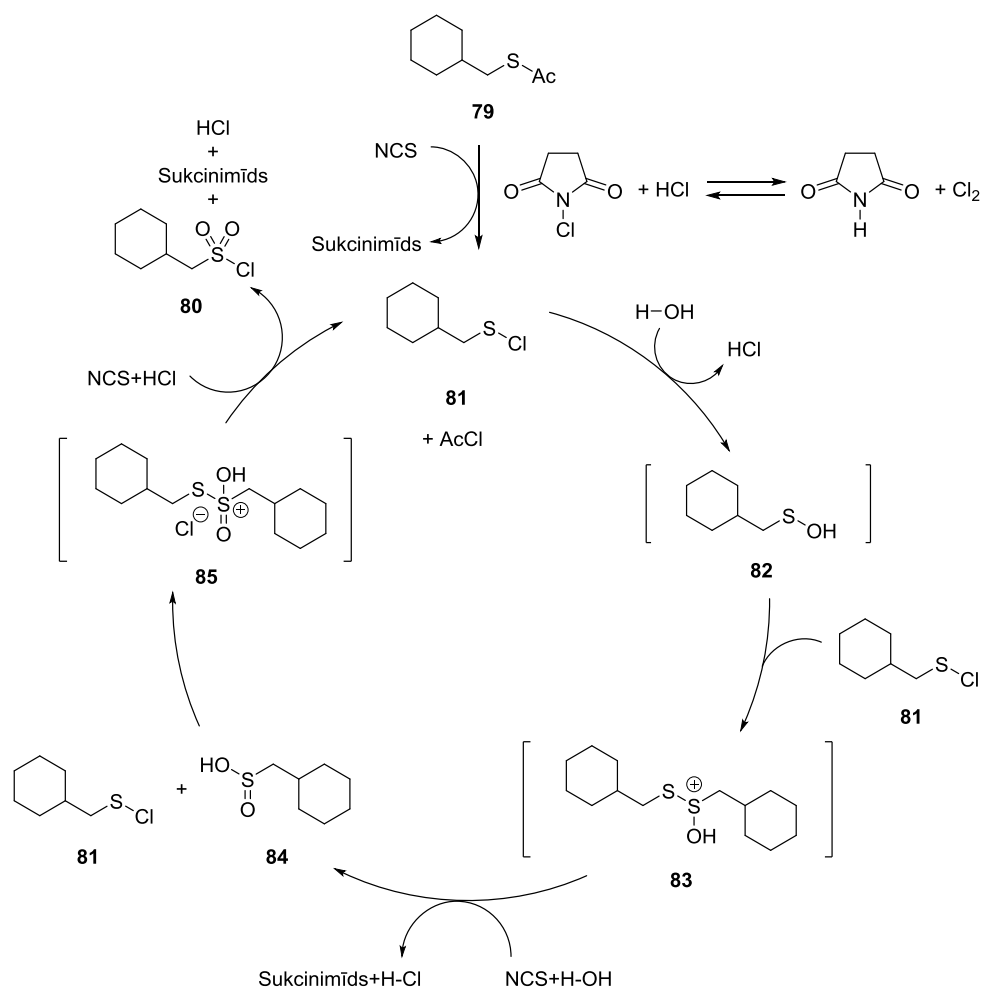
1.27. att. Rodija katalizētas alkilēšanas katalītiskais cikls

### 1.9 Sulfonilhlorīdu ieguve oksihalogenēšanas ceļā

Sulfonilhlorīdi tiek iegūti, oksihlorējot dažādus sēra savienojumus, piemēram, tiolus, tioacetātus un tiokarbamātus (1.28. attēls). Viens no biežāk lietotajiem reaģentiem ir *N*-hlorsukcinimīds (NCS), lai reakcijas maisījumā ģenerētu elektrofilu halogēnu. Visbiežāk šīs reakcijas tiek veiktas ūdens vidē vai ar spirtiem. Sākumā tioacetāts **79** reaģē ar maisījumā ģenerēto halogēnu, veidojot halogenīdu **81**, kas ir ar augstu elektrofilītāti un aktivē tālāko reakcijas mehānismu. Halogenīdam **81** stājoties reakcijā ar ūdeni (vai spirtu), veidojas starpprodukts **82**. Šis starpprodukts **82** stājas reakcijā ar nākamo halogenīda **81** molekulu, veidojot sulfīnātu **83**. Arī sulfīnāts **83** stājas reakcijā ar maisījumā esošo halogenīdu **81**, veidojot starpproduktu **84**. Visbeidzot, starpproduktam **85** stājoties reakcijā ar trešo halogenīda **81** molekulu, veidojas sulfonilhlorīds **80**. Attiecīgi, lai veiktu šādu pārvērtību, ir nepieciešami 3 ekvivalenti NCS (1.29. attēls).<sup>35-37</sup>



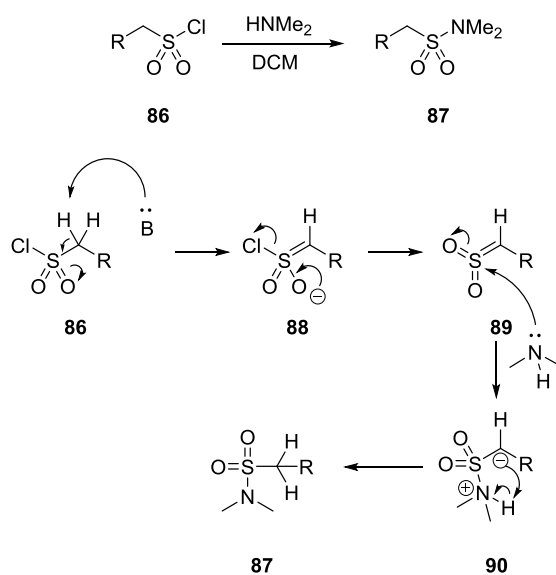
1.28. att. Sulfonilhlorīda **80** sintēze



1.29. att. Sulfonilhlorīda **80** ieguves mehānisms

### 1.9 Sulfonilhlorīdu reakcijas ar nukleofiliem

Sulfonilhlorīdiem, kuriem pie sēra  $\alpha$  pozīcijas oglekļa ir atrodams ūdeņradis, reakcijas ar nukleofiliem bāziskos apstākļos notiek, sākumā **HCl** eliminējoties no sulfonilhlorīda **86**, veidojot sulfēnus **89**. Sulfēniem **89** piemīt augsta elektrofilītāte pie sēra atoma, līdz ar to tie spēj stāties reakcijā ar nukleofiliem, piemēram, amīniem, veidojot nukleofilās pievienošanās produktu **90**, kurā sekojošas protona pārnese rezultātā tiek iegūts sulfonamīds **87** (1.30. attēls).<sup>41</sup>



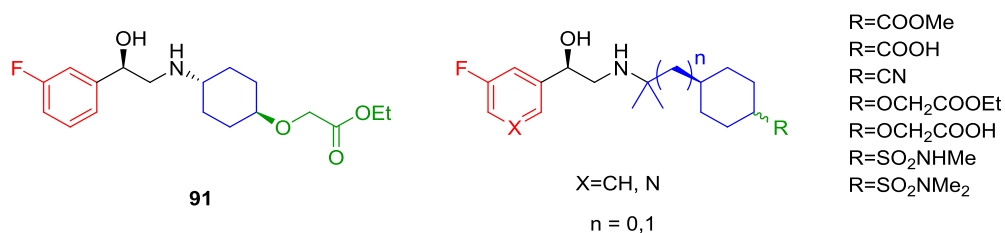
1.30. att. Sulfoņilhlorīda 86 reakcija ar dimetilamīnu

## 2. REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS

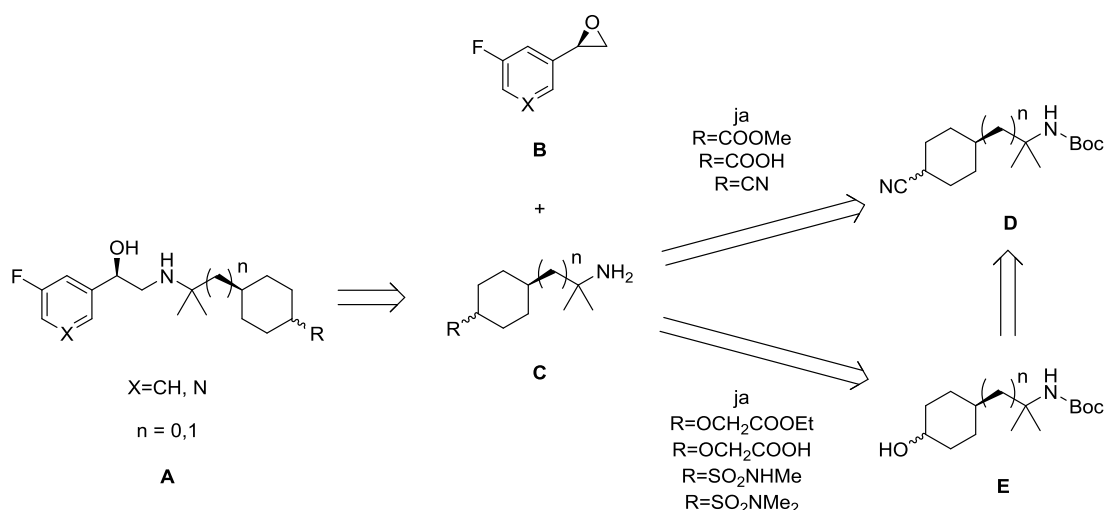
Kā apskatīts literatūrā – apvienojot  $\beta_2$  un  $\beta_3$  receptoru agonistu īpašības, būtu iespējams iegūt ligandus, kas, iedarbojoties uz šiem receptoriem, veicinātu glikozes uzņemšanu šūnā.

Darba mērķis ir iegūt  $\beta$ -aminospirtu atvasinājumus, kas būtu jaukti  $\beta_2$  un  $\beta_3$  receptoru agonisti, pie tam, attiecībā uz  $\beta_2$  receptoru, tie pēc iespējas vairāk veicinātu glikozes uzņemšanu šūnā, bet minimāli veicinātu cAMP veidošanos šūnā, izvairoties no blaknēm, kas saistītas ar paaugstinātu cAMP veidošanos.

Lai šo mērķi sasniegtu, molekulas kreisajā pusē tika nolemts saglabāt 3-fluorfenolu vai 3-fluorpiridīnu, kā tas ir savienojumā ATR-258 **21**, kas izrādījis labus rezultātus glikozes uzņemšanas veicināšanā. Molekulas centrā tiek saglabāta hirāla etanolamīna funkcija, kas atrodama visu  $\beta_2$  un  $\beta_3$  receptoru agonistu struktūrās. Mērķa savienojumu labajā pusē plānots imitēt dažādus  $\beta_3$  receptoru agonistus, ievietojot cikloheksāna tiltiņu, kura galā ir hidrofilis aizvietotājs. Savienojumos cikloheksāns ar aminospirta slāpekļa atomu savienots ar dažāda garuma oglekļa ķēdēm, pie tam, amīna alfa pozīcijā plānots ievadīt divas metilgrupas, lai mazinātu savienojumu metabolisko nestabilitāti. Cikloheksāns kā vienojošs elements izvēlēts, jo tam ir augstāka lipofilitāte. Cikloheksānam iespējamās vairākas konformācijas, kas, iespējams, ļautu ligandam labāk saistīties ar receptora aktīvo centru. Visbeidzot, hidrofilie aizvietotāji pie cikloheksāna ir karbonskābes un to bioizostēri, lai veicinātu savienojuma afinitāti attiecībā uz  $\beta_3$  receptoriem. Lai noteiktu, cik liela nozīme  $\beta_3$  receptoros ir molekulas labajā pusē atrodamajam aromātiskajam gredzenam, tiks sintezēts arī savienojums **91**, lai salīdzinātu to ar amibegronu (**13**) (2.1. attēls).



2.1. att. Mērķa savienojumu uzbūve

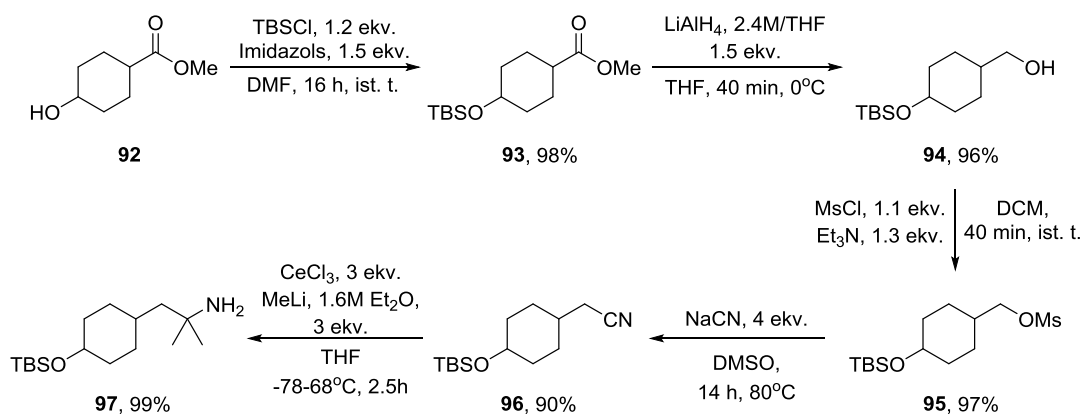


## 2.2. att. Retrosintētiskā analīze

$\beta$ -Aminospirtus **A** iegūst epoksīdu **B** aminolīzes reakcijā ar dažādiem amīniem **C**. Spirts **E** ir ērti izmantojams kā starpsavienojums amīnu **C** ieguvei. Piemēram, glikolskābes fragmentu saturošus savienojumus ( $R = \text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{OCH}_2\text{COOMe}$ ) var iegūt spirta **E** alkilēšanas reakcijā. Savienojumus **E** var pārvērst par sulfonamīdus saturošiem amīniem ( $R = \text{SO}_2\text{NMe}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHMe}$ ) 4 stadijās, kā arī par nitriliem **D**, kas, savukārt, kalpo kā karbonskābju atvasinājumu ( $R = \text{COOH}$ ,  $\text{COOMe}$ ) prekursori (2.2. attēls).

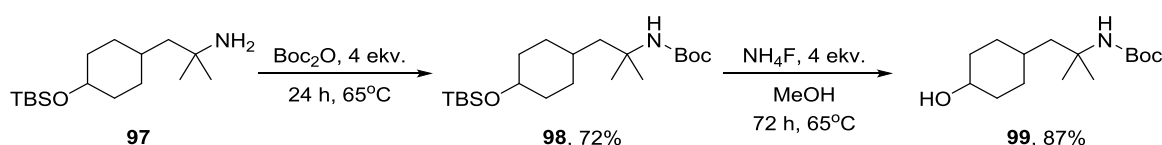
### 2.1 4-Hidroksicikloheksil- amīnu ieguve

Lai iegūtu spirtu **E** (kur  $n=1$ ), kā izejviela tiek lietots komerciāli pieejamais metil-4-hidroksicikloheksān-1-karboksilāts (**92**). Sākumā spirta grupa tiek aizsargāta ar TBS grupu, izmantojot TBSCl un imidazolu. Aizsargātais produkts **93** tālāk tiek reducēts ar  $\text{LiAlH}_4$ , lai iegūtu spirtu **94**, kurš tiek pārvērsts par mezilātu **95**. Tālāk,  $\text{S}_{\text{N}}2$  reakcijā ar NaCN, veidojas nitrils **96**. Visas šīs reakcijas norit ar augstiem iznākumiem, kā arī nav nepieciešama iegūto produktu hromatogrāfiska attīrīšana. Iegūtais nitrils **96** tiek pārvērsts par  $\alpha$ -pozīcijā dimetilētu amīnu **97**, izmantojot literatūrā zināmo dialkilēšanas metodi ar organocērija reaģentu  $\text{MeCeCl}_2$ . Tas tiek ģenerēts no bezūdens  $\text{CeCl}_3$ , to kompleksējot ar THF istabas temperatūrā, un tad tiek pievienots MeLi  $-78^\circ\text{C}$  temperatūrā. Pie iegūtā  $\text{MeCeCl}_2$  tiek pievienots nitrils **96** un tiek iegūts amīns **97** ar 99% iznākumu (2.3. attēls).<sup>30, 42</sup>



### 2.3. att. Amīna **97** ieguve

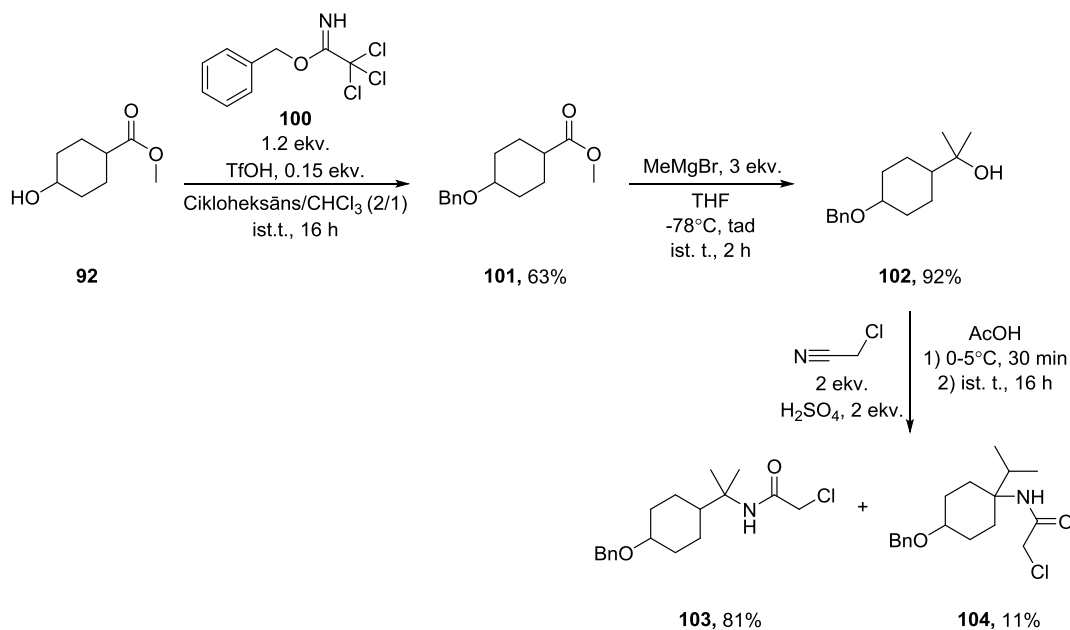
Amīns **97** tālāk tiek aizsargāts ar Boc- aizsarggrupu, reakcijā izmantojot Boc<sub>2</sub>O (4 ekv.) gan kā reaģentu, gan šķīdinātāju, iegūstot aizsargātu amīnu **98** ar vidēji augstu iznākumu. Aizsargātajam amīnam **98** pēc tam tiek šķelta TBS aizsarggrupa, izmantojot NH<sub>4</sub>F šķīdumu metanolā, reakciju veicot 65°C temperatūrā. Reakcija sasniedz pilnu izejvielu konversiju tikai 72 h laikā, pie tam tika novērots, ka ievērojami ātrāk notiek *cis*- izomēra konversija. (2.4. attēls).



### 2.4. att. Spirta **99** ieguve

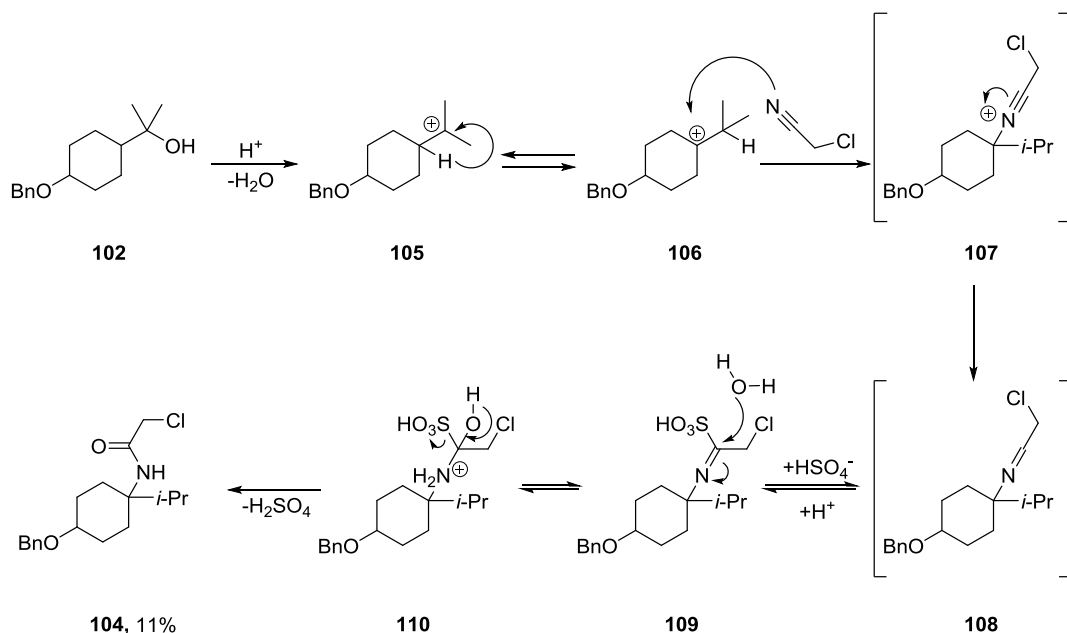
Lai iegūtu spirtu **E** (kur n=0), sākumā metil-4-hidroksicikloheksān-1-karboksilāts (**92**) tiek aizsargāts ar benzilgrupu, kas ir noturīga Ritera reakcijas un tam sekojošās hloaracetilgrupas šķelšanas reakcijas apstākļos. Benzilēteris **101** tiek iegūts skābes katalizētā reakcijā starp spirtu **92** un benziltrihiolacetimidātu **100**, kurā trihiolacetimidāta grupa kalpo kā aizejošā grupa.<sup>43</sup> Kā skābe reakcijā tiek izmantota TfOH, kas sākumā protonē trihiolacetimidāta **100** slāpekļa atomu, kā rezultātā tiek iegūts katjons, kas ir ļoti elektrofilis un stājas reakcijā ar spirtiem, kā rezultātā veidojas benzilēteris **101** un trihiolacetamīds, kā arī tiek atbrīvots protons, tāpēc TfOH ir nepieciešams tikai katalītiskā daudzumā.<sup>44</sup> Pats benziltrihiolacetimidāts **100** tiek iegūts benzilspirta reakcijā ar trihiolacetoniitrilu un DBU kā bāzi katalītiskā daudzumā, reakciju veicot heksānā.<sup>45</sup> Mēģinot benzilēteri **101** iegūt, reakciju veicot ar benzilbromīdu un NaH, produkts **101** tika iegūts tikai ar 26% iznākumu, bet reakciju veicot ar benziltrihiolacetimidātu, benzilēteris **101** tiek iegūts ar 63% iznākumu. Tālāk metilesteris **101** reakcijā ar metilmagnija bromīdu tiek pārvērsts par spirtu **102**. Iegūtais spirts **102** tiek pārveidots par alkilkarboksamīdu **103**, izmantojot Ritera reakciju. Spirts **102** sākumā

reagē ar sērskābi, veidojot karbkatjonu, kam pēc tam reakcijā ar hloracetnitrilu tiek iegūts *N*-alkilkarboksamīds **103** ar augstu iznākumu (2.5. attēls).



### 2.5. att. Amīda **103** ieguve

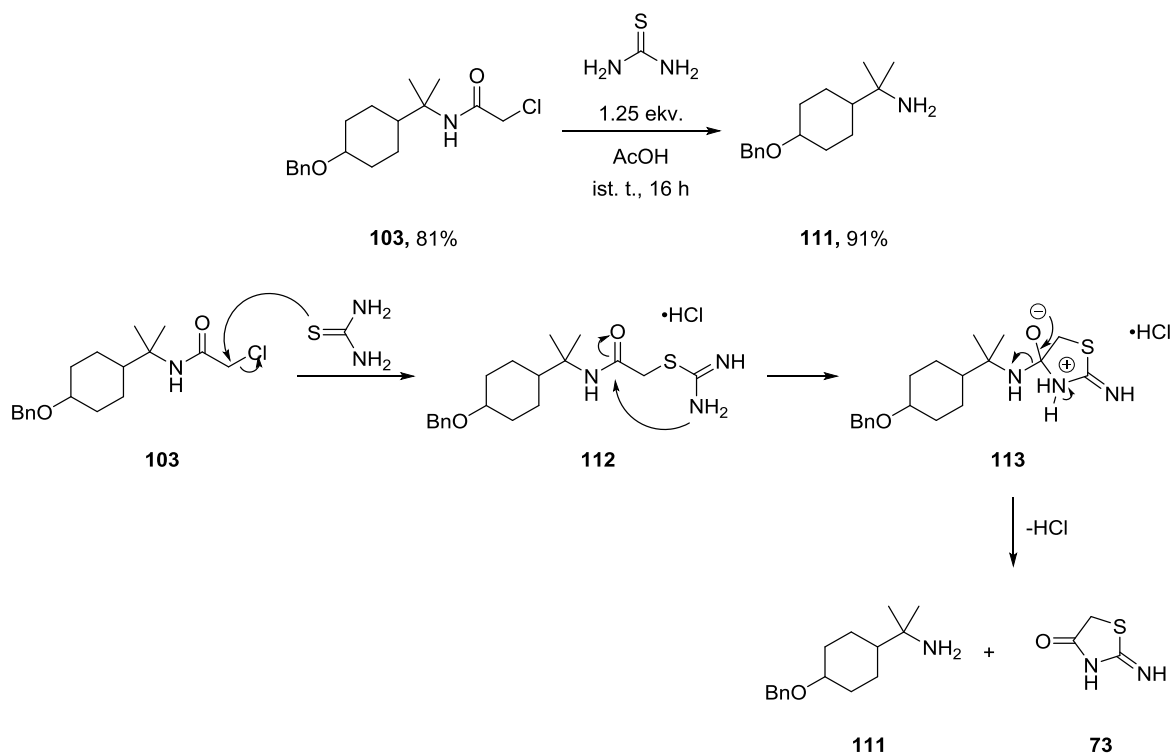
Tā kā reakcijā notiek caur karbkatjona veidošanos, tad reakcijā tiek novērota arī Vāgnera-Mērveina pārgrupēšanās blakusprodukta **104** veidošanās 8% apmērā (2.6. attēls).<sup>34</sup>



### 2.6. att. Vāgnera-Mērveina pārgrupēšanās blakusprodukta **104** veidošanās mehānisms

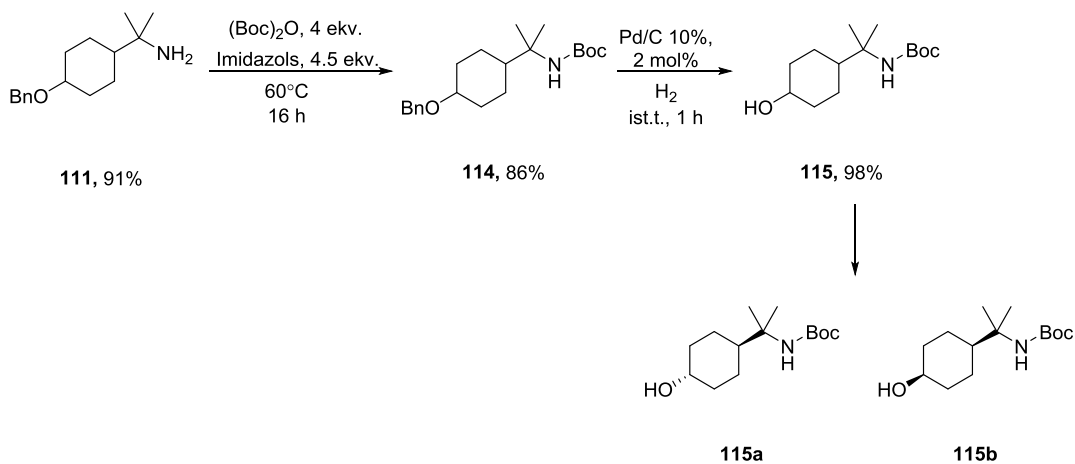
Iegūtā *N*-alkilkarboksamīda **103** reakcijā ar tiourīnvielu 80°C temperatūrā notiek hloracetilgrupas šķelšanās, kuras laikā izveidojas *S*-aizvietots tioformamidīna hidrohlorīds **112**, un iekšmolekulāras amidinolīzes rezultātā veidojas amīns **111** (2.6. attēls). Reakcijā

veidojas pseidotiohidantoīns **73**, no kura viegli atbrīvojies, jo tas izkristalizējas no reakcijas maisījuma, to atdzesējot (2.7. attēls).



### 2.7. att. Hloracetilgrupas šķelšana

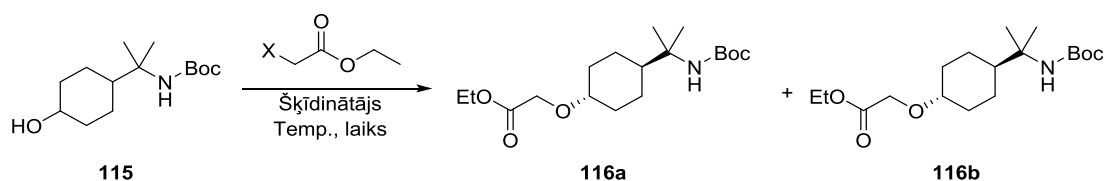
Trešējais amīns **111** tiek aizsargāts ar Boc- grupu. Pēc tam tiek veikta benzilgrupas šķelšana reducējošos apstākļos, izmantojot 10% Pd/C, reakciju veicot H<sub>2</sub> virspiedienā. *Cis*- un *trans*- izomēri tiek atdalīti hromatogrāfiski (2.8. attēls).



### 2.8. att. Spirta **115** ieguve

## 2.2 Glikolskābes fragmentu saturošu atvasinājumu ieguve

Tā kā ļoti daudzi literatūrā zināmi  $\beta_3$  receptoru agonisti satur glikolskābes fragmentu, piemēram, amibegrons (**13**), GS-332 **14**, un BRL-37344 **15**, tika nolemts sintezēt savienojumus **116a-b**, alkilējot spirtu **115** un pēc tam veicot -Boc grupas šķelšanu. Vienkāršākais veids, kā veikt šādu alkilēšanu, ir izmantot  $\alpha$ -bromacetātu un piemērotu bāzi (2.9. attēls). Sākotnēji spirta **115** (*cis*-/*trans*- maisījuma) alkilēšana tiek veikta ar etilbromoacetātu (5. tabula). Reakciju veicot istabas temperatūrā gan ar NaH, gan Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kā bāzēm tiek novērota ļoti zema izejvielas konversija (5. tabula, 1.,2. n.p.k.). Reakciju veicot ar Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 60°C temperatūrā ar periodisku, atkārtotu reaģentu pievienošanu, 80% konversija tiek sasniegta 36 h laikā, taču reakcijā līdzās produktam tiek novērota arī daudzu blakusproduktu veidošanās (5. tabula, 3. n.p.k.), produkts no reakcijas maisījuma izdalīts netika. Tā kā reakciju ar etilbromoacetātu nebija iespējams veikt ar pilnu konversiju, tā bija lēna un tika novērota vairāku neidentificētu blakusproduktu veidošanās, tad tika nolemts reakciju veikt ar etildiazoacetātu un rodīja acetāta dimēru kā katalizatoru. Šādos apstākļos tika iegūta pilna spirta **115** konversija vien 15 minūšu laikā, iegūstot produktu **116**. Diastereomēri tiek atdalīti hromatogrāfiski, iegūstot *trans*- savienojumu **116a** ar 42% iznākumu un *cis*- produktu **116b** ar 31% iznākumu (5. tabula, 4. n.p.k.).



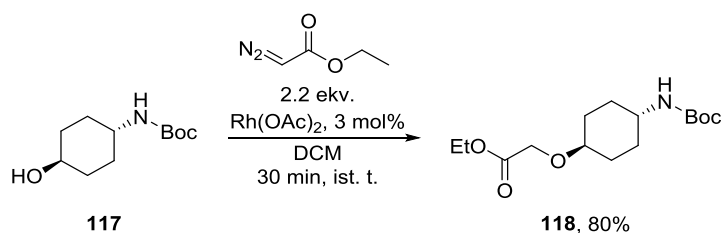
### 2.9. att. Spirta **115** alkilēšana

5. tabula

#### Spirta **115** alkilēšana

N.p.k.	Reaģenti	Šķīd.	Temp., (C°)	Laiks, (h)	AiŠH 115 konversija (%)	Iznākums (%)
1.	X=Br (1.2 ekv.), NaH (1.5 ekv.)	DMF	20	16	<40%	-
2.	X=Br (1.2 ekv.), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 ekv.)	DMF	20	16	<40%	-
3.	X=Br (6 ekv.), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (6 ekv.)	DMSO	60	36	80%	-
4.	X=N <sub>2</sub> (3 ekv.), Rh(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%)	DCM	20	0.5	100%	<b>116a</b> , 42% <b>116b</b> , 31%

Izmantojot  $\text{Rh}(\text{OAc})_2$  un diazoetilacetātu, tika alkilēts arī *trans*-4-Boc-aminocikloheksanols, iegūstot produktu **118** ar augstu iznākumu (2.10. attēls).

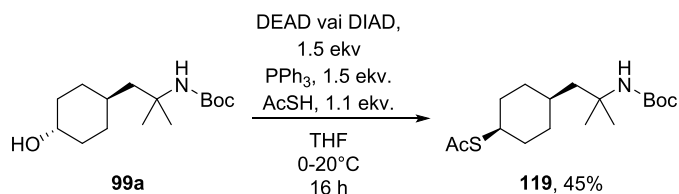


### 2.10. att. Spirta **117** alkilēšana

### 2.3 Sulfonamīdu sintēze

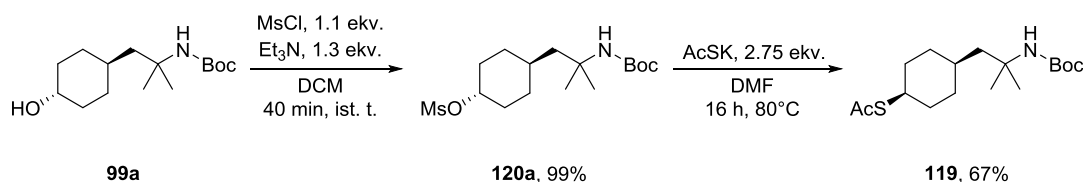
Kā viens no plašāk lietotajiem reaģentiem tiogrupas ievadīšanai tiek izmantota tioetiķskābe. Ņemot vērā sēra izcilās nukleofilās īpašības, nolēmām salīdzināt Micunobu reakciju un  $\text{S}_{\text{N}}2$  reakciju efektivitāti savienojuma **119** ieguvē.

Tioacetāta **119** sintēze tika veikta ar *trans*-spirtu **99a**, izmantojot Micunobu reakcijas apstākļus, un DEAD kā aktivācijas reaģentu. Šajā gadījumā tioacetāts **119** tika iegūts ar 45% iznākumu. Tāpat Micunobu reakcija tika veikta, kā aktivācijas reaģentu izmantojot DIAD, un tioacetāts **119** atkal tiek iegūts ar 45% iznākumu (2.11. attēls).



### 2.11. att. Tioacetāta **119** ieguve

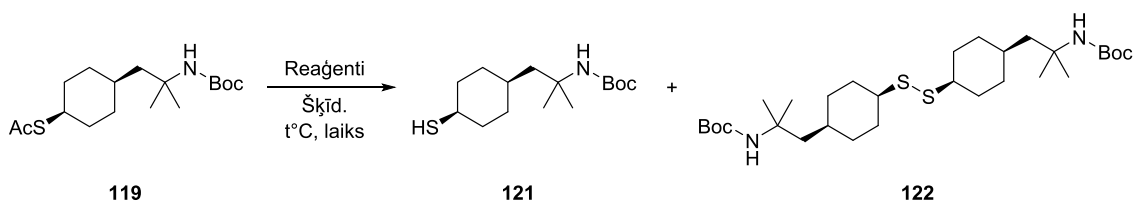
Lai pārbaudītu  $\text{S}_{\text{N}}2$  reakcijas efektivitāti, spirts **99a** tiek pārveidots par mezilātu **120a**, to papildus neattīrot, iegūto mezilātu šķīdinot DMF, tam pievienojot kālija tioacetātu (2.75 ekv.) un maisot 80°C temperatūrā 16 h. Šādos apstākļos tioacetāts **119** tiek iegūts ar 67% iznākumu. Reakcijā veidojas arī E2 reakcijas blakusprodukts **113** ar 20% iznākumu. Līdz ar to var secināt, ka, salīdzinājumā ar Micunobu reakciju,  $\text{S}_{\text{N}}2$  reakcija ir piemērotāka tioacetāta **119** ieguvei (2.12. attēls).



### 2.12. att. Tioacetilgrupas šķelšana

Tioacetātam **119** tika veikta acetilgrupas šķelšana bāziskos apstākļos, lai iegūtu tiolu **121** (2.13. attēls). Sākotnēji tika izvēlēts acetil- grupas šķelšanu veikt, izmantojot nātrija

metoksīdu vai nātrija metāntiolātu, reakciju veicot istabas temperatūrā.<sup>46</sup> Šādos apstākļos netika novērota produkta **121** veidošanās, bet kā reakcijas pamatprodukts tika novērots disulfīds **122** (6. tabula, 1., 2. n.p.k.). Lai izvairītos no disulfīda **122** veidošanās, reakcija tika veikta, izmantojot pirolidīnu kā bāzi. Šajā gadījumā tika novērota produkta **121** veidošanās, bet tika novērots, ka izejvielas **119** un produkta **121** iznākšanas laiki AIŠH un  $R_f$  plānslāņa hromatogrāfijā ir identiski, līdz ar to par izejvielas konversiju varēja spriest tikai ļoti aptuveni. Šajos apstākļos tika novērota arī disulfīda veidošanās 16% apmērā, kas bija ievērojami mazāk, nekā reakciju veicot ar nātrija metoksīdu vai metāntiolātu (6. tabula, 3. n.p.k.). Reakciju veicot ar hidrazīna hidrātu un AcOH, jau 10 min laikā tika novērota pilna izejvielas **119** konversija, veidojot produktu **121** kā pamatproduktu, taču neizdevās pilnībā izvairīties no dimerizēšanās reakcijas (6. tabula, 4. n.p.k.). Atstājot šo reakcijas maisījumu saldētavā, 16 h laikā lielākā daļa tiola bija dimerizējusies. Pēc šiem novērojumiem varēja secināt, ka disulfīda **122** veidošanās bāziskos apstākļos notiek ļoti strauji, kas radīja bažas par tiola **121** izdalīšanas iespējām.



2.13. att. Tioacetilgrupas šķelšana

6. tabula

#### Tiolu ieguve no tioacetātiem

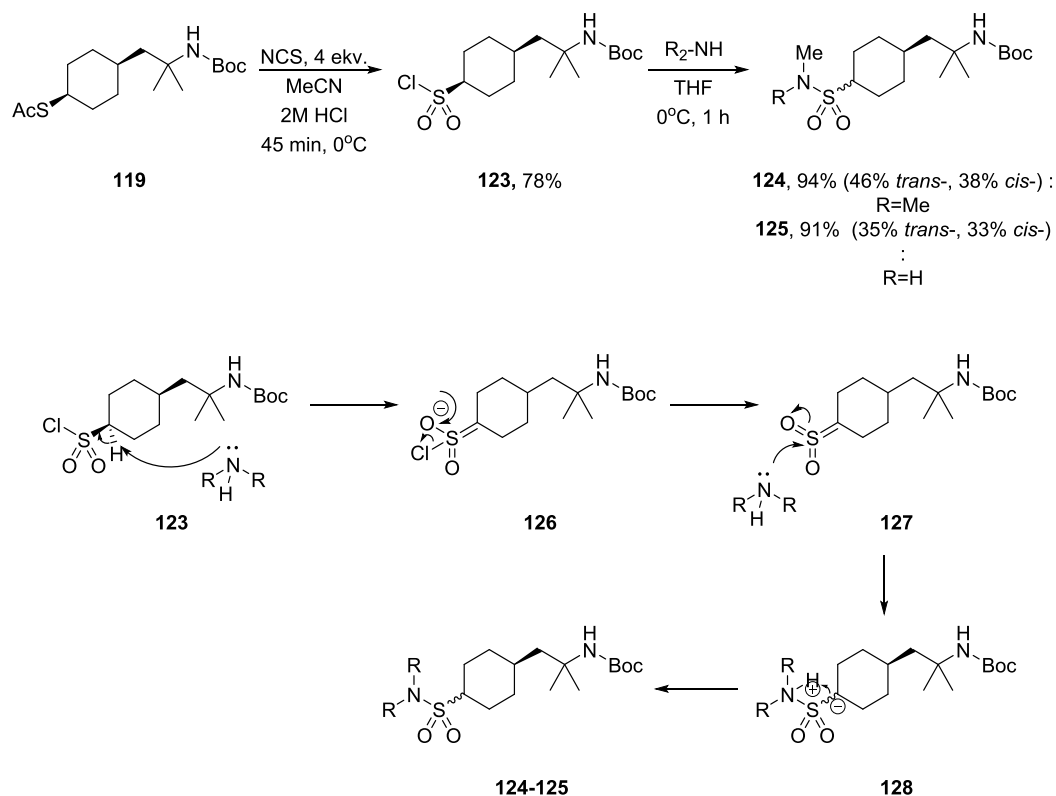
N.p.k.	Reaģenti	Šķīd.	Laiks (min),	Temp (C°)	AIŠH iznākums 121, %	AIŠH iznākums 122, %
1.	NaOMe, 1.5 ekv.	MeOH	30	20	0	50
2.	NaSMe, 1 ekv.	MeOH	30	20	0	49
3.	Pirolidīns, 2 ekv.	MeCN	70	20	<50%	16
4.	H <sub>2</sub> N <sub>2</sub> *H <sub>2</sub> O, 2 ekv. AcOH, 2 ekv.	DMF	10	0	58	23

\*AIŠH iznākumi noteikti aptuveni, salīdzinot maisījumā esoši savienojumu laukumu % attiecību, bez iekšējā standarta palīdzības.

Tāpēc tika nolemts veikt sulfonilhlorīda sintēzi tieši no tioacetāta **119**. Šim nolūkam tika izvēlēta literatūrā apskatītā oksihalogenēšanas metode, kurā ar 3 ekv. NCS un 2N HCl ūdens šķīdumu acetonitrilā tioacetātus var pārvērst par sulfonilhlorīdiem. Izmantojot šo literatūras metodi, tioacetāts **119** sekmīgi tika pārvērst par sulfonilhlorīdu **123** ar augstu

iznākumu (2.14. attēls). Šī metode izrādījās daudz ērtāka, jo pilnībā tiek novērsta tiola dimerizēšanās.

Tālāk no iegūtā sulfonilhlorīda **123** tika veikta sulfonamīdu **124-125** sintēze, izmantojot metilamīnu un dimetilamīnu. Tā kā šajā gadījumā savienojumā **123** sulfonilhlorīda grupas  $\alpha$ -pozīcijā ir ūdeņradis, kas var eliminēties bāzes klātbūtnē, tad nukleofilā pievienošanās sulfonilhlorīdam **123** noris caur sulfēna **127** veidošanās un sulfonamīdi tiek iegūti kā to *cis*-/*trans*- maisījums attiecībā 1:1. Diastereomēri tika atdalīti ar hromatogrāfijas palīdzību (2.14. attēls).



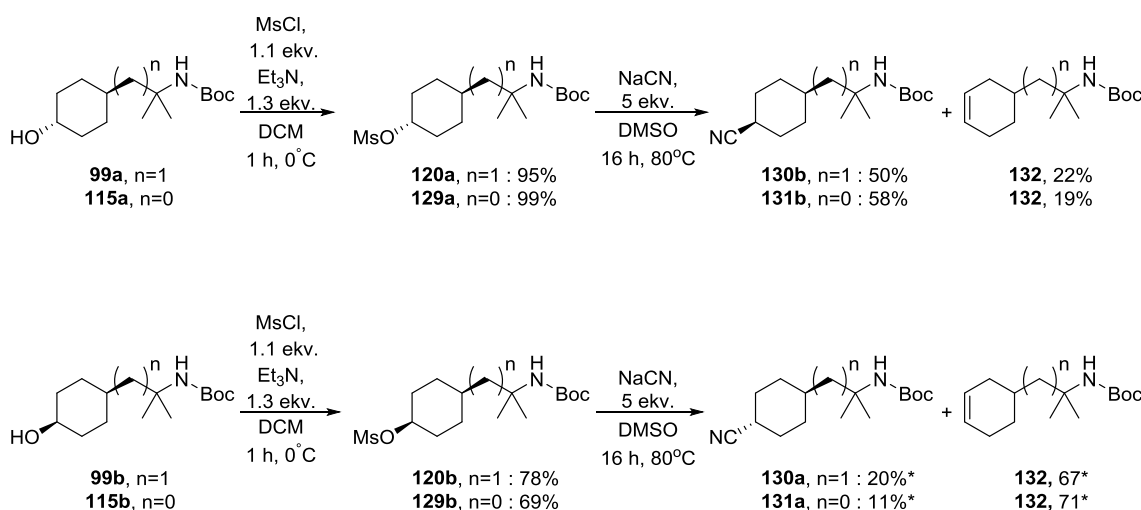
#### 2.14. att. Sulfonamīdu **124-125** sintēze un epimerizācija

### 2.4 4-Ciānocikloheksil- amīnu ieguve

Nitrili **D**, kā apskatīts retrosintētiskajā analīzē (2.2. attēls), ir svarīgs starpprodukts vairāku gala produktu ieguvē. Sākotnēji tika nolemts nitrilus **130a-b** un **131a-b** iegūt  $S_N2$  reakcijā no mezilātiem **120a-b** un **129a-b**. Vispirms spirti **99a-b** un **115a-b** tiek pārveidoti par to mezilātiem **120a-b** un **129a-b**. *Trans*- mezilātu **120a** un **129a** reakcijā ar nātrija cianīdu tiek iegūti *cis*- nitrili **130b** un **131b** ar 58% un 50% iznākumu, kā arī reakcijā tiek novērota  $E2$  blakusprodukta **132** veidošanās ar 22% un 19% iznākumiem (2.15. attēls).

Veicot reakcijas līdzīgā veidā, lai iegūtu *trans*- nitrilus **130a** un **131a** no mezilātiem **120b** un **129b**, tika novērots, ka reakcijā galvenokārt veidojās eliminēšanās reakcijas produkts **132**. Mezilāta **120b** gadījumā AEŠH tika novērots, ka vēlamais produkts sastāda 20% no

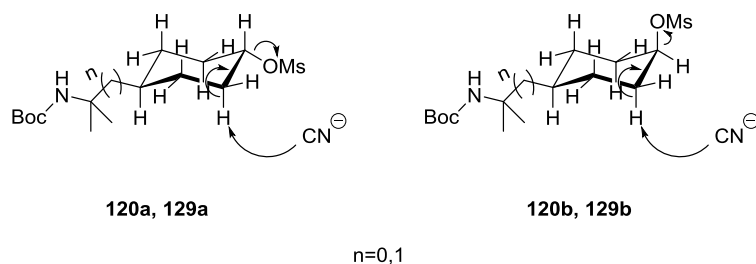
reakcijas maisījuma, bet E2 blakusprodukts **132** – 67%. Mezilāta **119b** gadījumā vajadzīgais nitrils veidoja tikai 11% no reakcijas produktu maisījuma, bet eliminēšanās produkts **132** – 71% (2.15. attēls).



\*iznākumi noteikti ar AEŠH attiecino savienojuma signāla integrēto vērtību pret visu signālu summāro integrēto vērtību

### 2.15. att. Nitrilu ieguve $S_N2$ reakcijā ar NaCN

Skaidrojums attīstītajiem rezultātiem *trans*- un *cis*- aizvietotu cikloheksilmezilātā **120** un **129**  $S_N2$  reakcijās saistīts ar stabilāko cikloheksāna konformēru veidošanos. Boc-aminoalkilķēde kā lielākais aizvietotājs stabilākajā konformācijā atrodas ekvatoriālā pozīcijā, līdz ar to *trans*- mezilātos **120a** un **128a** -OMs grupa atrodas ekvatoriālā pozīcijā, bet *cis*-mezilātos **120b** un **129b** aizejošā grupa izvietojas aksiāli. *Trans*- mezilātu **120a** un **128a** gadījumā aizejošajai grupai antiperiplanārs izvietojums pret ūdeņradi, kas var eliminēties bāzes klātbūtnē, ir daudz mazāk iespējams nekā *cis*- diastereomēriem **120b** un **128b** (2.16. attēls).

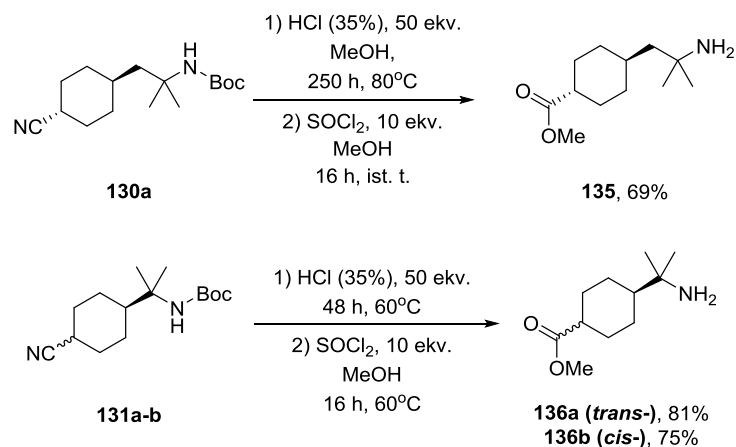


### 2.16. att. *Cis*-/*trans*- cikloheksilmezilātu stabilākie konformēri un to reakcija ar NaCN

Salīdzinot  $S_N2$  reakcijas ar *trans*- aizvietotiem cikloheksāniem **95a**, kurās izmantots NaCN un AcSK, var novērot, ka tioacetāta gadījumā E2 reakcijas produkta veidošanās ir ievērojami mazāka nekā NaCN gadījumā. To varētu skaidrot ar abu nukleofilu ievērojami atšķirīgajām  $pK_a$  vērtībām. Tioetiķskābe ir stipra skābe ar  $pK_a$  3.4 (ūdenī), bet HCN ir salīdzinoši vāja skābe ar  $pK_a = 9.2$  (ūdenī), līdz ar to tioetiķskābes konjugētā bāze – tioacetāts

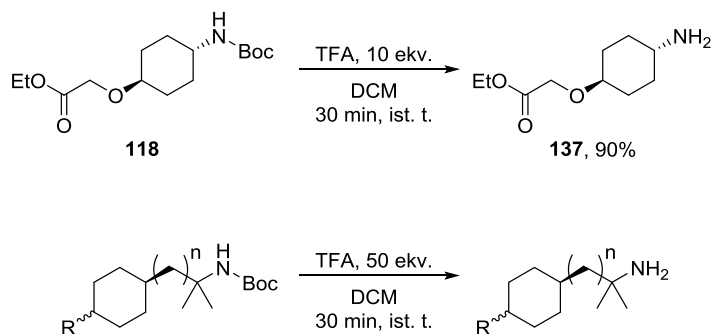






## 2.20. att. Nitrilu 130a un 131 skābā hidrolīze

–Boc aizsargātajiem amīniem **116a-b**, **118**, **124a-b**, **125a-b**, **131b** aizsarggrupas šķelšana tiek veikta ar TFA istabas temperatūrā, iegūstot amīnus **137-141** ar augstiem iznākumiem (2.21. attēls, 8. tabula).



## 2.21. att. Boc- grupas šķelšana

8. tabula

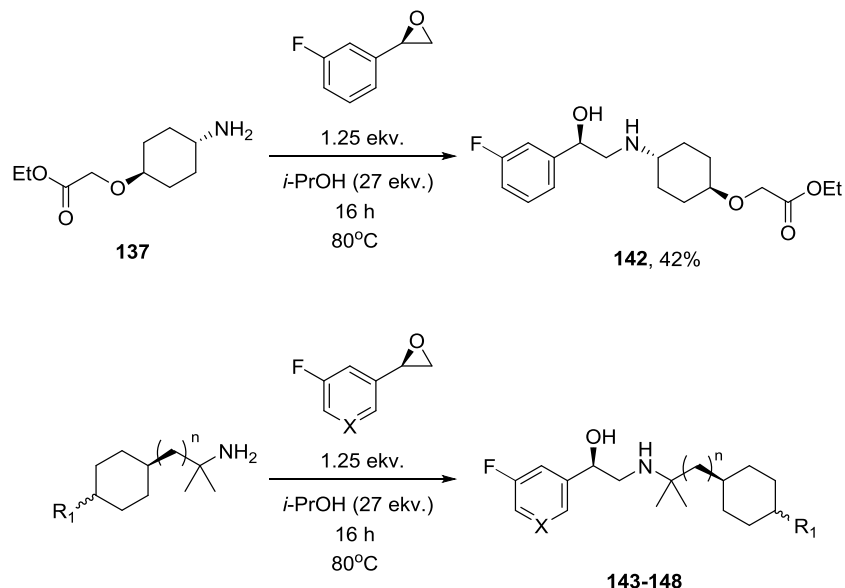
### Boc- grupas šķelšana

N.p.k	Substr.	R=	n=	Cis-/Trans-	Prod. nr.	Iznākums, %
1.	<b>131b</b>	CN	1	<i>Cis-</i>	<b>138</b>	69
2.	<b>116a</b>	OCH <sub>2</sub> COOEt	0	<i>Trans-</i>	<b>139a</b>	92
3.	<b>116b</b>	OCH <sub>2</sub> COOEt	0	<i>Cis-</i>	<b>139b</b>	82
4.	<b>124a</b>	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	1	<i>Trans-</i>	<b>140a</b>	95
5.	<b>124b</b>	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	1	<i>Cis-</i>	<b>140b</b>	94
6.	<b>125a</b>	SO <sub>2</sub> NHMe	1	<i>Trans-</i>	<b>141a</b>	98
7.	<b>125b</b>	SO <sub>2</sub> NHMe	1	<i>Cis-</i>	<b>141b</b>	98

## 2.6 Epoksīdu aminolīze

No amīniem tālāk tiek iegūti β-aminospirti **142-148** epoksīdu aminolīzes reakcijā (2.22. attēls). Reakcija tiek veikta ar 1.2 ekv. oksirāna, nelielā *i*-PrOH daudzumā (27 ekv.) 16 h 80°C temperatūrā. Aminolīzes produkti **142-148** tiek izdalīti ar viduvējiem iznākumiem (29-

63%) (9. tabula). Reakcijā parasti netiek novērota pilna amīna konversija, kas saistīts ar to, ka reakcijas produkts var tālāk reaģēt ar vēl vienu oksirāna molekulu, kas dod otreizējās atvēršanas produktus. Taču aminolīze notiek ar augstu reģioselektivitāti, ko nodrošina stēriskie traucējumi, kurus rada amīnam blakus esošās metilgrupas, līdz ar to reakcijas maisījumā netiek novērota pirmējo spirtu veidošanās.



## 2.22. att. Epoksīdu aminolīze

9. tabula

### Epoksīdu aminolīze

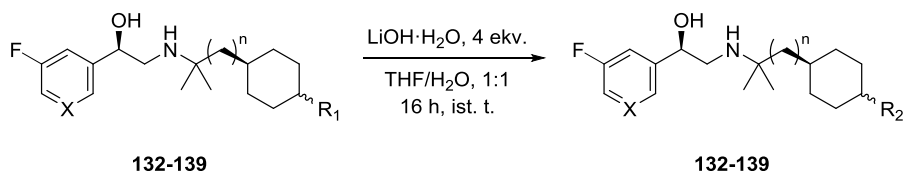
N.p.k.	Izejv. nr.	n=	X=	<i>Cis-/trans-</i>	R=	Prod. nr.	Iznākums, %
1.	<b>138</b>	0	CH	<i>Cis-</i>	CN	<b>143</b>	32
2.	<b>135</b>	1	CH	<i>Trans-</i>	COOMe	<b>144a</b>	63
3.	<b>135</b>	1	N	<i>Trans-</i>		<b>144b</b>	45
4.	<b>136a</b>	0	CH	<i>Trans-</i>		<b>145a</b>	63
5.	<b>136a</b>	0	N	<i>Trans-</i>		<b>145b</b>	45
6.	<b>136b</b>	0	CH	<i>Cis-</i>		<b>145c</b>	54
7.	<b>139a</b>	0	CH	<i>Trans-</i>		OCH <sub>2</sub> COOEt	<b>146a</b>
8.	<b>139a</b>	0	N	<i>Trans-</i>	<b>146b</b>		46
9.	<b>139b</b>	0	CH	<i>Cis-</i>	<b>146c</b>		34
10.	<b>140a</b>	1	CH	<i>Trans-</i>	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	<b>147a</b>	38*
11.	<b>140a</b>	1	N	<i>Trans-</i>		<b>147b</b>	29*
12.	<b>140b</b>	1	CH	<i>Cis-</i>		<b>147c</b>	46*
13.	<b>140b</b>	1	N	<i>Cis-</i>		<b>147d</b>	32*

14.	<b>141a</b>	1	CH	<i>Trans</i> -	SO <sub>2</sub> NHMe	<b>148a</b>	42*
15.	<b>141a</b>	1	N	<i>Trans</i> -		<b>148b</b>	42*
16.	<b>141b</b>	1	CH	<i>Cis</i> -		<b>148c</b>	47*
17.	<b>141b</b>	1	N	<i>Cis</i> -		<b>148d</b>	43*

\*Sulfonamīdus saturošie savienojumi tika iegūti kā to HCl sāļi.

## 2.7 Karbonskābju esteru hidrolīze

Visbeidzot iegūto  $\beta$ -aminospirtu karbonskābju esteri **133-135** tiek hidrolizēti par to attiecīgajām karbonskābēm reakciju veicot ar LiOH·H<sub>2</sub>O, THF/H<sub>2</sub>O (1:1) maisījumā, istabas temperatūrā (2.23. attēls). Iegūtie produkti ir salīdzinoši polāri savienojumi, tāpēc tos vislabāk izdevās attīrīt, izmantojot apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfiju. Cikloheksilkarbonskābes 138-139 un glikolskābes atvasinājumi tiek iegūti ar vidēji labiem un labiem iznākumiem (36-97%) (10. tabula).



### 2.23. att. Karbonskābju esteru bāziskā hidrolīze

10. tabula

#### Karbonskābju esteru 149-151 bāziskā hidrolīze

N.p.k.	Substrāts	n=	X=	R <sub>1</sub> =	Cis- /trans-	Produkts	R <sub>2</sub> =	Iznākums
1.	<b>144a</b>	1	CH	COOMe	<i>Trans</i> -	<b>149a</b>	COOH	79%
2.	<b>144b</b>	1	N	COOMe	<i>Trans</i> -	<b>149b</b>	COOH	73%
3.	<b>145a</b>	0	CH	COOMe	<i>Trans</i> -	<b>150a</b>	COOH	86%
4.	<b>145b</b>	0	N	COOMe	<i>Trans</i> -	<b>150b</b>	COOH	53%
5.	<b>145c</b>	0	CH	COOMe	<i>Cis</i> -	<b>150c</b>	COOH	97%
6.	<b>146a</b>	0	CH	OCH <sub>2</sub> COOEt	<i>Trans</i> -	<b>151a</b>	OCH <sub>2</sub> COOH	87%
7.	<b>146b</b>	0	N	OCH <sub>2</sub> COOEt	<i>Trans</i> -	<b>151b</b>	OCH <sub>2</sub> COOH	36%
8.	<b>146c</b>	0	CH	OCH <sub>2</sub> COOEt	<i>Cis</i>	<b>151c</b>	OCH <sub>2</sub> COOH	97%

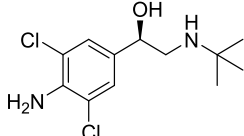
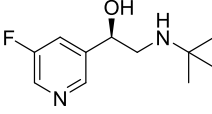
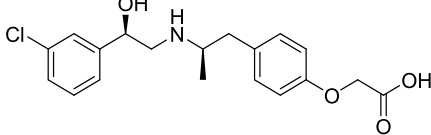
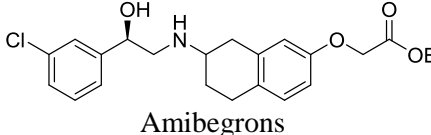
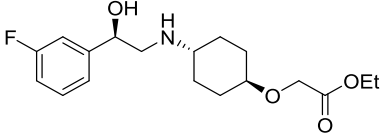
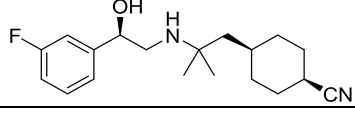
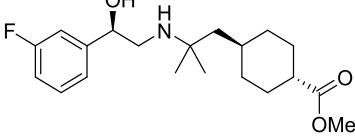
Reakcijas noris ar pilnu konversiju, kā arī netiek novērota blakusproduktu veidošanās reakcijā.

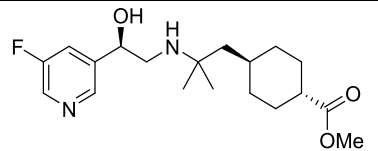
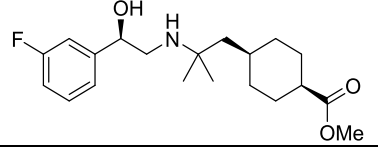
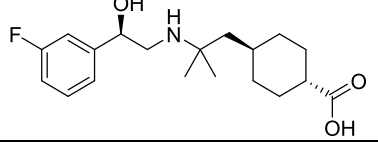
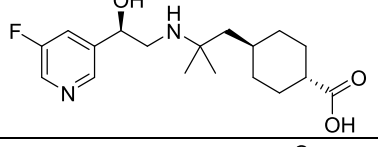
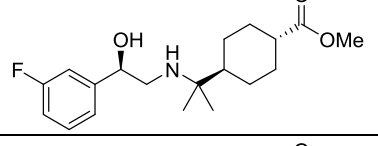
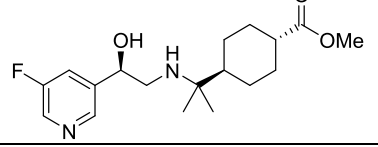
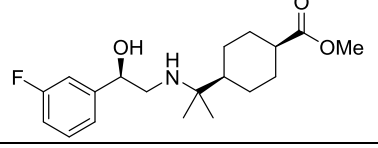
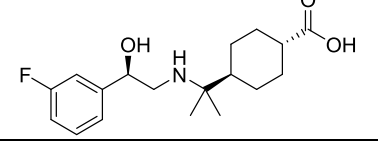
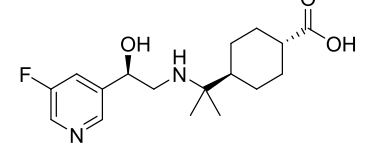
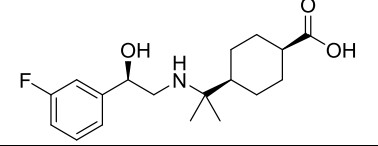
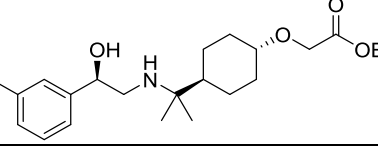
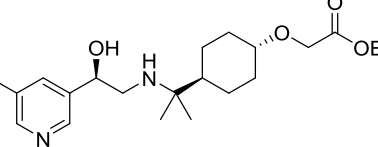
## 2.8 Savienojumu bioloģiskās aktivitātes

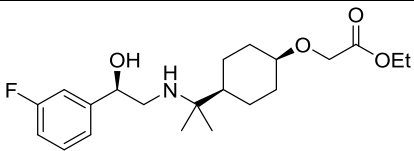
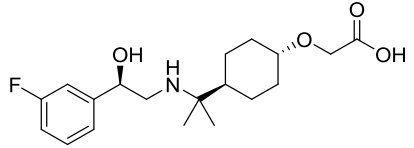
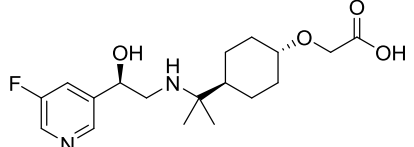
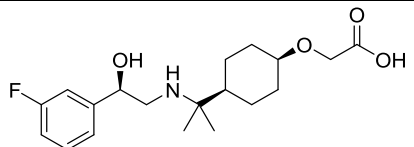
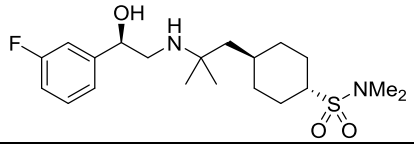
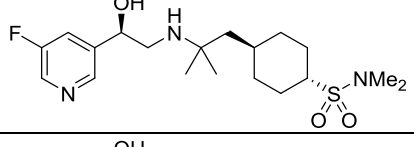
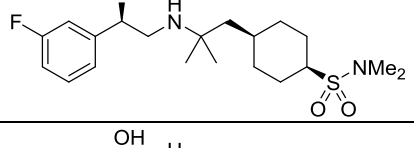
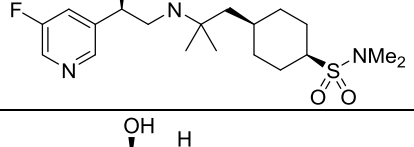
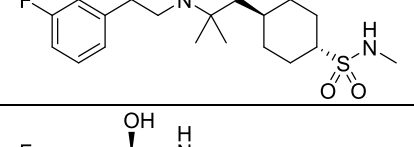
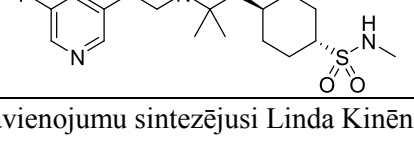
Iegūtajiem savienojumiem tika noteikta to ietekme uz glikozes uzņemšanu un cAMP veidošanos šūnā, iedarbojoties uz  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  un  $\beta_3$  receptoriem. Atsevišķu savienojumu gadījumā tika noteiktas to metaboliskās stabilitātes (11. tabula). Šie dati tika iegūti Stokholmas Universitātes Molekulāro biozinātņu departamentā, profesora Tūres Bengtsona vadītajā laboratorijā. Ietekme uz  $\beta_2$  receptoriem tiek pētīta *in vitro*, izmantojot žurku L6 šūnas. Tiek noteikti divi parametri – glikozes uzņemšana (GU) un cAMP veidošanās. Iegūtie skaitļi tiek attiecināti pret izoprenalīna (**3**) eksperimentālajiem datiem. Savienojumu  $\beta_3$  aktivitātes tiek noteiktas, izmantojot cilvēka un žurku CHO šūnas, kurās tiek noteikta liganda izraisītā cAMP veidošanās attiecībā pret izoprenalīna (**3**) izraisīto cAMP veidošanos (11. tabula).

11. tabula

Savienojumu bioloģiskās aktivitātes pret izoprenalīnu (**3**)

Sav. nr.	Savienojums	$\beta_2$ -GU (žurkas šūnas)	$\beta_2$ -cAMP (žurkas šūnas)	$\beta_3$ -cAMP (cilvēka šūnas)	$\beta_1$ -cAMP (cilvēka šūnas)	Metaboliskā stabilitāte ( $t_{1/2}$ , cilvēka šūnas) (min)
20	 Klenbuterols	1.06	0.91	0.75	0.09	395
21	 ATR-258	1.08	0.35	0.53	0.11	395
15	 BRL-37344	0.85	0.24	0.95	0.33	-
13	 Amibegrons	0.73	0.29	0.56	0.08	-
142	 -	0.5	-	-	-	-
143	 -	1.07	0.31	0.53	0.13	11.3
144a	 -	0.80	0.22	0.47	0.08	-

<b>144b</b>		0.65	0.14	0.39	0.11	-
<b>144c*</b>		0.88	0.05	-	-	-
<b>149a</b>		0.55	0.09	0.21	0.05	-
<b>149b</b>		0.12	0.02	0.09	0.05	-
<b>145a</b>		1.20	0.26	0.29	-	-
<b>145b</b>		1.25	0.2	0.16	-	14.5
<b>145c</b>		0.83	0.02	-	-	-
<b>150a</b>		0.49	0.02	0.64	0.13	-
<b>150b</b>		0.58	0.02	0.07	0.01	-
<b>150c</b>		0.48	0.02	-	-	-
<b>146a</b>		0.95	0.17	0.77	0.09	2.1
<b>146b</b>		0.79	0.14	0.57	0.139	-

<b>146c</b>		0.71	0.10	0.20	-	-
<b>151a</b>		0.72	0.02	0.12	0.01	-
<b>151b</b>		0.53	0.04	0.17	-	-
<b>151c</b>		0.55	0.03	0.07	-	-
<b>147a</b>		0.75	0.49	0.62	0.05	-
<b>147b</b>		0.86	0.35	0.44	0.04	-
<b>147c</b>		0.92	0.48	0.28	0.13	-
<b>147d</b>		1.03	0.54	0.08	0.14	-
<b>148a</b>		0.92	-	-	-	-
<b>148b</b>		0.67	-	-	-	-

\*savienojumu sintezējusi Linda Kinēna

Cikloheksāns nodrošina tiltiņa funkciju starp  $\beta$ -aminospirta daļu un dažādām polārajām grupām. Lai arī lielākā daļā jaukta tipa  $\beta_2$  un  $\beta_3$  receptoru agonistos šis linkeris ir aromātisks gredzens, šajā darbā iegūtie cikloheksānu saturošie savienojumi izrāda spēju gan iedarboties uz  $\beta_2$  un  $\beta_3$  receptoriem, kā arī veicināt glikozes uzņemšanu šūnā adrenerģiskas stimulācijas ceļā.

Glikozes uzņemšanu šūnā veicina savienojumi gan ar nitrila grupu, piemēram, savienojums **143**, (1.06 pret izoprenalīnu), gan karbonskābju esteri, piemēram, **144c** (0.88 pret izoprenalīnu), gan arī sulfonamīdi, piemēram, **147c** (0.92 pret izoprenalīnu).

Karbonskābju atvasinājumi izrāda daudz zemākas aktivitātes nekā to atbilstošie esteri, piemēram, esteris **145c** teju divas reizes labāk uzlabo glikozes uzņemšanu šūnā salīdzinājumā ar skābi **150**. Šī pati sakarība novērojama arī glikolskābes atvasinājumu **146a-c** un **151a-c** gadījumā.

*Cis*- un *trans*- izomērijai nav novērojama būtiska ietekme uz glikozes uzņemšanu. Piemēram, glikolskābes atvasinājumiem **146a** (0.95) un **146c** (0.71) atšķirība ir minimāla, un tas pats arī novērojams sulfonamīdu **147a** (0.75) un **147c** (0.92) gadījumā.

Salīdzinot fenilgrupu vai piridīnu saturošus savienojumus, piemēram, savienojumus **146a** (0.95) un **146b** (0.79) vai **147a** (0.75) un **147b** (0.86), būtiska atšķirība glikozes uzņemšanas veicināšanā novērota netiek. Līdzīgs novērojums tika veikts literatūrā apskatīto bifēnilbenzoscābes atvasinājumu gadījumā (1. tabula). Taču tā ir uzskatāma par priekšrocību, jo tālākos pētījumos ļautu uzlabot savienojumu biopieejamību, nezaudējot bioloģisko aktivitāti, kā tas novērots bifēnilbenzoscābes gadījumā.

Salīdzinot savienojumu ietekmi uz glikozes uzņemšanu atkarībā no oglekļa ķēdes garuma starp cikloheksānu un  $\beta$ -aminospirta funkciju, var novērot, ka atsevišķos gadījumos efektīvāki ir savienojumi, kur šī ķēde ir īsāka, piemēram, **144a** (0.80) un **145a** (1.20) vai **144b** (0.65) un **145b** (1.25) gadījumos. Bet salīdzinot savienojumus **144c** (0.88) un **145c** (0.83), būtiska atšķirība nav novērojama.

Viens no darba mērķiem bija iegūt savienojumus, kuri spētu veicināt glikozes uzņemšanu, pārāk neveicinot cAMP veidošanos šūnā. Karbonskābju un to esteru gadījumā nav novērojams, ka šie ligandi ļoti stimulētu cAMP veidošanos. Starp šiem savienojumiem augstāko cAMP veidošanos uzrādīja esteris **145a** ar vērtību 0.26 attiecībā pret izoprenalīnu. Taču sulfonamīdu gadījumā visiem savienojumiem šī vērtība paaugstināta, piemēram, savienojumā **147a** tā ir 0.49 pret izoprenalīnu.

Mēs vēlējamies iegūt ligandus, kuri spētu atkārtot ATR-258 **21** veicināto glikozes uzņemšanu, kā arī spētu veikt  $\beta_3$  adrenerģisko stimulāciju. Lai arī lielākā daļa savienojumu pēc uzbūves atgādina literatūrā zināmu  $\beta_3$  agonistu struktūru, tomēr darbā iegūtajiem

savienojumiem spēja iedarboties uz  $\beta_3$  receptoru ir daudz zemāka nekā  $\beta_3$  agonistam BRL-37344 **15**. Tikai savienojums **146c** izrādīja augstu cAMP veidošanos  $\beta_3$  stimulācijā (0.75 pret izoprenalīnu). Glikolskābes fragments bieži literatūrā izmantots  $\beta_3$  receptoru agonistos un arī šajā darbā novērojams, ka tas izteikti veicināja savienojumu  $\beta_3$  agonismu salīdzinājumā ar citiem savienojumiem.

Viena no iegūto savienojumu priekšrocībām ir zemā cAMP veidošanās  $\beta_1$  receptoru gadījumā, līdz ar to, attīstot šāda tipa savienojumus tālāk, samazinās iespēja, ka tie varētu izraisīt ar sirdsdarbību saistītas blaknes.

Trim no darbā iegūtajiem savienojumiem tika pētīta to metaboliskā stabilitāte – nitrilam **145**, esterim **145b** un glikolskābes atvasinājuma **146a**. Visiem šiem savienojumiem metaboliskā stabilitāte ir ļoti zema, ar augstāko rādītāju estera **145b** gadījumā ( $t_{1/2}=14.5$  min). Līdz ar to tālākajā darbībā būtu nepieciešams noskaidrot metaboliskās nestabilitātes iemeslus un iespējas tos novērst.

### 3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

#### 3.1 Vispārējās metodes

Sintēzēm, kurām bija nepieciešama sausa vide, traukus žāvēja žāvskapī 120 °C temperatūrā un atdzesēja argona plūsmā. Reakcijām inertā vide tika nodrošināta ar argona atmosfēru. Reāģenti un šķīdinātāji tika iegādāti no *Acros Organics*, *Sigma Aldrich (Merck)*, *Fluorochem*, *Strem Chemicals* un *Alfa Aesar* izplatītājiem un izmantoti bez papildus attīrīšanas.

Reakcijas gaita tika kontrolēta un vielu tīrība noteikta ar UEŠH-MS *Waters Acquity*, detektoru *Acquity UPLC PDA el*, datu apstrādes sistēmu *MassLynx*, apgrieztās fāzes kolonnu *Acquity UPLC® BEH C18*, 50×2,1 mm, 1,7 μm, ar kustīgo fāzi: acetonitrils ar 0,01 % trifluoretiķskābes šķīdumu ūdenī, eluenta sastāvam 6 minūšu laikā, mainoties no 10 % acetonitrila ūdens šķīduma līdz 95 % acetonitrila ūdens šķīduma, plūsmas ātrums 0,5 mL/min, UV absorbcija no 180 nm līdz 800 nm). Masspektrometrs *SQ Detector 2* ar elektroizsmidzināšanas jonizāciju un kvadrupola analizatoru. Hirālās AEŠH analīzes analīzes veiktas ar *Waters 2695* iekārtu. Detektēšanai izmantots divkanālu *UV/Vis 2489* detektors ar 210 nm un 254 nm viļņu garumiem. Diastereomēru sadalīšanai izmantotas *Daicel® ChiralPak IC, IG* un *IH* hirālā sorbenta kolonnas. Par kustīgo fāzi lietots izopropanols un heptāns.

Tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfija veikta ar stikla kolonnām vai *Armen Isolera One* iekārtu, izmantojot *Biotage® KP-Sil 10 g* un *25 g* kolonnas. Detektēšanai tika izmantota UV gaismas absorbcija pie 220, 254 un 264 nm. Apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfija tika veikta ar *Armen Spot Flash* iekārtu, izmantojot *Biotage® HP-Sphere C18 25 μm 10 g* un *30 g* kolonnas. Detektēšanai izmantoja UV gaismas absorbciju pie 230 nm un 210 nm.

AIMS analīze veikta ar *Waters Acquity UPLC H-Class* UEŠH, kas apvienots ar *Waters Synapt G2 Si TOF MS* masspektrometru. Optiskā griešana noteikta ar *Kruess P3000* polarimetru.

Iegūto savienojumu <sup>1</sup>H-KMR un <sup>13</sup>C-KMR spektri uzņemti CDCl<sub>3</sub>, d<sub>6</sub>-DMSO, CD<sub>3</sub>OD vai D<sub>2</sub>O šķīdumos, izmantojot *Bruker Avance Neo 400 MHz*, *Bruker Avance Neo 600 MHz* un *Bruker fourier-300* spektrometrus. <sup>1</sup>H-KMR spektri uzņemti pie 300 MHz, 400 MHz un 600 MHz. Kā standarts kalpo šķīdinātāju <sup>1</sup>H signāli (CDCl<sub>3</sub>; δ (H) 7.260 m.d.), (D<sub>2</sub>O; δ (H) 4.790 m.d.), (DMSO-d<sub>6</sub>; δ (H) 2.500 m.d.), (CD<sub>3</sub>OD; δ (H) 3.100 m.d.). <sup>13</sup>C-KMR spektri uzņemti pie 101 MHz un 156 MHz. Kā standarts kalpo šķīdinātāju <sup>13</sup>C signāli (CDCl<sub>3</sub>; δ (C) 77.16 m.d.), (d<sub>6</sub>-DMSO; δ (C) 39.52 m.d.), (CD<sub>3</sub>OD; δ (C) 49.00 m.d.). <sup>19</sup>F spektri uzņemti pie 376 Hz. Ķīmiskās nobīdes (δ) noteiktas miljonajās daļās (m.d.), spinu sadarbības konstantes hercos (Hz).<sup>52</sup>

Saīsinājumi: s (singlets), d (dublets), t (triplets), q (kvartets), m (multiplets), pl s (plats singlets), dd (dubleta duplets), dt (dubleta triplets), td (tripleta dublets) ddd (dubleta dubleta dublets), tt (tripleta triplets), qd (kvarteta dublets), dq (dubleta kvartets).

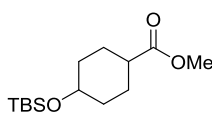
Kolonnu hromatogrāfijai izmantots *Acros* silikagels (0,060-0,200 nm). Vielu svēršanai izmantoti analītiskie svāri *Sartorius BP 211D* (līdz 80 mg d=0,01 mg, līdz 210 mg d=0,1 mg) un *Boeco Germany* svāri (d=0,001 g).

Reakcijas maisījumu apstrādē un mazgāšanā lietots dejonizēts ūdens.

Reakcijas gaitas kontrolēšanai izmantotas plānslāņa hromatogrāfijas plāksnes (*Merck Silica Gel 60 F254*). Plāksnes vizualizē speciālos attīstīšanas reaģentos; bāziskajā kālija permanganāta (0.38 g  $\text{KMnO}_4$ , 2.5 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0.03 g  $\text{NaOH}$ , 50 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ) šķīdumā.

### 3.2 Savienojumu sintēžu apraksti

#### Metil-4-((*treš*-butildimetilsilil)oksi)cikloheksān-1-karboksilāts (**93**)



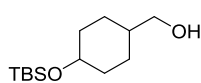
Metil-4-hidroksicikloheksān-1-karboksilāts (**92**) (2 g, 12.64 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts sausā DMF (20 mL). Šķīdumam tiek pievienots TBSCl (2.287 g, 15.17 mmol, 1.2 ekv.) un imidazols (1.29 g, 18.96 mmol, 1.5 ekv.). Iegūto bezkrāsaino reakcijas maisījumu maisa 16 h, pēc tam pievieno  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) un  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL). Ūdens slāni nodala un ekstrahē ar  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL). Organiskās fāzes apvieno un mazgā ar  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 50 mL), pies.  $\text{NaCl}$  ūdens šķīdumu (70 mL), žāvē uz bezūdens  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 0% līdz 6%  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ). Bezkrāsaina eļļa (3.39 g, 98%).  $R_f = 0.54$  ( $\text{EtOAc}:\text{PE}=1:9$ ). dr = 71:29 (*trans*-/*cis*-).

$^1\text{H}$ -KMR (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 – 3.86 (m, 0.5H (*cis*-)), 3.67 (s, 1.5H (*cis*-)), 3.66 (s, 3H (*trans*-)), 3.56 (tt,  $J = 10.1, 4.2$  Hz, 1H (*trans*-)), 2.31 (tt,  $J = 10.4, 3.5$  Hz, 0.5H (*cis*-)), 2.24 (tt,  $J = 11.6, 3.7$  Hz, 1H (*trans*-)), 2.01 – 1.93 (m, 2.5H), 1.93 – 1.85 (m, 2.5H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.53 – 1.41 (m, 3H), 1.37 – 1.25 (m, 2H), 0.9 - 0.86 (m, 13H), 0.05 (s, 6H (*trans*-)), 0.03 (s, 3H (*cis*-)).

Savienojuma **93** dati atbilst literatūrā norādītajiem.<sup>53</sup>

Savienojums ir komerciāli pieejams.

#### 4-((*treš*-Butildimetilsilil)oksi)cikloheksil)metanols (**94**)



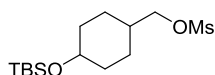
Karboksilāts **93** (2.362 g, 8.67 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts bezūdens THF (30 mL). Reakcijas maisījumu atdzesē līdz 0 °C. Reakcijas maisījumam 15 min laikā tiek pievienots  $\text{LiAlH}_4$  2.4M THF šķīdums (4.33 ml, 10.40 mmol, 1.2 ekv.) un tas tiek maisīts 2 h 0 °C. Reakcijas maisījumam tiek pievienots  $\text{H}_2\text{O}$  (0.8 mL) un tas tiek maisīts

10 min 0 °C. Pēc tam maisījumam pievieno 4M NaOH ūdens šķīdumu (0.8 mL) un maisa 10 min 0 °C. Pēc tam maisījumam pievieno ūdeni (1.2 mL), maisa 10 min 0 °C. Iegūto maisījumu filtrē, skalo ar DCM, žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Bezkrāsaina eļļa (2.034 g, 96%).  $R_f = 0.61$  (EtOAc:PE=1:1) (*trans*-), 0.52 (EtOAc:PE=1:1) (*cis*-). dr = 71:29 (*trans*-/*cis*-).

<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.00 – 3.91 (m, 0.5H (*cis*-)), 3.57 – 3.50 (m, 1H (*trans*-)), 3.50 – 3.42 (m, 3H), 1.93 – 1.85 (m, 2H (*trans*-)), 1.83 – 1.76 (m, 2H (*trans*-)), 1.70 – 1.60 (m, 1H (*cis*-)), 1.54 – 1.37 (m, 4.5H), 1.37 – 1.27 (m, 2H (*trans*-)), 1.05 – 0.92 (m, 2H (*trans*-)), 0.88 (s, 13.5H), 0.05 (s, 6H (*trans*-)), 0.03 (s, 3H (*cis*-)).

Savienojuma **94** dati atbilst literatūrā norādītajiem.<sup>54</sup>

#### 4-((*treš*-Butildimetilsilil)oksi)cikloheksil)metilmetānsulfonāts (**95**)

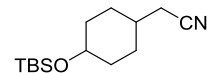


Spirts **94** (2.034 g, 8.32 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts sausā DCM (20 mL) zem argona. Šķīdumam tiek pievienots TEA (1.51 mL, 10.80 mmol, 1.3 ekv.). Maisījumu atdzesē līdz 0 °C, tam tiek pievienots MsCl (0.709 mL, 9.14 mmol, 1.1 ekv.). Iegūtais maisījums tiek maisīts 0 °C 40 min, pēc tam reakcijas maisījumam pievieno H<sub>2</sub>O (20 mL). Ūdens slāni nodala un ekstrahē ar DCM (2 x 20 mL). Organisko fāzi mazgā ar H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 20 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Bezkrāsaina eļļa (2.604 g, 97%).  $R_f = 0.67$  (EtOAc:PE=1:3) (*trans*-), 0.63 (EtOAc:PE=1:3) (*cis*-). dr = 71:29 (*trans*-/*cis*-).

<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.03 (dd,  $J = 6.5, 4.8$  Hz, 3H), 4.00 - 3.95 (m, 0.5H (*cis*-)), 3.53 (tt,  $J = 10.6, 4.2$  Hz, 1H (*trans*-)), 2.99 (s, 4.5H), 1.95 – 1.76 (m, 4.5H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.59 – 1.39 (m, 3H), 1.39 – 1.23 (m, 2H), 1.15 – 0.99 (m, 2H (*trans*-)), 0.88 (s, 13.5H), 0.05 (s, 6H (*trans*-)), 0.03 (s, 3H (*cis*-)).

Savienojuma **95** dati atbilst literatūrā norādītajiem.<sup>55</sup>

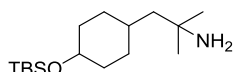
#### 4-((*treš*-Butildimetilsilil)oksi)cikloheksil)acetonitrils (**96**)



Mezilāts **95** (2.604 g, 8.07 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts sausā DMSO (10 mL). Šķīdumam tiek pievienots NaCN (1.58 g, 32.94 mmol, 4 ekv.), un tas tiek maisīts 14 h 80 °C temperatūrā. Maisījumu atdzesē, tam pievieno H<sub>2</sub>O (30 mL) un Et<sub>2</sub>O (30 mL). Ūdens slāni nodala un ekstrahē ar Et<sub>2</sub>O (3 x 25 mL). Organiskās fāzes apvieno, mazgā ar H<sub>2</sub>O (5 x 30 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 20 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Dzeltena eļļa (1.845 g, 90%).  $R_f = 0.70$  (EtOAc:PE=1:3) (*trans*-), 0.56 (EtOAc:PE=1:3) (*cis*-). dr = 71:29 (*trans*-/*cis*-).

**<sup>1</sup>H-KMR (300 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 3.97 (tt, *J* = 4.3, 2.4 Hz, 0.5H (*cis*-)), 3.53 (tt, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 1H (*trans*-)), 2.25 (dd, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 3H), 1.94 – 1.80 (m, 4H), 1.73 – 1.60 (m, 2.5H), 1.60 – 1.42 (m, 3H), 1.38 – 1.25 (m, 2H), 1.25 – 1.08 (m, 2H (*trans*-)), 0.89 (s, 4.5H, (*cis*-)), 0.88 (s, 9H (*trans*-)), 0.05 (s, 6H (*trans*-)), 0.03 (s, 3H, (*cis*-)); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 119.2, 118.8, 70.9, 65.9, 35.2, 34.4, 33.9, 32.9, 30.7, 26.5, 26.0, 26.0, 24.5, 24.2, 18.3, 18.2, -4.5, -4.7; **IS:**  $\nu_{\max}$  = 2855 – 2930 (C-H, alifātiskie), 2250 (C≡N) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts [C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NOSi + Na]<sup>+</sup> 276.1760; atrasts 276.1768.

#### 4-((*treš*-Butildimetilsilil)oksi)cikloheksil)-2-metilpropān-2-amīns (97a-b)



Bezūdens CeCl<sub>3</sub> (5.38 g, 21.84 mmol, 3 ekv.) tiek pievienots bezūdens THF (20 mL) argona atmosfērā un suspensija tiek maisīta istabas temperatūrā 45 min. Iegūtā suspensija tiek atdzesēta līdz -78 °C un tai tiek lēnām pievienots MeLi 1.6M Et<sub>2</sub>O šķīdums (13.65 mL, 21.84 mmol, 3 ekv.) un iegūtā dzeltenā suspensija tiek maisīta -78 °C 30 min. Pēc tam iegūtajai suspensijai tiek lēnām pievienots nitrila **74** (1.84 g, 7.27 mmol, 1 ekv.) šķīdums THF (8 mL) un reakcijas maisījums tiek maisīts 3h ~ -68 °C. Pēc tam reakcijas maisījumam tiek pievienots pies. NH<sub>4</sub>OH ūdens šķīdums (20 mL), reakcijas maisījumam ļauj sasilt līdz ist. t., to filtrē caur celīta slāni, mazgā ar DCM (45 mL), filtrātu ietvaicē pazeminātā spiedienā. Raksturošanai diastereomēri atdalīti, izmantojot kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluents 0% līdz 50% MeOH/DCM+2.5%TEA) Dzeltena eļļa (1.991 g, 96%). **R<sub>f</sub>** = 0.70 (EtOAc:PE=1:3) (*trans*-), 0.64 (EtOAc:PE=1:3) (*cis*-). dr = 71:29 (*trans*-/*cis*-).

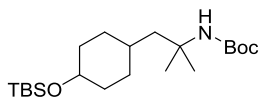
*Trans*- izomērs **97a**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 3.49 (tt, *J* = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 4H), 1.35 – 1.23 (m, 5H), 1.09 (s, 6H), 1.07 – 0.94 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 71.6, 51.7, 50.2, 36.2, 33.9, 33.5, 31.2, 26.1, 18.4, -4.4.

*Cis*- izomērs **97b**:

**<sup>1</sup>H-KMR (300 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 3.89 – 3.83 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 7H), 1.32 – 1.28 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 68.1, 67.3, 51.6, 50.3, 33.4, 31.2, 29.8, 26.0, 18.3, -4.7; **IS:**  $\nu_{\max}$  = 3470 (N-H), 2855 - 2930 (C-H, alifātiskie) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts [C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>NOSi + H]<sup>+</sup> 286.2566; atrasts 286.2563.

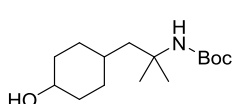
### **treš-Butil-4-((treš-butildimetilsilil)oksi)cikloheksil)-2-metilpropān-2-karbamāts (98)**



Amīns **97** (1.99 g, 6.87 mmol, 1 ekv.) tiek ievietots ampulā, tam tiek pievienots Boc<sub>2</sub>O (6.09 g, 27.89 mmol, 4 ekv.), ampula tiek noslēgta un reakcijas maisījums tiek maisīts 24 h 65 °C temperatūrā. Pēc tam, līdz istabas temperatūrai atdzesētam, reakcijas maisījumam tiek pievienots EtOH (12 mL) un imidazols (2.61 g, 38.35 mmol, 5.5 ekv.) un tas tiek maisīts istabas temperatūrā 30 min. Maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā un šķīdina CHCl<sub>3</sub> (30 mL), mazgā ar aukstu 1% HCl ūdens šķīdumu (3 x 25 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 20 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 0% līdz 6% EtOAc/PE). Bezkrāsaina eļļa (1.94 g, 72%). **R<sub>f</sub>** = 0.35 (EtOAc:PE=1:9) (*trans*-), 0.22 (EtOAc:PE=1:9) (*cis*-). dr = 71:29 (*trans*-/*cis*-).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 4.38 (pl. s., 2H), 3.88 – 3.81 (m, 1H (*cis*-)), 3.49 (tt, *J* = 10.7, 4.2 Hz, 1H (*trans*-)), 1.85 – 1.70 (m, 4H), 1.63 – 1.51 (m, 6H), 1.45 – 1.40 (m, 23H), 1.34 – 1.22 (m, 16H), 1.18 – 1.07 (m, 1H), 1.07 – 0.95 (m, 2H), 0.88 (s, 9H (*cis*-)), 0.87 (s, 9H (*trans*-)), 0.04 (s, 6H (*trans*-)), 0.02 (s, 6H (*cis*-)); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 154.4, 78.7, 71.6, 67.3, 53.1, 52.8, 46.6, 46.3, 36.2, 33.4, 33.3, 29.3, 28.6, 28.1, 26.0, 18.3, -4.4, -4.7; **IS:**  $v_{\max}$  = 3455 (N-H), 2855-3000 (C-H, alifātiskie), 1724 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts [C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>Si + Na]<sup>+</sup> 408.2910; atrasts 408.2914.

### **treš-Butil-4-(hidroksicikloheksil)-2-metilpropān-2-karbamāts (99a-b)**



Karbamātu **98** (1.94 g, 5.03 mmol, 1 ekv.) šķīdina MeOH (34 mL) un pievieno NH<sub>4</sub>F (5.59 g, 0.151 mol, 30 ekv.). Reakcijas maisījums tiek maisīts 72 h 65 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē, atlikumu šķīdina DCM (30 mL) un filtrē. Iegūto filtrātu žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Diastereomēri atdalīti izmantojot kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 5% līdz 30% EtOAc/PE). Bezkrāsaina eļļa (1.184 g, 87%). **R<sub>f</sub>** = 0.39 (EtOAc:PE=1:1) (*trans*-), 0.31 (EtOAc:PE=1:1) (*cis*-). dr = 65:35 (*trans*-/*cis*-).

*Trans*- izomērs **99a**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 4.39 (s, 1H), 3.52 (tt, *J* = 10.8, 4.3 Hz, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.29 – 1.18 (m, 8H), 1.11 – 0.98 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 154.4, 78.7, 70.7, 52.8, 46.1, 35.9, 33.2, 33.1, 28.6, 28.1.

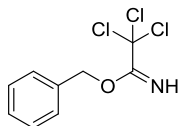
*Cis*- izomērs **99b**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 4.39 (s, 1H), 3.90 – 3.70 (m, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 5H), 1.52 – 1.43 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.24 (s, 6H);

<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 154.4, 78.7, 67.3, 53.0, 45.7, 32.5, 32.0, 29.3, 28.6, 28.0;

IS : ν<sub>max</sub> = 3455 (N-H), 3355 (O-H), 2855-3000 (C-H, alifātiskie), 1700 (C=O) cm<sup>-1</sup>; AIMS (m/z) : aprēķināts [C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup> 294.2045, atrasts 294.2045.

### Benzil-2,2,2-trihloracetimidāts (100)

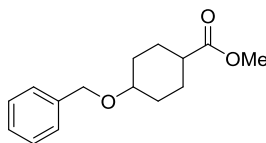


Benzilspirts (2.8 mL, 27.06 mmol, 1 ekv.) tiek suspendēts heksānā (22 mL), suspensija tiek atdzesēta līdz 0°C temperatūrai un tai pievieno DBU (0.4 mL, 2.706 mmol, 0.1 ekv.). Reakcijas maisījums tiek maisīts 0°C temperatūrā, līdz paliek dzidrs (40 min). Reakcijas maisījumam pievieno heksānu (20 mL) un pies. NH<sub>4</sub>Cl ūdens šķ. (40 mL). Organisko fāzi nodala un mazgā ar pies. NH<sub>4</sub>Cl ūdens šķ. (20 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā (vannas temperatūra ~36°C). Gaiši dzeltena eļļa (6.678 g, 98%). R<sub>f</sub> = 0.52 (EtOAc:Hex=1:3).

<sup>1</sup>H-KMR (300 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.40 (pl. s, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 5H), 5.35 (s, 2H).

Savienojuma **100** dati atbilst literatūrā norādītajiem.<sup>45, 56</sup>

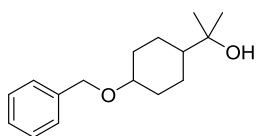
### Metil-4-(benziloksi)cikloheksān-1-karboksilāts (101)



Metil-4-hidroksicikloheksān-1-karboksilāts (**92**) (2.92 g, 18.47 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts cikloheksānā (36 mL) un hloroforma (18 mL) maisījumā. Šķīdumam istabas temperatūrā tiek pievienots benziltrihiolacetimidāts **100** (4.13 mL, 22.17 mmol, 1.2 ekv.) un TfOH (0.243 mL, 2.77 mmol, 0.15 ekv.), un reakcija tiek maisīta 16 h. Reakcijas maisījumam pievieno EtOAc (50 mL), mazgā ar pies. NaHCO<sub>3</sub> ūdens šķīdumu (3 x 30 mL), ūdeni (3 x 25 mL) un pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 20 mL). Organisko fāzi žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Bezkrāsaina eļļa (2.892 g, 63%). R<sub>f</sub> = 0.57 (EtOAc:Hex=1:3). dr = 71:29 (*trans*-/*cis*-).

<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.37 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 4.56 (s, 2H (*trans*-)), 4.51 (s, 0.8H (*cis*-)), 3.67 (s, 1.2H (*cis*-)), 3.66 (s, 3H (*trans*-)), 3.58 (tt, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 0.4H (*cis*-)), 3.34 (tt, *J* = 10.3, 4.1 Hz, 1H (*trans*-)), 2.38 (tt, *J* = 9.7, 3.9 Hz, 0.4H (*cis*-)), 2.29 (tt, *J* = 11.6, 3.7 Hz, 1H (*trans*-)), 2.18 – 2.09 (m, 2H (*trans*-)), 2.08 – 1.99 (m, 2H (*trans*-)), 1.98 – 1.84 (m, 1.6H), 1.72 – 1.64 (m, 0.8H (*cis*-)), 1.61 – 1.50 (m, 0.8H (*cis*-)), 1.50 – 1.41 (m, 2H (*trans*-)), 1.40 – 1.28 (m, 2H (*trans*-)); <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.2, 176.0, 139.2, 139.0, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 76.6, 73.2, 70.1, 69.8, 51.7, 51.7, 42.5, 41.9, 31.4, 29.3, 27.3, 24.00; IS: ν<sub>max</sub> = 2855 – 2930 (C-H, alifātiskie), 1735 (C=O) cm<sup>-1</sup>; AIMS (m/z): aprēķināts [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup> 271.1310; atrasts 271.1315.

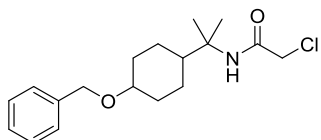
## 2-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-ols (102)



Metil-4-(benziloksi)cikloheksān-1-karboksilāts (**101**) (2.89 g, 11.65 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts bezūdens THF (45 mL), atdzesēts līdz -78°C, un tiek pievienots metilmagnija bromīda 3M šķīdums dietilēterī (11.65 mL, 34.94 mmol, 3 ekv.) un reakcija tiek maisīta 3 h istabas temperatūrā. Pēc tam reakcijas maisījumu atdzesē līdz 0°C un pievieno NH<sub>4</sub>Cl (50 mL), ekstrahē ar EtOAc (50 ml). Organisko fāzi mazgā ar ūdeni (2 x 25 mL) un pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 30 mL). Organisko fāzi žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Bezkrāsaina eļļa (2.651 g, 92%). **R<sub>f</sub>** = 0.29 (*trans*-), 0.23 (*cis*-) (EtOAc:Hex=1:3). **dr** = 71:29 (*trans*-/*cis*-).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.39 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.50 (s, 0.8H), 3.69 – 3.63 (m, 0.4H), 3.28 (tt, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 0.8H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 0.8H), 1.55 – 1.35 (m, 2H), 1.35 – 1.22 (m, 3H), 1.18 (s, 2.4H), 1.16 (s, 6H), 1.13 – 0.99 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 139.5, 139.2, 128.5, 128.4, 127.7, 127.5, 127.5, 127.4, 77.8, 73.1, 72.8, 72.3, 70.0, 69.6, 49.0, 48.5, 32.5, 30.2, 27.3, 27.1, 25.8, 21.7; **IS:**  $\nu_{\max}$  = 3440 (O-H, spirts), 2860 – 2970 (C-H, alifātiskie) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts [C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> 271.1674, atrasts 271.1677

## N-(2-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-il)-2-hloracetamīds (103a-b)



2-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-ols (**102**) (2.65 g, 10.67 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts bezūdens AcOH (30 mL) un tam pievieno 2-hloracetamīdu (1.35 ml, 21.35 mmol, 2 ekv.). Maisījums tiek atdzesēts līdz 0°C un tam lēnām tiek pievienota sērskābe (1.13 ml, 21.35 mmol, 2 ekv.), ledus vanna tiek novākta un reakcija tiek maisīta 16 h istabas temperatūrā. Maisījums tiek izliets uz ledus (40 mL) un ekstrahēts ar DCM (3 x 35 mL). Organisko fāzi mazgā ar ūdeni (2 x 35 mL) un pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 30 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 0% līdz 15% EtOAc/Hex). Bezkrāsaina eļļa (2.802 g, 81%). **R<sub>f</sub>** = 0.52 (*trans*-), 0.44 (*cis*-) (EtOAc:Hex=1:3). **dr** = 62:38 (*trans*-/*cis*-).

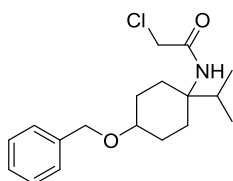
*Trans*- izomērs **103a**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.36 – 7.32 (m, 4H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.69 – 3.27 (tt, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 1.92 (tt, *J* = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.37 – 1.32 (m, 8H), 1.14 – 0.98 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 164.8, 139.2, 128.5, 127.6, 127.5, 77.6, 70.0, 57.0, 44.4, 43.2, 32.3, 25.6, 24.2.

*Cis*- izomērs **103b**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)**, δ: 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.55 – 1.35 (m, 6H), 1.34 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 164.8, 139.5, 128.4, 127.4, 72.2, 69.6, 57.3, 44.5, 43.2, 30.1, 24.2, 21.4; **IS**:  $\nu_{\max}$  = 3310 (N-H), 2860 – 3085 (C-H, alifātiskie), 1660 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (m/z)**: aprēķināts [C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>Cl + Na]<sup>+</sup> 346.1550, atrasts 346.1549.

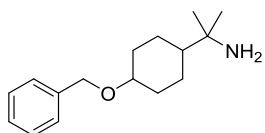
#### **N-(4-(Benziloksi)-1-izopropilcikloheksil)-2-hloracetamīds (104)**



2-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-ols (**102**) (0.911 g, 3.67 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts bezūdens AcOH (11 mL) un tam pievieno 2-hloracetamīdu (0.466 ml, 7.33 mmol, 2 ekv.). Maisījums tiek atdzesēts līdz 0°C un tam lēnām tiek pievienota sērskābe (0.391 ml, 7.33 mmol, 2 ekv.), ledus vanna tiek novākta un reakcija tiek maisīta 16 h istabas temperatūrā. Maisījums tiek izliets uz ledus (40 mL) un ekstrahēts ar DCM (3 x 35 mL). Organisko fāzi mazgā ar ūdeni (2 x 35 mL) un pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 30 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 0% līdz 15% EtOAc/Hex). Produkts tiek iegūts maisījumā ar savienojuma **103b** *cis*- izomēru. Produkts no piemaisījuma tiek attīrīts, izmantojot Daicel *ChiralPak IC* hirālo kolonnu (10% *i*-PrOH/Hept, plūsmas ātrums - 40 mL/min). Balta, amorfa viela (0.071 g, 6%). **R<sub>f</sub>** = 0.44 (EtOAc:Hex=1:3). AIŠH (hirālā staconārā fāze): Daicel *ChiralPak IC* kolonna, eluents 10% *i*-PrOH/heptāns, plūsmas ātrums 1 mL/min, RT<sub>maj</sub> = 8.1 min, RT<sub>min</sub> = 10.6 min.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 2.33 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 4H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 165.1, 139.2, 128.5, 127.5, 127.4, 72.1, 69.8, 60.0, 43.3, 34.0, 25.9, 25.0, 17.2.

#### **2-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-amīns (111)**

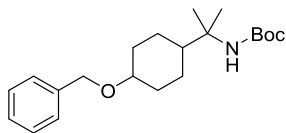


Hloracetamīdu (**103**) (2.8 g, 8.65 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts EtOH (4.8 mL) un tam pievieno AcOH (24 mL) un tiourīnvielu (823 mg, 10.81 mmol, 1.25 ekv.). Maisījums tiek maisīts 16 h 80°C temperatūrā. Iegūtajam maisījumam pievieno H<sub>2</sub>O (24 mL). Maisījumā izveidojušās nogulsnes tiek nofiltrētas. Iegūtais filtrāts tiek ietvaicēts līdz 20 mL tilpumam un pasārmināts līdz pH=12, izmantojot 10M NaOH ūdens šķīdumu. Veic ekstrakciju ar DCM (4 x 25 mL), organisko fāzi ar pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 25 mL), žāvē uz bezūdens

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Dzeltena eļļa (1.981 g, 93%). **R<sub>f</sub>** = 0.53 (*trans*-), 0.4 (*cis*-) (EtOAc:Hex=1:1). dr = 62:38 (*trans*-/*cis*-).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>), δ:** 7.37 – 7.31 (m, 6.4H), 7.29 – 7.25 (m, 1.6H), 4.56 (s, 2H), 4.50 (s, 1.2H), 3.67 – 3.62 (m, 0.6H), 3.27 (tt, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 1.2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.61 – 1.55 (m, 1.2H), 1.50 – 1.33 (m, 3H), 1.31 – 1.12 (m, 5H), 1.06 (s, 3.6H), 1.04 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 139.5, 139.3, 128.5, 128.4, 127.7, 127.5, 127.4, 127.4, 77.8, 72.2, 70.0, 69.6, 52.0, 51.6, 49.0, 48.6, 32.6, 30.3, 28.3, 28.0, 25.7, 21.5; **IS:**  $\nu_{\max}$  = 3360 (N-H), 2860 – 2935 (C-H, alifātiskie) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts [C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO + H]<sup>+</sup> 248.2014, atrasts 248.2004.

### *treš*-Butil-(2-(4-(benziloksi)cikloheksil)propān-2-il)karbamāts (114a-b)



2-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-amīns (**102**) (1.98 g, 8.00 mmol, 1 ekv.) tiek ievietots ampulā, tam tiek pievienots Boc<sub>2</sub>O (7.36 mL, 32.03 mmol, 4 ekv.). Ampula tiek noslēgta un maisījums tiek maisīts 16 h 60°C temperatūrā. Iegūto maisījumu šķīdina EtOH (40 mL), pievieno imidazolu (2.45 g, 36.04 mmol, 4.5 ekv.) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā un pārpalikumu šķīdina CHCl<sub>3</sub> (70 mL), mazgā ar atdzesētu 1% HCl ūdens šķīdumu (4 x 25 mL) un pies. NaCl ūdens šķīdumu (25 mL). Organisko fāzi žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 0% līdz 13% EtOAc:PE). Balta amorfa viela (2.642 g, 95%). **R<sub>f</sub>** = 0.63 (*trans*-), 0.54 (*cis*-) (EtOAc:PE=1:3). dr = 62:38 (*trans*-/*cis*-).

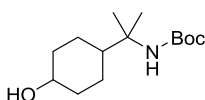
*Trans*- izomērs **114a**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.36 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37 (pl. s., 1H), 3.26 (tt, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.36 – 1.25 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.09 – 0.96 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 154.6, 139.3, 128.5, 127.6, 127.5, 77.8, 70.0, 55.0, 44.9, 32.5, 28.6, 25.7, 24.7.

*Cis*- izomērs **114b**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.46 – 4.35 (pl. s., 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.54 – 1.37 (m, 15H), 1.23 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 154.4, 139.6, 128.4, 127.5, 127.4, 72.4, 69.6, 55.4, 44.8, 30.3, 28.6, 24.7, 21.6; **IS:**  $\nu_{\max}$  = 3310 (N-H), 2860 – 3085 (C-H, alifātiskie), 1660 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts [C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup> 370.2358, atrasts 370.2345.

### **treš-Butil-(2-(4-(hidroksicikloheksil)propān-2-il)karbamāts (115a-b)**



*treš-Butil-(2-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-il)karbamāts (114)* (2.64 g, 7.60 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts MeOH (35 mL) un šķīdumam tiek pievienots Pd/C (10%) (147 mg, 0.139 mmol, 0.02 ekv.). Maisījums tiek

maisīts 16 h istabas temperatūrā, H<sub>2</sub> virsspiedienā. Iegūtais maisījums tiek filtrēts caur celītu un skalots ar MeOH (3 x 5 mL). Filtrāts tiek ietvaicēts pazeminātā spiedienā. Diastereomēri tiek atdalīti, izmantojot kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 0% līdz 30% EtOAc/PE). Balta, amorfa viela (1.927 g, 99%). **R<sub>f</sub>** = 0.17 (*trans*-), 0.15 (*cis*-) (EtOAc:PE=1:3). dr = 56:44 (*trans*-/*cis*-).

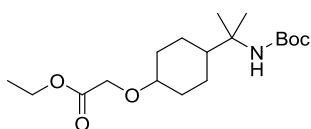
*Trans*- izomērs **115a**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 4.40 (pl. s, 1H), 3.60 – 3.42 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.89 – 1.69 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.33 – 1.23 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.13 – 0.99 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 154.5, 78.7, 71.2, 65.8, 55.3, 55.1, 44.7, 44.3, 35.8, 33.2, 28.6, 25.7, 24.8, 24.6, 21.0.

*Cis*- izomērs **115b**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 4.43 (pl. s, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 3H), 1.44 – 1.31 (m, 12H), 1.21 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 154.5, 78.7, 65.7, 55.3, 44.7, 35.1, 28.6, 24.6, 21.0; **IS**: ν<sub>max</sub> = 3445 (O-H), 3360 (N-H), 2860-2935 (C-H), 1695 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (m/z)**: aprēķināts [C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup> 280.1889, atrasts 280.1889.

### **Etil 2-((4-(2-(treš-butoksikarbonil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāts (116a-b)**



Spirtu **115** (0.40 g, 1.55 mmol, 1 ekv.) šķīdina DCM (4 mL), pievieno Rh (II) acetāta dimēru (0.021 g, 0.047 mmol, 0.03 ekv.) un lēnām pievieno etildiazoacetātu (0.58 mL, 4.67 mmol, 3 ekv)

istabas temperatūrā. Reakcijas maisījums tiek maisīts 15 min istabas temperatūrā. Iegūto maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā un attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 0% līdz 15% EtOAc/PE). *Trans*- izomērs bezkrāsaina eļļa (0.22 g, 41%), *cis*- izomērs balta amorfa viela (0.166 g, 31%). **R<sub>f</sub>** = 0.48 (EtOAc:PE=1:1) (*cis*-), 0.38 (EtOAc:PE=1:1) (*trans*-).

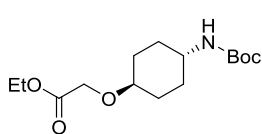
*Trans*- izomērs **116a**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 4.36 (pl. s., 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.26 (tt, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.30 – 1.24 (m, 5H), 1.20 (s, 6H), 1.09 – 0.97 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 171.2, 154.5, 79.4, 65.8, 60.9, 55.0, 44.7, 32.0, 28.6, 25.7, 24.7, 14.4.

*Cis*- izomērs **116b**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 4.41 (pl. s., 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.63 – 3.60 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.39 – 1.35 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 171.3, 154.5, 78.7, 74.3, 65.9, 60.9, 55.3, 44.5, 30.1, 28.6, 24.6, 21.4, 14.4; **IS**:  $\nu_{\max}$  = 3330 (N-H), 2860 – 2975 (C-H alifātiskie), 1700 - 1755 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*)**: aprēķināts [C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup> 366.2256, atrasts 366.2256.

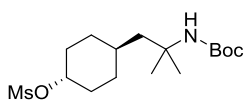
### Etil-2-(((1*R*,4*R*)-4-((*treš*-butoksikarbonil)amino)cikloheksil)oksi)acetāts (**118**)



Amīnu **117** (0.5 g, 2.322 mmol, 1 ekv.) šķīdina DCM (25 mL), pievieno Rh (II) acetāta dimēru (0.031 g, 0.070 mmol, 0.03 ekv.) un lēnām pievieno etildiazoacetātu (0.589 mL, 4.877 mmol, 2.1 ekv.). Reakcijas maisījums tiek maisīts 15 min istabas temperatūrā. Iegūto maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā un attīra ar tiešās fāzes šķīduma hromatogrāfijas iekārtu Biotage<sup>®</sup> *Isolera One*, izmantojot Biotage<sup>®</sup> KP-Sil 25 g kolonnu, (eluenta gradients 0% līdz 100% EtOAc/Hex). Balta, amorfa viela (0.554 g, 79%). **R<sub>f</sub>** = 0.30 (EtOAc:PE=1:3).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 4.37 (pl. s., 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.49 – 3.37 (m, 1H), 3.31 (tt, *J* = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 4H), 1.43 (s, 11H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 – 1.05 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 170.9, 155.3, 79.4, 78.0, 66.0, 61.0, 49.0, 31.1, 30.4, 28.5, 14.3; **IS**:  $\nu_{\max}$  = 3305 (N-H), 2850 – 2945 (C-H, alifātiskie), 1595 (C=O). cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*)**: aprēķināts: [C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup> 324.1787, atrasts 324.1803.

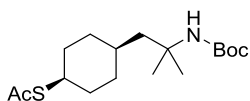
### (1*R*,4*R*)-4-(2-((*treš*-Butoksikarbonil)amino)-2-metilpropil)cikloheksil)metānsulfonāts (**120a**)



Spirtu **99a** (0.2 g, 0.737 mmol, 1 ekv.) šķīdina DCM (8 mL), pievieno TEA (0.133 mL, 0.958 mmol, 1.3 ekv.) un maisījums tiek atdzesēts līdz 0°C. Reakcijas maisījumam pievieno MsCl (0.063 mL, 0.811 mmol, 1.1 ekv.) un maisa 1 h 0°C temperatūrā. Iegūtajam maisījumam pievieno H<sub>2</sub>O (10 mL) un veic ekstrakciju ar DCM (2 x 15 mL). Organiskās fāzes apvieno, mazgā ar H<sub>2</sub>O (10 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (5 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Balta, amorfa viela (255 mg, 99%).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 4.56 (tt, *J* = 11.0, 4.5 Hz, 1H), 4.37 (pl. s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.64 – 1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.39 – 1.30 (m, 1H), 1.24 (s, 6H), 1.20 – 1.05 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 154.3, 81.8, 78.9, 52.7, 45.4, 38.9, 33.0, 32.6, 28.6, 28.2.

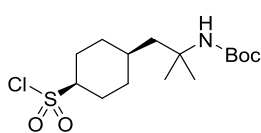
### S-((1S,4S)-4-(2-((*treš*-Butoksikarbonil)amino)-2-metilpropil)cikloheksil)etāntiolāts (**119**)



Mezilātu **120a** šķīdina sausā DMF (8 mL), pievieno kālija tioacetātu (231 mg, 2.026 mmol, 2.75 ekv.) un reakcijas maisījums tiek maisīts 16 h 80°C temperatūrā. Iegūtajam maisījumam tiek pievienots ūdens (30 mL) un tiek veikta ekstrakcija ar DCM (3 x 15 mL). Organisko fāzi mazgā ar H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (20 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 2% līdz 10% Et<sub>2</sub>O/PE). Oranža, amorfa viela (162 mg, 67%).  $R_f = 0.55$  (EtOAc:PE=1:3).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.37 (pl. s., 1H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 4H), 1.66 – 1.57 (m, 4H), 1.42 (s, 10H), 1.32 – 1.26 (m, 2H), 1.24 (s, 6H); <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 195.9, 154.5, 78.8, 52.9, 45.6, 41.6, 32.3, 31.1, 31.0, 28.6, 28.1; IS:  $\nu_{\max} = 3365$  (N-H), 2850 – 2975 (C-H, alifātiskie), 1690 (C=O), 1365 (S=O) cm<sup>-1</sup>; AIMS ( $m/z$ ): aprēķināts: [C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup> 352.1922, atrasts 352.1923.

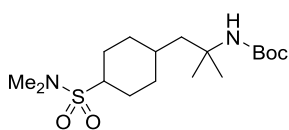
### *treš*-Butil(1-((1S,4S)-4-(hlorsulfonil)cikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāts (**123**)



NCS (1.12 g, 8.425 mmol, 4 ekv.) tiek šķīdināts MeCN (7.2 ml) un tam pievieno 2M HCl ūdens šķ. (0.6 mL). Iegūto maisījumu atdzesē līdz 0°C un tam pievieno tioacetāta **119** (694 mg, 2.106 mmol, 1 ekv.) MeCN (4.8 mL) šķīdumu. Reakcijas maisījums tiek maisīts 30 min 0°C temperatūrā. Iegūtajam maisījumam pievieno H<sub>2</sub>O (40 mL) un veic ekstrakciju ar EtOAc (2 x 30 mL). Organiskās fāzes apvieno, mazgā ar H<sub>2</sub>O (20 mL), pies. NaCl ūdens šķ. (20 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 3% līdz 15% EtOAc/PE). Balta, amorfa viela (584 mg, 78%).  $R_f = 0.4$  (EtOAc:PE=1:3).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.38 (s, 1H), 3.64 – 3.45 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 4H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (s, 6H); <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 154.4, 79.0, 74.7, 52.9, 41.4, 30.7, 28.6, 28.3, 28.1, 23.3; IS:  $\nu_{\max} = 3350 - 3420$  (N-H), 2885 – 2930 (C-H aliphatic), 1715 (C=O), cm<sup>-1</sup>; AIMS ( $m/z$ ): aprēķināts: [C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NCIO<sub>4</sub>S + Na]<sup>+</sup> 376.1325, atrasts 376.1312.

### *treš*-Butil(1-(*N,N*-dimetilsulfamoil)cikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāts (**124a-b**)



Sulfonilhlorīds **123** (0.225 g, 0.636 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts sausā THF (1 ml) un tam pievieno dimetilamīna 2M THF šķīdumu (3.18 ml, 6.36 mmol, 10 ekv.) 0°C temperatūrā un maisa 1 h. Iegūtajam maisījumam pievieno pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu (10 mL) un veic ekstrakciju ar DCM (3 x 15

mL). Organiskās fāzes apvieno, mazgā ar H<sub>2</sub>O (2 x 15 mL), pies. NaCl ūdens šķ. (10 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 5% līdz 30% EtOAc/PE). Balta, amorfa viela (0.198 mg, 86%). **R<sub>f</sub>** = 0.22 (EtOAc:PE=1:3). Diasteromēri tiek atdalīti, izmantojot *ChiralPak IC* hirālā sorbenta kolonnu (eluents 50% *i*-PrOH/Hept, plūsmas ātrums 40 ml/min). *Cis*-izomērs - balta, amorfa viela (0.075 g, 33%), *trans*-izomērs – balta, amorfa viela (0.08 g, 35%). AIŠH (hirālā stacionārā fāze): Daicel *Chiralpak IC* kolonna, eluents 50% *i*-PrOH/heptāns, plūsmas ātrums 0.5 mL/min, RT<sub>*cis*</sub> = 24.3 min, RT<sub>*trans*</sub> = 32.1 min.

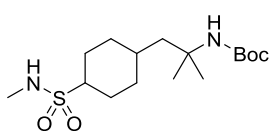
*Trans*-izomērs **124a**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 4.38 (pl. s, 1H), 2.91 (s, 7H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 4H), 1.50 – 1.30 (m, 10H), 1.24 (s, 6H), 1.11 – 0.96 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 154.4, 78.9, 60.4, 52.7, 45.9, 38.0, 33.5, 33.1, 28.6, 28.2, 26.8.

*Cis*-izomērs **124b**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 4.37 (pl. s, 1H), 3.01 – 2.83 (m, 7H), 1.92 – 1.75 (m, 5H), 1.75 – 1.63 (m, 4H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 154.4, 78.8, 60.2, 53.1, 41.8, 38.0, 31.0, 28.4, 27.9, 22.5; **IS**: ν<sub>max</sub> = 3375 (N-H), 2855 – 2970 (C-H, alifātiskie), 1715 (C=O), 1325 (S=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (m/z)**: aprēķināts: [C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + Na]<sup>+</sup> 385.2137, atrasts 385.2144.

#### **treš-Butil-(2-metil-1-(4-(*N*-metilsulfamoil)cikloheksil)-2-propān-2-il)karbamāts (125a)**



Sulfonilhlorīds **123** (0.05 g, 0.141 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts THF (0.25 ml) un tam pievieno 40% metilamīna H<sub>2</sub>O šķīdumu (0.024 ml, 0.282 mmol, 2 ekv.) 0°C temperatūrā un maisa 1 h. Iegūtajam maisījumam pievieno pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu (5 mL) un veic ekstrakciju ar DCM (3 x 10 mL). Organiskās fāzes apvieno, mazgā ar H<sub>2</sub>O (2 x 7 mL), pies. NaCl ūdens šķ. (7 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Produktu attīra ar tiešās fāzes šķidrums hromatogrāfijas iekārtu Biotage<sup>®</sup> *Isolera One*, izmantojot Biotage<sup>®</sup> KP-Sil 10 g kolonnu, (eluenta gradients 0% līdz 100% EtOAc/Hex). Balta, amorfa viela (0.045 g, 91%). **R<sub>f</sub>** = 0.17 (EtOAc:PE=1:3). Diasteromēri tiek atdalīti, izmantojot *ChiralPak IG* hirālā sorbenta kolonnu (eluents 10% *i*-PrOH/Hept, plūsmas ātrums 40 ml/min). *Cis*-izomērs - balta, amorfa viela, *trans*-izomērs – balta, amorfa viela. AIŠH (hirālā stacionārā fāze): Daicel *Chiralpak IG* kolonna, eluents 10% *i*-PrOH/heptāns, plūsmas ātrums 1 mL/min, RT<sub>*cis*</sub> = 24.0 min, RT<sub>*trans*</sub> = 29.1 min.

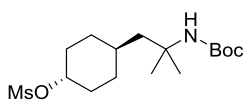
*Trans*-izomērs **125a**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 4.38 (pl. s, 1H), 4.09 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.90 (tt, *J* = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 5H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 154.4, 78.9, 60.1, 53.1, 41.7, 31.0, 30.0, 28.3, 27.9, 22.3.

*Cis*- izomērs **125b**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 4.40 (pl. s, 1H), 4.09 (pl. s, 1H), 2.90 (tt, *J* = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 3H), 1.72 – 1.60 (m, 4H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 154.4, 78.9, 60.2, 52.7, 45.9, 33.5, 33.1, 29.9, 28.6, 28.2, 26.7; **IS:**  $\nu_{\max}$  = 3260 - 3355 (N-H), 2865 – 2975 (C-H, alifātiskie), 1690 - 1700 (C=O), 1365 (S=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + Na]<sup>+</sup> 371.1980, atrasts 371.1989.

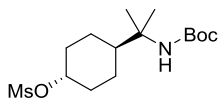
**(1*S*,4*S*)-4-(2-((*treš*-Butoksikarbonil)amino)-2-metilpropil)cikloheksil)metānsulfonāts (120b)**



Spirtu **99b** (0.01 g, 0.037 mmol, 1 ekv.) šķīdina DCM (0.5 mL), pievieno TEA (7 μL, 0.048 mmol, 1.3 ekv.) un maisījums tiek atdzesēts līdz 0°C. Reakcijas maisījumam pievieno MsCl (3 μL, 0.04 mmol, 1.1 ekv.) un maisa 1 h 0°C temperatūrā. Iegūtajam maisījumam pievieno H<sub>2</sub>O (5 mL) un veic ekstrakciju ar DCM (2 x 5 mL). Organiskās fāzes apvieno, mazgā ar H<sub>2</sub>O (2 x 5 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 5 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Balta, amorfa viela (10 mg, 78%).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 4.91 (tt, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 4.38 (pl. s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 6H), 1.53 – 1.37 (m, 12H), 1.26 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 154.4, 79.3, 52.9, 46.3, 38.9, 32.1, 30.9, 28.9, 28.6, 28.1.

**(1*R*,4*R*)-4-(2-((*treš*-Butoksikarbonil)amino)propān-2-il)cikloheksil)metānsulfonāts (129a)**

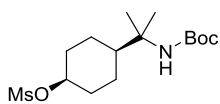


Spirtu **116a** (0.52 g, 2.02 mmol, 1 ekv.) šķīdina DCM (0.5 mL), pievieno TEA (0.37 mL, 2.63 mmol, 1.3 ekv.) un maisījums tiek atdzesēts līdz 0°C. Reakcijas maisījumam pievieno MsCl (0.17 mL, 2.22 mmol, 1.1 ekv.) un maisa 1 h 0°C temperatūrā. Iegūtajam maisījumam pievieno H<sub>2</sub>O (20 mL) un veic ekstrakciju ar DCM (2 x 20 mL). Organiskās fāzes apvieno, mazgā ar H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 20 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Balta, amorfa viela (0.674 g, 99%).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 4.49 (tt, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 4.31 (pl. s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.21 – 2.06 (m, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.36 (s,

9H), 1.14 (s, 6H), 1.11 – 1.00 (m, 2H); <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 154.3, 81.7, 78.9, 54.7, 43.1, 38.9, 32.8, 28.5, 25.6, 24.6.

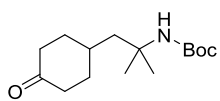
**(1S,4S)-4-(2-((*treš*-Butoksikarbonil)amino)propān-2-il)cikloheksilmetānsulfonāts (129b)**



Spirtu **116b** (0.01 g, 0.039 mmol, 1 ekv.) šķīdina DCM (0.5 mL), pievieno TEA (7 μL, 0.05 mmol, 1.3 ekv.) un maisījums tiek atdzesēts līdz 0°C. Reakcijas maisījumam pievieno MsCl (3 μL, 0.04 mmol, 1.1 ekv.) un maisa 1 h 0°C temperatūrā. Iegūtajam maisījumam pievieno H<sub>2</sub>O (5 mL) un veic ekstrakciju ar DCM (2 x 5 mL). Organiskās fāzes apvieno, mazgā ar H<sub>2</sub>O (2 x 5 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 5 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Balta, amorfa viela (9 mg, 69%).

<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.99 – 4.95 (m, 1H), 4.41 (pl. s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 4H), 1.46 – 1.33 (m, 11H), 1.22 (s, 6H); <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 154.6, 79.0, 55.2, 52.7, 38.7, 31.6, 28.6, 24.7, 21.4.

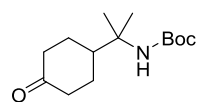
***treš*-Butil-(2-metil-1-(4-okso-cikloheksil)propān-2-il)karbamāts (133)**



Spirtu **99** (1.28 g, 4.75 mmol, 1 ekv.) šķīdina sausā DCM (50 mL), pievieno NaHCO<sub>3</sub> (1.00 g, 11.94 mmol, 2.5 ekv.) un DMP (2.43 g, 5.73 mol, 1.2 ekv.). Reakcijas maisījums tiek maisīts 1.5 h istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievieno 1N NaOH ūdens šķīdumu (30 mL) un iegūto maisījumu maisa 10 min. Slāņus atdala un organisko fāzi mazgā ar H<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 25 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē caur silikagela slāni (10 mL) un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Balta, amorfa viela (1.280 g, 99%). R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc:PE=1:3).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: δ 4.41 (s, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 4H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.92 – 1.72 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.64 – 1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.30 (s, 6H); <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 212.0, 154.5, 79.0, 52.7, 44.4, 40.1, 34.5, 32.3, 28.6, 28.3; IS : ν<sub>max</sub> = 3355 (O-H), 2855-3000 (C-H, alifātiskie), 1715 (C=O) cm<sup>-1</sup>; AIMS (m/z) : Aprēķināts : [C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup> 292.1889, atrasts 292.1891.

***treš*-Butil-(2-(4-(okso-cikloheksil)propān-2-il)karbamāts (134)**

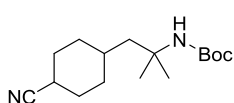


Spirtu **115** (800 mg, 3.108 mmol, 1 ekv.) šķīdina sausā DCM (30 mL), pievieno NaHCO<sub>3</sub> (653 mg, 7.77 mmol, 2.5 ekv.) un DMP (1.58 g, 3.73 mol, 1.2 ekv.). Reakcijas maisījums tiek maisīts 1.5 h istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievieno 1N NaOH ūdens šķīdumu (20 mL) un iegūto maisījumu

maisā 10 min. Slāņi tiek atdalīti un organisko fāzi mazgā ar H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 15 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē caur silikagela slāni (10 mL) un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Balta, amorfa viela (790 mg, 99%). **R<sub>f</sub>** = 0.35 (EtOAc:PE=1:3).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)**, δ: 4.45 (s, 1H), 2.59 – 2.46 (m, 1H), 2.43 – 2.29 (m, 4H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 11H), 1.25 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 212.1, 154.5, 79.1, 54.9, 41.2, 28.6, 27.6, 24.8; **IS**:  $\nu_{\max}$  = 3355 (N-H), 2870-2975 (C-H, alifātiskie), 1720 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (m/z)**: aprēķināts [C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup> 278.1732, atrasts 278.1740.

#### **treš-Butil-(1-(1R,4R)-4-ciānocikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāts (130a-b)**



Ketonu **133** (0.2 g, 0.817 mmol, 1 ekv.) šķīdina sausā THF (18 mL), pievieno *t*-BuOH (0.091 g, 1.22 mmol, 1.5 ekv.) un *p*-tosilmetilizocianīdu (0.207 g, 1.07 mmol, 1.3 ekv.). Reakcijas maisījumu silda līdz 42°C un šajā temperatūrā vienā porcijā pievieno *t*-BuOK (0.183 g, 1.63 mmol, 2 ekv.). Reakcijas maisījums tiek maisīts 45 min 42°C temperatūrā. Maisījumu filtrē caur celīta slāni un filtrātu ietvaicē pazeminātā spiedienā. Produktu attīra un diastereomērus sadala ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 5% līdz 12% EtOAc/Hex). *Trans*- izomērs : bezkrāsaina, amorfa viela (0.089 g, 39%), *cis*- izomērs : bezkrāsaina, amorfa viela (0.075 g, 33%). **R<sub>f</sub>** = 0.39 (*trans*-), 0.31 (*cis*-) (EtOAc:PE=1:3).

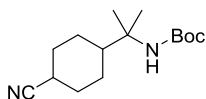
*Trans*- izomērs **130a**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 4.37 (s, 1H), 2.35 (tt, *J* = 11.8, 3.7 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 14.0, 3.6 Hz, 2H), 1.84 (dd, *J* = 14.0, 3.7 Hz, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 5H), 1.41 (s, 9H), 1.23 (s, 6H), 0.94 – 0.86 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 154.4, 122.9, 78.9, 52.7, 45.8, 33.2, 32.6, 29.9, 28.6, 28.2, 28.1.

*Cis*- izomērs **130b**:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 4.36 (s, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 4H), 1.48 – 1.36 (m, 12H), 1.25 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 154.4, 122.3, 78.9, 52.8, 46.3, 32.9, 30.8, 28.6, 28.4, 28.1, 27.1; **IS**:  $\nu_{\max}$  = 3370 (N-H), 2855-3000 (C-H, alifātiskie), 2235 (C≡N), 1715 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (m/z)**: aprēķināts: [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> 303.2048, atrasts 303.2056.

#### **treš-Butil-(2-(4-ciānocikloheksil)-propān-2-il)karbamāts (131a-b)**



Ketonu **134** (0.55 g, 2.16 mmol, 1 ekv.) šķīdina sausā THF (15 mL), pievieno *t*-BuOH (0.24 g, 3.24 mmol, 1.5 ekv.) un *p*-tosilmetilizocianīdu

(0.549 g, 2.81 mmol, 1.3 ekv.). Reakcijas maisījumu silda līdz 42°C, un šajā temperatūrā vienā porcijā pievieno *t*-BuOK (0.485 g, 4.32 mmol, 2 ekv.). Reakcijas maisījums tiek maisīts 50 min 42°C temperatūrā. Maisījumu filtrē caur celīta slāni un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 5% līdz 20% EtOAc/PE), lai iegūtu produktu kā diastereomēru maisījumu. Diastereomēri tiek atdalīti, izmantojot *ChiralPak IH* kolonnu (eluents 10% *i*-PrOH/heptāns, plūsmas ātrums 40 ml/min). *Trans*- izomērs – bezkrāsaina eļļa (0.121 g, 21%), *cis*- izomērs – amorfa viela (0.129 g, 22%).  $R_f = 0.4$  (EtOAc:PE=1:3). AIŠH (hirālā stacionārā fāze): Daicel *Chiralpak IH* kolonna, eluents 10% *i*-PrOH/heptāns, plūsmas ātrums 1 mL/min,  $RT_{cis-} = 6.7$  min,  $RT_{trans-} = 7.6$  min.

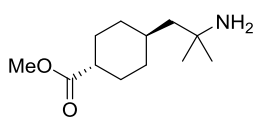
*Trans*- izomērs:

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.36 (pl. s., 1H), 2.30 (tt,  $J = 12.5, 3.7$  Hz, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.57 (qd,  $J = 13.1, 3.4$  Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.18 (s, 6H), 0.99 (qd,  $J = 13.0, 3.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-KMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.5, 122.7, 79.0, 54.9, 43.4, 30.2, 28.6, 28.5, 26.4, 24.6.

*Cis*- izomērs:

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.41 (pl. s., 1H), 2.92 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.55 (tt,  $J = 13.5, 4.0$  Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.39 – 1.30 (m, 2H), 1.22 (s, 6H);  $^{13}\text{C-KMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.4, 122.2, 78.9, 55.1, 43.5, 28.8, 28.6, 27.2, 24.6, 23.5; **IS**:  $\nu_{\text{max}} = 3370$  (N-H), 2855-3000 (C-H, alifātiskie), 2235 (C $\equiv$ N), 1715 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; **AIMS** ( $m/z$ ): aprēķināts:  $[\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$  289.1892, atrasts 289.1898.

#### Metil-(1*R*,4*R*)-4-(2-amino-2-metilpropil)cikloheksān-1-karboksilāts (135)

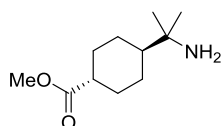


Nitrilu **130a** (0.386 g, 1.38 mmol, 1 ekv.) šķīdina MeOH (7 mL) un pievieno HCl (6.07 mL, 68.83 mmol, 50 ekv.) un maisa 250 h 80°C temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā, izšķīdina MeOH (4 mL), atdzesē līdz 0°C, lēnām pievieno  $\text{SOCl}_2$  (1.0 mL, 13.77 mmol, 10 ekv.) un maisa 16 h istabas temperatūrā. Iegūto maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā, izšķīdina  $\text{H}_2\text{O}$ , pievieno  $\text{NH}_3$  ūdens šķīdumu līdz maisījuma pH = 12. Maisījumu ekstrahē ar DCM (3 x 10 mL), organisko fāzi mazgā ar  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 10 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (2 x 10 mL), žāvē uz bezūdens  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Balta, amorfa viela (0.202 g, 69%).

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.65 (s, 3H), 2.21 (tt,  $J = 12.3, 3.6$  Hz, 1H), 1.94 (dd,  $J = 13.6, 3.7$  Hz, 2H), 1.85 (dd,  $J = 13.5, 3.7$  Hz, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 4H), 1.39 – 1.33 (m, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.29 – 1.25 (m, 2H) 1.07 – 0.96 (m, 2H);  $^{13}\text{C-KMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.6, 52.4, 51.6, 50.4, 43.0, 34.6, 33.3, 31.7, 29.3, 29.2, 22.8, 14.3; **IS**:  $\nu_{\text{max}} = 3345$  (N-H),

2855-3000 (C-H, aliphatic), 1735 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; **AIMS** ( $m/z$ ): aprēķināts:  $[\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$  214.1807, atrasts 214.1814.

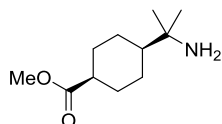
#### Metil (1*R*,4*R*)-4-(2-aminopropān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāts (136a)



Nitrils **131a** (0.121 g, 0.45 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts HCl (35%) (0.16 mL, 1.82 mmol, 4 ekv.) un iegūto šķīdumu maisa 48h 80°C temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē un šķīdina MeOH (1 mL), atdzesē līdz 0°C, pievieno  $\text{SOCl}_2$  (0.33 mL, 4.54 mmol, 10 ekv.) un maisa 16 h 60°C temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē, tam pievieno  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), pasārmina līdz pH=12 ar  $\text{NH}_4\text{OH}$  ūdens šķīdumu, ekstrahē ar DCM (3 x 10 mL), organisko fāzi žāvē uz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Brūna eļļa (0.073 g, 81%).  $R_f = 0.1$  (MeOH:DCM=1:5).

**$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 3.65 (s, 3H), 2.20 (tt,  $J = 12.3, 3.6$  Hz, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.41 (qd,  $J = 12.8, 2.8$  Hz, 2H), 1.15 – 1.06 (m, 3H), 1.03 (s, 6H);  **$^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 176.6, 51.6, 51.3, 48.6, 43.4, 29.4, 28.4, 26.6; **IS:**  $v_{\text{max}}$  = 3365 (N-H), 2860-2945 (C-H, alifātiskie), 1735 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; **AIMS** ( $m/z$ ): aprēķināts:  $[\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$  222.1470, atrasts 222.1467.

#### Metil (1*S*,4*S*)-4-(2-aminopropān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāts (136b)



Nitrils **131b** (0.129 g, 0.48 mmol, 1 ekv.) tiek šķīdināts HCl (35%) (0.17 mL, 1.94 mmol, 4 ekv.) un iegūto šķīdumu maisa 48 h 80°C temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē un šķīdina MeOH (1 mL), atdzesē līdz 0°C, pievieno  $\text{SOCl}_2$  (0.35 mL, 4.84 mmol, 10 ekv.) un maisa 16 h 60°C temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē, tam pievieno  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), pasārmina līdz pH=12 ar  $\text{NH}_4\text{OH}$  ūdens šķīdumu, ekstrahē ar DCM (3 x 10 mL), organisko fāzi žāvē uz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā.

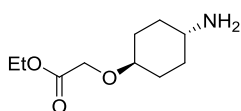
Brūna eļļa (0.073 g, 81%).  $R_f = 0.1$  (MeOH:DCM=1:5).

**$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 3.67 (s, 3H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.18 – 1.07 (m, 3H), 1.03 (s, 6H);  **$^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 176.7, 51.6, 51.4, 49.2, 38.9, 28.3, 27.8, 23.8; **IS:**  $v_{\text{max}}$  = 3365 (N-H), 2860-2945 (C-H, alifātiskie), 1735 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; **AIMS** ( $m/z$ ): aprēķināts:  $[\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$  222.1470, atrasts 222.1467.

## Vispārīgā metode -Boc aizsarggrupas šķelšanai

Boc- aizsargāto amīnu šķīdina DCM, pievieno TFA (10 ekv.) un maisa 30 min istabas temperatūrā. Iegūto maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā, šķīdina DCM (5 mL), mazgā ar ūdeni (5 mL). No organiskās fāzes atbrīvojas. Ūdens fāzei pievieno pies. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) ūdens šķīdumu un veic ekstrakciju ar DCM vai 25% *i*-PrOH/CHCl<sub>3</sub> šķīdumu. Organiskās fāzes apvieno, žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā.

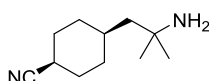
### Etil 2-(((1*R*,4*R*)-4-aminocikloheksil)oksi)acetāts (137)



Sintezēts pēc vispārīgās -Boc aizsarggrupas šķelšanas metodes: savienojums **118** (0.55 g, 1.838 mmol, 1 ekv.), DCM (2.5 mL), TFA (1.41 mL, 18.382 mmol, 10 ekv.). Ekstrakciju veic ar 25% *i*-PrOH/CHCl<sub>3</sub> (4 x 15 mL). Bezkrāsaina eļļa (0.334 g, 90%).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.30 (tt, *J* = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 2.71 (tt, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 2.12 (pl. s, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 – 1.06 (m, 2H); <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.0, 78.4, 66.0, 60.9, 49.9, 34.0, 30.5, 14.3; IS:  $\nu_{\max}$  = 3300 (N-H), 2865-2935 (C-H, alifātiskie), 1750 (C=O) cm<sup>-1</sup>; AIMS (*m/z*): aprēķināts: [C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 202.1443, atrasts 202.1446.

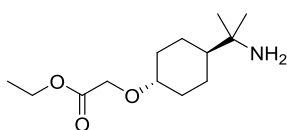
### (1*S*,4*S*)-4-(2-Amino-2metilpropil)cikloheksil-1-karbonitrils (138)



Sintezēts pēc vispārīgās -Boc aizsarggrupas šķelšanas metodes: nitrils **131b** (0.042 g, 0.150 mmol, 1 ekv.), DCM (2 mL), TFA (0.547 mL, 7.133 mmol, 50 ekv.) Ekstrakciju veic ar DCM (2 x 5 mL). Dzeltena eļļa (0.025 g, 97%).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.91 – 2.83 (m, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.84 (pl. s., 2H), 1.78 – 1.73 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 3H), 1.36 – 1.32 (m, 2H), 1.13 (s, 6H); <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 122.3, 51.3, 50.4, 33.2, 31.3, 31.1, 29.9, 28.5, 27.0; IS:  $\nu_{\max}$  = 3355 (N-H), 2855-2930 (C-H, alifātiskie), 2235 (C≡N) cm<sup>-1</sup>; AIMS (*m/z*): aprēķināts: [C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 181.1705, atrasts 181.1702.

### Etil 2-(((1*R*,4*R*)-4-(2-(aminopropān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāts (139a)

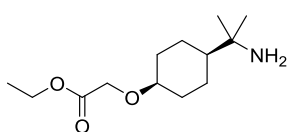


Savienojumu **116a** (0.070 g, 0.204 mmol, 1 ekv.) šķīdina DCM (2 mL) un pievieno TFA (0.470 mL, 6.115 mmol, 30 ekv.) istabas temperatūrā un maisa 20 min. Reakcijas maisījumam pievieno pies. NaHCO<sub>3</sub> ūdens šķīdumu (5 mL), fāzes atdala un ūdens fāzi ekstrahē ar DCM (2 x 5 mL).

Organiskās fāzes apvieno, mazgā ar ūdeni (2 x 5 mL) un pies. NaCl ūdens šķīdumu (5 mL), žāvē uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Dzeltena eļļa (0.047 g, 95%). **R<sub>f</sub>** = 0.14 (MeOH:DCM=1:5).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)**, δ: 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.27 (tt, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.41 (pl. s, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 6H), 1.20 – 1.05 (m, 2H), 1.04 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 171.1, 79.4, 65.9, 60.9, 51.3, 48.6, 32.2, 28.5, 25.7, 14.4; **IS**: *v*<sub>max</sub> = 3365 (N-H), 2860 – 2935 (C-H alifātiskie), 1750 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (m/z)**: aprēķināts [C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 244.1913, atrasts 244.1910.

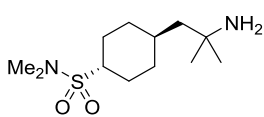
#### Etil 2-(((1*S*,4*S*)-4-(2-(aminopropān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāts (139b)



Savienojumu **116b** (0.090 g, 0.262 mmol, 1 ekv.) šķīdina DCM (4 mL), pievieno TFA (1.00 mL, 13.102 mmol, 50 ekv.) istabas temperatūrā un maisa 45 min. Reakcijas maisījumu ietvaicē un šķīdina ūdenī (5 mL), veic ekstrakciju ar EtOAc (5 mL). Ūdens fāzei pievieno pies. NaHCO<sub>3</sub> ūdens šķīdumu (10 mL) un veic ekstrakciju ar DCM (2 x 5 mL). DCM ekstrakti tiek apvienoti un mazgāti ar pies. NaCl ūdens šķīdumu (5 mL), žāvēti uz bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicēti pazeminātā spiedienā. Dzeltena eļļa (0.038 g, 60%). **R<sub>f</sub>** = 0.14 (MeOH:DCM=1:5).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)**, δ: 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 2H), 1.44 – 1.34 (m, 4H), 1.30 – 1.24 (m, 5H), 1.18 – 1.10 (m, 1H), 1.03 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 171.3, 74.2, 65.9, 60.8, 51.5, 49.1, 30.2, 28.3, 21.4, 14.3; **IS**: *v*<sub>max</sub> = 3365 (N-H), 2860 – 2935 (C-H alifātiskie), 1750 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (m/z)**: aprēķināts [C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 244.1913, atrasts 244.1910.

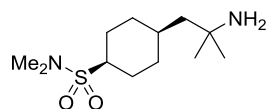
#### (1*R*,4*R*)-4-(2-Amino-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksānsulfonamīds (140a)



Sintezēts pēc vispārīgās -Boc aizsarggrupas šķelšanas metodes: sulfonamīds **124a** (0.08 g, 0.221 mmol, 1 ekv.), DCM (3 mL), TFA (0.847 mL, 11.034 mmol, 50 ekv.). Ekstrakciju veic ar 25% *i*-PrOH/DCM šķīdumu (3 x 10 mL). Gaiši dzeltena, amorfa viela (0.055 g, 95%).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 2.97 – 2.86 (m, 7H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 2H), 1.48 – 1.30 (m, 3H), 1.29 – 1.25 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.08 – 0.97 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 60.6, 51.6, 50.2, 38.0, 34.2, 33.4, 31.3, 26.9; **IS**: *v*<sub>max</sub> = 3345 – 3445 (N-H), 2850 – 2960 (C-H, alifātiskie), 1320 (S=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (m/z)**: aprēķināts: [C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> 263.1793, atrasts 263.1794.

### (1*S*,4*S*)-4-(2-Amino-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksānsulfonamīds (140b)



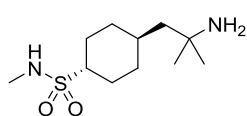
Sintezēts pēc vispārīgās -Boc aizsarggrupas šķelšanas metodes: sulfonamīds **124b** (0.075 g, 0.207 mmol, 1 ekv.), DCM (3 mL), TFA (0.794 mL, 10.343 mmol, 50 ekv.). Ekstrakciju veic ar 25% *i*-

PrOH/DCM šķīdumu (3 x 10 mL). Balta, amorfa viela (0.051 g, 94%).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 1.97 (pl. s, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 5H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.46 – 1.36 (m, 2H), 1.12 (s, 6H);

**<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 59.6, 50.9, 46.9, 37.9, 31.2, 30.5, 28.7, 22.5; **IS:**  $v_{\max} = 3345 - 3445$  (N-H), 2850 – 2960 (C-H, alifātiskie), 1320 (S=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> 263.1793, atrasts 263.1794.

### (1*R*,4*R*)-4-(2-Amino-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīds (141a)

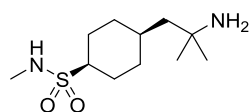


Sintezēts pēc vispārīgās -Boc aizsarggrupas šķelšanas metodes: sulfonamīds **125a** (0.092 g, 0.264 mmol, 1 ekv.), DCM (3 mL), TFA (1.013 mL, 13.200 mmol, 50 ekv.). Ekstrakciju veic ar 20% *i*-

PrOH/DCM šķīdumu (5 x 7 mL). Balta, amorfa viela (0.064 g, 98%).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, MeOD) δ:** : 3.35 (s, 1H), 2.96 (tt, *J* = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 2.03 – 1.88 (m, 2H), 1.59 (qd, *J* = 13.0, 3.5 Hz, 2H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 2H), 1.21 – 1.06 (m, 8H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, MeOD) δ:** 60.0, 51.7, 51.5, 35.0, 34.2, 29.8, 29.3, 27.6; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> 249.1637, atrasts 249.1614.

### (1*S*,4*S*)-4-(2-Amino-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīds (141b)



Sintezēts pēc vispārīgās -Boc aizsarggrupas šķelšanas metodes: sulfonamīds **125b** (0.076 g, 0.218 mmol, 1 ekv.), DCM (3 mL), TFA (0.837 mL, 10.903 mmol, 50 ekv.). Ekstrakciju veic ar 25% *i*-

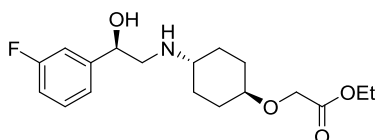
PrOH/DCM šķīdumu (5 x 7 mL). Gaiši dzeltena, amorfa viela (0.064 g, 98%).

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, MeOD) δ:** 3.33 (s, 1H), 3.05 (tt, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, MeOD) δ:** 58.9, 52.0, 49.0, 47.5, 32.0, 29.9, 29.3, 29.2, 23.2; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> 249.1637, atrasts 249.1614.

## Vispārīgā metode epoksīdu aminolīzei

Amīnam pievieno oksirānu (1.25 ekv.) izopropanolā (27 ekv.) un to maisa 16 h, 80°C temperatūrā. Iegūto maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā un produktu attīra ar šķīduma hromatogrāfiju uz silikagela.

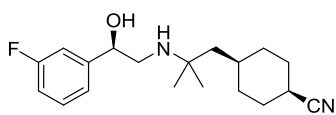
### Etil-2-(((1*R*,4*R*)-4-(((*R*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)cikloheksil)oksi)acetāts (142)



Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **137** (0.12 g, 0.596 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluorostiroļa oksīds (0.102 g, 0.745 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (1.23 mL, 16.10 mmol, 27 ekv.). Iegūto maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā un attīra ar tiešās fāzes šķīduma hromatogrāfijas iekārtu Biotage® *Isolera One*, izmantojot Biotage® KP-Sil 10 g kolonnu, (eluenta gradients 0% līdz 20% MeOH/DCM). Balta, amorfa viela (0.085 g, 42%).  $R_f = 0.38$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -24.5$  (*c* 1.06, CHCl<sub>3</sub>). ee = 97%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluorostirēna oksīda ee.

<sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.95 (tdd, *J* = 8.5, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.37 – 3.25 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 1H), 2.52 (tt, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 2.14 – 1.86 (m, 4H), 1.41 – 1.24 (m, 5H), 1.22 – 1.02 (m, 2H); <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.0, 163.1 (d, *J* = 246.2 Hz), 145.3 (d, *J* = 5.0 Hz), 130.0 (d, *J* = 7.8 Hz), 121.4 (d, *J* = 3.1 Hz), 114.5 (d, *J* = 21.4 Hz), 112.8 (d, *J* = 21.8 Hz), 78.4, 71.2, 66.0, 61.0, 56.1, 54.3, 31.1, 30.8, 30.3, 14.3; <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -112.8 - -113.1 (m); IS:  $v_{max} = 2860 - 2935$  (C-H, alifātiskie), 1750 (C=O) cm<sup>-1</sup>; AIMS (*m/z*): aprēķināts: [C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>4</sub>+ H]<sup>+</sup> 340.1924, atrasts 340.1933.

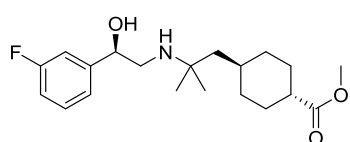
### (1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-Fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonitrils (143)



Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **138** (0.050 g, 0.277 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluorostiroļa oksīds (0.048 g, 0.347 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.57 mL, 7.48 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 25% līdz 100% EtOAc/Hex+0.2% TEA). Dzeltena, amorfa viela (0.028 g, 32%).  $R_f = 0.48$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -35.8$  (*c* 0.63, CHCl<sub>3</sub>). ee = 97%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluorostirēna oksīda ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 6.96 (tdd, *J* = 8.4, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.55 (dd, *J* = 11.9, 8.5 Hz, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.47 – 1.31 (m, 5H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 163.1 (d, *J* = 245.9 Hz), 145.4 (d, *J* = 6.9 Hz), 130.0 (d, *J* = 8.2 Hz), 122.3, 121.4 (d, *J* = 2.7 Hz), 114.4 (d, *J* = 21.3 Hz), 112.8 (d, *J* = 22.0 Hz), 71.7, 71.7, 53.5, 49.8, 48.2, 32.8, 31.3, 31.3, 28.5, 27.8, 27.6, 27.0; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -113.0 – 113.1 (m); **IS:**  $\nu_{\max}$  = 3085 (O-H), 2850 – 2965 (C-H, alifātiskie), 2240 (C≡N) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>FNO<sub>3</sub>+ H]<sup>+</sup> 352.2288, atrasts 352.2305.

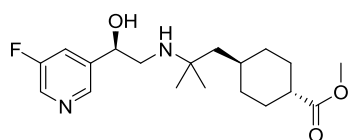
**Metil-(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karboksilāts (144a)**



Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **135** (0.045 g, 0.211 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluorostirola oksīds (0.036 g, 0.264 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.47 mL, 5.697 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 25% līdz 100% EtOAc/Hex+0.2%TEA, tad 1% līdz 2% MeOH/EtOAc+0.2%TEA). Balta, amorfa viela (0.047 g, 63%). **R<sub>f</sub>** = 0.64 (MeOH:DCM=1:5). **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -37.3 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). ee = 96%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluorostirēna oksīda ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.95 (tdd, *J* = 8.4, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.89 (dd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 11.9, 8.5 Hz, 1H), 2.20 (tt, *J* = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 2H), 1.82 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 2H), 1.44 (qtd, *J* = 13.1, 3.4 Hz, 2H), 1.36 – 1.20 (m, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.05 – 0.92 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 176.6, 163.1 (d, *J* = 245.3 Hz), 145.7 (d, *J* = 6.8 Hz), 129.9 (d, *J* = 8.3 Hz), 121.4 (d, *J* = 2.9 Hz), 114.3 (d, *J* = 21.2 Hz), 112.8 (d, *J* = 21.9 Hz), 71.7, 71.7, 53.3, 51.7, 49.8, 48.8, 43.0, 34.7, 34.7, 33.3, 29.3, 27.8, 27.6; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -112.9 – -113.1 (m); **IS:**  $\nu_{\max}$  = 3120 (N-H), 2850-2965 (C-H, alifātiskie), 1730 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>FNO<sub>3</sub>+ H]<sup>+</sup> 352.2288, atrasts 352.2305.

**Metil-(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*-2-(3-fluoropiridīn)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karboksilāts (144b)**

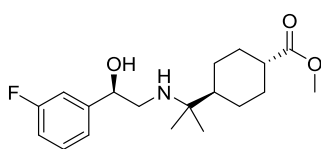


Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **135** (0.045 g, 0.211 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-

il)piridīns (0.036 g, 0.254 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.532 mL, 5.697 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 25% līdz 100% EtOAc/Hex+0.2%TEA, tad 1% līdz 4% MeOH/EtOAc+0.2%TEA). Gaiši dzeltēna, amorfa viela (0.041 g, 45%).  $R_f = 0.42$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -23.1$  (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>). ee = 98%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-il)piridīna ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8.40 – 8.35 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.93 (dd, *J* = 12.0, 3.7 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 2.21 (tt, *J* = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 14.1, 3.2 Hz, 2H), 1.82 (dd, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 2H), 1.44 (qd, *J* = 13.0, 3.3 Hz, 2H), 1.38 – 1.21 (m, 3H), 1.08 (s, 6H), 1.05 – 0.95 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 176.6, 159.9 (d, *J* = 259.1 Hz), 143.5 (d, *J* = 3.9 Hz), 140.4 (d, *J* = 3.2 Hz), 137.2 (d, *J* = 23.4 Hz), 120.4 (d, *J* = 18.7 Hz), 69.5, 53.5, 51.7, 49.7, 48.9, 43.0, 34.7, 34.7, 33.3, 29.3, 27.8, 27.6; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -126.8 - -126.9 (m); **IS:**  $\nu_{\max} = 3410$  (N-H), 2855-2930 (C-H, alifātiskie), 1730 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+ H]<sup>+</sup> 353.2240, atrasts 353.2244.

#### Metil-(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāts (145a)

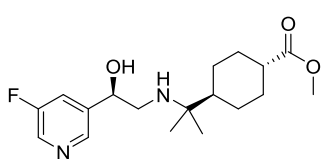


Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **136a** (0.035 g, 0.176 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluorostiroļa oksīds (0.030 g, 0.21 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.44 mL, 4.74 mmol, 27 ekv.).

Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 25% līdz 100% EtOAc/Hex+0.2%TEA, tad 1% MeOH/EtOAc+0.2%TEA). Balta, amorfa viela (0.029 g, 49%).  $R_f = 0.62$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -38.8$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). ee = 97%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluorostiroļa oksīda ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 7.00 – 6.89 (m, 1H), 4.56 (dd, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.87 (dd, *J* = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 2.56 – 2.46 (m, 1H), 2.22 (tt, *J* = 12.3, 3.6 Hz, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.48 – 1.32 (m, 2H), 1.26 (tt, *J* = 12.1, 3.0 Hz, 1H), 1.12 – 1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 176.6, 163.2 (d, *J* = 245.9 Hz), 145.7 (d, *J* = 6.7 Hz), 129.9 (d, *J* = 8.1 Hz), 121.4 (d, *J* = 2.9 Hz), 114.3 (d, *J* = 21.9 Hz), 112.8 (d, *J* = 22.3 Hz), 71.9, 71.9, 54.6, 51.7, 49.4, 45.70, 43.5, 29.5, 26.6, 26.5, 24.9, 24.6; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -113.0 - -113.2 (m); **IS:**  $\nu_{\max} = 3460$  (N-H), 3070 (O-H), 2860-2945 (C-H, alifātiskie), 1735 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>FNO<sub>3</sub>+ H]<sup>+</sup> 338.2131, atrasts 338.2140.

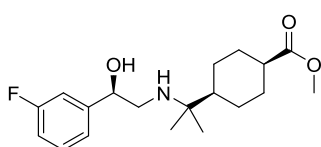
**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāts (145b)**



Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **136a** (0.041 g, 0.206 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-il)piridīns (0.036 g, 0.257 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.44 mL, 5.553 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 25% līdz 100% EtOAc/Hex+0.2%TEA, tad 1% līdz 4% MeOH/EtOAc+0.2%TEA). Oranža eļļa (0.033 g, 47%).  $R_f = 0.39$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -39.7$  ( $c$  0.78, CHCl<sub>3</sub>). ee = 98%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-il)piridīna ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.42 – 8.31 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 4.63 (dd,  $J = 8.9, 3.7$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.92 (dd,  $J = 12.1, 3.8$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 12.1, 8.9$  Hz, 1H), 2.22 (tt,  $J = 12.4, 3.6$  Hz, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 1.13 – 0.99 (m, 8H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 176.5, 159.9 (d,  $J = 257.2$  Hz), 143.5 (d,  $J = 5.5$  Hz), 140.4 (d,  $J = 3.2$  Hz), 137.3 (d,  $J = 23.8$  Hz), 120.5 (d,  $J = 23.8$  Hz), 69.5, 54.9, 51.7, 49.3, 45.8, 43.4, 29.4, 26.6, 26.5, 24.8, 24.5; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : -126.8 - -126.9 (m); **IS**:  $\nu_{\max} = 3330$  (N-H), 2860-2950 (C-H, alifātiskie), 1735 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS ( $m/z$ )**: aprēķināts: [C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 339.2091, atrasts 339.2084.

**Metil-(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāts (145c)**

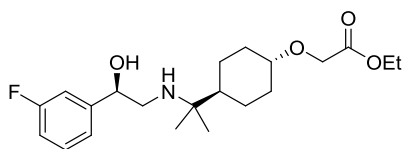


Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **136b** (0.050 g, 0.251 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluorostiroļa oksīds (0.043 g, 0.314 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.52 mL, 6.77 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 25% līdz 100% EtOAc/Hex+0.2%TEA, tad 1% līdz 2% MeOH/EtOAc+0.2%TEA). Balta, amorfa viela (0.046 g, 54%).  $R_f = 0.58$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -42.6$  ( $c$  0.82, CHCl<sub>3</sub>). ee = 97%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluorostiroļa oksīda ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 6.95 (tdd,  $J = 8.5, 2.6, 1.1$  Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 8.6, 3.7$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.86 (dd,  $J = 11.9, 3.8$  Hz, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.50 (dd,  $J = 11.9, 8.7$  Hz, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 1.27 – 1.10 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 176.7, 163.1 (d,  $J = 245.5$  Hz), 145.8 (d,  $J = 6.7$  Hz), 129.9 (d,  $J = 8.1$  Hz), 121.4 (d,  $J = 3.0$  Hz), 114.3 (d,  $J = 21.7$  Hz), 112.8 (d,  $J = 22.5$  Hz), 71.8, 71.8, 54.7, 51.7, 49.4, 46.1, 38.9, 27.9, 27.9, 24.8, 24.6, 23.9, 23.8;

<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -113.1 - -113.3 (m); IS: ν<sub>max</sub> = 3460 (O-H), 3070 (N-H), 2860-2945 (C-H, alifātiskie), 1735 (C=O) cm<sup>-1</sup>; AIMS (m/z): aprēķināts: [C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>FNO<sub>3</sub>+ H]<sup>+</sup> 338.2131, atrasts 338.2140.

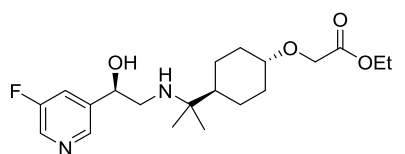
**Etil-2-(((1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi-1-acetāts (146a)**



Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **139a** (0.071 g, 0.292 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluorostiroļa oksīds (0.048 g, 0.350 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.602 mL, 7.878 mmol, 27 ekv.). Produkts attīrīts ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 25% līdz 100% EtOAc/Hex+0.2%TEA. Balta, amorfa viela (0.047 g, 42%).  $R_f = 0.48$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -33.1$  (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>). ee = 97%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluorostiroļa oksīda ee.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.95 (tdd, *J* = 8.4, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.27 (tt, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 11.9, 8.7 Hz, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 2H), 1.32 – 1.20 (m, 6H), 1.14 – 1.01 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.1, 163.0 (d, *J* = 246.2 Hz), 145.7 (d, *J* = 6.9 Hz), 130.0 (d, *J* = 8.2 Hz), 121.4 (d, *J* = 2.8 Hz), 114.4 (d, *J* = 21.2 Hz), 112.8 (d, *J* = 22.3 Hz), 79.4, 71.9, 65.9, 61.00, 54.6, 49.4, 45.8, 32.3, 25.5, 25.5, 25.00, 24.6, 14.4; <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -113.0 – -113.2 (m); IS: ν<sub>max</sub> = 3310 - 3455 (O-H), 3085 (N-H), 2865 – 2935 (C-H alifātiskie), 1755 (C=O) cm<sup>-1</sup>; AIMS (m/z): aprēķināts: [C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>4</sub>+ H]<sup>+</sup> 382.2394, atrasts 382.2408.

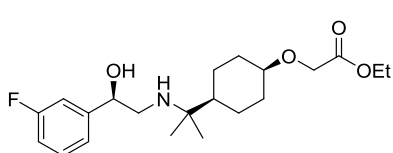
**Etil-2-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāts (146b)**



Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **139a** (0.072 g, 0.296 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-il)piridīns (0.052 g, 0.370 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.610 mL, 7.989 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 25% līdz 100% EtOAc/Hex+0.2%TEA, tad 1% līdz 2.5% MeOH/DCM+0.2%TEA). Gaiši oranža, amorfa viela (0.052 g, 46%).  $R_f = 0.33$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -30.5$  (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>). ee = 98%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-il)piridīna ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8.42 – 8.34 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 4.64 (dd, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.27 (tt, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 12.0, 8.9 Hz, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 2H), 1.31 – 1.20 (m, 7H), 1.09 – 1.07 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 171.1, 159.9 (d, *J* = 256.3 Hz), 143.5 (d, *J* = 3.8 Hz), 140.3 (d, *J* = 3.3 Hz), 137.3 (d, *J* = 23.50 Hz), 120.5 (d, *J* = 18.5 Hz), 79.4, 69.5, 65.9, 61.0, 54.9, 49.3, 45.8, 32.2, 32.2, 25.5, 25.5, 24.9, 24.5, 14.4; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -129.3 – -129.4 (m); **IS:** *v*<sub>max</sub> = 2860-2935 (C-H, alifātiskie), 1750 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 383.2349, atrasts 383.2446.

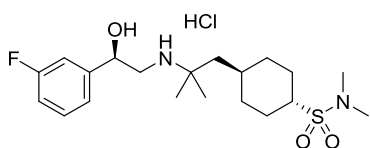
**Etil-2-(((1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi-1-acetāts (146c)**



Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **139b** (0.068 g, 0.276 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluorostiroļa oksīds (0.048 g, 0.350 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.641 mL, 8.385 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 25% līdz 100% EtOAc/Hex+0.2%TEA. Balta, amorfa viela (0.040 g, 38%). **R<sub>f</sub>** = 0.47 (MeOH:DCM=1:5). **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -33.7 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). *ee* = 97%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluorostiroļa oksīda *ee*.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.95 (tdd, *J* = 8.5, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 2.88 (dd, *J* = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 3H), 1.42 – 1.32 (m, 3H), 1.31 – 1.26 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 171.3, 162.7 (d, *J* = 245.8 Hz), 145.7 (d, *J* = 6.9 Hz), 130.0 (d, *J* = 8.2 Hz), 121.5 (d, *J* = 2.8 Hz), 114.3 (d, *J* = 21.0 Hz), 112.9 (d, *J* = 22.6 Hz), 74.2, 71.8, 71.8, 65.9, 60.9, 54.8, 49.4, 46.1, 30.4, 30.3, 24.9, 24.6, 21.4, 21.3, 14.4; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -113.1 – -113.2 (m); **IS:** *v*<sub>max</sub> = 3310 - 3455 (O-H), 3085 (N-H), 2865 – 2935 (C-H alifātiskie), 1755 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 382.2394, atrasts 382.2408.

**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-Fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīds (147a)**



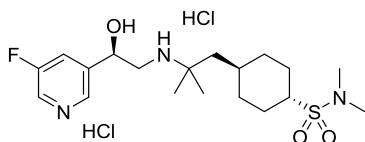
Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **140a** (0.025 g, 0.095 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluorostiroļa oksīds

(0.016 g, 0.12 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.2 mL, 2.57 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju (silikagels, eluenta gradients 0% līdz 50% *i*-PrOH/PE+0.2%TEA). Iegūto produktu šķīdina DCM (0.5 mL), pievieno 4N HCl šķ. dioksānā (50 µl). Maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā, šķīdina DCM (1 mL), suspendē uz silikagela slāņa, ko mazgā ar pentānu (5 mL) un DCM (5 mL), suspendēto sāli no silikagela noskalo ar *i*-PrOH (15 mL), ietvaicē pazeminātā spiedienā, lai iegūtu produktu. Gaiši dzeltena, amorfa viela (0.016 g, 38%).  $R_f = 0.42$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -12.9$  (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>). ee = 97%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-flurostirola oksīda ee.

HCl sāls:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.99 (tdd, *J* = 8.4, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 12.1, 2.1 Hz, 1H), 2.96 – 2.78 (m, 8H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.99 – 1.83 (m, 2H), 1.71 – 1.53 (m, 4H), 1.52 – 1.43 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.11 – 0.95 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 163.1 (d, *J* = 246.3 Hz), 142.9 (d, *J* = 6.9 Hz), 130.4 (d, *J* = 7.9 Hz), 121.5 (d, *J* = 2.7 Hz), 115.1 (d, *J* = 21.5 Hz), 113.0 (d, *J* = 22.3 Hz), 68.5, 60.3, 60.0, 49.8, 45.3, 38.0, 33.8, 32.5, 26.6, 24.5, 24.3; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -112.0 - -112.2 (m); **IS:**  $\nu_{max} = 3100$  (N-H), 2855 – 2965 (C-H alifātiskie), 1325 (S=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S+ H]<sup>+</sup> 401.2274, atrasts 401.2288.

**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-Fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīds (147b)**



Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **140a** (0.030 g, 0.114 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-il)piridīns (0.020 g, 0.14 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.24 mL, 3.09 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju

(silikagels, eluenta gradients 10% līdz 70% *i*-PrOH/PE+0.2%TEA). Iegūto produktu šķīdina DCM (1 mL), pievieno 4N HCl šķ. dioksānā (100 µl). Maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā, šķīdina DCM (1 mL), suspendē uz silikagela slāņa, ko mazgā ar pentānu (5 mL) un DCM (5 mL), suspendēto sāli no silikagela noskalo ar *i*-PrOH (15 mL), ietvaicē pazeminātā spiedienā, lai iegūtu produktu. Gaiši dzeltena, amorfa viela (0.016 g, 30%).  $R_f = 0.34$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -23.6$  (*c* 1.03, MeOH). ee = 98%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluro-5-(oksirān-2-il)piridīna ee.

Brīvā bāze:

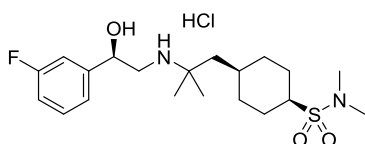
**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8.42 – 8.34 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 8H), 2.55 (dd, *J* = 12.0, 8.9 Hz, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.96 –

1.84 (m, 2H), 1.61 (qd,  $J = 13.0, 3.5$  Hz, 2H), 1.44 – 1.33 (m, 1H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.07 – 0.97 (m, 2H);  $^{13}\text{C-KMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159.9 (d,  $J = 257.5$  Hz), 143.5 (d,  $J = 3.8$  Hz), 140.3 (d,  $J = 2.9$  Hz), 137.3 (d,  $J = 23.3$  Hz), 120.5 (d,  $J = 18.4$  Hz), 69.4, 60.4, 53.5, 49.7, 48.3, 38.0, 34.2, 34.1, 33.0, 29.9, 27.7, 27.5, 26.8;  $^{19}\text{F-KMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -126.6 - -126.9 (m).

HCl sāls:

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.56 (s, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 10.1, 2.6$  Hz, 1H), 3.23 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 2.97 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 4H), 1.48 – 1.40 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.18 – 1.06 (m, 2H); **IS**:  $\nu_{\text{max}} = 3400$  (N-H), 2800 – 2940 (C-H alifātiskie), 1320 (S=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; **AIMS** ( $m/z$ ): aprēķināts:  $[\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$  402.2227, atrasts 402.2234.

**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-Fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N,N-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīds (147c)**

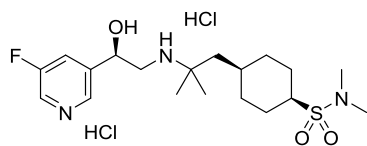


Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **140b** (0.025 g, 0.095 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluorostiroļa oksīds (0.016 g, 0.12 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.2 mL, 2.57 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar tiešās fāzes šķidrums hromatogrāfijas iekārtu Biotage® *Isolera One*, izmantojot Biotage® KP-Sil 10 g kolonnu, (eluenta gradients 20% līdz 100% *i*-PrOH/Hex). Iegūto produktu šķīdina DCM (3 mL), pievieno 4N HCl šķ. dioksānā (200  $\mu\text{l}$ ). Maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā, šķīdina DCM (1 mL), suspendē uz silikagela slāņa, ko mazgā ar pentānu (5 mL) un DCM (5 mL), suspendēto sāli no silikagela noskalo ar *i*-PrOH (15 mL), ietvaicē pazeminātā spiedienā, lai iegūtu produktu. Balta, amorfa viela (0.019 g, 46%).  $R_f = 0.42$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -12.2$  ( $c$  0.98,  $\text{CHCl}_3$ ). ee = 97%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluorostiroļa oksīda ee.

HCl sāls :

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.03 – 6.92 (m, 1H), 5.35 (dd,  $J = 10.4, 2.0$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 12.1, 2.1$  Hz, 1H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.96 – 2.83 (m, 7H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 4H), 1.79 – 1.65 (m, 4H), 1.65 – 1.51 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H);  $^{13}\text{C-KMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 163.1 (d,  $J = 246.0$  Hz), 142.9 (d,  $J = 7.4$  Hz), 130.4 (d,  $J = 8.2$  Hz), 121.6 (d,  $J = 2.8$  Hz), 115.1 (d,  $J = 21.2$  Hz), 113.0 (d,  $J = 22.6$  Hz), 68.5, 60.8, 58.3, 49.9, 41.5, 37.9, 30.6, 30.5, 28.6, 24.4, 24.3, 22.9, 22.9;  $^{19}\text{F-KMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -112.06 - -112.35 (m); **IS**:  $\nu_{\text{max}} = 3100$  (N-H), 2855 – 2965 (C-H alifātiskie), 1325 (S=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; **AIMS** ( $m/z$ ): aprēķināts:  $[\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$  401.2274, atrasts 401.2288.

**(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(5-Fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N,N-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīds (147d)**



Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **140b** (0.028 g, 0.107 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-il)piridīns (0.019 g, 0.13 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.22 mL, 2.88 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar tiešās fāzes šķidrums hromatogrāfijas iekārtu Biotage® *Isolera One*, izmantojot Biotage® KP-Sil 10 g kolonnu, (eluenta gradients 20% līdz 100% *i*-PrOH/Hex). Iegūto produktu šķīdina DCM (3 mL), pievieno 4N HCl šķ. dioksānā (80 μl). Maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā, šķīdina DCM (1 mL), suspendē uz silikagela slāņa, ko mazgā ar pentānu (5 mL), DCM (5 mL) un Et<sub>2</sub>O (5 mL), tad suspendēto sāli no silikagela noskalo ar *i*-PrOH (20 mL), ietvaicē pazeminātā spiedienā, lai iegūtu produktu. Gaiši oranža, amorfa viela (0.016 g, 32%).  $R_f = 0.34$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -12.7$  ( $c$  0.94, MeOH). ee = 98%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-il)piridīna ee.

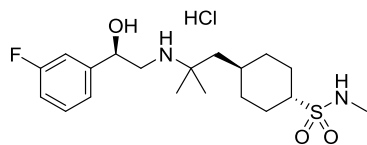
Brīvā bāze:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.42 – 8.34 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 4.66 (dd,  $J = 8.8, 3.7$  Hz, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 8H), 2.54 (dd,  $J = 12.0, 8.8$  Hz, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 5H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 2H), 1.08 (d,  $J = 2.1$  Hz, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 159.8 (d,  $J = 257.1$  Hz), 143.5 (d,  $J = 3.9$  Hz), 140.3 (d,  $J = 3.4$  Hz), 137.3 (d,  $J = 23.2$  Hz), 120.5 (d,  $J = 18.4$  Hz), 69.5, 59.4, 53.8, 49.7, 44.2, 37.9, 31.2, 31.2, 28.3, 27.4, 27.2, 22.6; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: -122.9 - -124.9 (m).

HCl sāls:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ: 8.77 (s, 2H), 8.29 – 8.11 (m, 1H), 5.28 – 5.18 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.23 (pl. s, 2H), 2.92 (s, 6H), 1.96 – 1.79 (m, 5H), 1.79 – 1.57 (m, 7H), 1.43 (s, 6H); **IS:**  $\nu_{\max} = 3400$  (N-H), 2800 – 2940 (C-H alifātiskie), 1320 (S=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS ( $m/z$ ):** aprēķināts: [C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S+ H]<sup>+</sup> 402.2227, atrasts 402.2234.

**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-Fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N,N-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīds (148a)**



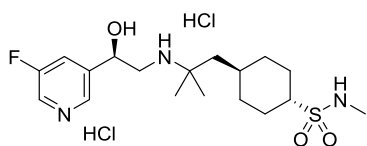
Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **141a** (0.030 g, 0.121 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluorostirola oksīds (0.021 g, 0.151 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.25 mL, 3.26 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar tiešās fāzes šķidrums hromatogrāfijas iekārtu Biotage® *Isolera One*, izmantojot Biotage® KP-Sil 10 g kolonnu, (eluenta gradients 0% līdz 100% *i*-PrOH/Hex). Iegūto produktu šķīdina DCM (5 mL),

pievieno 4N HCl šķ. dioksānā (250 µl). Maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā, šķīdina DCM (1 mL), suspendē uz silikagela slāņa, ko mazgā ar pentānu (5 mL), DCM (5 mL), Et<sub>2</sub>O (5 mL), suspendēto sāli no silikagela noskalo ar *i*-PrOH (15 mL), ietvaicē pazeminātā spiedienā, lai iegūtu produktu. Gaiši dzeltēna, amorfa viela (0.024 g, 47%). **R<sub>f</sub>** = 0.31 (MeOH:DCM=1:5). **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -8.1 (*c* 0.86, CHCl<sub>3</sub>). ee = 97%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-flurostirola oksīda ee.

HCl sāls:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9.78 (pl. s, 1H), 7.95 (pl. s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.98 (tdd, *J* = 8.4, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 5.76 (pl. s, 1H), 5.38 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.63 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 4H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.14 – 1.03 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 163.1 (d, *J* = 246.3 Hz), 142.8 (d, *J* = 6.9 Hz), 130.4 (d, *J* = 8.4 Hz), 121.6 (d, *J* = 2.8 Hz), 115.2 (d, *J* = 21.3 Hz), 113.0 (d, *J* = 22.5 Hz), 68.3, 60.9, 59.6, 49.7, 45.0, 33.7, 33.7, 32.2, 29.8, 26.4, 26.4, 24.4, 24.4; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -121.8 - -112.3 (m); **IS:** *v*<sub>max</sub> = 3300 (N-H), 2855 – 2945 (C-H alifātiskie), 1315 (S=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S+ H]<sup>+</sup> 387.2118, atrasts 387.2120.

**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-Fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīds (148b)**



Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **141a** (0.032 g, 0.129 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-il)piridīns (0.022 g, 0.161 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.27 mL, 3.48 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar tiešās fāzes šķīduma hromatogrāfijas iekārtu Biotage® *Isolera One*, izmantojot Biotage® KP-Sil 10 g kolonnu, (eluenta gradients 20% līdz 100% *i*-PrOH/Hex). Iegūto produktu šķīdina DCM (3 mL), pievieno 4N HCl šķ. dioksānā (80 µl). Maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā, šķīdina DCM (1mL), suspendē uz silikagela slāņa, ko mazgā ar pentānu (5 mL), DCM (5 mL) un Et<sub>2</sub>O (5 mL), tad suspendēto sāli no silikagela noskalo ar *i*-PrOH (20 mL), ietvaicē pazeminātā spiedienā, lai iegūtu produktu. Gaiši dzeltēna, amorfa viela (0.025 g, 42%). **R<sub>f</sub>** = 0.21 (MeOH:DCM=1:5). **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -12.0 (*c* 0.61, MeOH). ee = 98%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluro-5-(oksirān-2-il)piridīna ee.

Brīvā bāze:

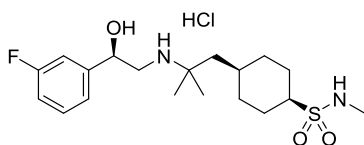
**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8.42 – 8.34 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 8H), 2.54 (dd, *J* = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 5H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 159.8 (d, *J* = 257.1 Hz), 143.5 (d, *J* = 3.9 Hz), 140.3 (d, *J* = 3.4 Hz),

137.3 (d,  $J = 23.2$  Hz), 120.5 (d,  $J = 18.4$  Hz), 69.5, 59.4, 53.8, 49.7, 44.2, 37.9, 31.2, 31.2, 28.3, 27.4, 27.2, 22.6;  $^{19}\text{F}$ -KMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -122.9 - -124.9 (m).

HCl sāls:

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.77 (s, 2H), 8.29 – 8.11 (m, 1H), 5.28 – 5.18 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.23 (pl. s, 2H), 2.92 (s, 6H), 1.96 – 1.79 (m, 5H), 1.79 – 1.57 (m, 7H), 1.43 (s, 6H); **IS**:  $\nu_{\text{max}} = 3420$  (N-H), 2855 – 2935 (C-H alifātiskie), 1310 (S=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; **AIMS** ( $m/z$ ): aprēķināts:  $[\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$  388.2070, atrasts 388.2083.

**(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-Fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N-metilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīds (148c)**

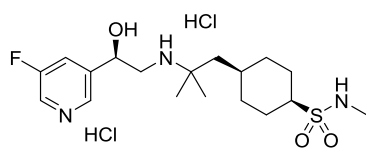


Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **141b** (0.025 g, 0.101 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluorostiroļa oksīds (0.017 g, 0.126 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.21 mL, 2.72 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar tiešās fāzes šķidrums hromatogrāfijas iekārtu Biotage® *Isolera One*, izmantojot Biotage® KP-Sil 10 g kolonnu, (eluenta gradients 0% līdz 100% *i*-PrOH/Hex). Iegūto produktu šķīdina DCM (3 mL), pievieno 4N HCl šķ. dioksānā (125  $\mu\text{l}$ ). Maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā, šķīdina DCM (1 mL), suspendē uz silikagela slāņa, ko mazgā ar pentānu (5 mL) un DCM (5 mL),  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL), suspendēto sāli no silikagela noskalo ar *i*-PrOH (15 mL), ietvaicē pazeminātā spiedienā, lai iegūtu produktu. Gaiši dzeltena, amorfa viela (0.018 g, 42%).  $R_f = 0.31$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -16.5$  ( $c$  0.67, MeOH). ee = 97%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluorostiroļa oksīda ee.

HCl sāls:

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 7.08 (tdd,  $J = 8.3, 2.6, 1.0$  Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 10.3, 2.9$  Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J = 12.4, 3.0$  Hz, 1H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 3H), 1.81 – 1.61 (m, 6H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 163.1 (d,  $J = 245.2$  Hz), 144.0 (d,  $J = 6.6$  Hz), 130.2 (d,  $J = 8.9$  Hz), 121.5 (d,  $J = 2.6$  Hz), 114.7 (d,  $J = 21.9$  Hz), 112.5 (d,  $J = 22.7$  Hz), 68.8, 60.5, 56.8, 47.5, 40.5, 30.2, 30.1, 28.3, 27.9, 22.0, 22.0, 21.8, 21.8;  $^{19}\text{F}$ -KMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : -114.2 - -115.1 (m); **IS**:  $\nu_{\text{max}} = 3300$  (N-H), 2855 – 2945 (C-H alifātiskie), 1315 (S=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; **AIMS** ( $m/z$ ): aprēķināts:  $[\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$  387.2118, atrasts 387.2120.

**(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-Fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīds (148d)**



Sintezēts pēc vispārējās oksirānu aminolīzes metodes: amīns **141b** (0.029 g, 0.117 mmol, 1 ekv.), (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-il)piridīns (0.020 g, 0.150 mmol, 1.25 ekv.), *i*-PrOH (0.24 mL, 3.15 mmol, 27 ekv.). Produktu attīra ar tiešās fāzes šķidrums hromatogrāfijas iekārtu Biotage® *Isolera One*, izmantojot Biotage® KP-Sil 10 g kolonnu, (eluenta gradients 0% līdz 30% MeOH/DCM). Iegūto produktu šķīdina DCM (2 mL), pievieno 4N HCl šķ. dioksānā (150 µl). Maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā. Iegūto sāli attīra ar tiešās fāzes šķīduma hromatogrāfijas iekārtu Biotage® *Isolera One*, izmantojot Biotage® KP-Sil 10 g kolonnu, (eluenta gradients 0% līdz 30% MeOH/DCM). Gaiši dzeltena, amorfa viela (0.025 g, 42%).  $R_f = 0.21$  (MeOH:DCM=1:5).  $[\alpha]_D^{25} = -14.4$  ( $c$  0.90, MeOH). ee = 98%, balstoties uz izejvielas – (*R*)-3-fluoro-5-(oksirān-2-il)piridīna ee.

Brīvā bāze:

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.41 (dd,  $J = 20.4, 2.1$  Hz, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 1H), 4.98 (dd,  $J = 9.6, 3.1$  Hz, 1H), 4.59 (pl. s, 3H), 3.04 (dd,  $J = 12.1, 2.9$  Hz, 1H), 2.94 (tt,  $J = 9.9, 4.0$  Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (dd,  $J = 12.0, 9.4$  Hz, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 3H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.50 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 159.8 (d,  $J = 257.1$  Hz), 143.5 (d,  $J = 3.8$  Hz), 139.5 (d,  $J = 3.0$  Hz), 137.5 (d,  $J = 23.4$  Hz), 120.7 (d,  $J = 18.5$  Hz), 68.2, 58.8, 56.9, 49.4, 43.0, 30.1, 29.8, 28.4, 25.7, 25.5, 22.3, 22.3; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : -126.2 – -126.4 (m).

HCl sāls:

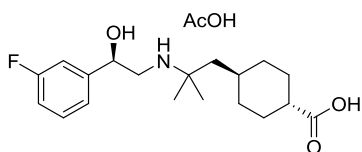
**<sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 9.13 – 8.80 (m, 2H), 8.11 – 7.97 (m, 1H), 5.77 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.67 (dd,  $J = 12.1, 2.4$  Hz, 1H), 3.55 – 3.33 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.52 – 2.29 (m, 5H), 2.28 – 2.16 (m, 4H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.84 (s, 3H); **IS**:  $\nu_{\max} = 3420$  (N-H), 2855 – 2935 (C-H alifātiskie), 1310 (S=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS** ( $m/z$ ): aprēķināts: [C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S+ H]<sup>+</sup> 388.2070, atrasts 388.2083.

**Vispārīgā metode karbonskābju esteru hidrolīzei**

Esteri šķīdina THF un tam lēnām pievieno LiOH·H<sub>2</sub>O (4 ekv.) ūdens šķīdumu 0°C temperatūrā. Maisījumam ļauj uzsilt līdz istabas temperatūrai un maisa pa nakti. Reakcijas maisījumam pievieno AcOH (5 ekv.), maisa 15 min istabas temperatūrā un filtrē caur vati, skalojot ar 50% MeCN/H<sub>2</sub>O šķīdumu. Iegūto filtrātu ietvaicē pazeminātā spiedienā līdz

gandrīz sausam un attīra uz apgrieztās fāzes kolonnas (eluenta gradients 5% līdz 95% MeCN/H<sub>2</sub>O+0.2% AcOH).

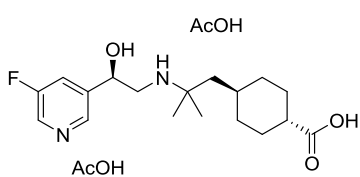
**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-Fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonskābe (149a)**



Sintezēts pēc vispārējās karbonskābju esteru hidrolīzes metodes: metilesteris **144a** (0.039 g, 0.111 mmol, 1 ekv.), LiOH·H<sub>2</sub>O (0.019 g, 0.444 mmol, 4 ekv.), THF (4 mL), H<sub>2</sub>O (4 mL), AcOH (32 μL, 0.556 mmol, 5 ekv.). Produktu iegūst kā acetāta sāli. Balta, amorfa viela (0.035 g, 79%).  $[\alpha]_D^{25} = -24.4$  (*c* 0.15, H<sub>2</sub>O). ee = 96%.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ:** 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 4.56 (dd, *J* = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.80 (s, 3H (-Ac)) 1.71 (dd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.38 – 1.12 (m, 7H), 0.98 (s, 6H), 0.94 – 0.81 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ:** 175.3, 162.1 (d, *J* = 243.1 Hz), 147.8 (d, *J* = 6.9 Hz), 129.8 (d, *J* = 8.4 Hz), 122.0 (d, *J* = 2.3 Hz), 113.4 (d, *J* = 20.6 Hz), 112.5 (d, *J* = 20.6 Hz), 71.6, 52.7, 49.8, 48.6, 47.7, 43.7, 34.5, 34.4, 32.7, 29.4, 27.1, 27.1; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ:** -112.9 – -113.1 (m); **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>FNO<sub>3</sub>+ H]<sup>+</sup> 338.2131, atrasts 338.2140.

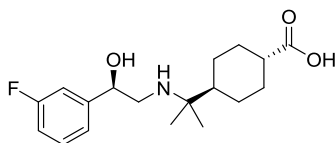
**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-Fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonskābe (149b)**



Sintezēts pēc vispārējās karbonskābju esteru hidrolīzes metodes: metilesteris **144b** (0.037 g, 0.105 mmol, 1 ekv.), LiOH·H<sub>2</sub>O (0.018 g, 0.420 mmol, 4 ekv.) THF (4 mL), H<sub>2</sub>O (4 mL). AcOH (30 μL, 0.524 mmol, 5 ekv.). Produktu iegūst kā acetāta sāli. Gaiši oranža, amorfa viela (0.035 g, 73%).  $[\alpha]_D^{25} = -27.3$  (*c* 0.11, H<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 8.45 (s, 2H), 7.75 (d, *J* = 9.3, 1H), 5.05 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 3.24 – 3.06 (m, 2H), 2.09 (tt, *J* = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 1.92 (s, 6H (Ac-)) 1.90 – 1.76 (m, 4H), 1.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.45 – 1.33 (m, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.18 – 0.99 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 186.5, 181.5, 158.4, 142.8 (d, *J* = 4.0 Hz), 138.6, 137.2 (d, *J* = 25.6 Hz), 121.9 (d, *J* = 19.9 Hz), 67.3, 59.7, 51.9, 46.9, 46.4, 45.1, 36.9, 34.1, 32.3, 29.7, 23.5, 23.2; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** -125.5 - -125.9 (m); **IS:**  $\nu_{\max} = 3415$  (N-H), 2855-2930 (C-H, alifātiskie), 1740 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+ H]<sup>+</sup> 339.2084, atrasts 339.2090.

**(1R,4R)-4-(2-(((R-2-(3-Fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karbonskābe (150a)**

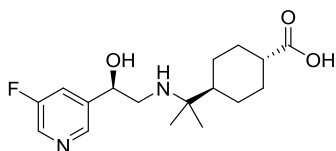


Sintezēts pēc vispārējās karbonskābju esteri hidrolīzes metodes: esteris **145a** (0.023 g, 0.068 mmol, 1 ekv.), LiOH·H<sub>2</sub>O (0.011 g, 0.273 mmol, 4 ekv.), THF (2 mL), H<sub>2</sub>O (2 ml), AcOH (0.019 ml, 0.341 mmol, 5 ekv.). Balta, kristāliska viela (0.019 g, 86%).

$[\alpha]_D^{25} = -10.6$  (*c* 0.47, H<sub>2</sub>O). ee = 97%, balstoties uz izejvielas ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 7.52 – 7.40 (m, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 5.02 (dd, *J* = 9.9, 3.1 Hz, 1H), 3.37 – 3.15 (m, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.84 – 1.64 (m, 3H), 1.44 – 1.30 (m, 8H), 1.30 – 1.16 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 178.1, 162.7 (d, *J* = 244.5 Hz), 145.7 (d, *J* = 6.7 Hz), 130.7 (d, *J* = 8.5 Hz), 121.7 (d, *J* = 2.5 Hz), 115.4 (d, *J* = 22.2 Hz), 112.7 (d, *J* = 23.2 Hz), 68.8, 68.8, 63.1, 46.8, 41.9, 29.1, 29.1, 25.6, 25.3, 20.9, 20.6; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** -112.9 - -113.1 (m); **IS:**  $\nu_{\max} = 3470$  (N-H), 1635 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>3</sub>+ H]<sup>+</sup> 324.1980, atrasts 324.1975.

**(1R,4R)-4-(2-(((R-2-(5-Fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karbonskābe (150b)**

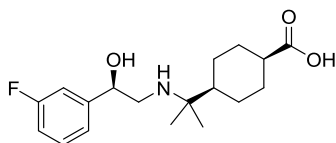


Sintezēts pēc vispārējās karbonskābju esteri hidrolīzes metodes: esteris **145b** (0.040 g, 0.116 mmol, 1 ekv.), LiOH·H<sub>2</sub>O (0.020 g, 0.472 mmol, 4 ekv.), THF (4 mL), H<sub>2</sub>O (4 ml), AcOH (0.033 ml, 0.592 mmol, 5 ekv.). Balta, kristāliska viela (0.037 g, 97%).

$[\alpha]_D^{25} = -23.8$  (*c* 0.42, H<sub>2</sub>O). ee = 97%, balstoties uz izejvielas ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 8.63 – 8.18 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 13.0, 3.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 13.0, 10.2 Hz, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 2H), 1.77 – 1.55 (m, 3H), 1.35 – 1.23 (m, 8H), 1.23 – 1.10 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 185.6, 155.8 (d, *J* = 176.9 Hz), 142.7, 138.4, 137.4 (d, *J* = 24.9 Hz), 121.8 (d, *J* = 18.9 Hz), 66.6, 63.3, 46.4, 42.0, 29.2, 29.2, 25.7, 25.4, 20.9, 20.5; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** -125.0 – -126.1 (m); **IS:**  $\nu_{\max} = 3470$  (N-H), 1635 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+ H]<sup>+</sup> 325.1927, atrasts 325.1919.

**(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-Fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karbonskābe (150c)**

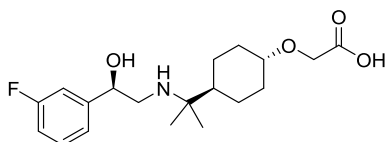


Sintezēts pēc vispārējās karbonskābju esteru hidrolīzes metodes: esteris **145c** (0.040 g, 0.116 mmol, 1 ekv.), LiOH·H<sub>2</sub>O (0.020 g, 0.472 mmol, 4 ekv.), THF (4 mL), H<sub>2</sub>O (4 ml), AcOH (0.033 ml, 0.592 mmol, 5 ekv.). Balta, kristāliska viela (0.037 g, 97%).

$[\alpha]_D^{25} = -23.8$  (*c* 0.42, H<sub>2</sub>O). ee = 97%, balstoties uz izejvielas ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 1H), 1.62 – 1.44 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.29 – 1.20 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 182.9, 162.7 (d, *J* = 244.3 Hz), 142.3 (d, *J* = 6.4 Hz), 130.7 (d, *J* = 8.5 Hz), 121.7, 115.4 (d, *J* = 21.2 Hz), 112.7 (d, *J* = 22.8 Hz), 68.8, 63.2, 46.7, 42.1, 40.0, 27.2, 27.2, 23.1, 22.8, 20.9, 20.6; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** -112.9 – -113.1 (m); **IS:**  $\nu_{\max} = 3470$  (N-H), 1635 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 324.1980, atrasts 324.1975.

**2-(((1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-Fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksils)oksi)etiķskābe (151a)**

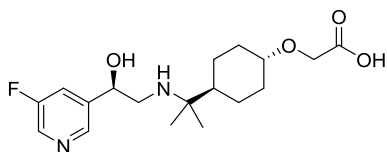


Sintezēts pēc vispārējās karbonskābju esteru hidrolīzes metodes: esteris **146a** (0.036 g, 0.094 mmol, 1 ekv.), LiOH·H<sub>2</sub>O (0.015 g, 0.378 mmol, 4 ekv.), THF (3.5 mL), H<sub>2</sub>O (3.5 ml), AcOH (0.027 ml, 0.472 mmol, 5 ekv.). Balta, amorfa viela (0.019 g, 86%).

$[\alpha]_D^{25} = -22.8$  (*c* 0.61, H<sub>2</sub>O). ee = 97%, balstoties uz izejvielas ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.16 (tdd, *J* = 9.1, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 12.9, 9.9 Hz, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.86 – 1.63 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.32 – 1.20 (m, 4H); **<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 178.2, 162.7 (d, *J* = 244.6 Hz), 142.3 (d, *J* = 6.9 Hz), 130.7 (d, *J* = 8.3 Hz), 121.7 (d, *J* = 3.0 Hz), 115.4 (d, *J* = 21.6 Hz), 112.7 (d, *J* = 22.7 Hz), 78.00, 68.8, 66.7, 63.00, 46.8, 41.6, 30.8, 30.8, 24.4, 24.1, 21.0, 20.6; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** -112.9 – -113.1 (m); **IS:**  $\nu_{\max} = 3195$  (O-H), 2885-2930 (C-H, alifātiskie) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>FNO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 354.2018, atrasts 354.2084.

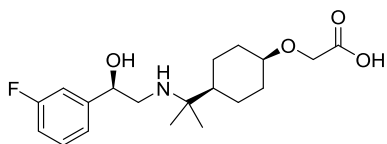
**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-Fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksils)oksi)etiķskābe (151b)**



Sintezēts pēc vispārējās karbonskābju esteru hidrolīzes metodes: esteris **146b** (0.045 g, 0.118 mmol, 1 ekv.), LiOH·H<sub>2</sub>O (0.020 g, 0.471 mmol, 4 ekv.), THF (4 mL), H<sub>2</sub>O (4 ml), AcOH (0.034 ml, 0.589 mmol, 5 ekv.). Balta, amorfa viela (0.015 g, 36%).  $[\alpha]_D^{25} = -22.2$  (*c* 0.72, H<sub>2</sub>O). ee = 98%, balstoties uz izejvielas ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 8.56 (s, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.36 (dd, *J* = 13.0, 2.9 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 12.9, 10.2 Hz, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.32 – 1.22 (m, 4H); **<sup>13</sup>C-KMR (151 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 177.9, 159.2, 142.7, 138.6, 137.4 (d, *J* = 20.0 Hz) 121.8 (d, *J* = 11.0 Hz), 77.9, 66.6, 63.1, 46.5, 41.6, 30.8, 30.8, 30.2, 24.4, 24.1, 21.0, 20.5; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** -125.0 – -126.4 (m); **IS:**  $\nu_{\max} = 2885-2930$  (C-H, alifātiskie), 1750 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H]<sup>+</sup> 355.2033, atrasts 355.2041.

**2-(((1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-Fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksils)oksi)etiķskābe (151c)**



Sintezēts pēc vispārējās karbonskābju esteru hidrolīzes metodes: esteris **146c** (0.034 g, 0.089 mmol, 1 ekv.), LiOH·H<sub>2</sub>O (0.015 g, 0.356 mmol, 4 ekv.), THF (3.5 mL), H<sub>2</sub>O (3.5 ml), AcOH (0.026 ml, 0.445 mmol, 5 ekv.). Balta, amorfa viela (0.030 g, 97%).  $[\alpha]_D^{25} = -15.0$  (*c* 0.53, H<sub>2</sub>O). ee = 97%, balstoties uz izejvielas ee.

**<sup>1</sup>H-KMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 7.07 (tdd, *J* = 9.3, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.22 (dd, *J* = 13.0, 3.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 12.9, 9.9 Hz, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 6H), 1.28 (s, 6H; **<sup>13</sup>C-KMR (151 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 178.61, 162.72 (d, *J* = 244.8 Hz), 142.3 (d, *J* = 7.0 Hz), 130.7 (d, *J* = 8.3 Hz), 121.7 (d, *J* = 2.8 Hz), 115.4 (d, *J* = 21.2 Hz), 112.7 (d, *J* = 22.5 Hz), 73.2, 68.8, 68.8, 66.8, 63.2, 46.8, 41.8, 28.5, 28.5, 20.9, 20.6, 20.3, 20.0; **<sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** -112.9 – -113.1 (m); **IS:**  $\nu_{\max} = 3200$  (O-H), 2885-2930 (C-H, alifātiskie), 1620 (C=O) cm<sup>-1</sup>; **AIMS (*m/z*):** aprēķināts: [C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>FNO<sub>4</sub>+ H]<sup>+</sup> 354.2018, atrasts 354.2084.

## SECINĀJUMI

1. Cikloheksānu saturoši  $\beta$ -aminospirti, kuros cikloheksāna cikls kalpo kā tiltiņš starp  $\beta$ -aminospirta daļu un polāru grupu (CN, COOR, OCH<sub>2</sub>COOR, SO<sub>2</sub>NHR), veicina glikozes uzņemšanu šūnā. Šie savienojumi uzrāda samazinātu ietekmi uz cAMP veidošanos  $\beta_2$  stimulācijā, kas ir atbildīga par dažādiem nevēlamiem blakus efektiem. Atsevišķi savienojumi uzrāda augstu  $\beta_3$  aktivitāti. Šo īpašību kopums ļauj šos savienojumus izmantot diabēta ārstēšanas pētījumos.
2. Izvērtējot būtiskākos parametrus – glikozes uzņemšanas veicināšanu, zemu cAMP veidošanos  $\beta_2$  stimulācijā un spēju iedarboties uz  $\beta_3$  receptoriem, vislabākos rezultātus uzrādīja glikolskābes atvasinājums **146a**. Oglekļa ķēdes garumam, cikloheksāna *cis/trans*- izomērijai, kā arī fenilgrupas vai piridīna struktūrelementam nav būtiskas ietekmes uz savienojumu bioloģisko aktivitāti.
3. Lai arī iegūtajiem savienojumiem piemīt augsts potenciāls izmantošanai 2. tipa diabēta ārstēšanā, tomēr savienojumu zemās metaboliskās stabilitātes dēļ ir nepieciešami tālāki pētījumi metabolisko īpašību uzlabošanai.
4. Svarīga loma cikloheksānu atvasinājumu ieguvē ir -CN un -SAc grupu ievadīšanai cikloheksāna gredzenā. Tioacetilgrupas ieguvei efektīvāka ir S<sub>N</sub>2 reakcija, bet cianogrupas ievadīšanai labāka ir *Van Leusen* reakcija.

## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Lemke, T.L.; Williams, D.A.; Roche, V.F.; Zito, S. W. *Foye's principles of medicinal chemistry*, 7th Editio., . Baltimore: Lemke, T.L.; Williams, D.A.; Roche, V.F.; Zito, S.W., 2013.
2. Roy, K. K.; Saxena, A. K. Structural basis for the  $\beta$ -adrenergic receptor subtype selectivity of the representative agonists and antagonists. *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *51*, 1405–1422.
3. Khurana, I. *Essentials of Medical Physiology*. Elsevier India Pvt. Limited, 2008.
4. Motiejunaite, J.; Amar, L.; Vidal-Petiot, E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. **2021**, *82*, 193–197.
5. Isogaya, M.; Sugimoto, Y.; Tanimura, R.; Tanaka, R.; *et al.* Binding pockets of the  $\beta_1$ - and  $\beta_1$ -adrenergic receptors for subtype- selective agonists. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 875–885.
6. Sears, M. R. The evolution of beta2-agonists. *Respir. Med.* **2001**, *95 Suppl B*, 2–6.
7. Strosberg, A. D. Structure and function of the  $\beta_3$  -adrenergic receptor. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1997**, *37*, 421–450.
8. Penn, R. B.; Panettieri, R. A.; Benovic, J. L. Mechanisms of acute desensitization of the  $\beta_2$ AR-adenyl cyclase pathway in human airway smooth muscle. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **1998**, *19*, 338–348.
9. Baker, J. G. The selectivity of  $\beta$ -adrenoceptor agonists at human  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - and  $\beta_3$ -adrenoceptors: Research paper. *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *160*, 1048–1061.
10. Baker, J. G.; Proudman, R. G. W.; Hill, S. J. Salmeterol's extreme  $\beta_2$  selectivity is due to residues in both extracellular loops and transmembrane domains. *Mol. Pharmacol.* **2015**, *87*, 103–120.
11. Schena, G.; Caplan, M. J. Everything You Always Wanted to Know about  $\beta_3$ -AR \* (\* But Were Afraid to Ask). *Cells* **2019**, *8*, 357.
12. Edmondson, S. D.  $\beta_3$  -AR Agonists for the Treatment of Overactive Bladder, in *Comprehensive Medicinal Chemistry III*, Third Edit.7, , Elsevier, 2017, 714–737.
13. Imanishi, M.; Itou, S.; Washizuka, K.; Hamashima, H.; *et al.* Discovery of a Novel Series of Biphenyl Benzoic Acid Derivatives as Highly Potent and Selective Human  $\beta_3$  Adrenergic Receptor Agonists with Good Oral Bioavailability. Part II. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4002–4020.

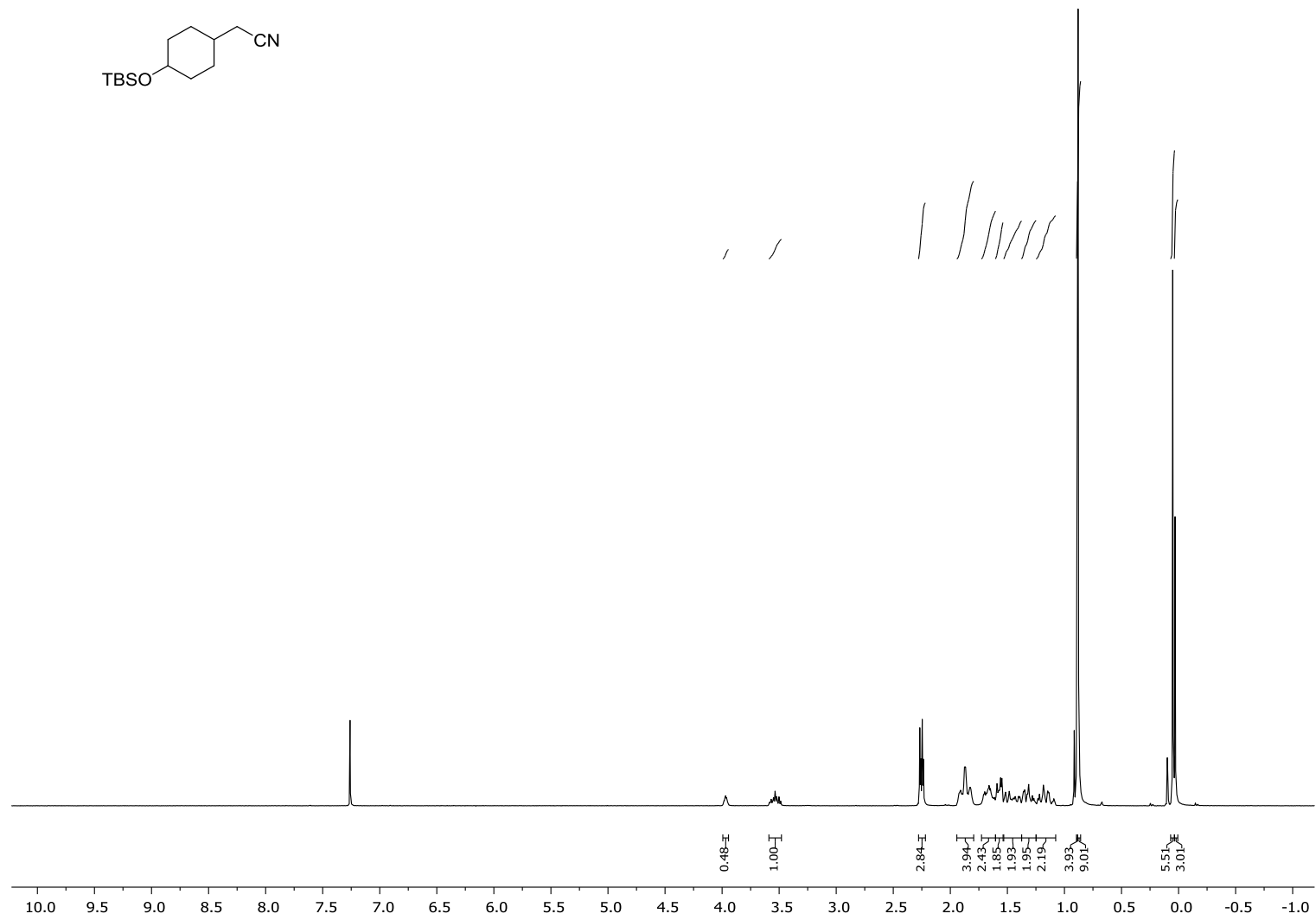
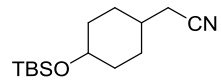
14. Imanishi, M.; Tomishima, Y.; Itou, S.; Hamashima, H.; *et al.* Discovery of a Novel Series of Biphenyl Benzoic Acid Derivatives as Potent and Selective Human  $\beta$  3 - Adrenergic Receptor Agonists with Good Oral Bioavailability. Part I. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1925–1944.
15. Harada, H.; Hirokawa, Y.; Suzuki, K.; Hiyama, Y.; *et al.* Novel and potent human and rat  $\beta$ 3-adrenergic receptor agonists containing substituted 3-indolylalkylamines. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1301–1305.
16. Iizuka, H.; Osaka, Y.; Kondo, S.; Morita, T. Effect of an Atypical Adrenergic .Beta.3- Agonist, GS-332: Sodium (2R)- (3- (3- (2-(3-Chlorophenyl)-2-Hydroxyethylamino) Cyclohexyl) Phenoxy) Acetate, on Urinary Bladder Function in Rats. *J. Smooth Muscle Res.* **1998**, *34*, 139–149.
17. Morriello, G. J.; Wendt, H. R.; Bansal, A.; Salvo, J. Di; *et al.* Design of a novel pyrrolidine scaffold utilized in the discovery of potent and selective human  $\beta$ 3 adrenergic receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1865–1870.
18. Sato, M.; Dehvari, N.; Öberg, A. I.; Dallner, O. S.; *et al.* Improving Type 2 Diabetes Through a Distinct Adrenergic Signaling Pathway Involving mTORC2 That Mediates Glucose Uptake in Skeletal Muscle. *Diabetes* **2014**, *63*, 4115–4129.
19. Dehvari, N.; Hutchinson, D. S.; Nevzorova, J.; Dallner, O. S.; *et al.*  $\beta$  2-Adrenoceptors increase translocation of GLUT4 via GPCR kinase sites in the receptor C-terminal tail. *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *165*, 1442–1456.
20. Weyer, C.; Gautier, J. F.; Danforth, E. Development of beta 3-adrenoceptor agonists for the treatment of obesity and diabetes--an update. *Diabetes Metab.* **1999**, *25*, 11–21.
21. Omachi, A.; Ishioka, K.; Uozumi, A.; Kamikawa, A.; *et al.*  $\beta$ 3-Adrenoceptor agonist AJ-9677 reduces body fat in obese beagles. *Res. Vet. Sci.* **2007**, *83*, 5–11.
22. Redman, L. M.; de Jonge, L.; Fang, X.; Gamlin, B.; *et al.* Lack of an Effect of a Novel  $\beta$ 3-Adrenoceptor Agonist, TAK-677, on Energy Metabolism in Obese Individuals: A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2007**, *92*, 527–531.
23. Mukaida, S.; Sato, M.; Öberg, A. I.; Dehvari, N.; *et al.* BRL37344 stimulates GLUT4 translocation and glucose uptake in skeletal muscle via  $\beta$  2 -adrenoceptors without causing classical receptor desensitization. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* **2019**, *316*, R666–R677.
24. Castro, A. J.; Brain, D. K.; Fisher, H. D.; Fuller, R. K. The direction of epoxide ring opening in the reaction of styrene oxide with ammonia. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1444–1448.

25. Parker, R. E.; Isaacs, N. S. Mechanisms Of Epoxide Reactions. *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 737–799.
26. Hansen, T.; Vermeeren, P.; Haim, A.; van Dorp, M. J. H.; *et al.* Regioselectivity of Epoxide Ring-Openings via SN2 Reactions Under Basic and Acidic Conditions. *European J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 3822–3828.
27. Azizi, N.; Saidi, M. R. Highly chemoselective addition of amines to epoxides in water. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3649–3651.
28. Krylov, A. V.; Mokhammed, A. K.; Yegorova, V. V.; Borisova, E. Y.; *et al.* Solvent effect on regioselectivity of epoxide ring opening in styrene oxide by O- and N-nucleophiles in neutral and basic media. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 1128–1132.
29. Liu, H. J.; Shia, K. S.; Shang, X.; Zhu, B. Y. Organocerium compounds in synthesis. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803–3830.
30. Ciganek, E. Tertiary Carbinamines by Addition of Organocerium Reagents to Nitriles and Ketimines. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4521–4527.
31. Oldenzel, O. H.; van Leusen, D.; van Leusen, A. M. A General One-Step Synthesis of Nitriles from Ketones Using Tosylmethyl Isocyanide. Introduction of a One-Carbon Unit. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3114–3118.
32. Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, *44*, . Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2005.
33. Jirgensons, A.; Kauss, V.; Kalvinsh, I.; Gold, M. R. A practical synthesis of tert-alkylamines via the ritter reaction with chloroacetonitrile. *Synthesis (Stuttg)*. **2000**, 1709–1712.
34. Masaki, M.; Kitahara, T.; Kurita, H.; Ohta, M. A new method for the removal of chloroacetyl groups. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4508–4509.
35. Doyle, M. P. Catalytic Methods for Metal Carbene Transformations. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919–939.
36. Yates, P. The Copper-catalyzed Decomposition of Diazoketones 1. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376–5381.
37. Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; *et al.* Transition metal catalysed reactions of diazocompounds - II insertion in the hydroxylic bond. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2233–2236.
38. Nishiguchi, A.; Maeda, K.; Miki, S. Sulfonyl Chloride Formation from Thiol Derivatives by N -Chlorosuccinimide Mediated Oxidation. *Synthesis (Stuttg)*. **2006**, *2006*, 4131–4134.

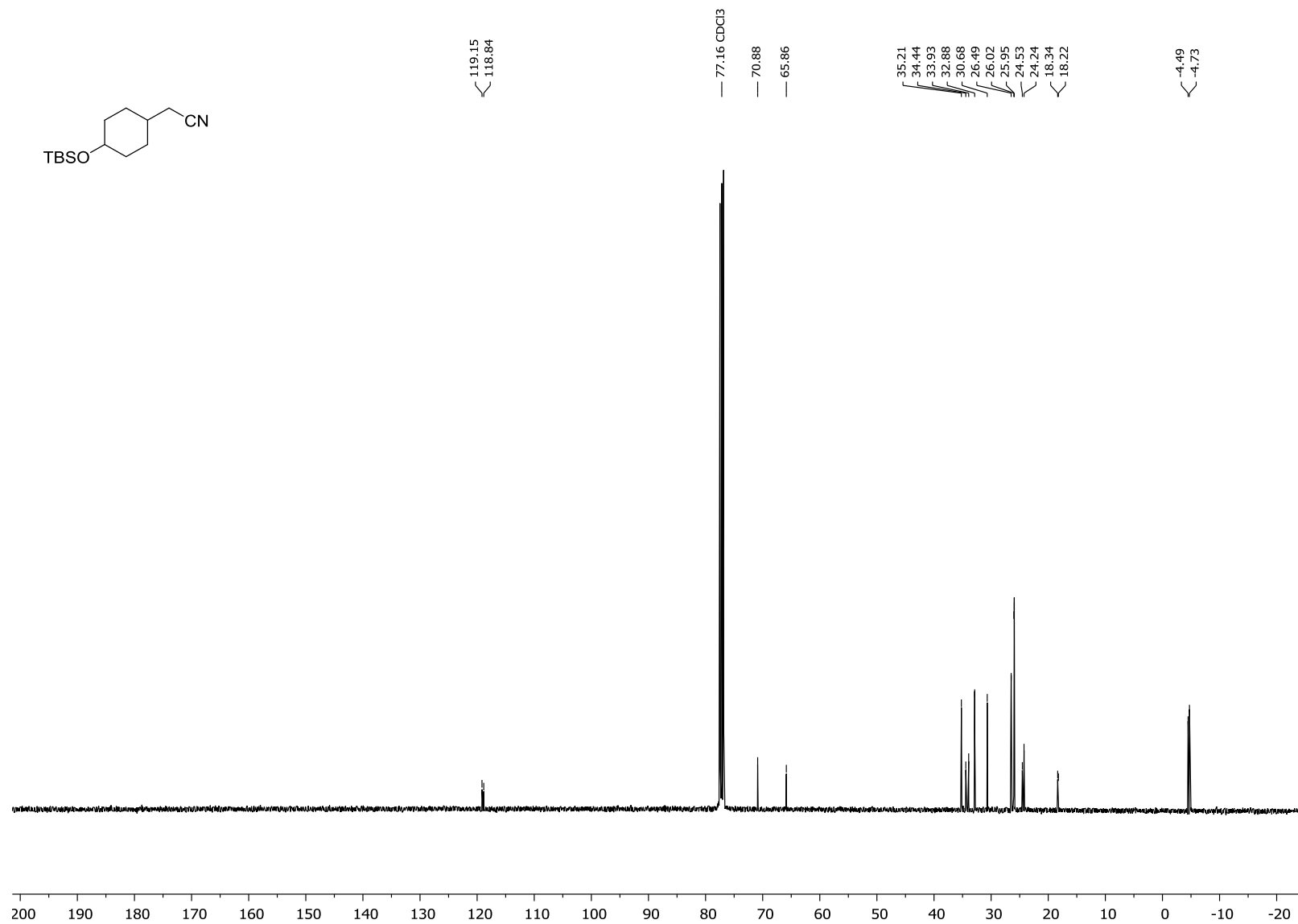
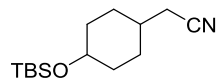
39. Silva-Cuevas, C.; Perez-Arrieta, C.; Polindara-García, L. A.; Lujan-Montelongo, J. A. Sulfonyl halide synthesis by thiol oxyhalogenation using NBS/NCS – i PrOH. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2244–2247.
40. Sokolov, A.; Golovach, S.; Kozlinsky, I.; Dolia, K.; *et al.* Diastereoselective Synthesis of Cyclic sp<sup>3</sup>-Enriched cis-β-Alkoxy sulfonyl Chlorides. *Synthesis (Stuttg.)*. **2019**, *51*, 848–858.
41. Singh, S. M. *Advanced Organic Chemistry: Reactions And Mechanisms*. Pearson Education, 2004.
42. Bondarenko, A. V.; Tolmachev, A. A.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Synthesis of Functionalized 1,4-Dioxanes with an Additional (Hetero)Aliphatic Ring. *Synth.* **2018**, *50*, 3696–3707.
43. Iversen, T.; Bundle, D. R. Benzyl trichloroacetimidate, a versatile reagent for acid-catalysed benzylation of hydroxy-groups. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1240.
44. Eckenberg, P.; Groth, U.; Huhn, T.; Richter, N.; *et al.* A useful application of benzyl trichloroacetimidate for the benzylation of alcohols. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619–1624.
45. Ikeuchi, K.; Murasawa, K.; Yamada, H. A Simple Method for the Preparation of Stainless and Highly Pure Trichloroacetimidates. *Synlett* **2019**, *30*, 1308–1312.
46. Lugiņina, J.; Linden, M.; Bazulis, M.; Kumpiņš, V.; *et al.* Electrosynthesis of Stable Betulin Derived Nitrile Oxides and their Application in Synthesis of Cytostatic Lupane Type Triterpenoid Isoxazole Conjugates. *European J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2557–2577.
47. Janssen, M. J. Thiolo, thiono and dithio acids and esters, in *Carboxylic Acids and Esters (1969)*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 705–764.
48. Smith, R. M.; Martell, A. E. Inorganic Ligands, in *Critical Stability Constants*, Boston, MA: Springer US, 1989, 426–461.
49. Tishkov, A. A.; Mayr, H. Ambident Reactivity of the Cyanide Ion: A Failure of the HSAB Principle. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 142–145.
50. Duan, X.-H.; Maji, B.; Mayr, H. Characterization of the nucleophilic reactivities of thiocarboxylate, dithiocarbonate and dithiocarbamate anions. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8046.
51. Wang, Y.; Du, Y.; Huang, N. A survey of the role of nitrile groups in protein-ligand interactions. *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 2713–2727.

52. Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; *et al.* NMR chemical shifts of trace impurities: Common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
53. Gelis, C.; Heusler, A.; Nairoukh, Z.; Glorius, F. Catalytic Transfer Hydrogenation of Arenes and Heteroarenes. *Chem. A Eur. J.* **2020**, *26*, 14090–14094.
54. Liu, J.; Yang, C.; Simpson, C.; Deryckere, D.; *et al.* Discovery of small molecule Mer kinase inhibitors for the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 129–134.
55. Robertson, K.; Murphy, C. D.; Paradisi, F. The synthesis and biological testing of bacilysin analogues. *Amino Acids* **2013**, *45*, 1157–1168.
56. Li, C.; Li, W.; Wang, J. Gold(I)-catalyzed arylmethylation of terminal alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2533–2535.

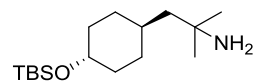
## **PIELIKUMI**



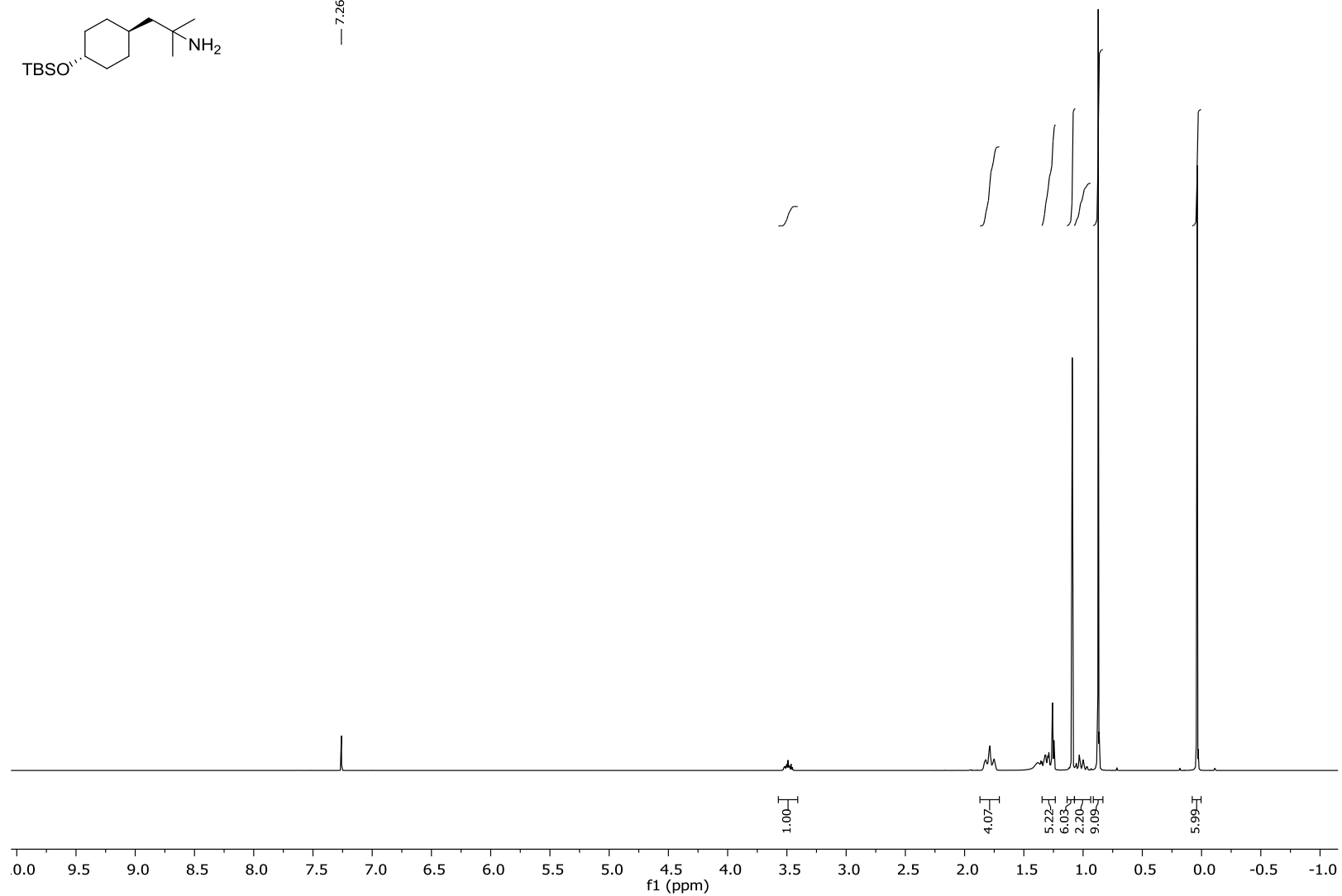
4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oksi)cikloheksil)acetonitrila (96) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



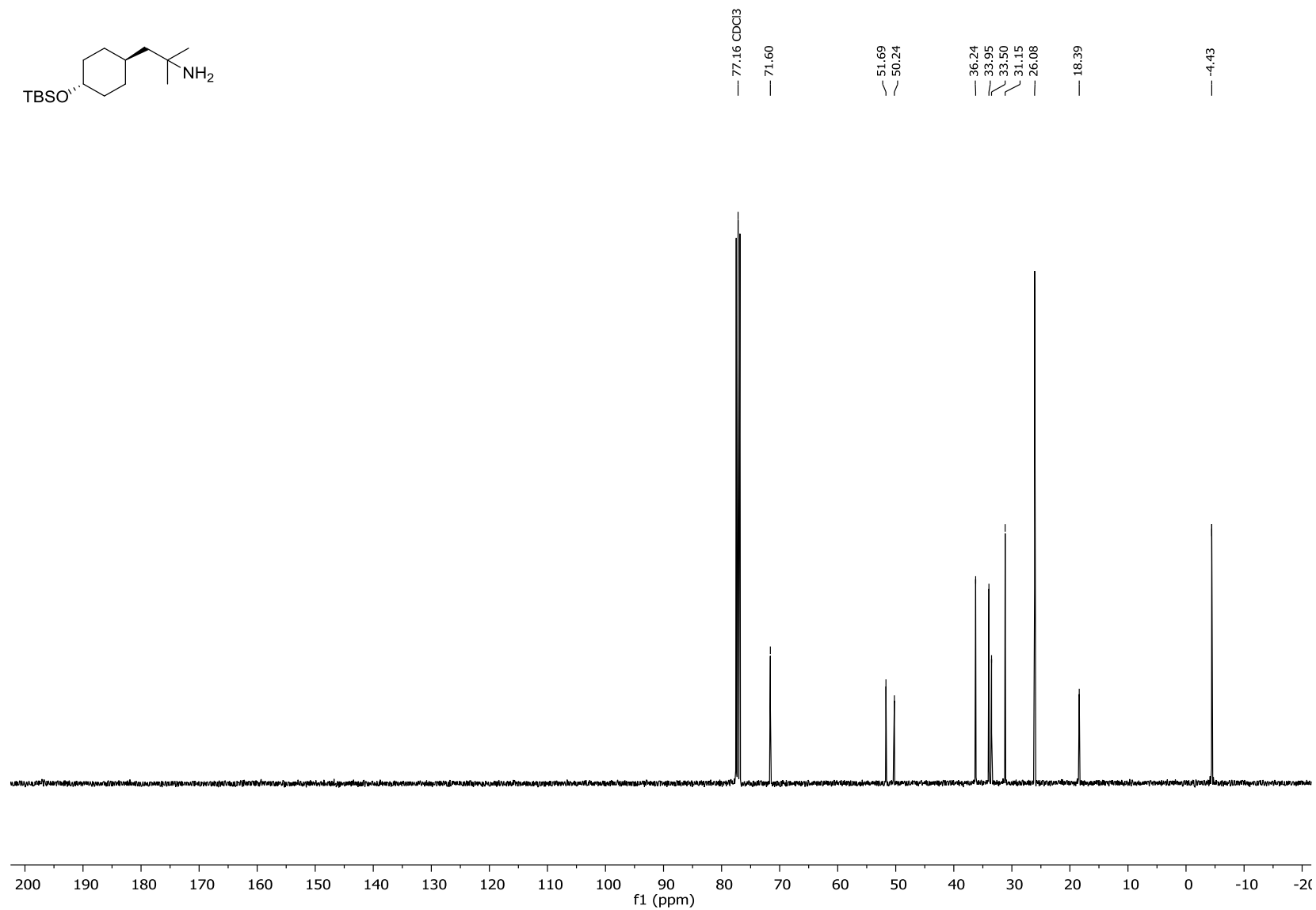
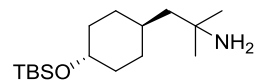
4-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)cikloheksil)acetonitrila (96) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



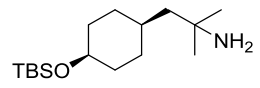
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



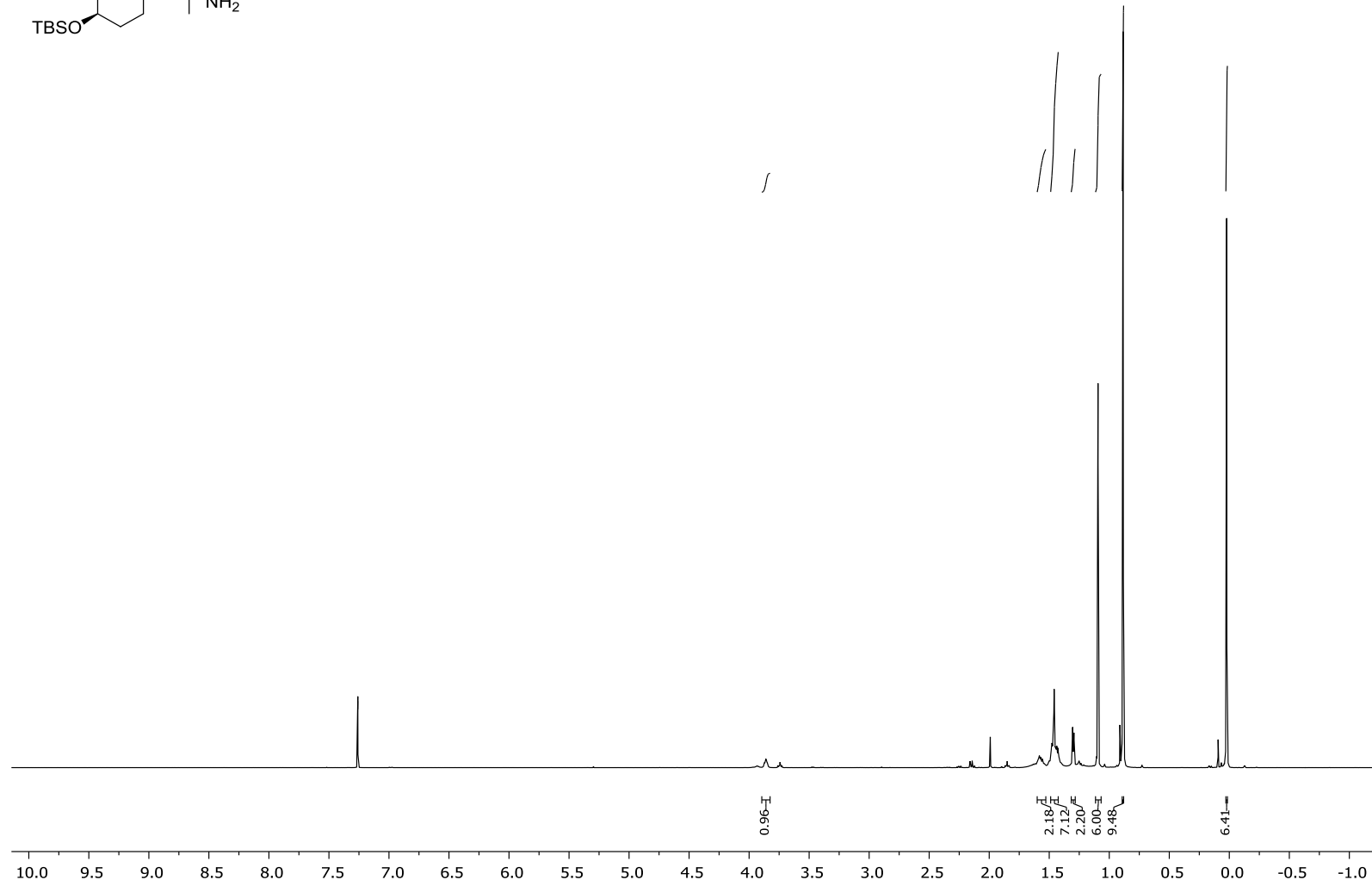
**1-((1R,4R)-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)cikloheksil)acetoničila (97a) <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



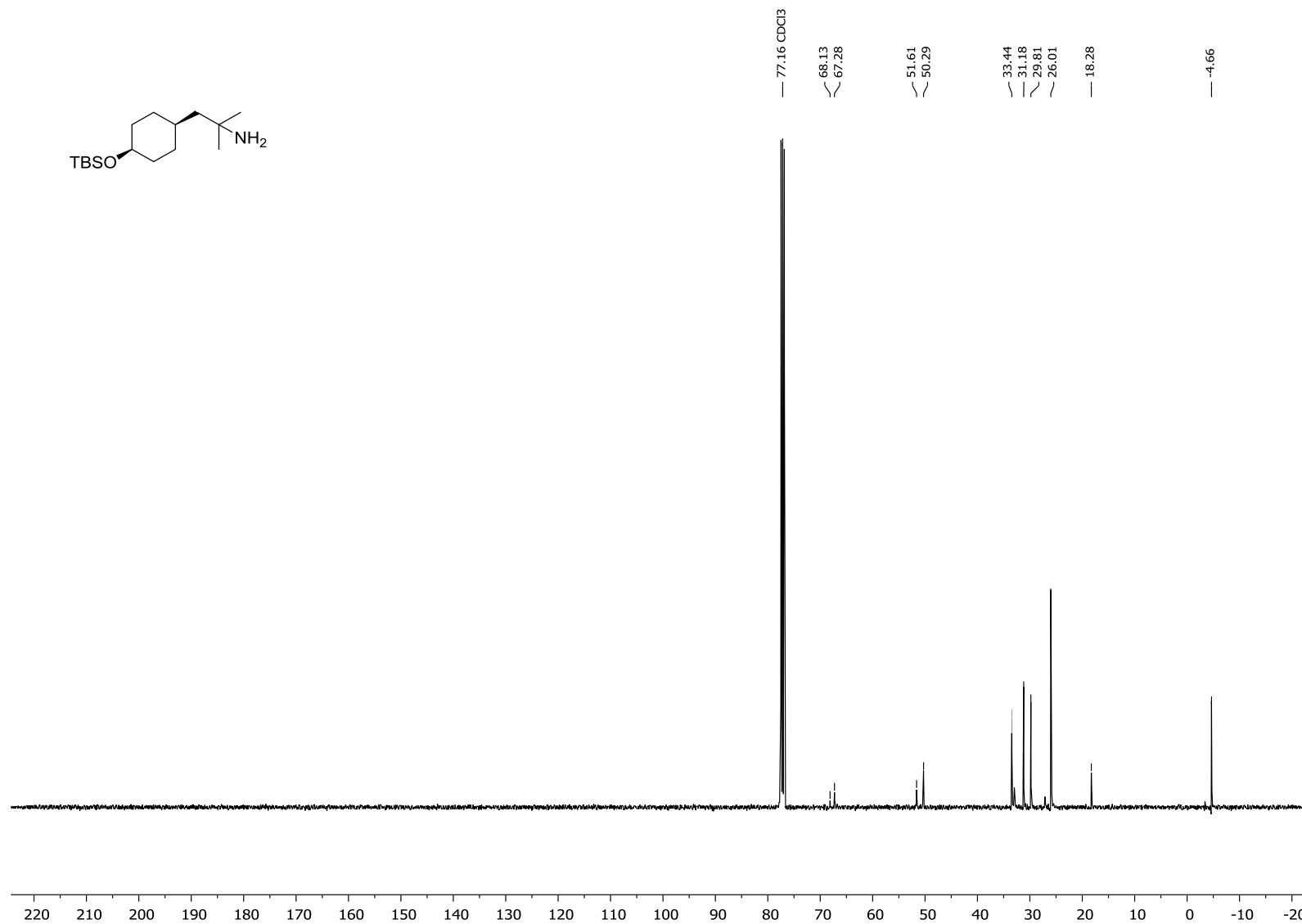
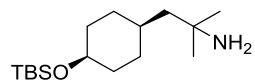
1-((1R,4R)-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oksi)cikloheksil)acetoni trila (97a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



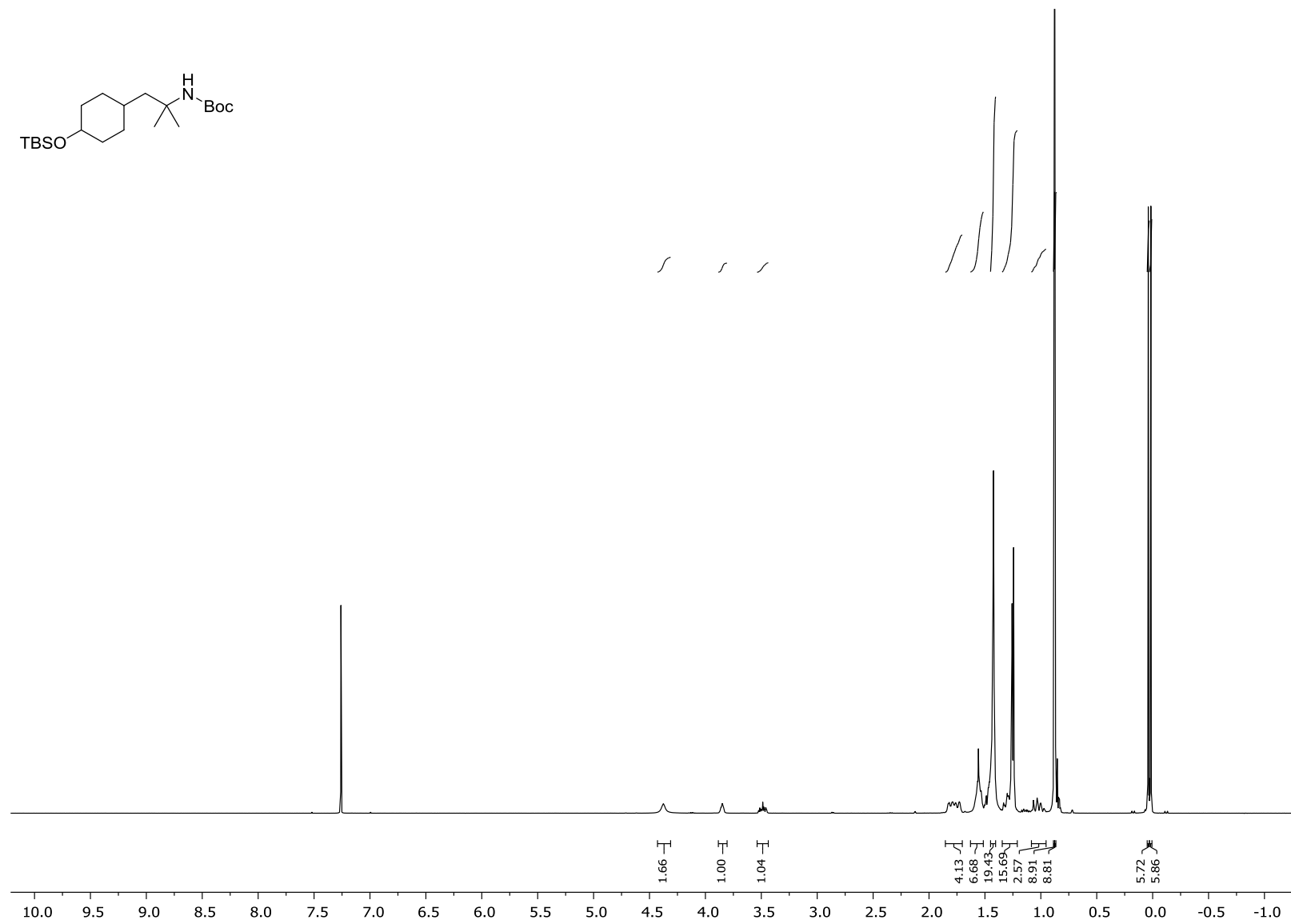
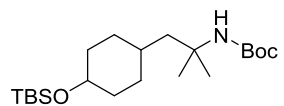
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



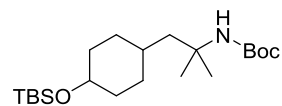
**1-((1S,4S)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oksi)cikloheksil)acetonitrila (97b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



1-((1S,4S)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oksi)cikloheksil)acetonitrila (97b)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



*tert*-Butyl-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oksi)cikloheksil-2-metilpropān-2-karbamāta (98) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



— 154.42

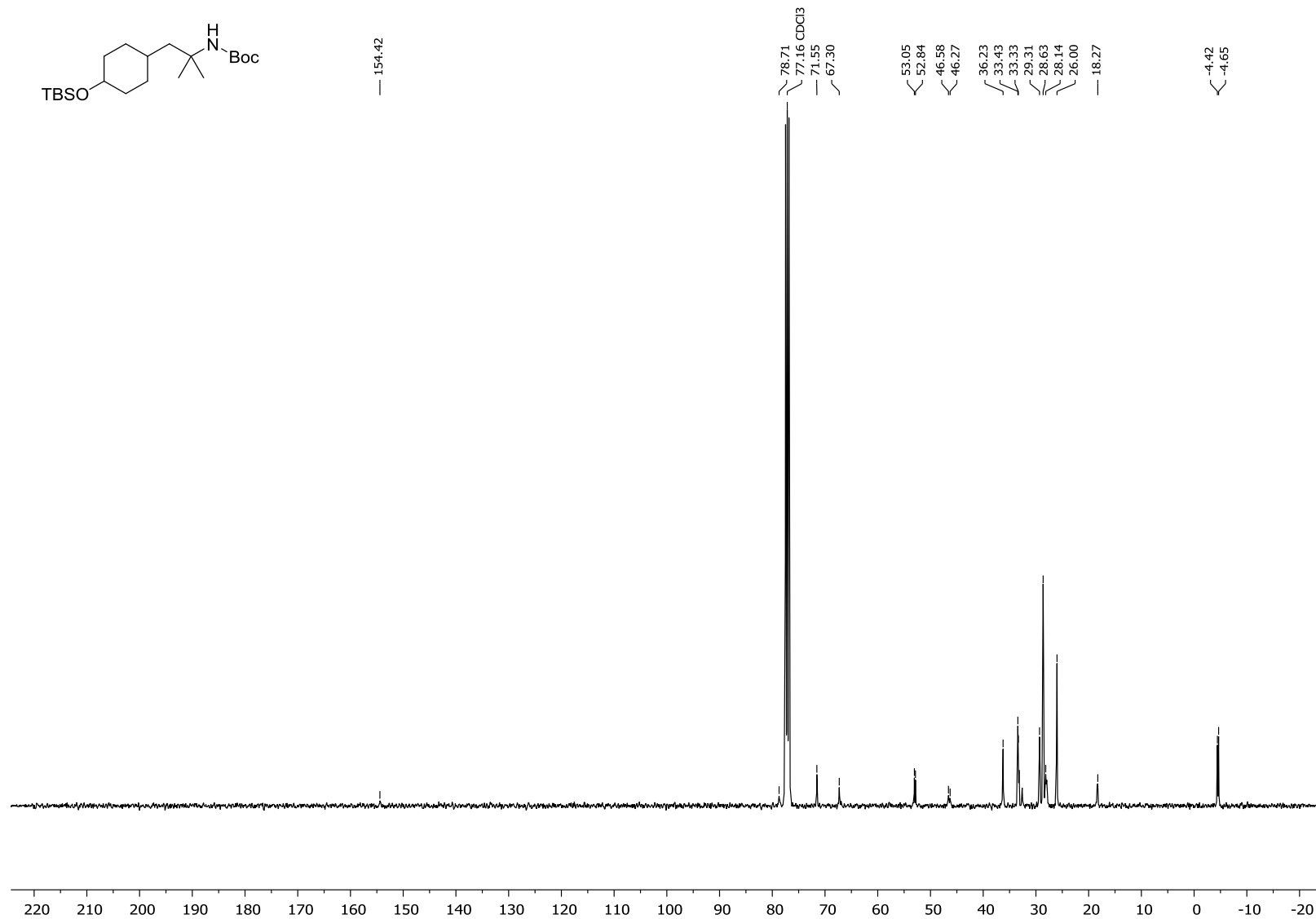
78.71  
77.16 CDCl<sub>3</sub>  
71.55  
67.30

53.05  
52.84  
46.58  
46.27

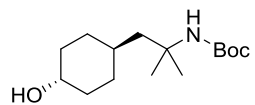
36.23  
33.43  
33.33  
29.31  
28.63  
28.14  
26.00

— 18.27

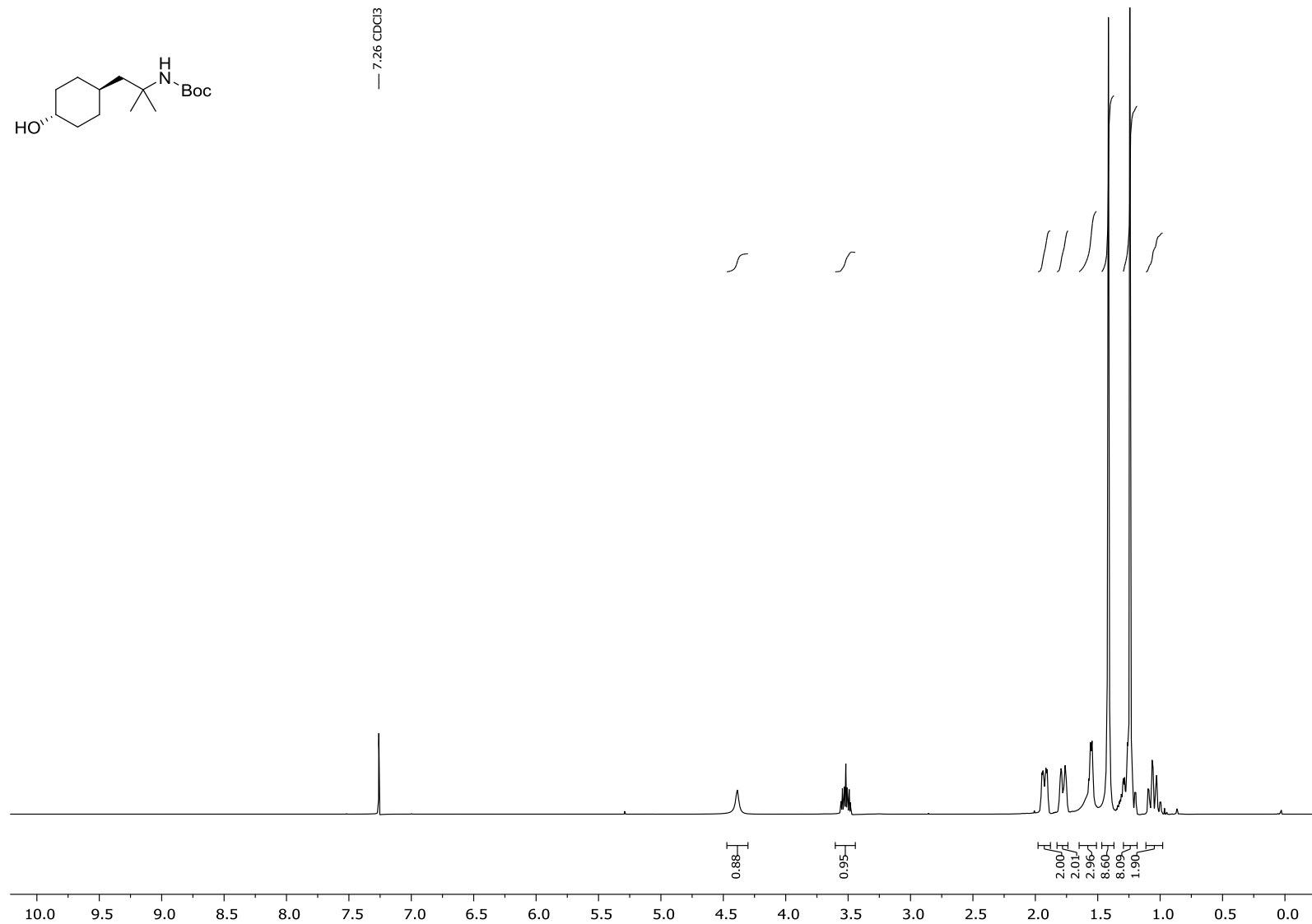
-4.42  
-4.65



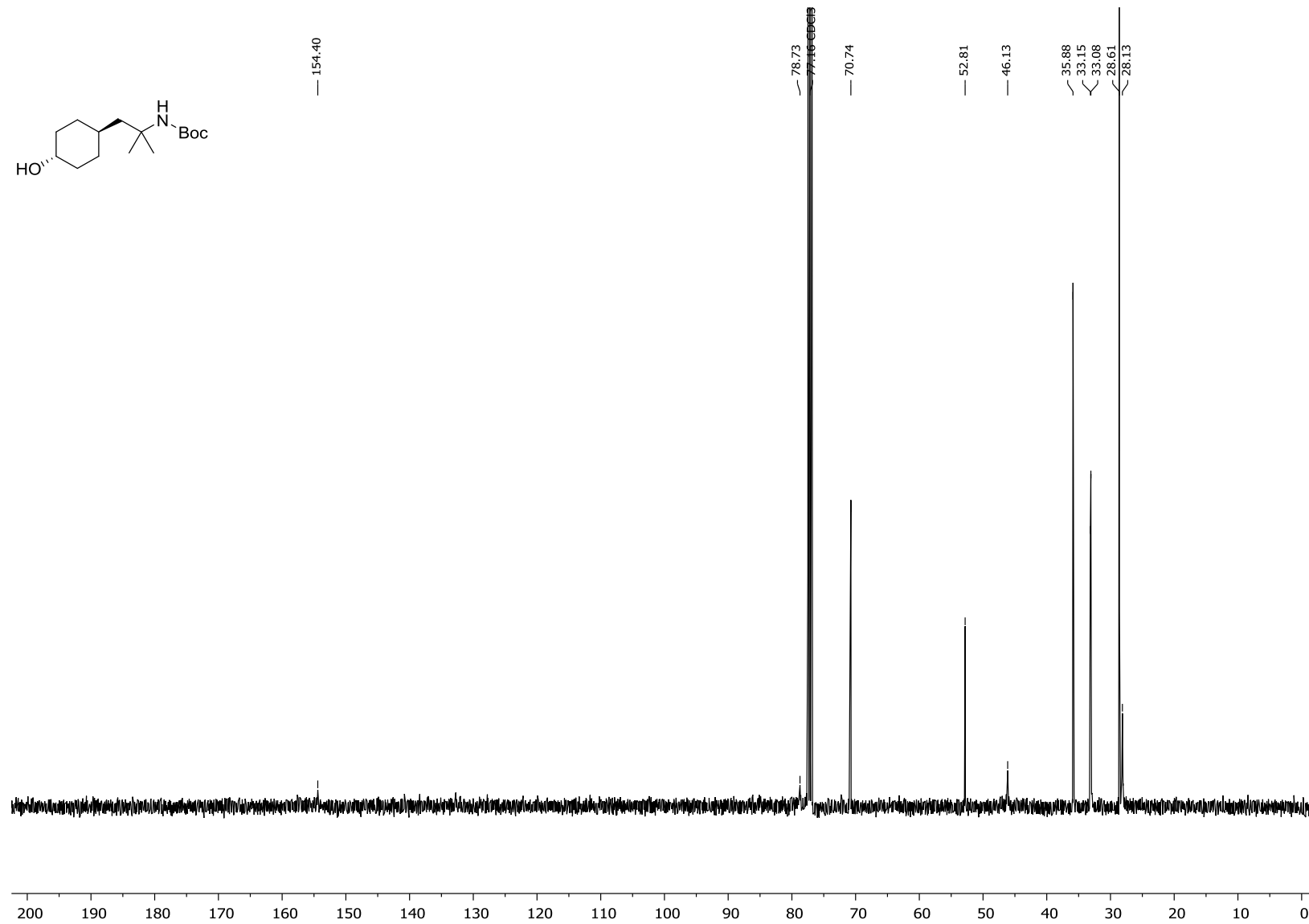
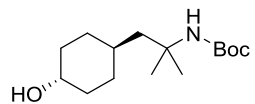
*tert*-Butil-4-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)cikloheksil-2-metilpropān-2-karbamāta (98) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



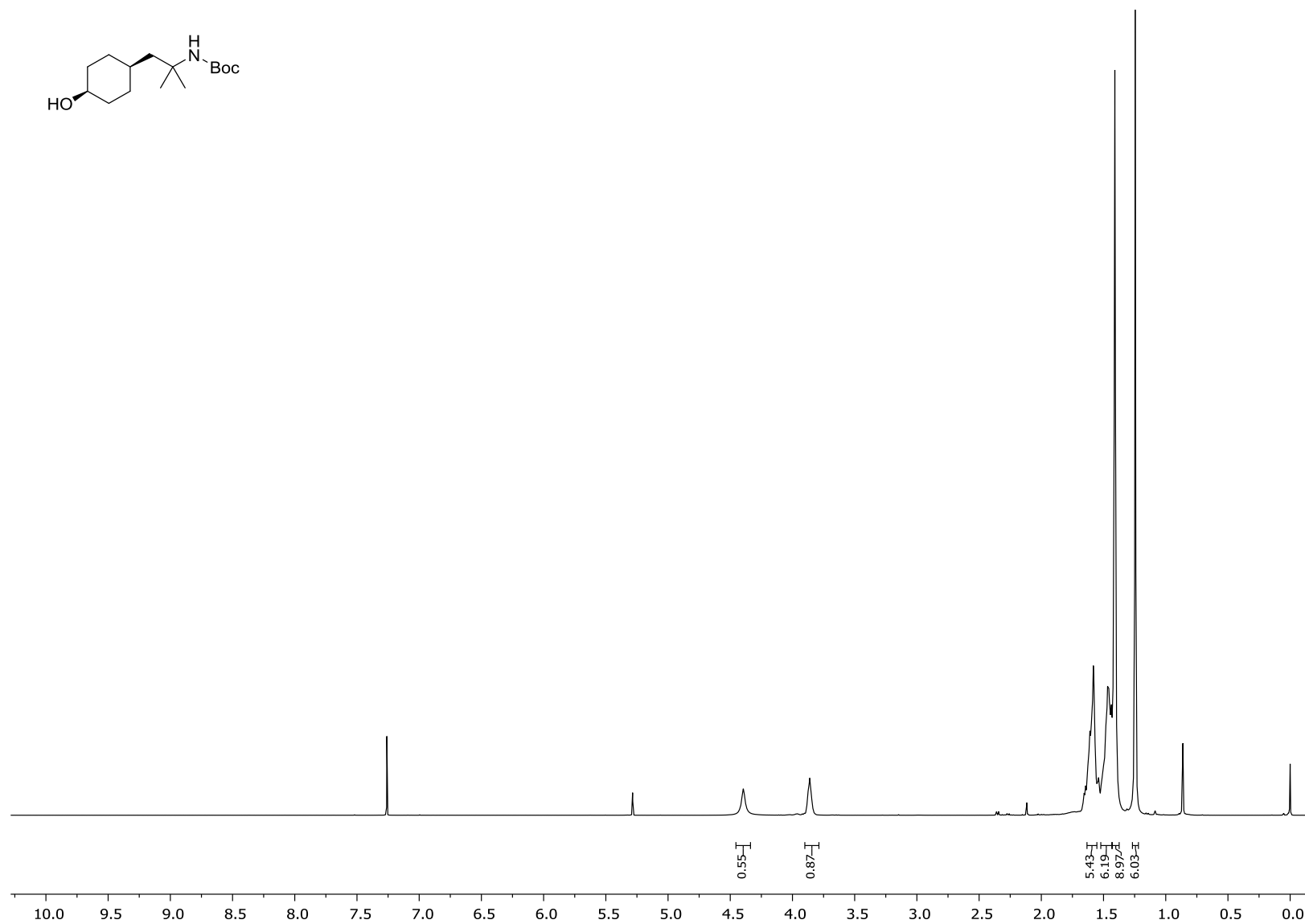
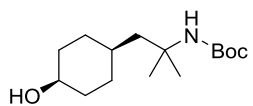
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



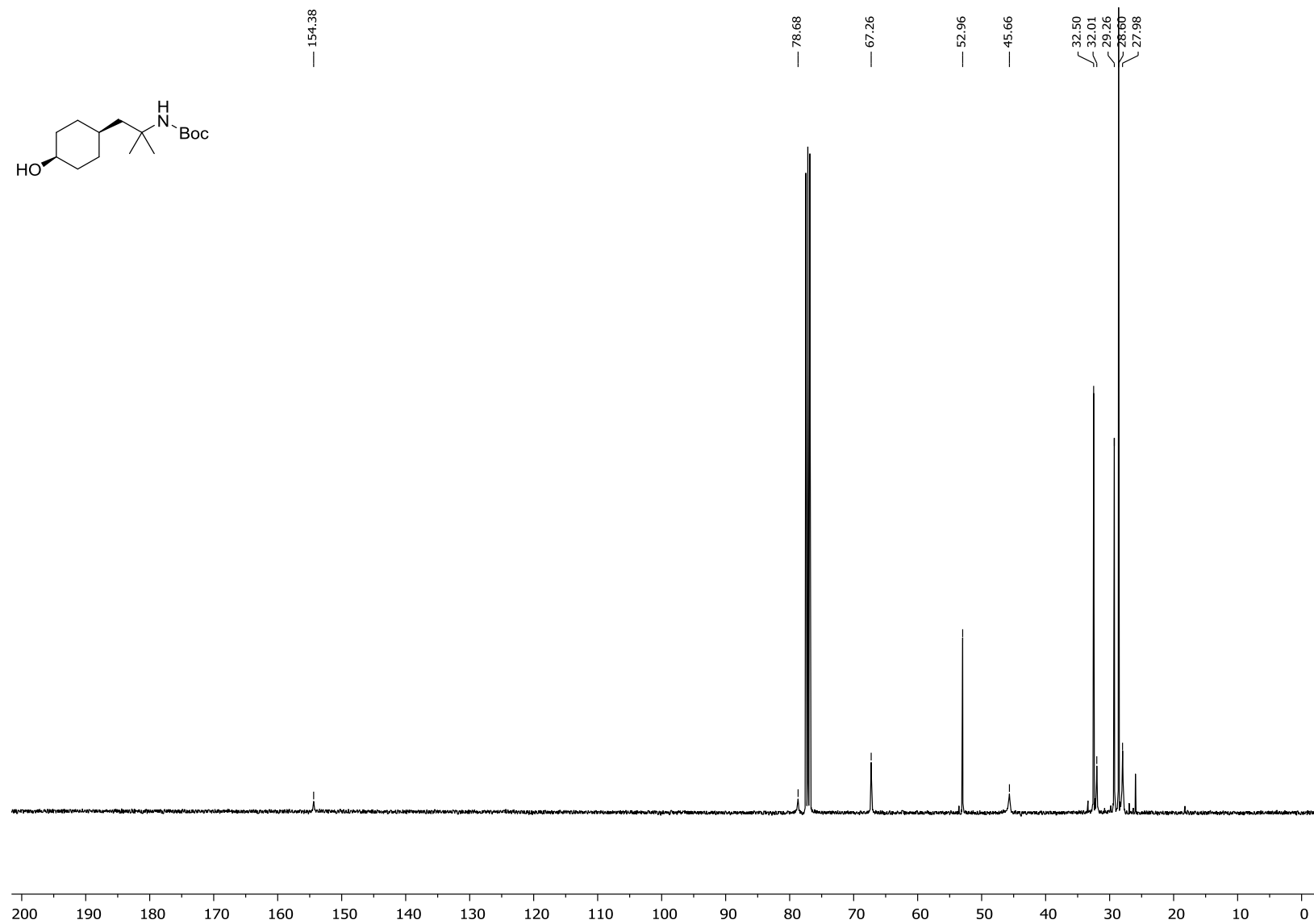
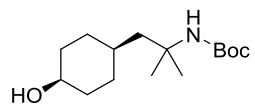
**terš-Butil-(1-((1R,4R)-4-hidroksicikloheksil)-2-metilpropān-2-il)-karbamāta (99a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



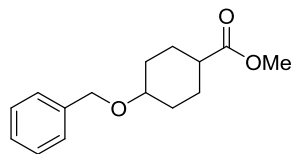
*tert*-Butil-(1-((1*R*,4*R*)-4-hidroksicikloheksil)-2-metilpropān-2-il)-karbamāta (99a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



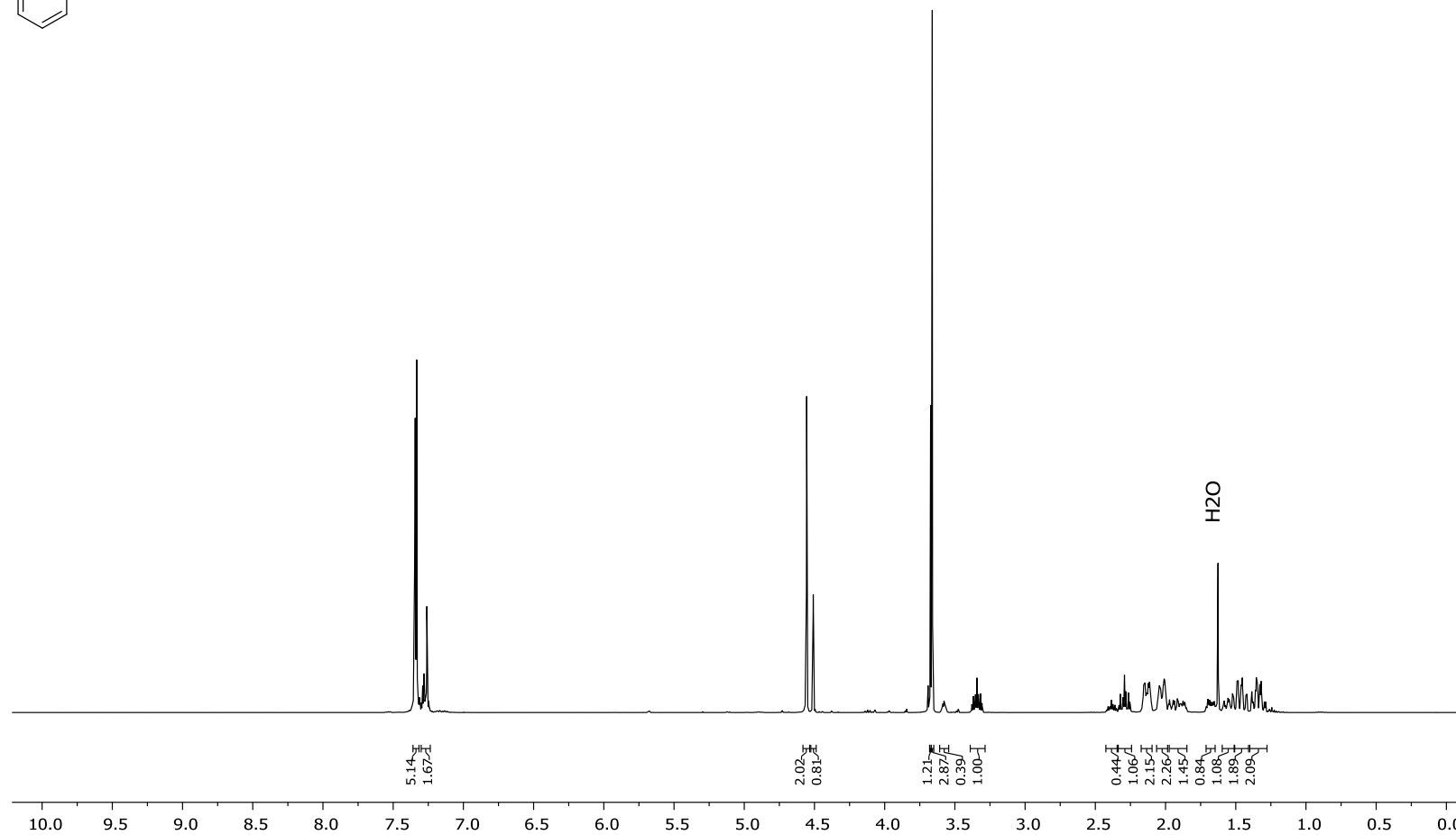
*tert*-Butyl-(1-((1*S*,4*S*)-4-hydroxycyclohexil)-2-metilpropān-2-il)-karbamāta (99b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



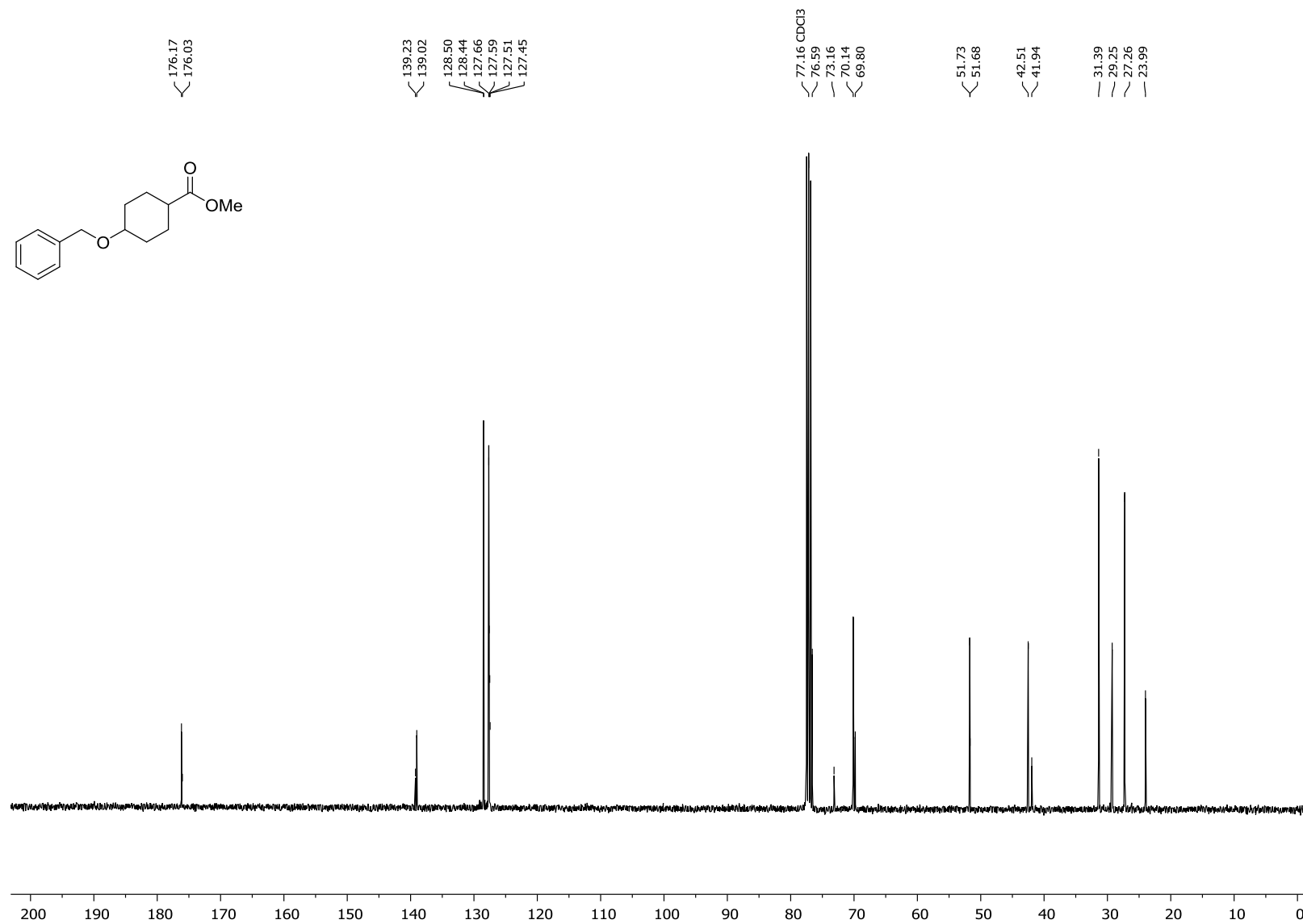
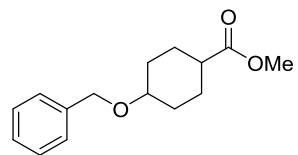
*tert*-Butyl-(1-((1*S*,4*S*)-4-hidroksicikloheksil)-2-metilpropān-2-il)-karbamāta (99b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



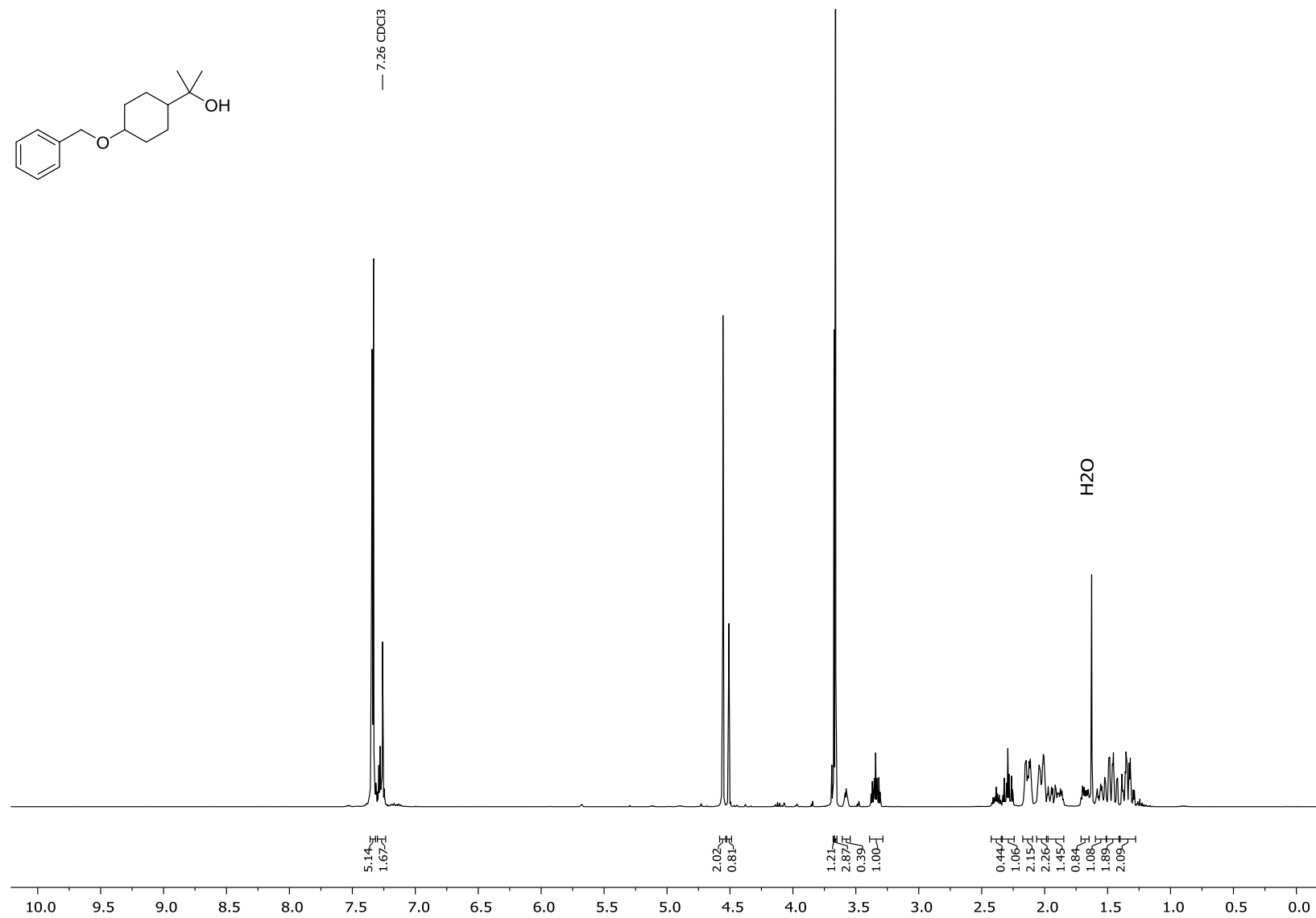
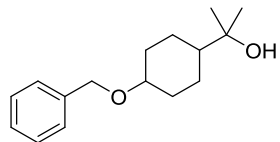
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



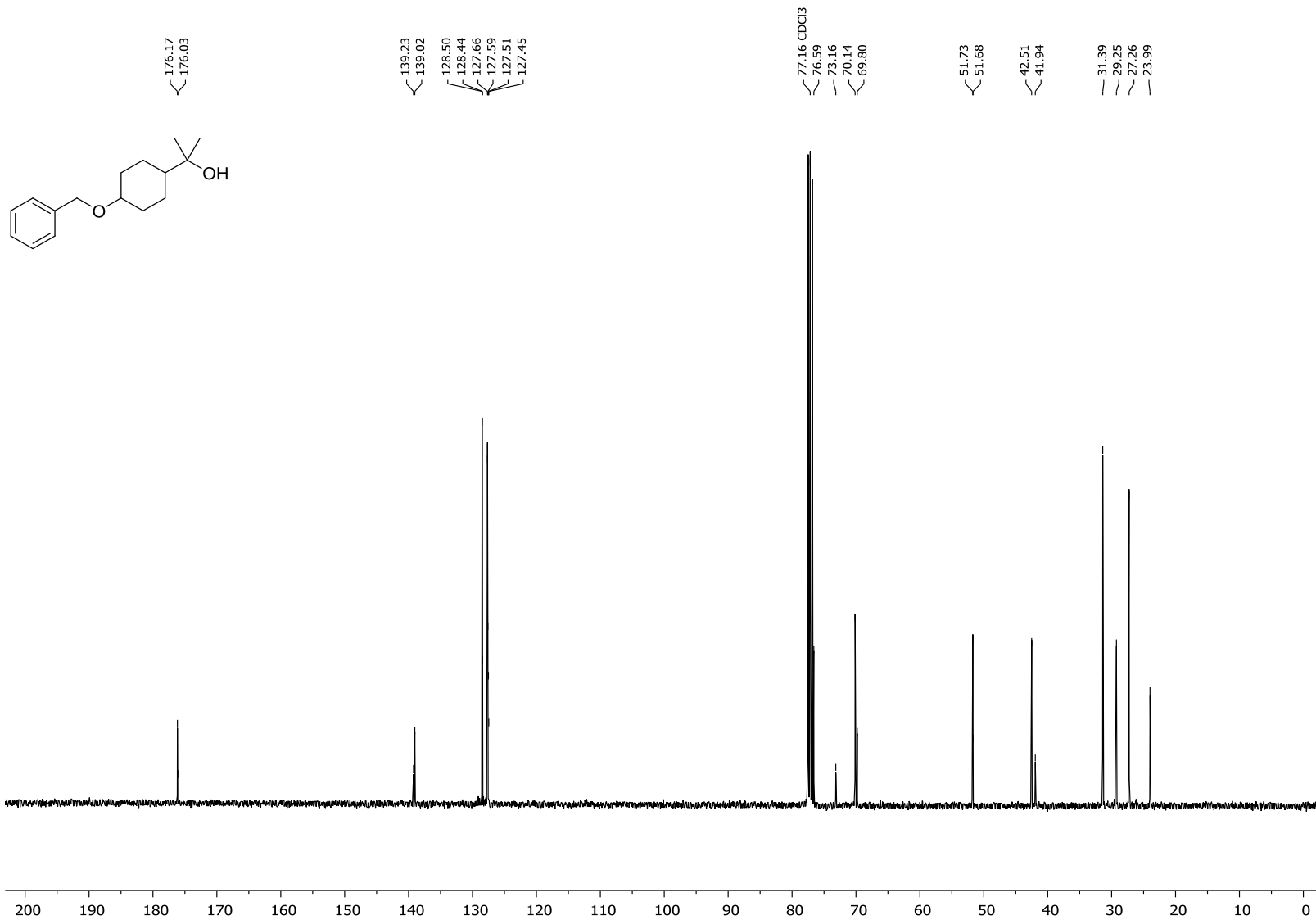
Metil-4-(benziloksi)cikloheksān-1-karboksilāta (101) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



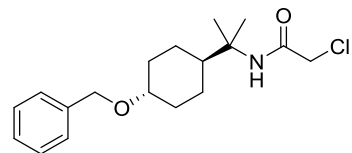
Metil-4-(benziloksi)cikloheksān-1-karboksilāta (101) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



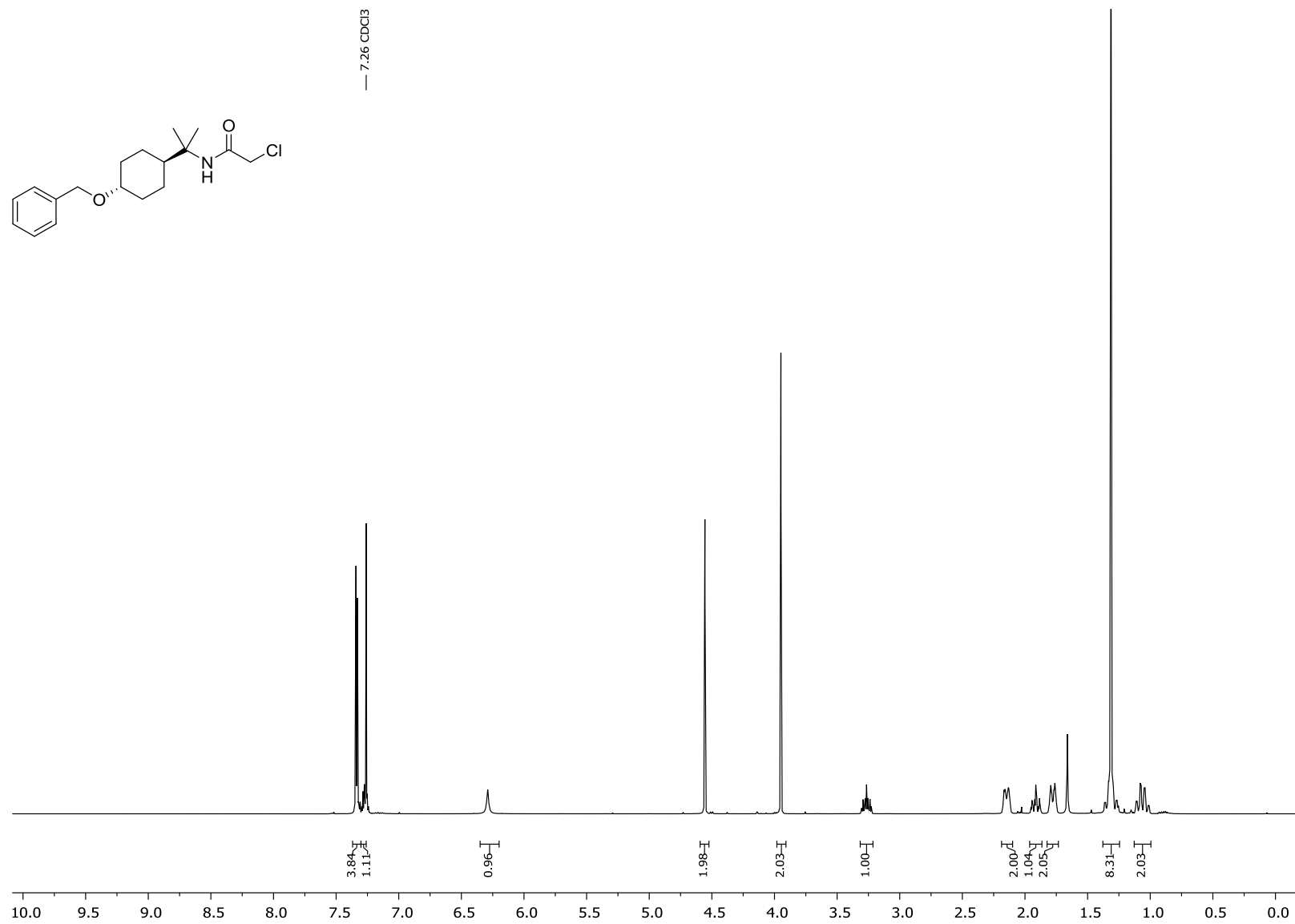
2-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-ola (102) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



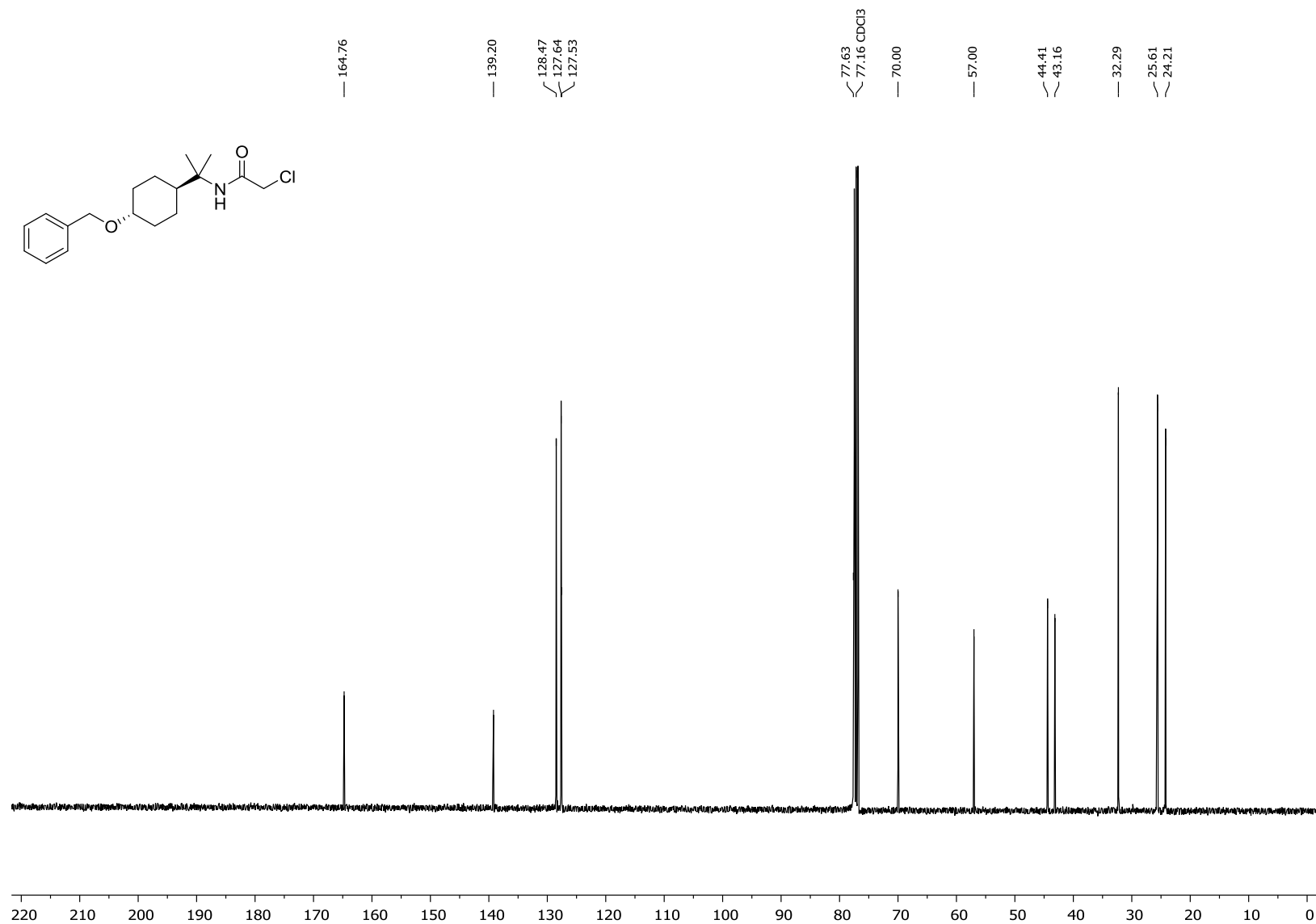
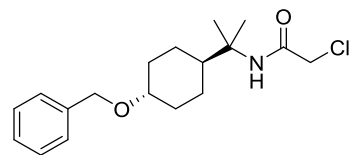
2-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-ola (102) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



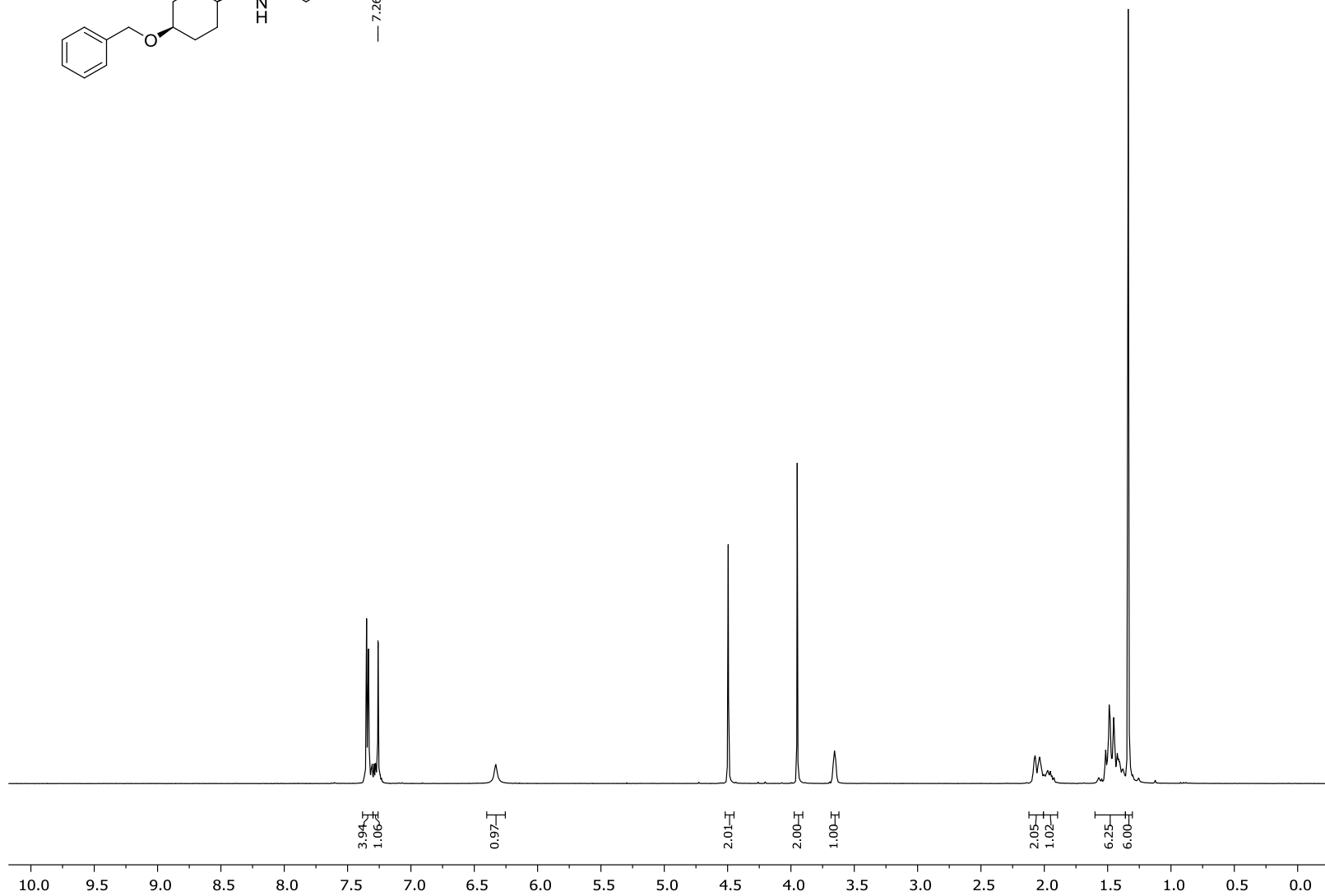
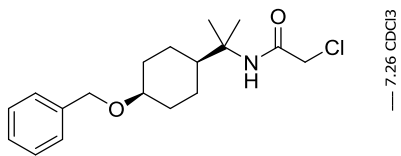
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



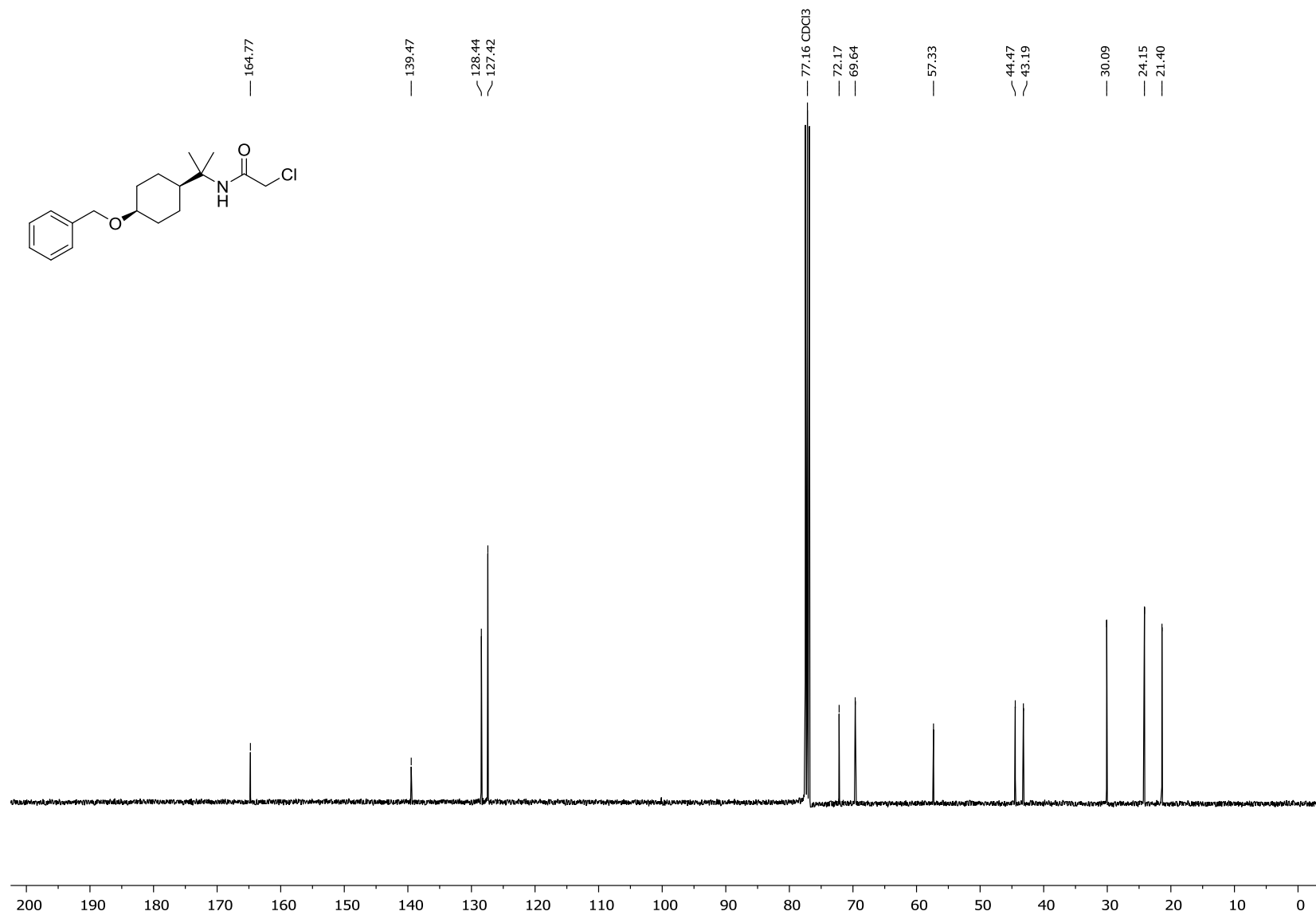
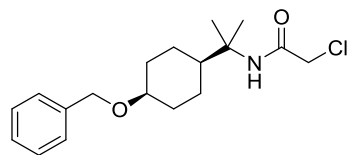
***N*-2-((1*R*,4*R*)-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-il)-2-hloracetamīda (103a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



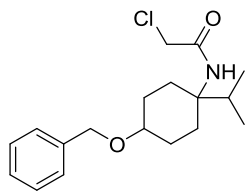
*N*-(2-((1*R*,4*R*)-4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-il)-2-ola (103a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs:



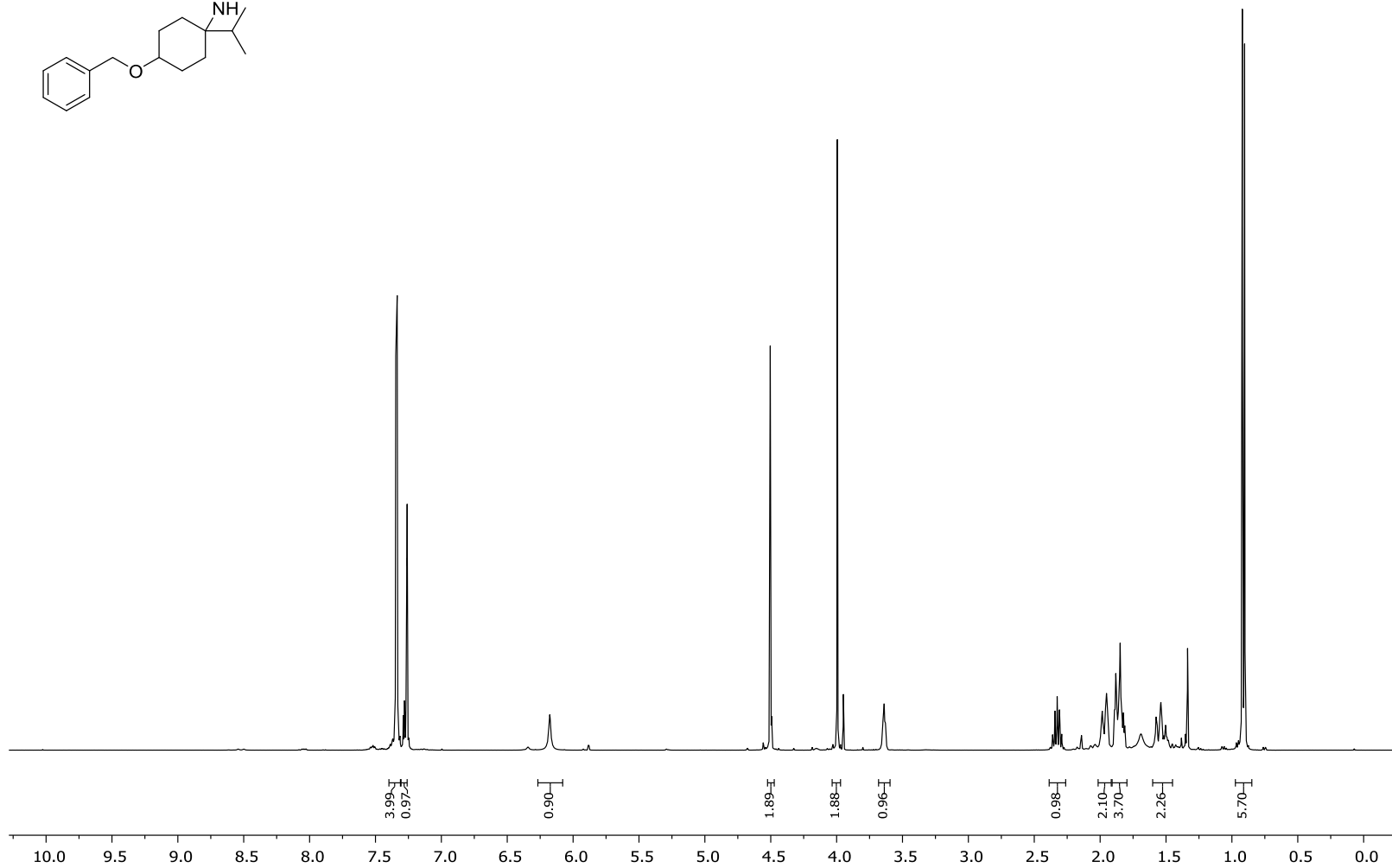
***N*-(2-((1*S*,4*S*)-4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-il)-2-ola (103b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



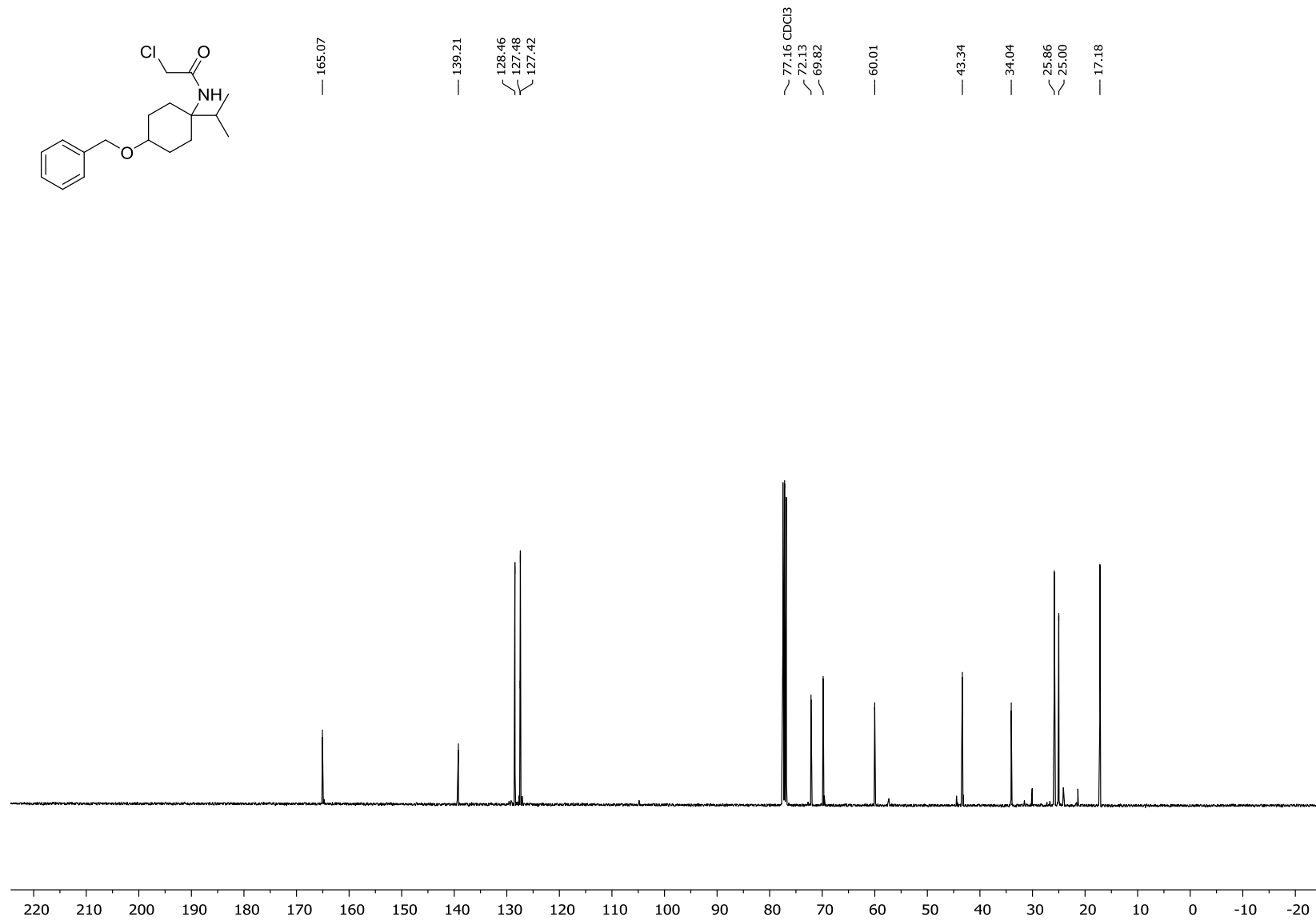
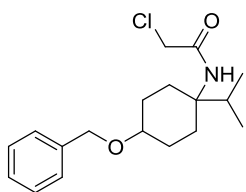
*N*-(2-((1*S*,4*S*)-4-(benzyloxy)cyclohexyl)propyl)-2-ol (103b) <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



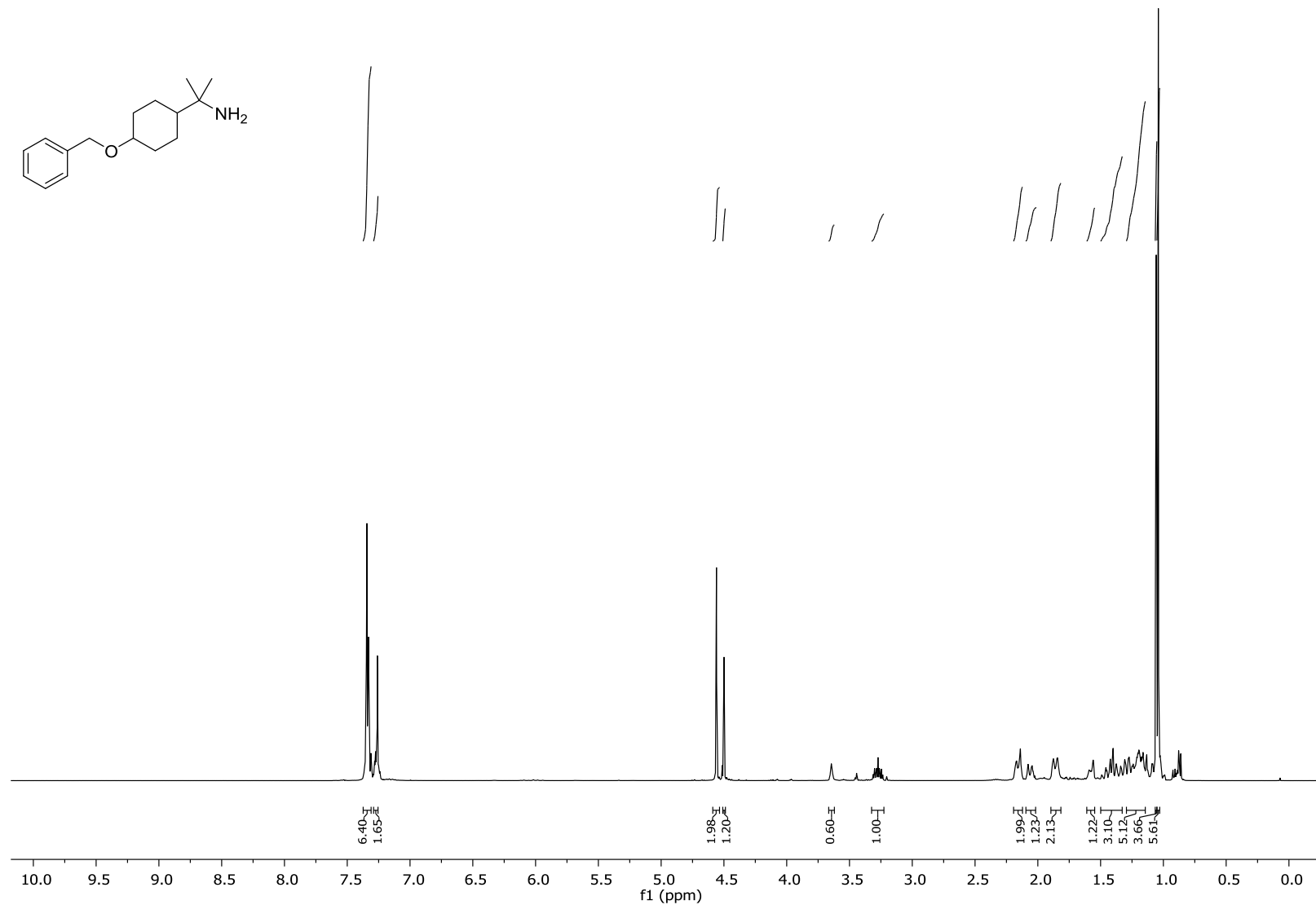
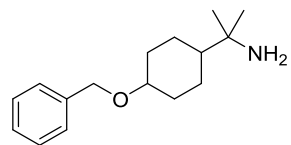
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



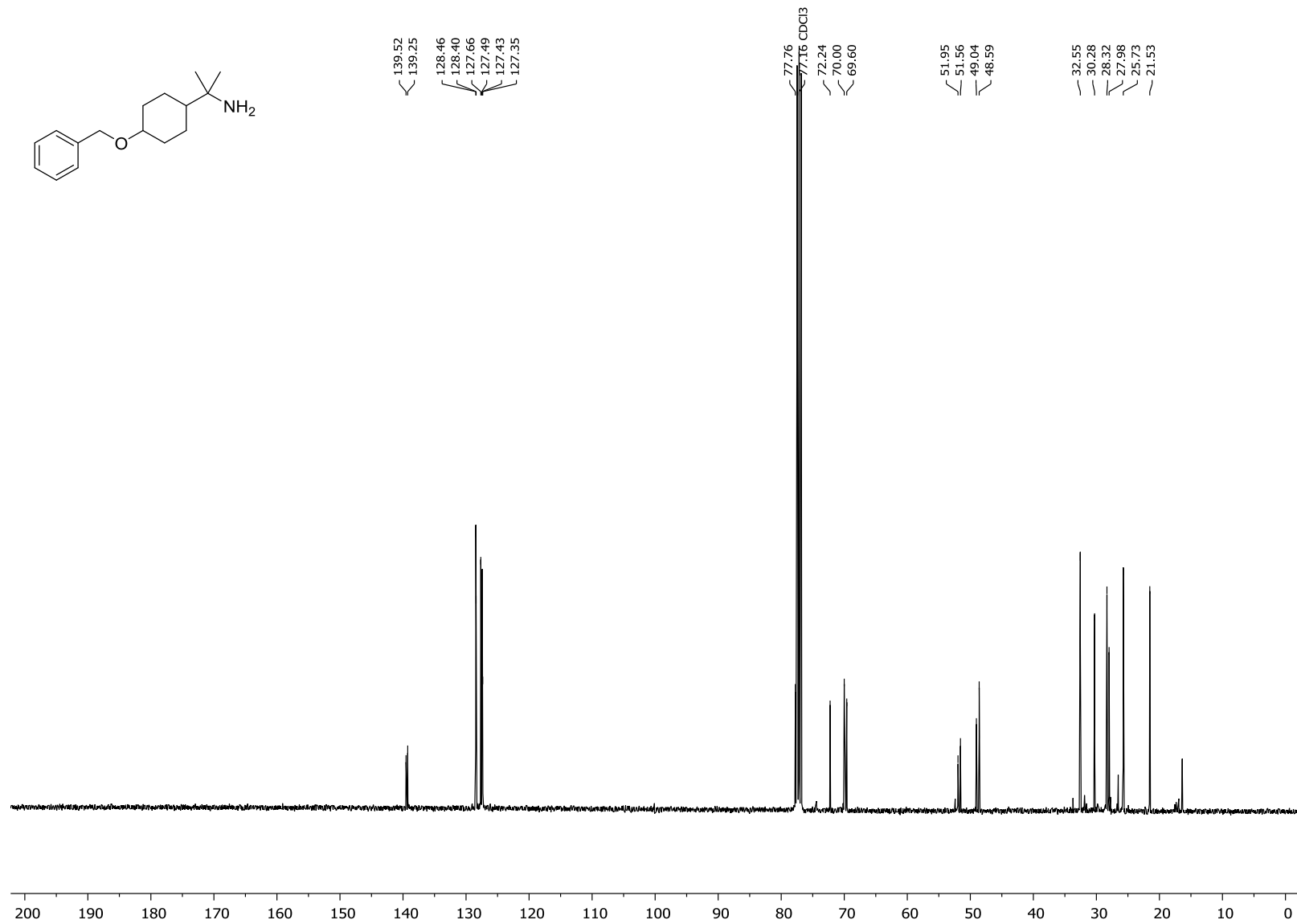
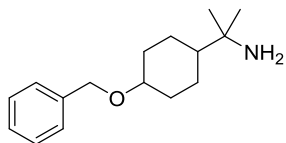
***N*-(4-benziloksi)-1-izopropilcikloheksil)-2-hloracetamida (104) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



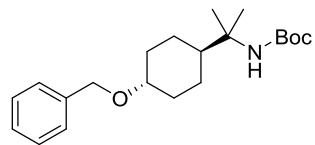
*N*-(4-benziloksi)-1-izopropilcikloheksil)-2-hloracetamida (104) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



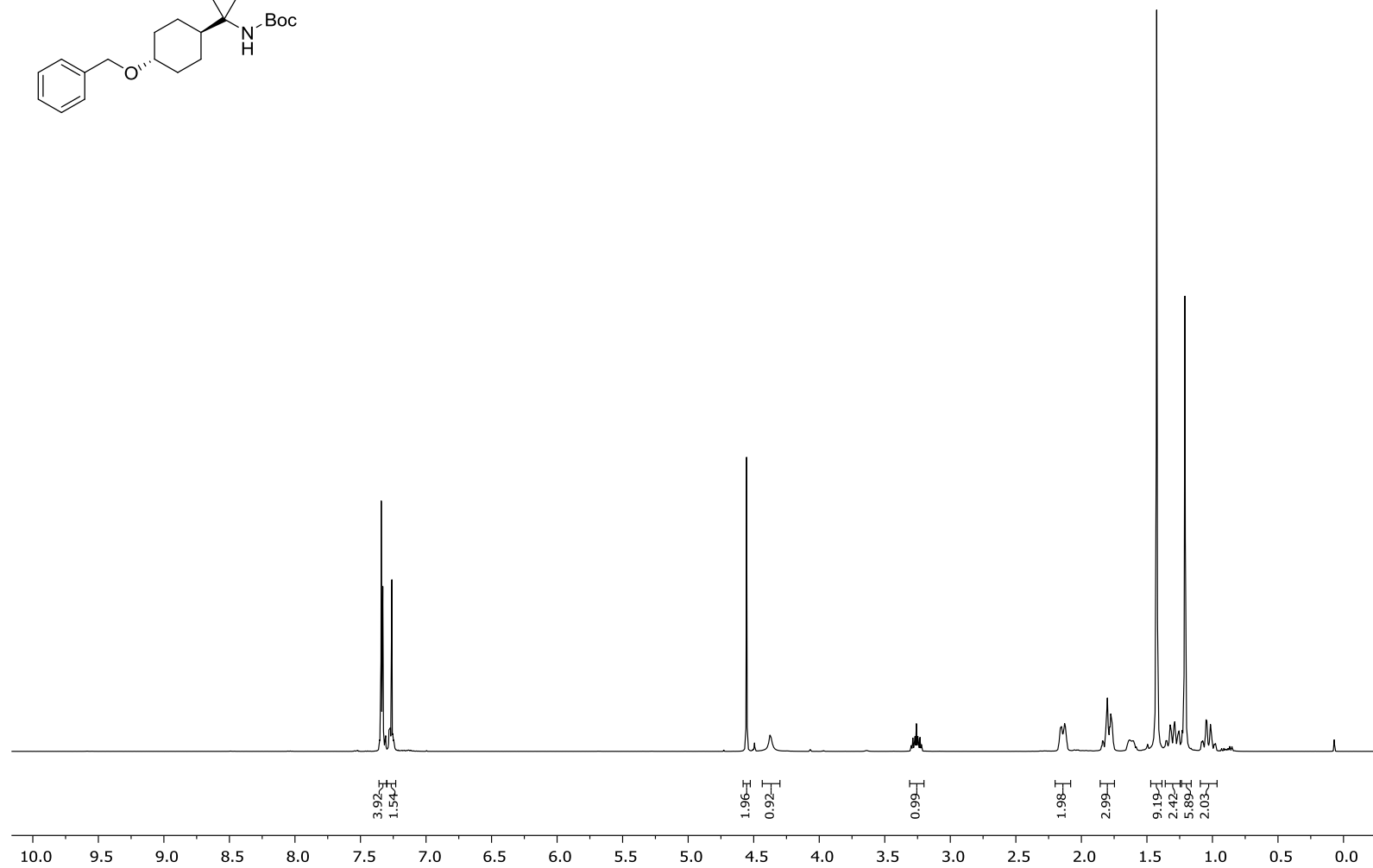
2-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-amīna (111) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



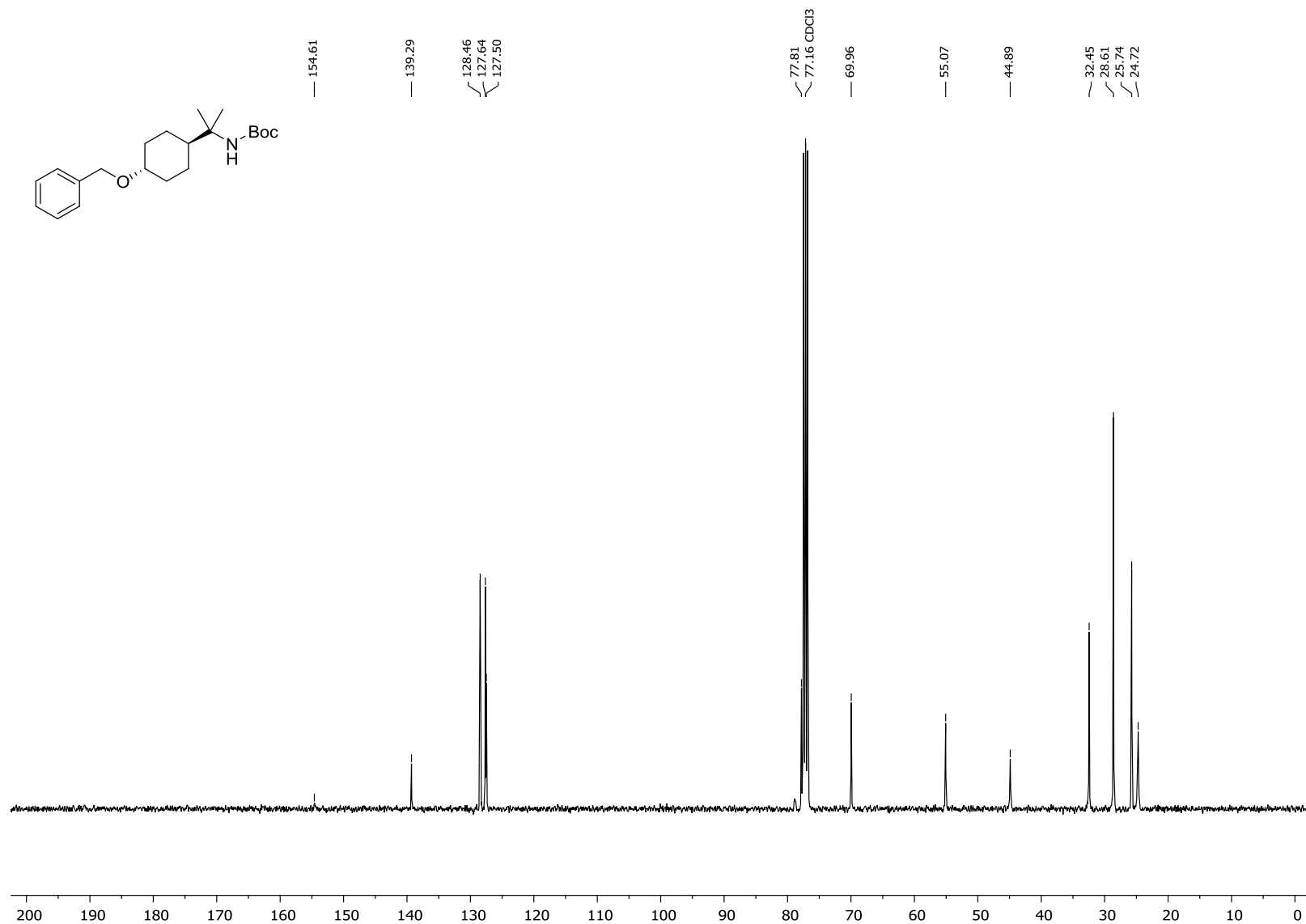
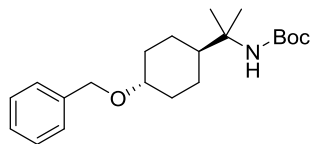
2-(4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-amīna (111) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



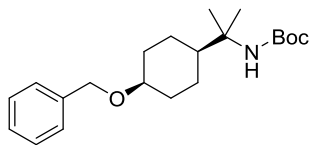
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



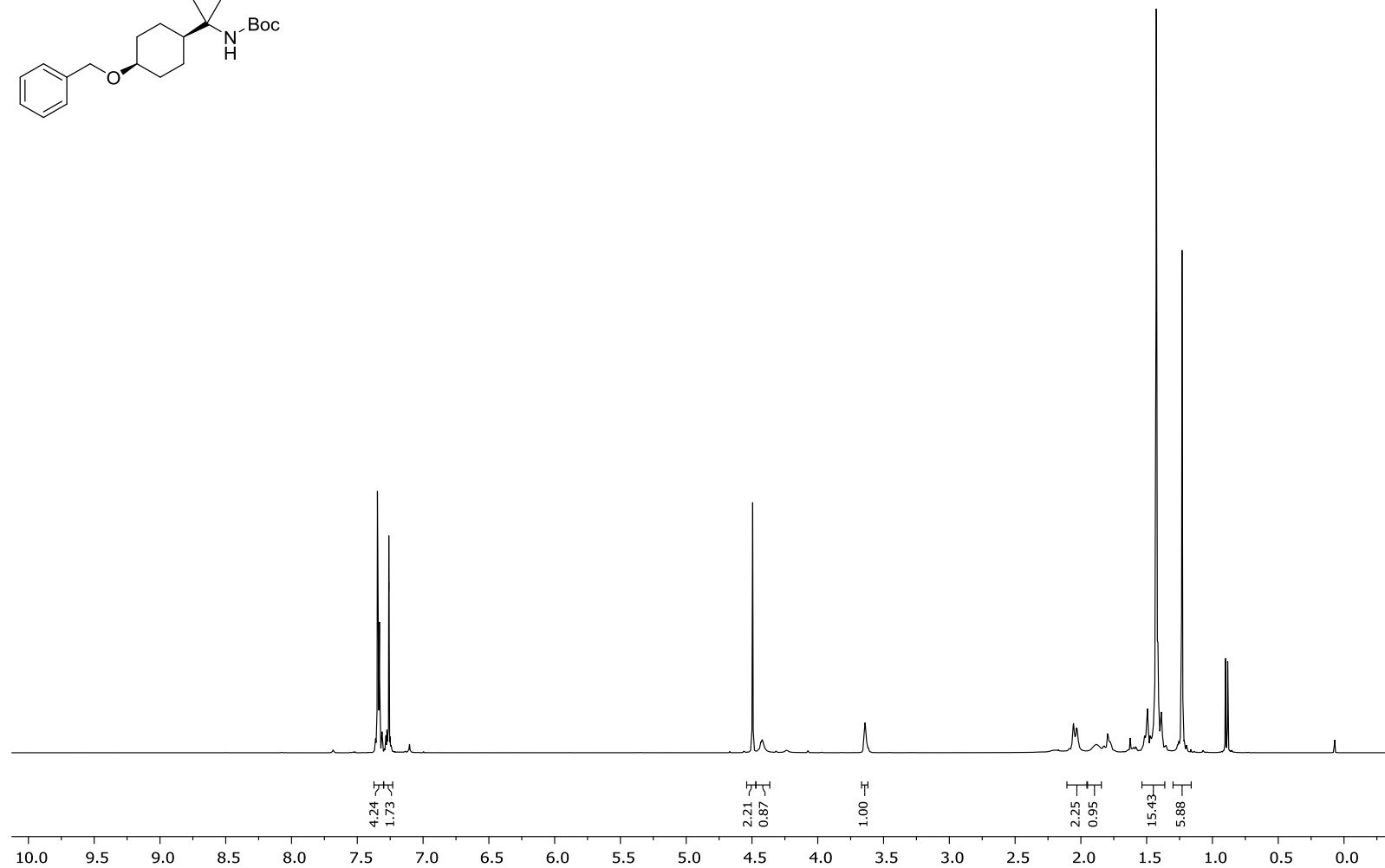
*tert*-Butil-(2-((1*R*,4*R*)-4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-il)karbamāta (114a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



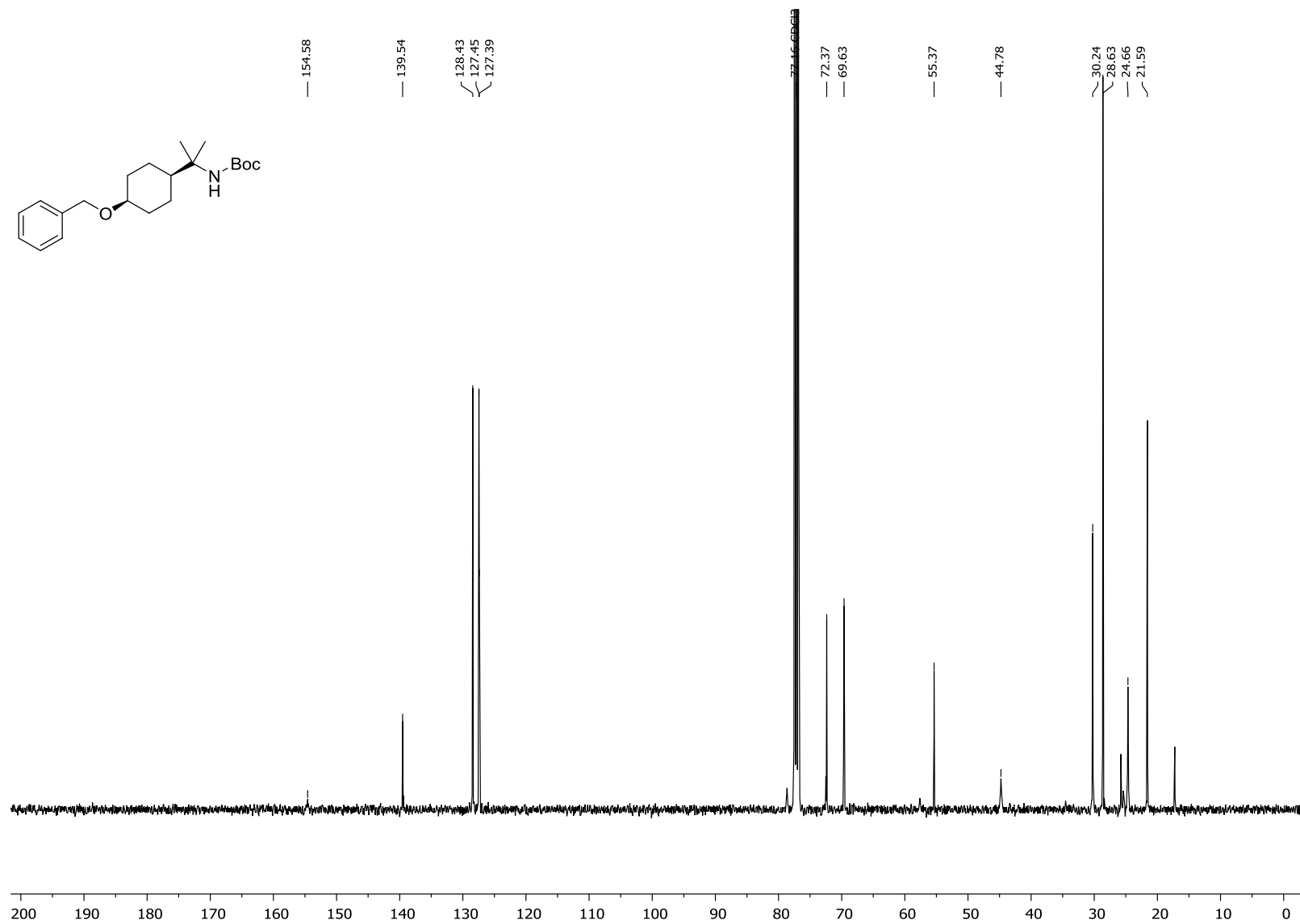
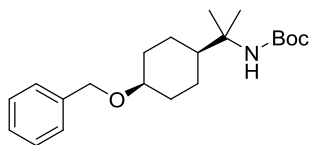
*tert*-Butyl-(2-((1*R*,4*R*)-4-(benzyloxy)cyclohexyl)propyl)karbamāta (114a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



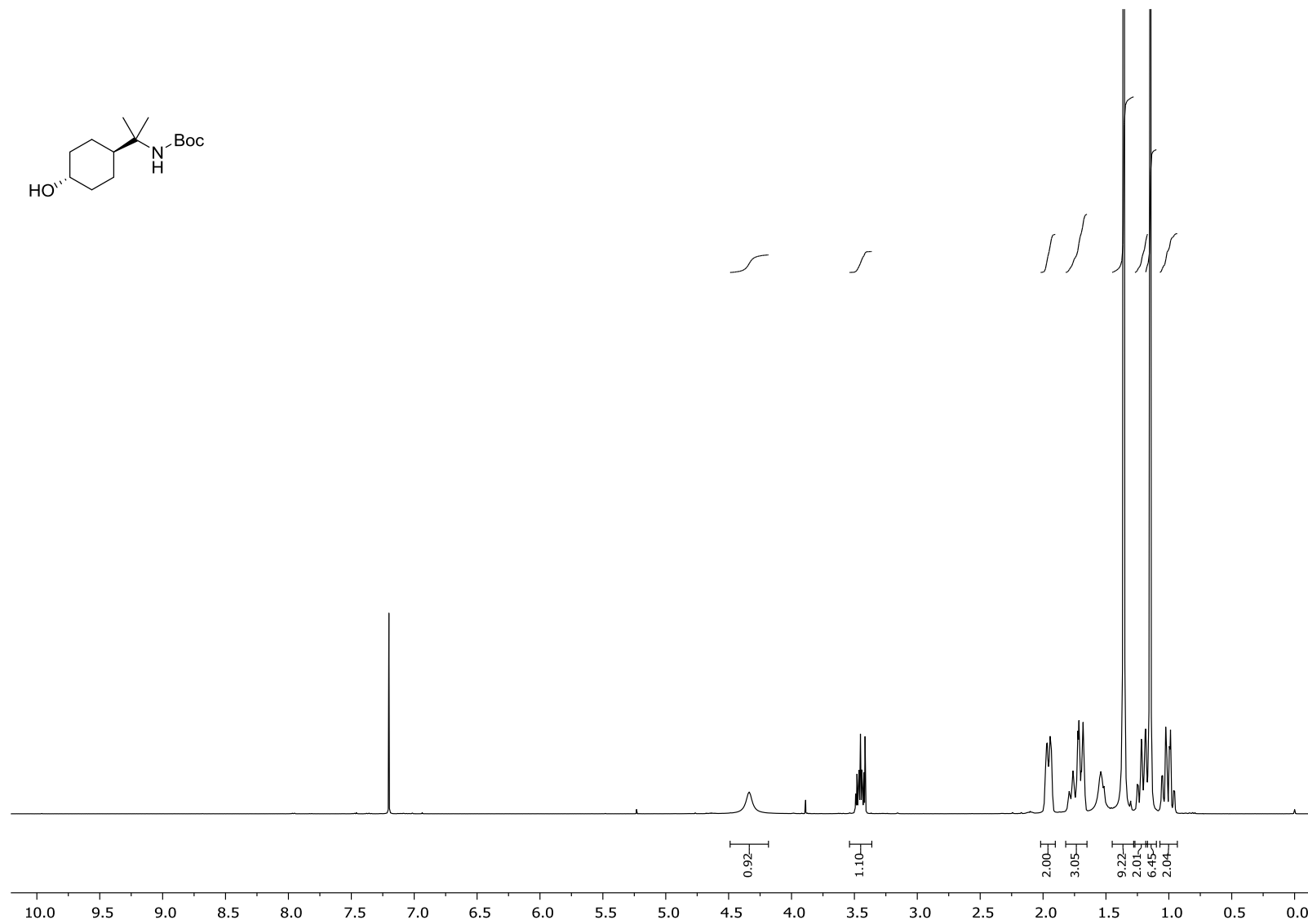
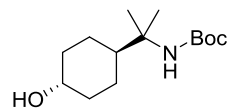
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



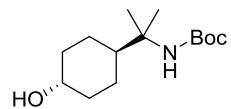
*tert*-Butil-(2-((1*S*,4*S*)-4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-il)karbamāta (114b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



*tert*-Butil-(2-((1*S*,4*S*)-4-(Benziloksi)cikloheksil)propān-2-il)karbamāta (114b)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



*tert*-Butyl-(2-((1*R*,4*R*)-4-(hidroksikloheksil)prop-2-il)karbamata (115a)  $^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



— 154.53

78.86  
77.16 CDCl<sub>3</sub>

— 55.07

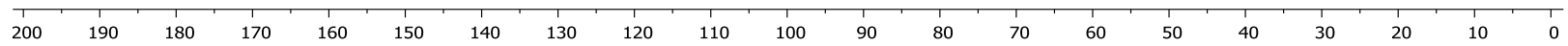
— 44.34

— 35.80

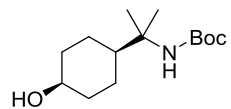
28.61

25.73

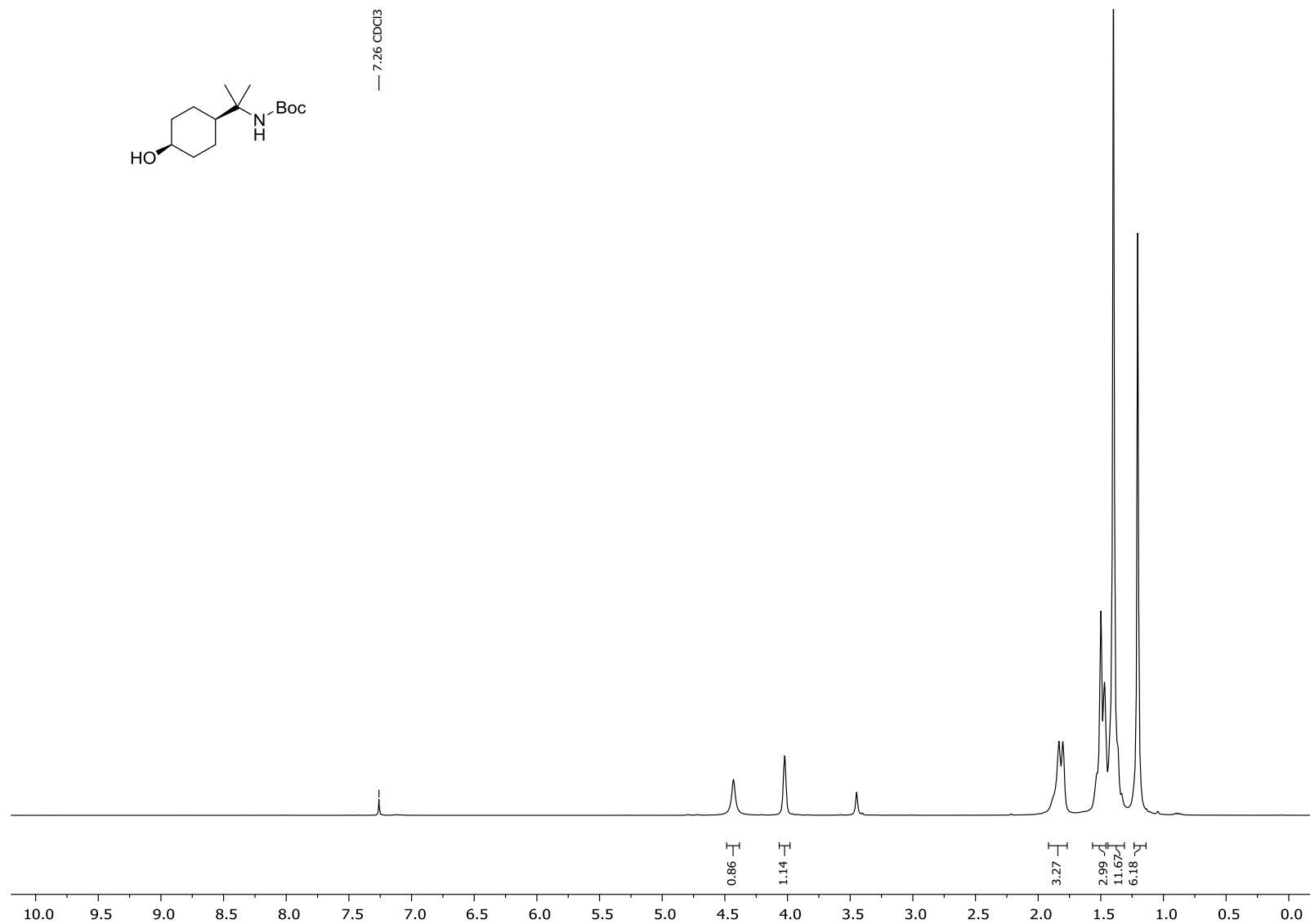
24.77



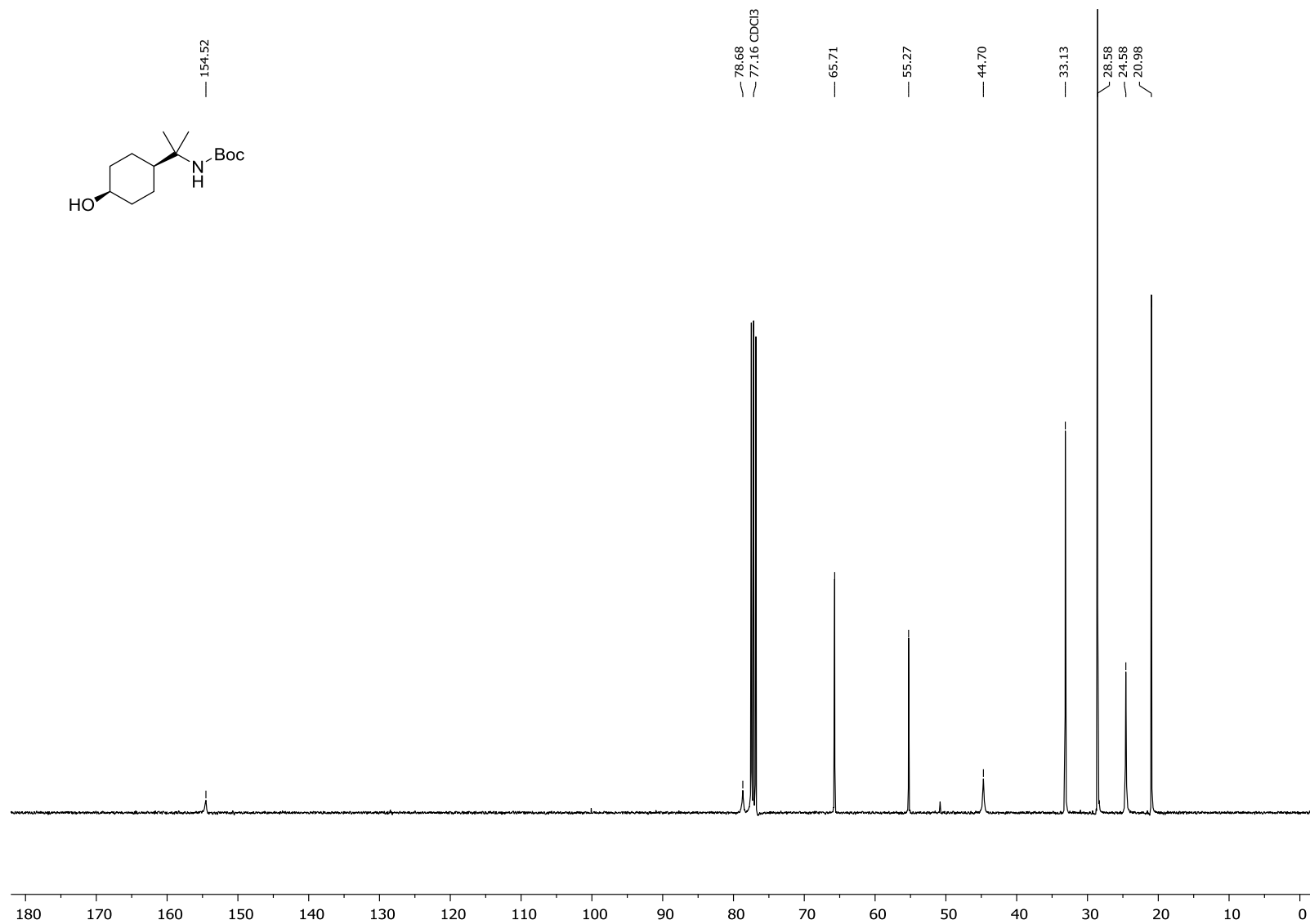
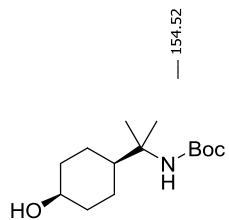
*tert*-Butil-(2-((1*R*,4*R*)-4-(hidroksicikloheksil)propān-2-il)karbamāta (115a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



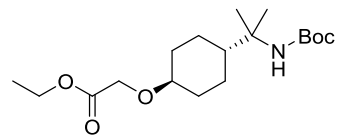
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



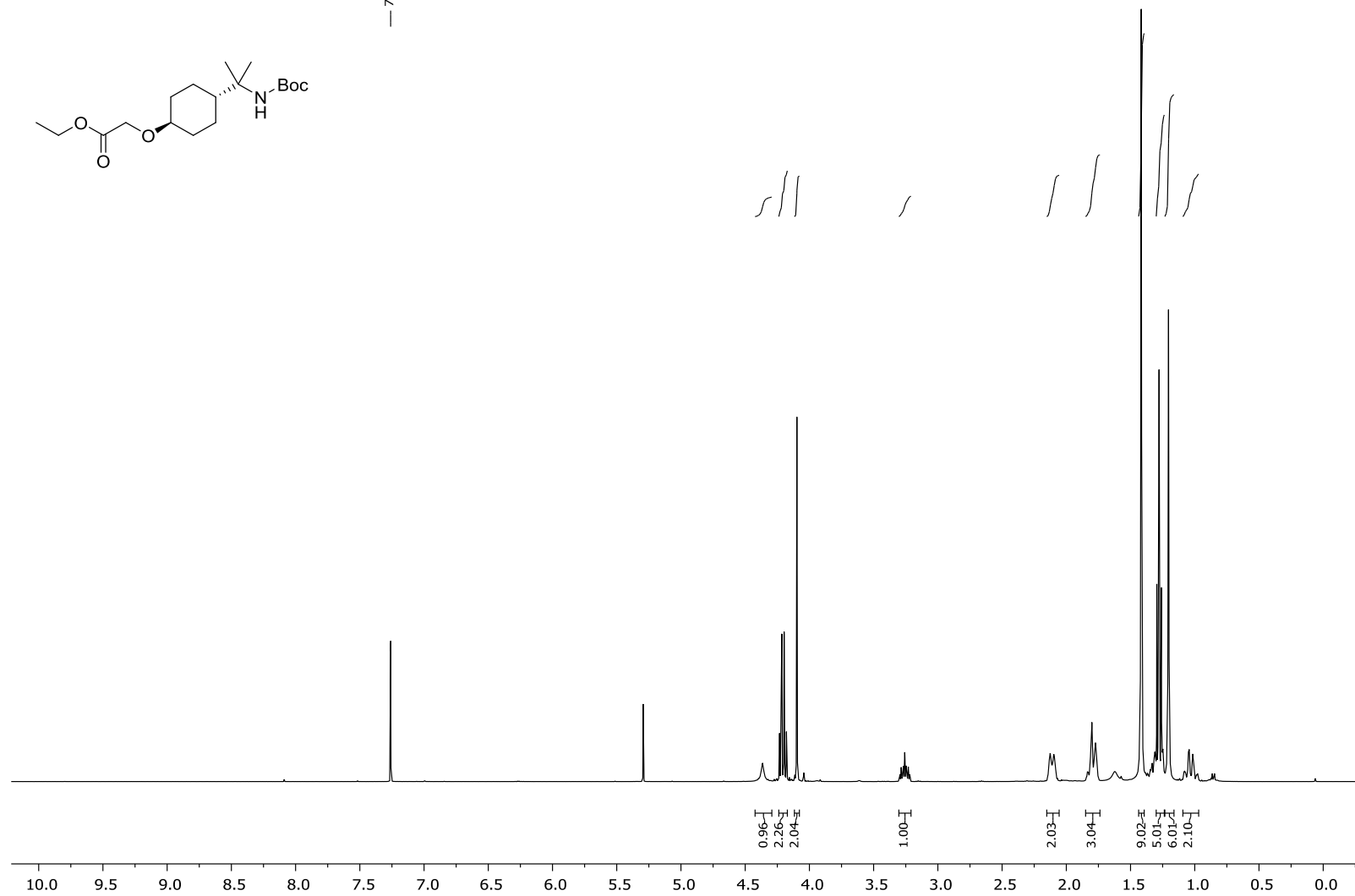
***tert*-Butyl-(2-((1*S*,4*S*)-4-(hidroksicikloheksil)propān-2-il)karbamāta (115b) <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



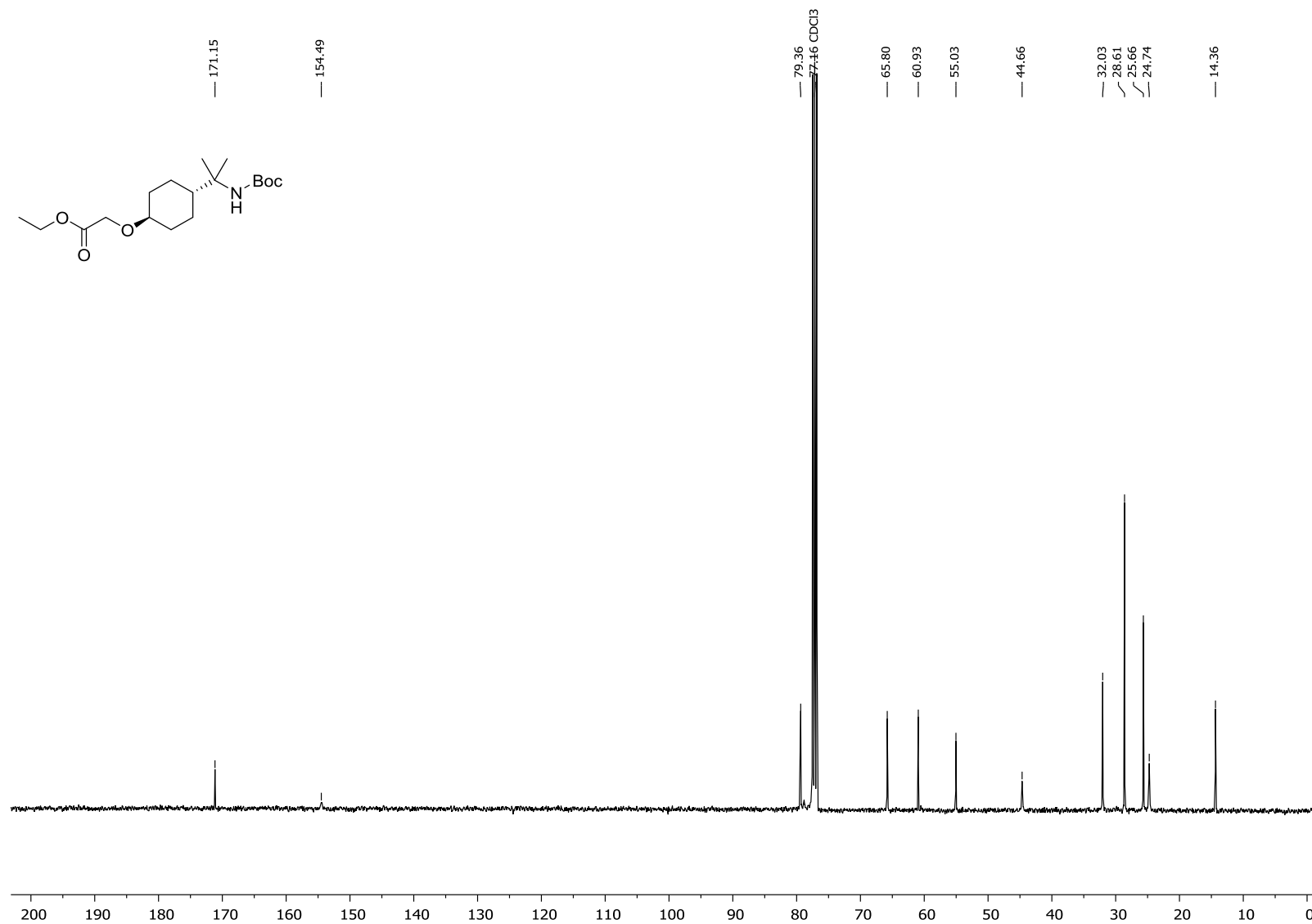
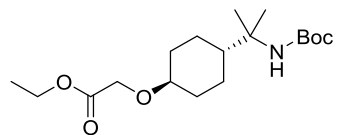
*tert*-Butyl-(2-((1*S*,4*S*)-4-(hydroxycyclohexyl)propyl)-2-yl)karbamāta (115b)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



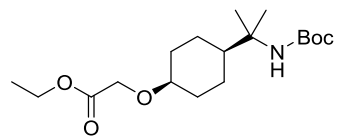
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



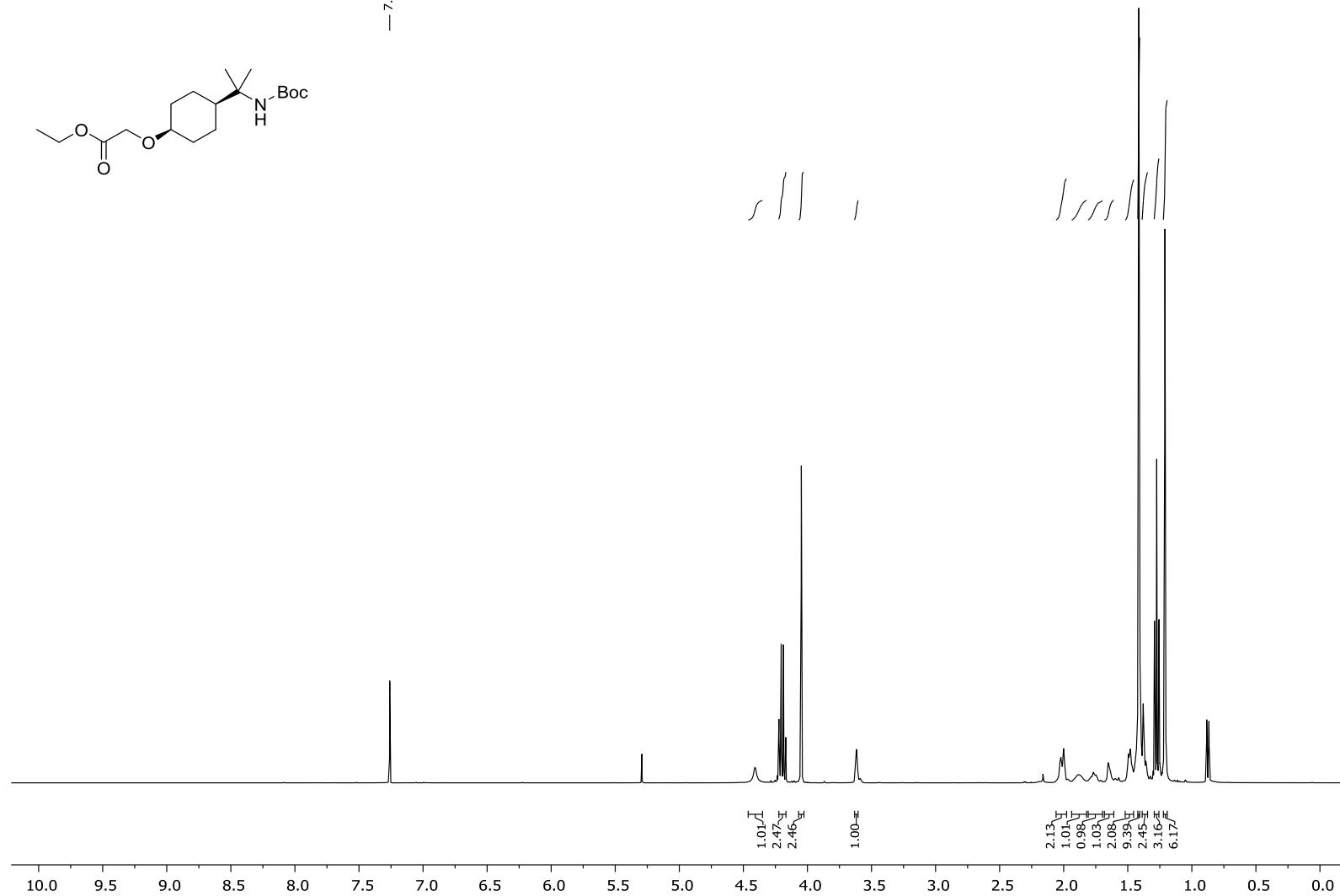
**Etil-2-(((1R,2R)-4-(2-(*treš*-butoksikarbonil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāta (116a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



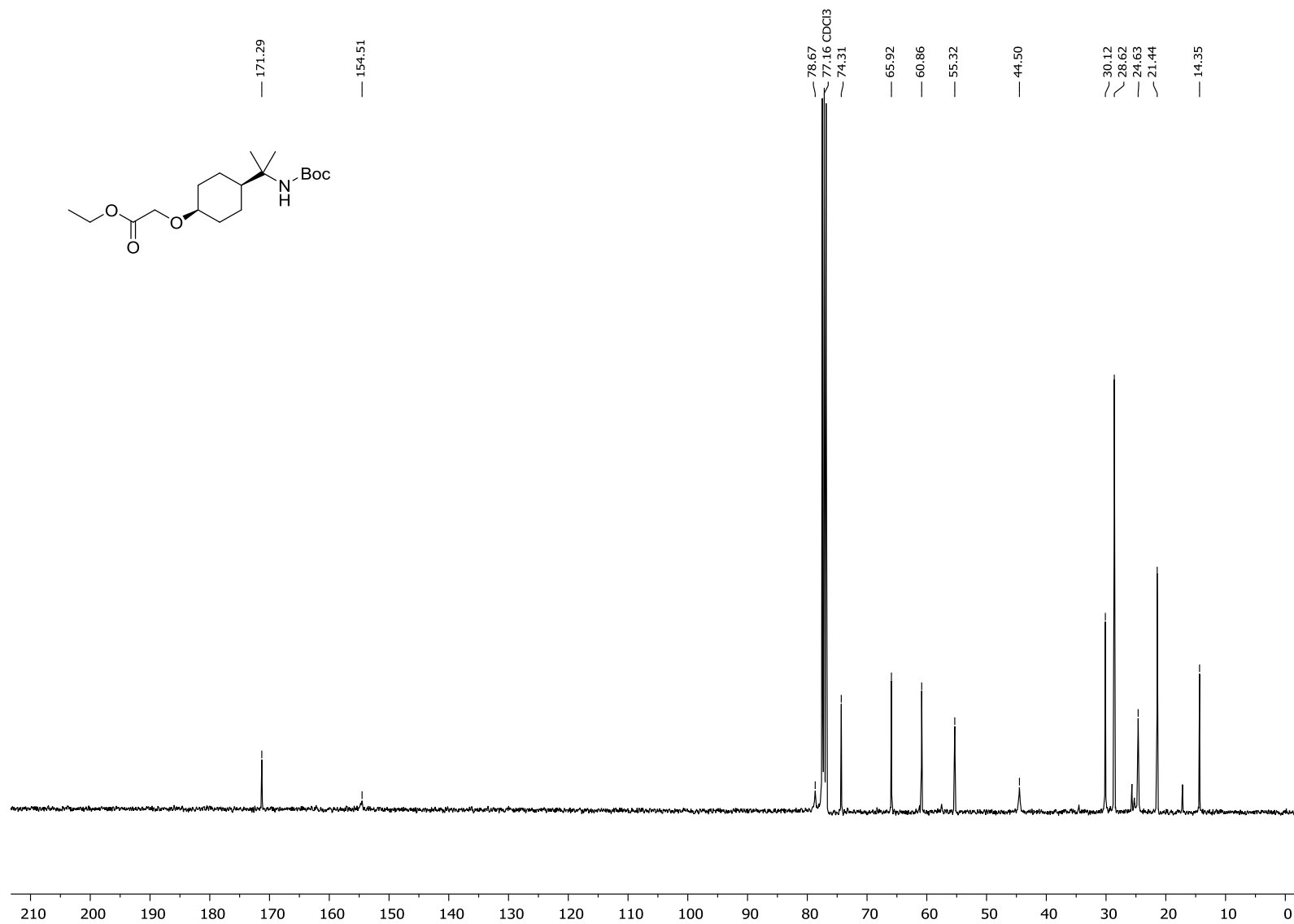
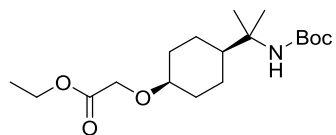
Etil-2-(((1*R*,2*R*)-4-(2-(*treš*-butoksikarbonil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāta (116a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



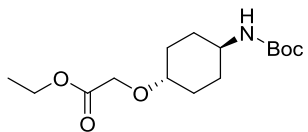
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



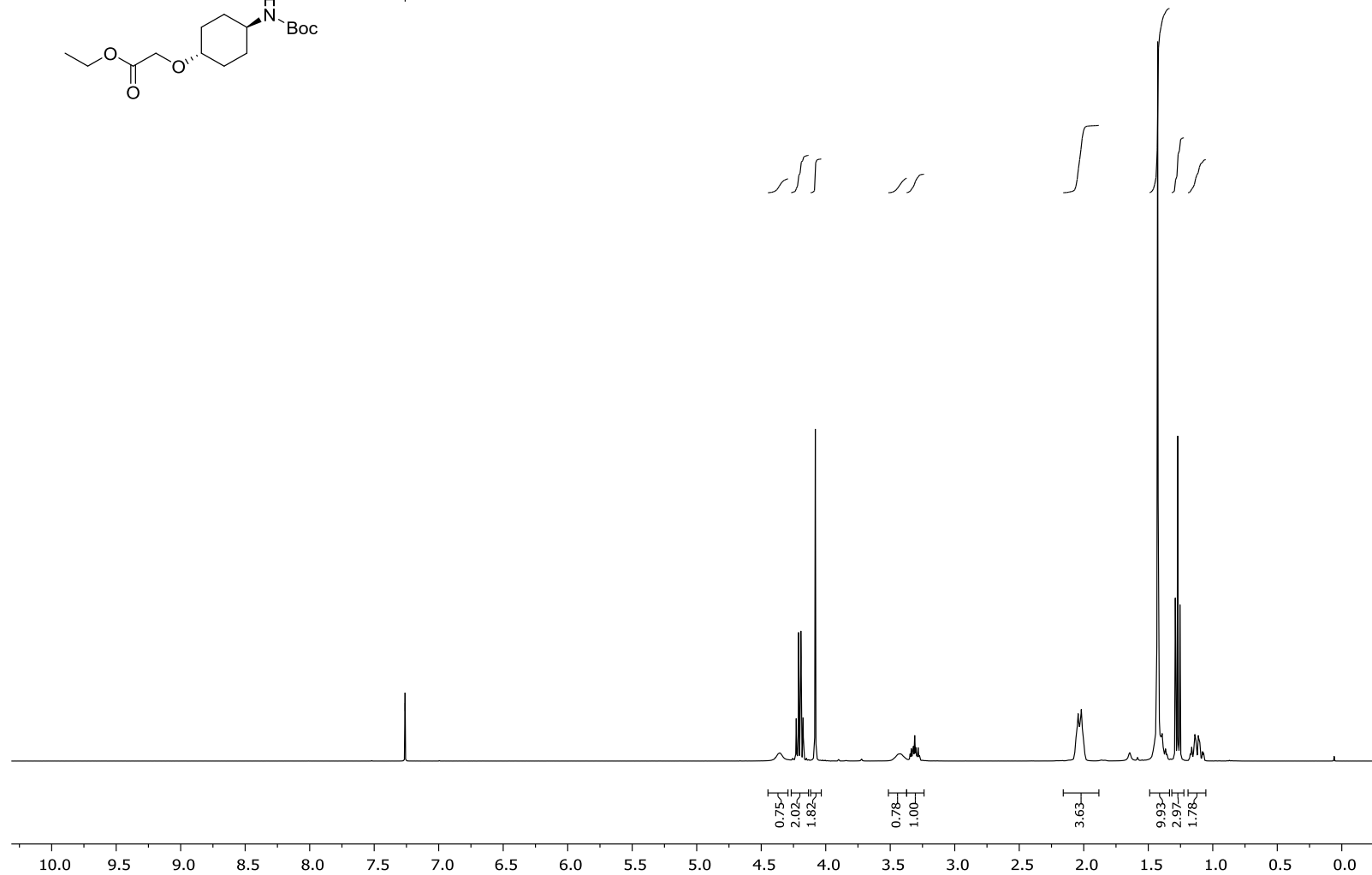
**Etil-2-(((1S,2S)-4-(2-(*treš*-butoksikarbonil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāta (116b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



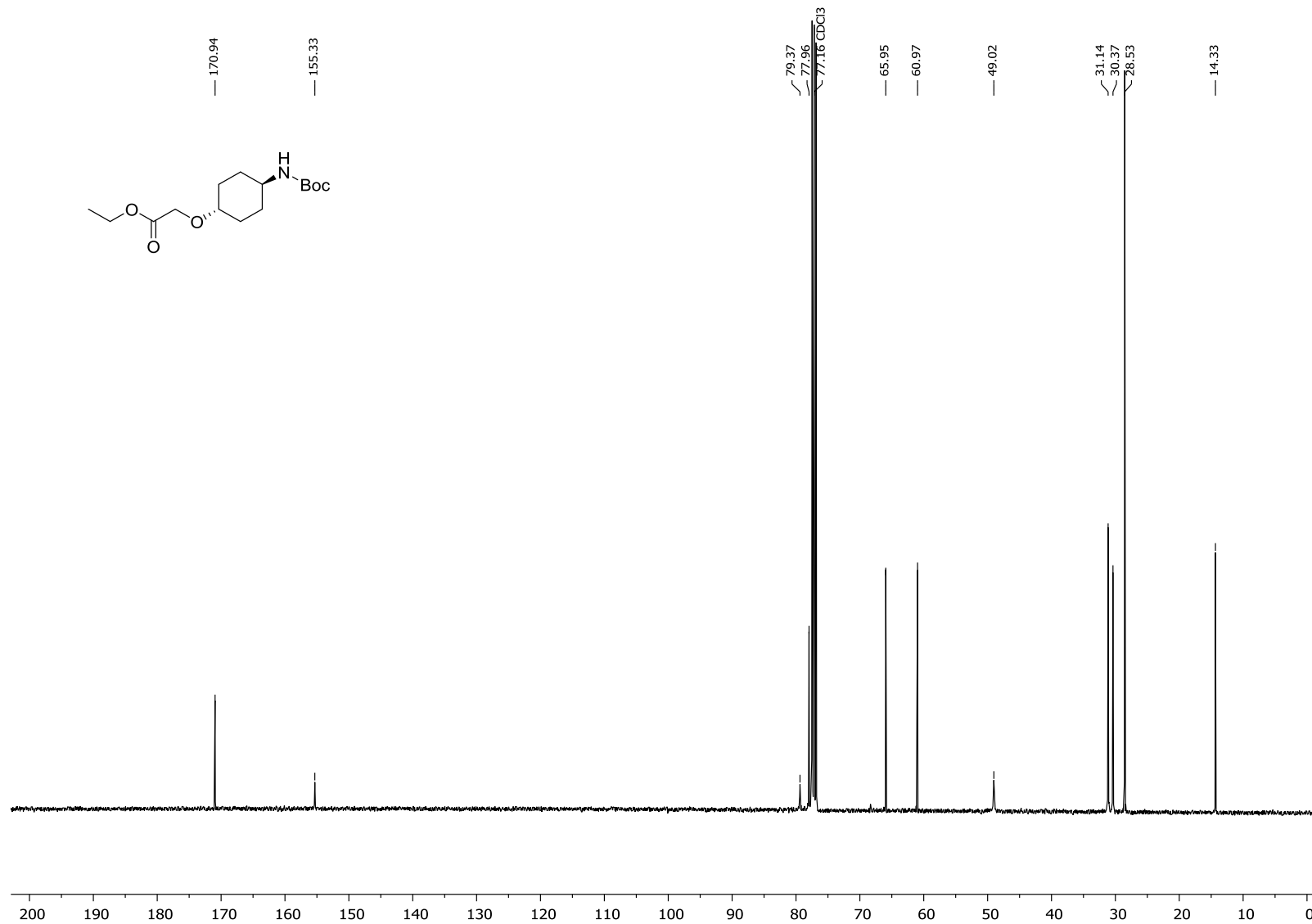
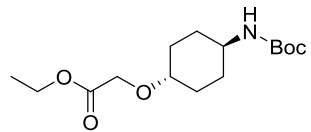
Etil-2-(((1*S*,2*S*)-4-(2-(*terš*-butoksikarbonil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāta (116b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



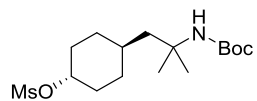
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



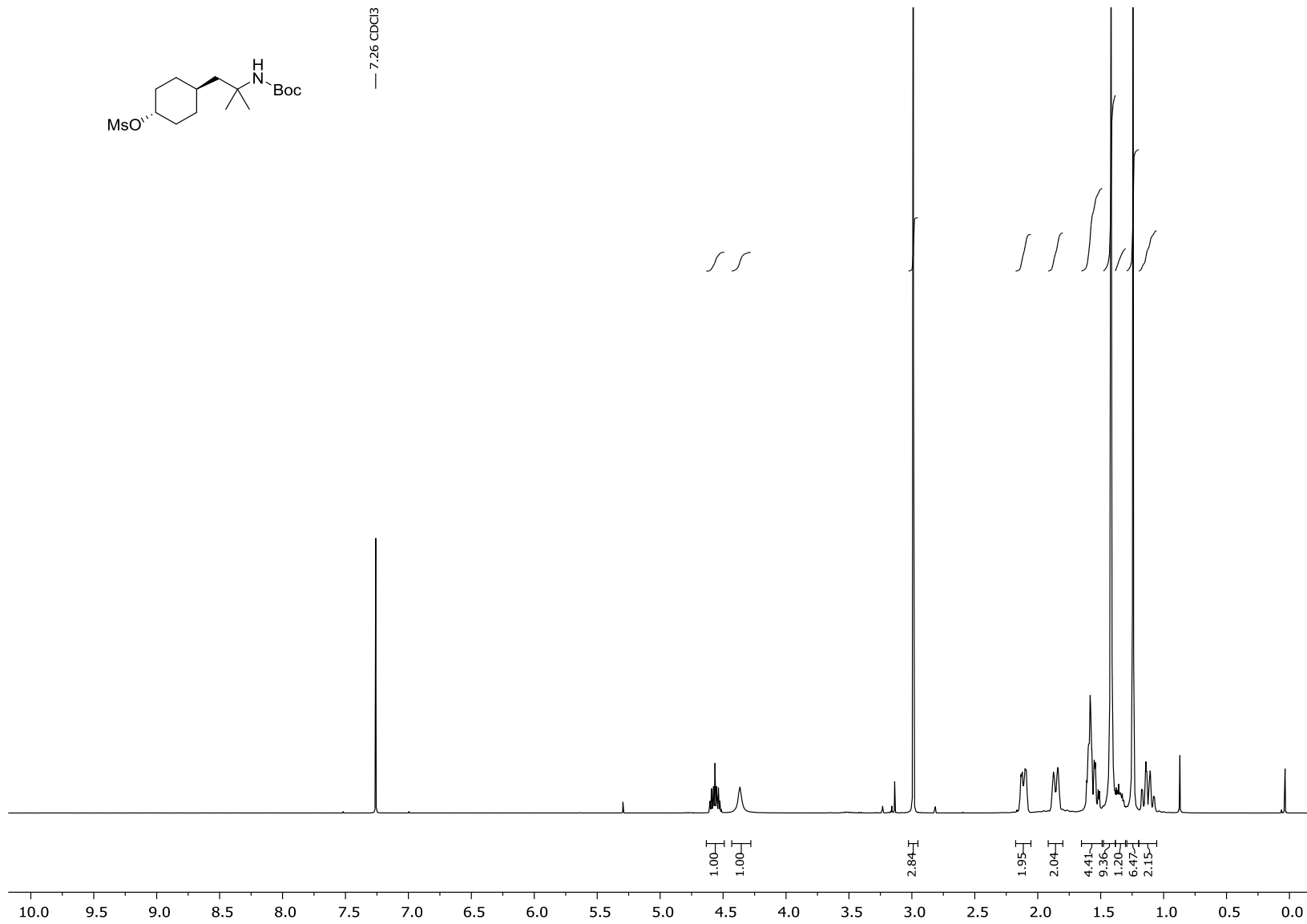
**Etil-2-(((1*R*,4*R*)-4-((*treš*-butokarbonil)amino)cikloheksil)oksi)acetāta (118) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



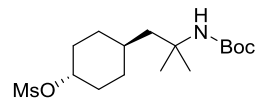
Etil-2-(((1R,4R)-4-((*tert*-butoksikarbonil)amino)cikloheksil)oksi)acetāta (118)  $^{13}\text{C-KMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



— 7.26 CDCl<sub>3</sub>

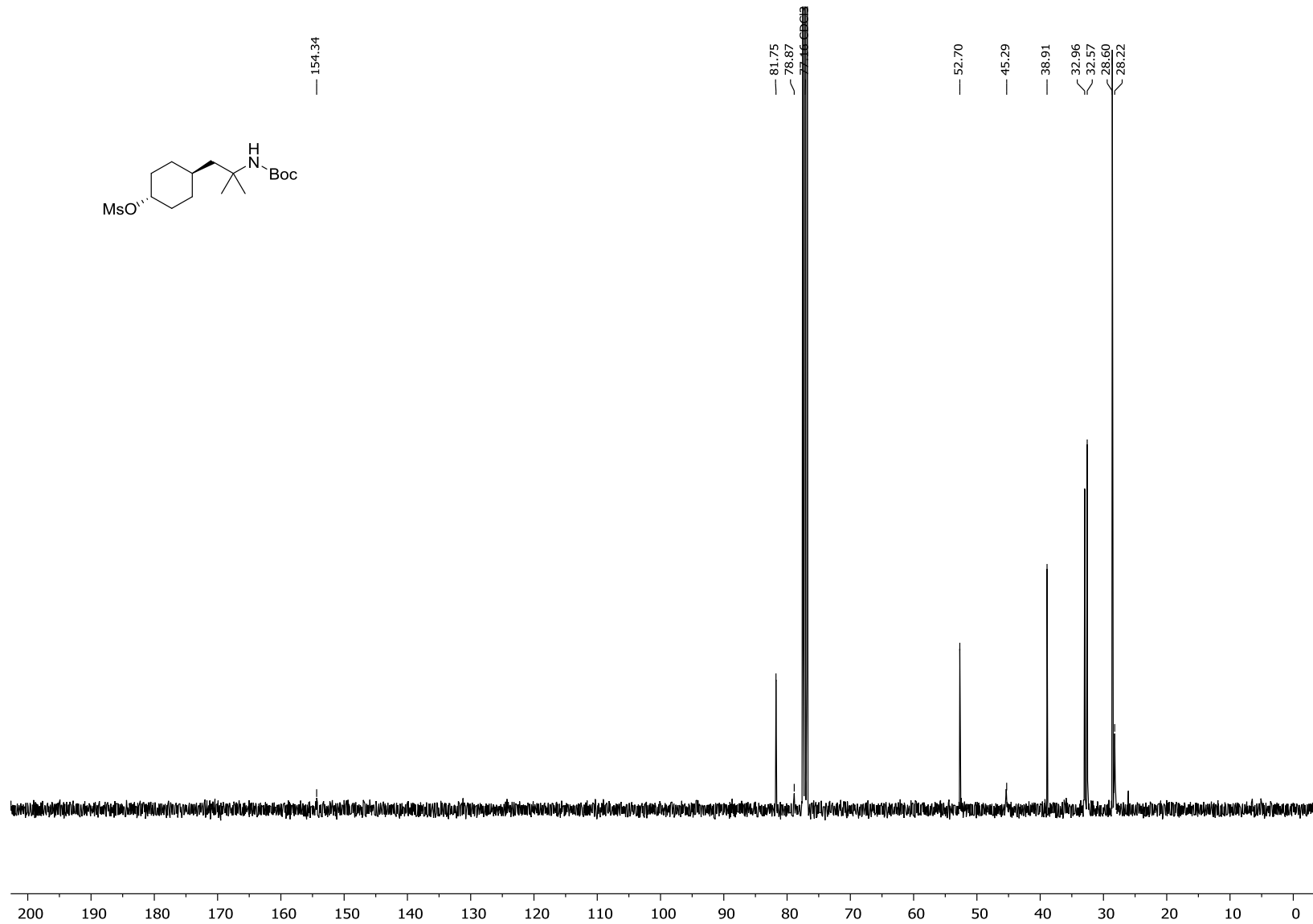


**(1R,4R)-4-(2-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-2-metilpropil)cikloheksil)metānsulfonāta <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**

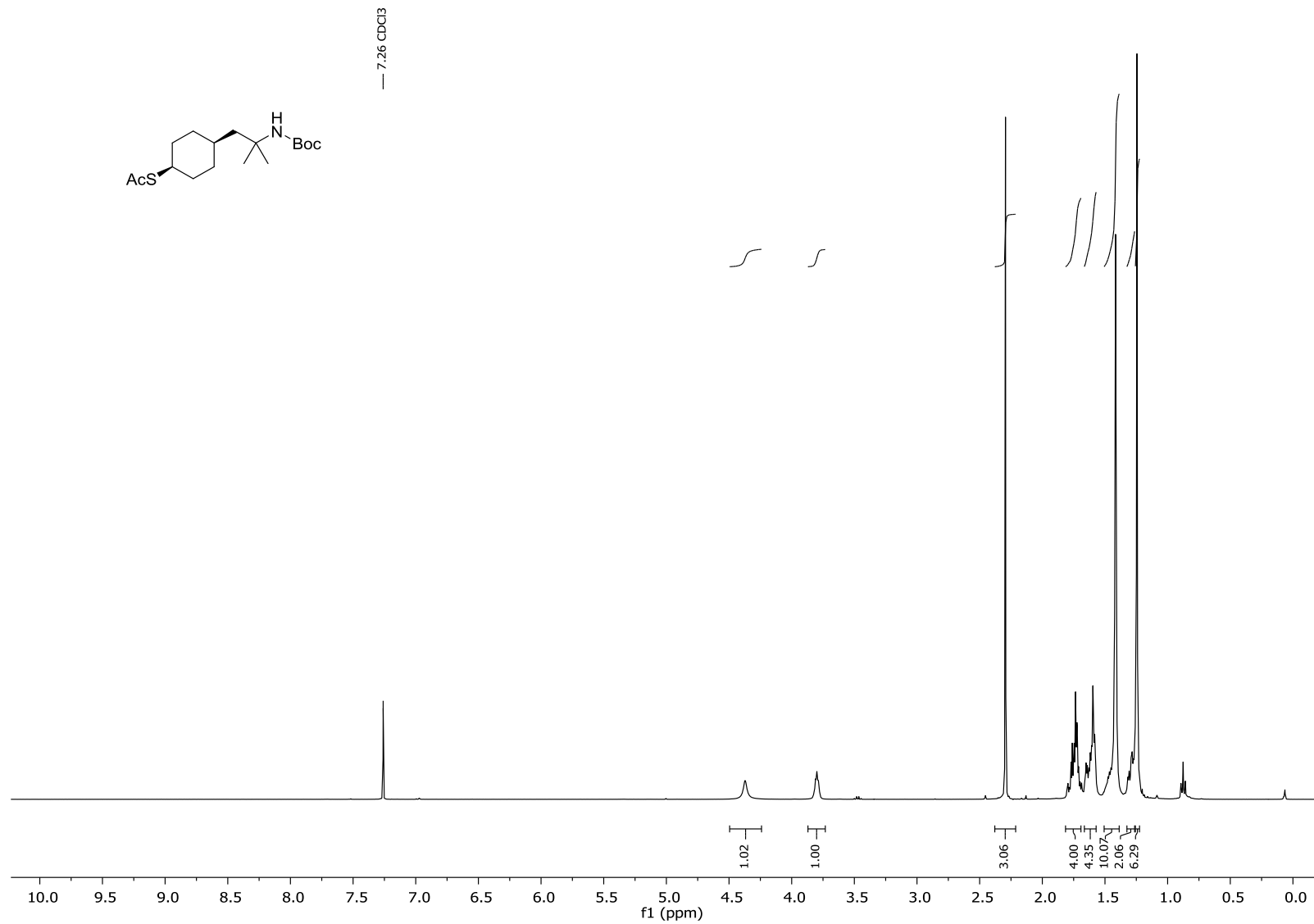


— 154.34

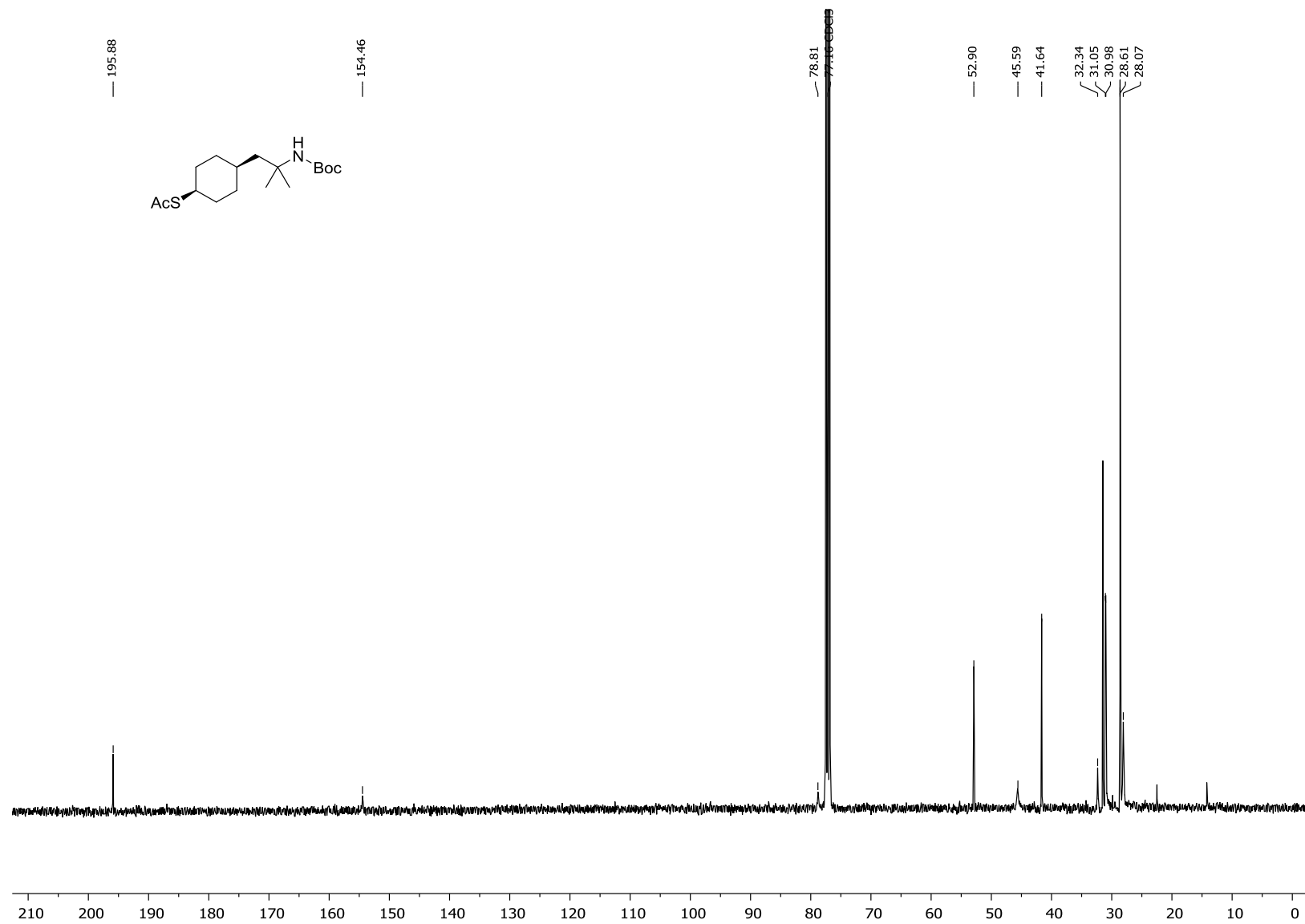
— 81.75  
— 78.87  
— 77.76  
— 77.00  
— 76.24  
— 52.70  
— 45.29  
— 38.91  
— 32.96  
— 32.57  
— 28.60  
— 28.22



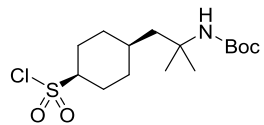
(1R,4R)-4-(2-((*treš*-butoksikarbonil)amino)-2-metilpropil)cikloheksil)metānsulfonāta (120a)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



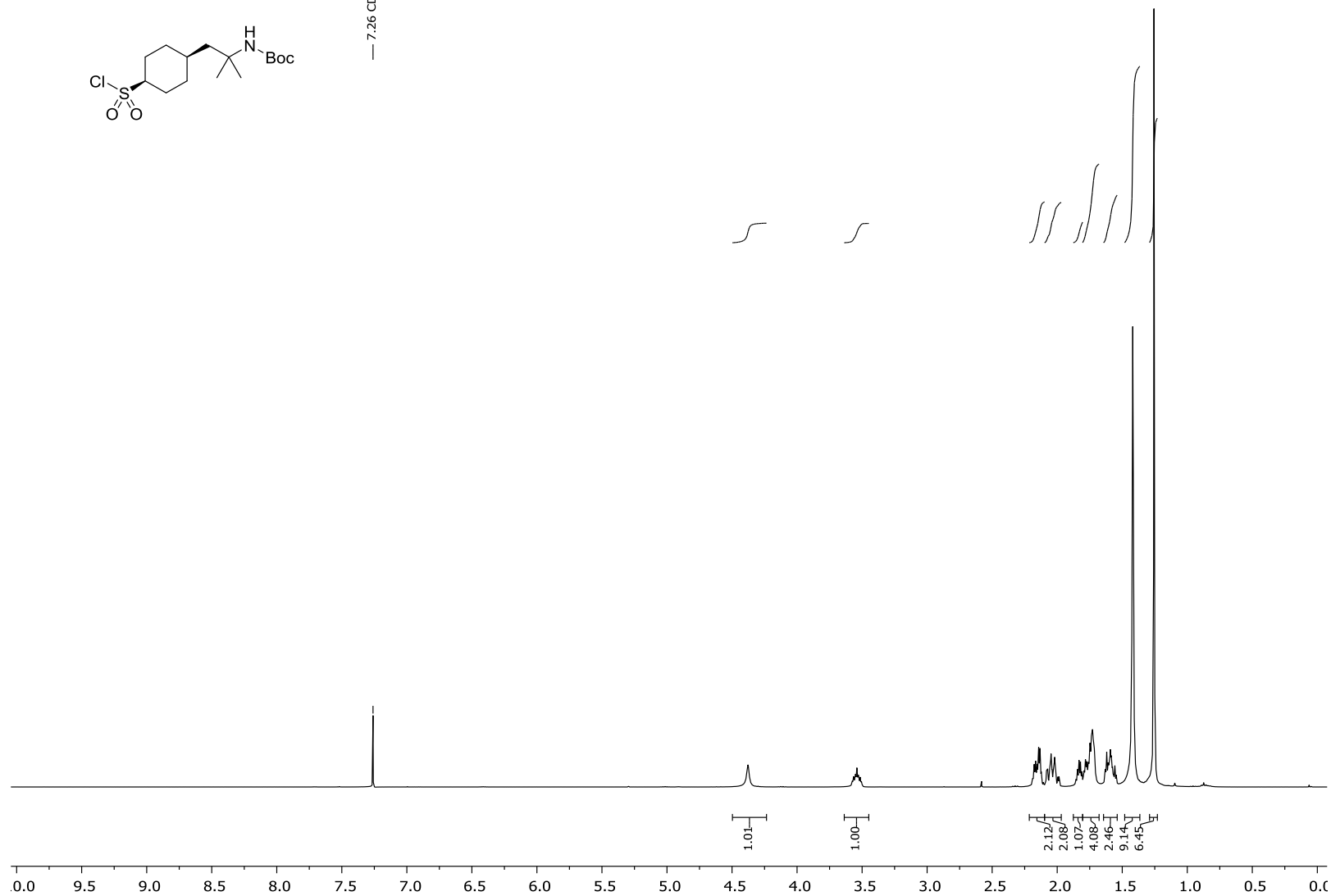
*S*-((1*S*-4*S*)-4-(2-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-2-metilpropil)cikloheksil)etāntiolāta (119) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



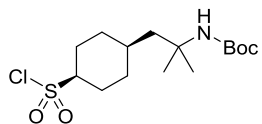
*S*-((1*S*,4*S*)-4-(2-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-2-metilpropil)cikloheksil)etāntiolāta (119)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



**tert-Butyl(1-((1S,4S)-4-(chlorosulfonyl)cyclohexyl)-2-methylpropyl)carbamate (123) <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



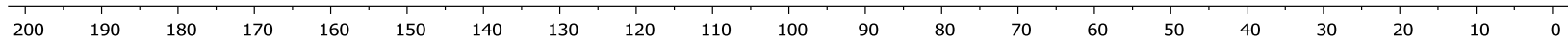
— 154.38

78.99  
77.16 CDCl<sub>3</sub>  
74.68

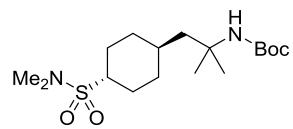
— 52.93

— 41.41

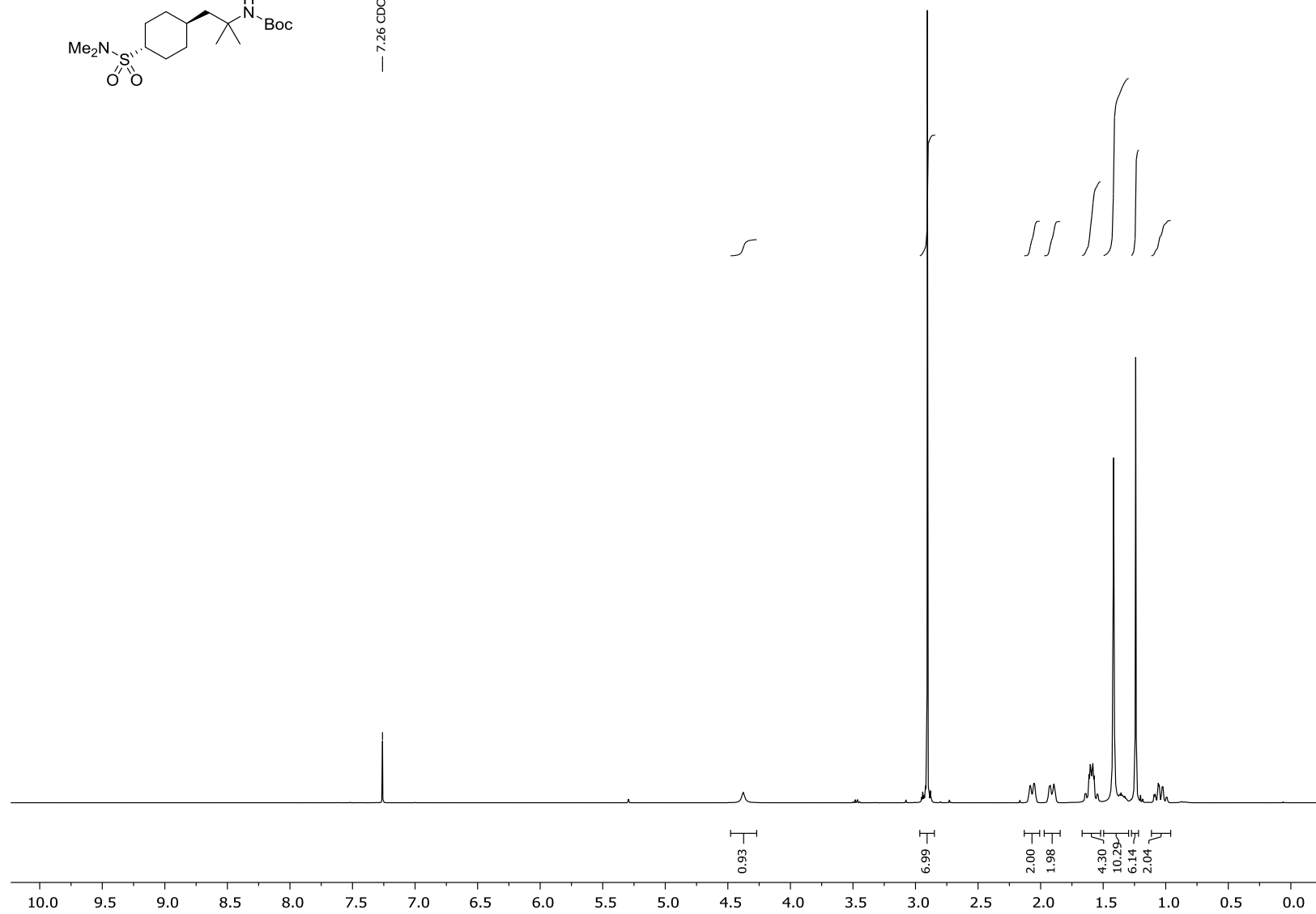
30.72  
28.58  
26.31  
28.07  
23.32



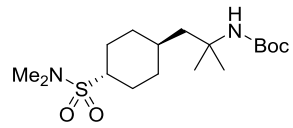
*tert*-Butyl(1-((1*S*,4*S*)-4-(hlorsulfonil)cikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (123) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



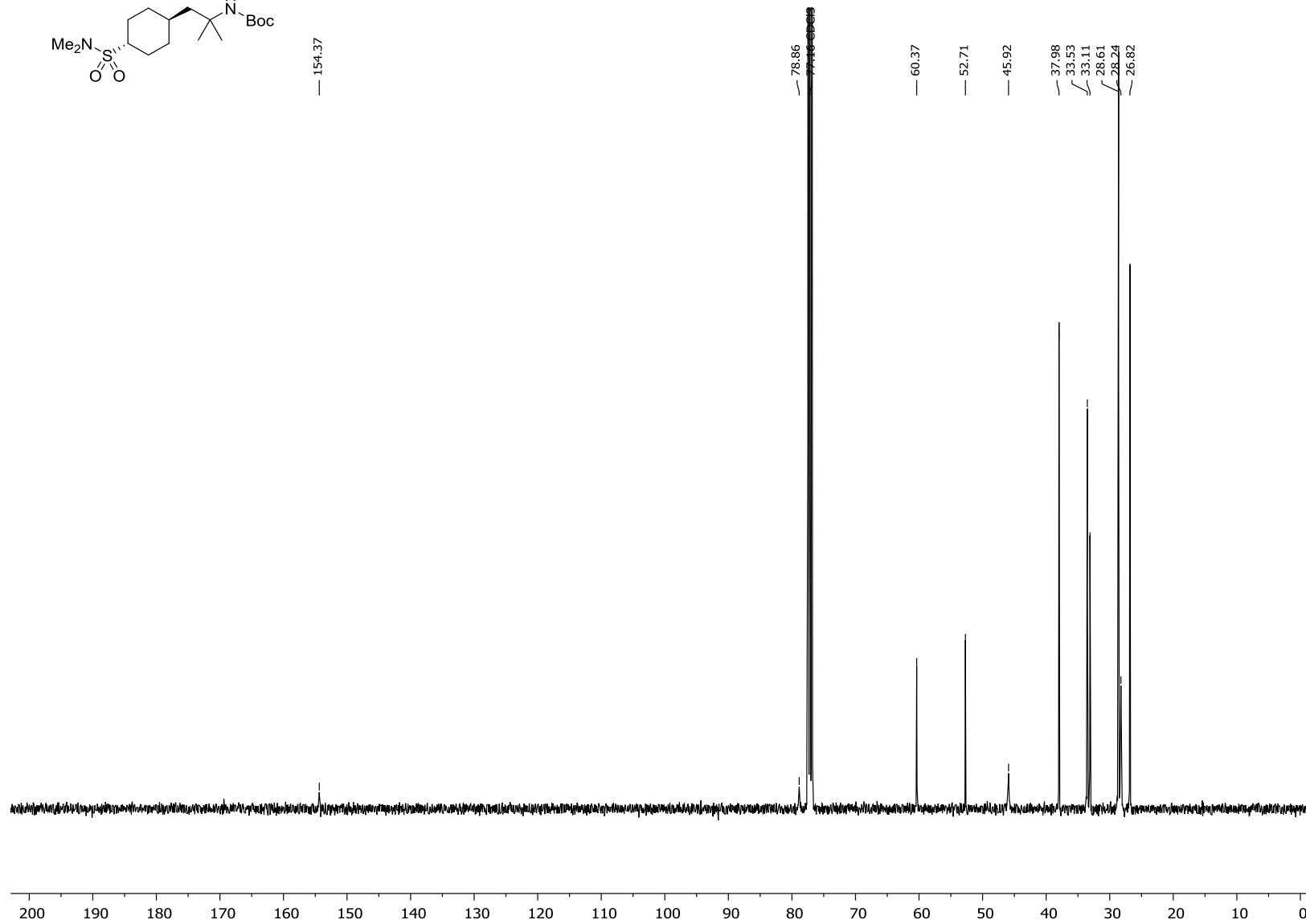
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



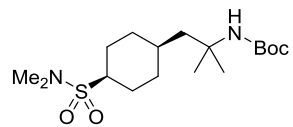
**treš-Butil-1-((1*R*,4*R*)-4-(*N,N*-dimetilsulfamoil)cikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (124a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



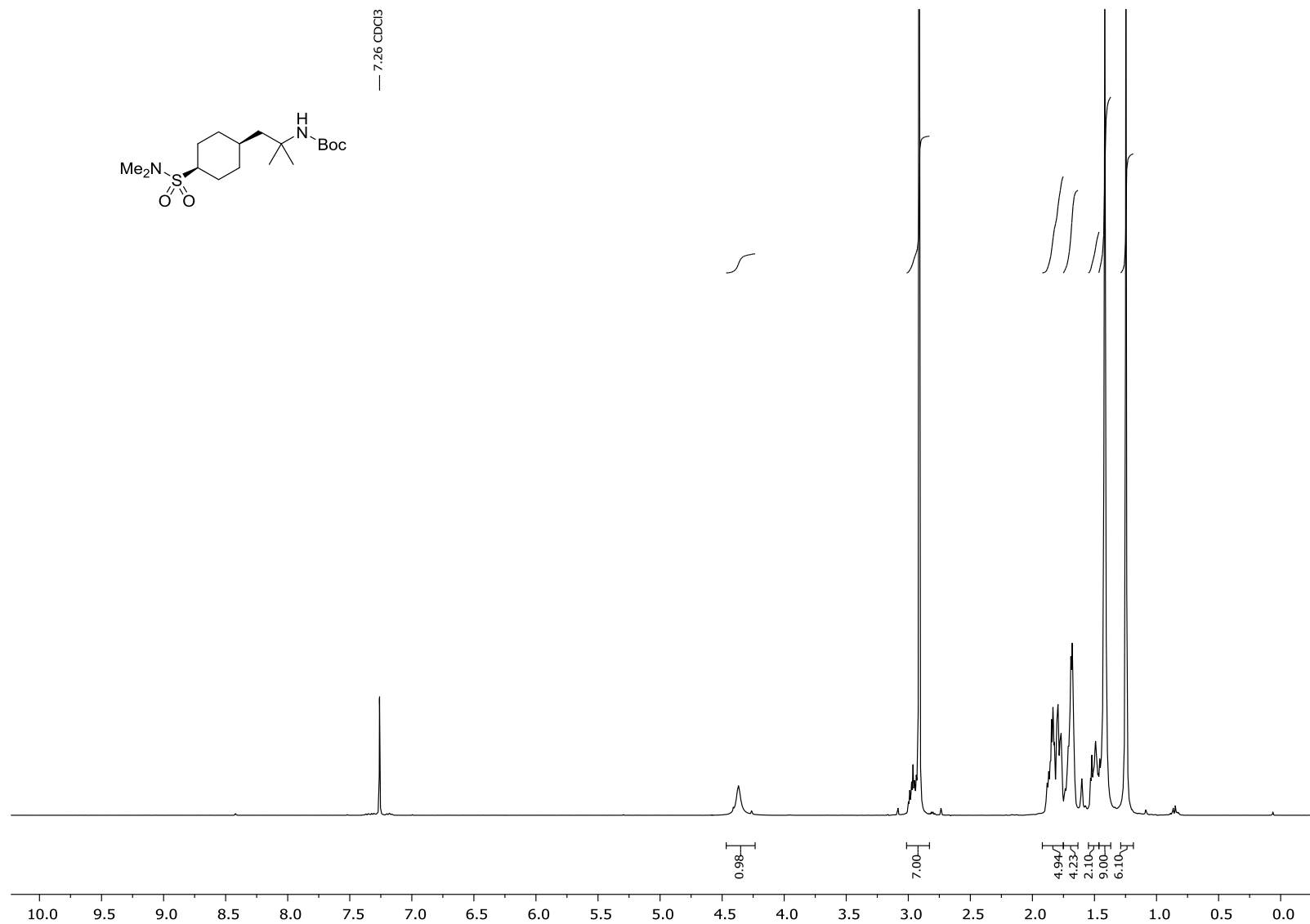
— 154.37



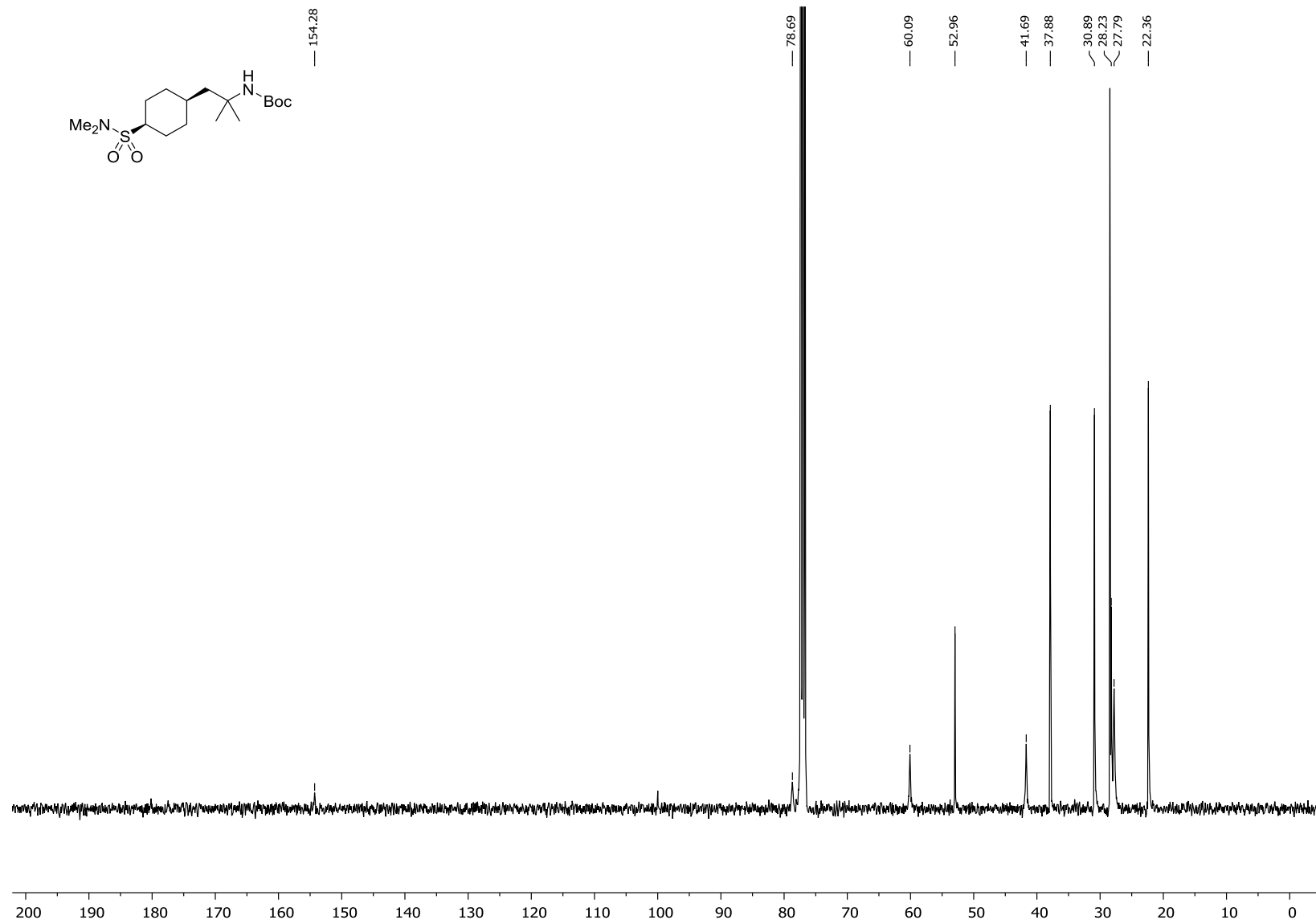
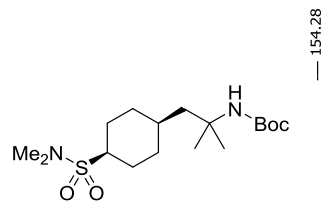
**treš-Butil-(1-((1R,4R)-4-(N,N-dimetilsulfamoil)cikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (124a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



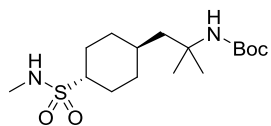
7.26 CDCl<sub>3</sub>



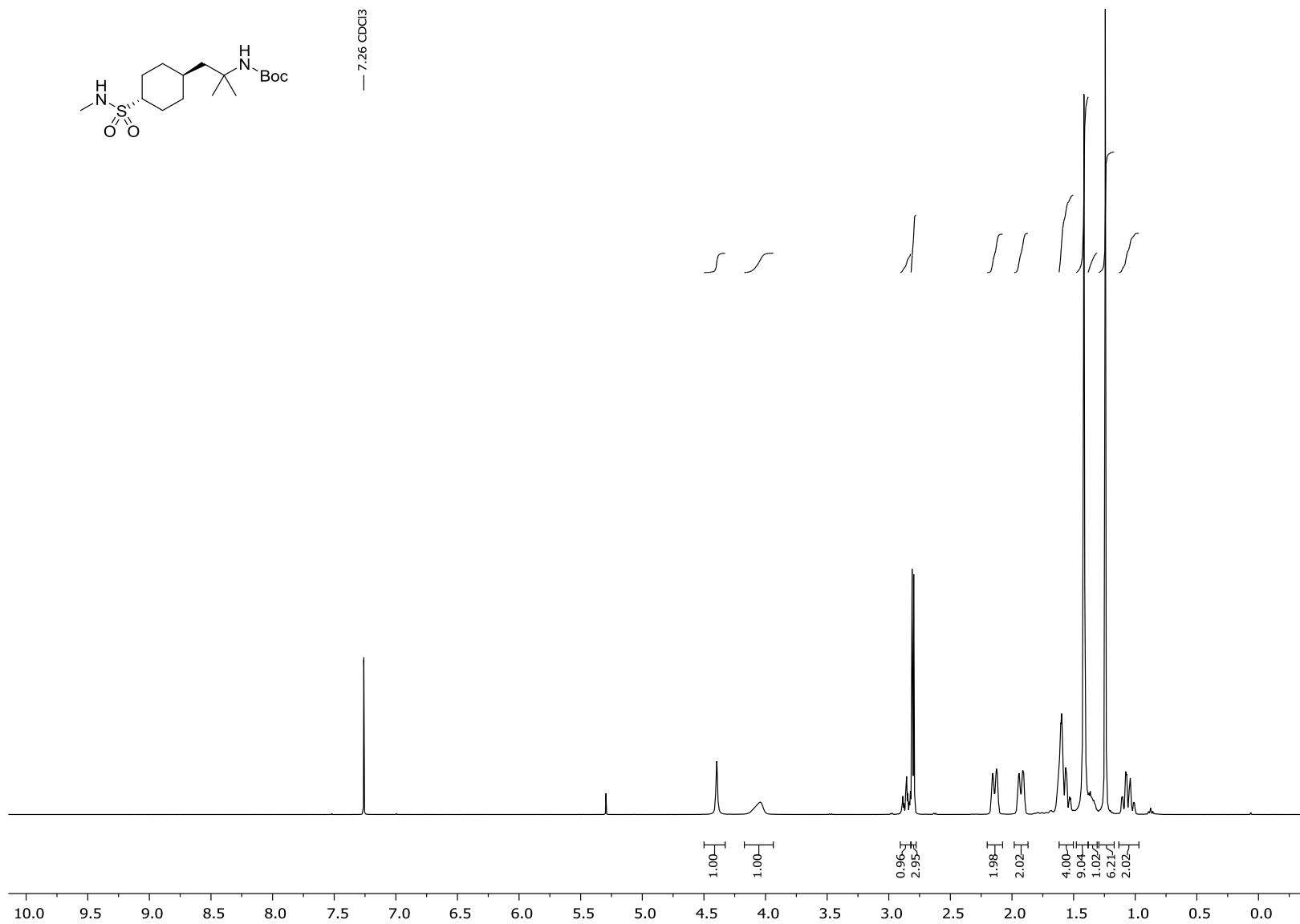
*treš*-Butil-(1-((1*S*,4*S*)-4-(*N,N*-dimetilsulfamoil)cikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (124b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



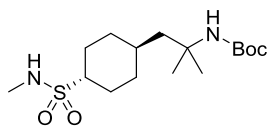
**tert-Butyl-(1-((1S,4S)-4-(N,N-dimethylsulfamoyl)cikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (124b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



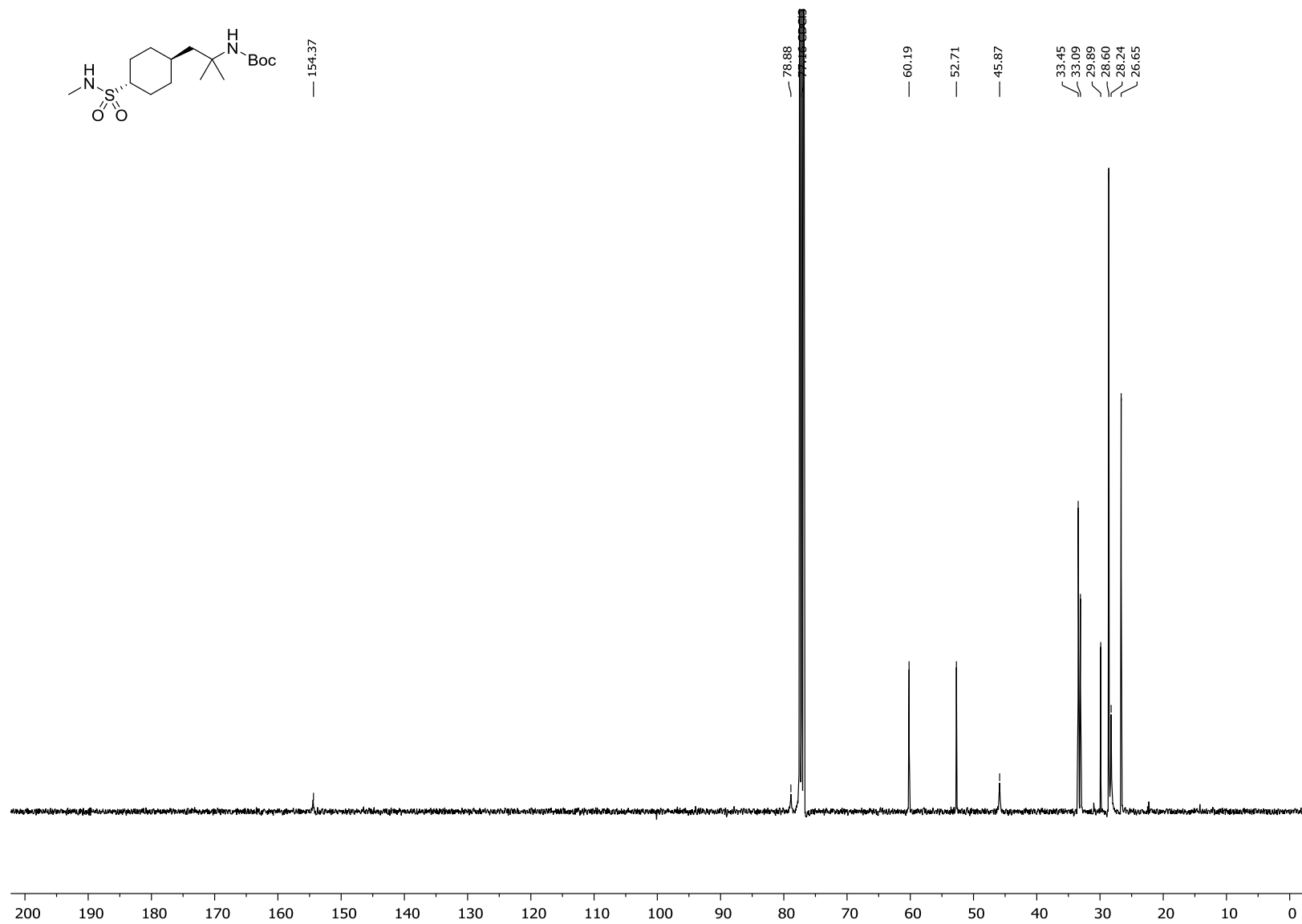
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



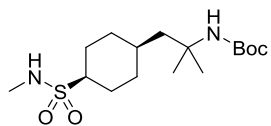
***tert*-Butyl-(2-metil-1-((1*R*,4*R*)-4-(*N*-metilsulfamoil)cikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (125a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



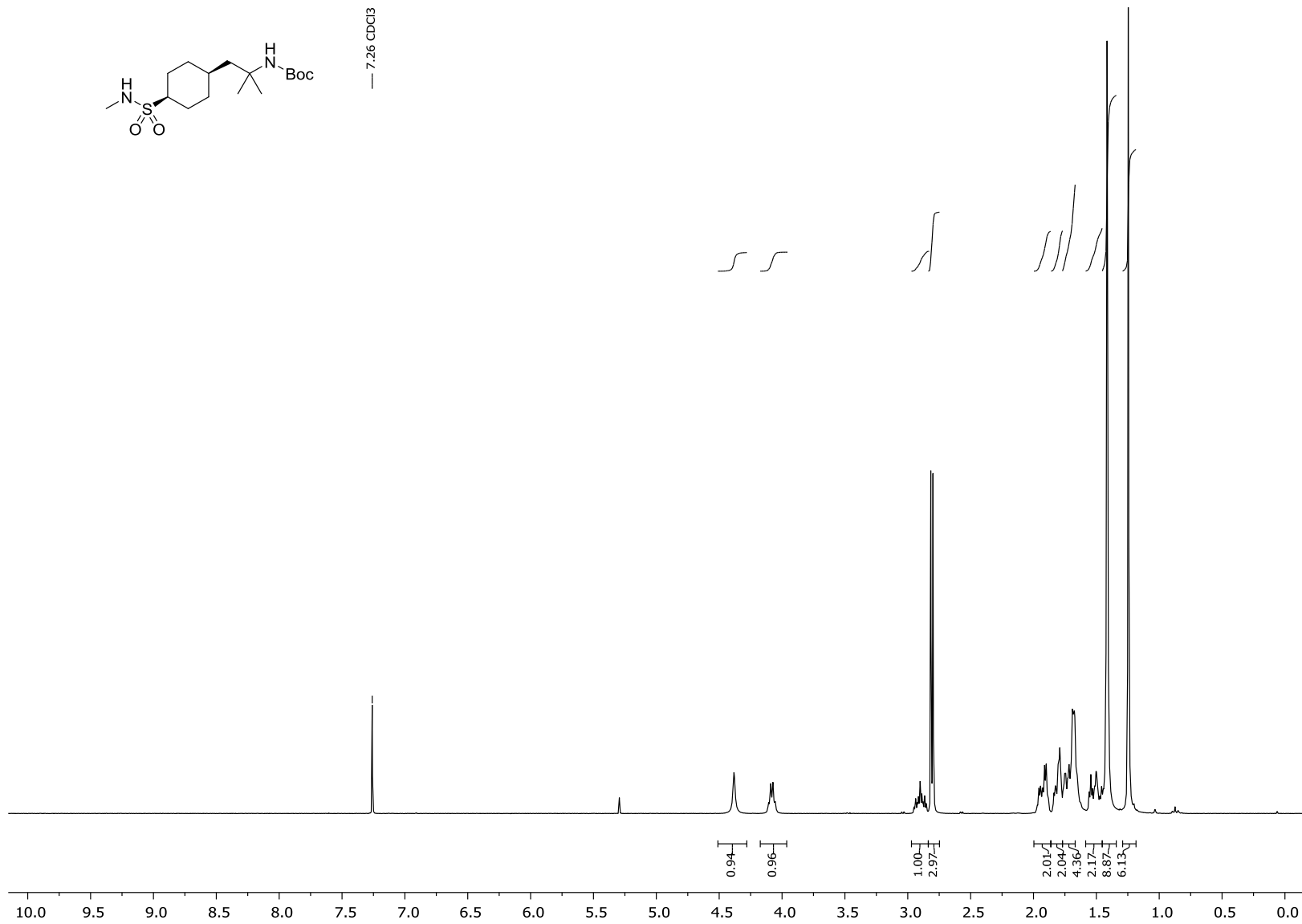
— 154.37



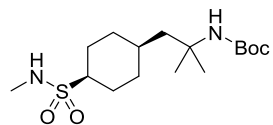
*treš*-Butil-(2-metil-1-((1*R*,4*R*)-4-(*N*-metilsulfamoil)cikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (125a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



***tert*-Butyl-(2-metil-1-((1*S*,4*S*)-4-(*N*-metilsulfamoil)cikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (125b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



— 154.41

78.86  
77.16 CDCl<sub>3</sub>

— 60.14

— 53.07

— 41.70

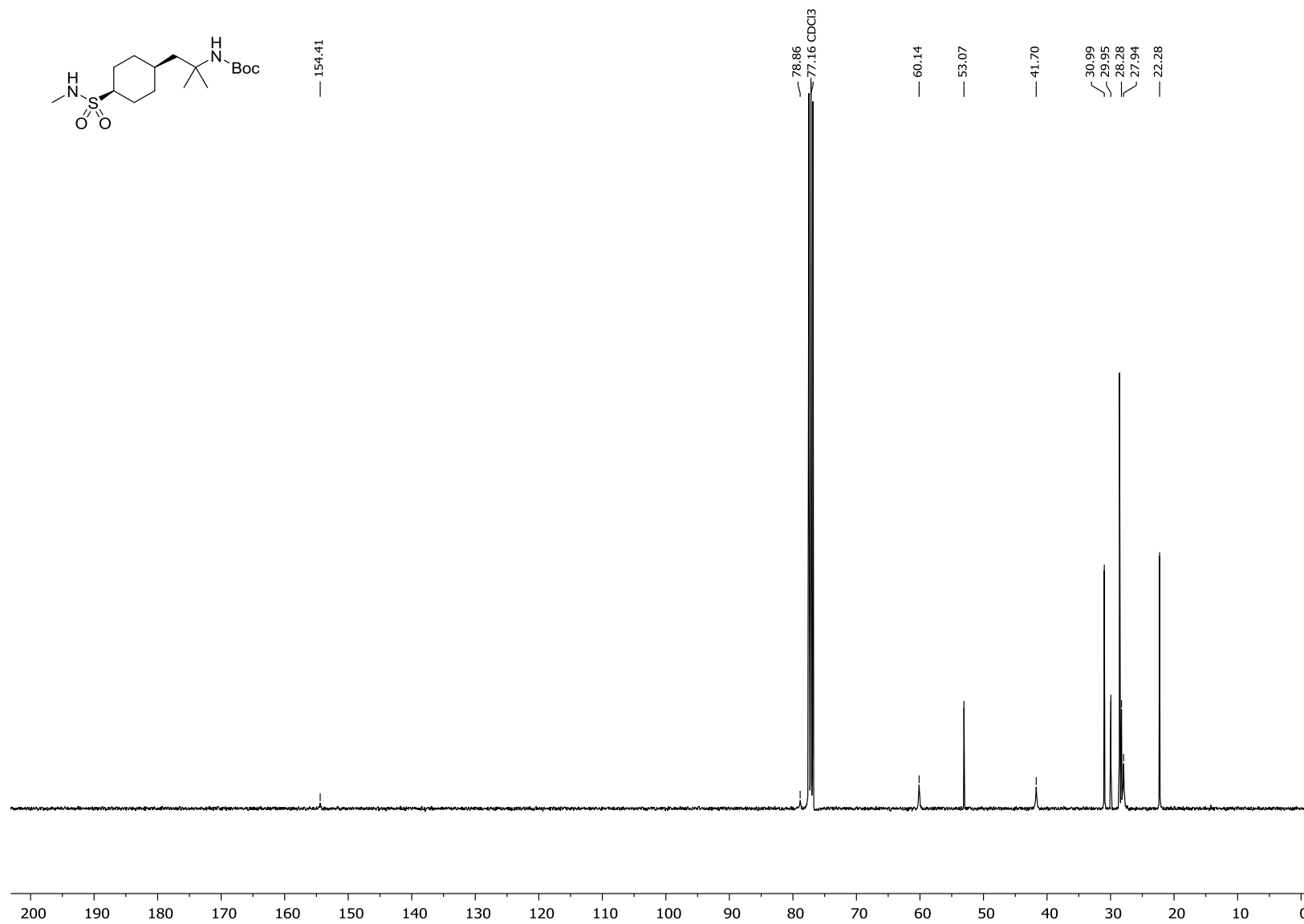
30.99

29.95

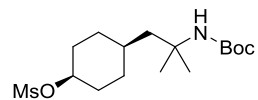
28.28

27.94

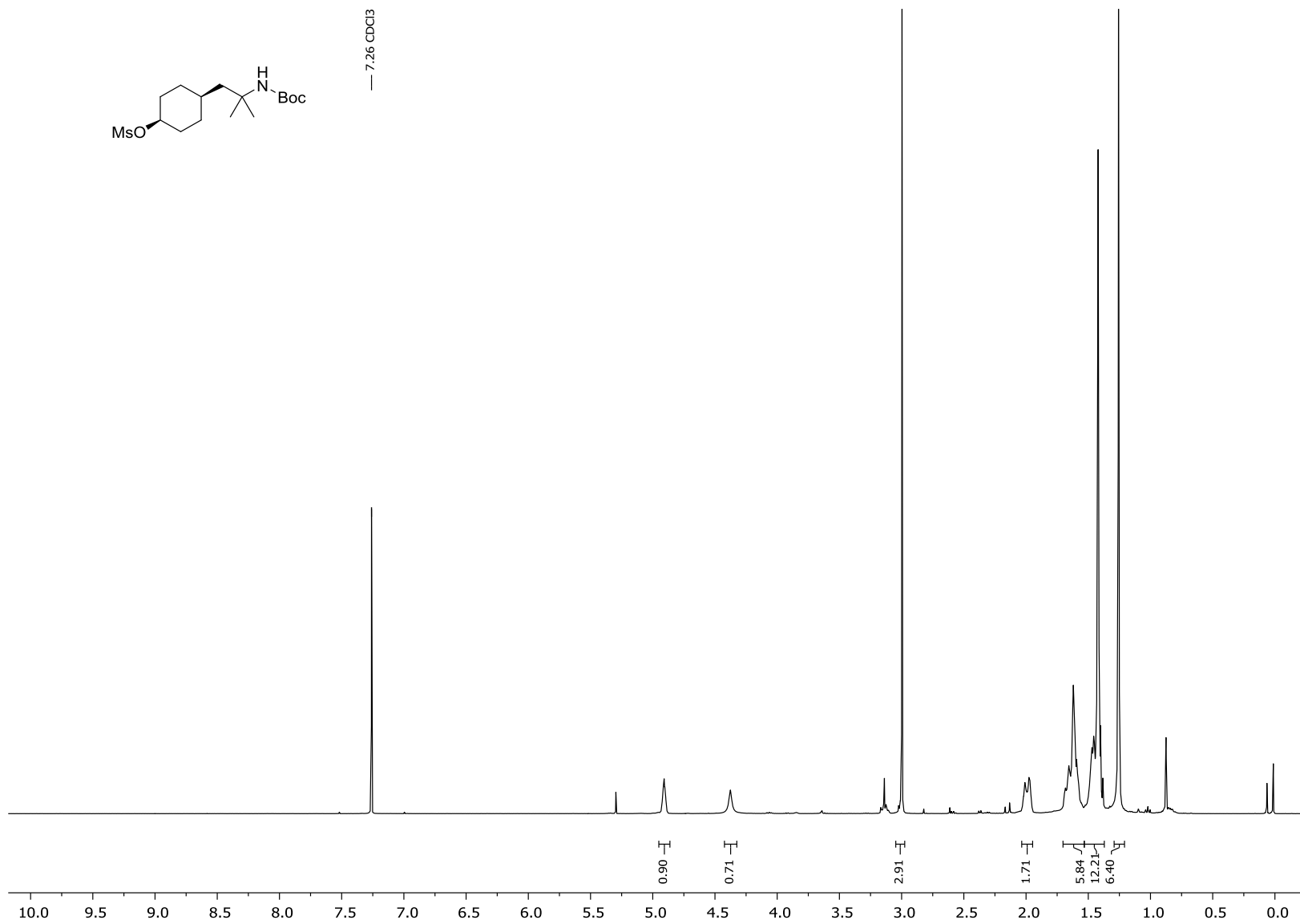
— 22.28



*tert*-Butyl-(2-metil-1-((1*S*,4*S*)-4-(*N*-metilsulfamoil)cikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (125b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs

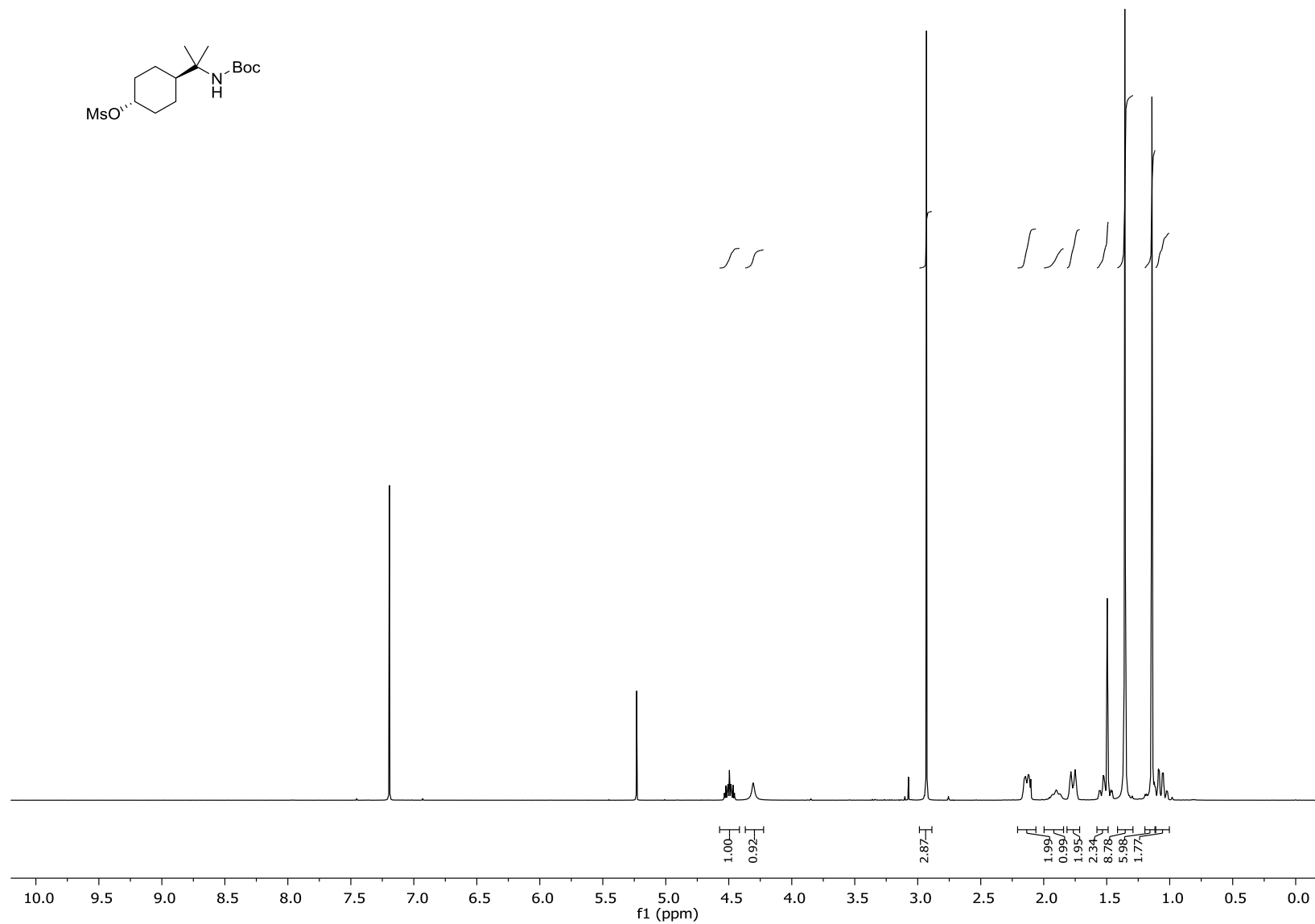
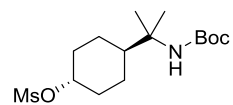


— 7.26 CDCl<sub>3</sub>

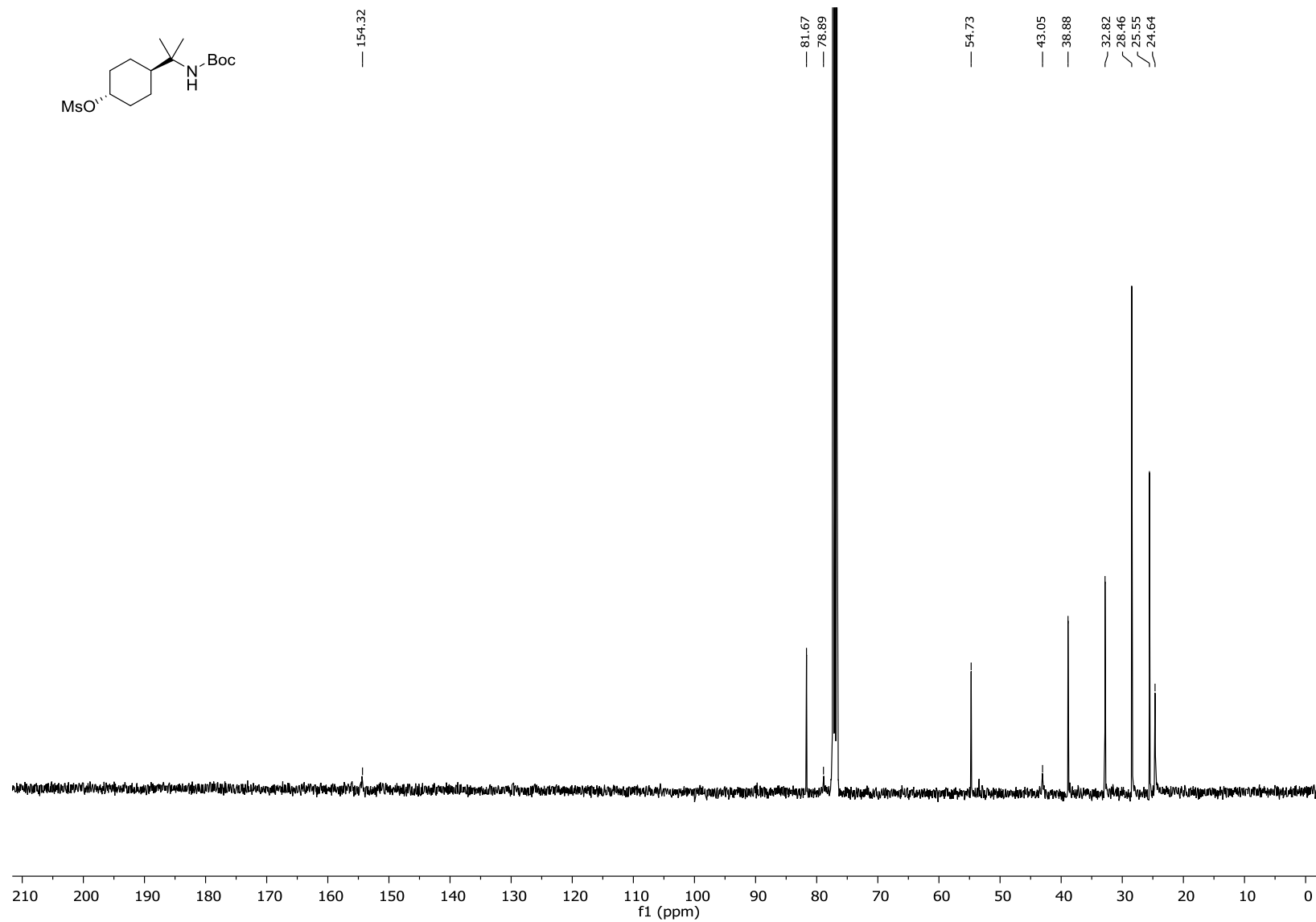


**(1S,4S)-4-(2-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-2-metilpropil)cikloheksil)metānsulfonāta (120b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**

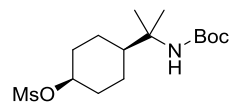




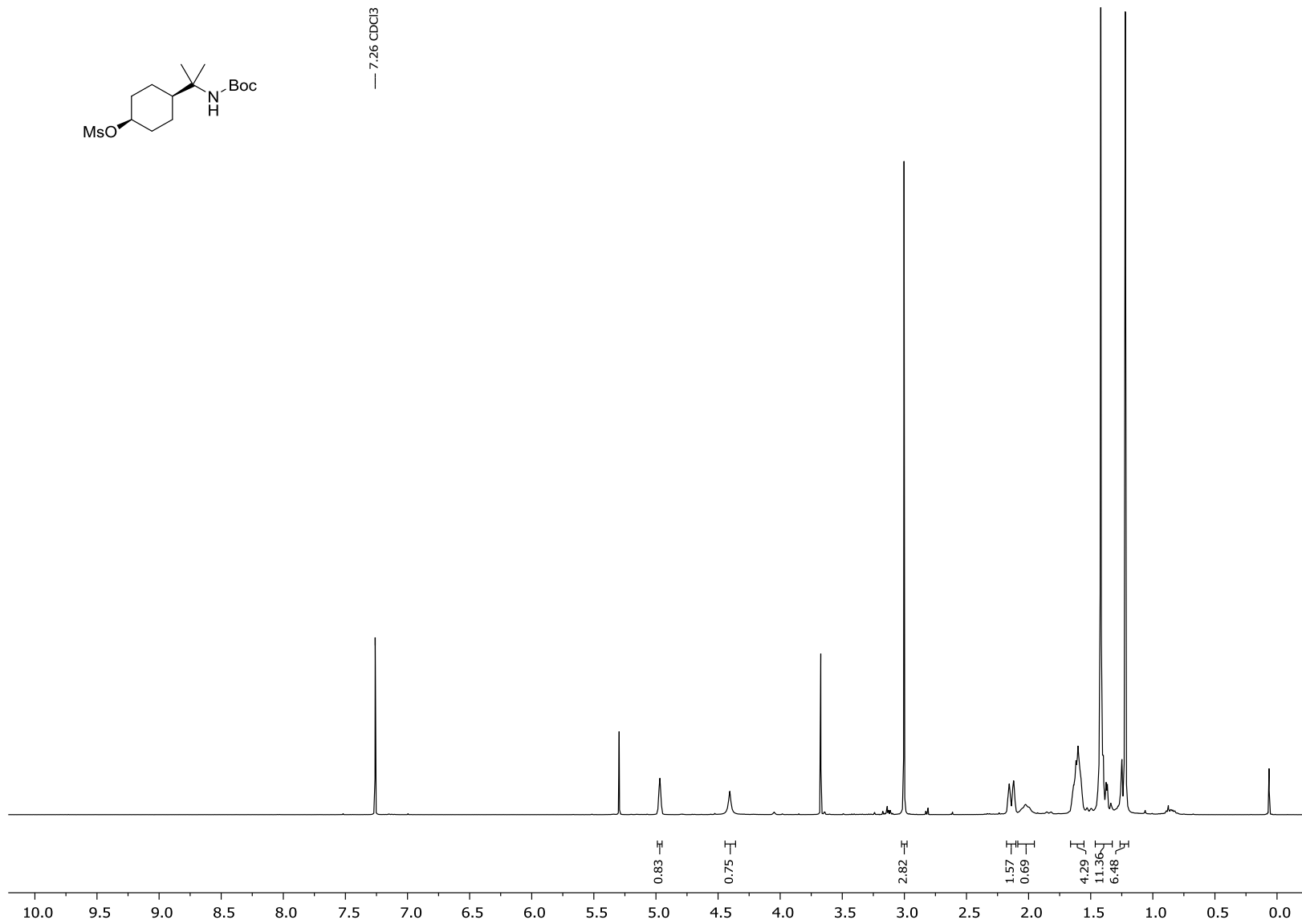
**(1R,4R)-4-(2-((*tert*-Butoksidkarbonil)amino)prop-2-il)cikloheksilmetānsulfonāta (129a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



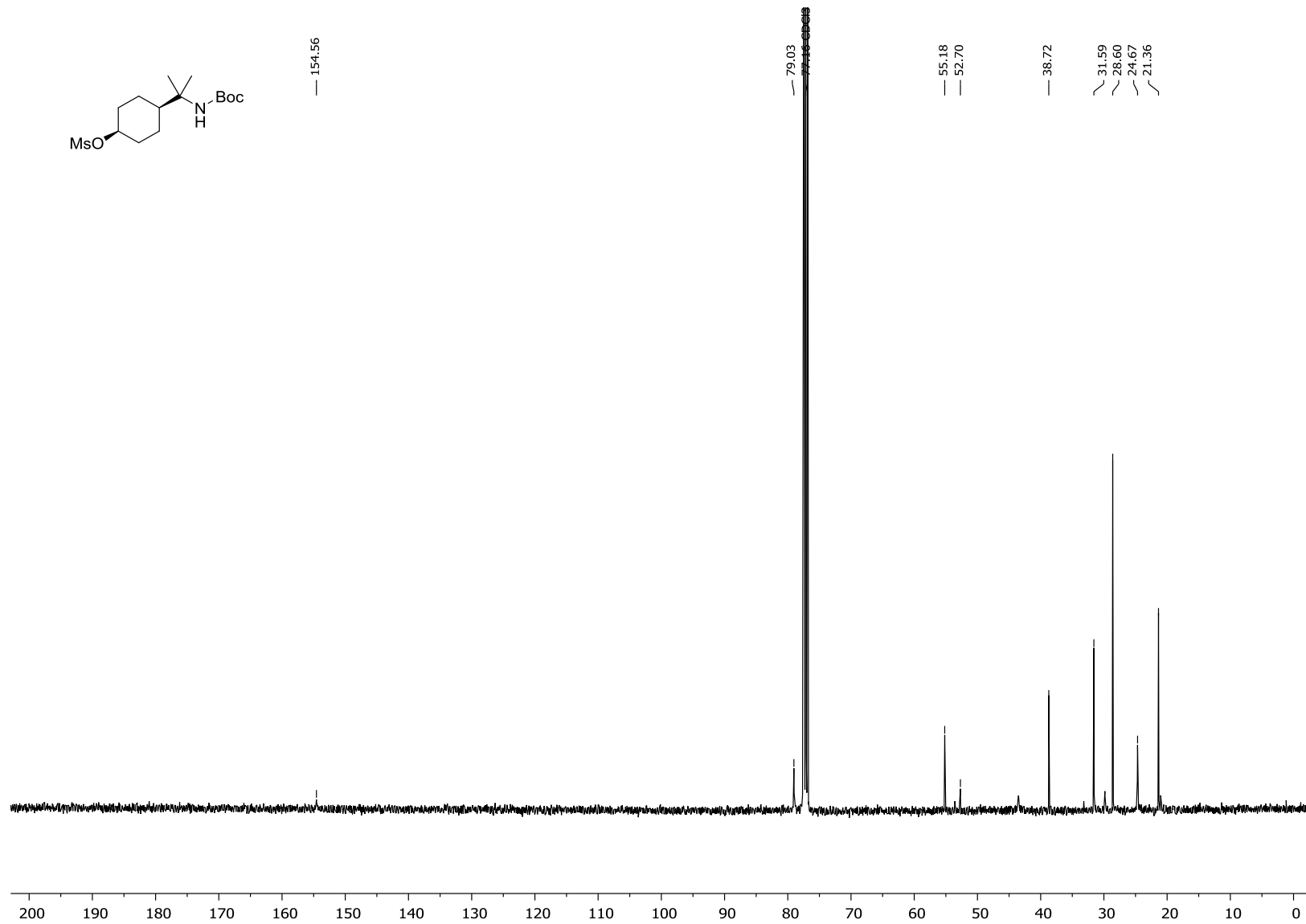
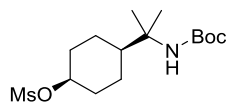
(1R,4R)-4-(2-((*tert*-Butoksikarbonil)amino)propān-2-il)cikloheksilmetānsulfonāta (129a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



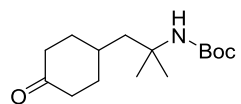
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



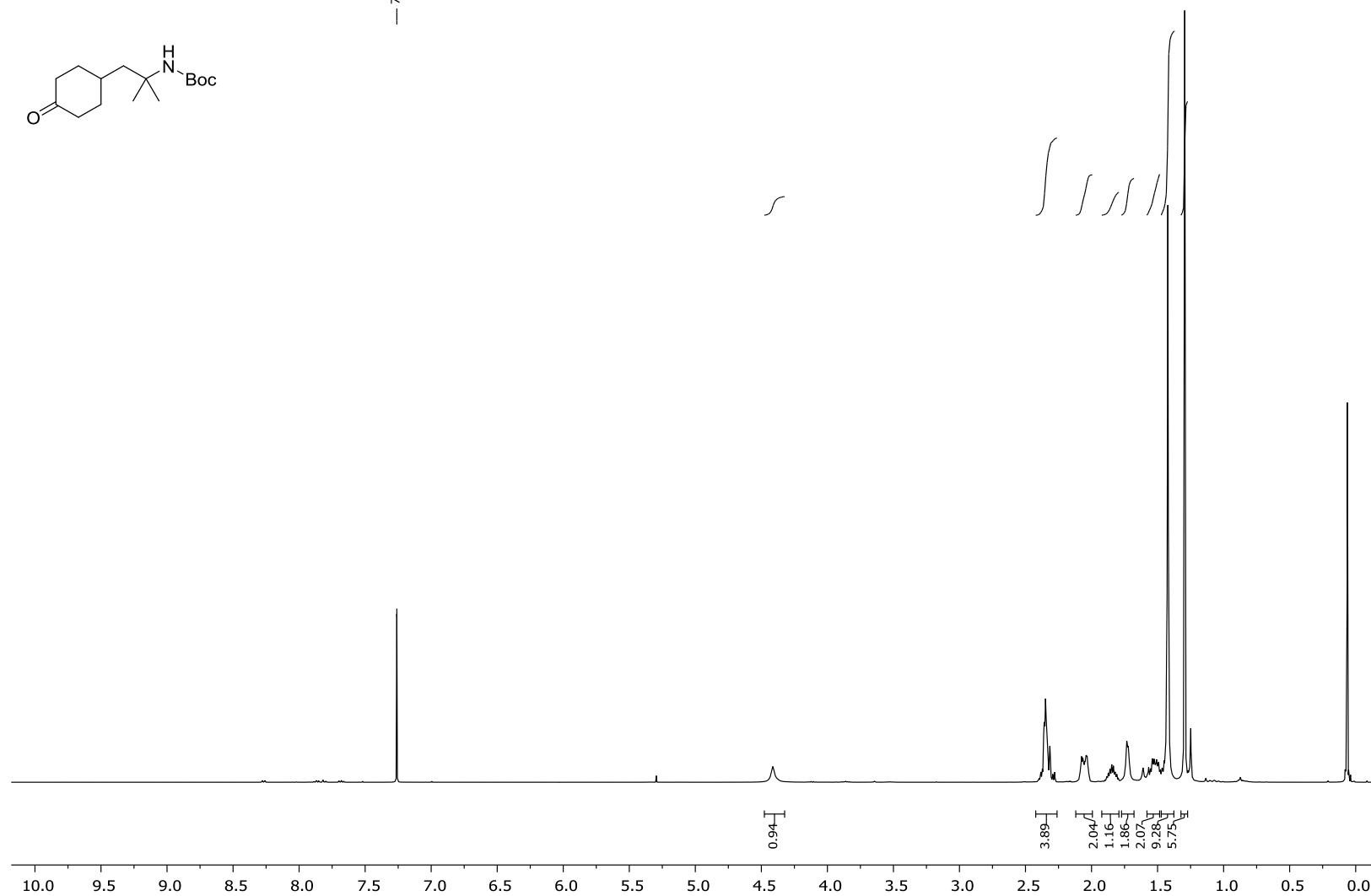
**(1S,4S)-4-(2-((*tert*-Butoksikarbonil)amino)propān-2-il)cikloheksilmetānsulfonāta (129b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



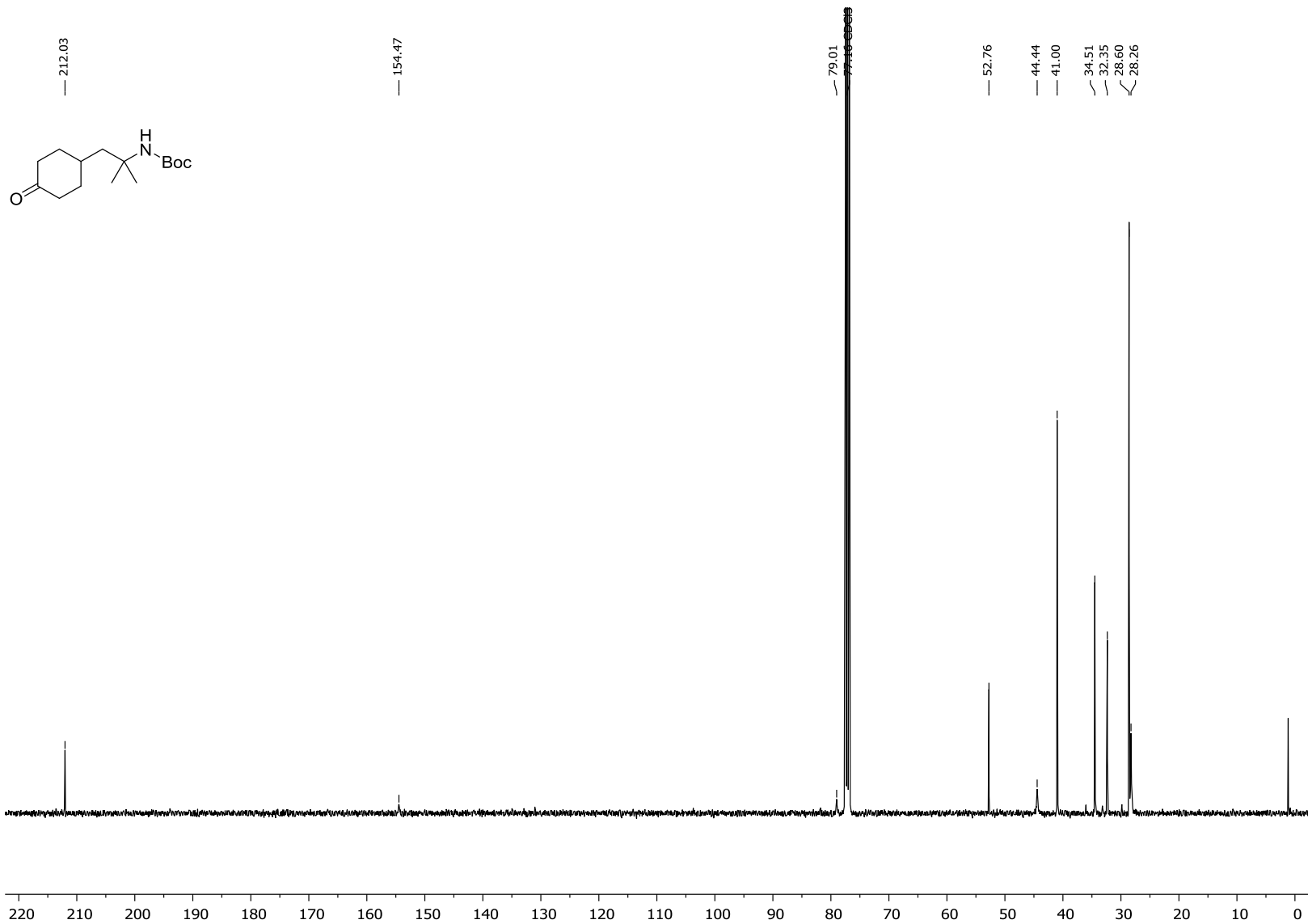
(1S,4S)-4-(2-((*tert*-Butoksikarbonil)amino)propān-2-il)cikloheksilmetānsulfonāta (129b)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



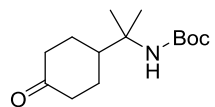
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



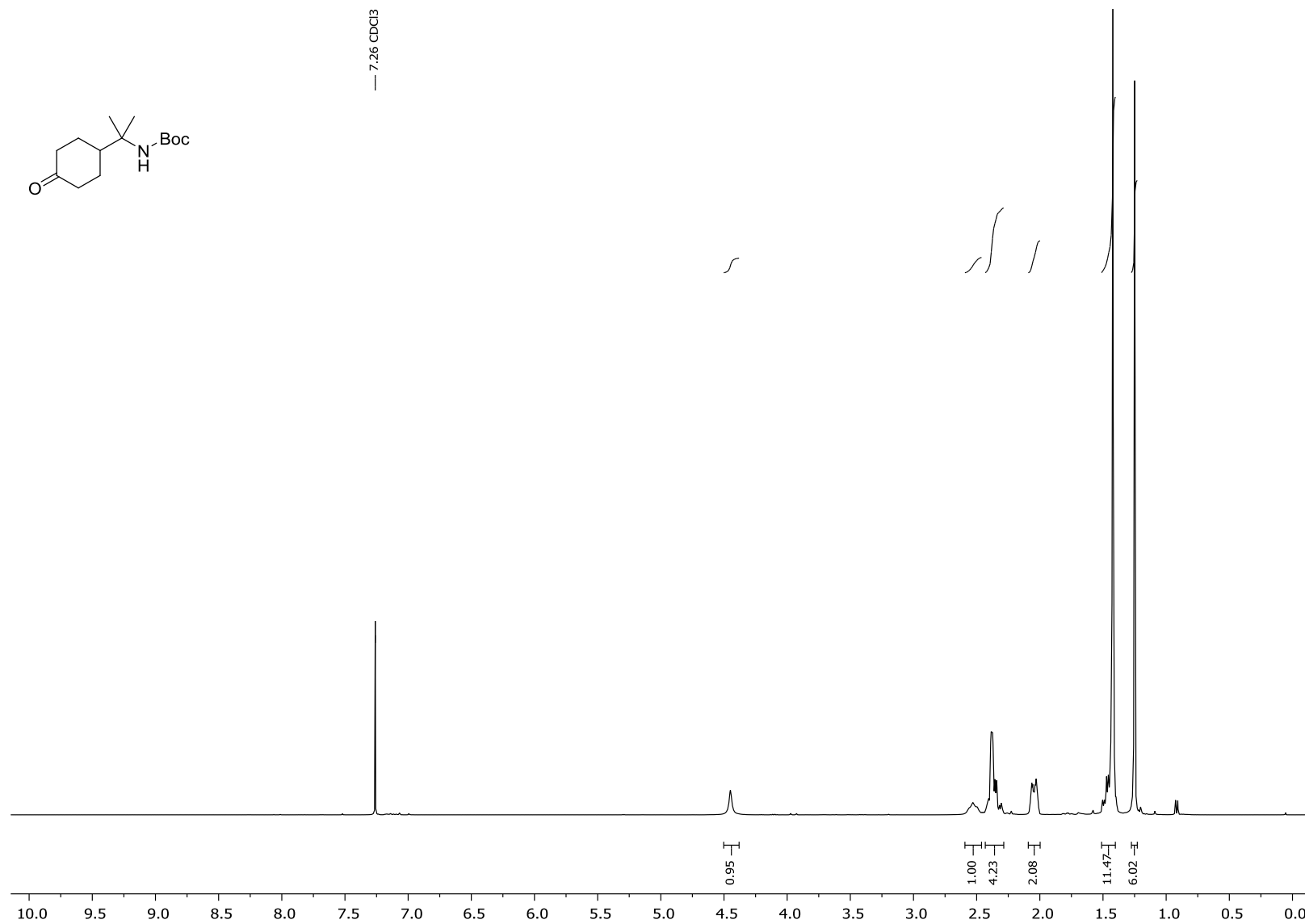
**terš-Butil-(2-metil-1-(4-oksocikloheksil)propān-2-il)karbamāta (133) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



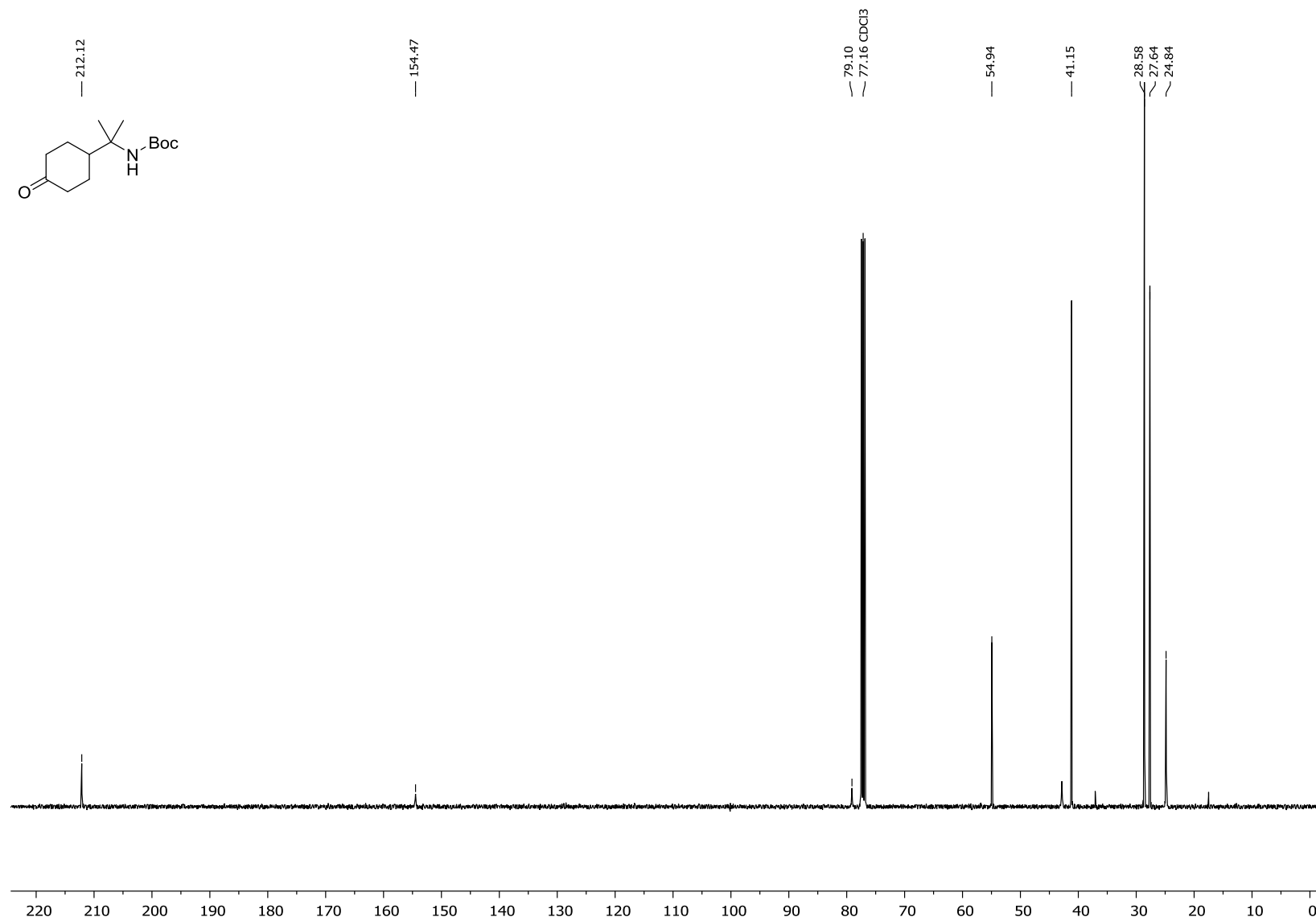
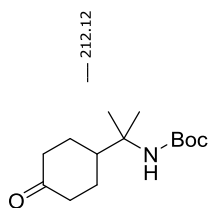
**tert-Butyl-(2-metil-1-(4-oksocikloheksil)propān-2-il)karbamāta (133)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs**



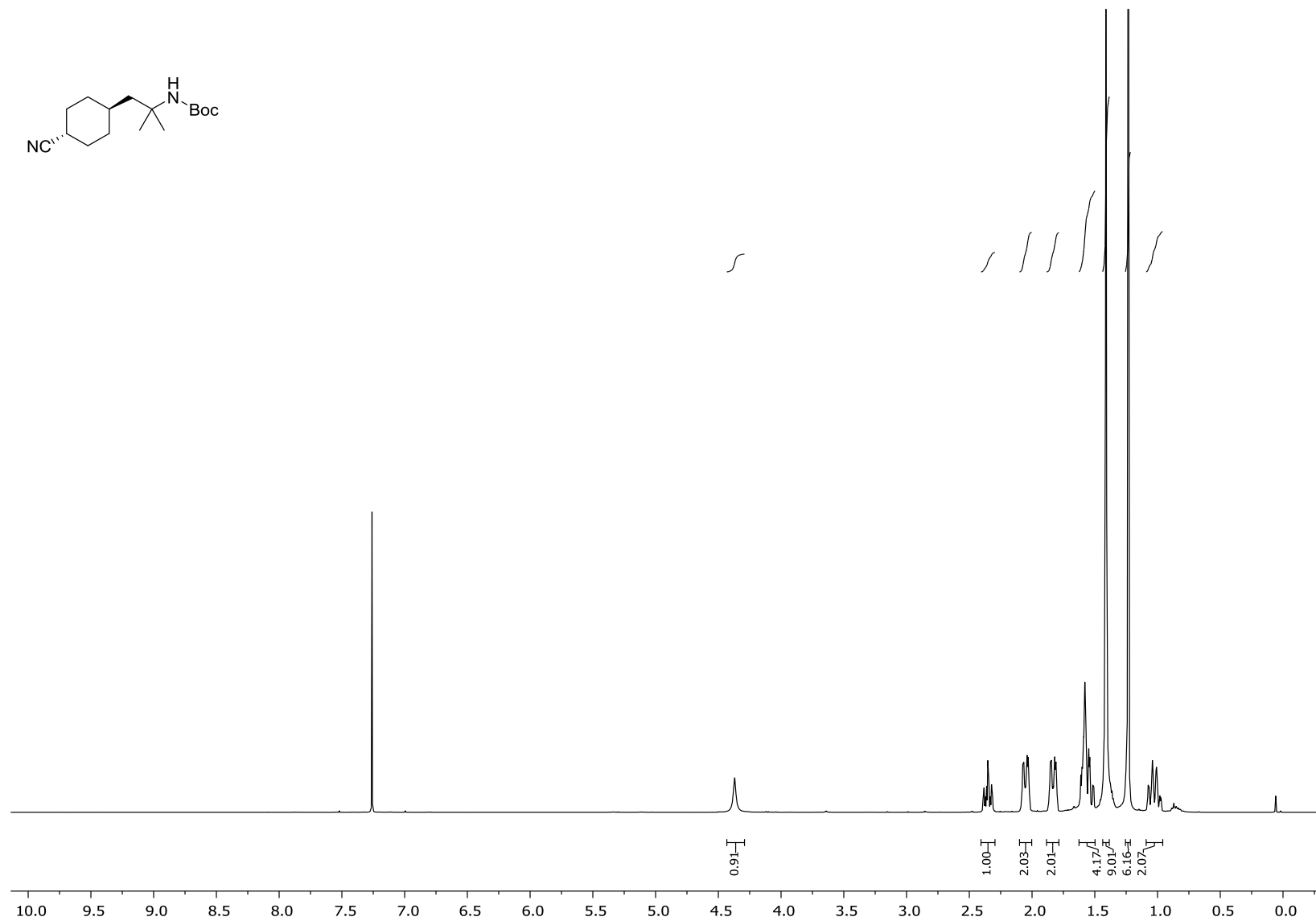
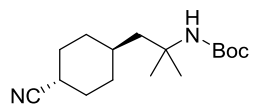
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



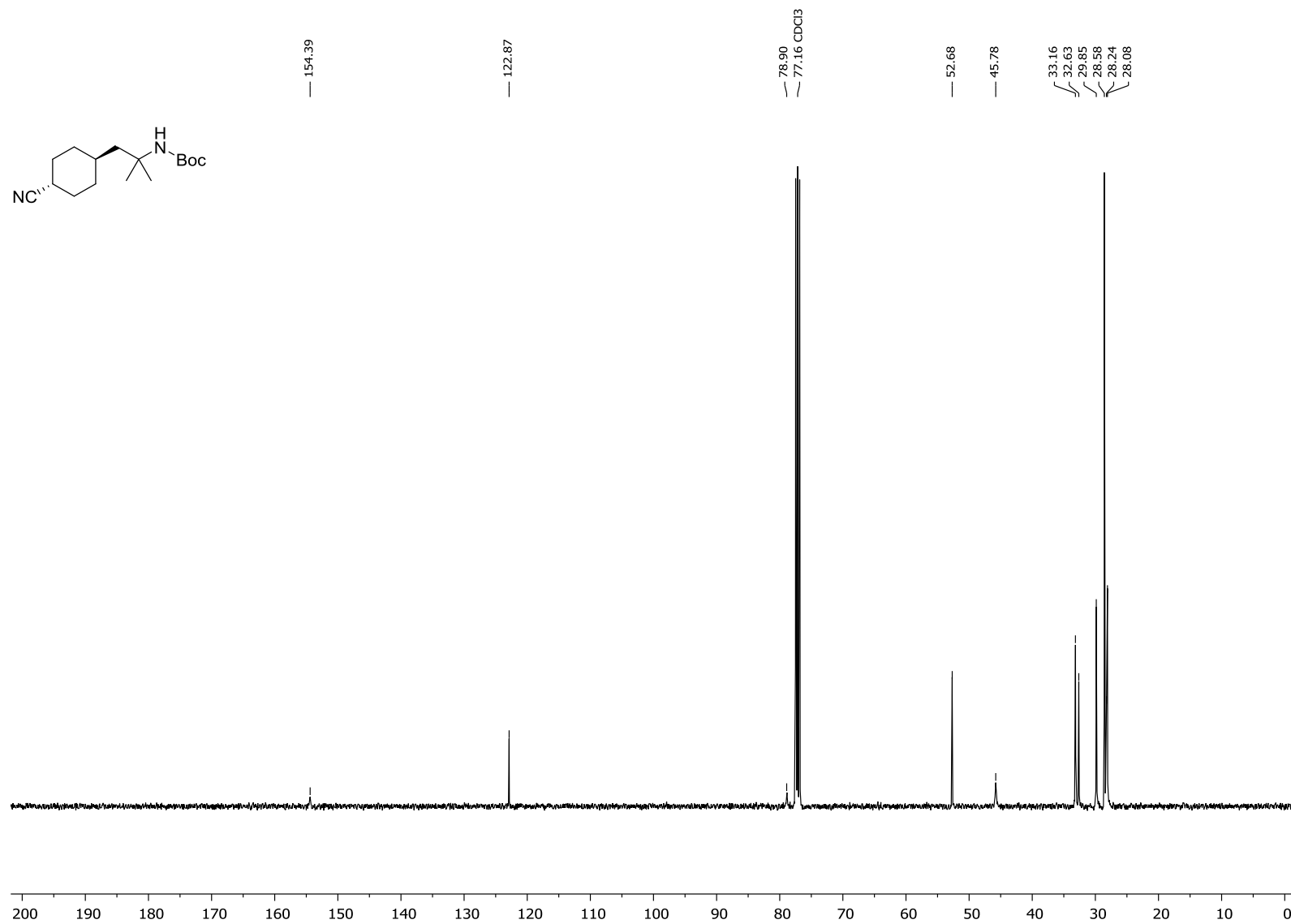
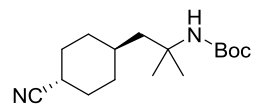
**terš-Butil-(2-(4-(oksocikloheksil)propān-2-il)karbamāta (134) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



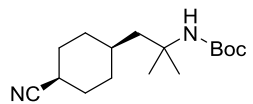
*tert*-Butil-(2-(4-(oksocikloheksil)propān-2-il)karbamāta (134) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



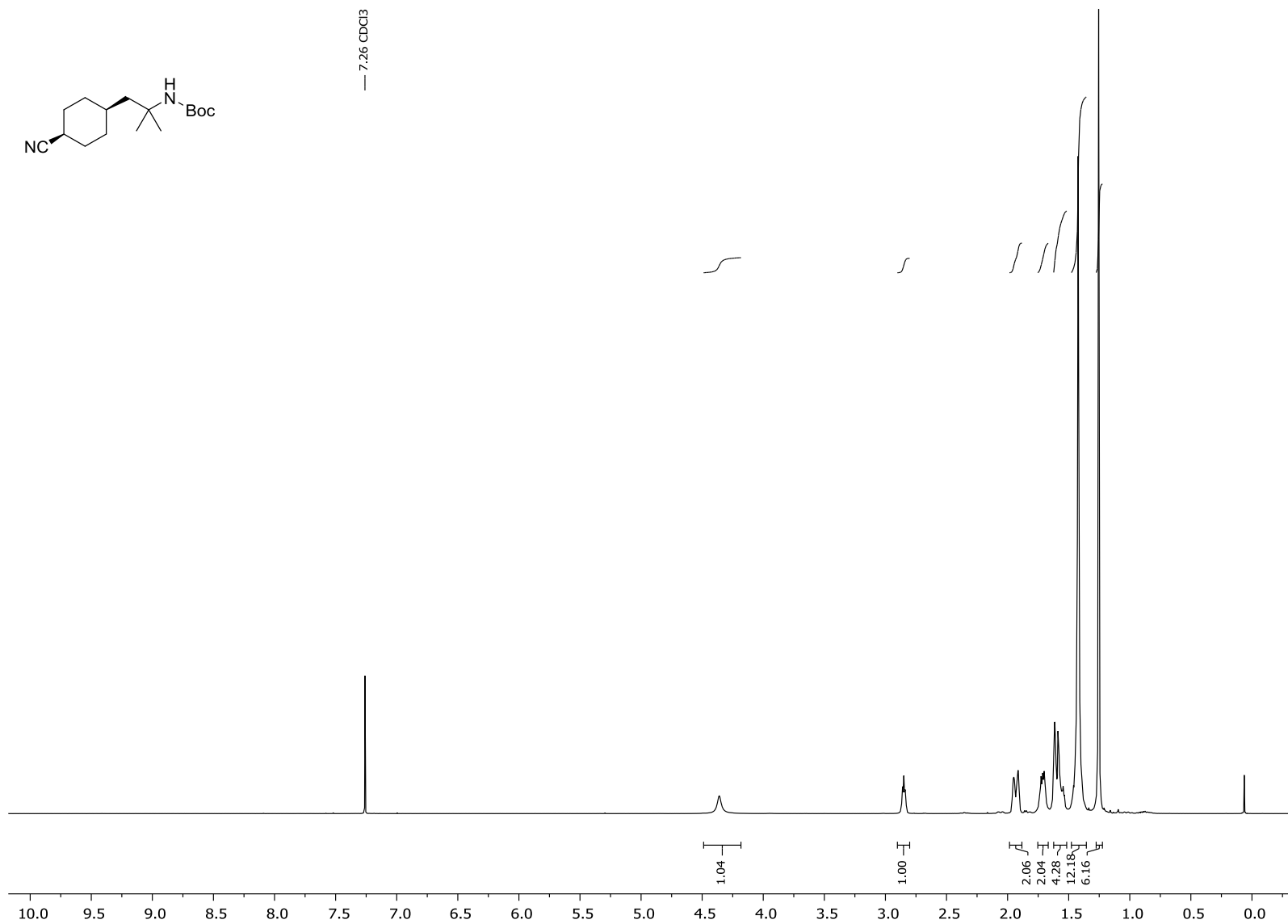
*tert*-Butil-(1-(1*R*,4*R*)-4-ciānocikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (130a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



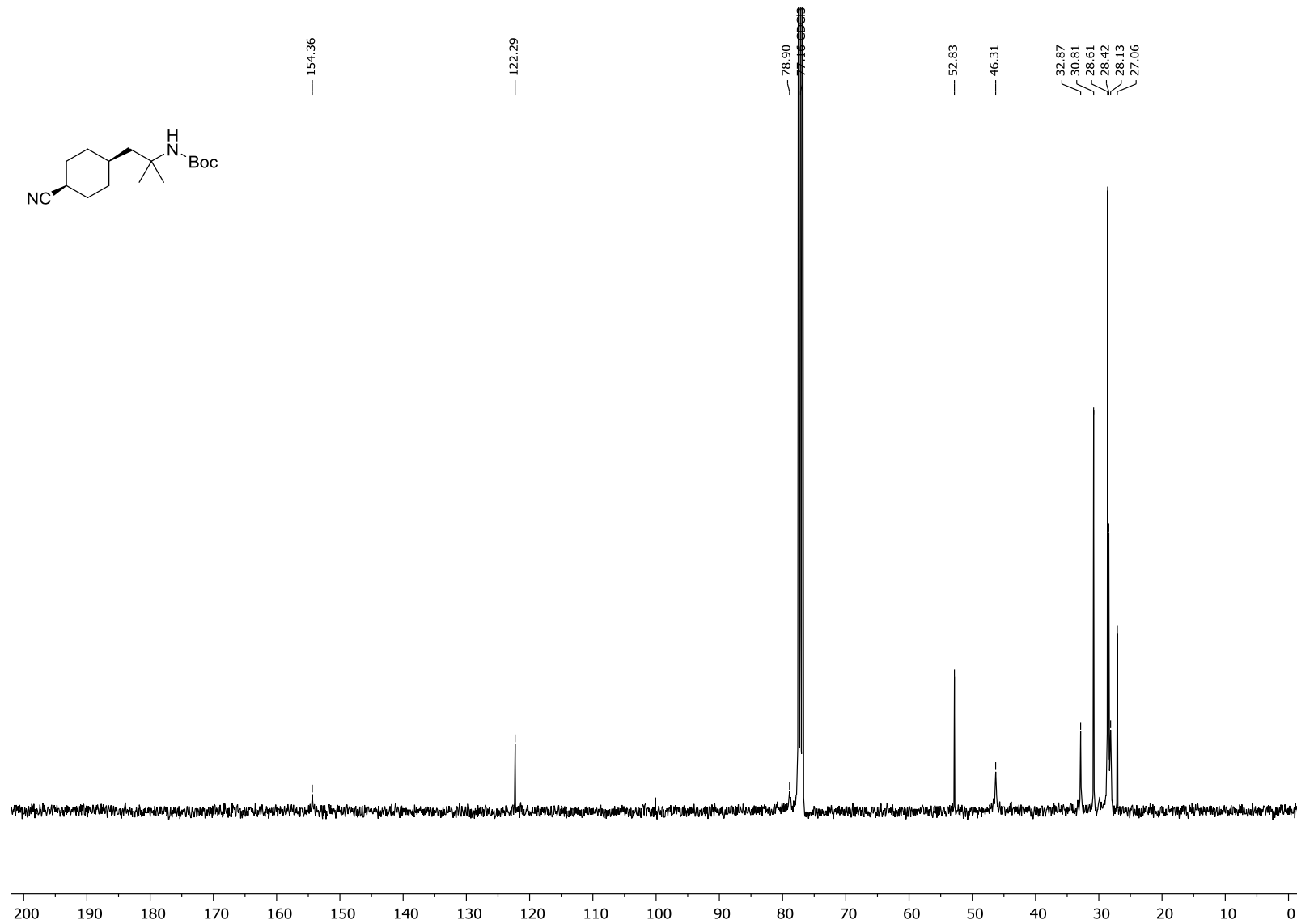
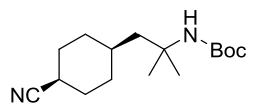
*tert*-Butyl-(1-(1*R*,4*R*)-4-ciānocikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (130a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



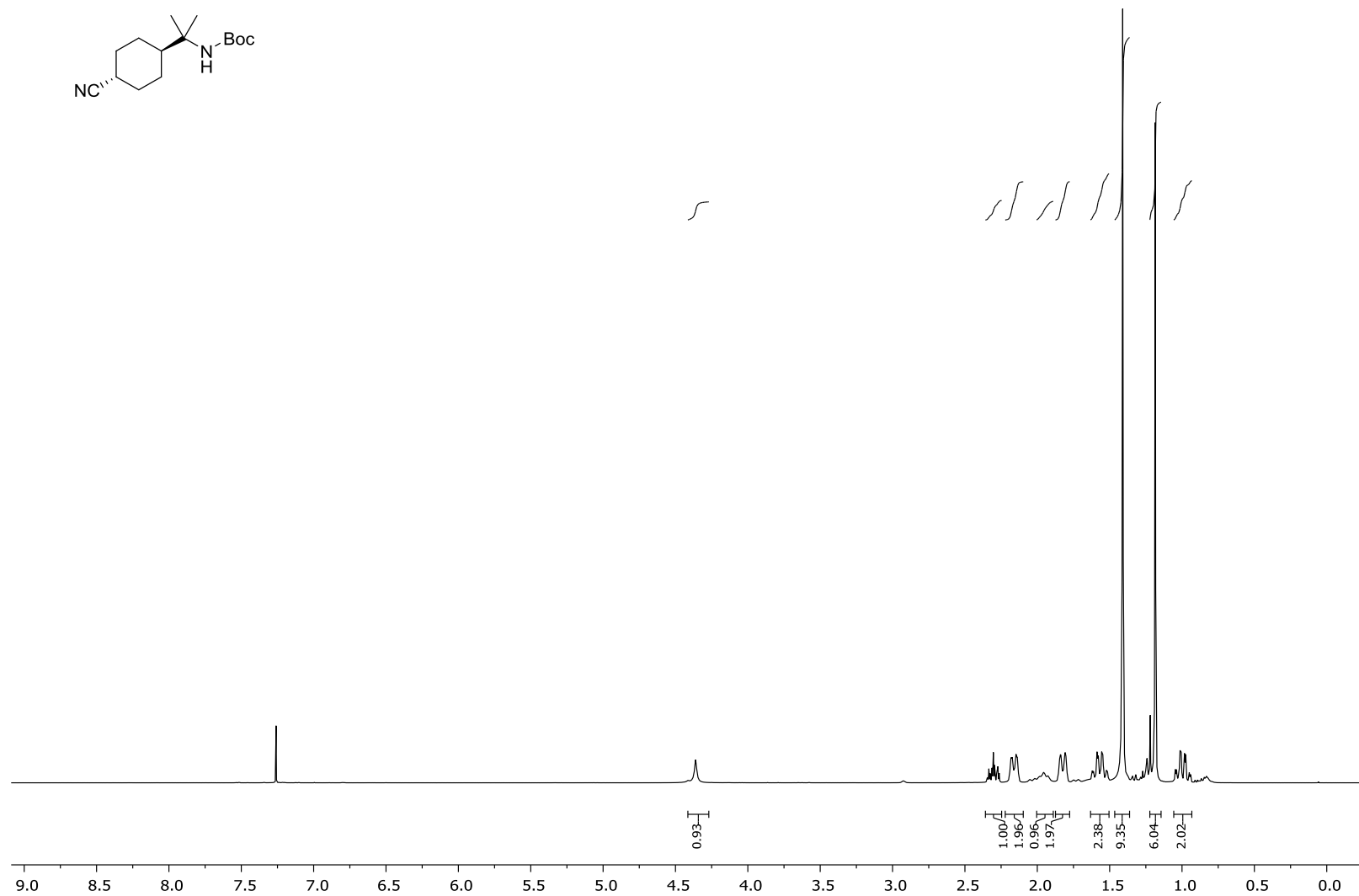
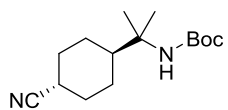
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



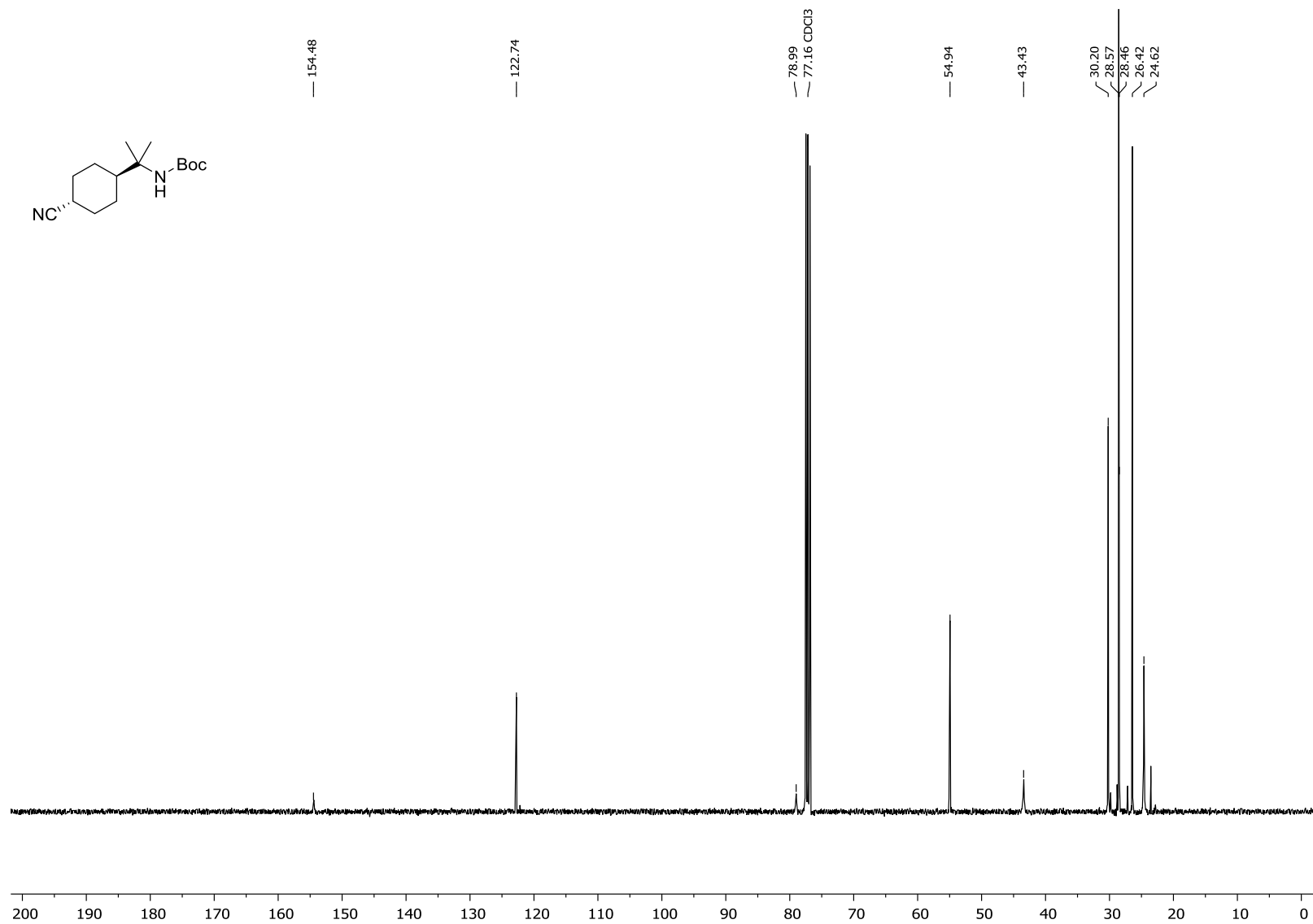
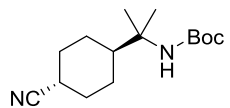
**terš-Butil-(1-(1S,4S)-4-ciānocikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (130b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



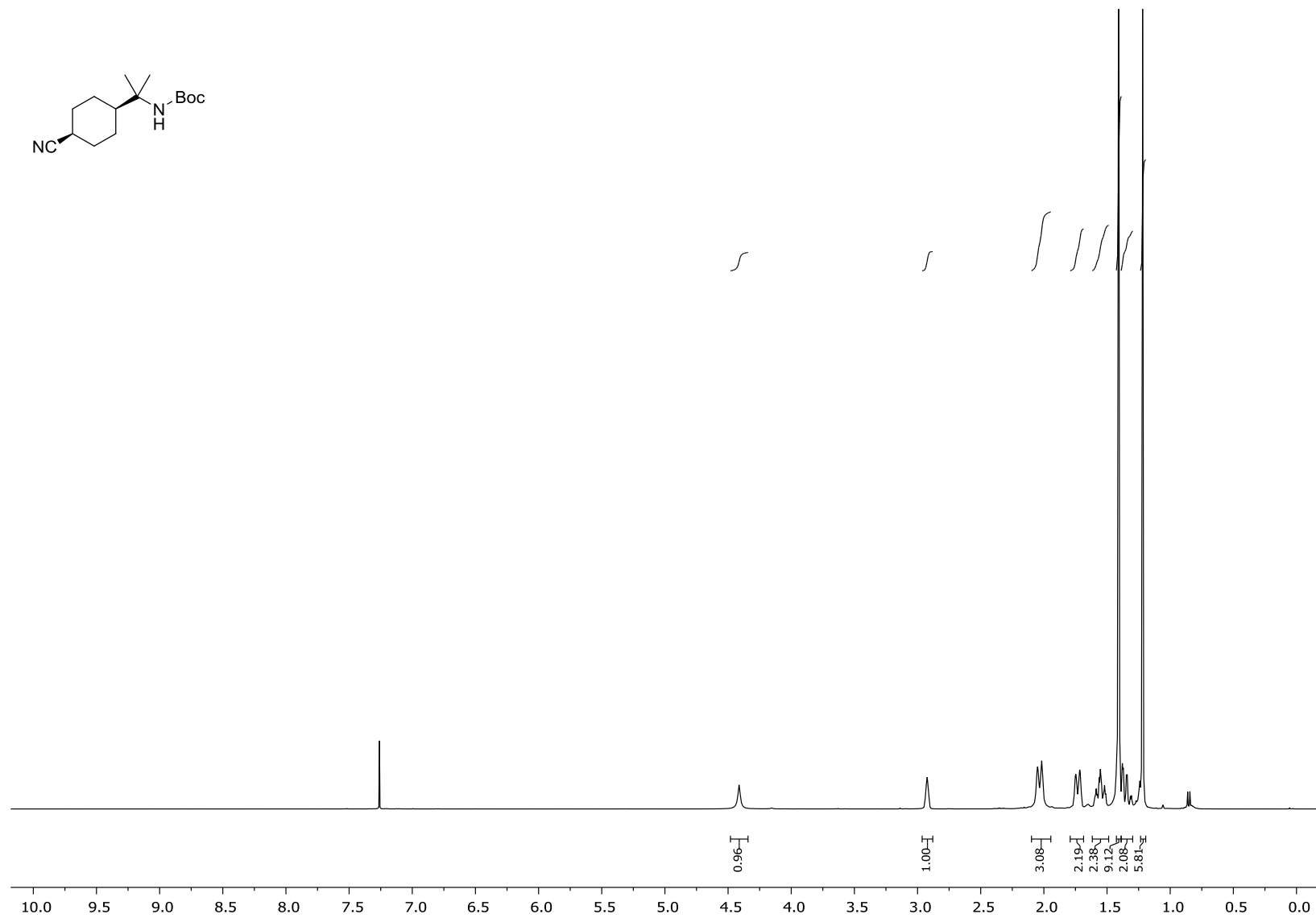
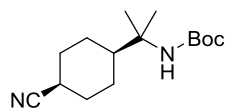
*tert*-Butil-(1-(1*S*,4*S*)-4-ciānocikloheksil)-2-metilpropān-2-il)karbamāta (130b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



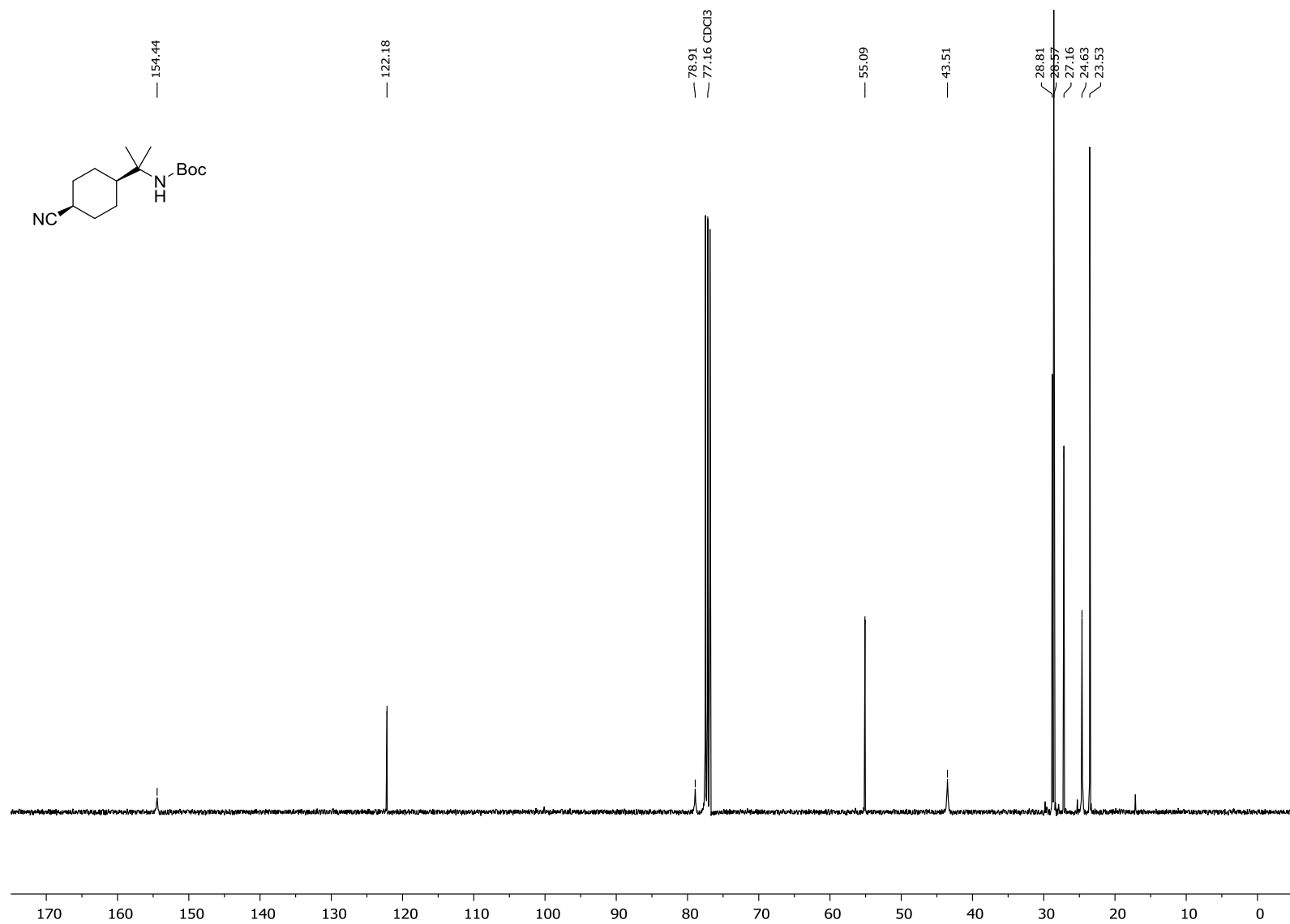
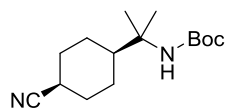
*tert*-Butyl-(2-((1*R*,4*R*)-4-cianocikloheksil)-propān-2-il)karbamāta (131a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



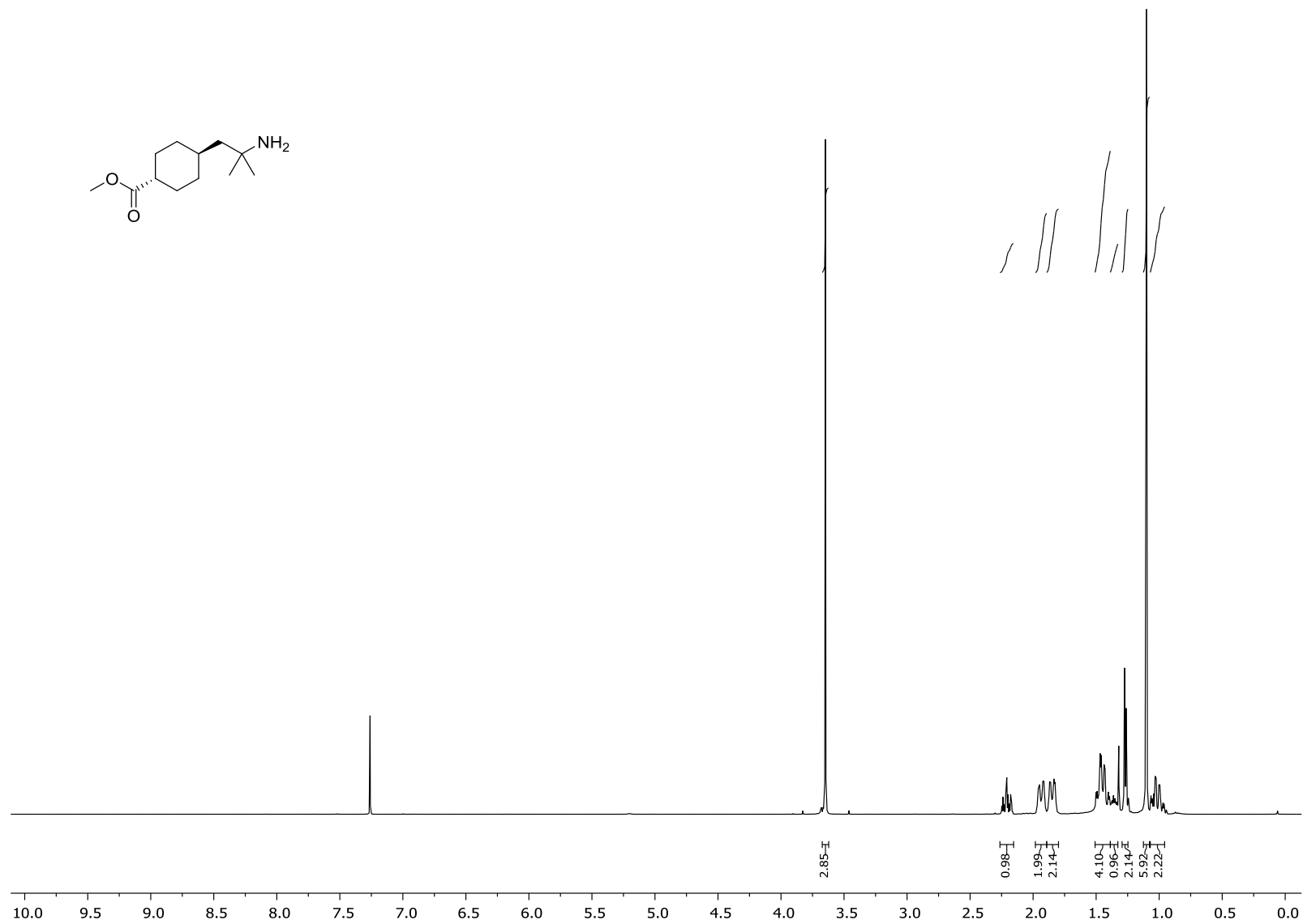
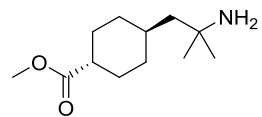
*tert*-Butyl-(2-((1*R*,4*R*)-4-cyano-cyclohexyl)-propyl)karbamāts karbamāta (131a)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



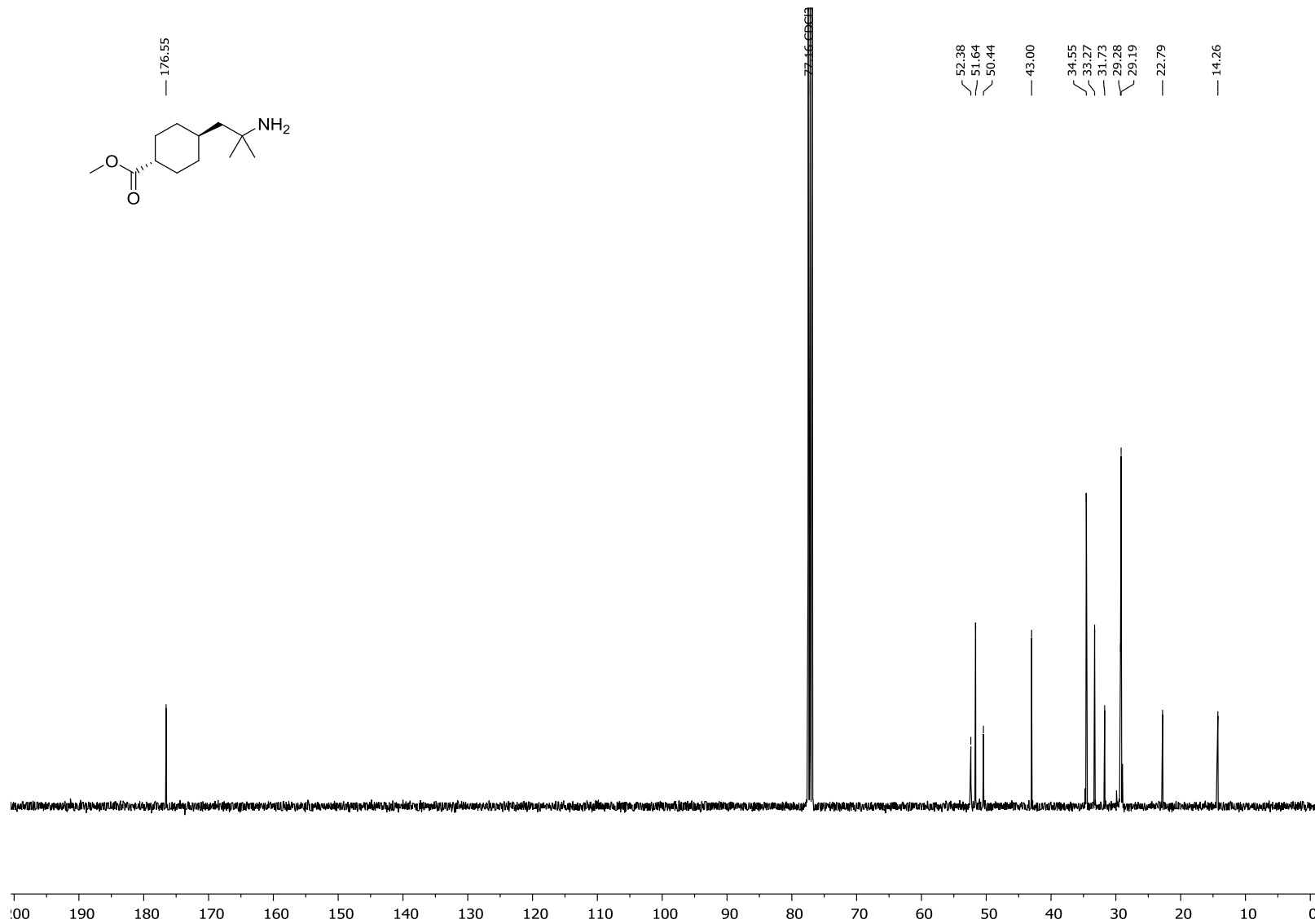
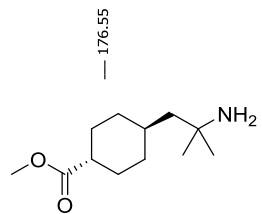
*tert*-Butyl-(2-((1*S*,4*S*)-4-ciānocikloheksil)-propān-2-il)karbamāts (131b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



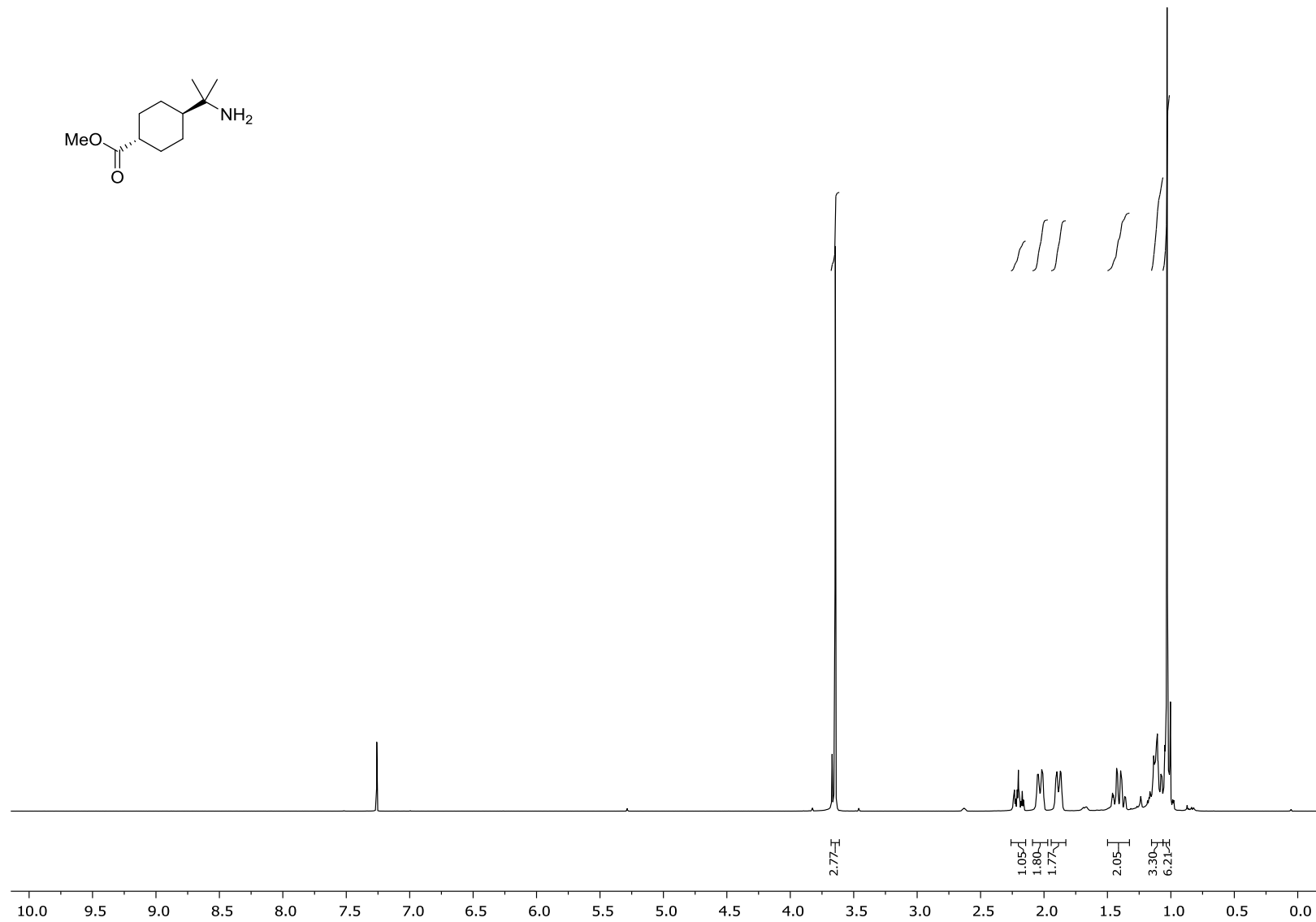
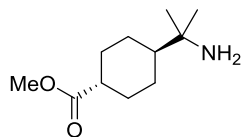
*tert*-Butyl-(2-((1*S*,4*S*)-4-cyano-cyclohexyl)-propyl)carbamate (131b)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



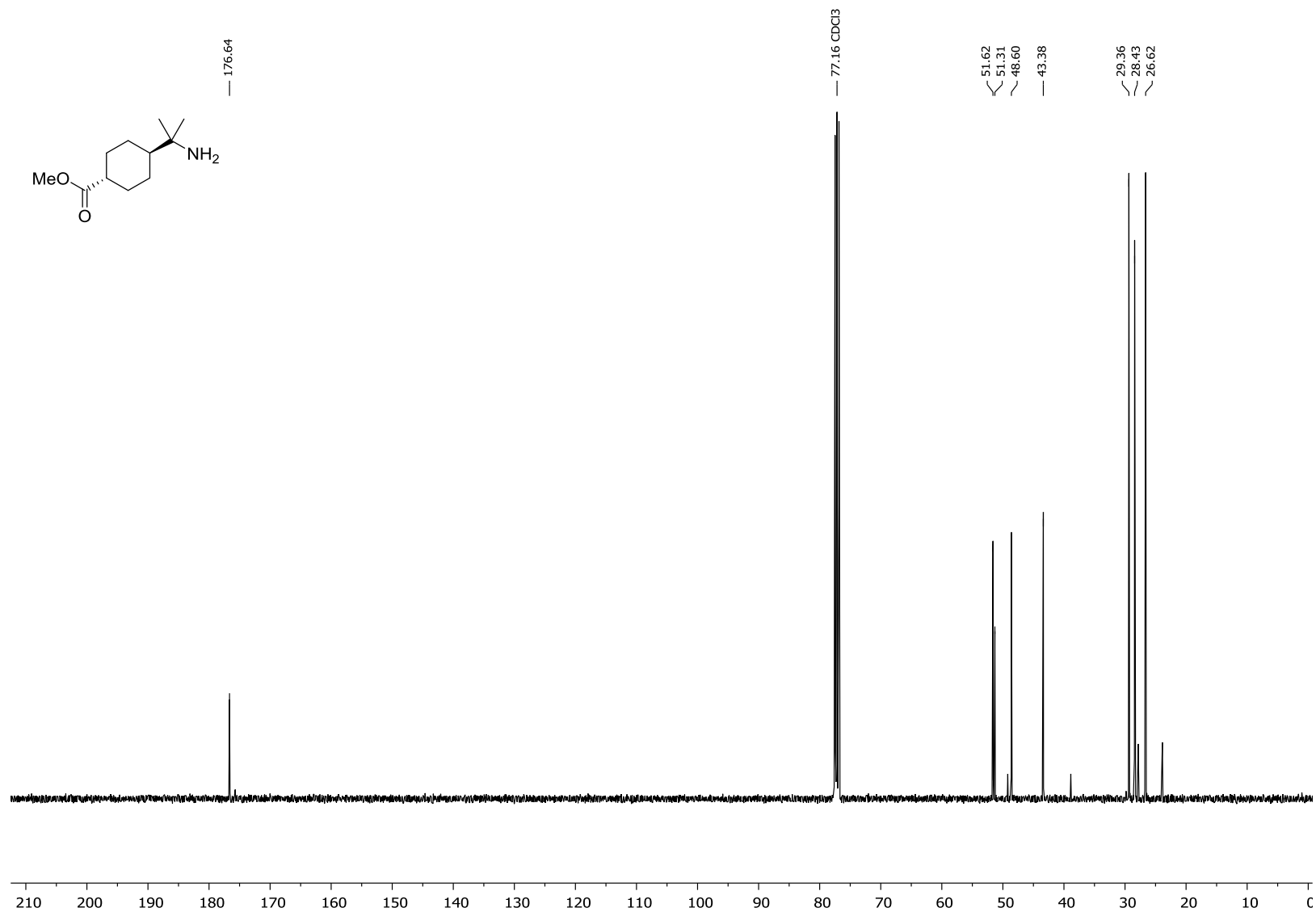
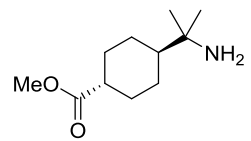
Metil-(1R,4R)-4-(2-amino-2-metilpropil)cikloheksān-1-karboksilāta (135) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



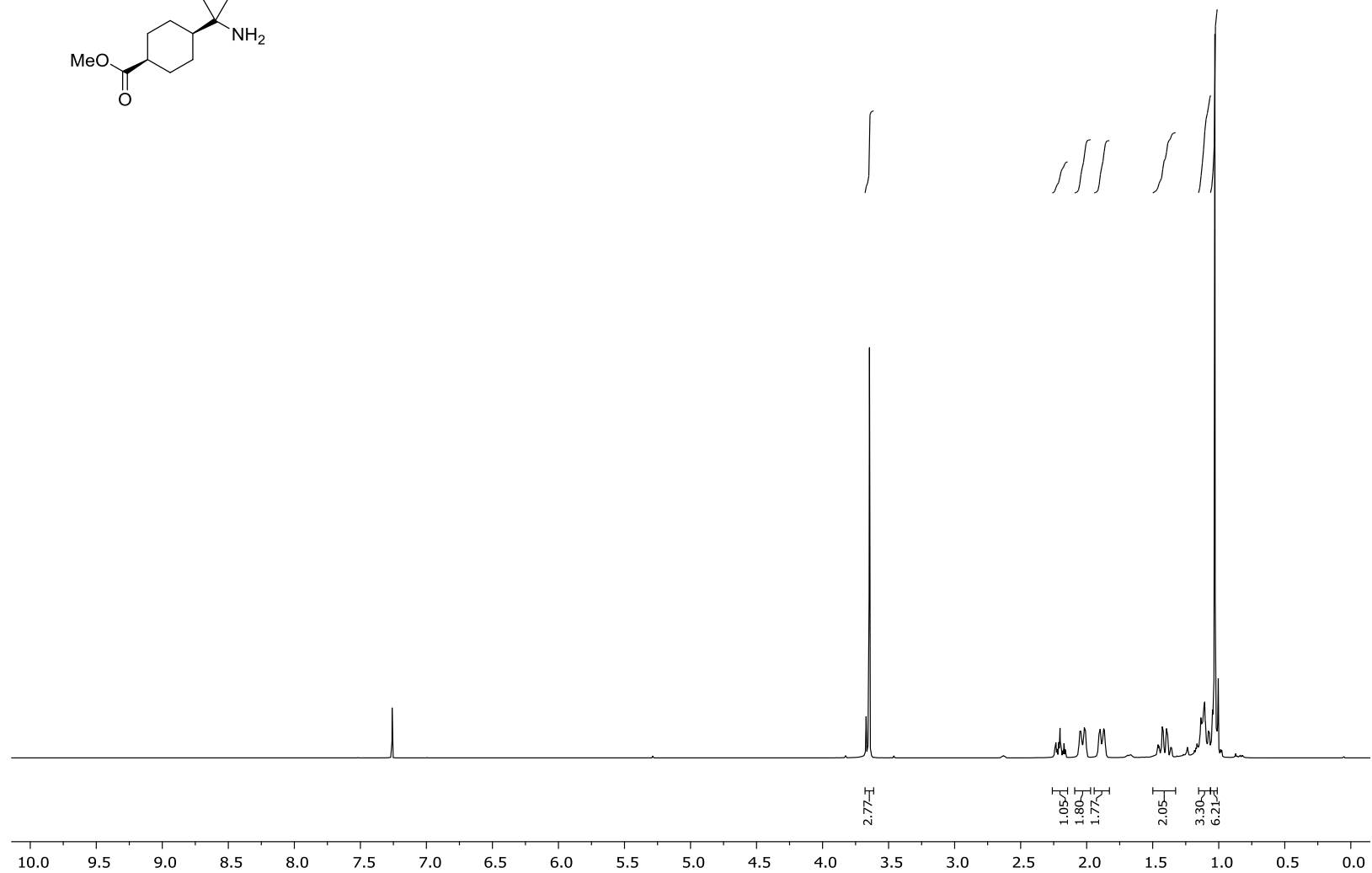
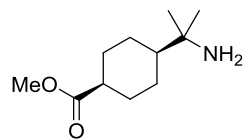
Metil-(1*R*,4*R*)-4-(2-amino-2-metilpropil)cikloheksān-1-karboksilāta (135) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



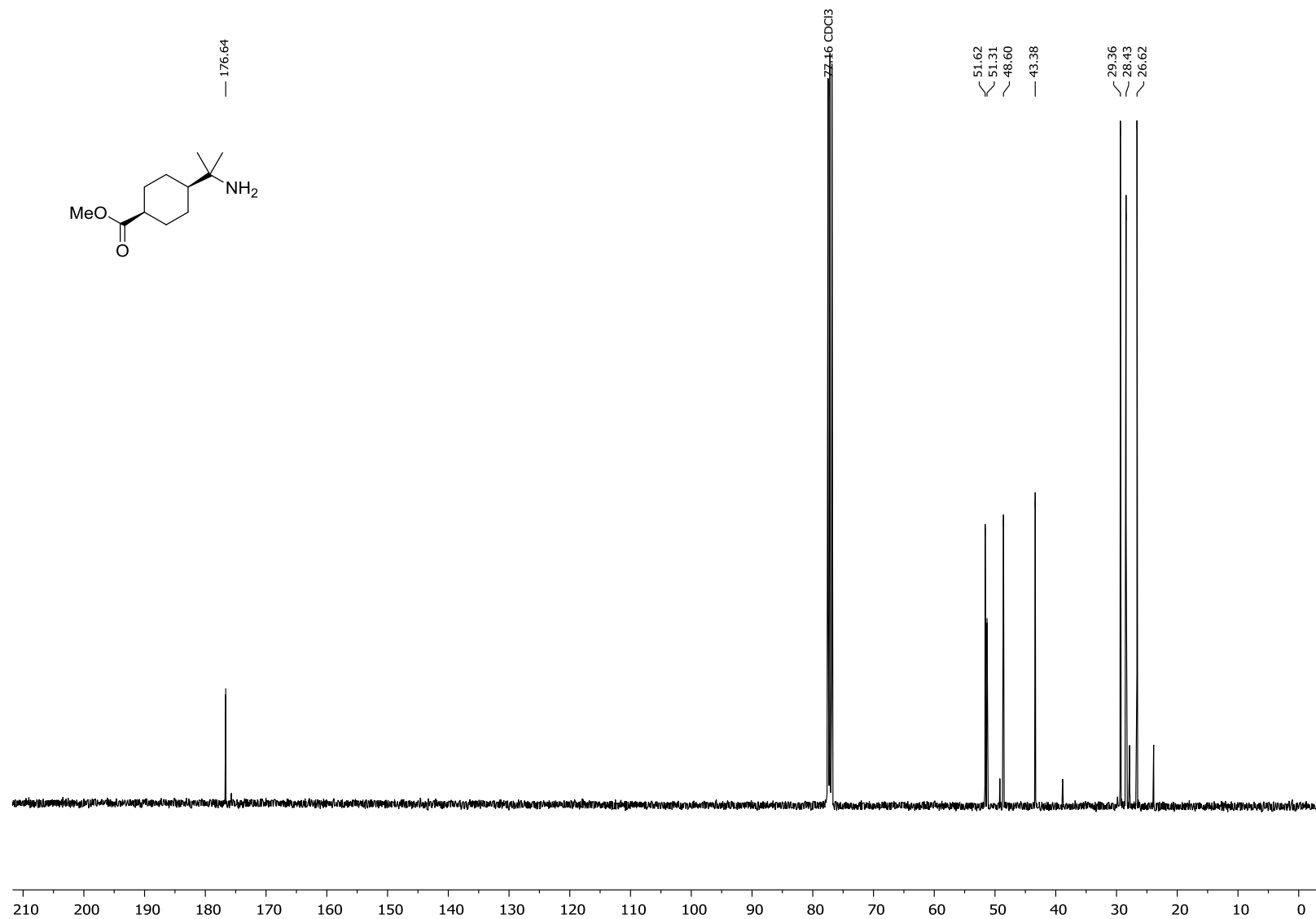
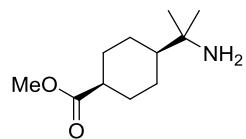
Metil (1*R*,4*R*)-4-(2-aminopropān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (136a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



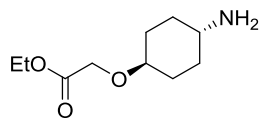
Metil (1*R*,4*R*)-4-(2-aminopropān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (136a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



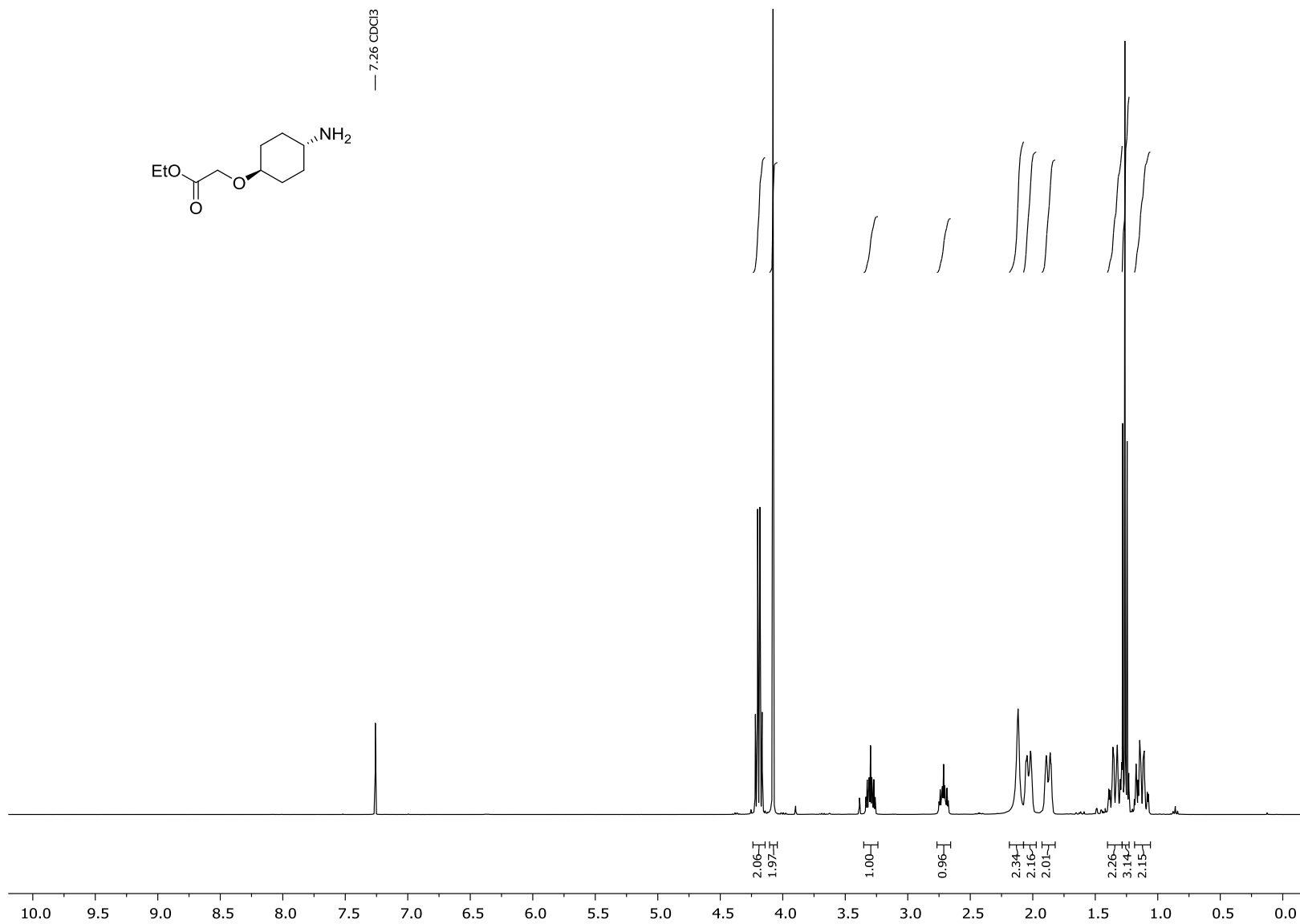
Metil (1S,4S)-4-(2-aminopropān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (136b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



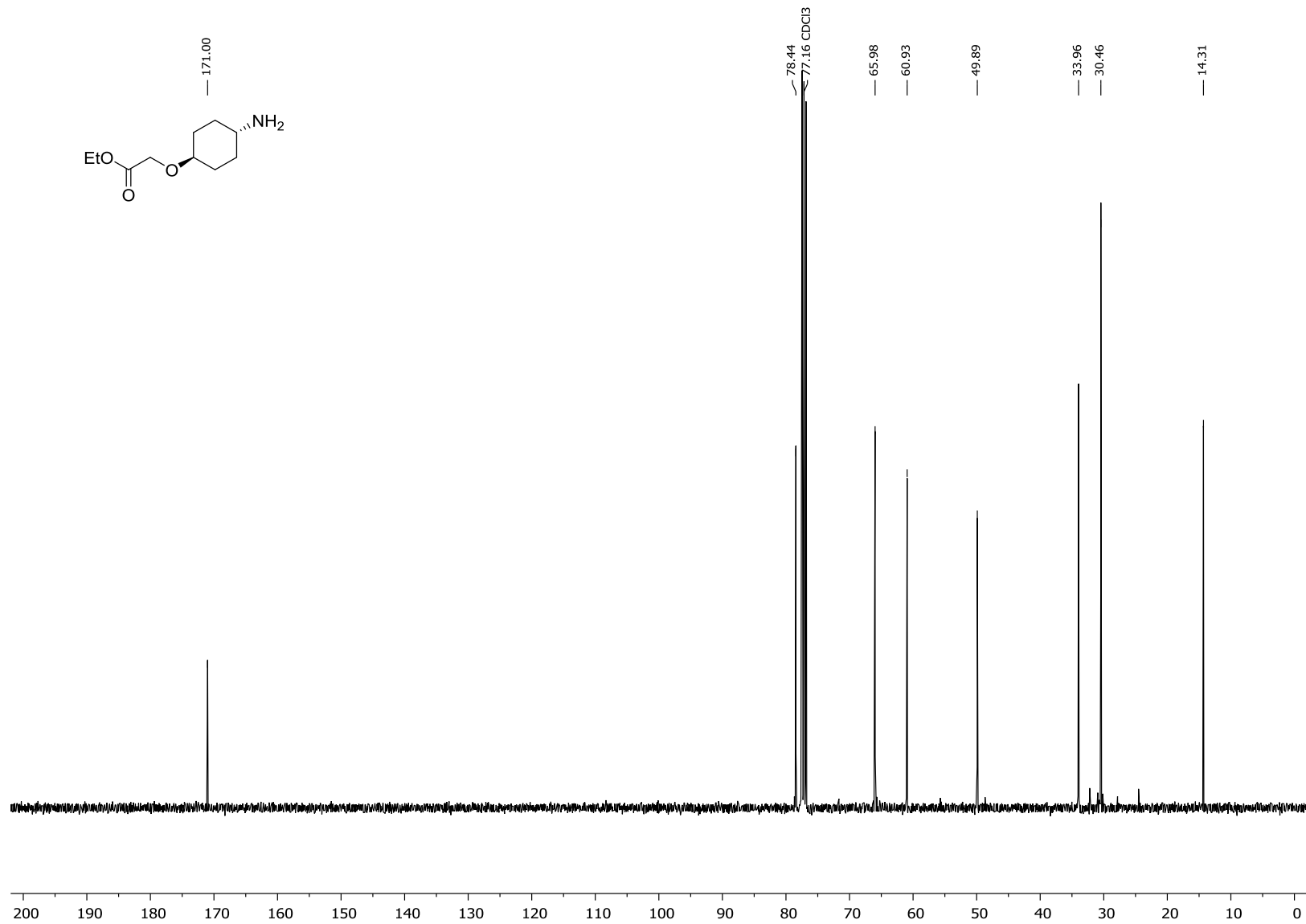
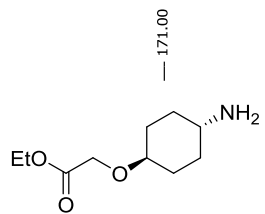
Metil (1S,4S)-4-(2-aminopropān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (136b)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



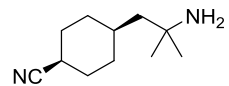
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



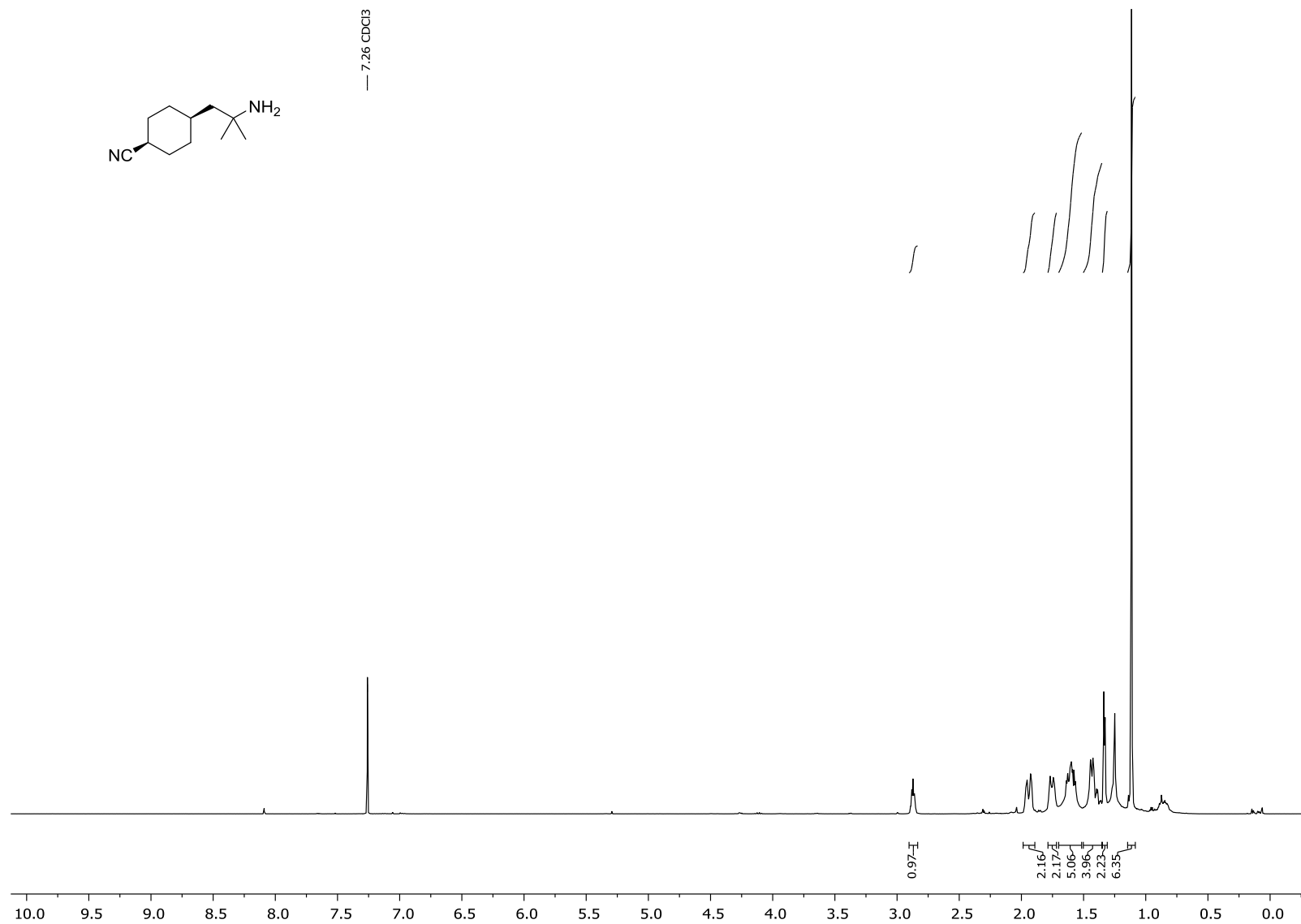
**Etil 2-(((1R,4R)-4-aminocikloheksil)oksi)acetāta (137) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



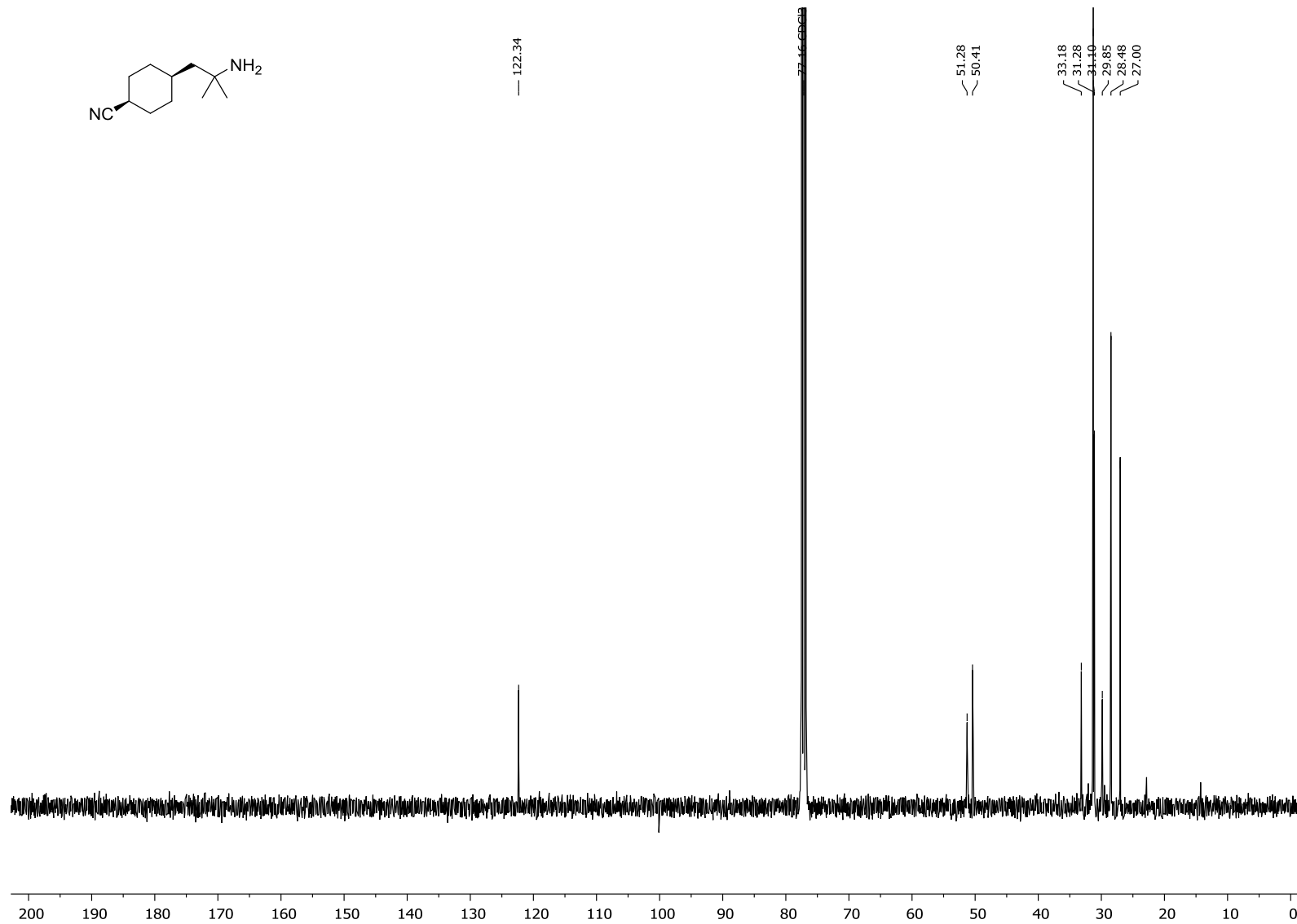
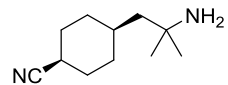
Etil 2-(((1*R*,4*R*)-4-aminocikloheksil)oksi)acetāta (137) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



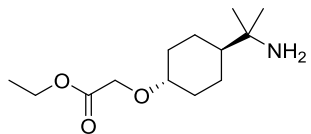
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



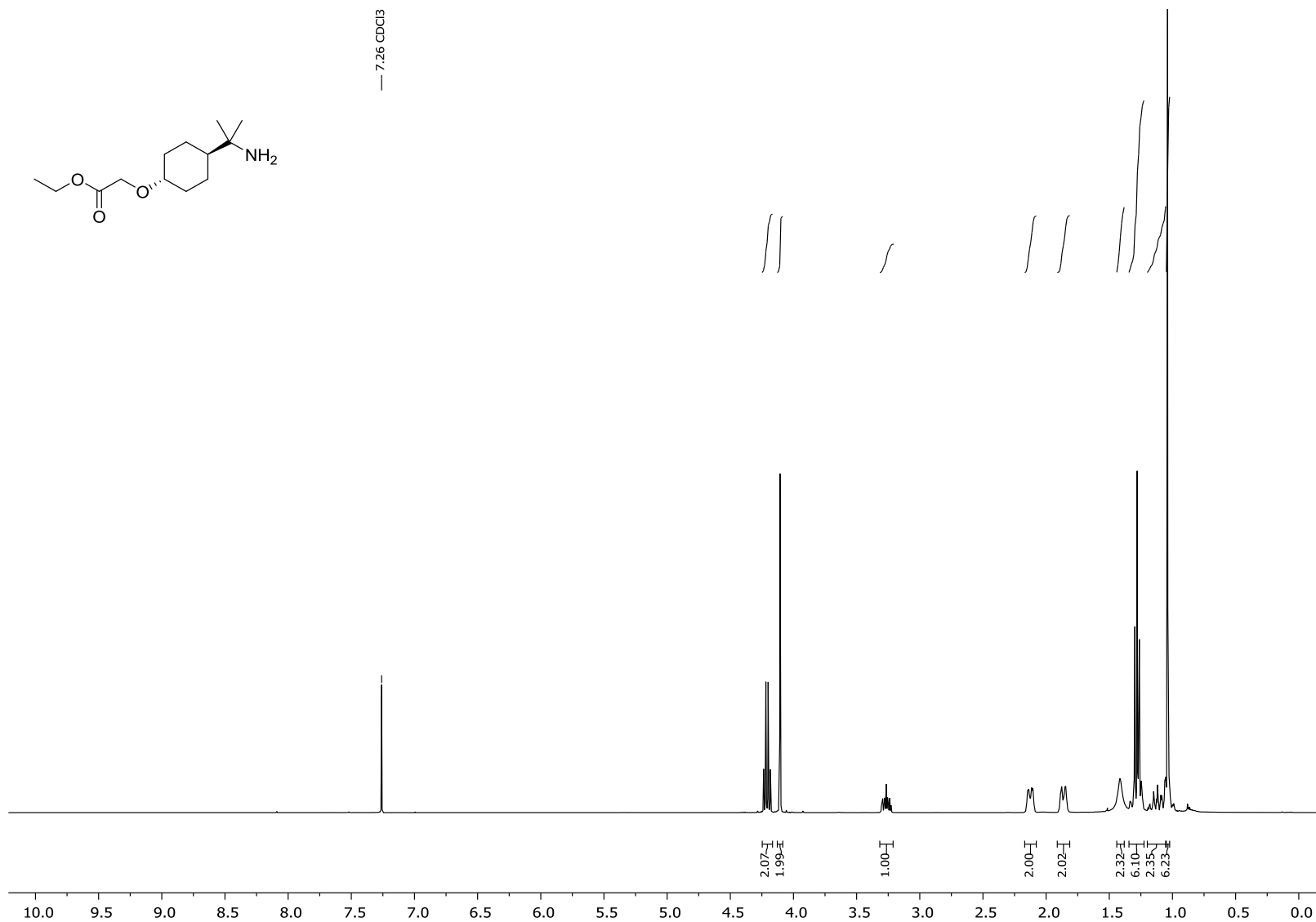
**(1S,4S)-4-(2-amino-2-metilpropil)cikloheksil-1-karbonitrila (138) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



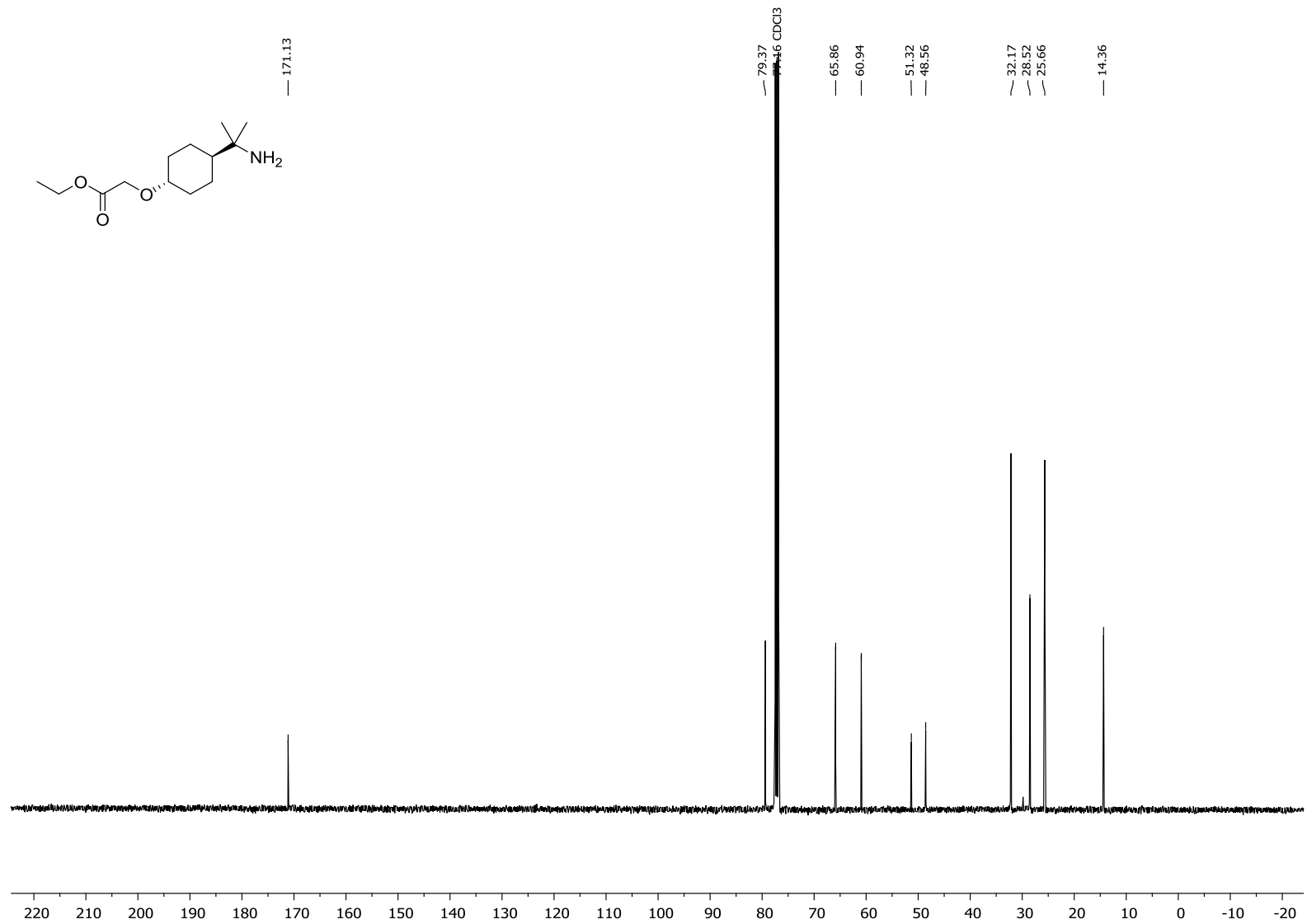
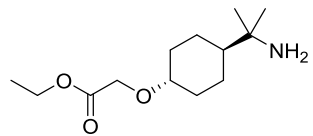
(1S,4S)-4-(2-amino-2-metilpropil)cikloheksil-1-karbonitrila (138)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



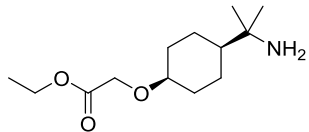
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



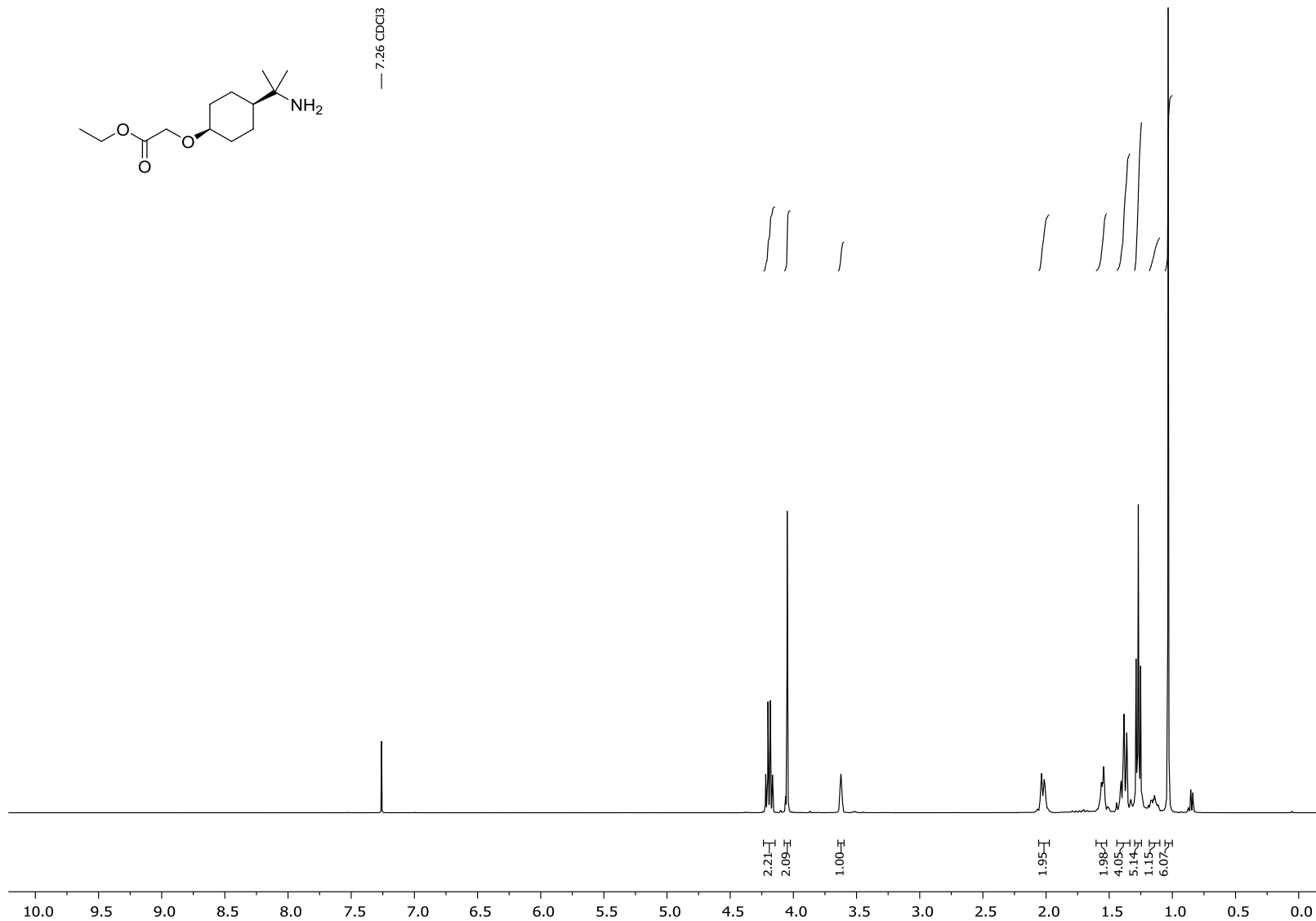
**Etil 2-(((1*R*,4*R*)-4-(2-(aminopropān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāta (139a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



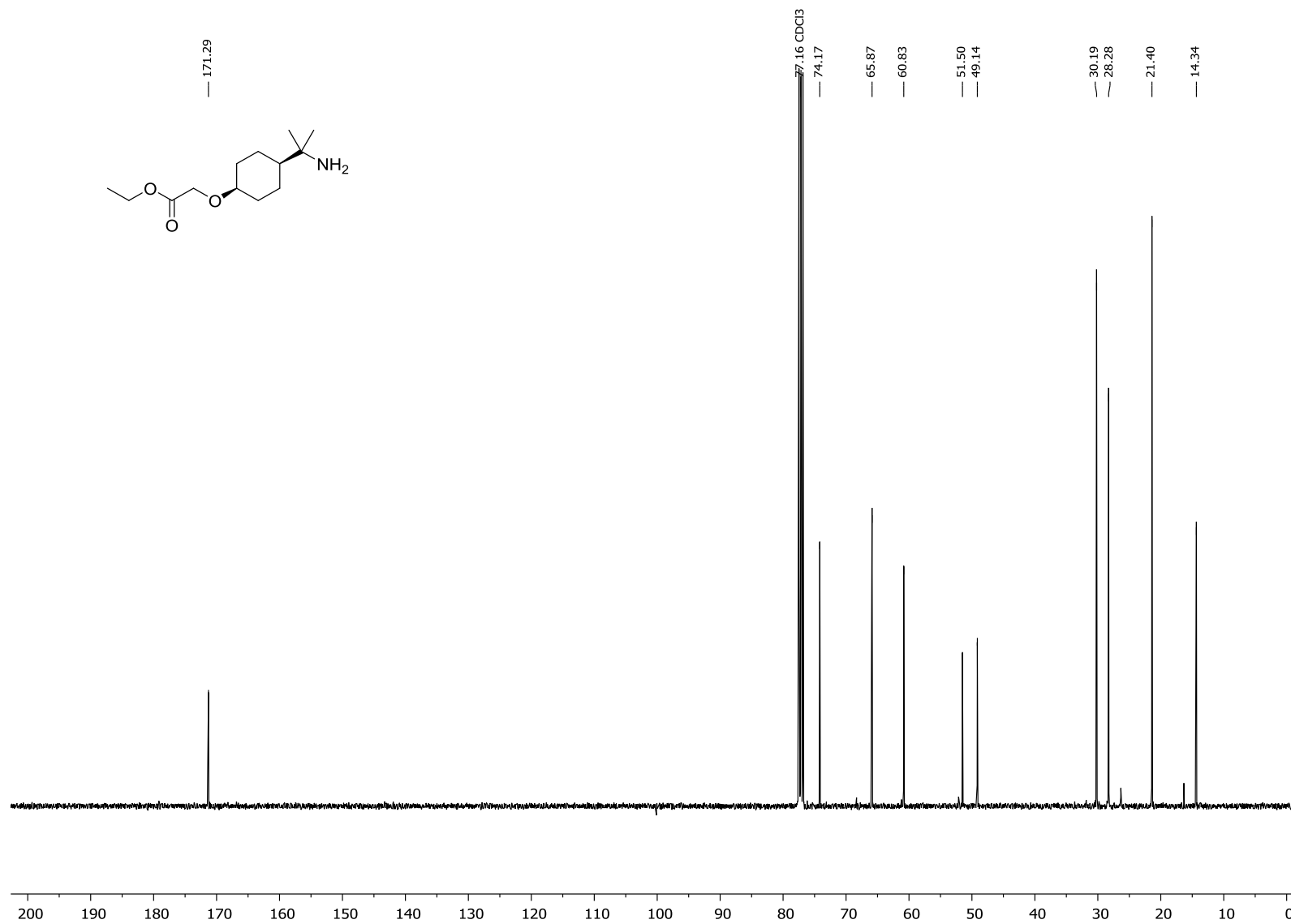
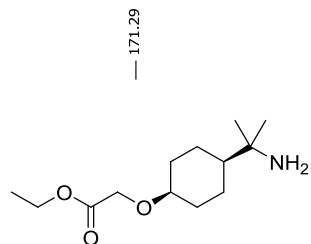
Etil 2-(((1R,4R)-4-(2-(aminopropān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāta (139a)<sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



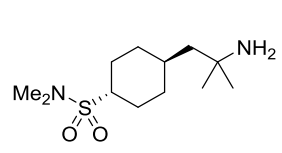
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



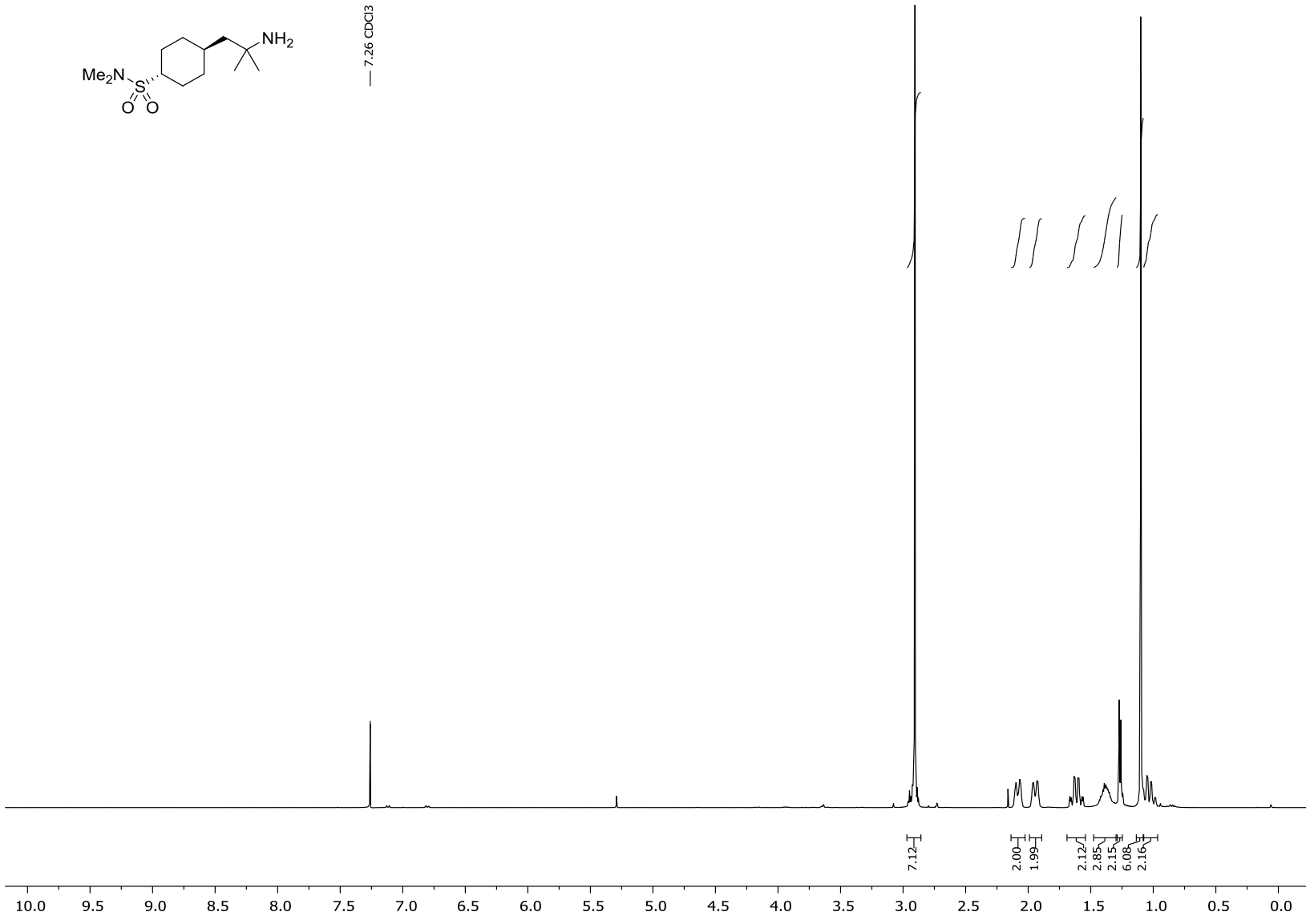
**Etil-2-(((1S,4S)-4-(2-(aminopropān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāta (139b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



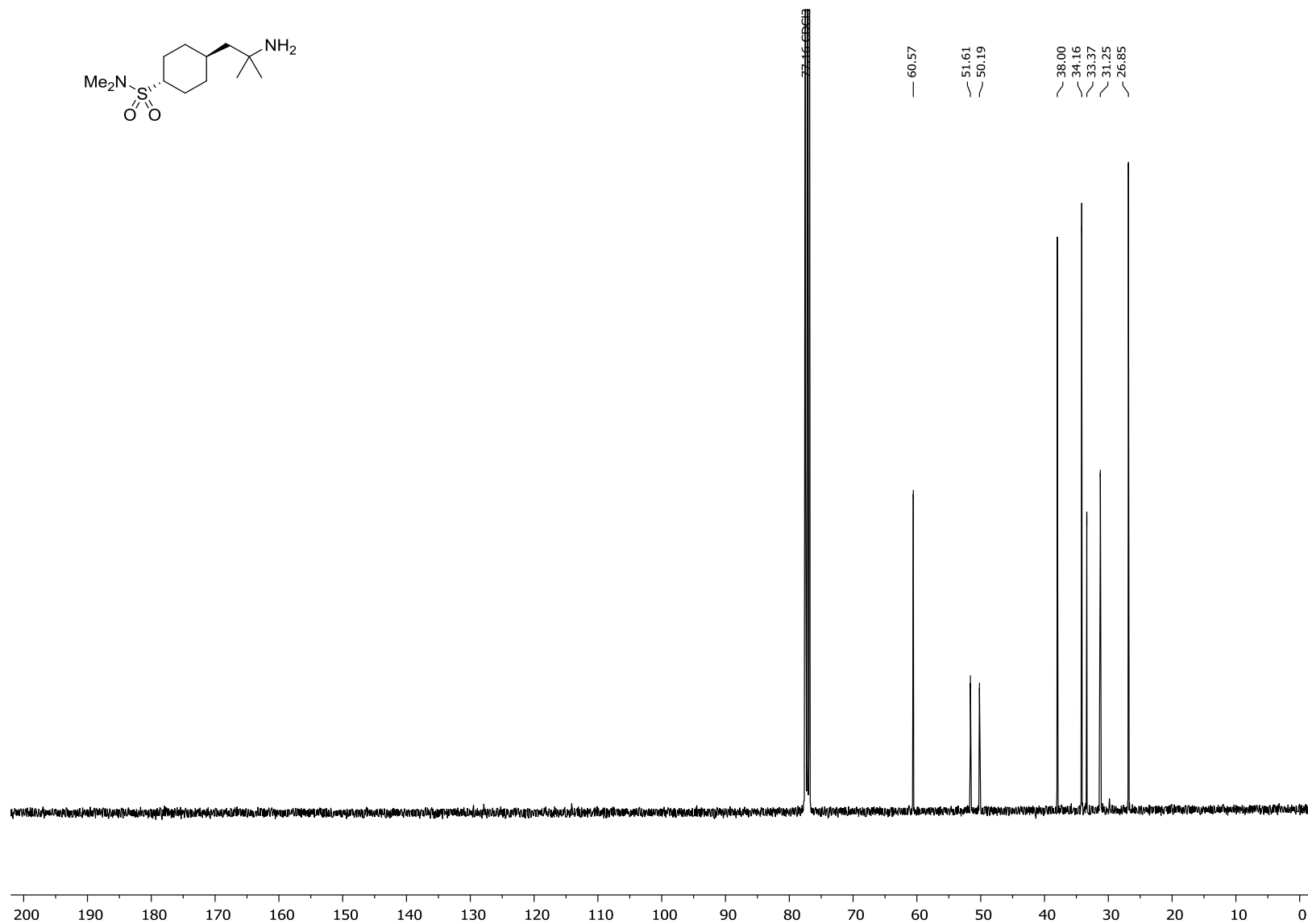
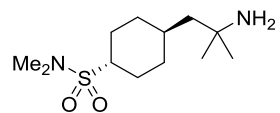
Etil -2-(((1S,4S)-4-(2-(aminopropān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāta (139b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



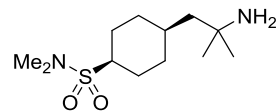
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



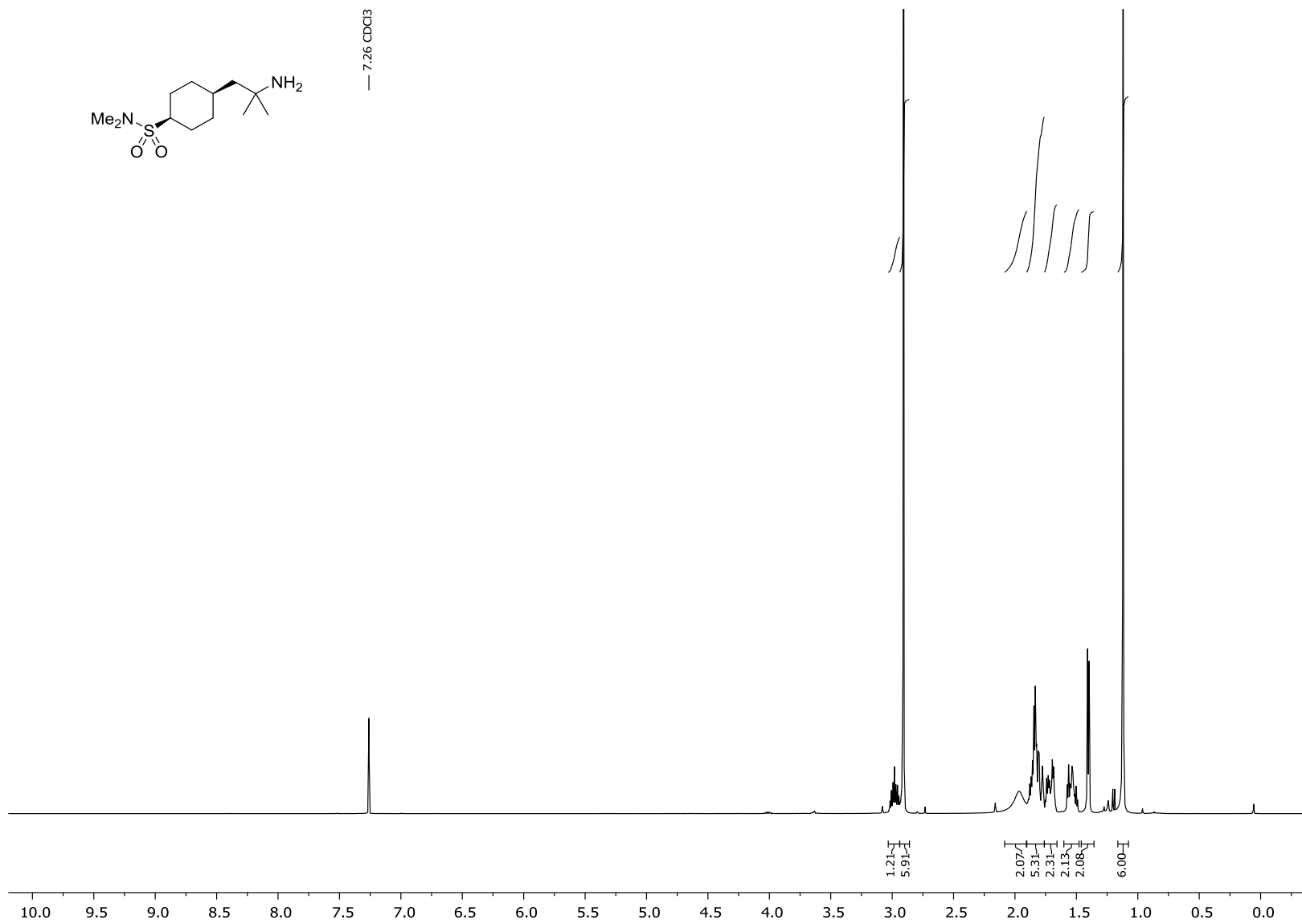
**(1R,4R)-4-(2-amino-2-metilpropil)-N,N-dimetilcikloheksānsulfonamīda (140a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



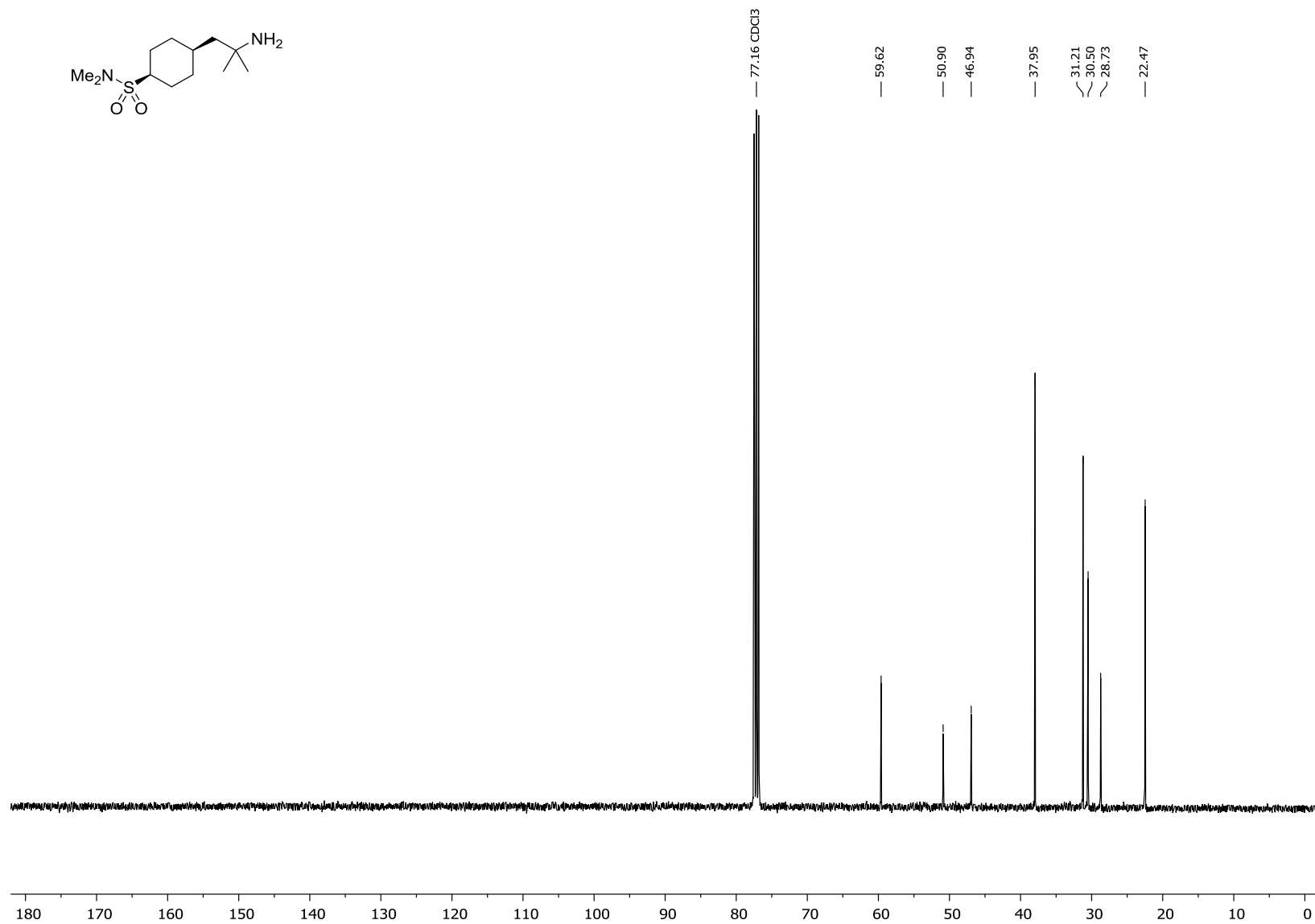
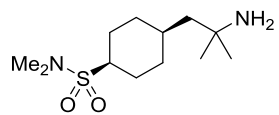
(1*R*,4*R*)-4-(2-amino-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksānsulfonamīda (140a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



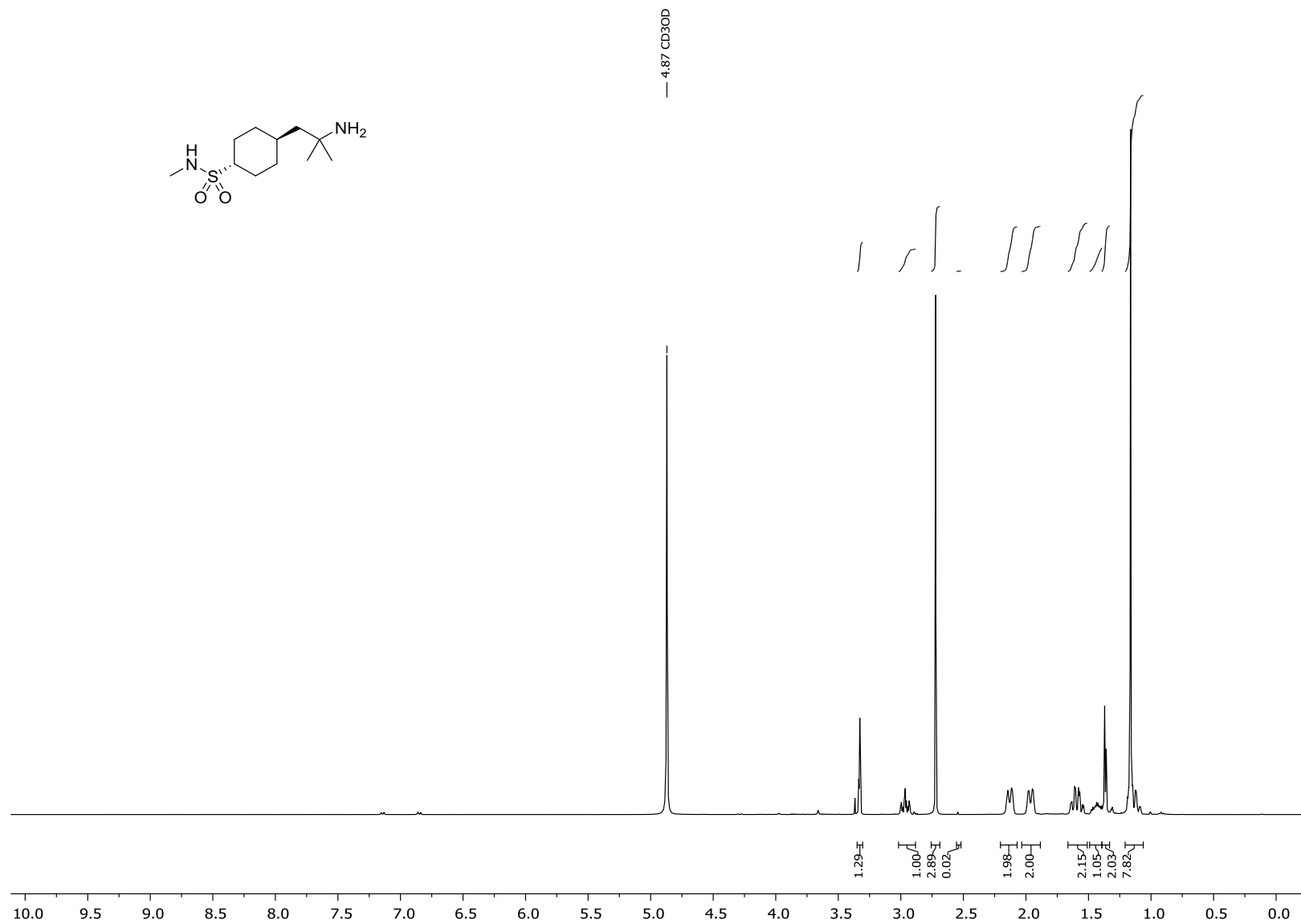
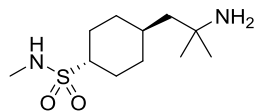
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



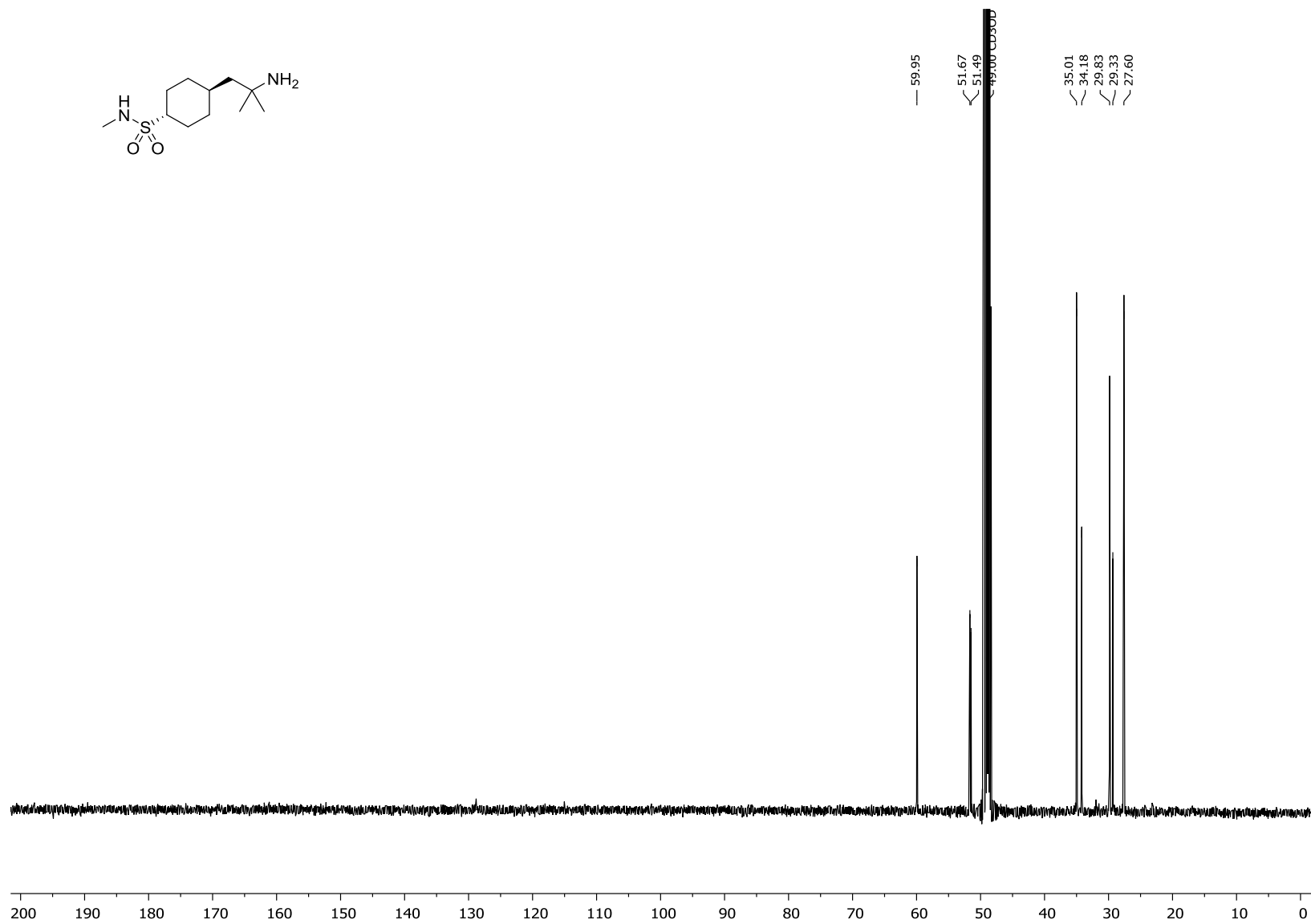
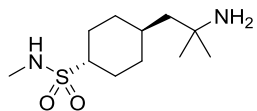
**(1S,4S)-4-(2-amino-2-metilpropil)-N,N-dimetilcikloheksānsulfonamīda (140b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



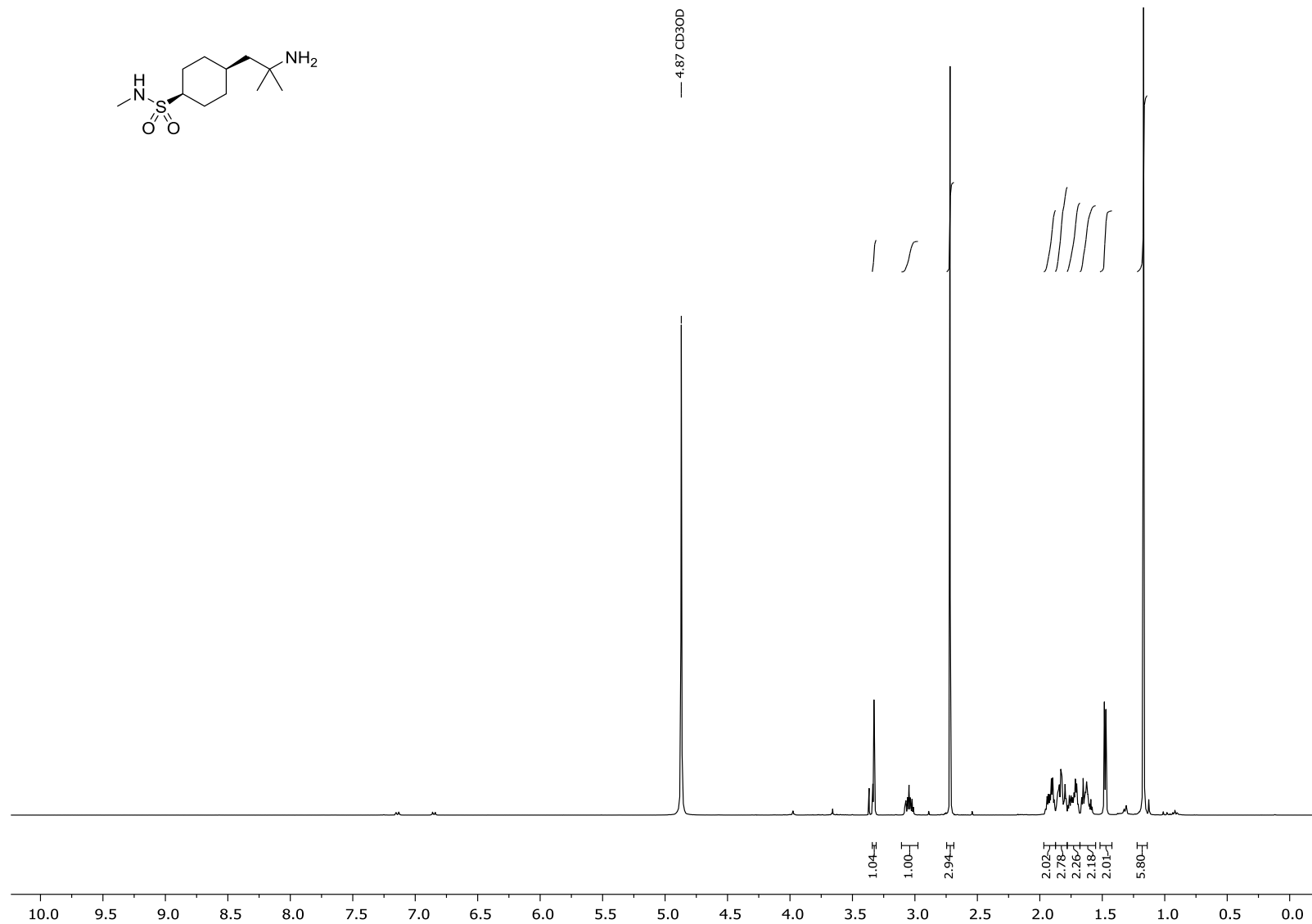
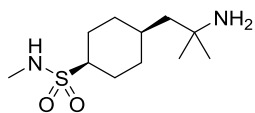
(1S,4S)-4-(2-amino-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksānsulfonamīda (140b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



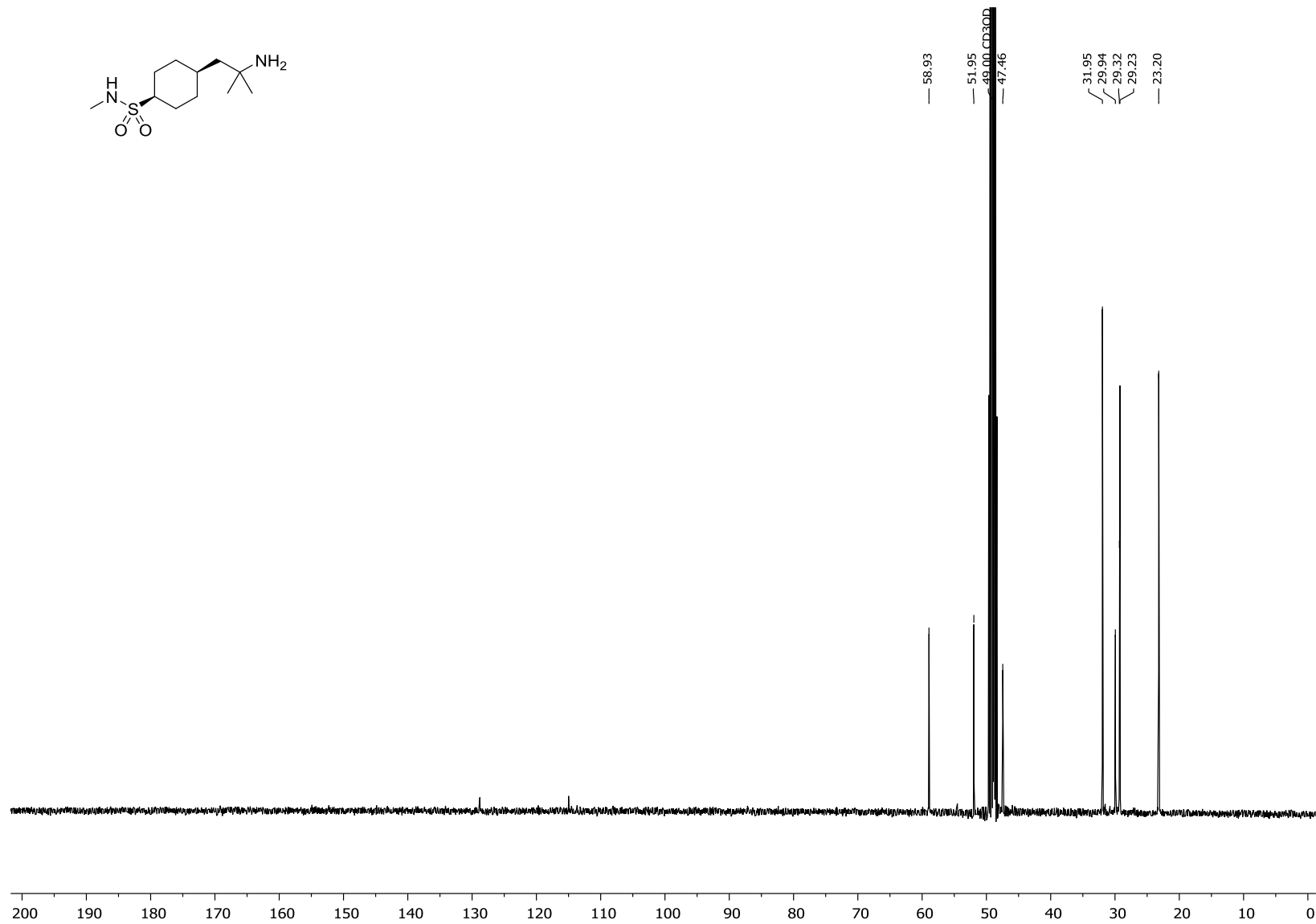
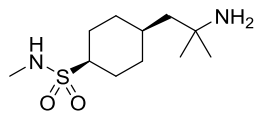
**(1R,4R)-4-(2-amino-2-metilpropil)-N-metilcikloheksān-1-sulfonamīda (141a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs**



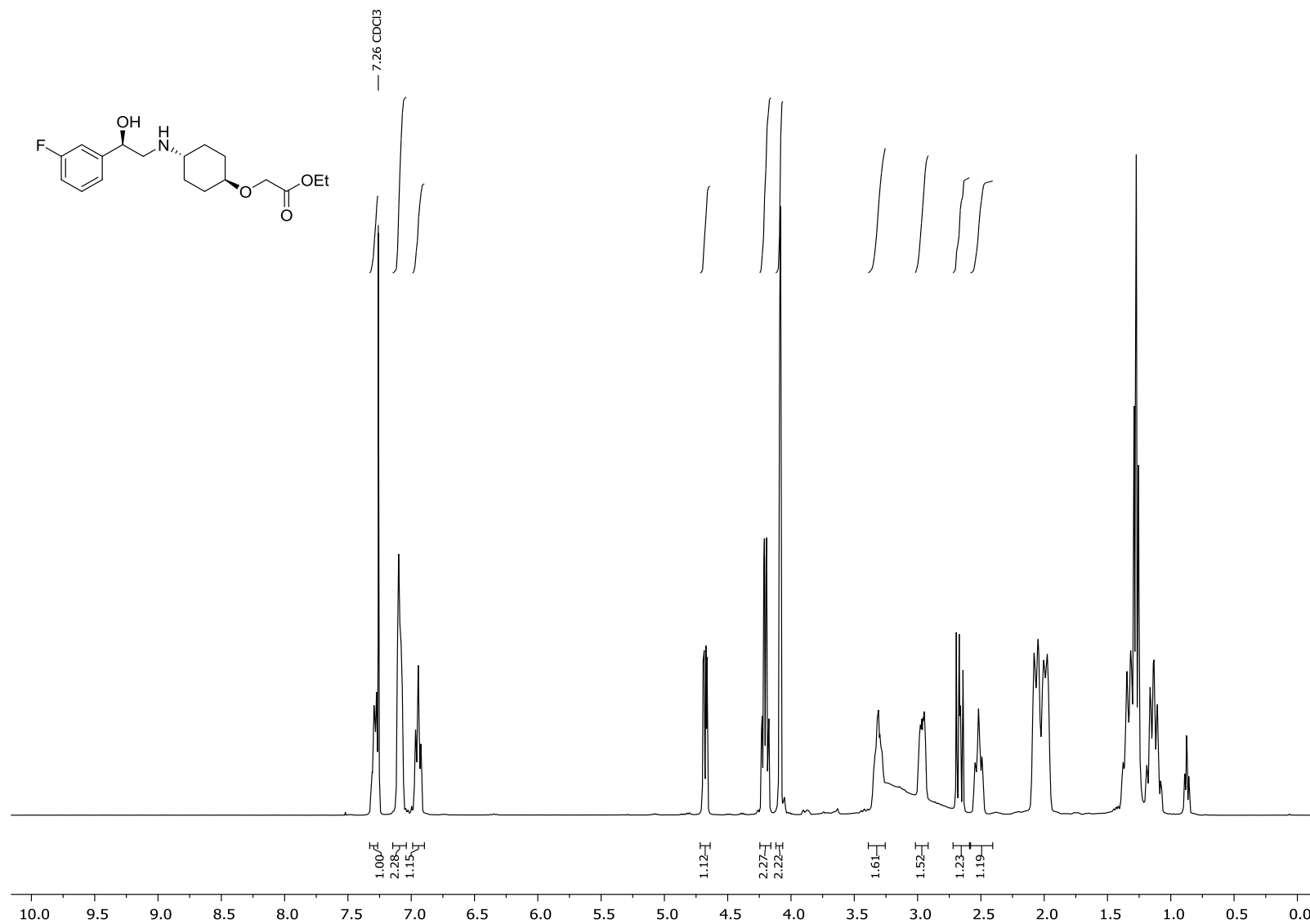
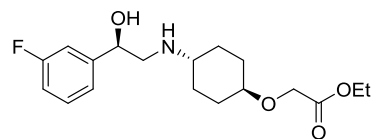
(1*R*,4*R*)-4-(2-amino-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīda (141a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs



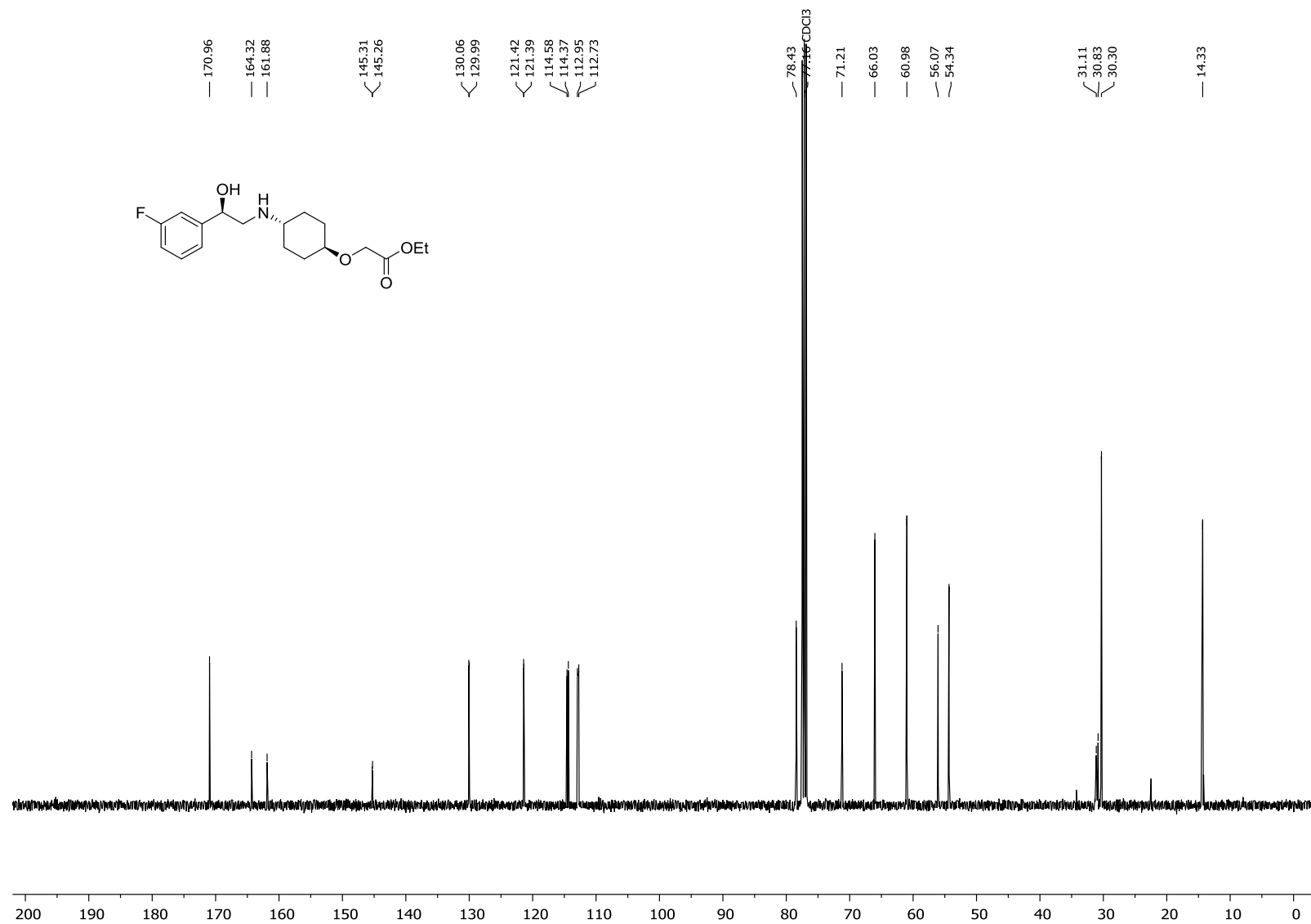
**(1S,4S)-4-(2-amino-2-metilpropil)-N-metilcikloheksān-1-sulfonamīda (141b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs**



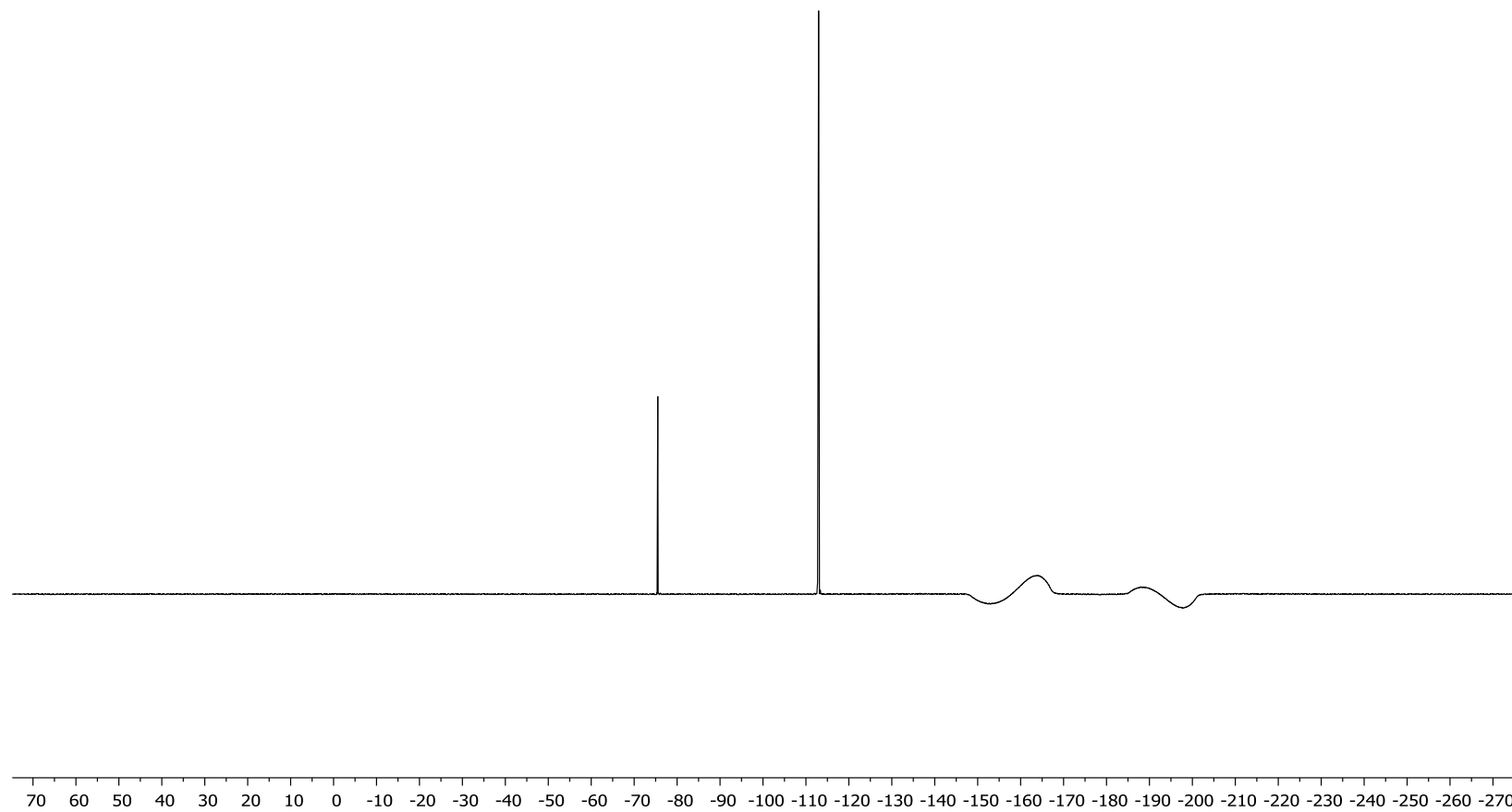
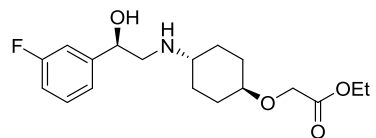
(1S,4S)-4-(2-amino-2-metilpropil)-N-metilcikloheksān-1-sulfonamīda (141b)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) spektrs



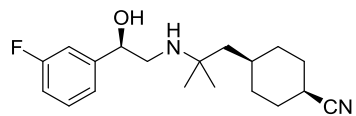
**Etil-2-(((1*R*,4*R*)-4-(((*R*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)cikloheksil)oksi)acetata (142) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



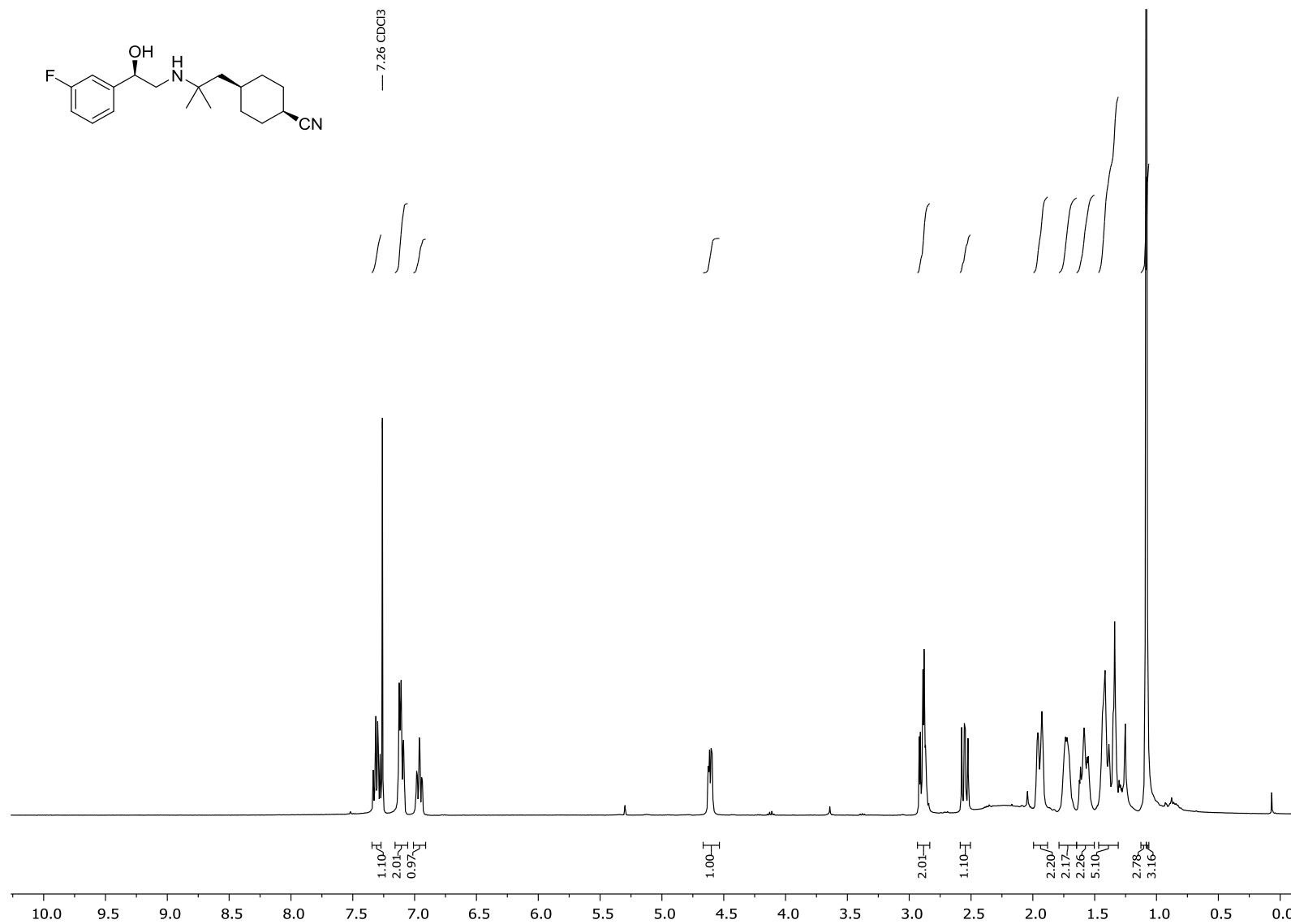
Etil-2-(((1*R*,4*R*)-4-(((*R*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)cikloheksil)oksi)acetata (142)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



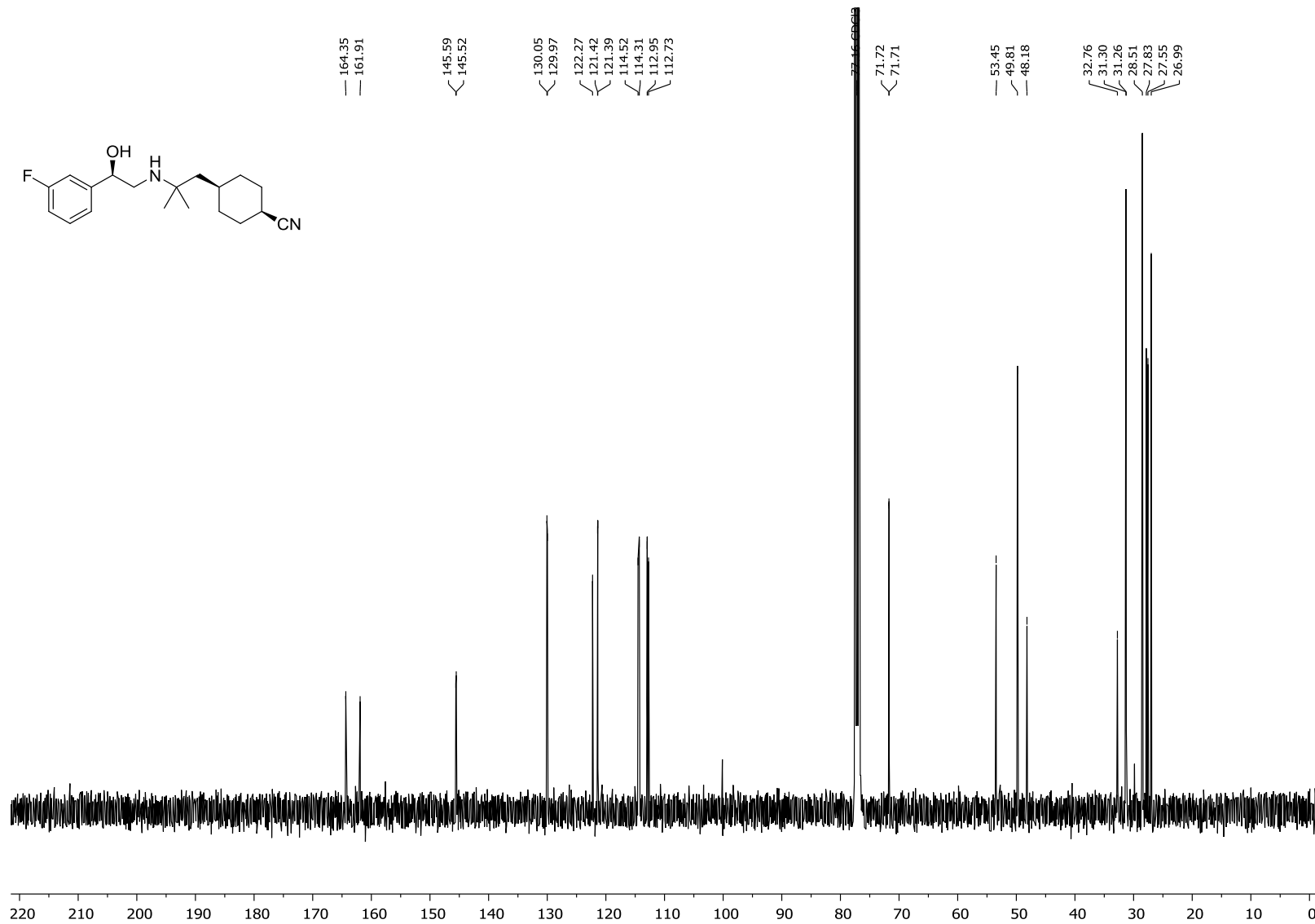
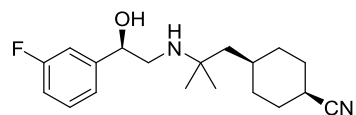
**Etil-2-(((1R,4R)-4-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)cikloheksil)oksi)acetata (142) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



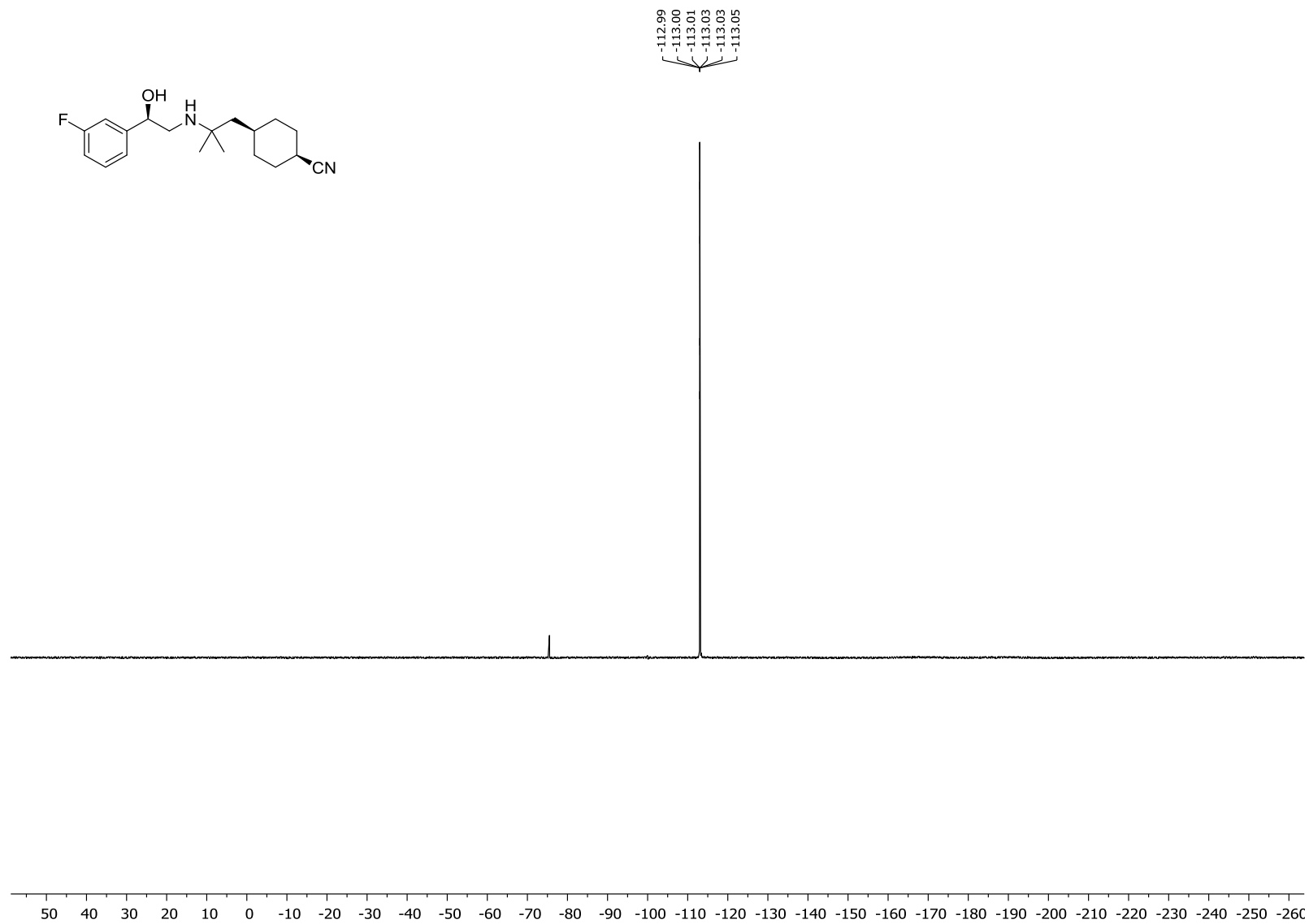
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



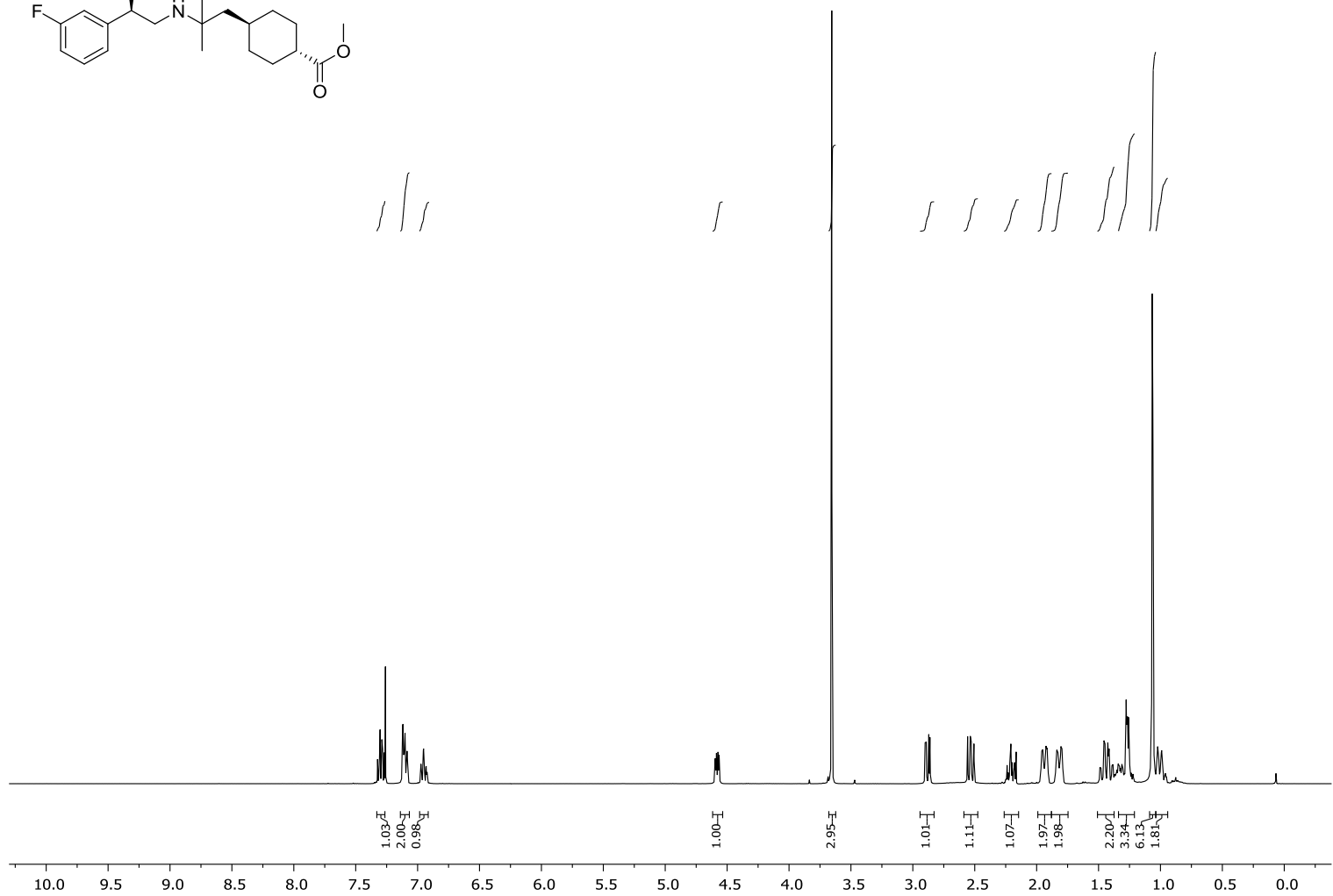
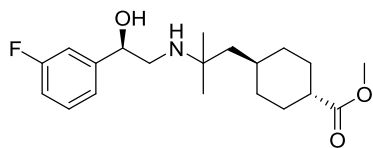
(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonitrila (143) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



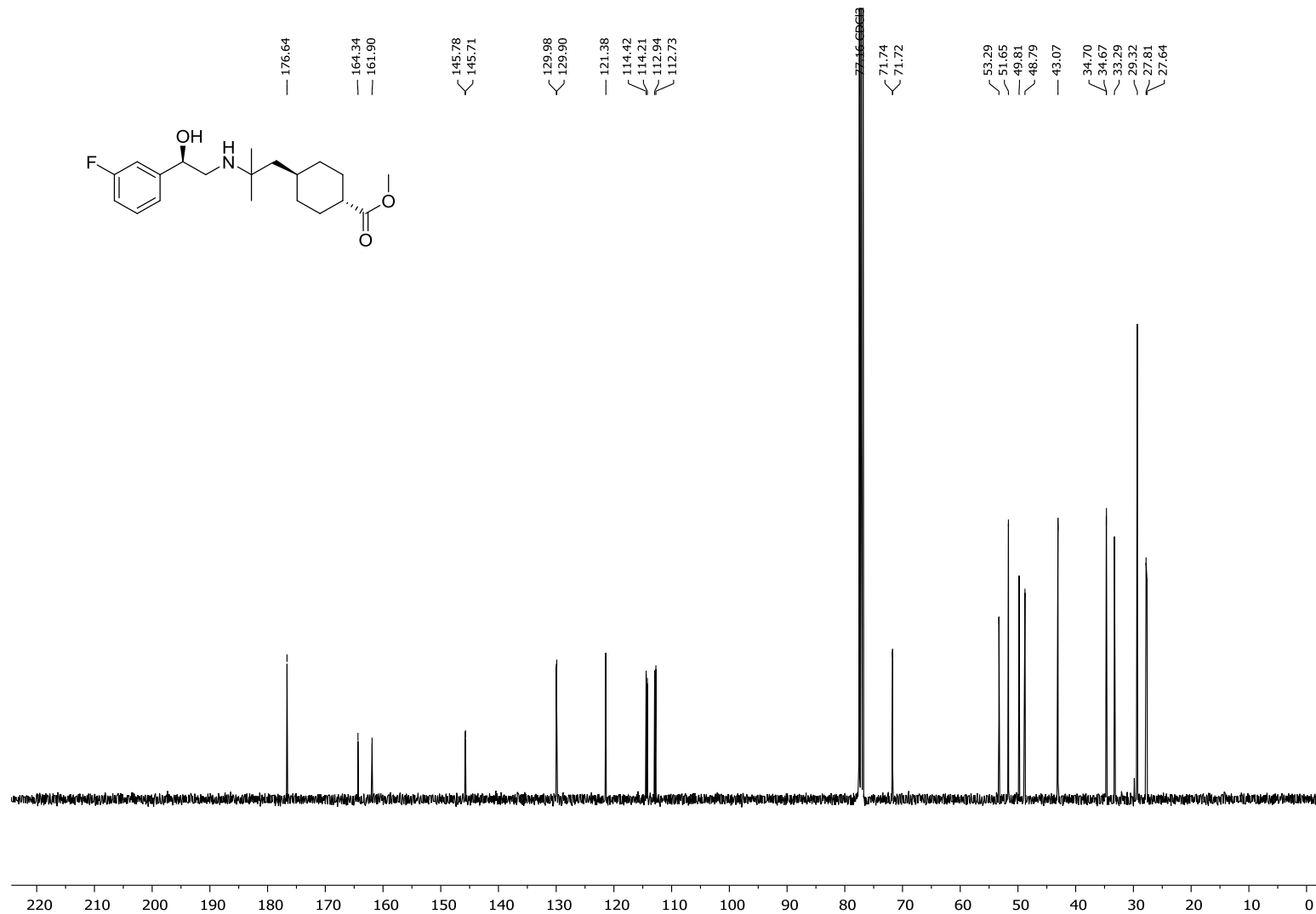
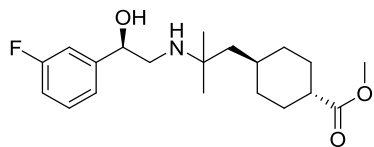
(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonitrila (143) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



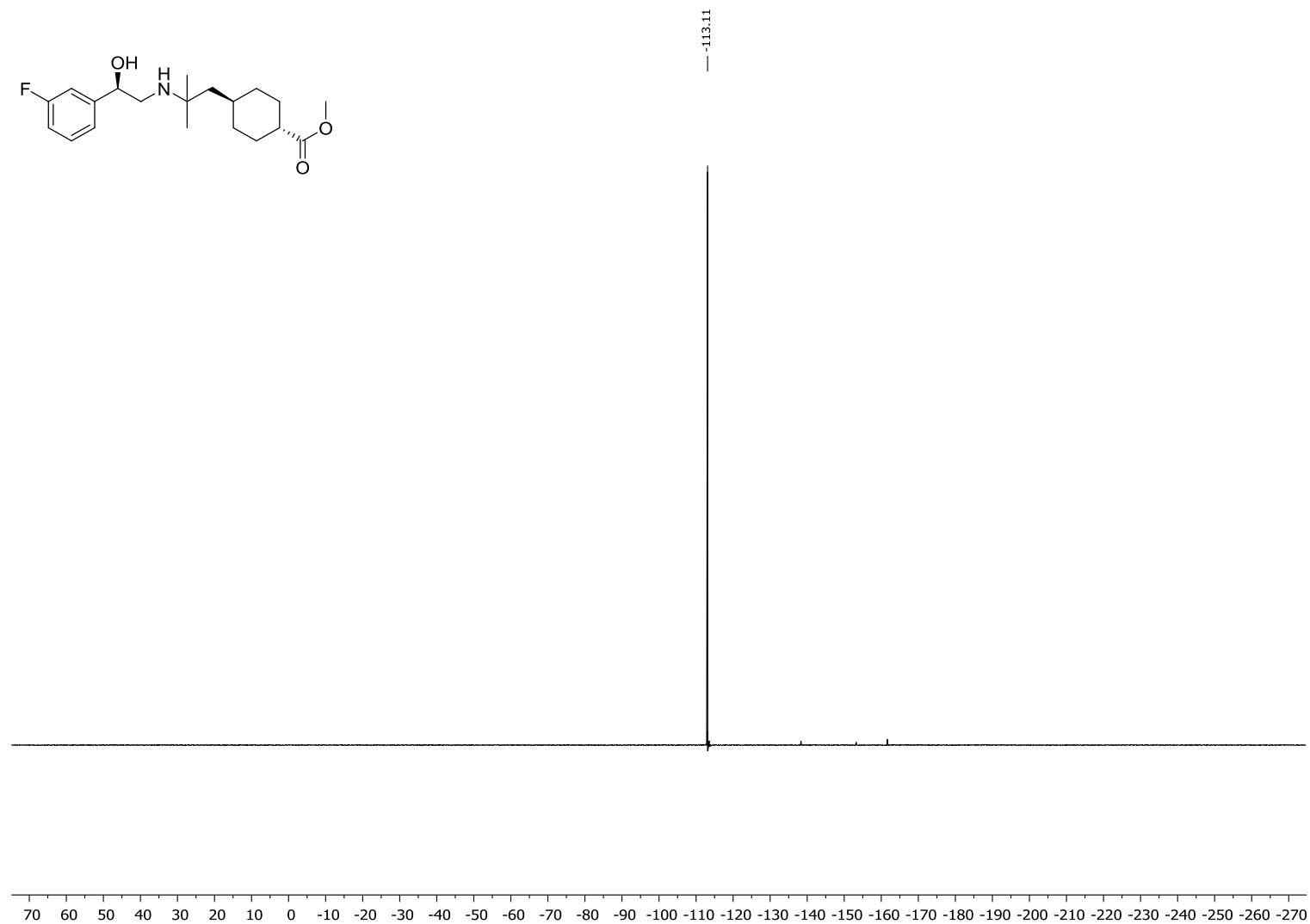
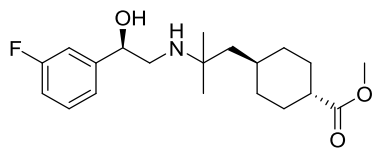
**(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonitrila (143)  $^{19}\text{F}$ -KMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs**



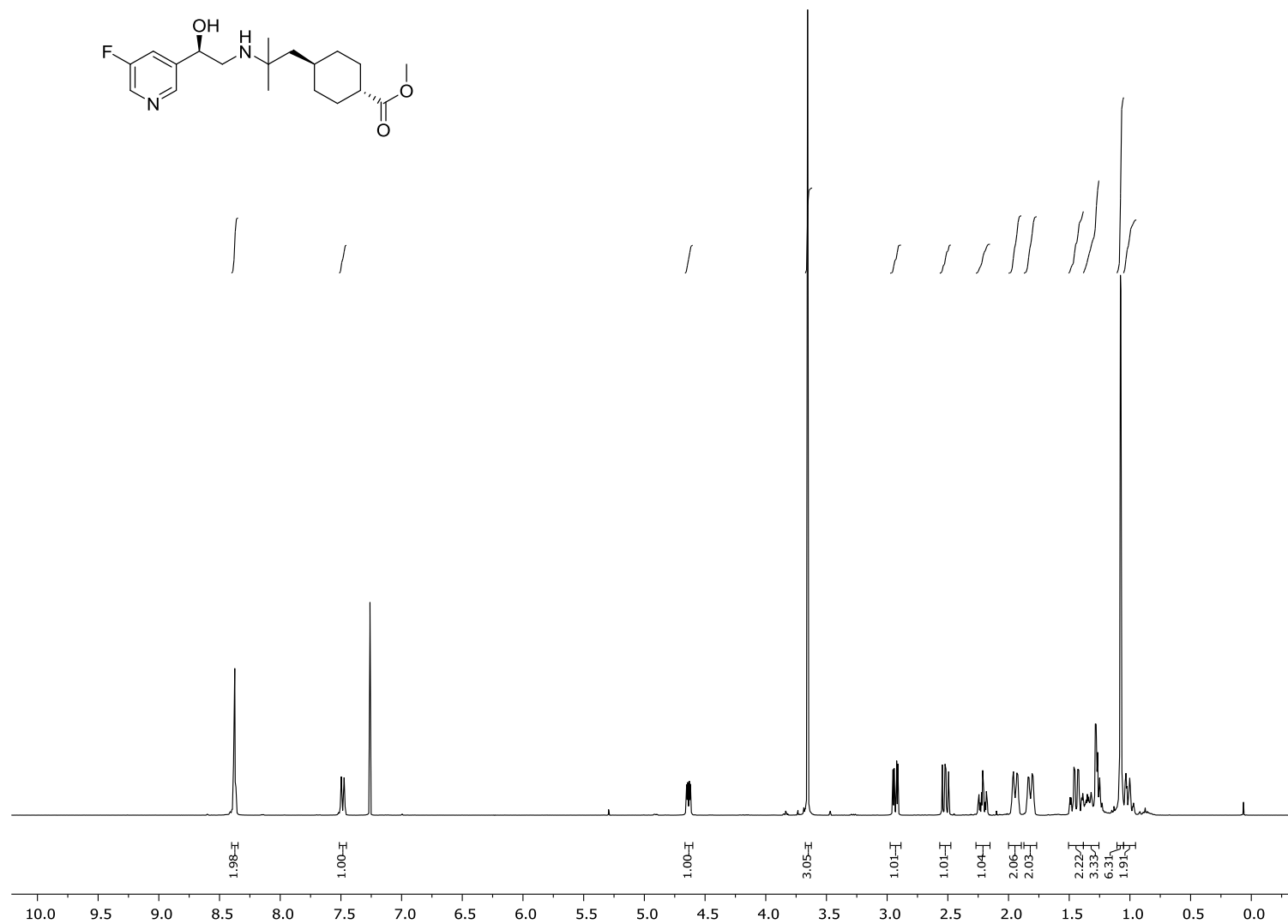
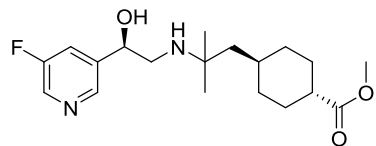
**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karboksilāta (144a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



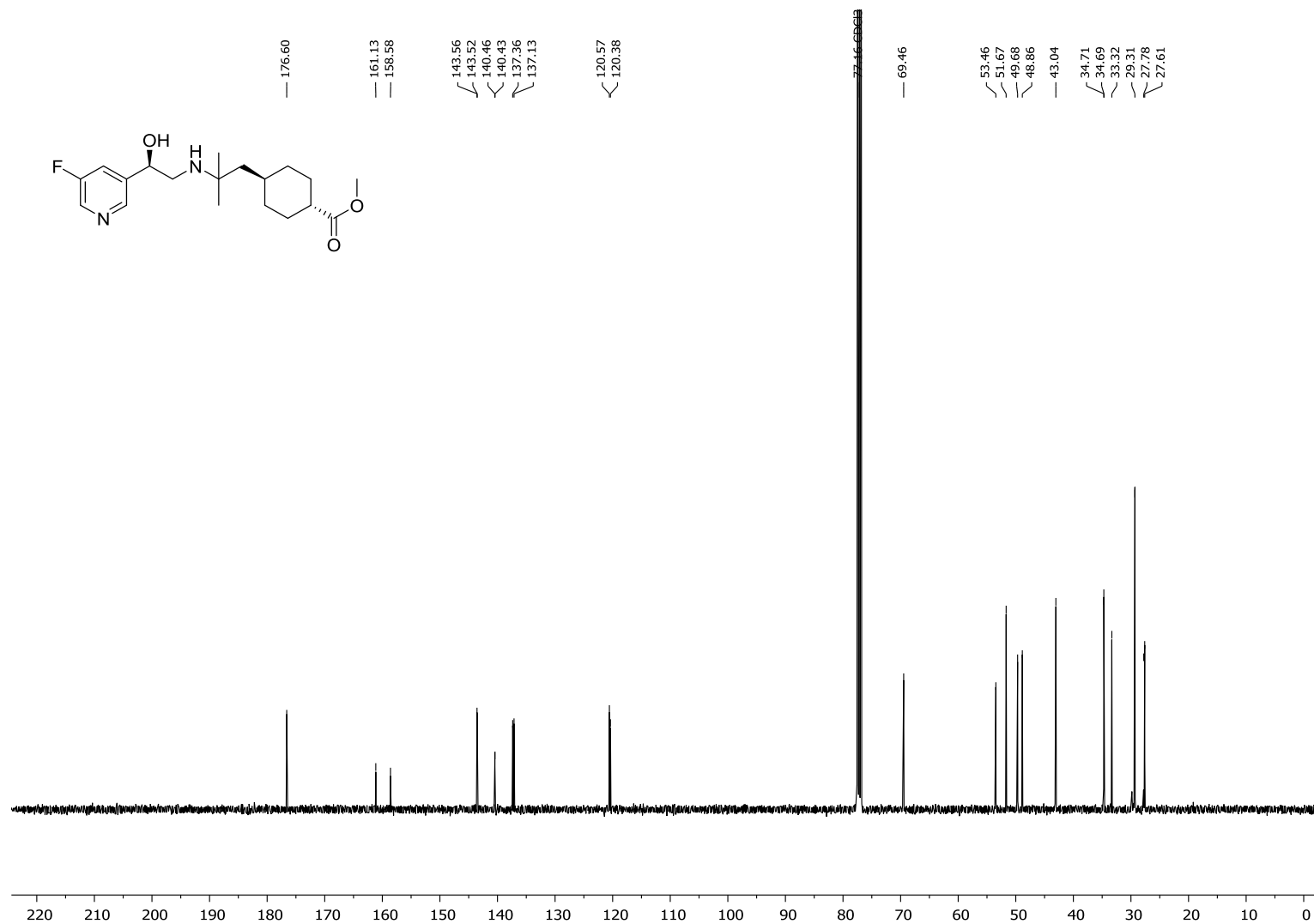
Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karboksilāta (144a)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



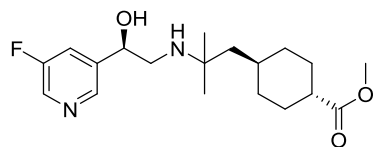
**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karboksilāta (144a) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



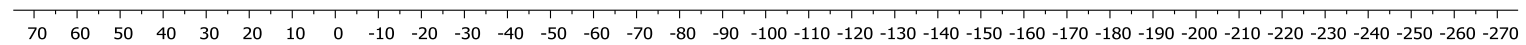
**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluoropiridīn)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karboksilāta (144b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



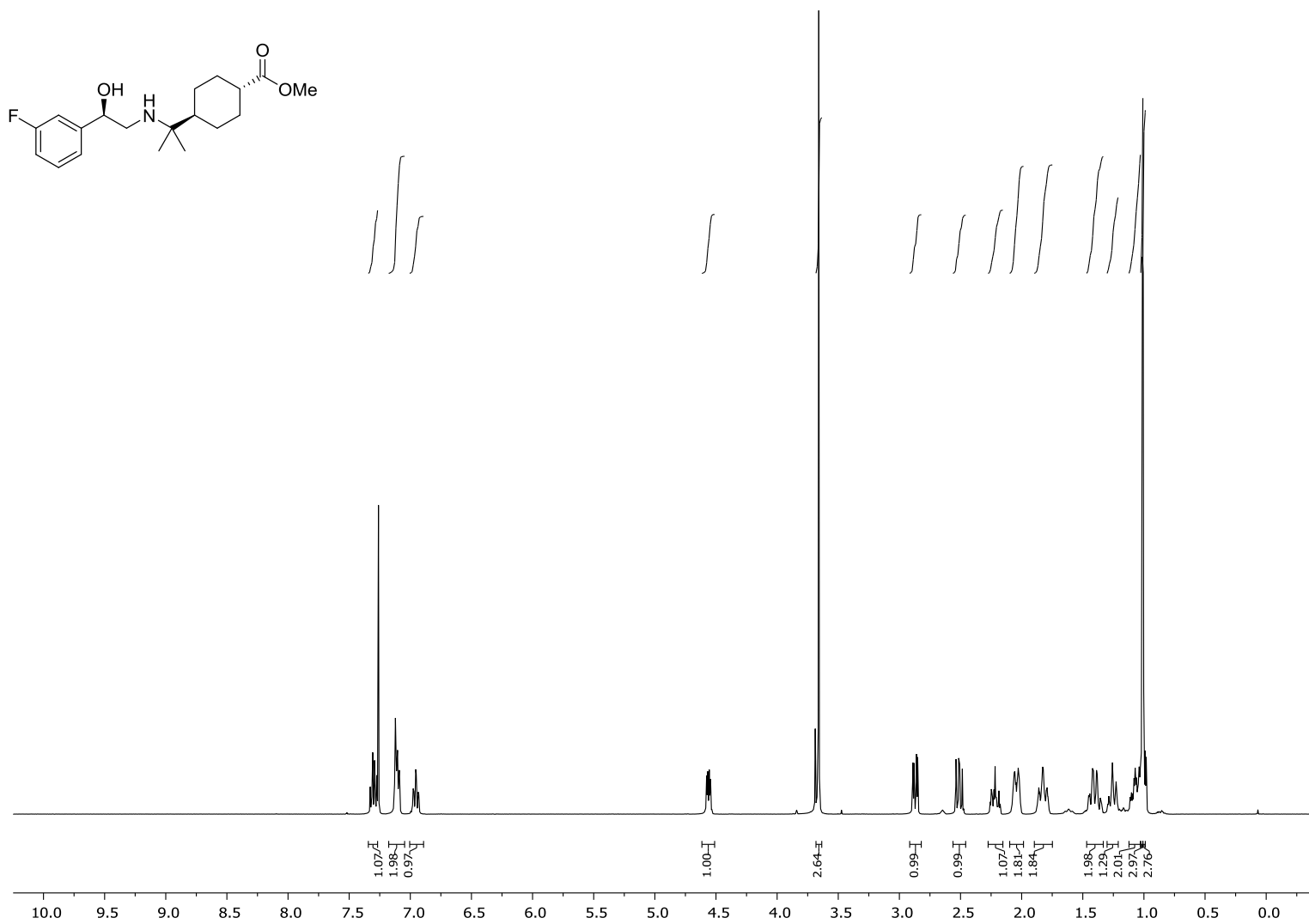
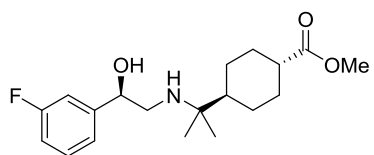
**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluoropiridīn)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karboksilāta (144b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



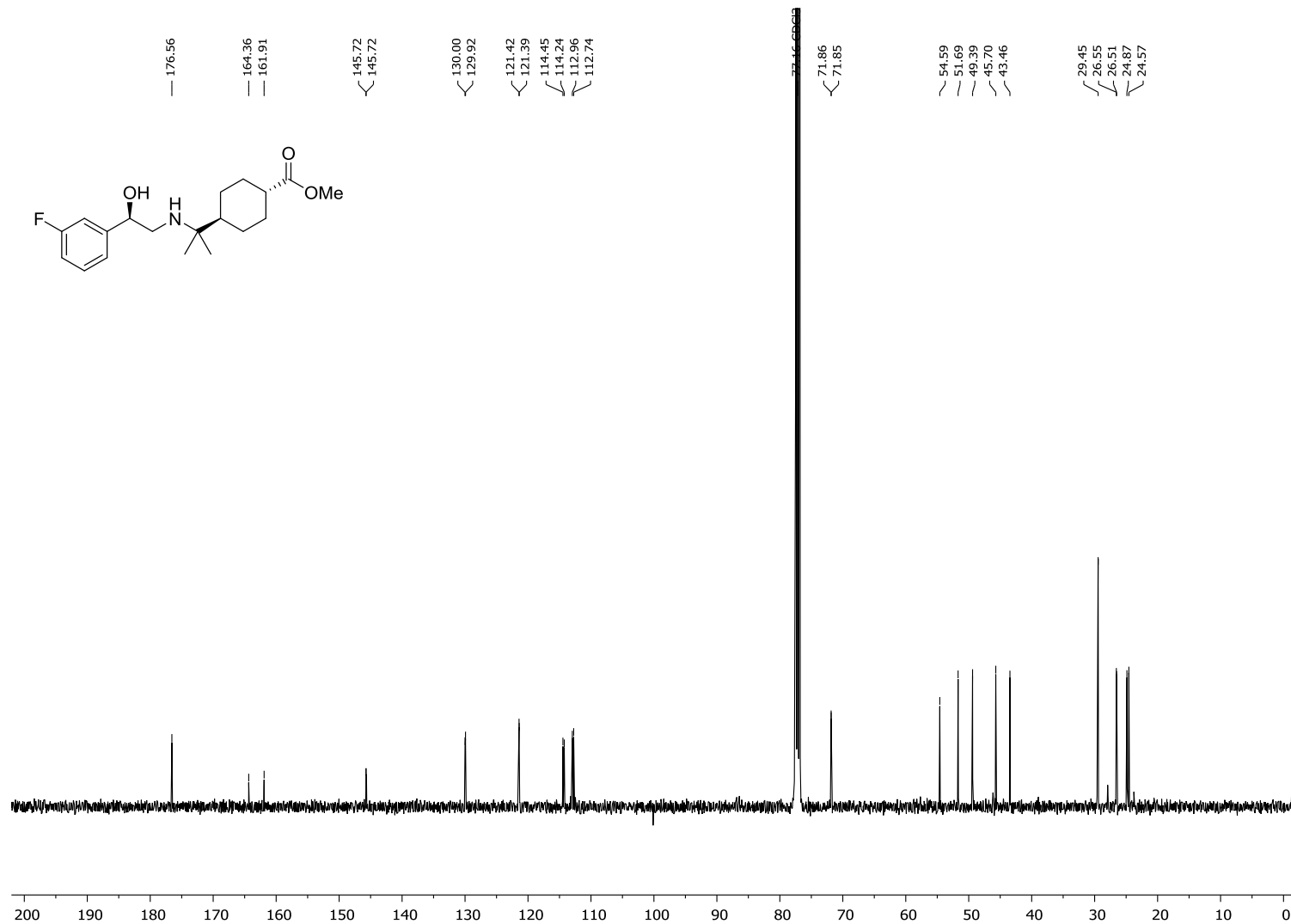
-126.83  
-126.86



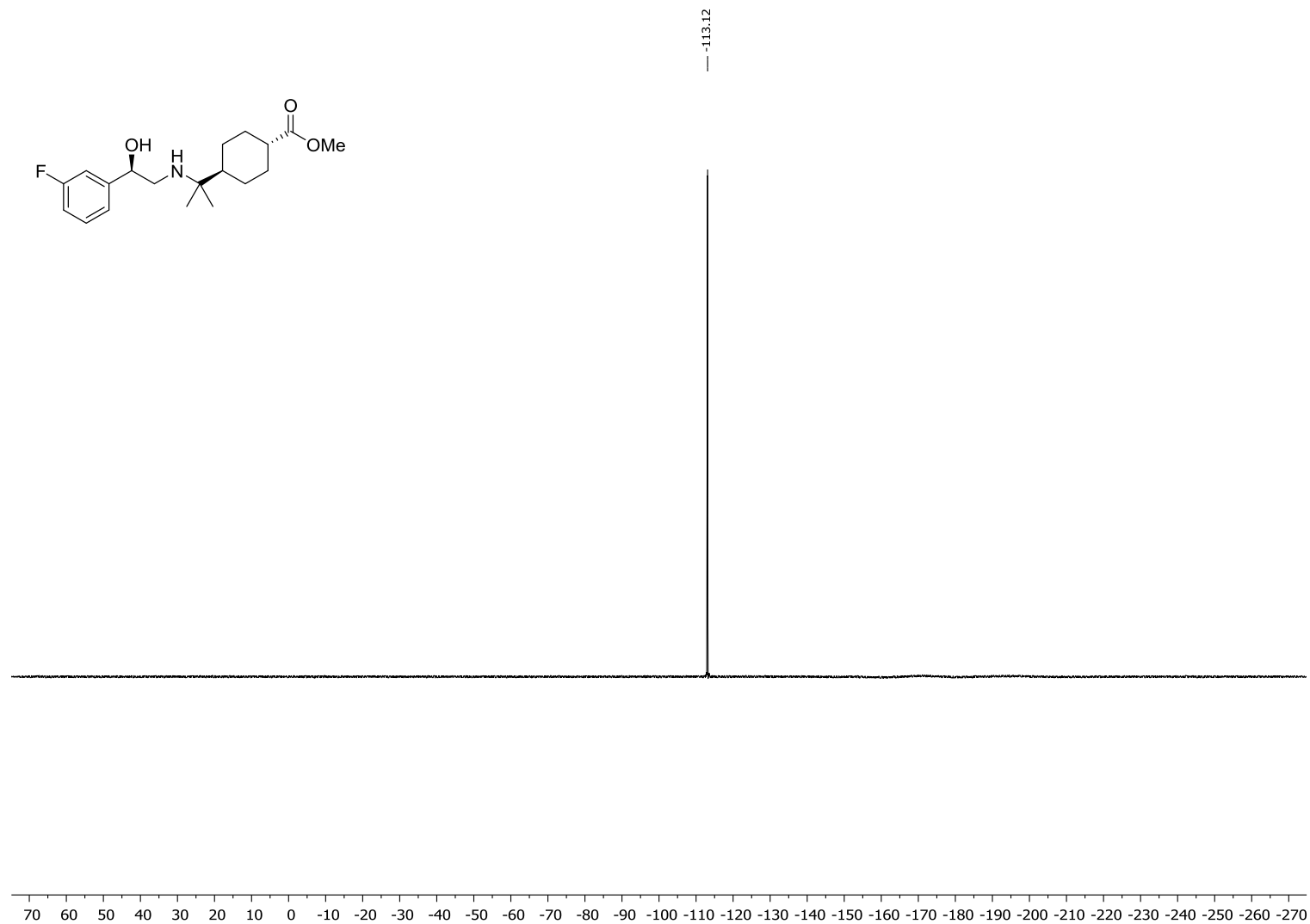
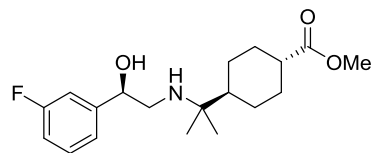
**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluoropiridīn)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karboksilāta (144b) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



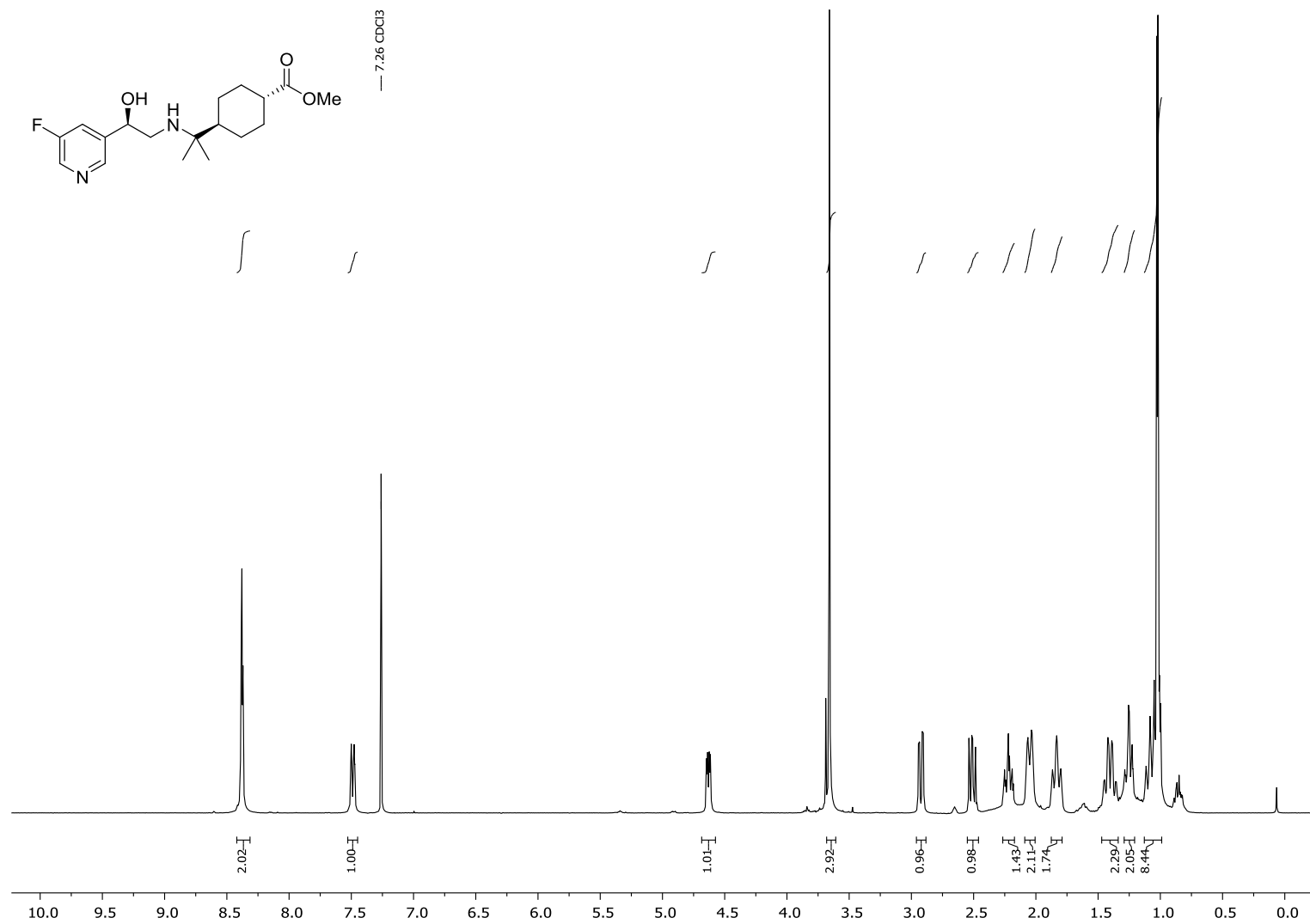
**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (145a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



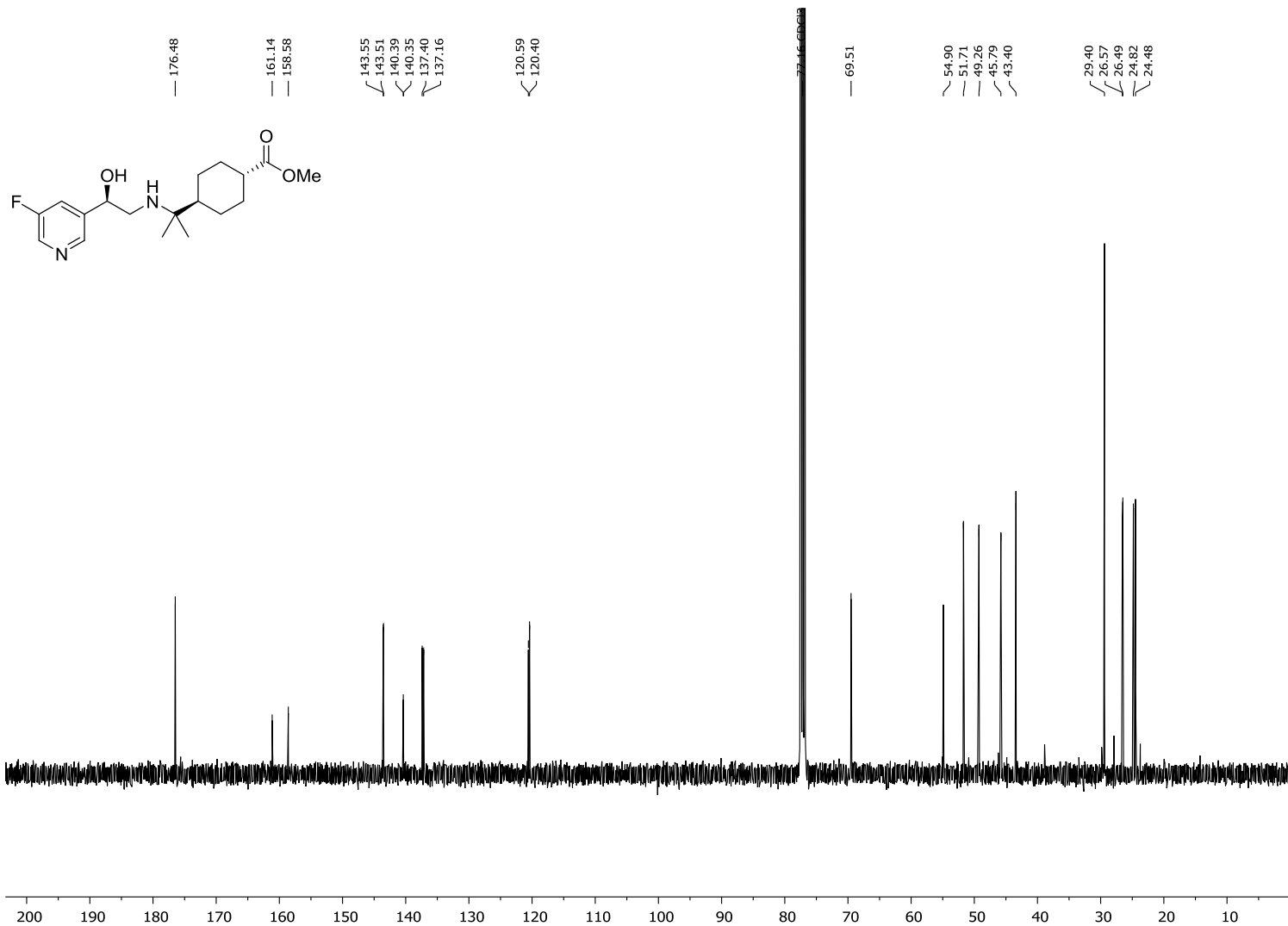
**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (145a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



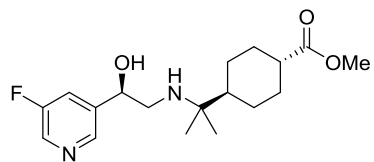
**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (145a)  $^{19}\text{F}$ -KMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs**



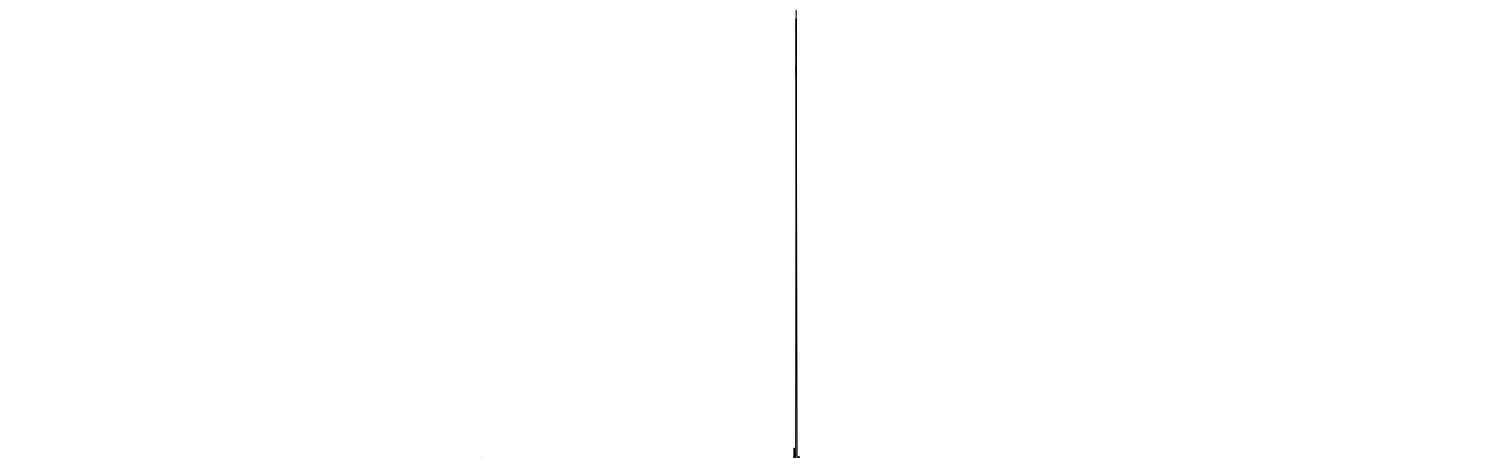
**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (145b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (145b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**

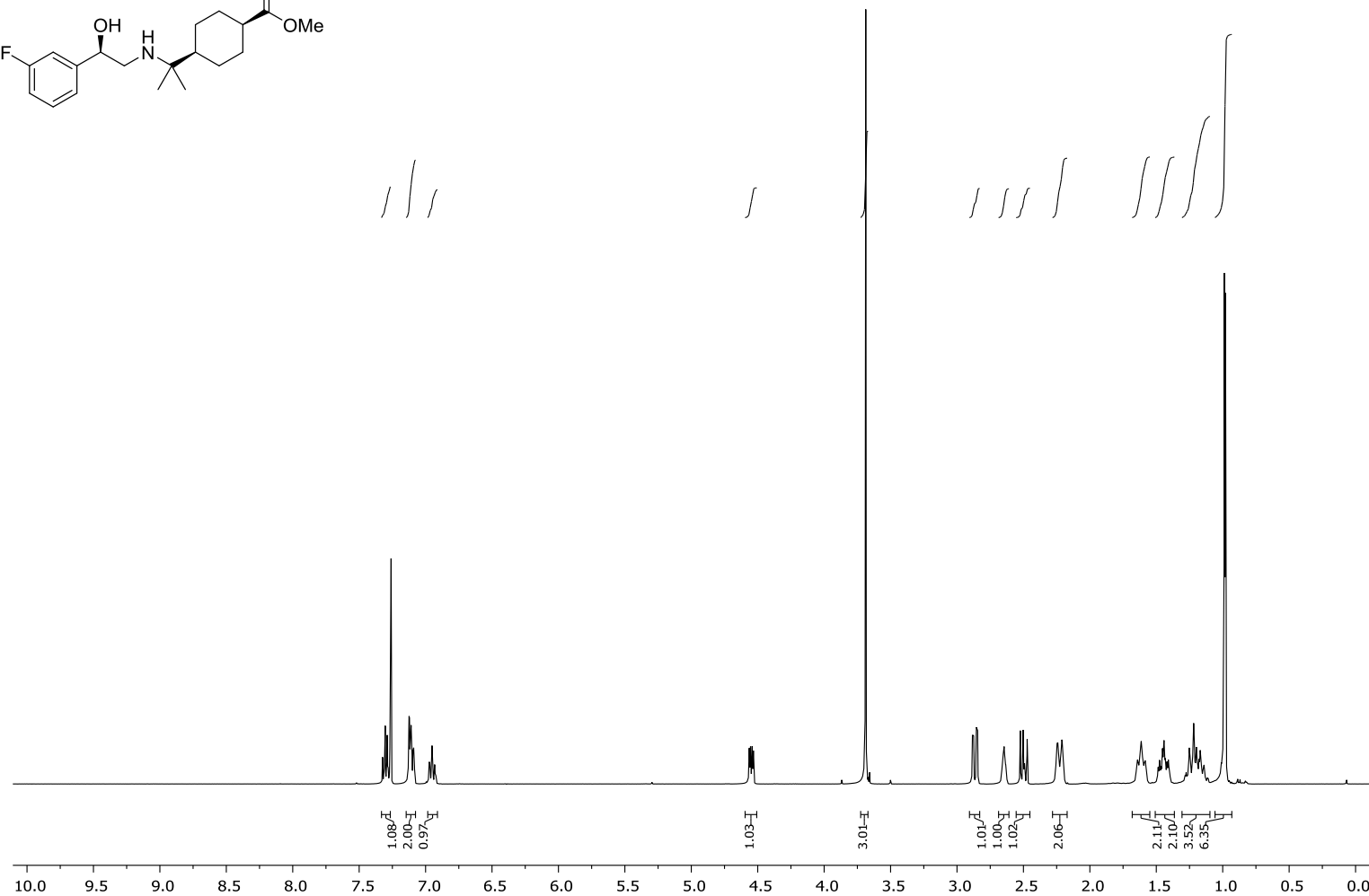
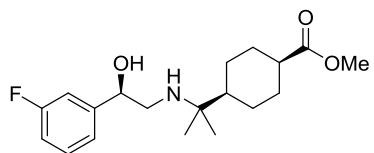


-126.83  
-126.85

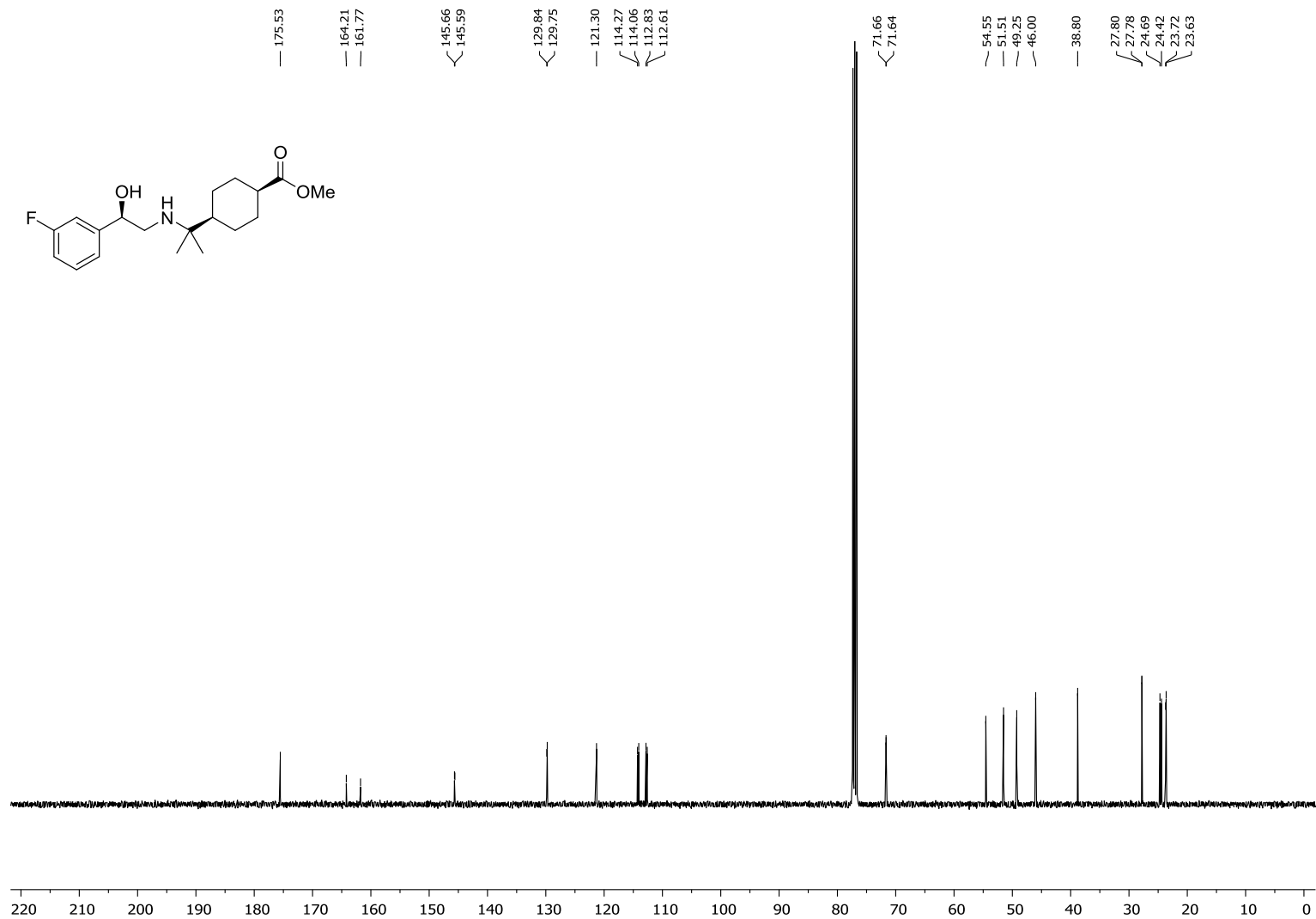
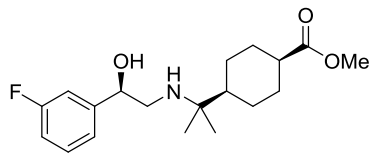


0 -10 -20 -30 -40 -50 -60 -70 -80 -90 -100 -110 -120 -130 -140 -150 -160 -170 -180 -190 -200 -210 -220 -230 -240

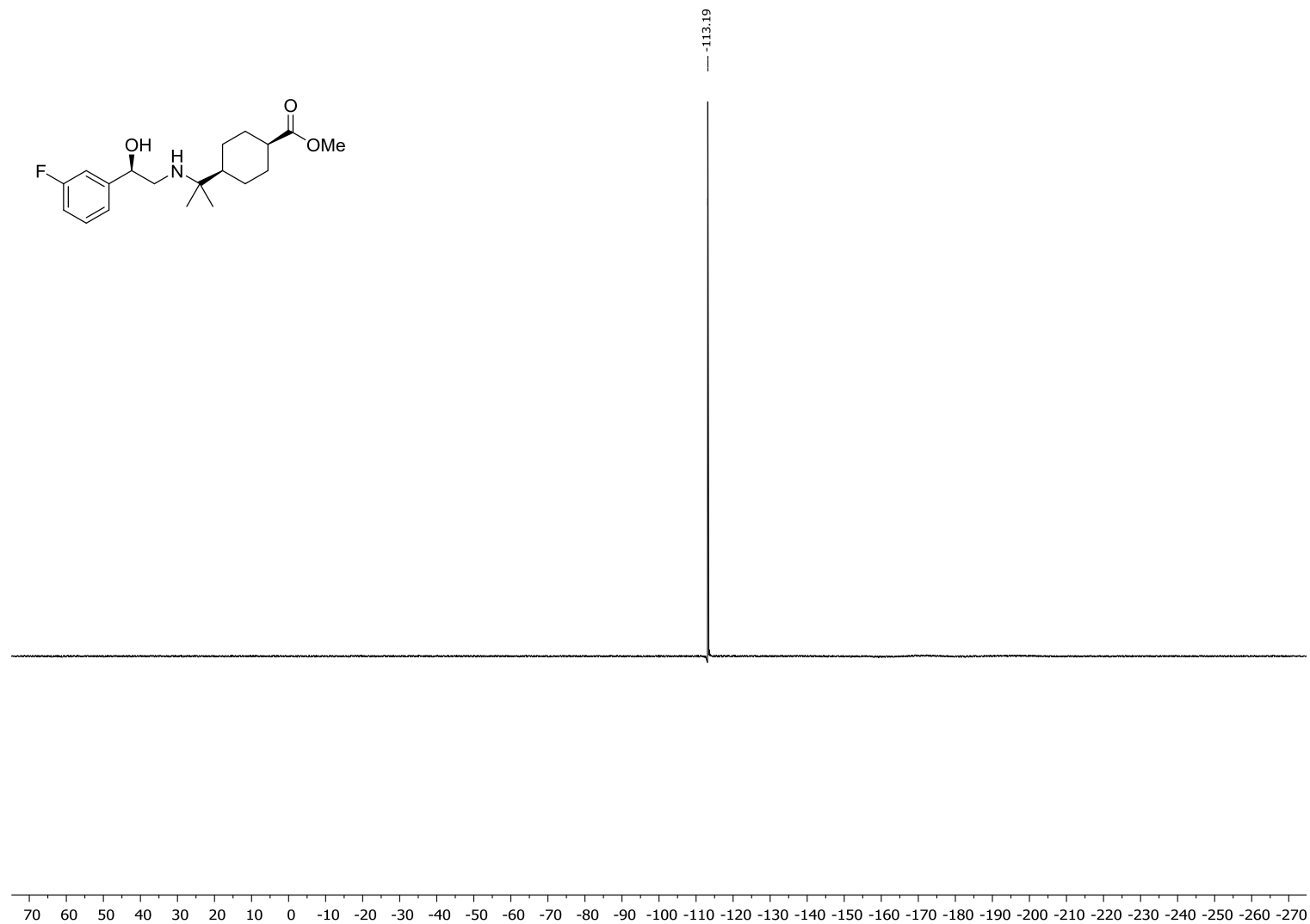
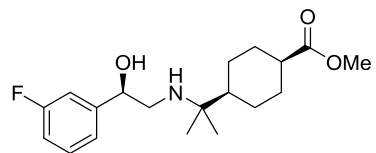
**Metil-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (145b) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



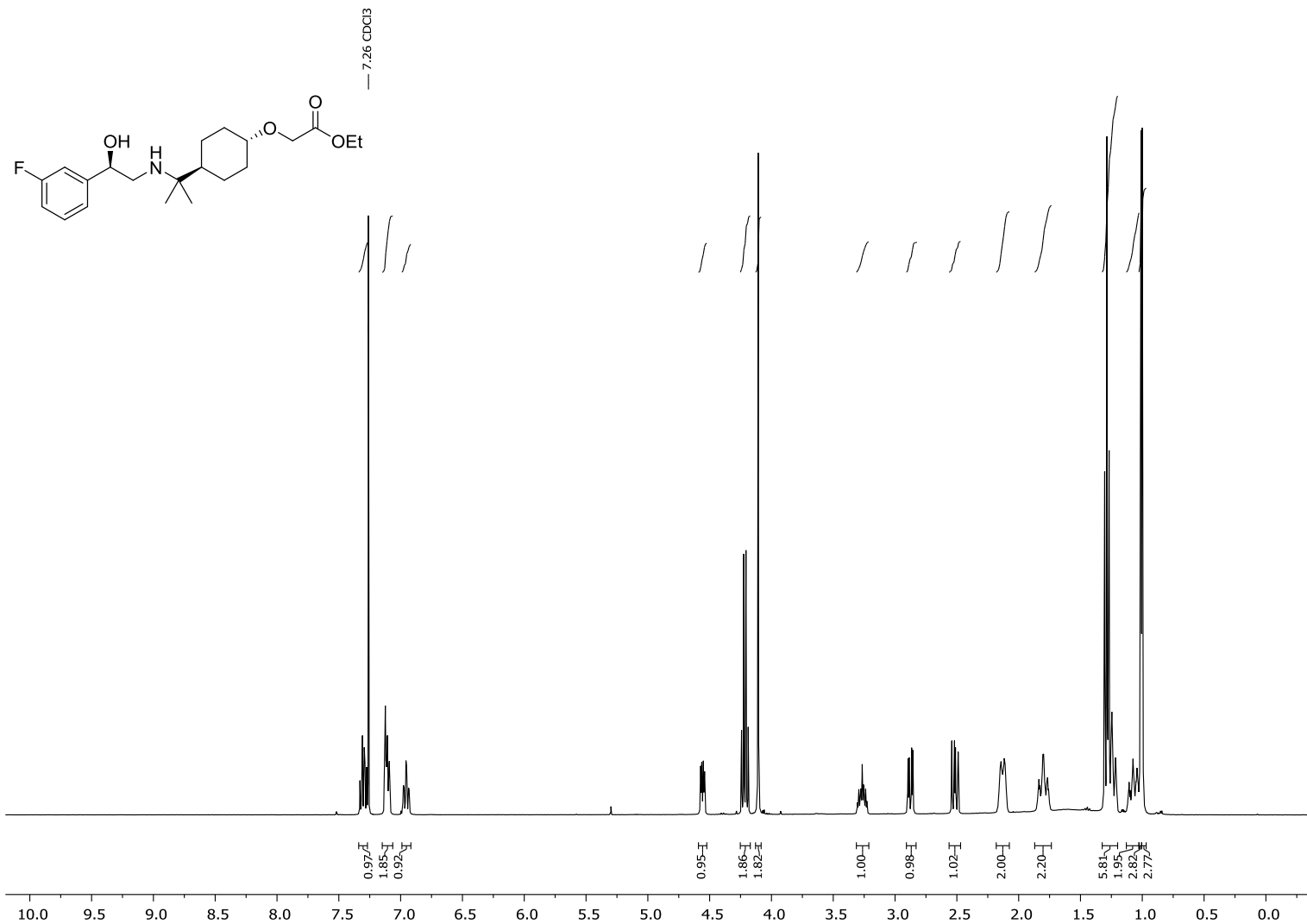
**Metil-(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (145c) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



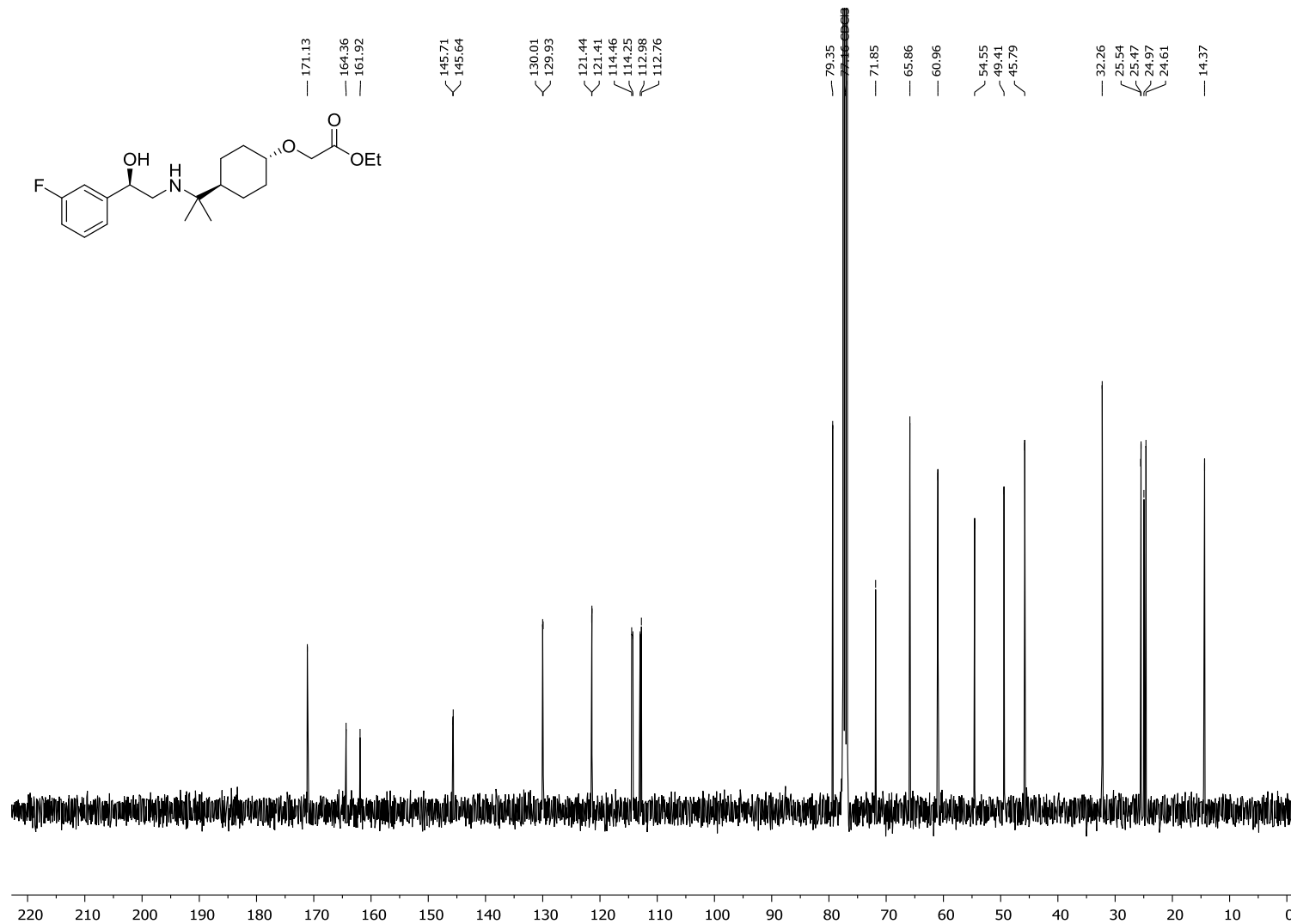
Metil-(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (145c)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



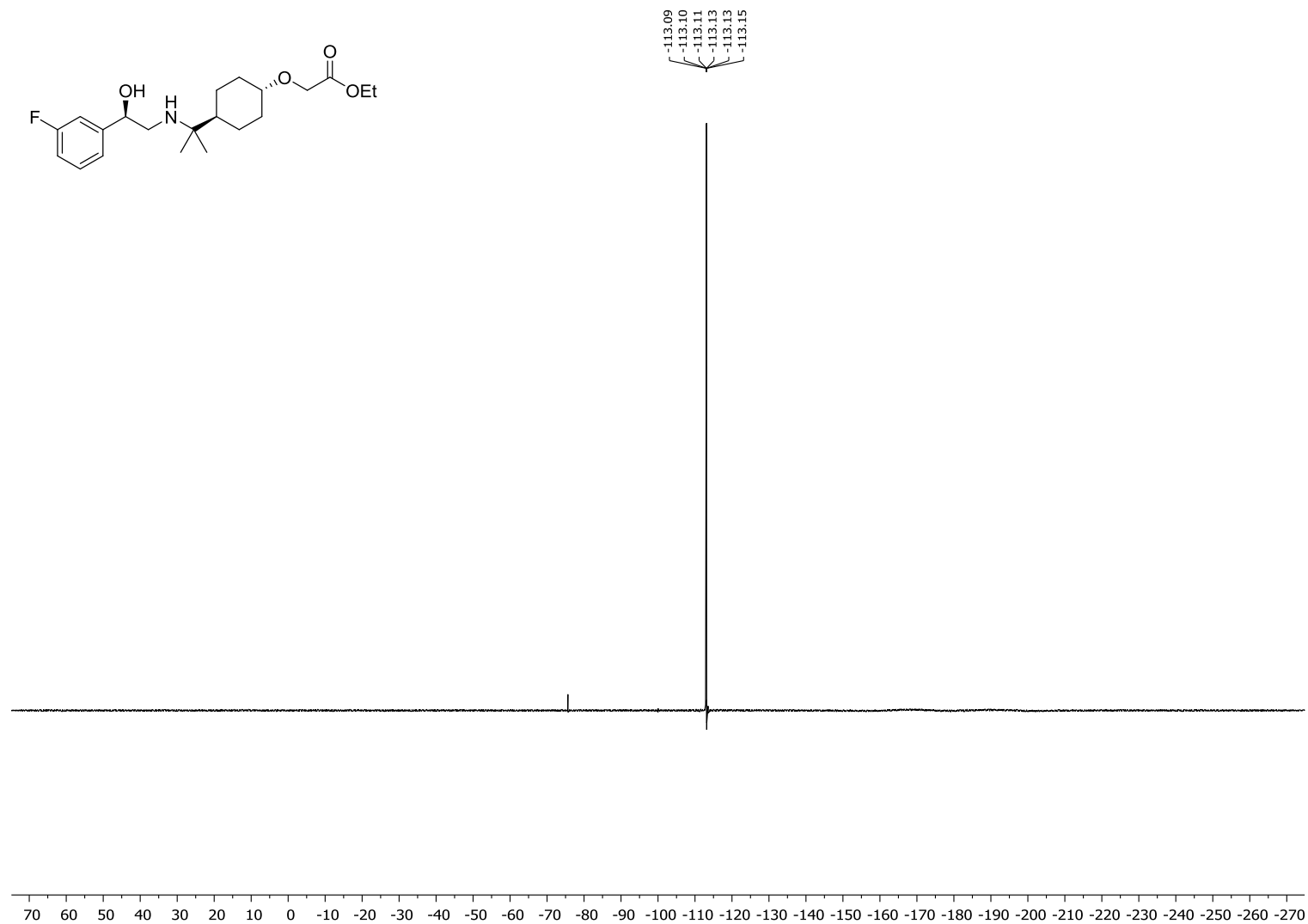
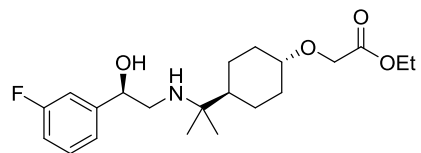
**Metil-(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karboksilāta (145c)  $^{19}\text{F}$ -KMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs**



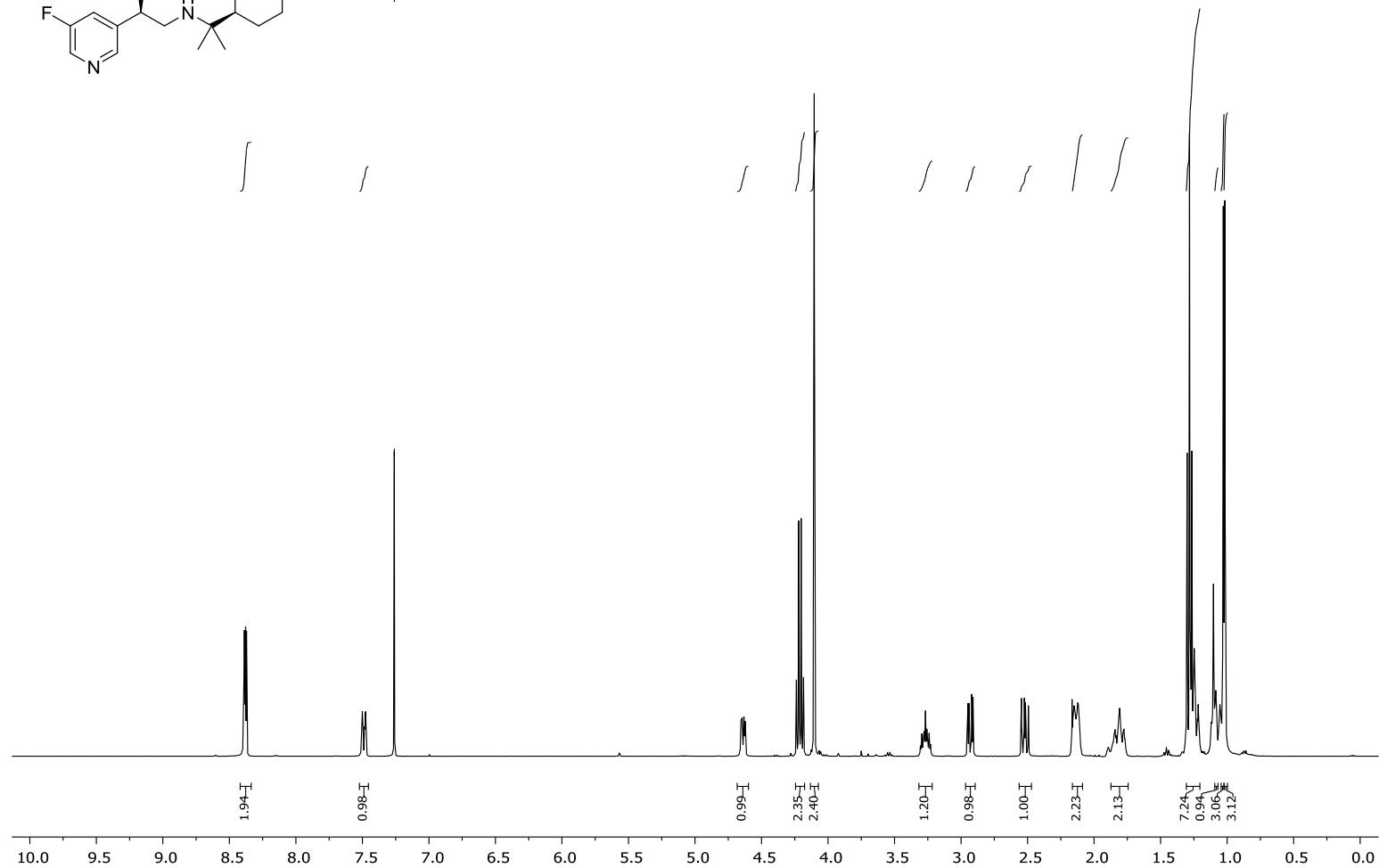
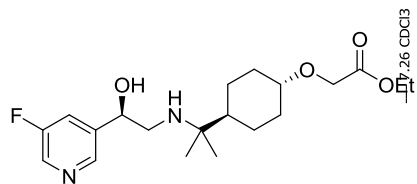
**Etil-2-(((1R,4R)-4-(2-((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi-1-acetāta (147a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



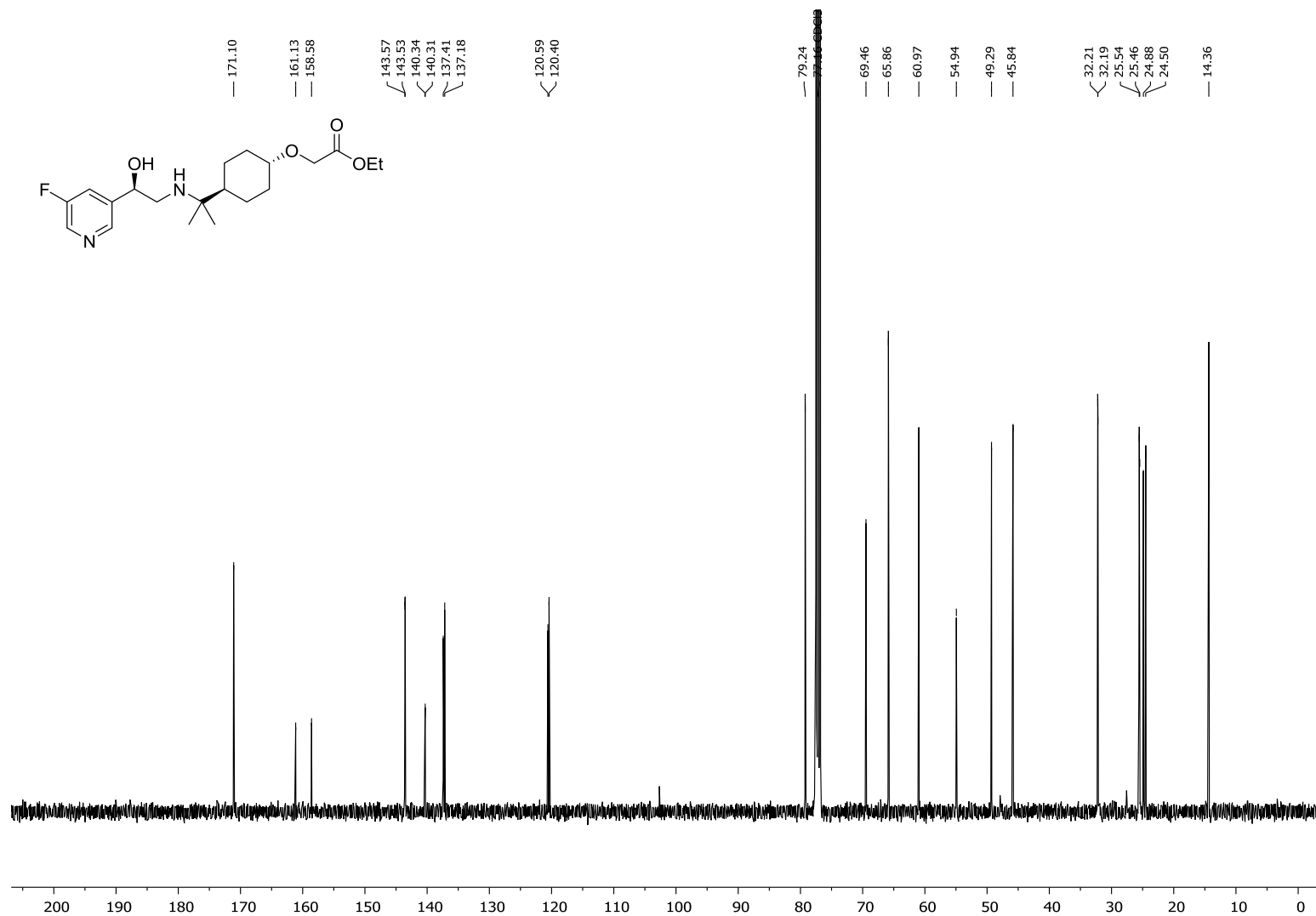
**Etil-2-(((1R,4R)-4-(2-(((R-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi-1-acetāta (147a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



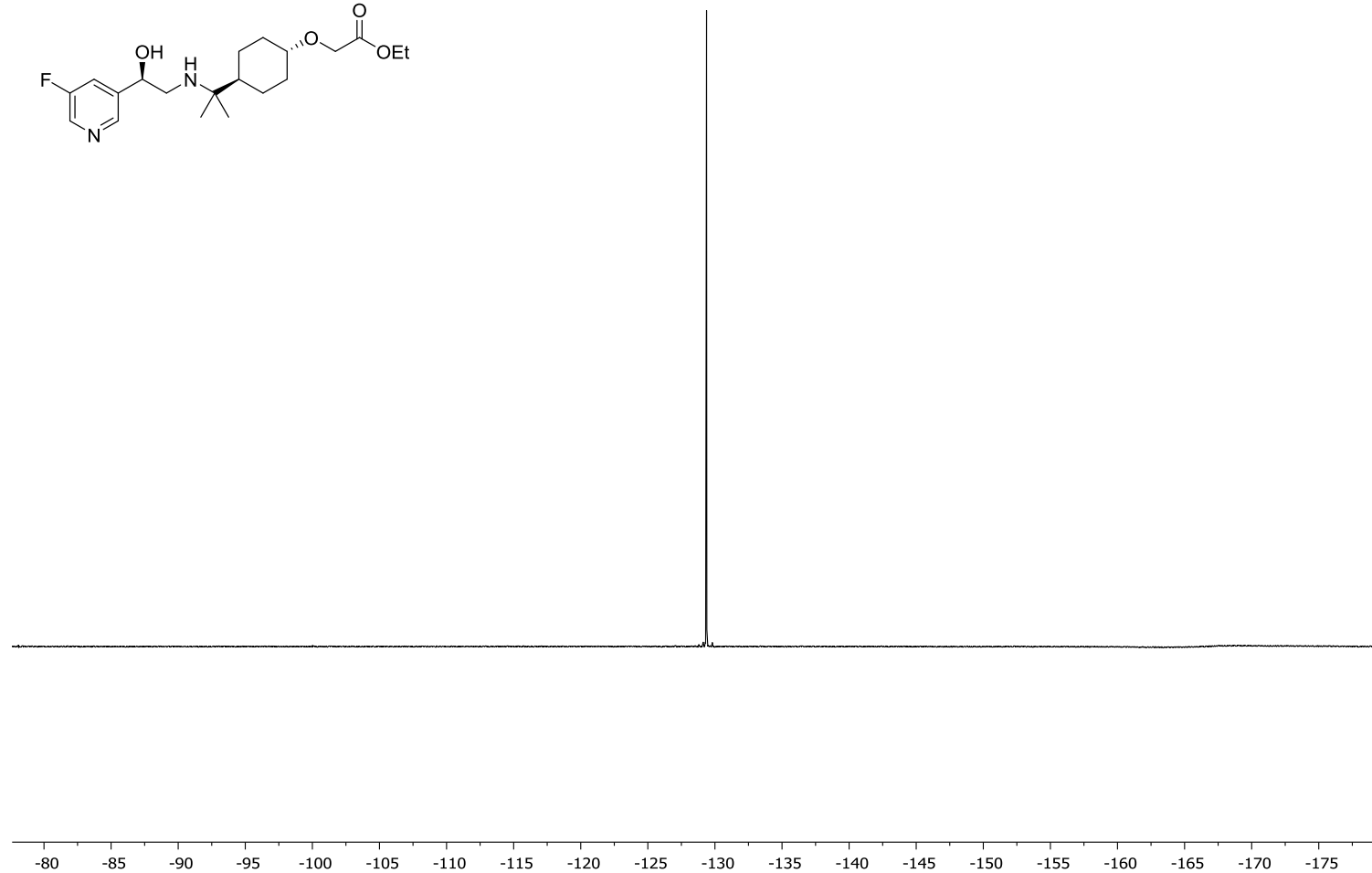
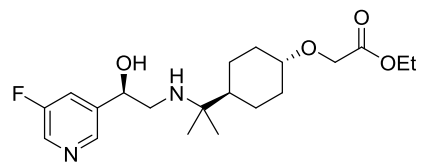
**Etil-2-(((1R,4R)-4-(2-(((R-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi-1-acetāta (147a) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



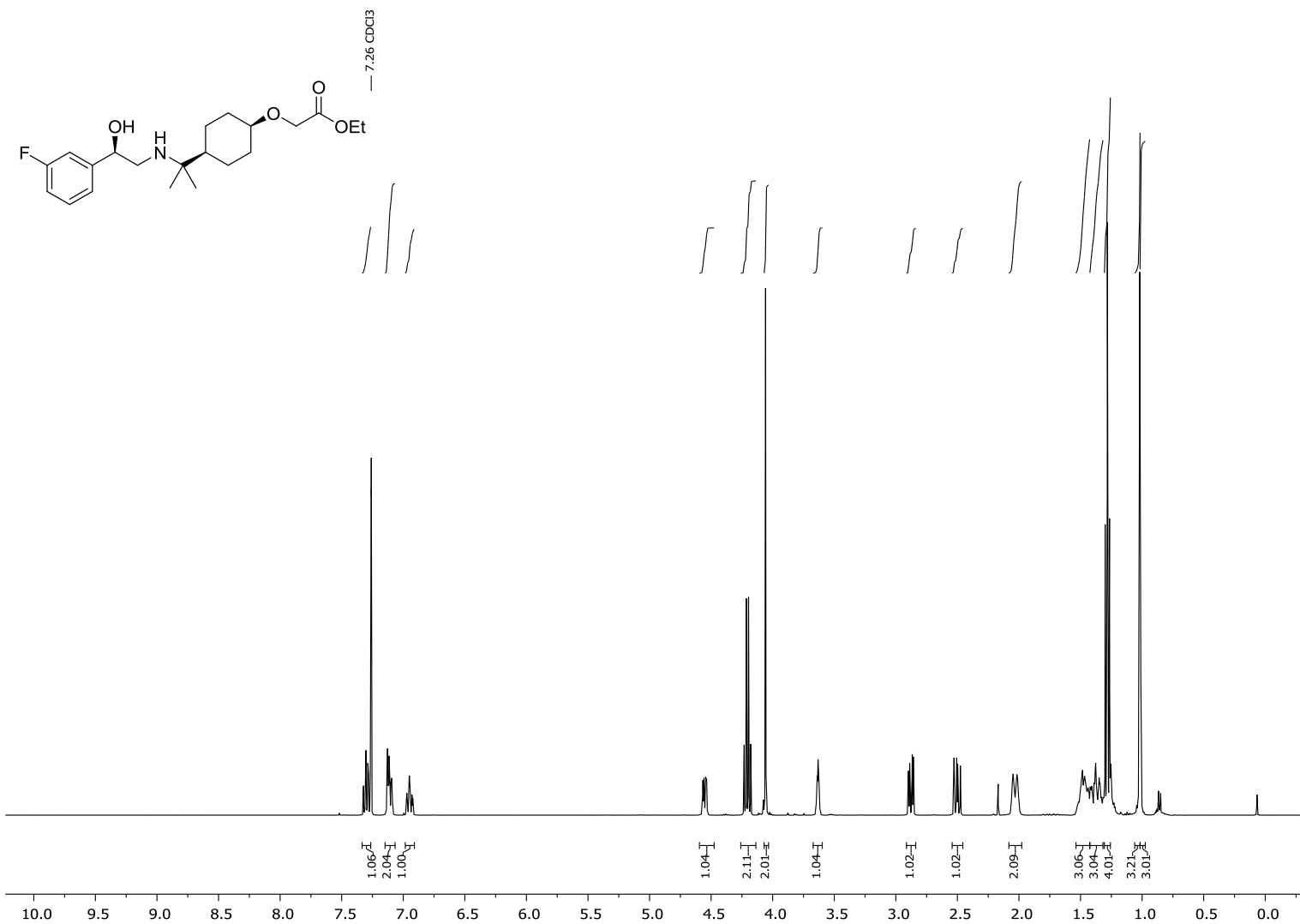
**Etil-2-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāta (147b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



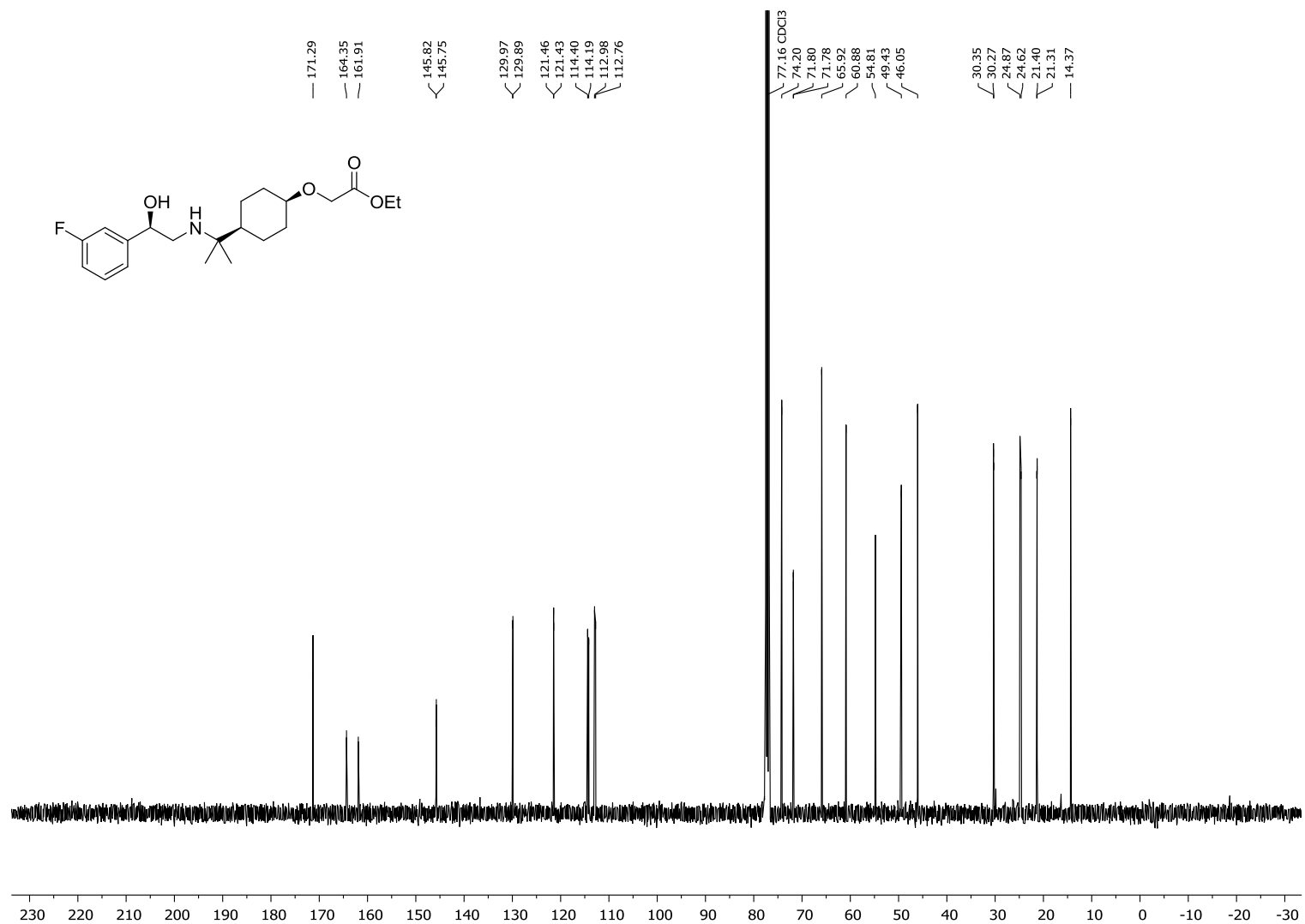
Etil-2-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāta (147b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



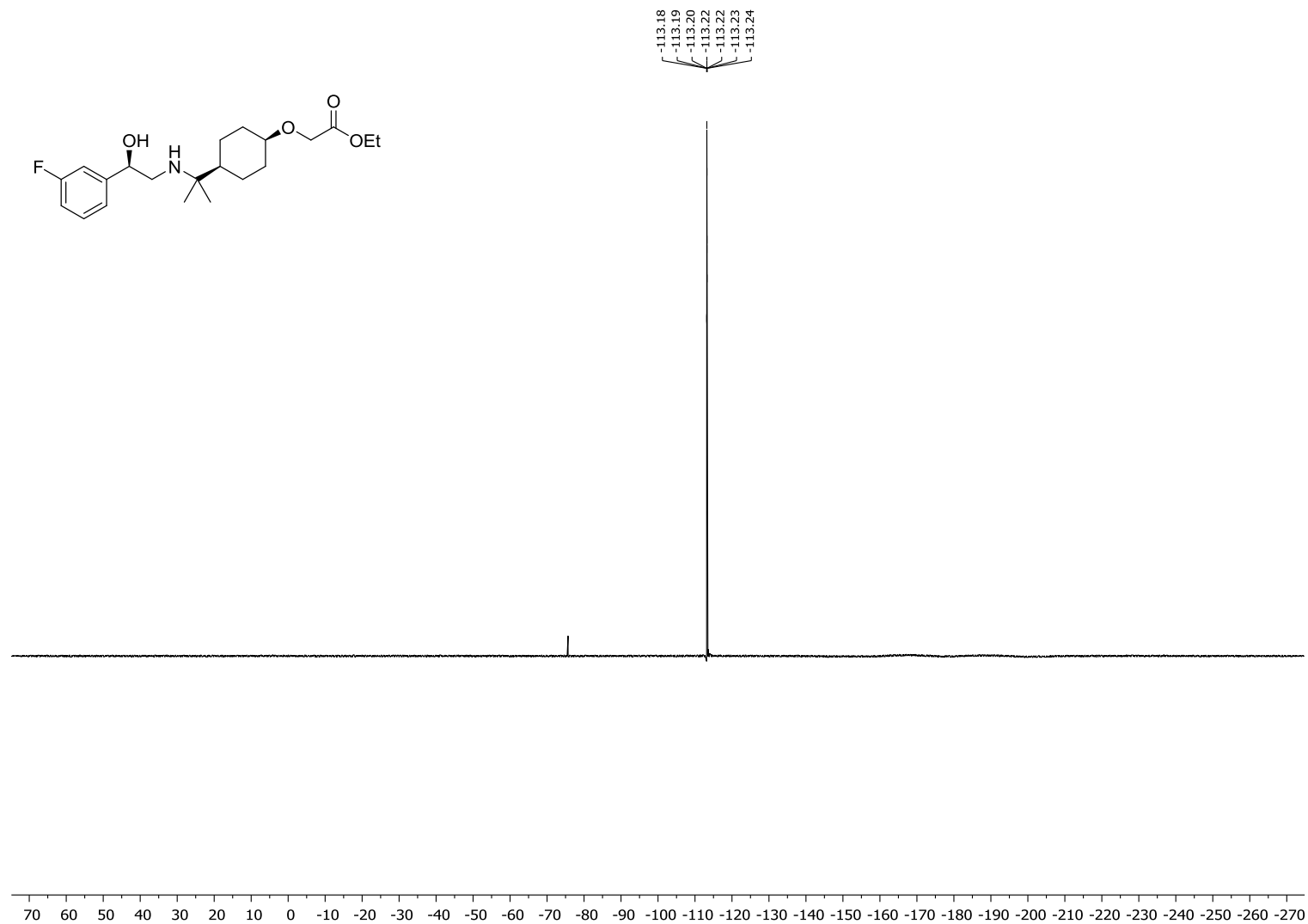
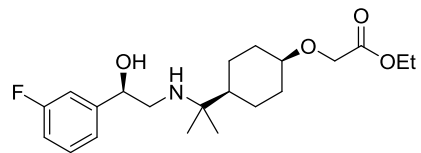
**Etil-2-(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi)acetāta (147b)  $^{19}\text{F}$ -KMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
spektrs**



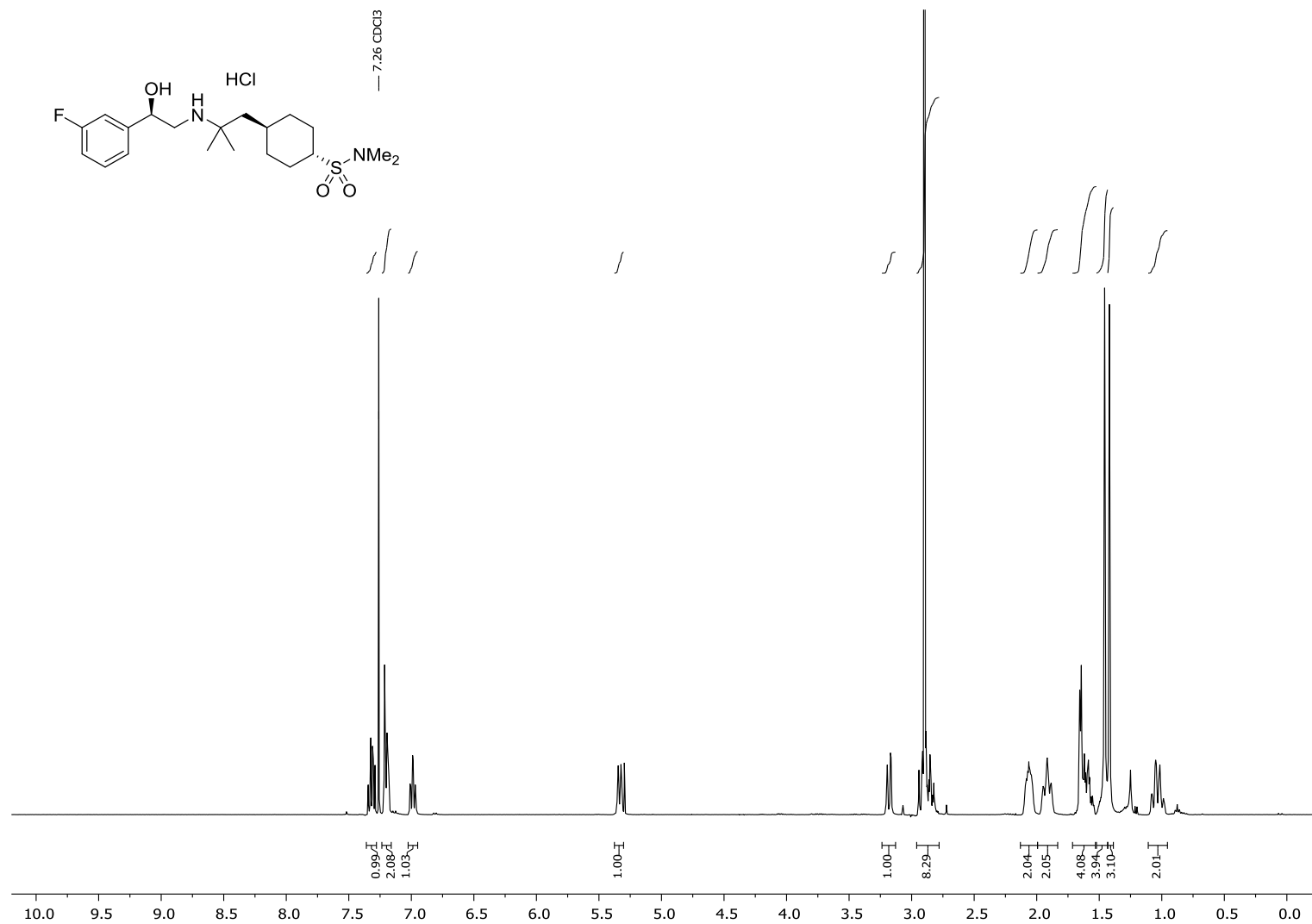
**Etil-2-(((1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi-1-acetāta (147c) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



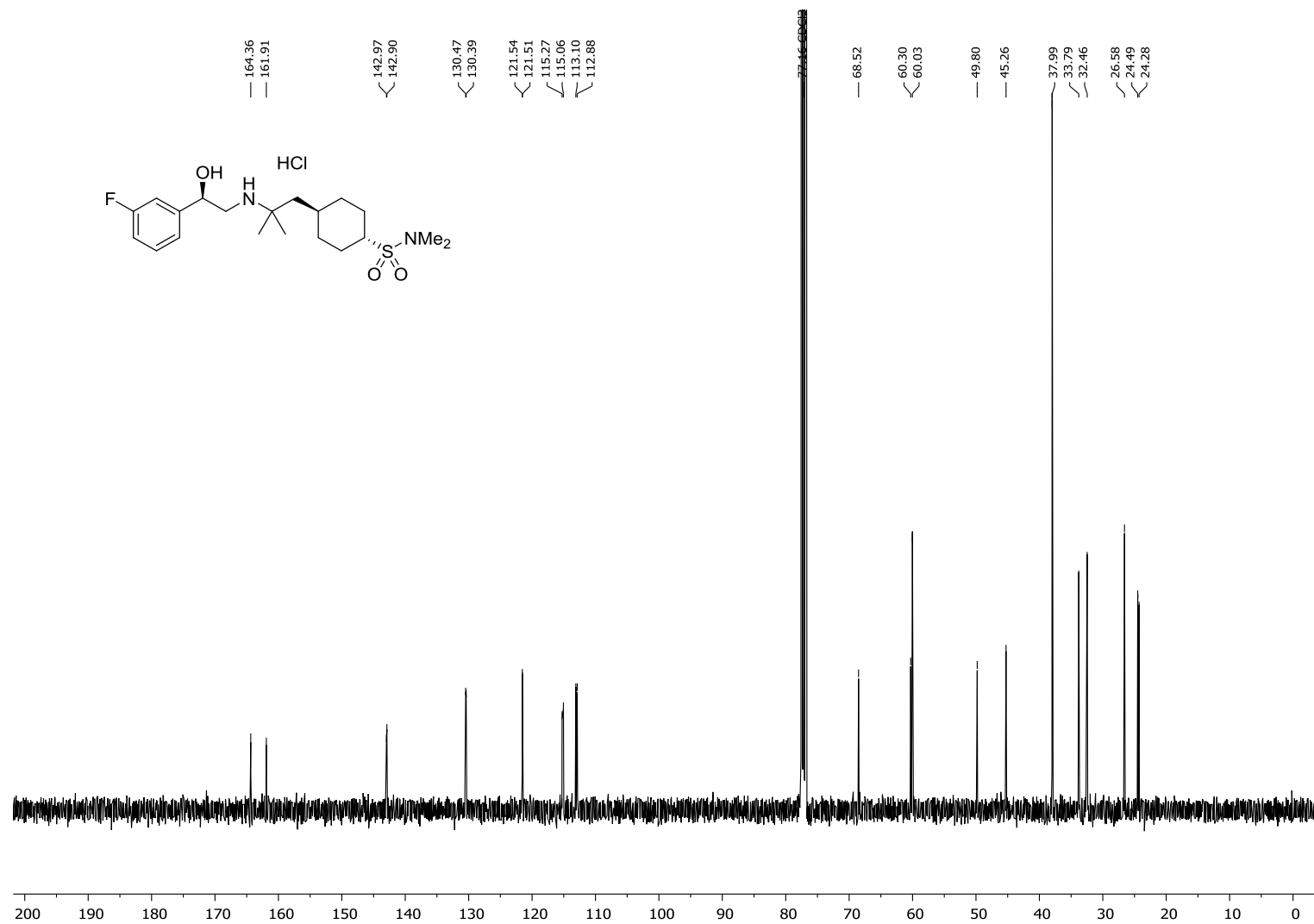
**Etil-2-(((1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi-1-acetāta (147c) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



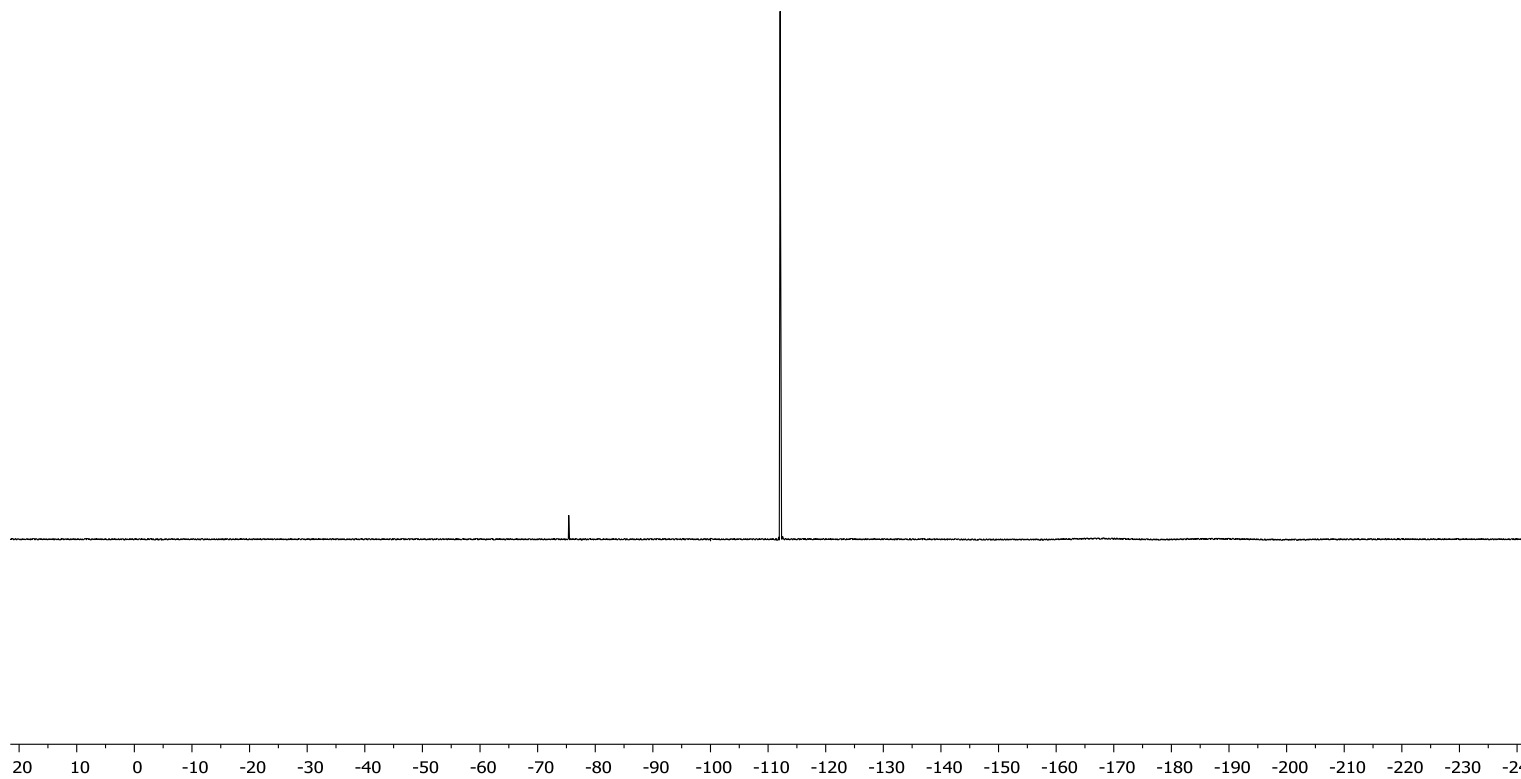
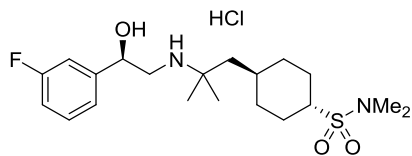
**Etil-2-(((1R,4R)-4-(2-(((R-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksil)oksi-1-acetāta (147c) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



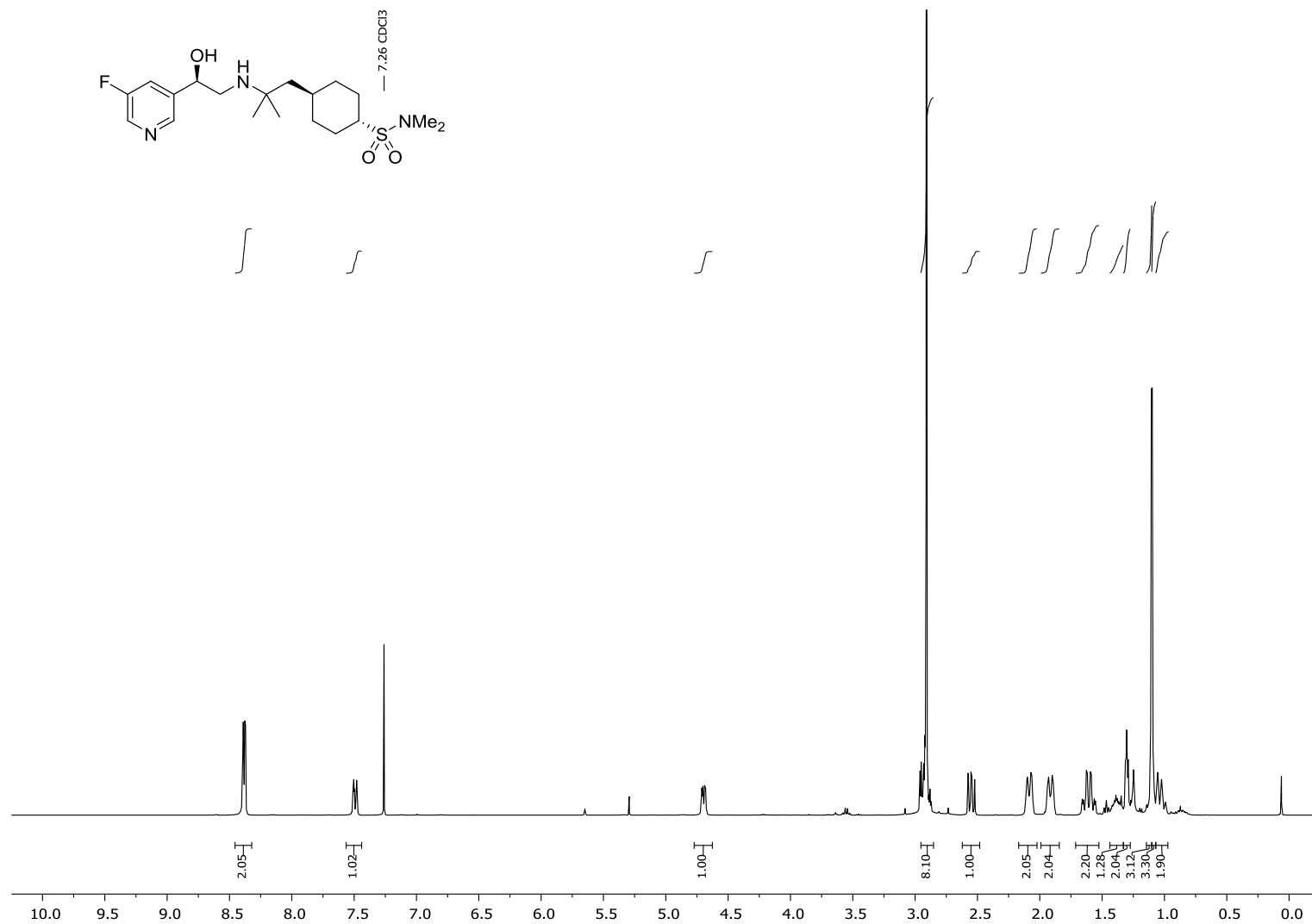
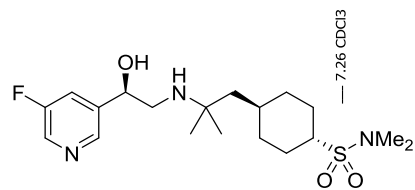
**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N,N-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (147a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



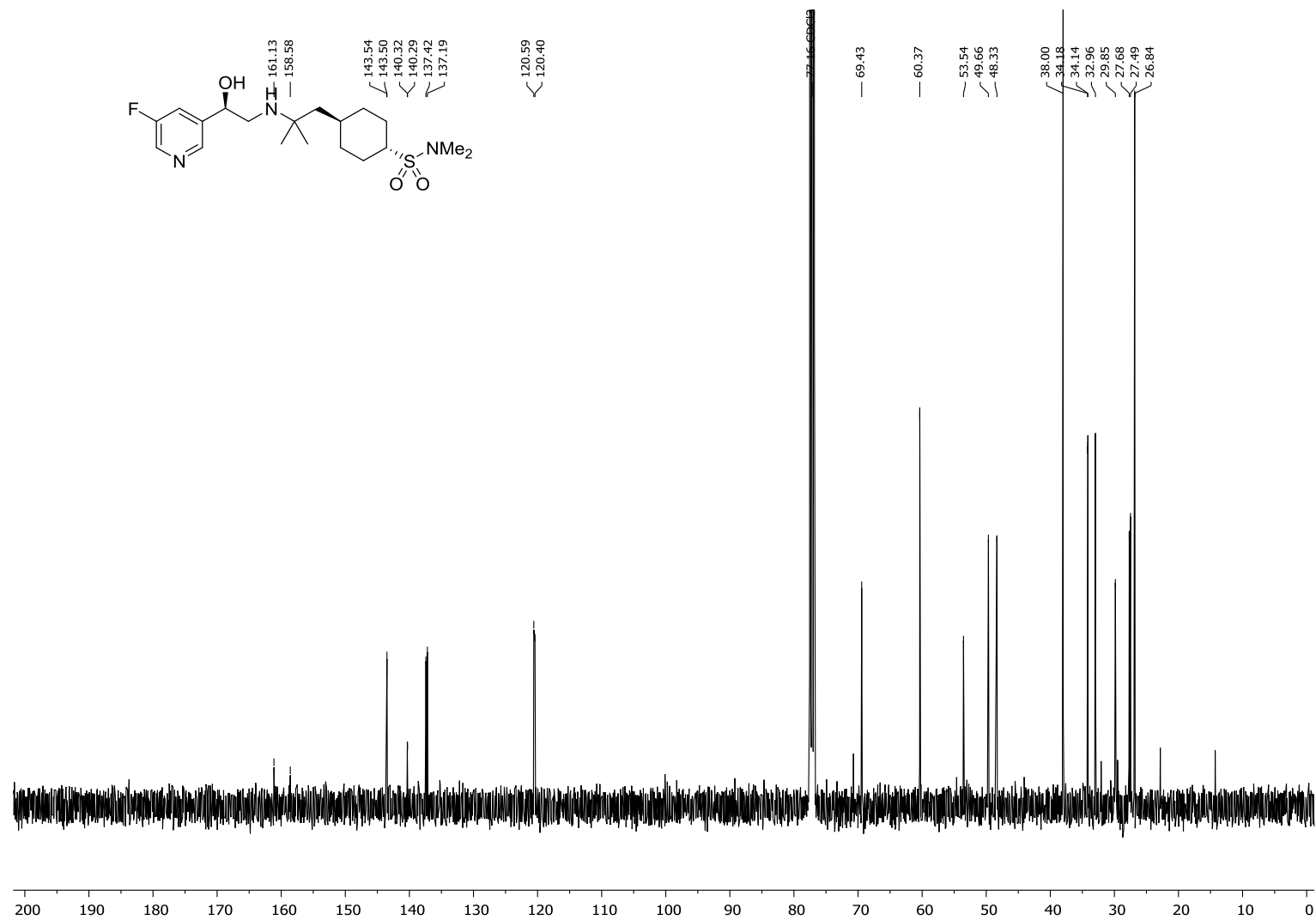
**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N,N-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (147a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



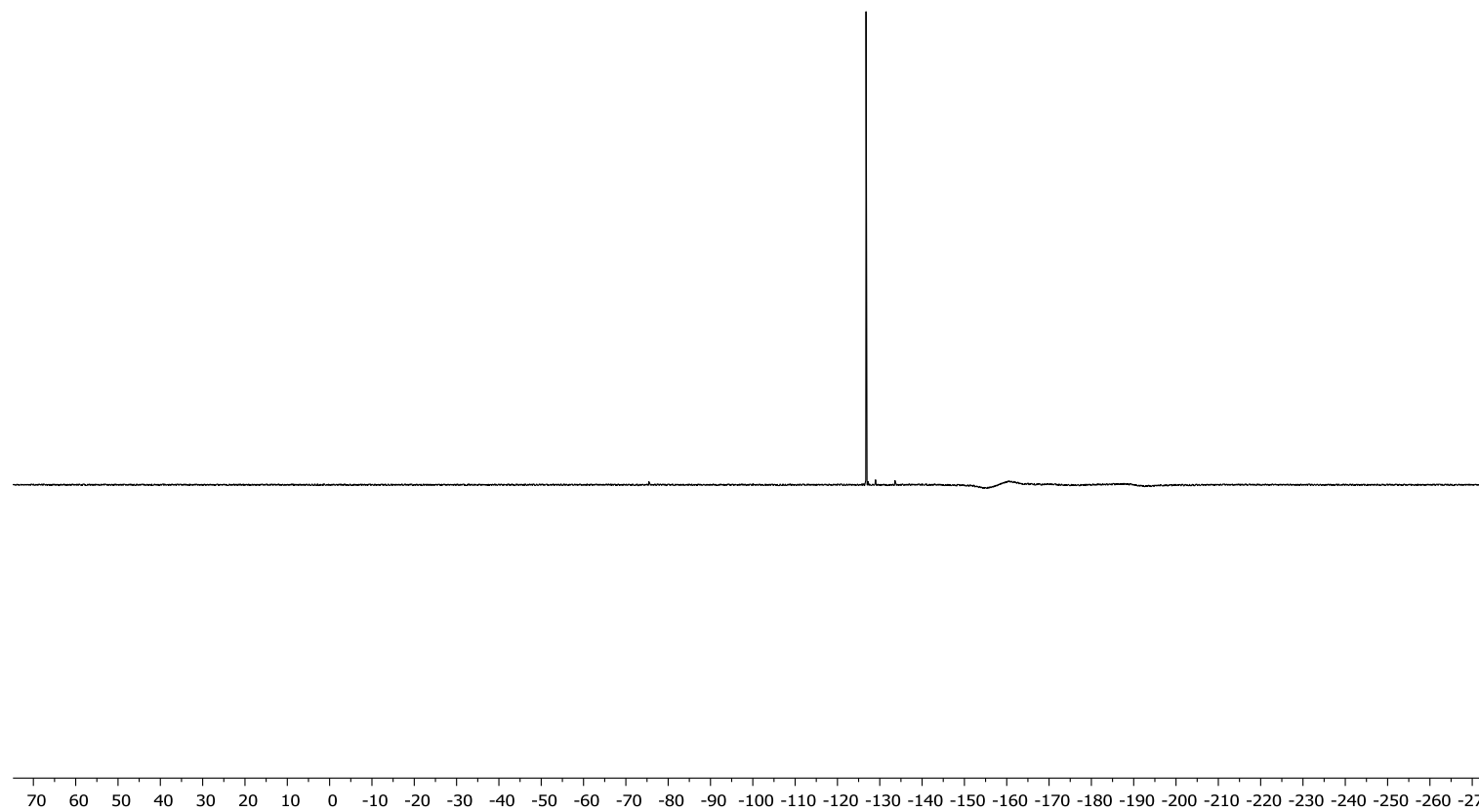
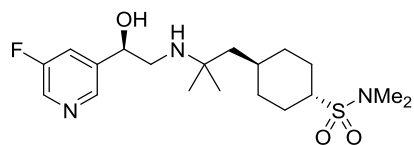
**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (147a)  $^{19}\text{F}$ -KMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs**



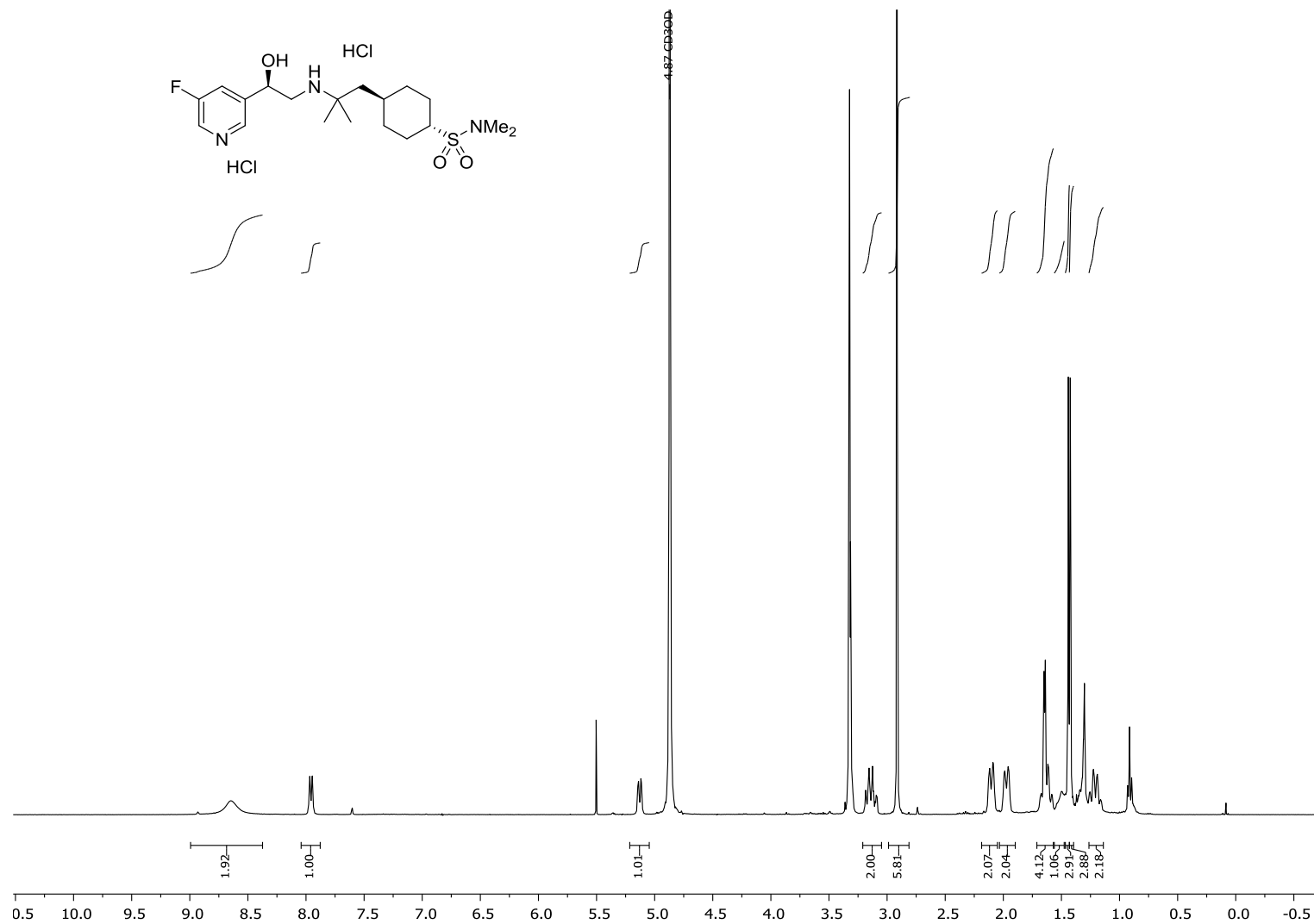
**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda (147b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



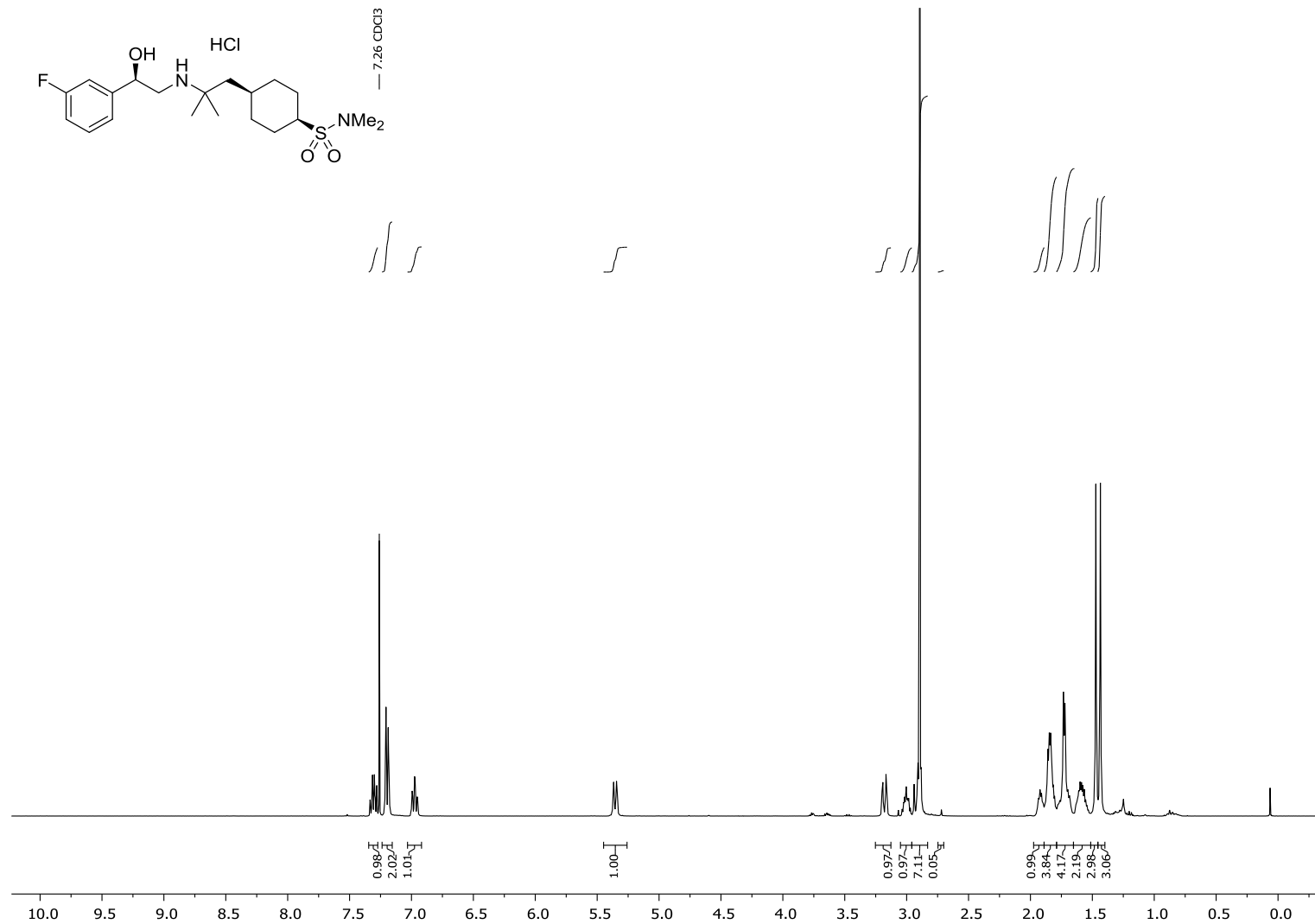
(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-2-methylpropyl)-*N,N*-dimethylcyclohexan-1-sulfonamide (147b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



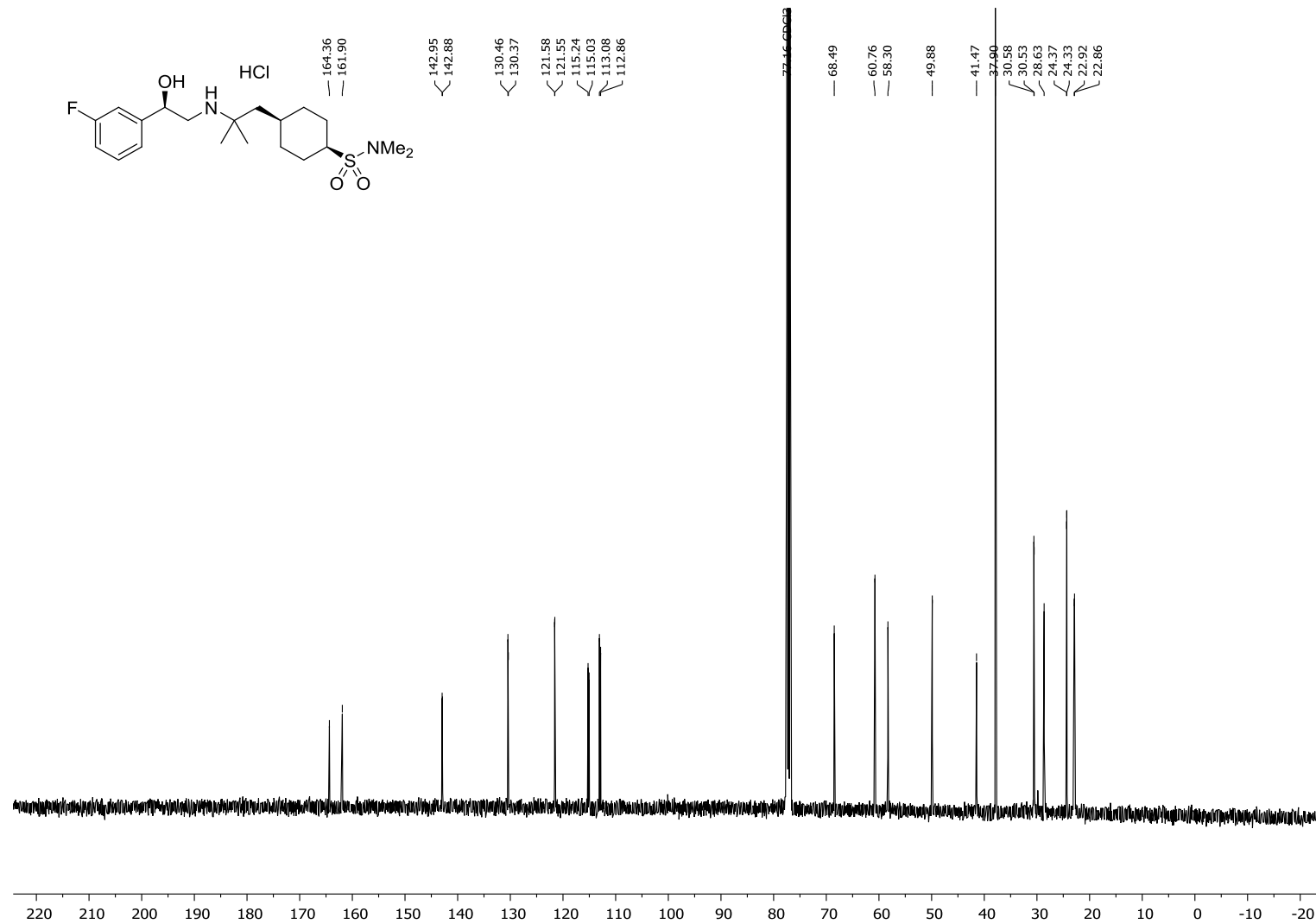
**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda (147b) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



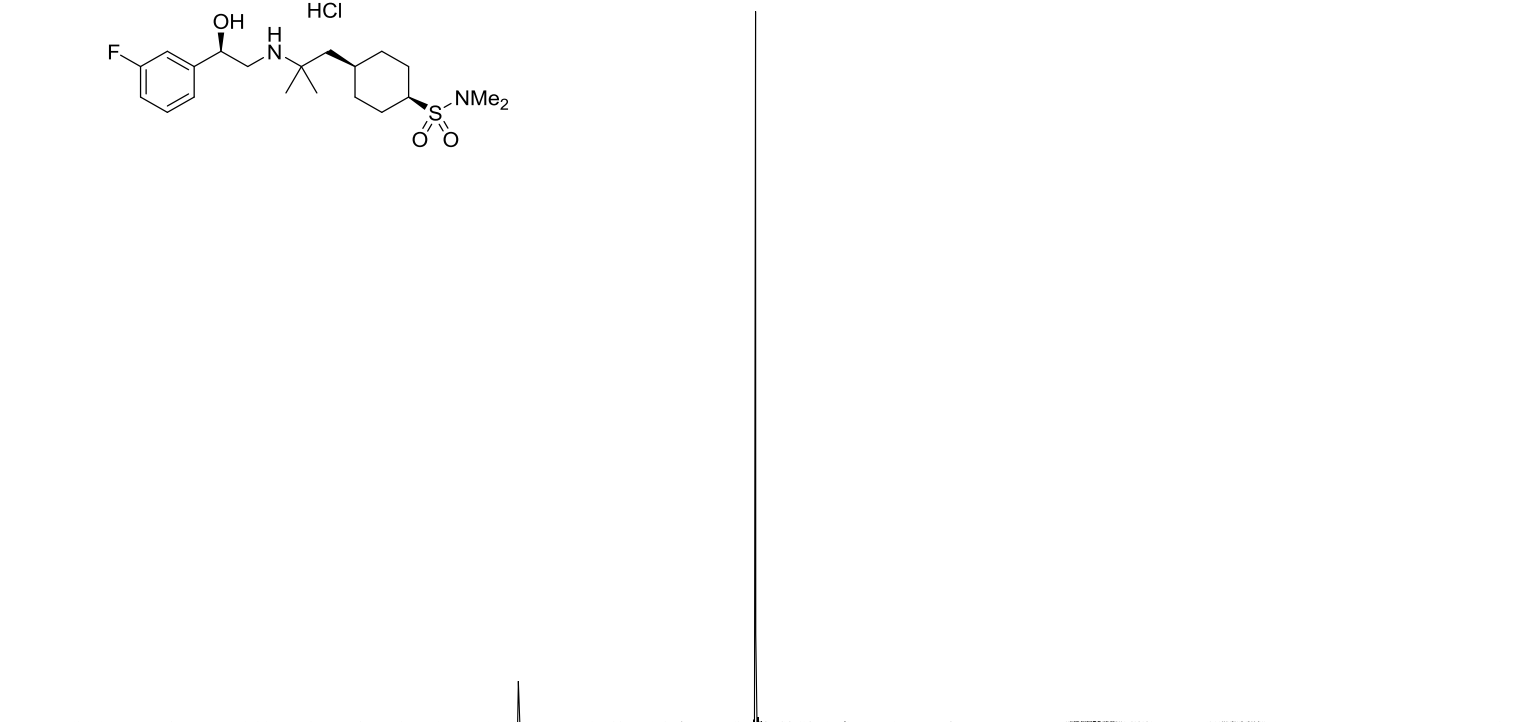
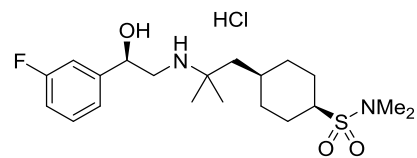
**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N,N-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (147b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs**



**(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N,N-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (147c) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



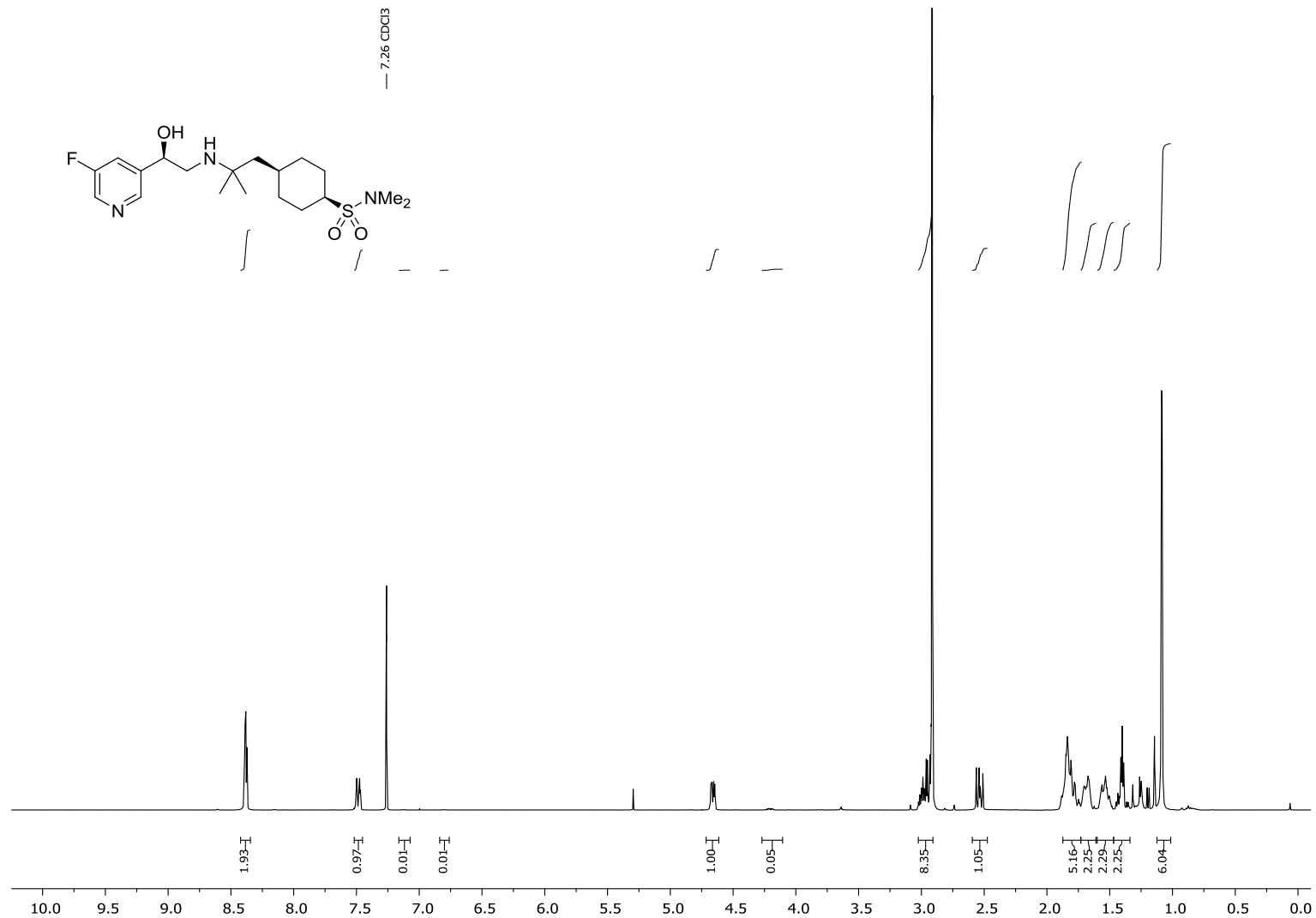
**(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (147c)  $^{19}\text{F}$ -KMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs**



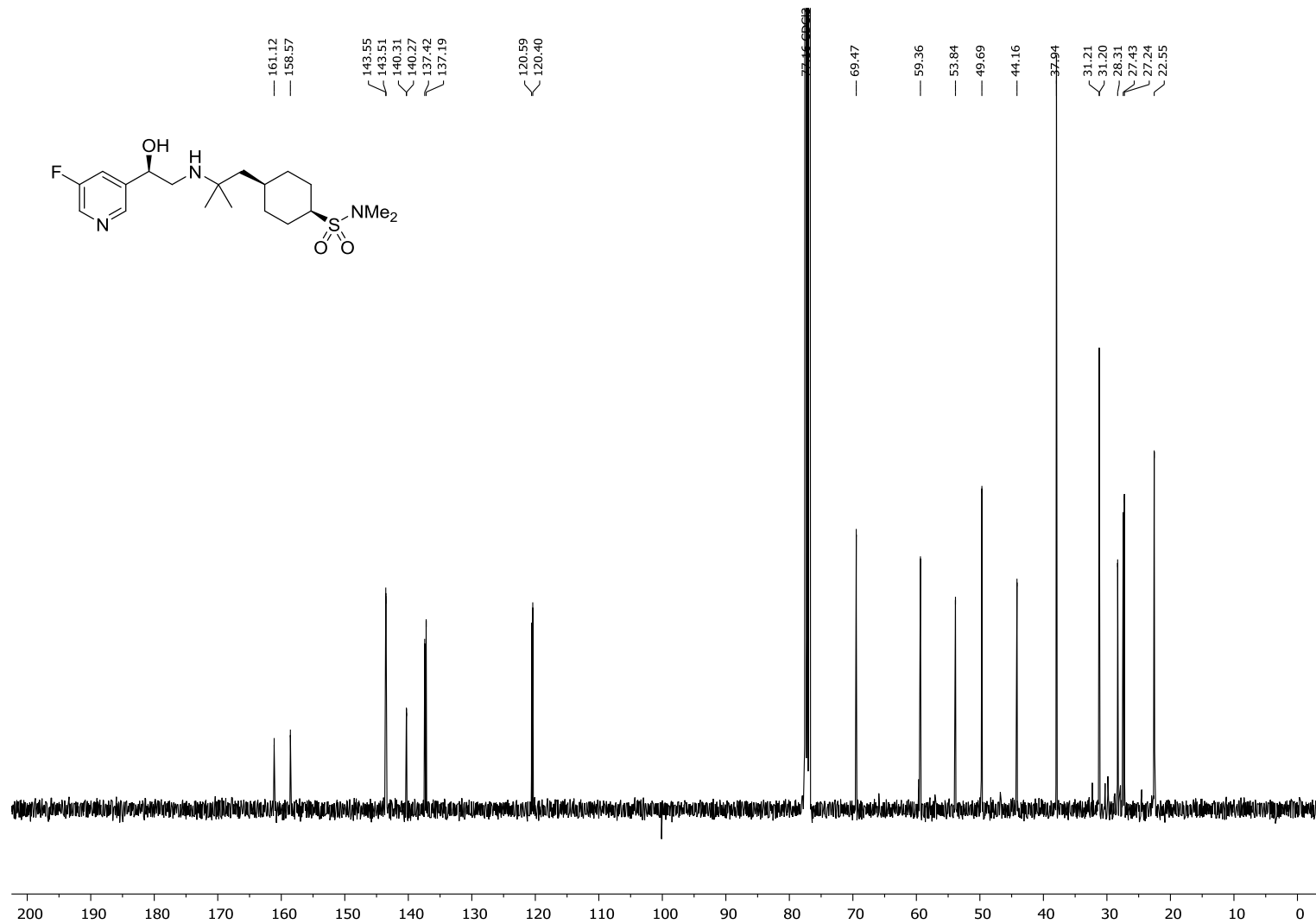
0 -10 -20 -30 -40 -50 -60 -70 -80 -90 -100 -110 -120 -130 -140 -150 -160 -170 -180 -190 -200 -210 -220 -230

**(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N,N-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrochlorīda (147c) <sup>13</sup>C-KMR**

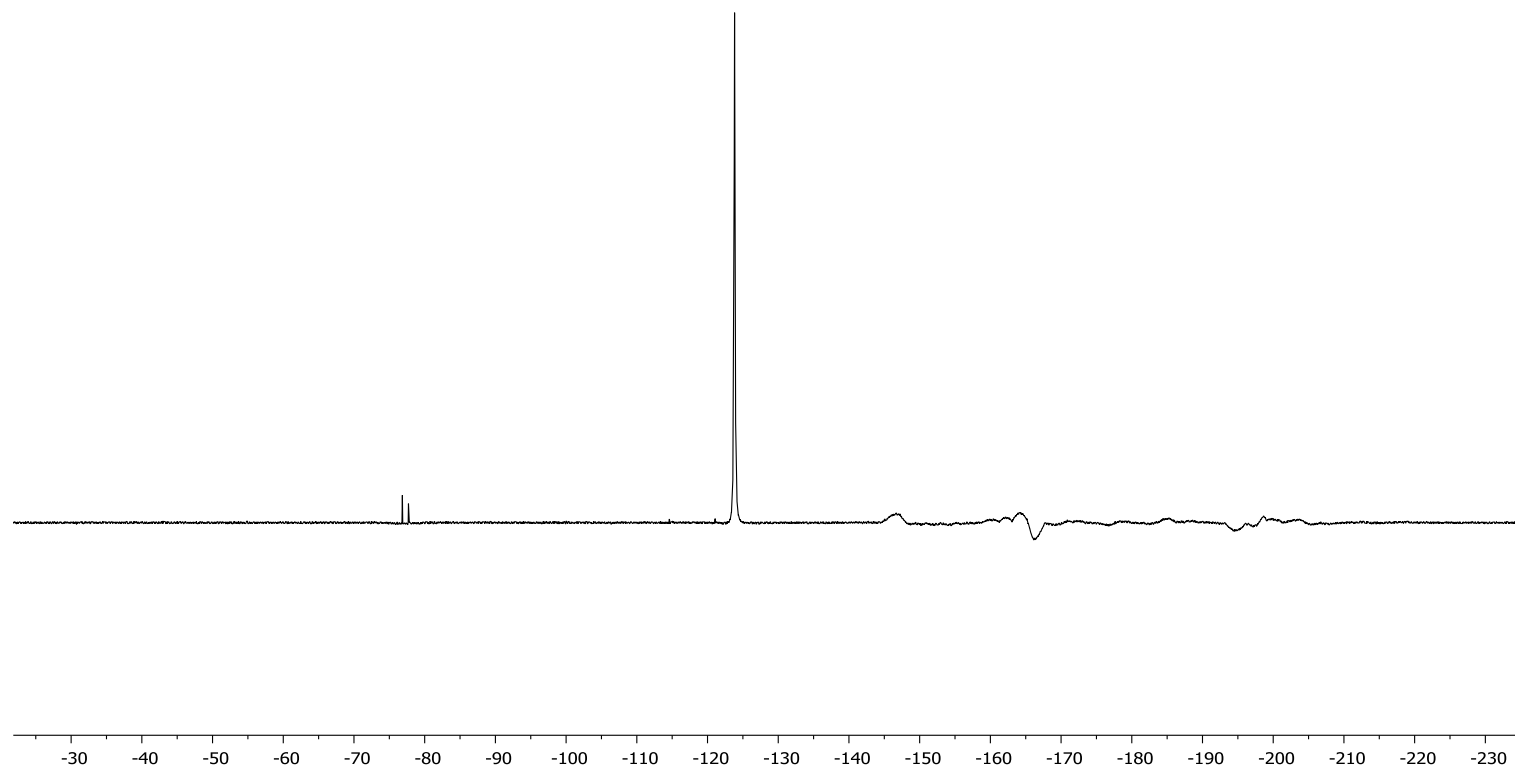
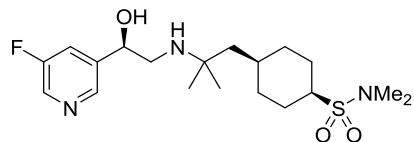
**(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



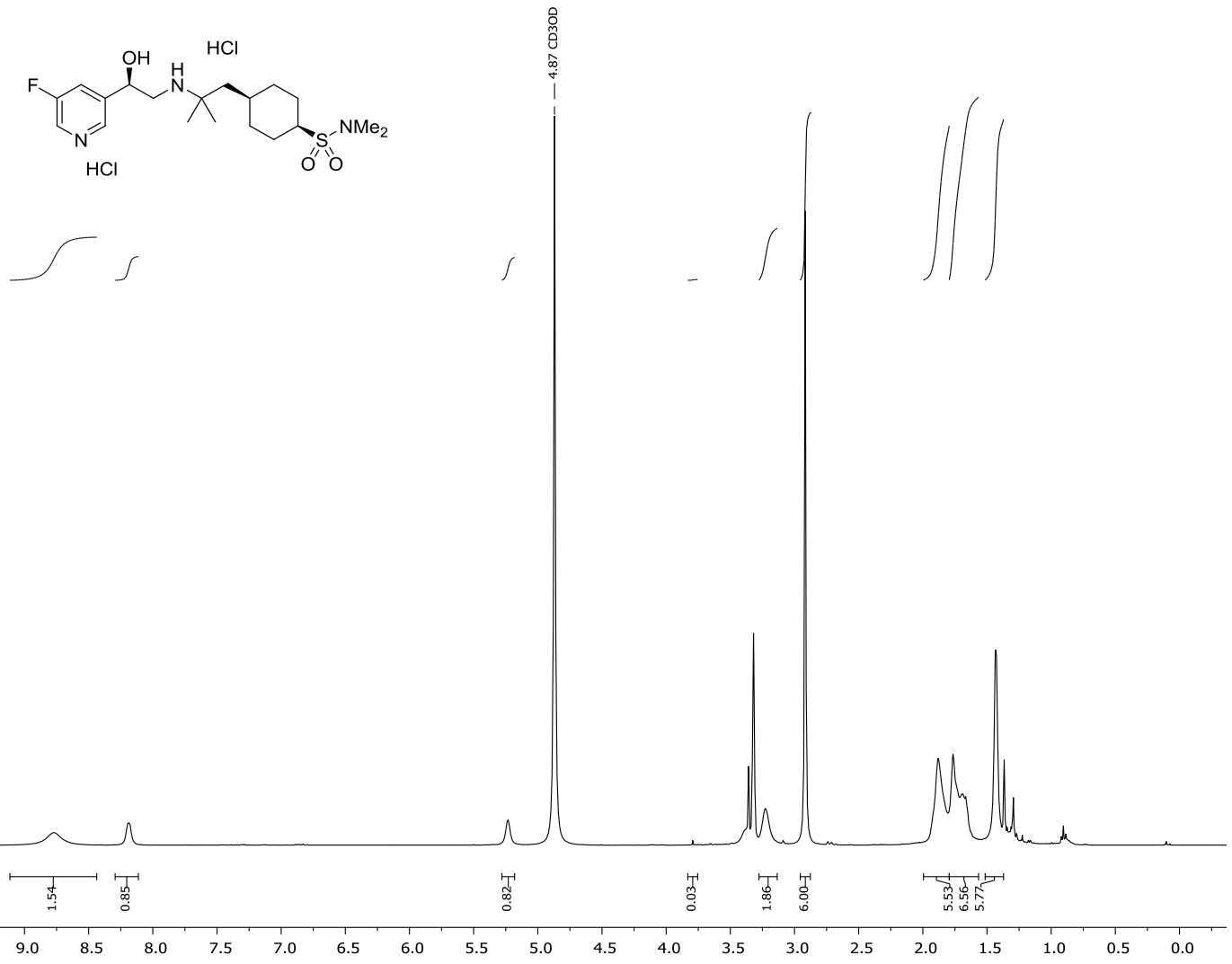
(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-2-methylpropyl)-N,N-dimethylcyclohexan-1-sulfonamīda (147d)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrs



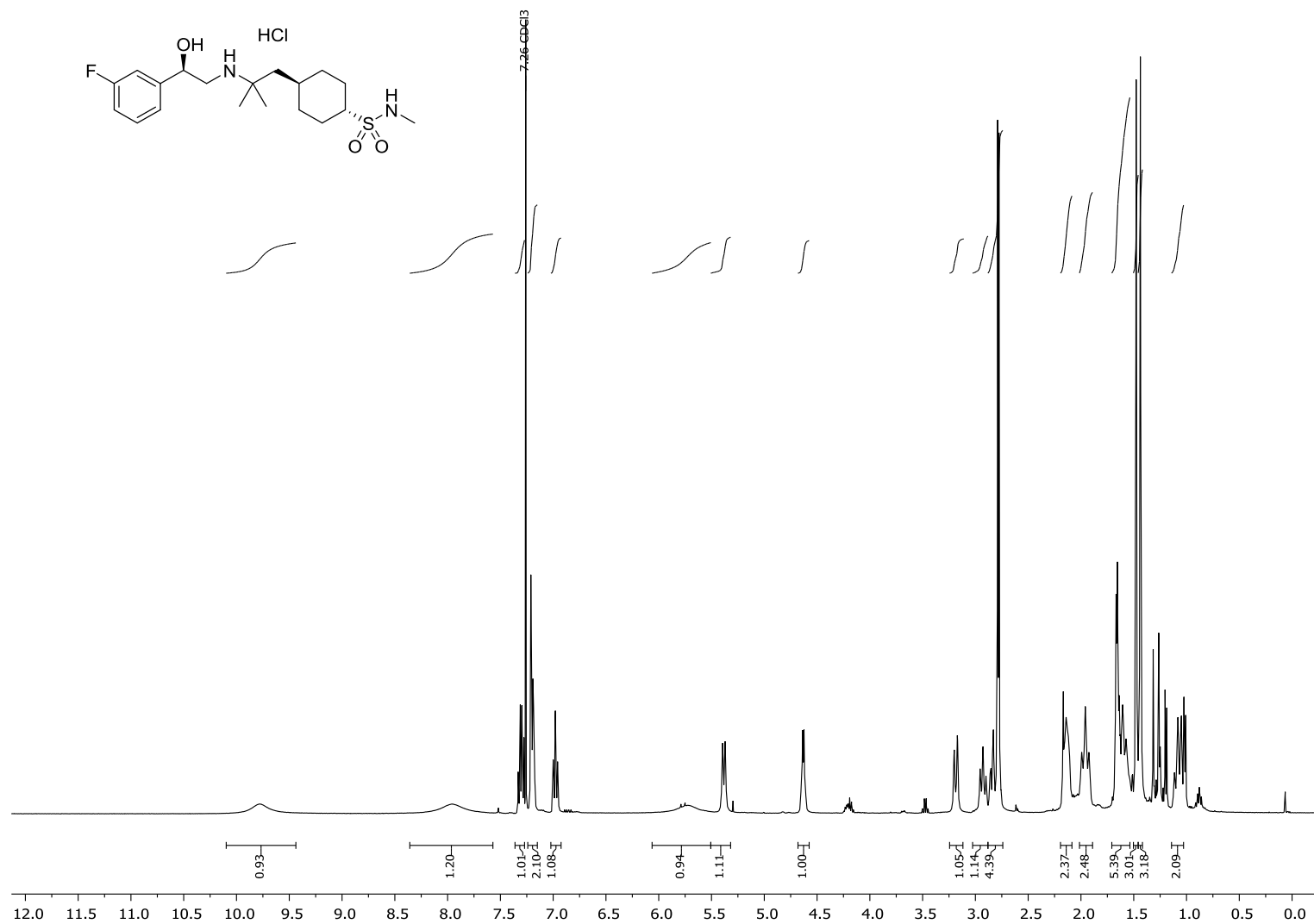
(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda (147d) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs



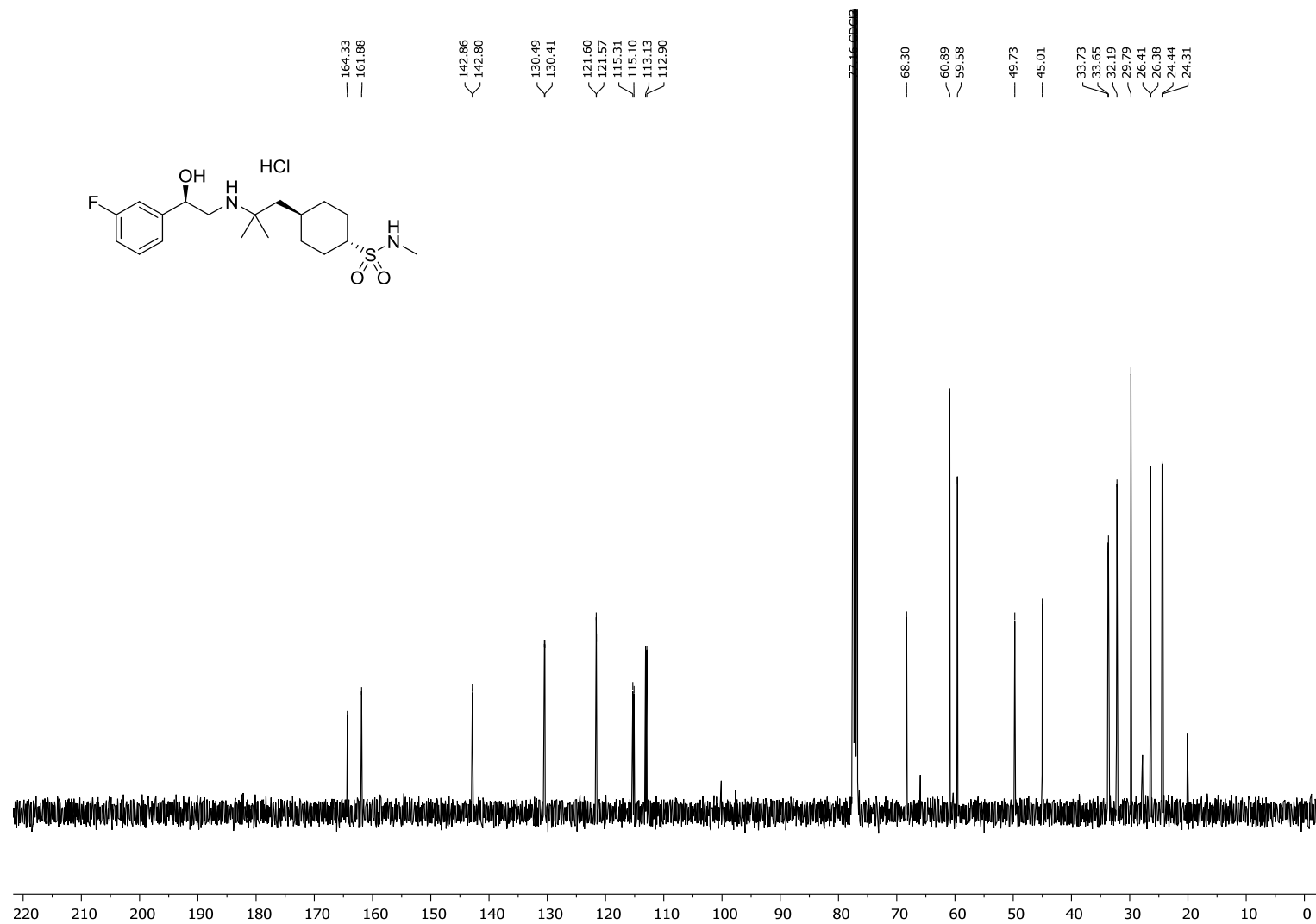
**(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N,N*-dimetilcikloheksān-1-sulfonamīda (147d) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



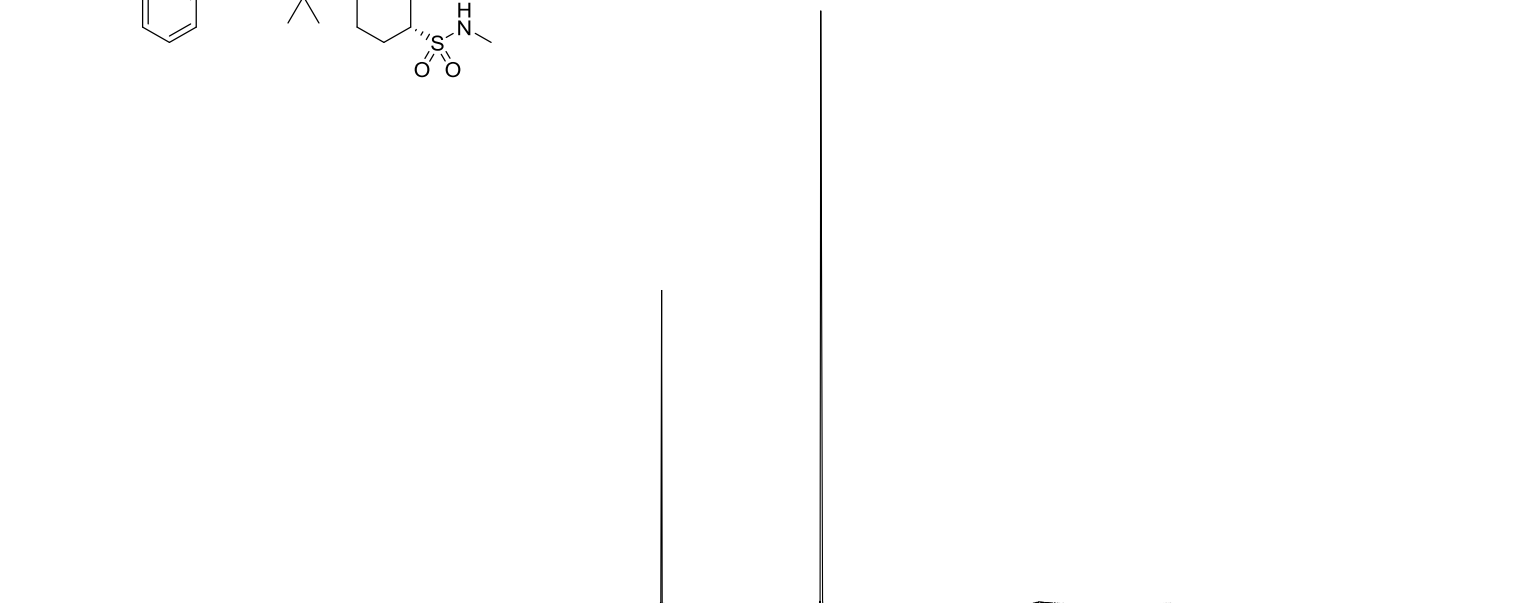
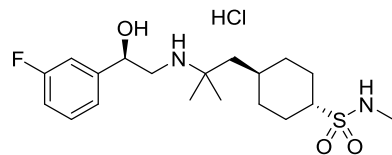
**(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-2-methylpropyl)-*N,N*-dimethylcyclohexan-1-sulfonamide hydrochloride (147d) <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs**



**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N-metilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (148a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



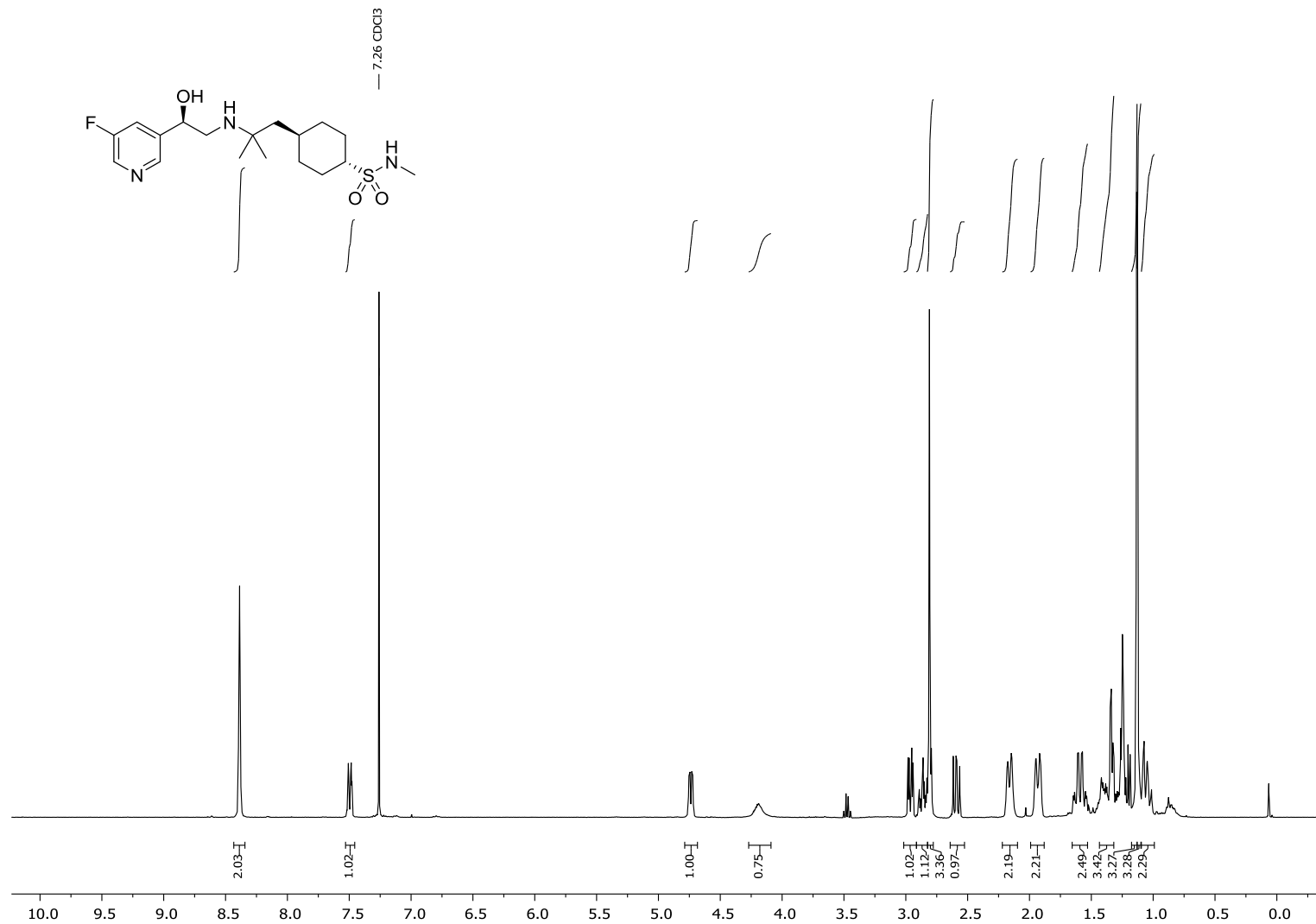
**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N-metilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (148a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



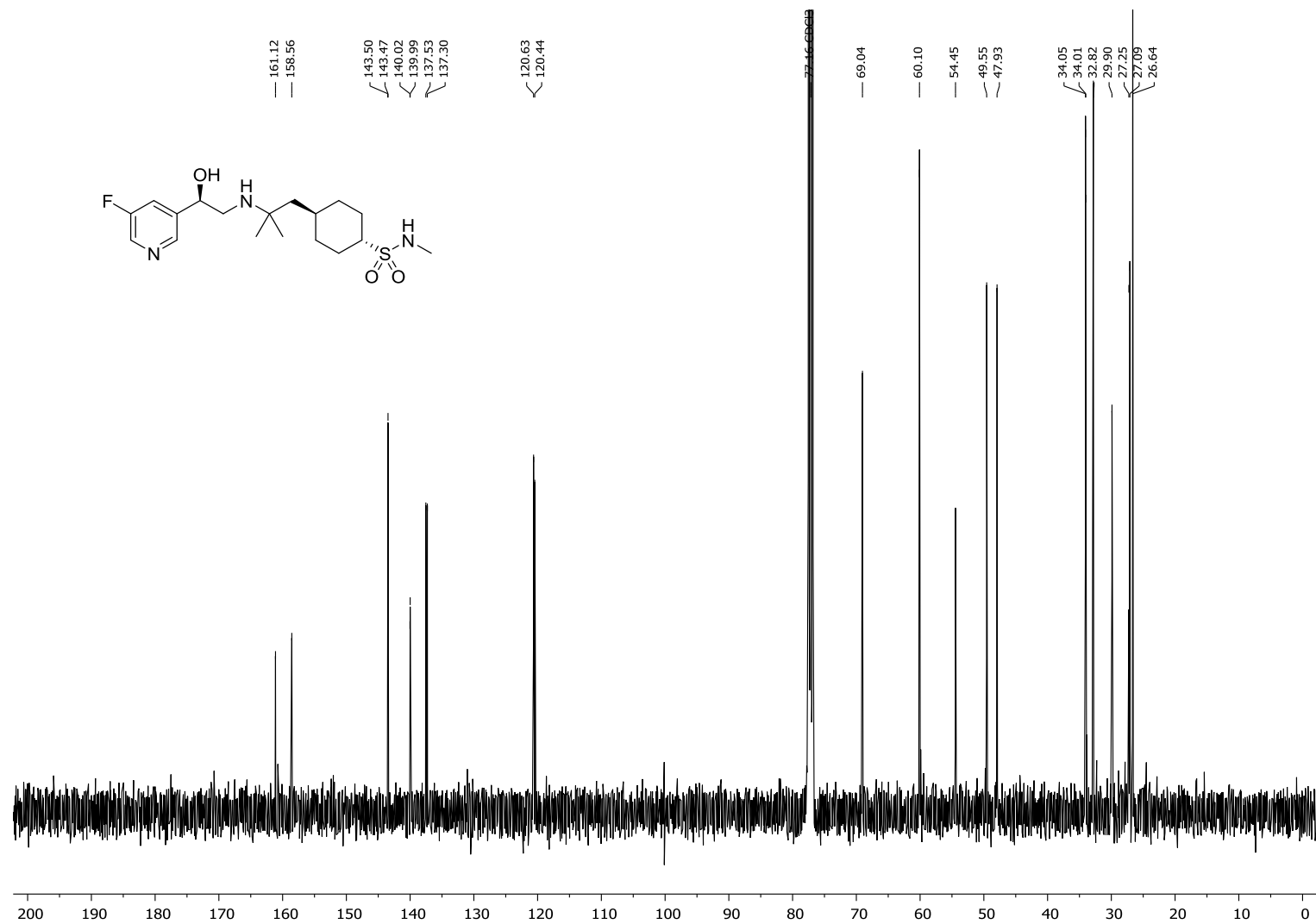
70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20 -30 -40 -50 -60 -70 -80 -90 -100 -110 -120 -130 -140 -150 -160 -170 -180 -190 -200 -210 -220 -230 -240 -250 -260 -270

**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (148a) <sup>19</sup>F-KMR (376**

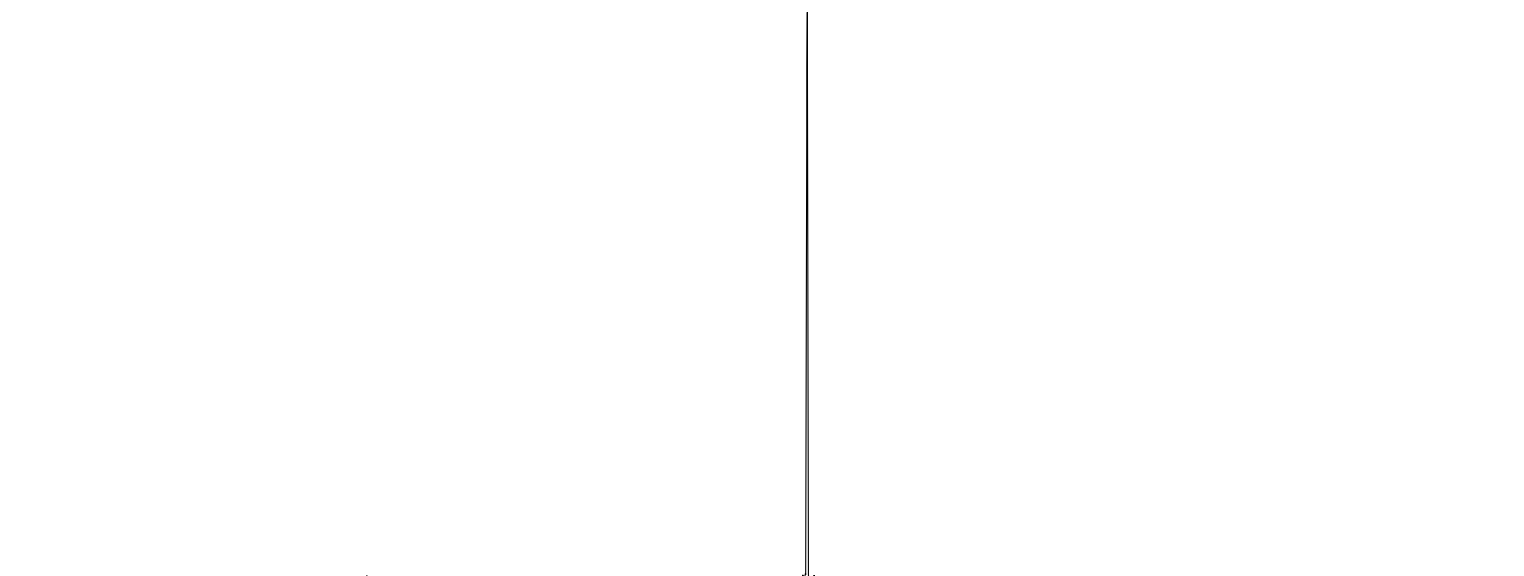
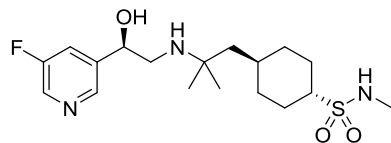
**MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N-metilcikloheksān-1-sulfonamīda (148b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**

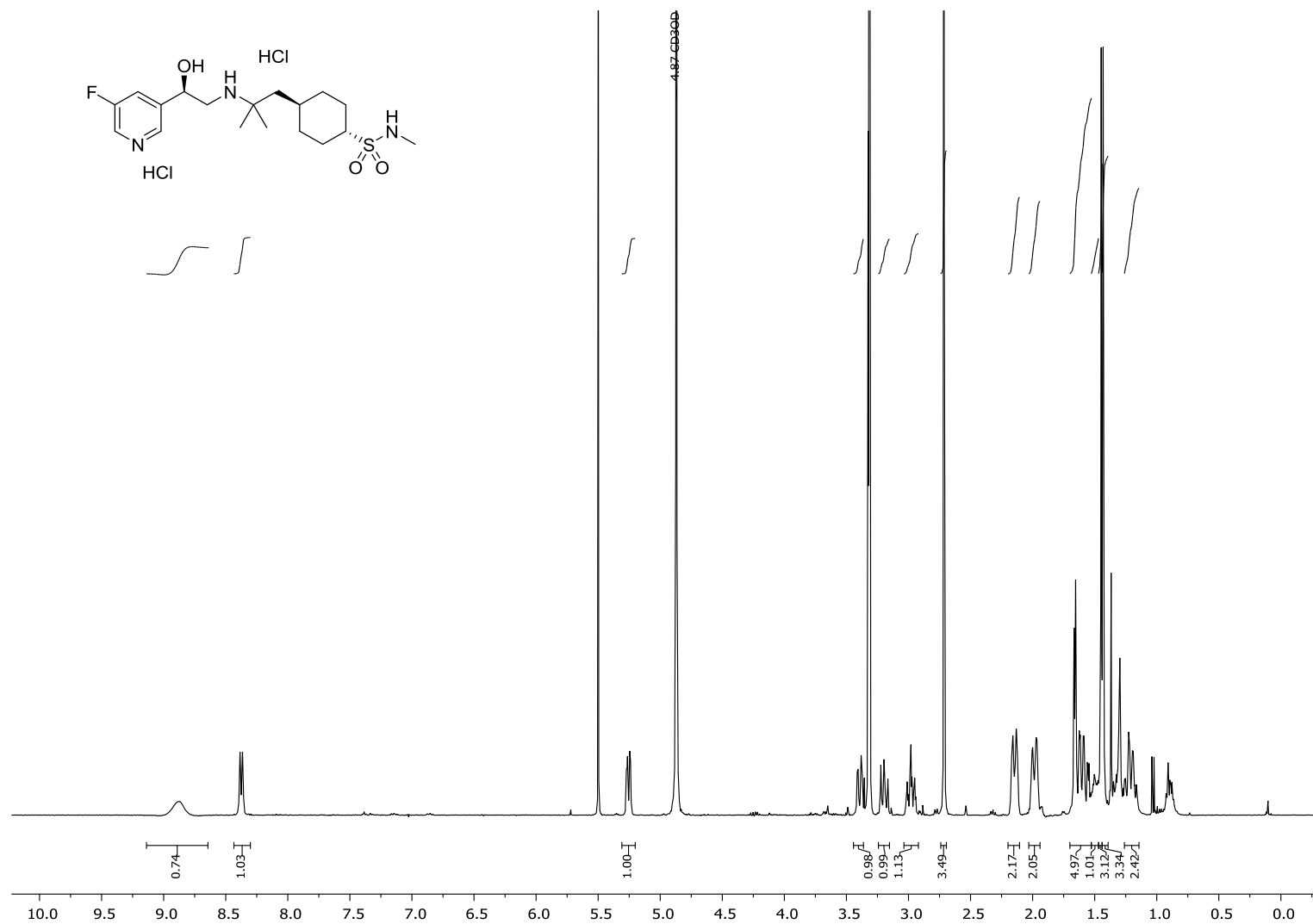


(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-2-methylpropyl)-N-methylcyclohexan-1-sulfonamide (148b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs

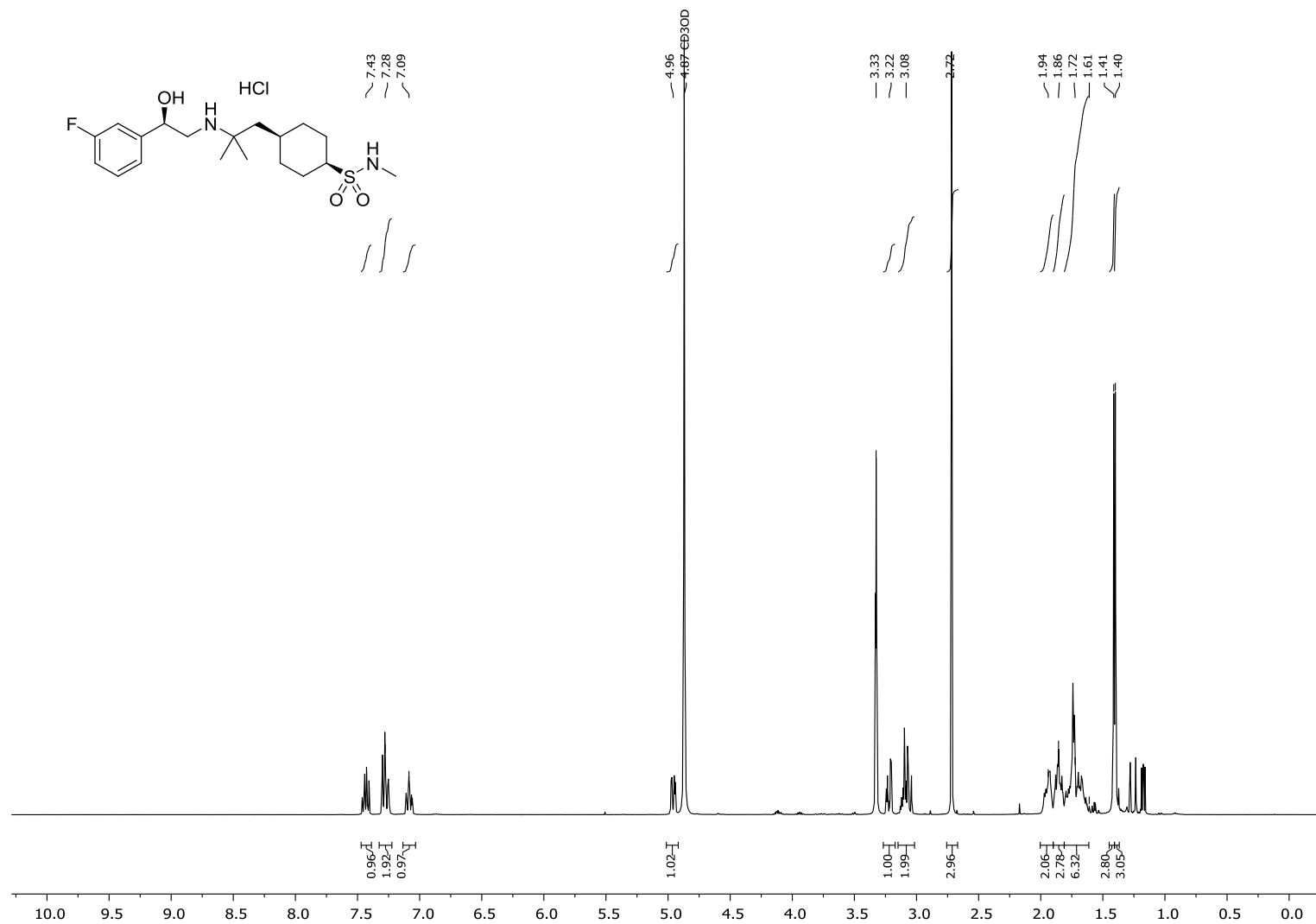


-80 -85 -90 -95 -100 -105 -110 -115 -120 -125 -130 -135 -140 -145 -150 -155 -160 -165 -170

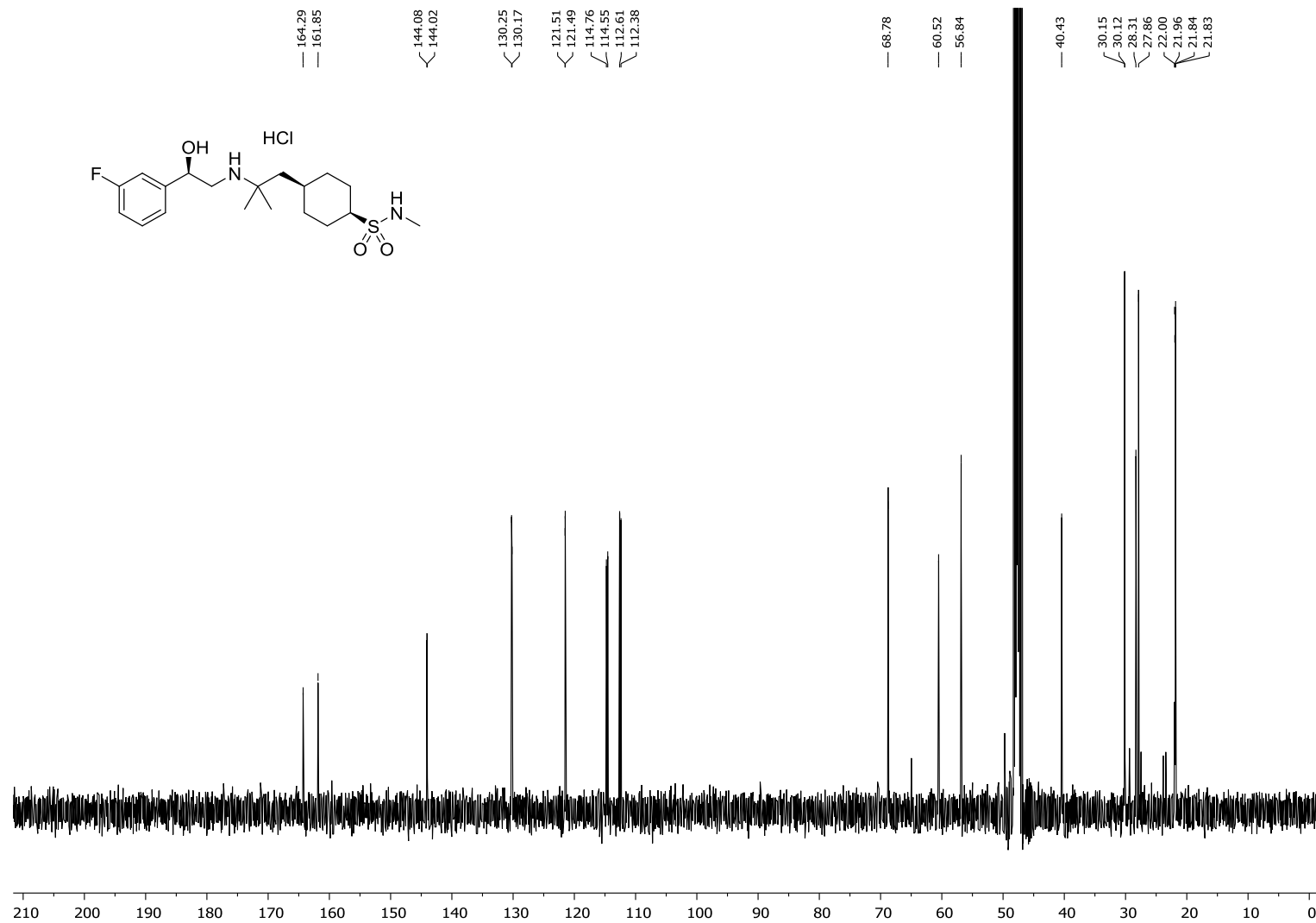
**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīda (148b) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrs**



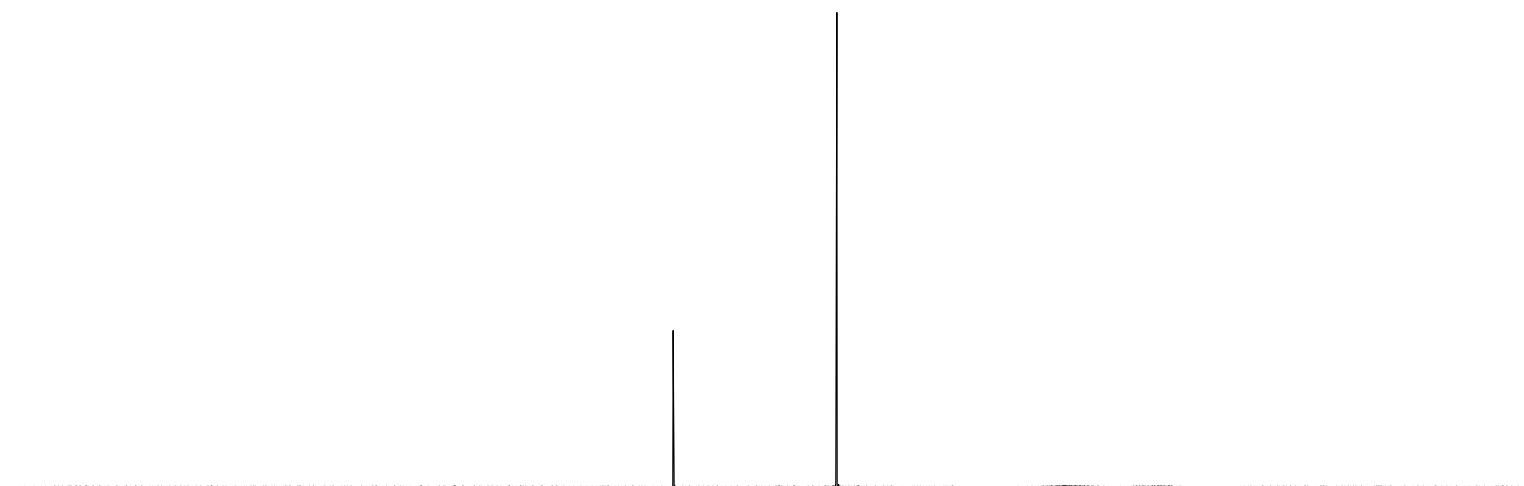
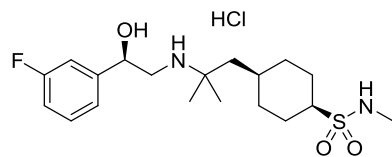
**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-2-methylpropyl)-N-methylcyclohexan-1-sulfonamide hydrochloride (148b) <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs**



**(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (148c) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs**



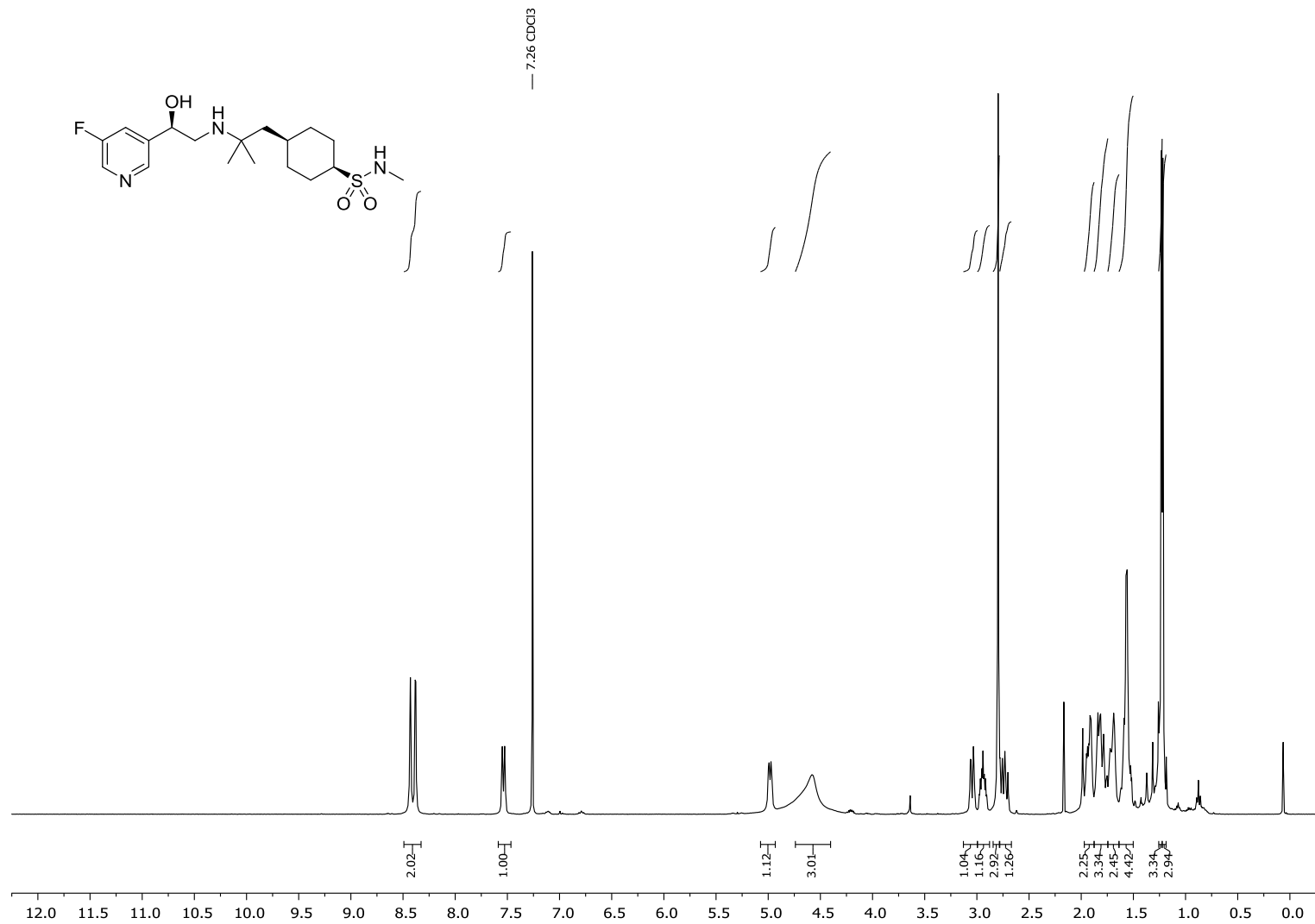
**(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (148c) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs**



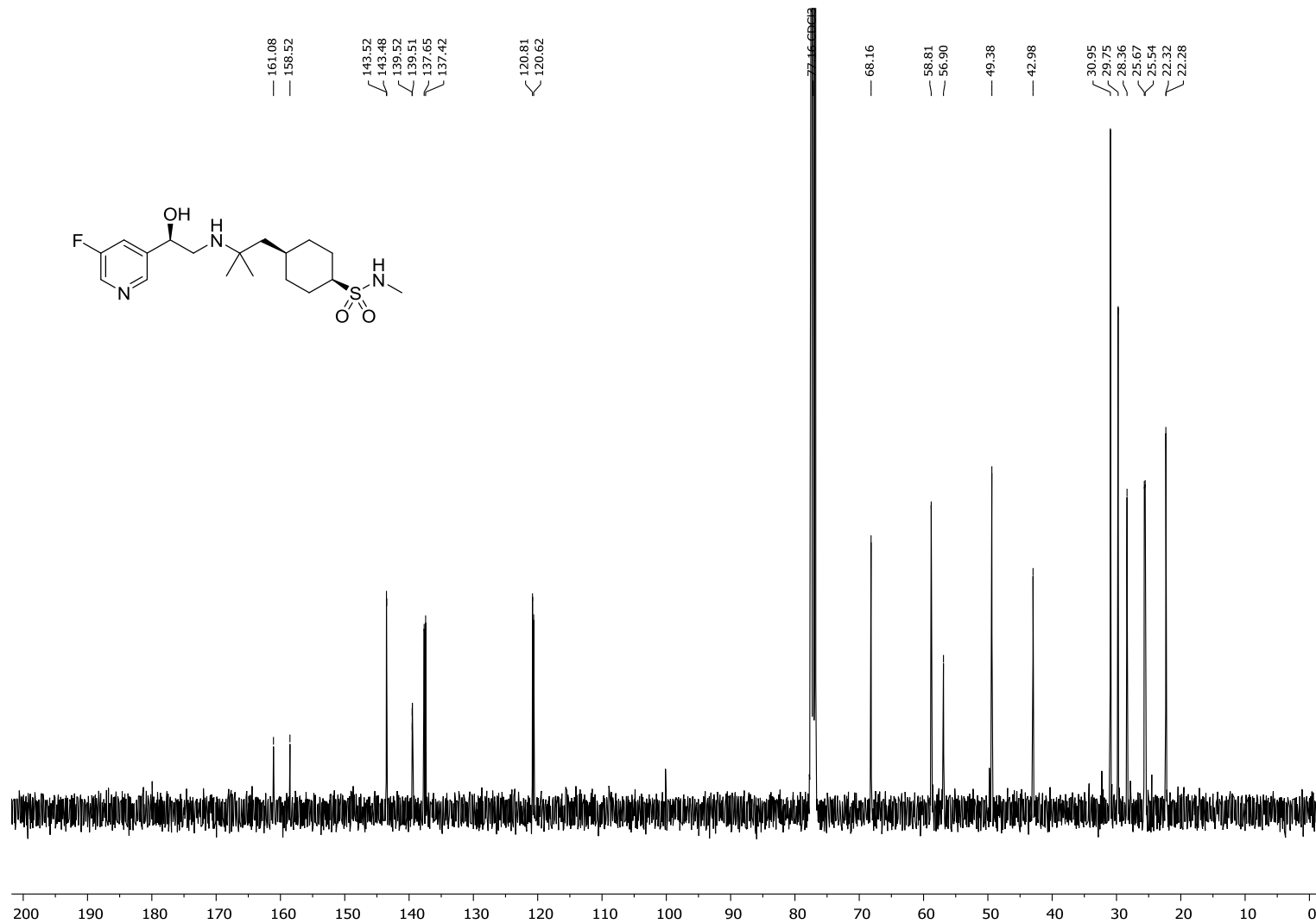
70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20 -30 -40 -50 -60 -70 -80 -90 -100 -110 -120 -130 -140 -150 -160 -170 -180 -190 -200 -210 -220 -230 -240 -250 -260 -270

**(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (148c)  $^{19}\text{F}$ -KMR (376**

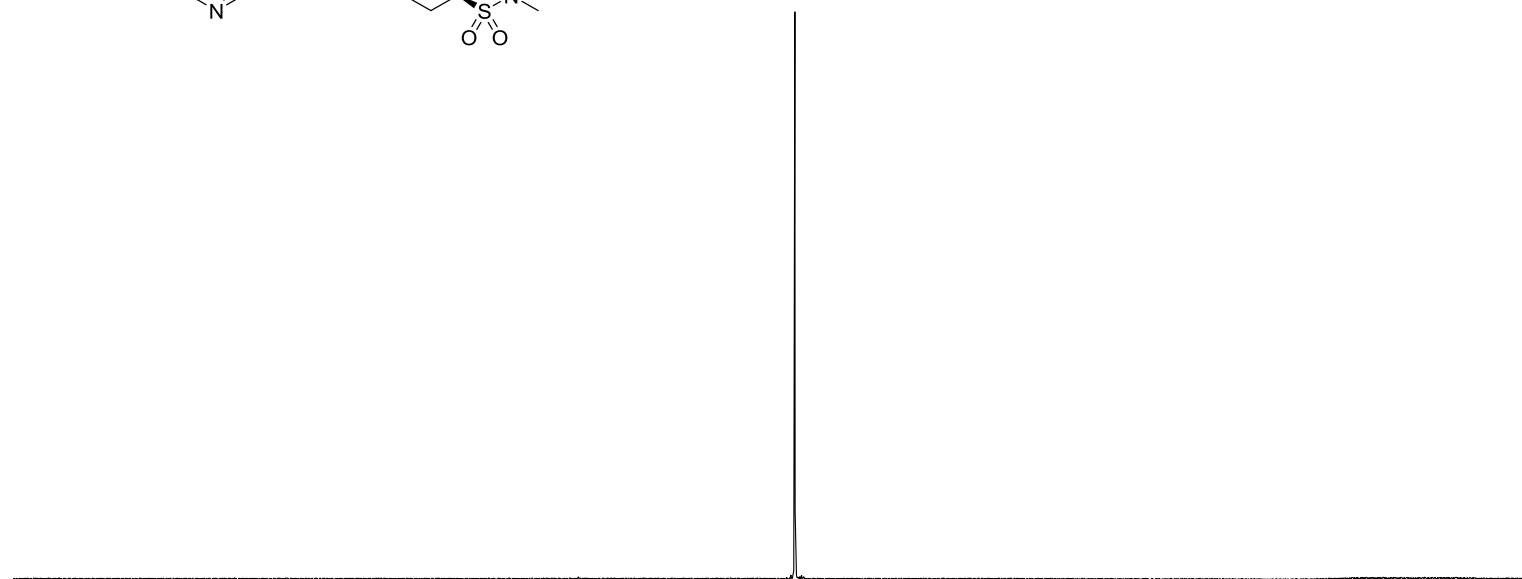
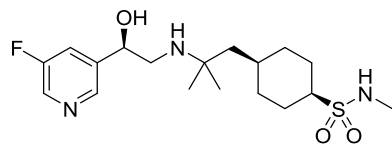
**MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) spektrs**



**(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(5-fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-N-metilcikloheksān-1-sulfonamīda (148d) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs**

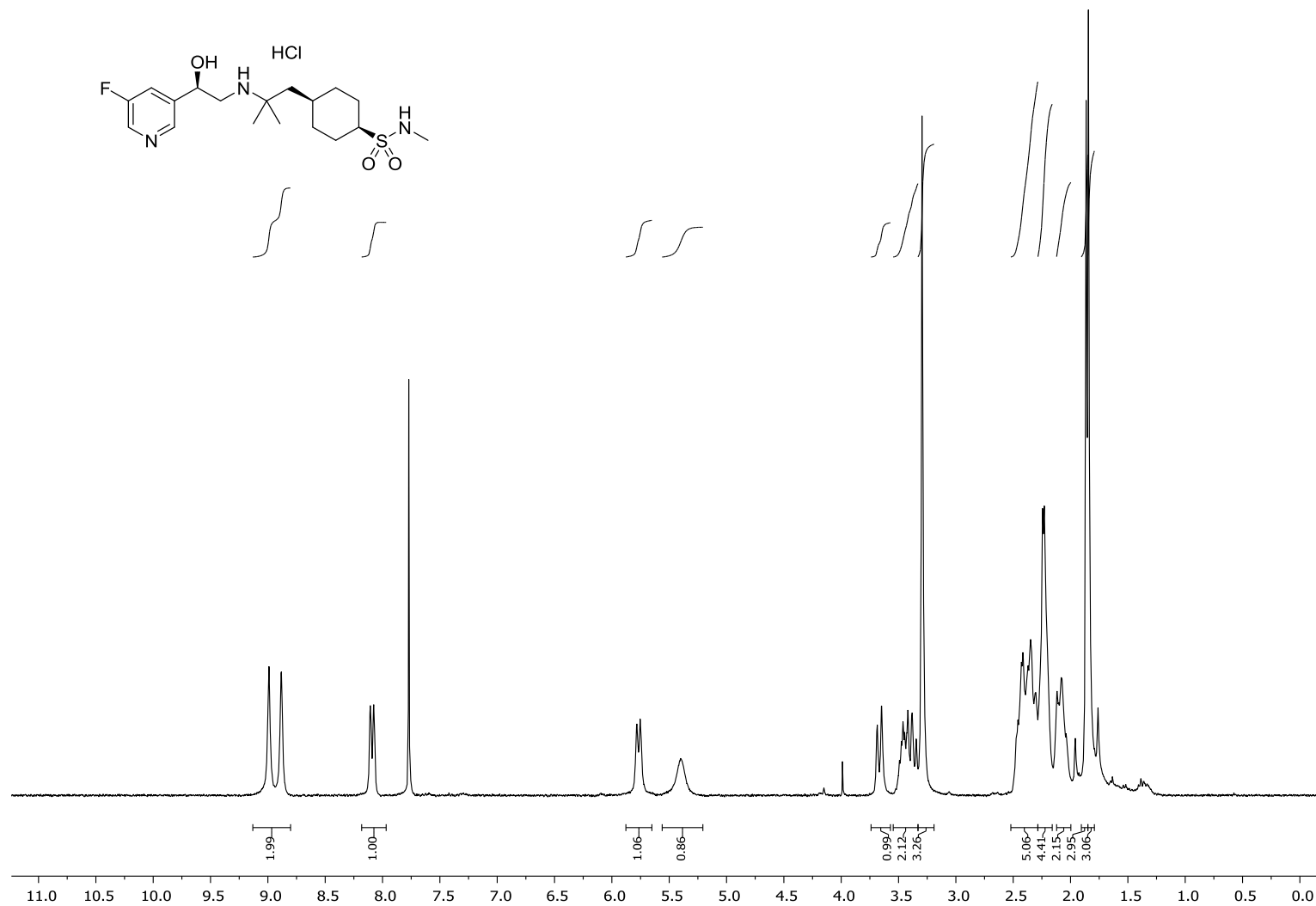
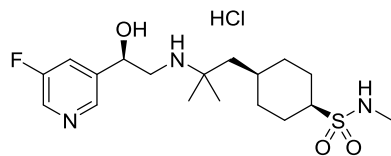


(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-2-methylpropyl)-*N*-methylcyclohexan-1-sulfonamide (148d) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs

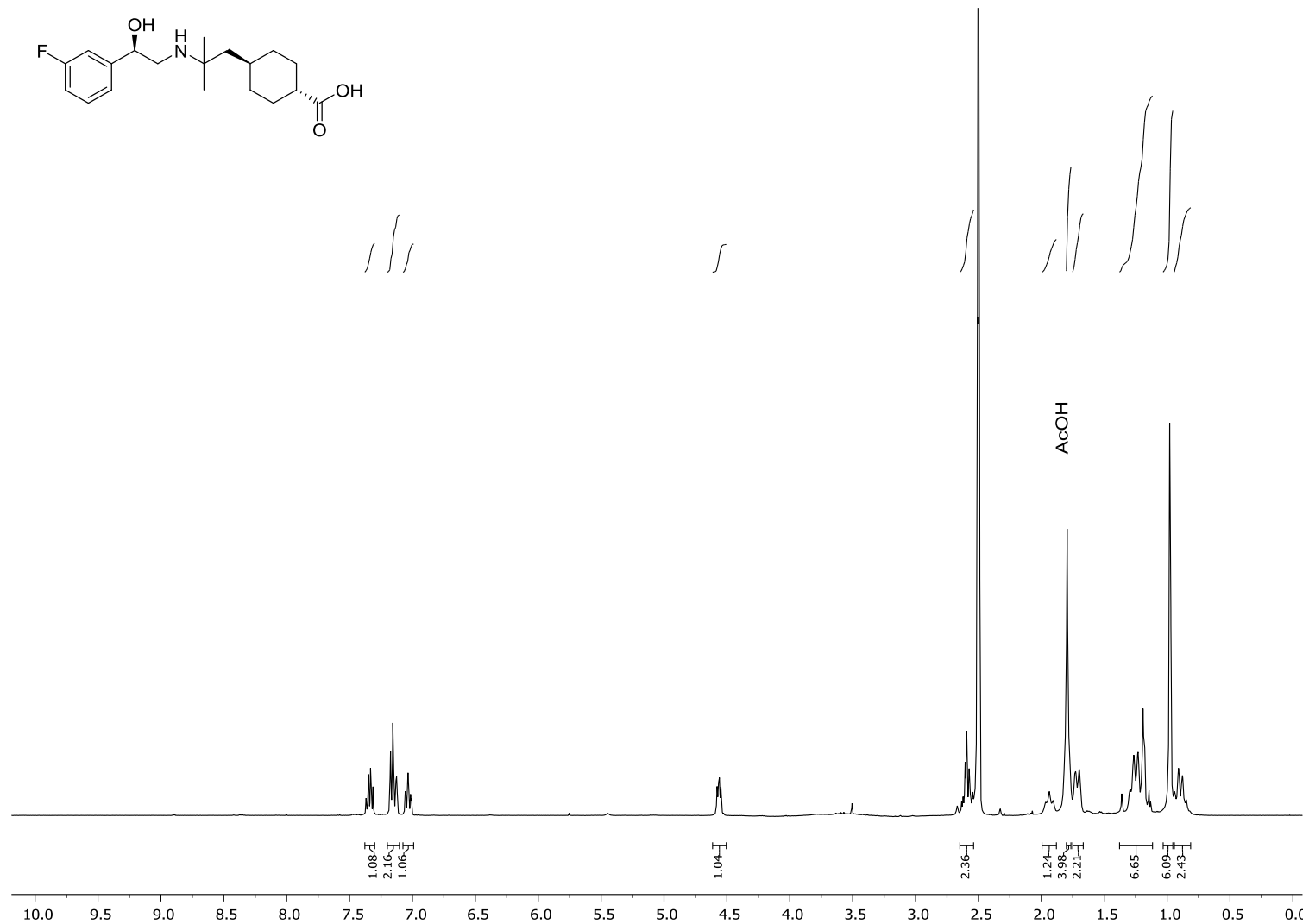
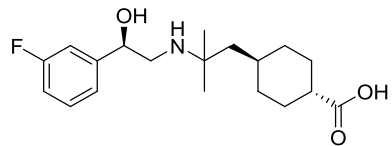


-80 -85 -90 -95 -100 -105 -110 -115 -120 -125 -130 -135 -140 -145 -150 -155 -160 -165 -170

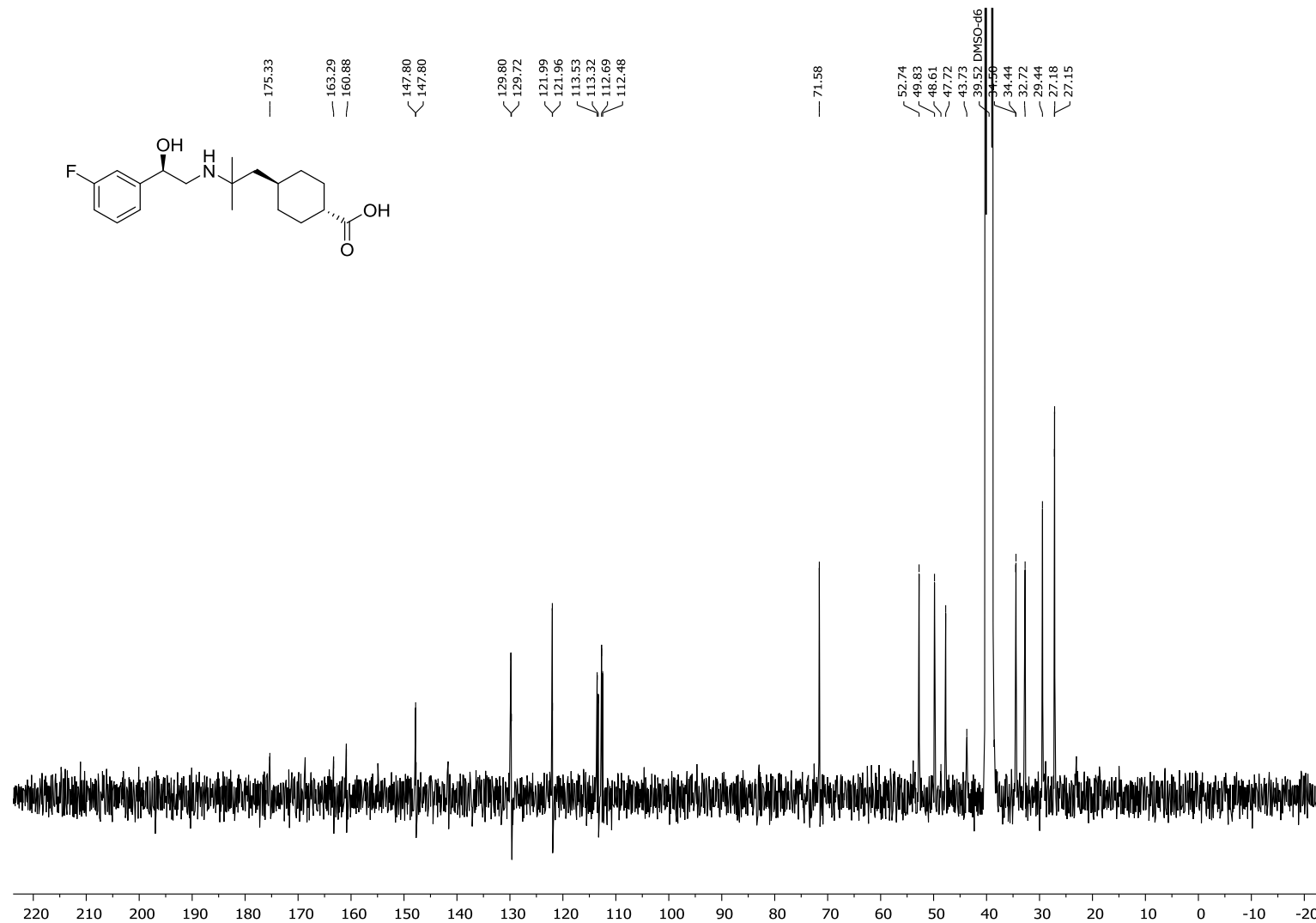
**(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīda (148d) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs**



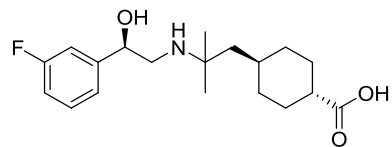
**(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-fluorpiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)-*N*-metilcikloheksān-1-sulfonamīda hidrohlorīda (148d) <sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrs**



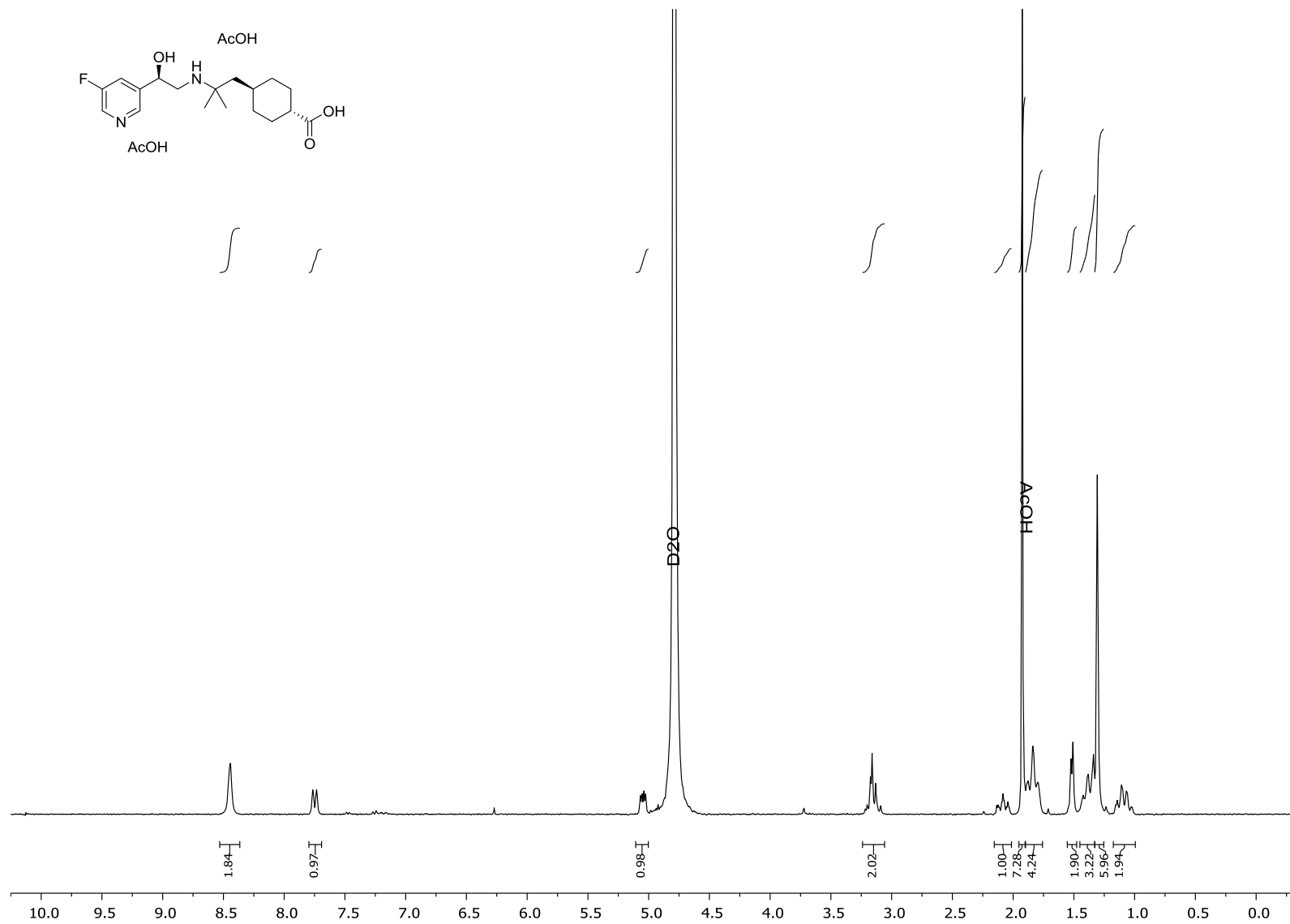
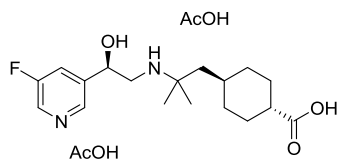
**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonskābes (149a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) spektrs**



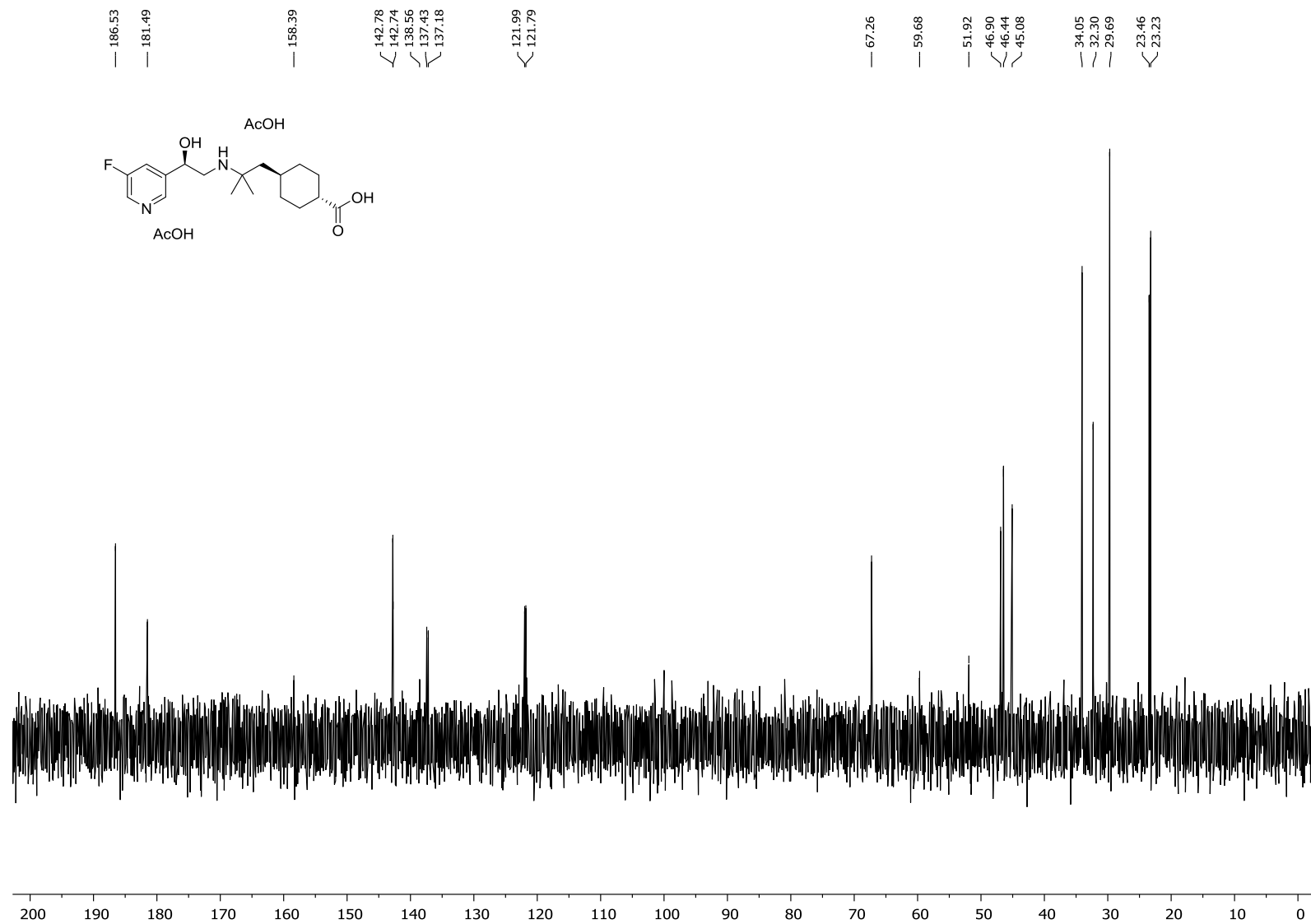
**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonskābes (149a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) spektrs**



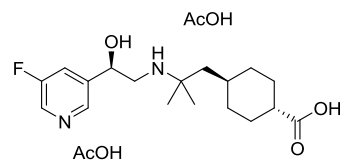
**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonskābes (149a) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) spektrs**



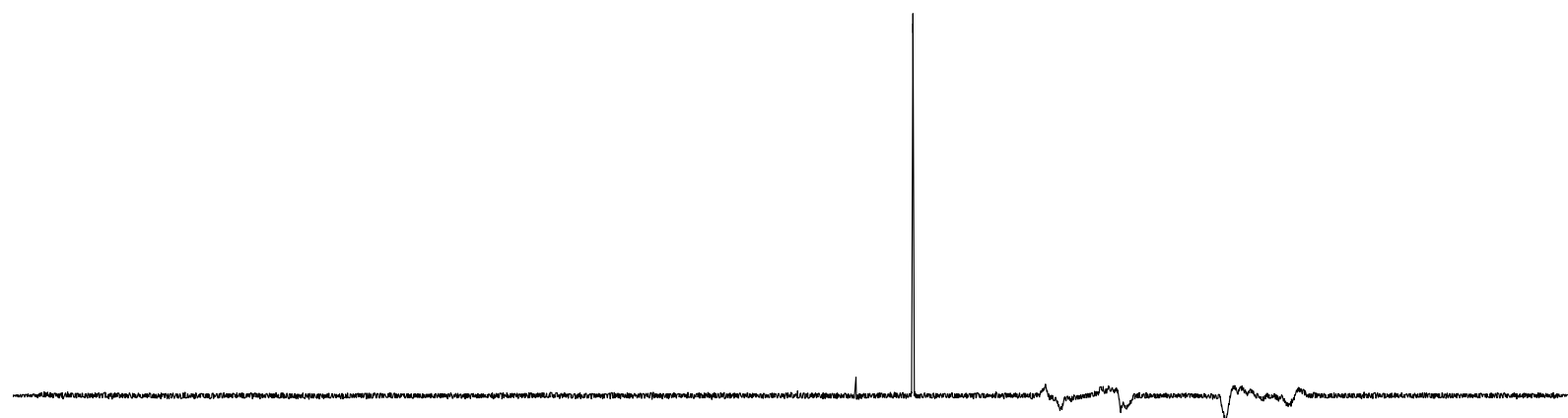
**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonskābes (149b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs**



(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonskābes (149b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs

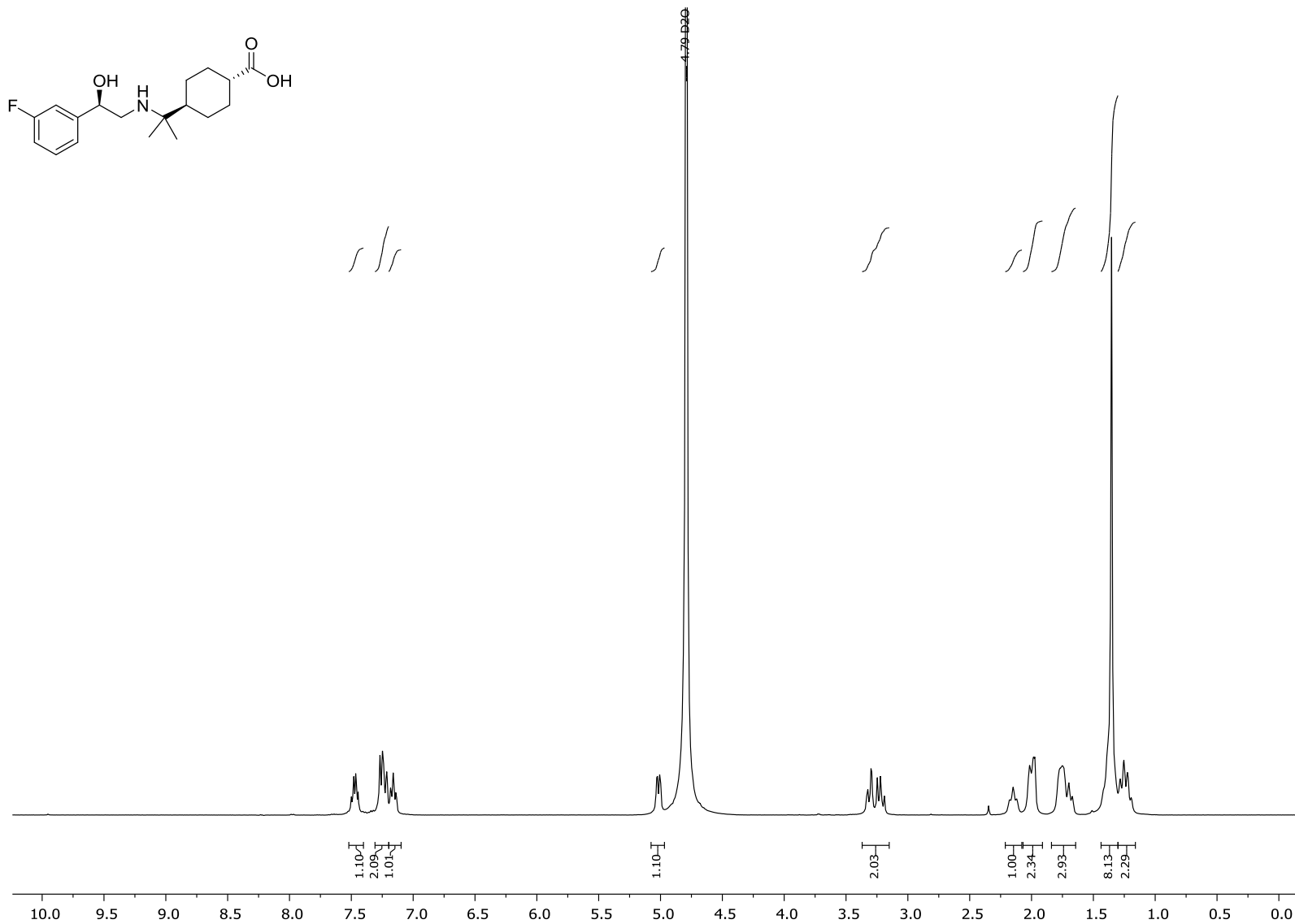
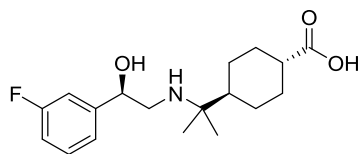


-125.70

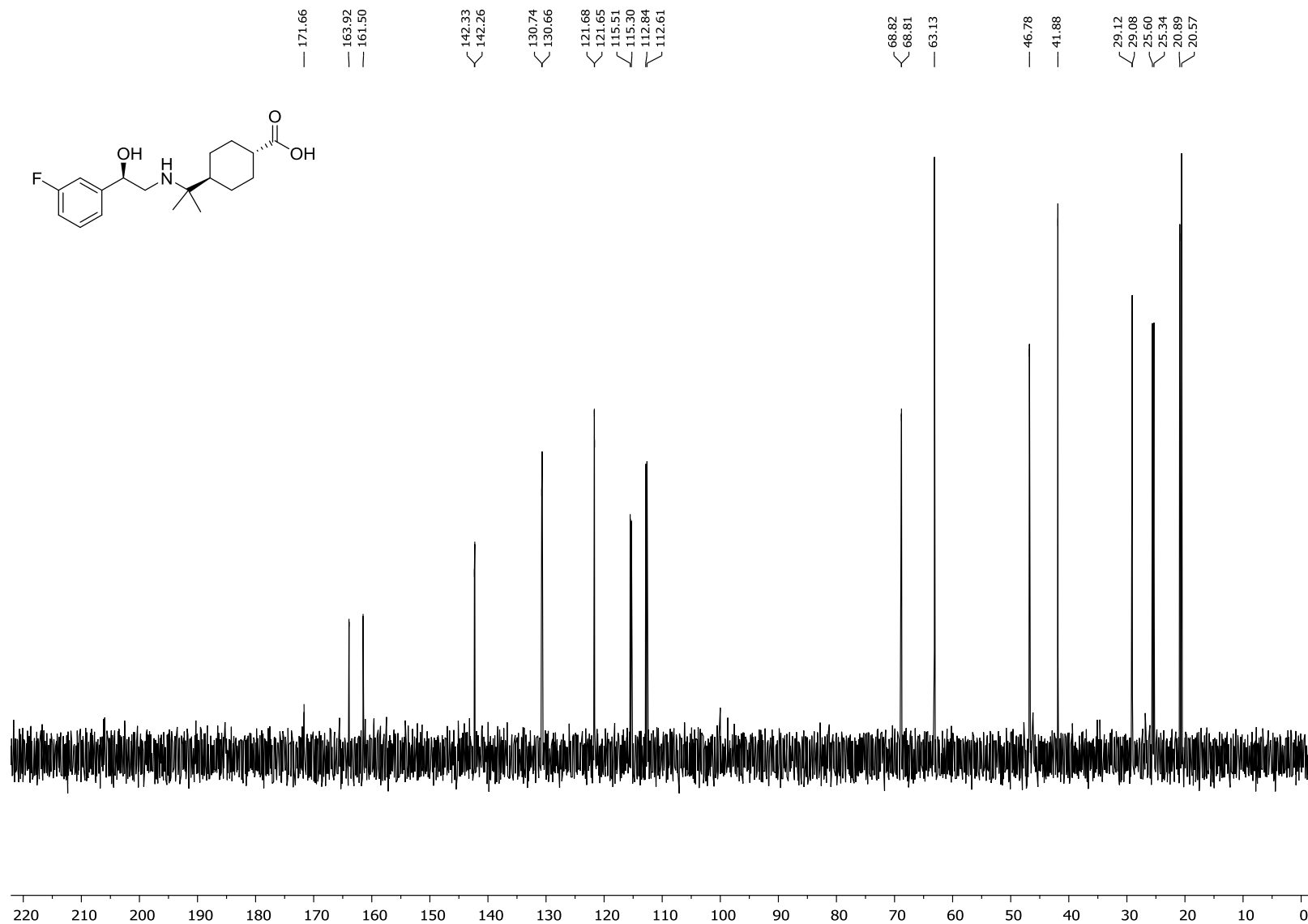
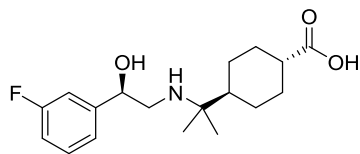


70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20 -30 -40 -50 -60 -70 -80 -90 -100 -110 -120 -130 -140 -150 -160 -170 -180 -190 -200 -210 -220 -230 -240 -250 -260 -270

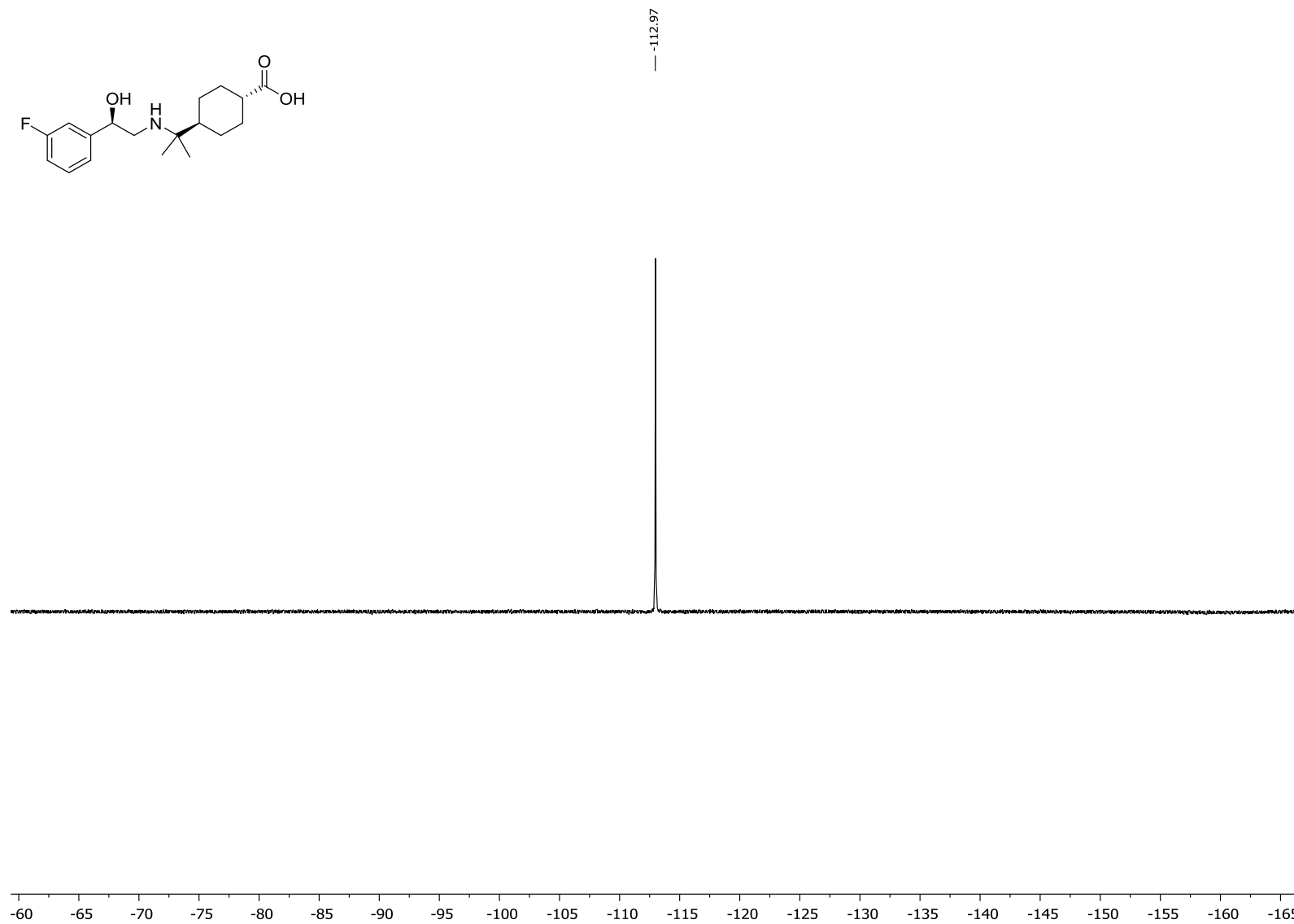
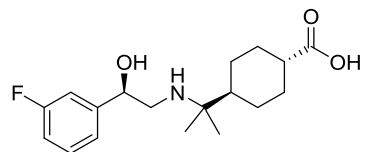
(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)-2-metilpropil)cikloheksān-1-karbonskābes (149b) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs



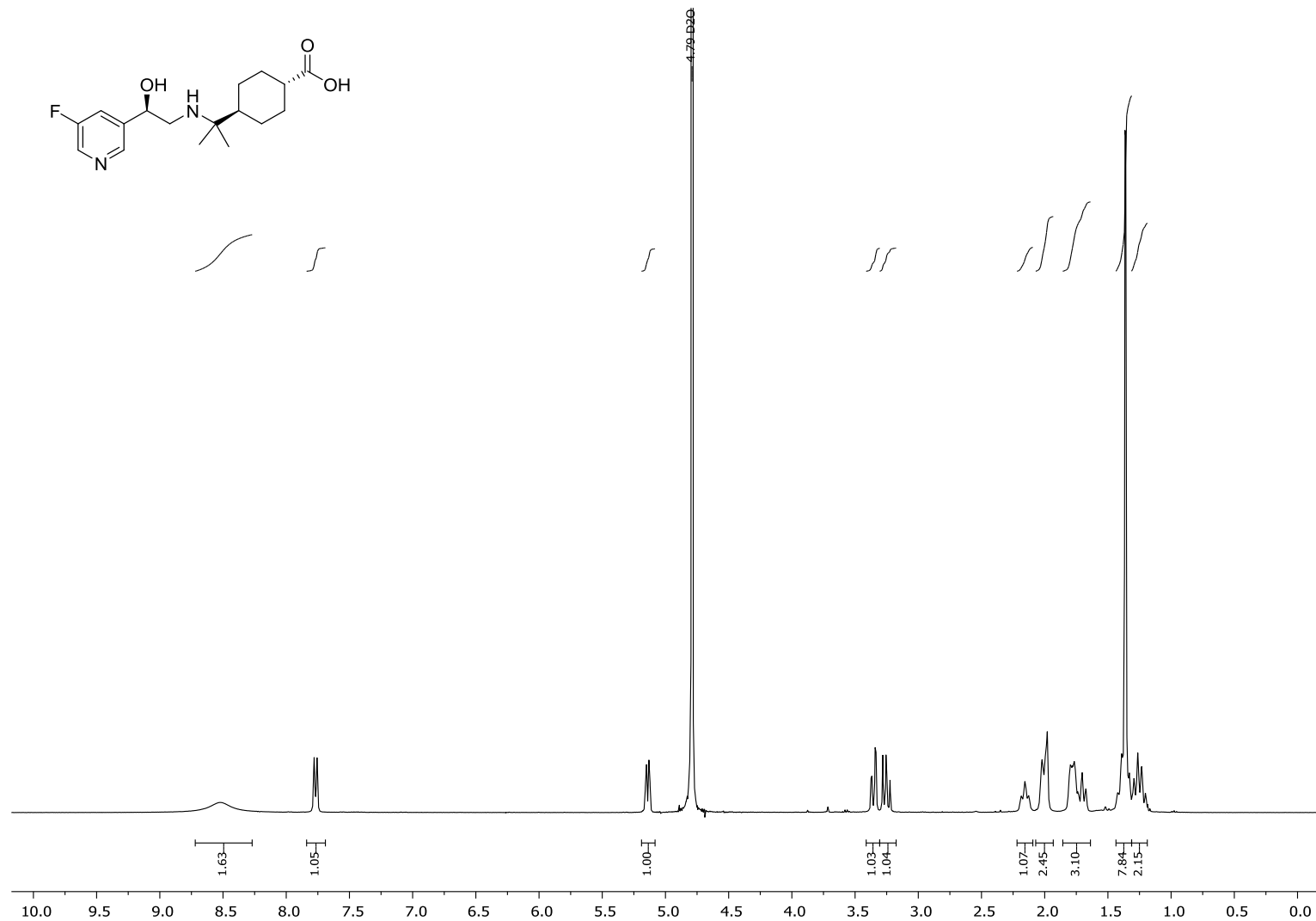
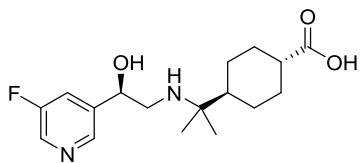
**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karbonskābes (150a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs**



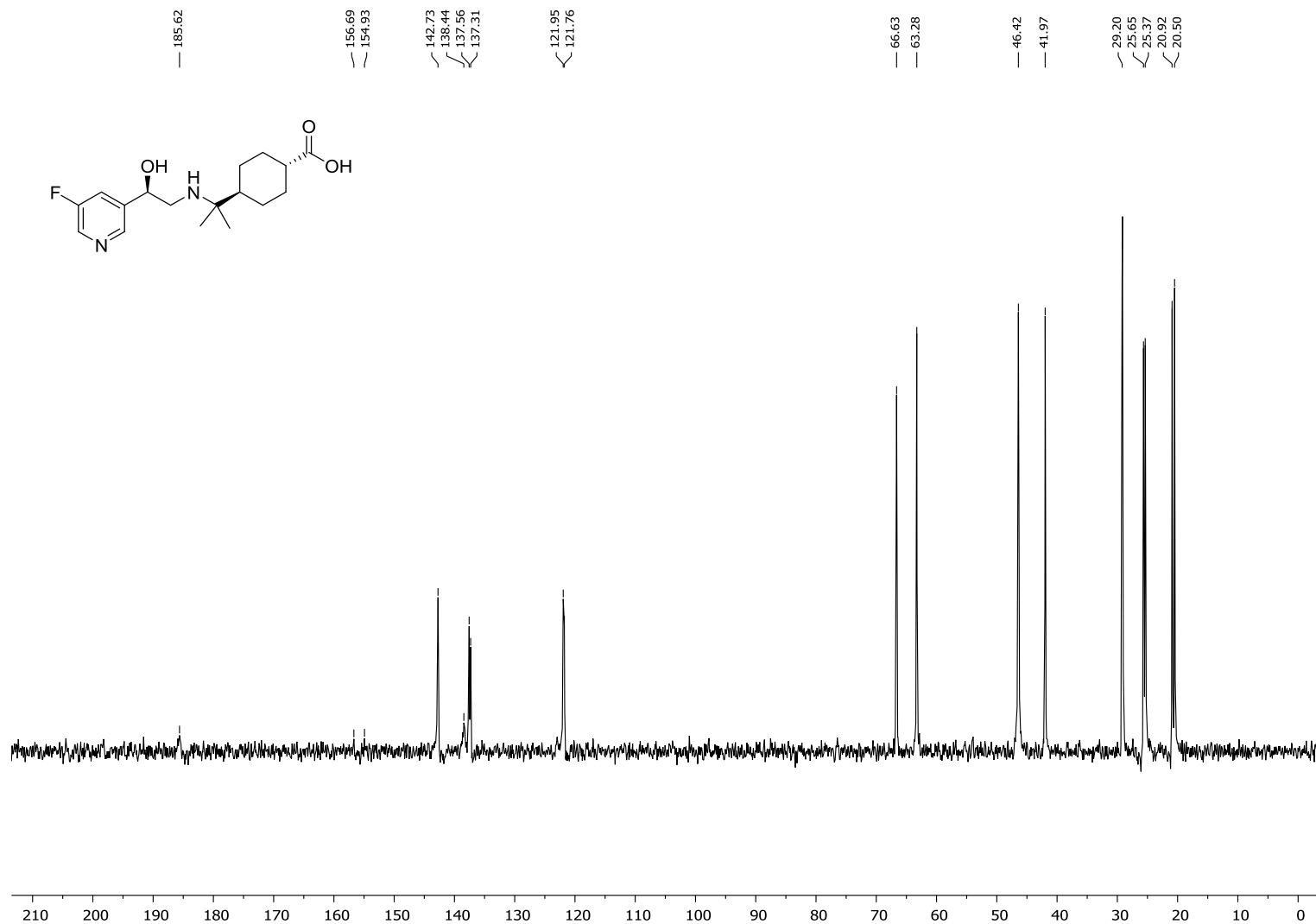
(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)cyclohexanecarboxylic acid (150a)  $^{13}\text{C}$ -KMR (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) spektrs



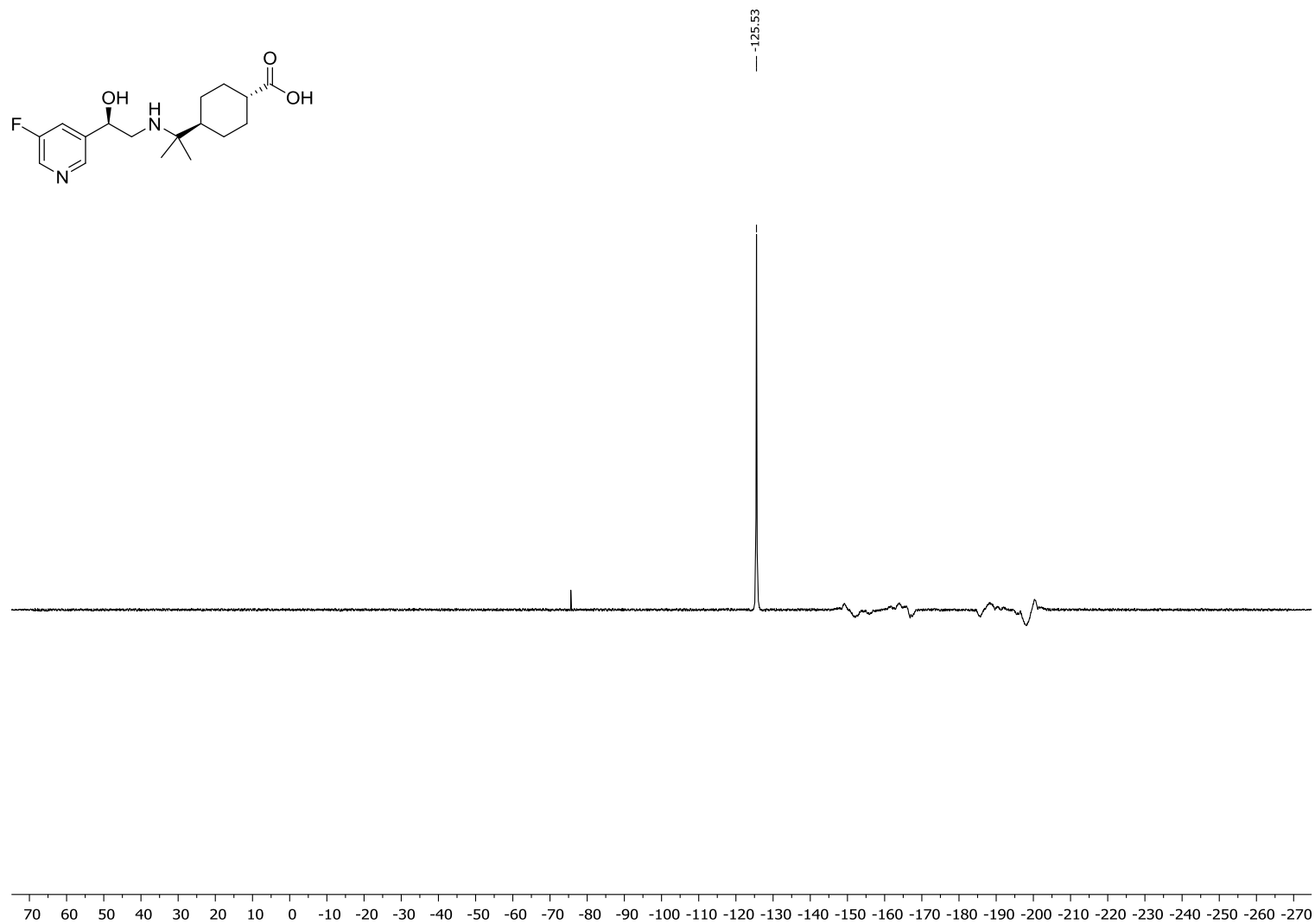
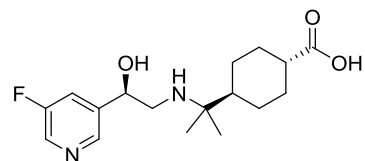
**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karbonskābes (150a)  $^{19}\text{F}$ -KMR (376 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) spektrs**



**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*-2-(5-fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karbonskābes (150b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs**

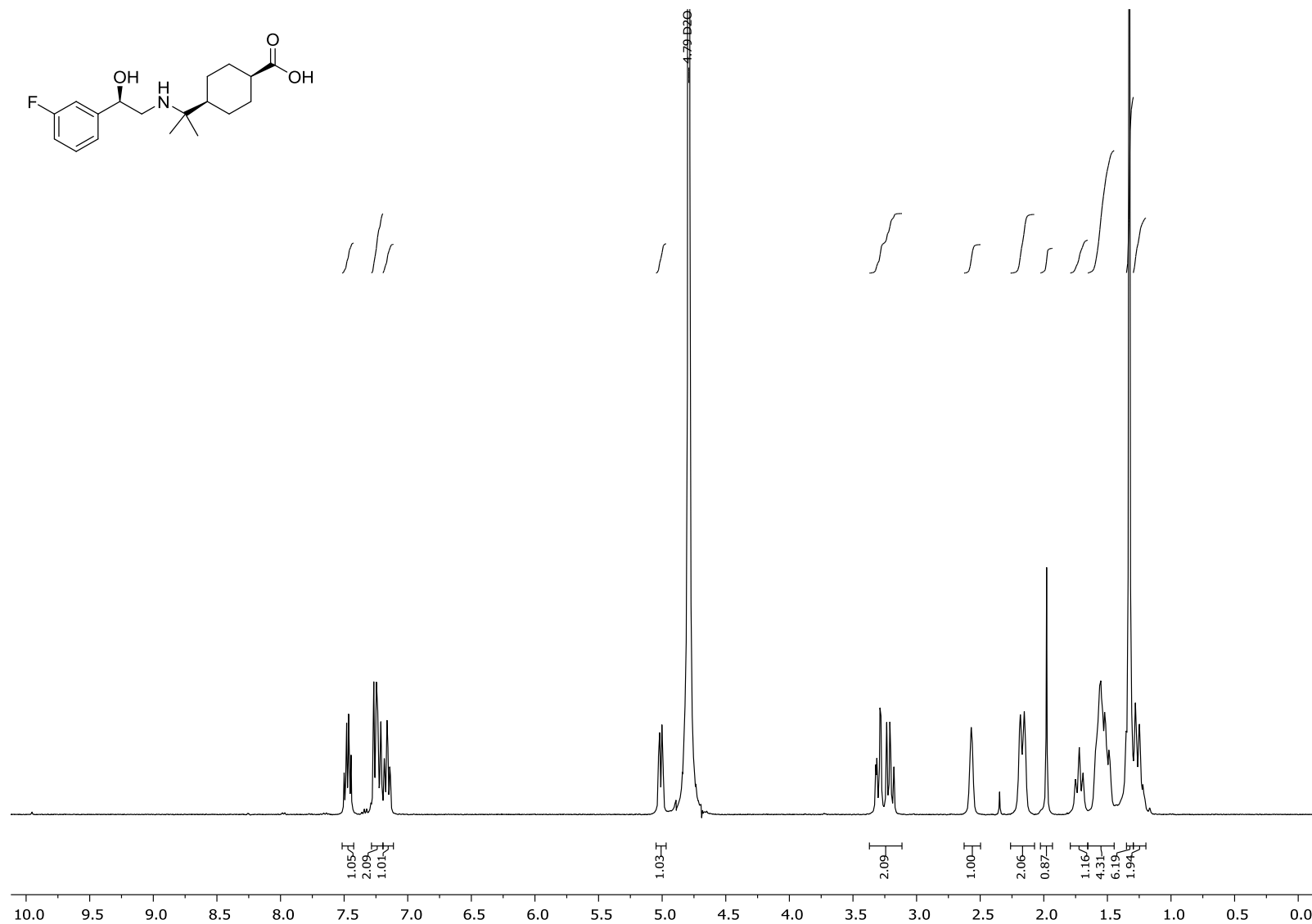
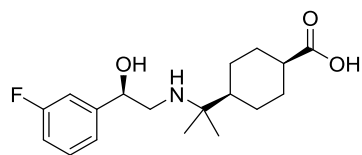


(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)cyclohexanecarboxylic acid (150b) <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs

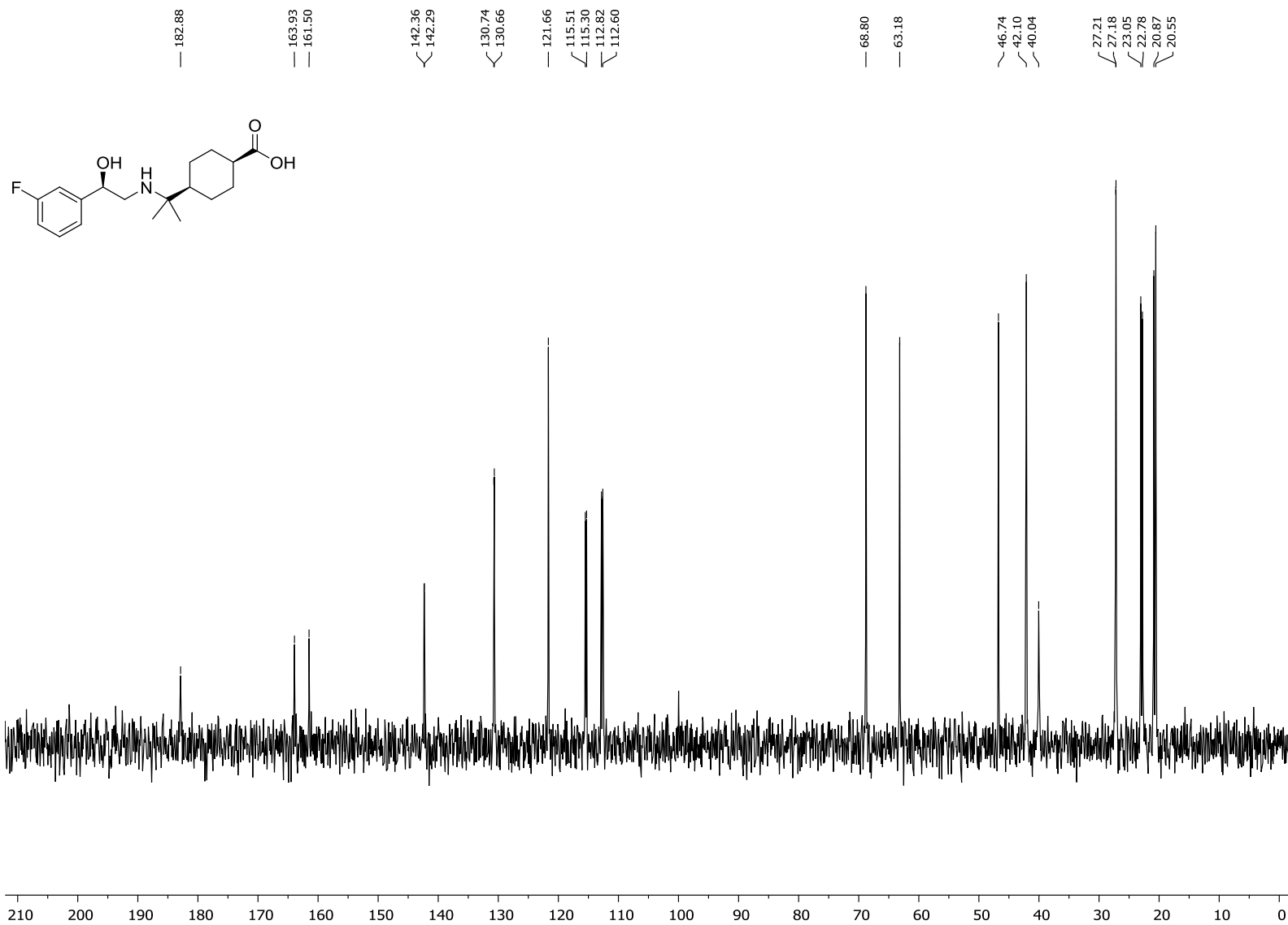


(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*-2-(5-fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karbonskābes (150b) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O)

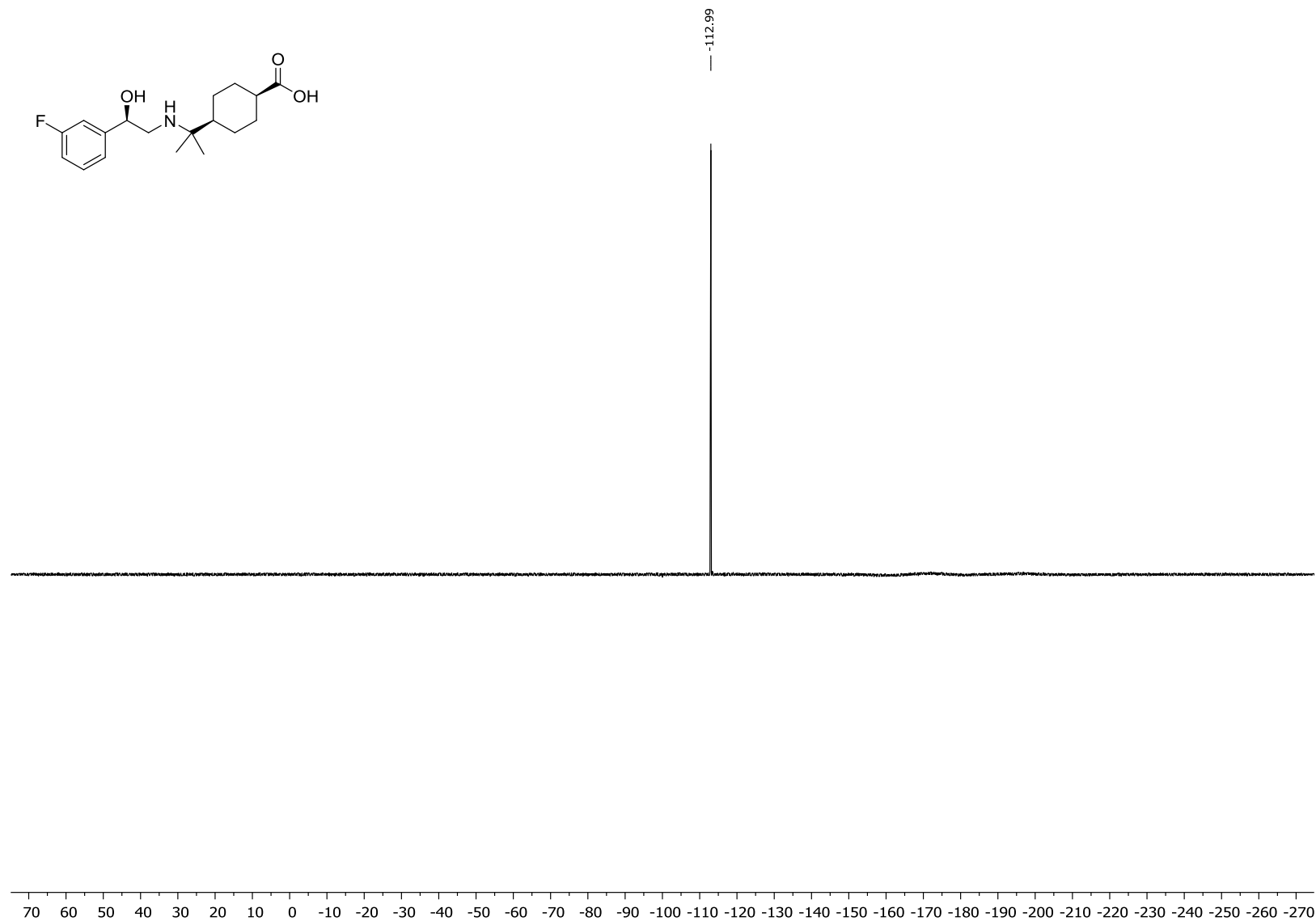
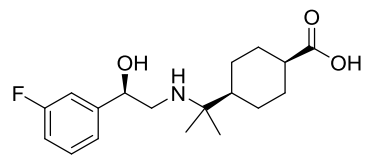
spektrs



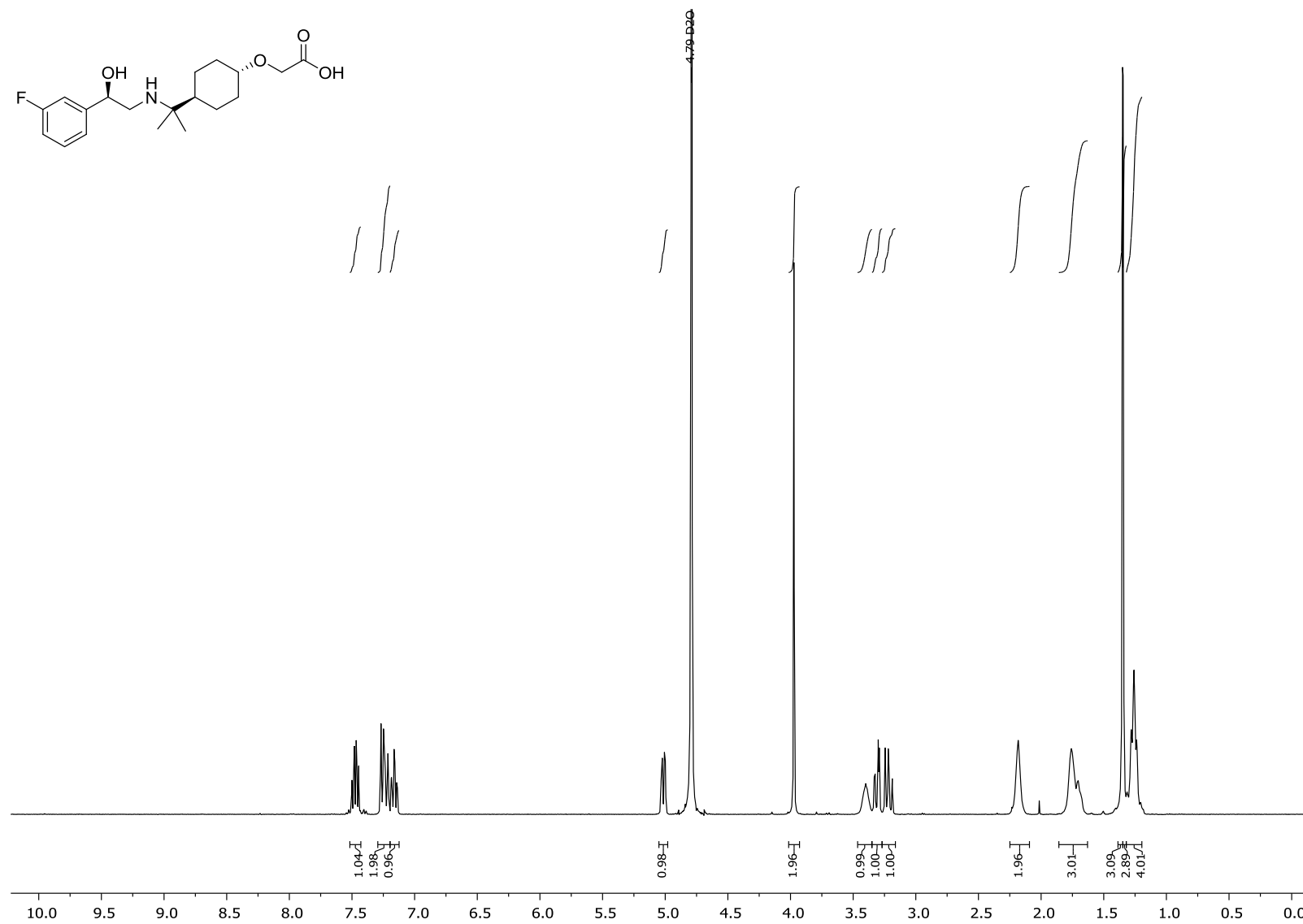
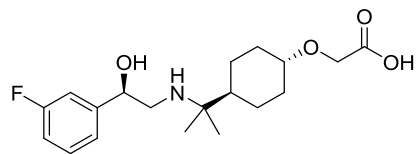
(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karbonskābes (150c) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs



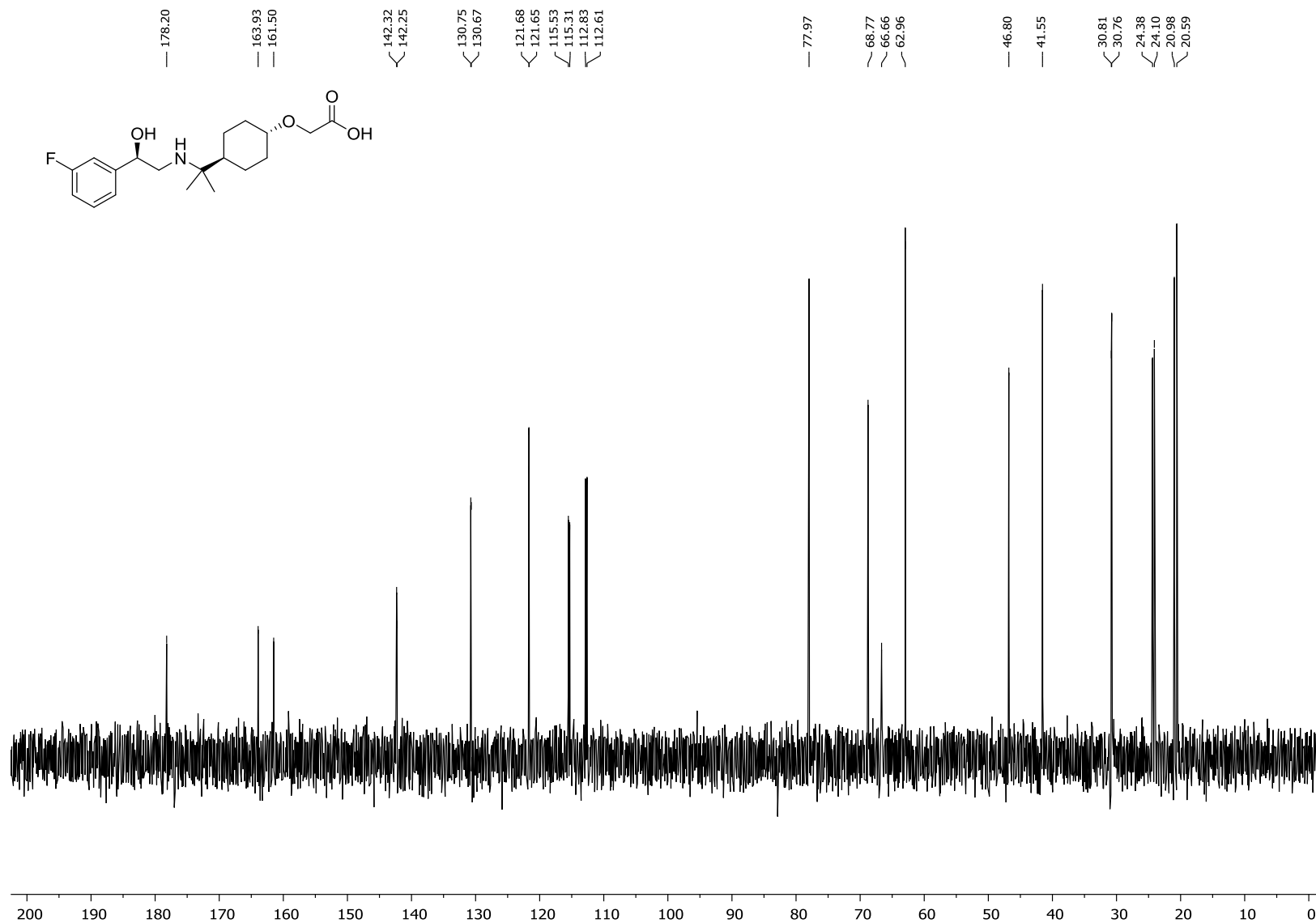
(1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karbonskābes (150c) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs



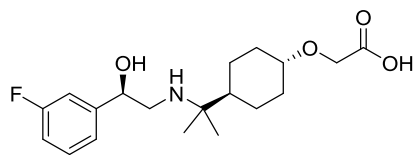
**(1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksān-1-karbonskābes (150c)  $^{19}\text{F}$ -KMR (376 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) spektrs**



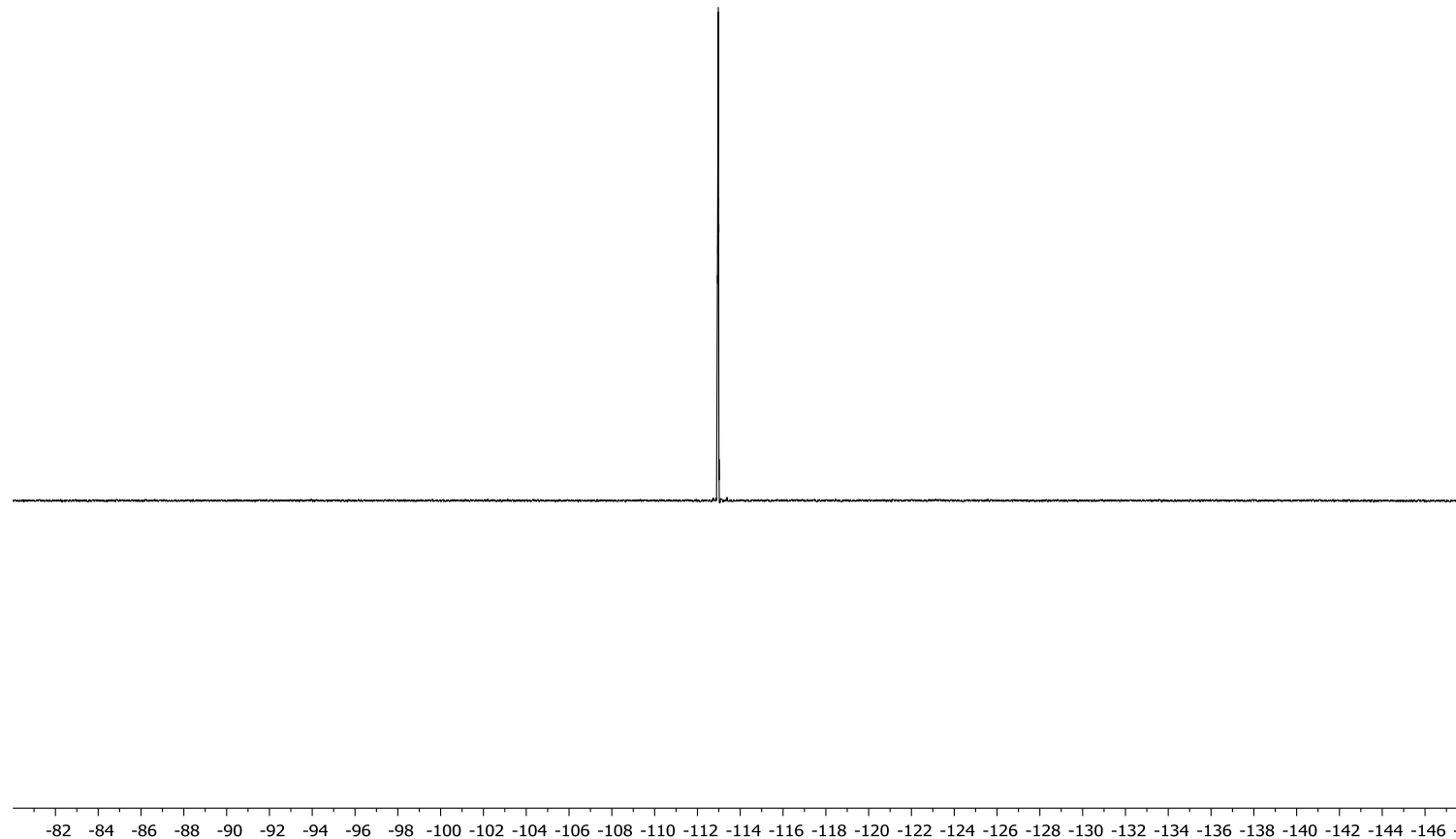
2-(((1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksils)oksi)etiķskābes (151a) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs



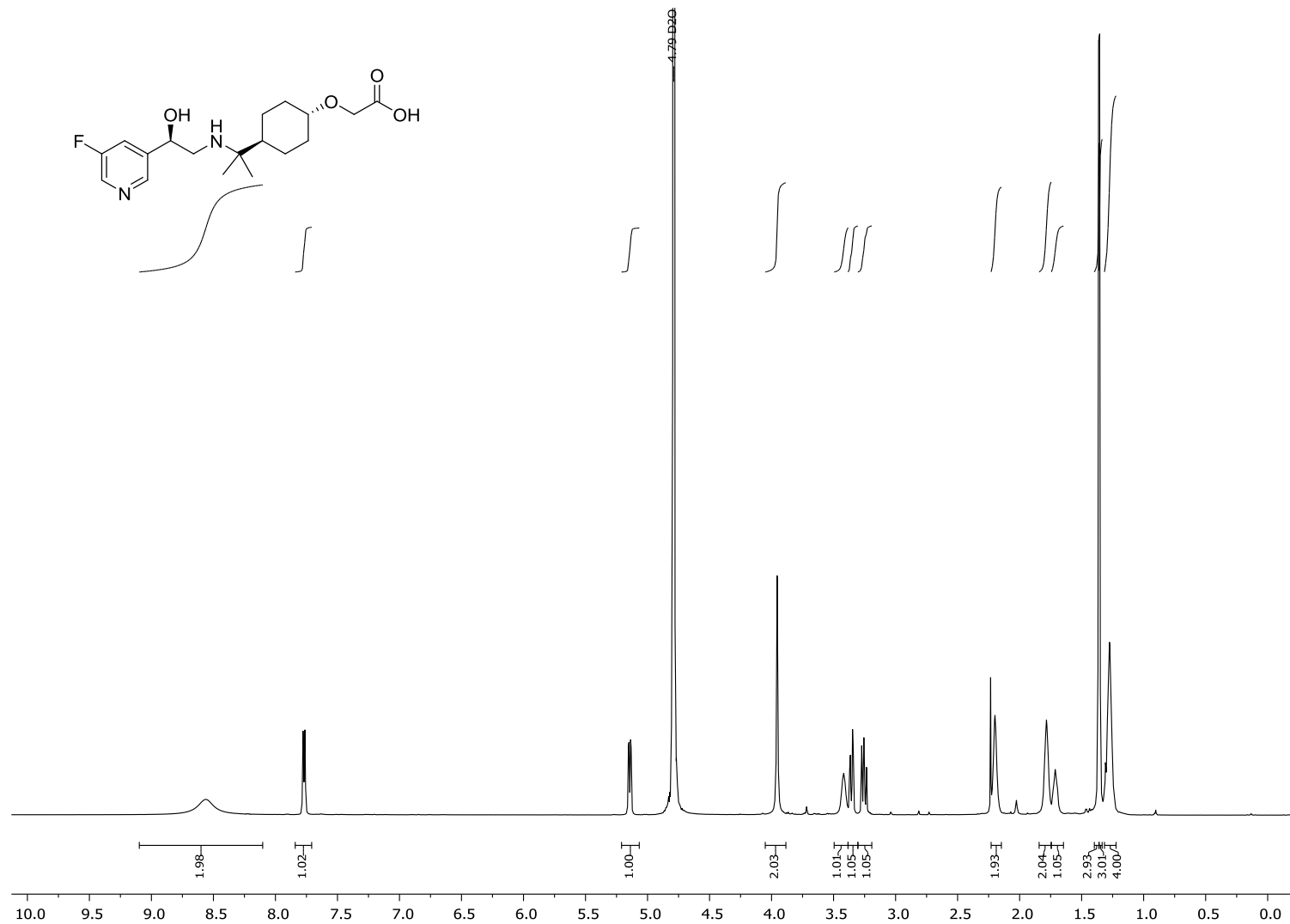
**2-(((1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorophenyl)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksils)oksi)etiķskābes (151a) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs**



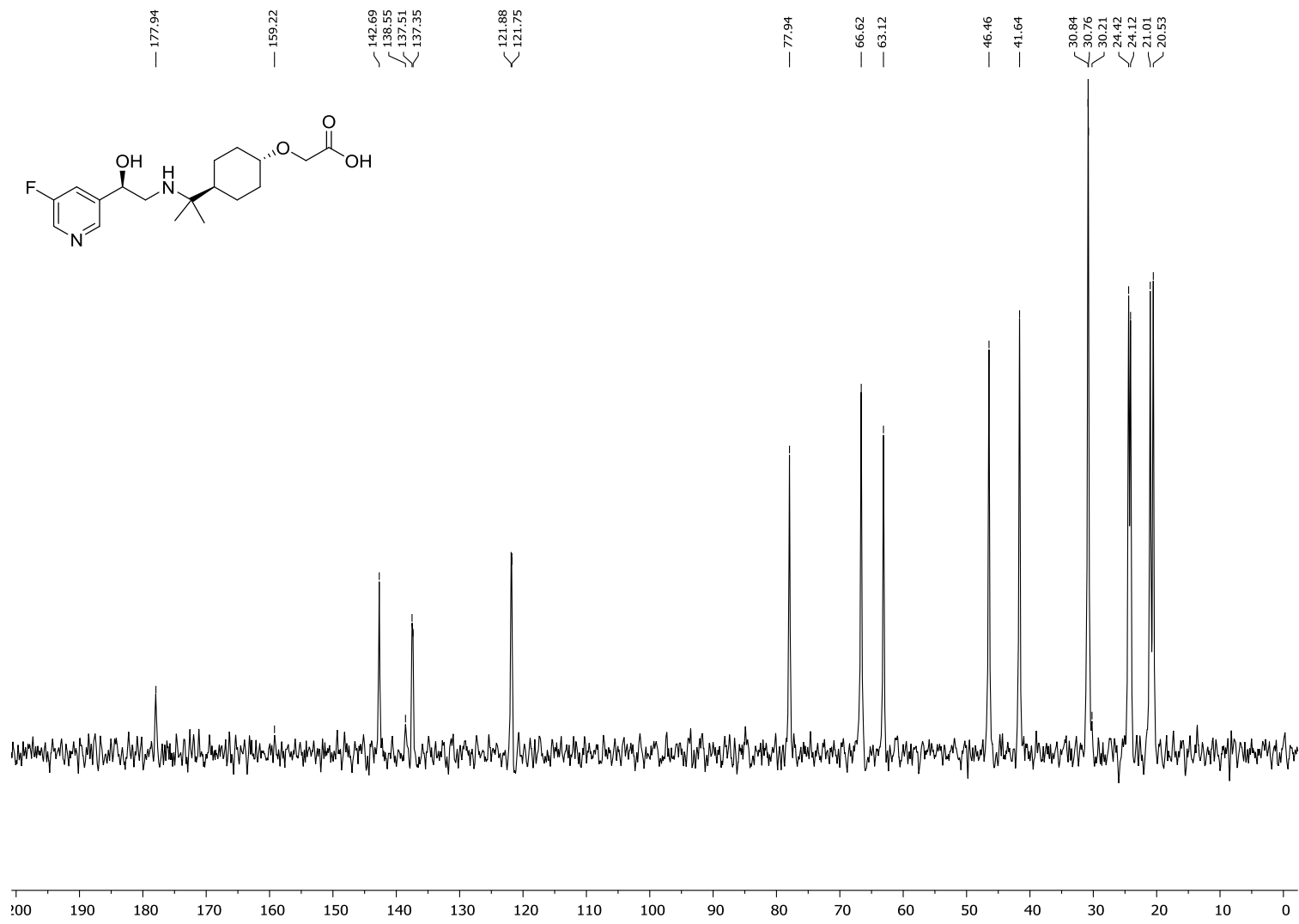
-112.93  
-112.95  
-112.96  
-112.98  
-112.98  
-113.00



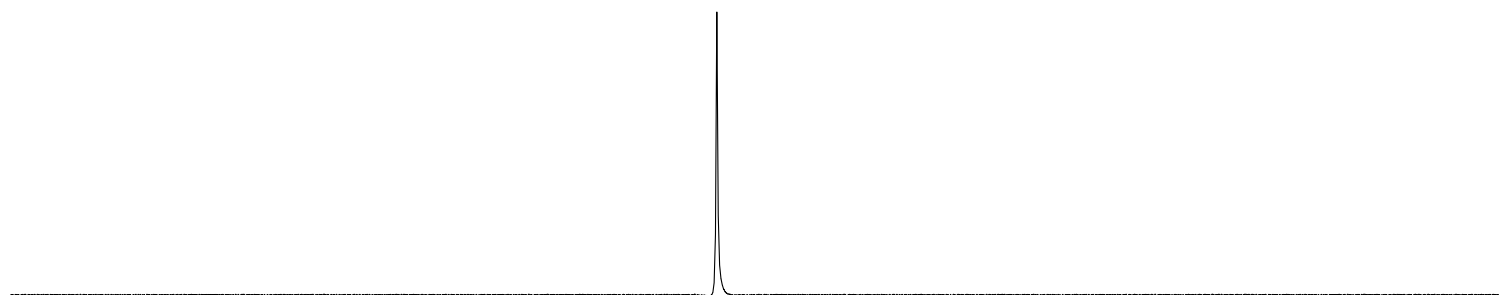
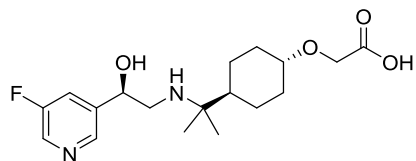
2-(((1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksils)oksi)etiķskābes (151a)  $^{19}\text{F}$ -KMR (376 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) spektrs



**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksils)oksi)etiķskābes (151b) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs**

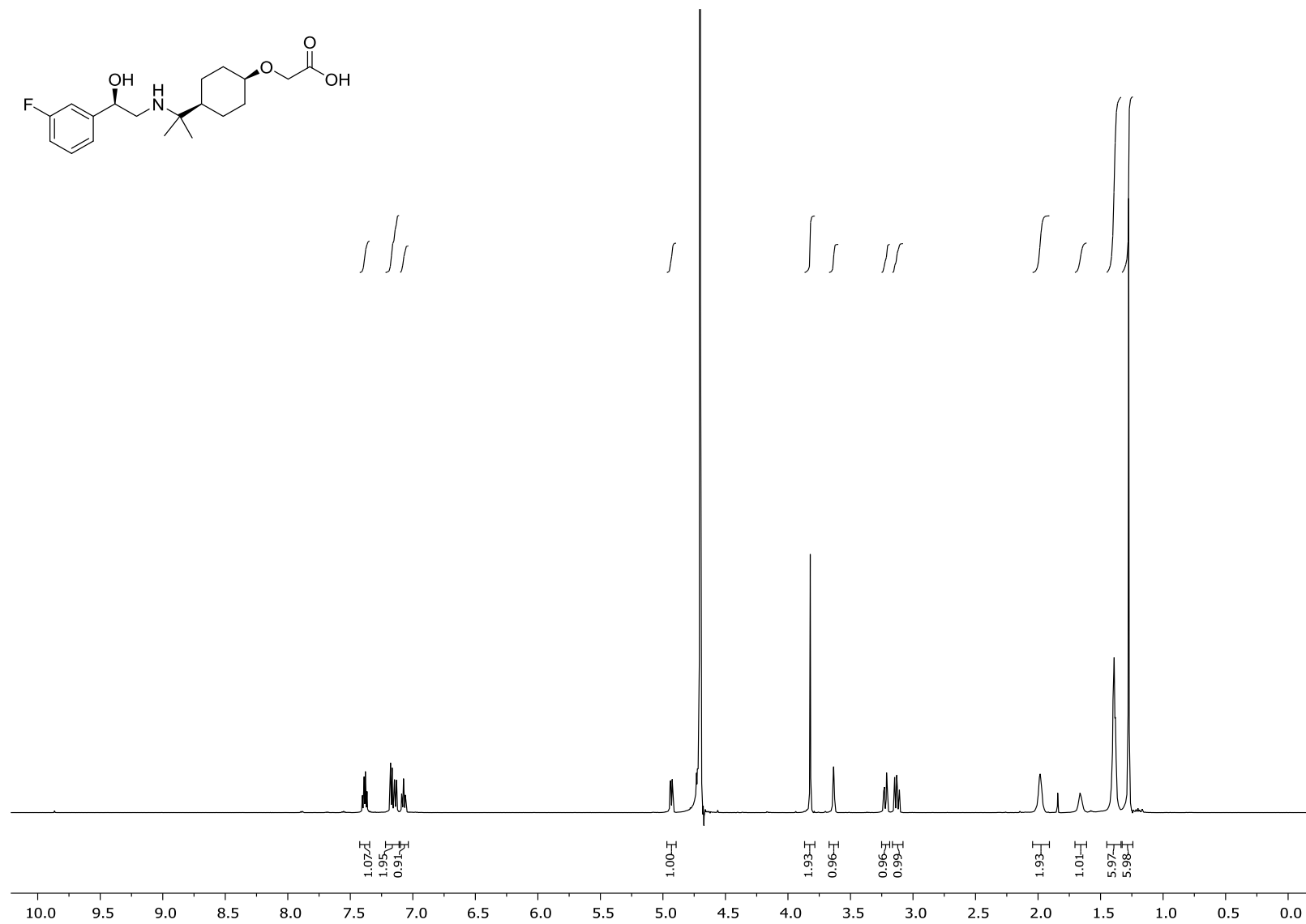
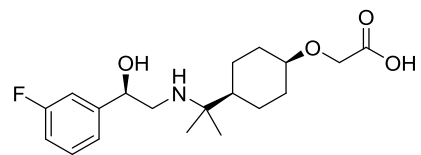


**(1R,4R)-4-(2-(((R)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)cyclohexyl)oxy)acetic acid (151b) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs**

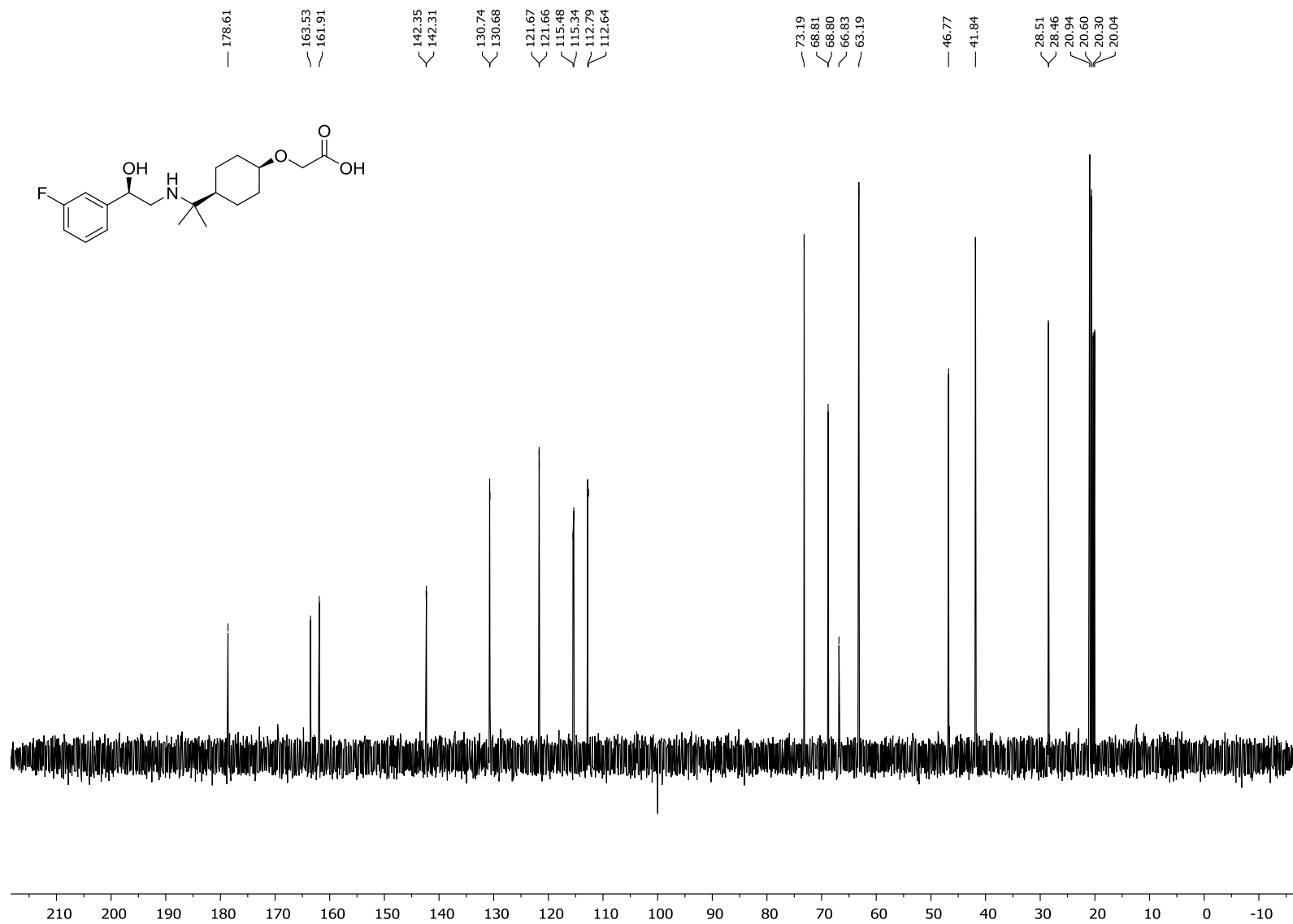


-80 -85 -90 -95 -100 -105 -110 -115 -120 -125 -130 -135 -140 -145 -150 -155 -160 -165 -170 -175

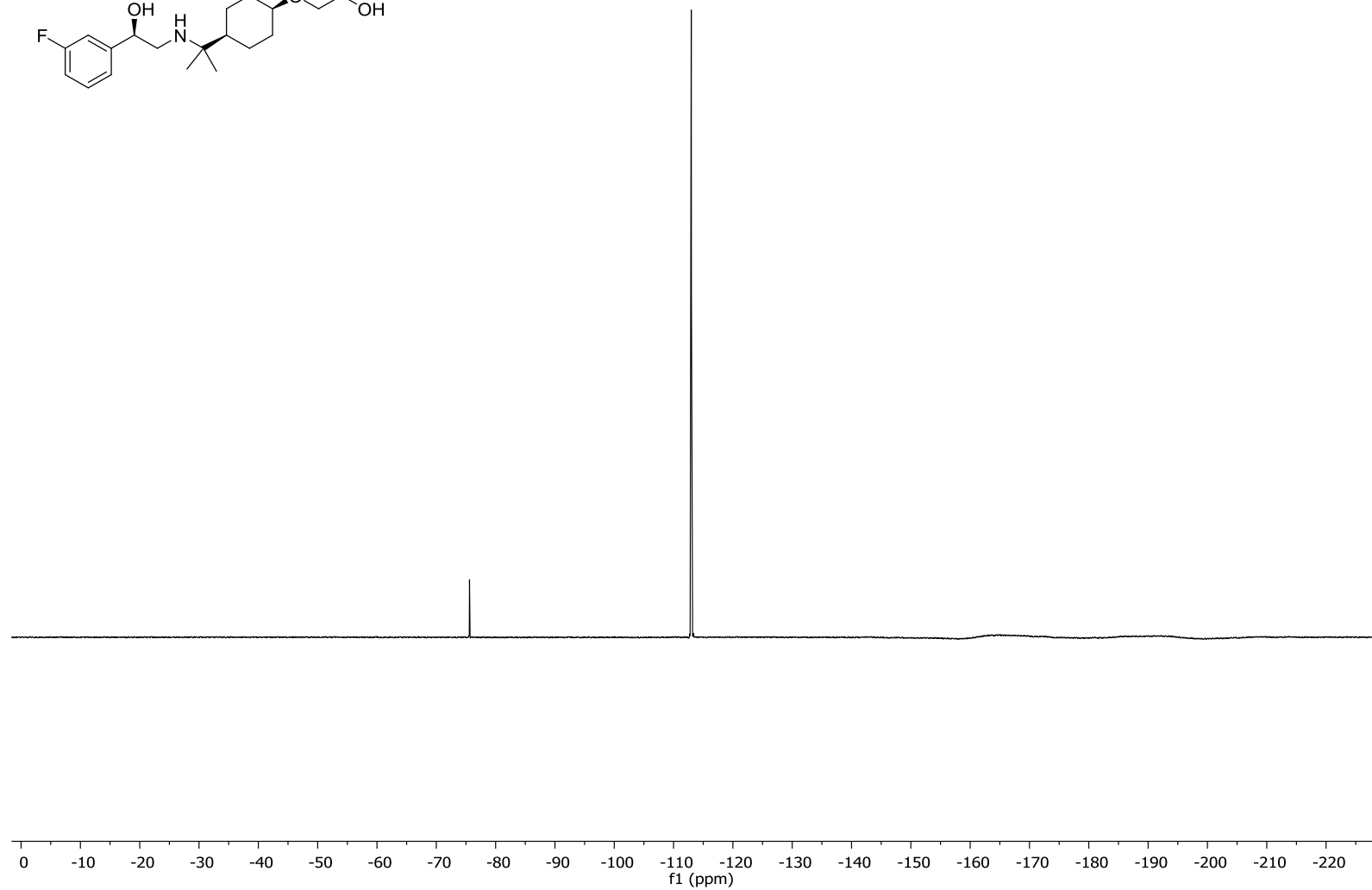
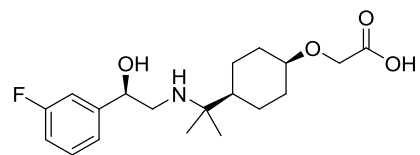
**(1*R*,4*R*)-4-(2-(((*R*-2-(5-fluoropiridīn-3-il)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksils)oksi)etiķskābes (151b) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs**



2-(((1S,4S)-4-(2-(((R)-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksils)oksi)etiķskābes (151c) <sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs



2-(((1S,4S)-4-(2-(((R-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksils)oksi)etiķskābes (151c) <sup>13</sup>C-KMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs



**2-(((1*S*,4*S*)-4-(2-(((*R*-2-(3-fluorofenil)-2-hidroksietil)amino)propān-2-il)cikloheksils)oksi)etiķskābes (151c) <sup>19</sup>F-KMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrs**

Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 4.0 LC: Acquity UPLC H-Class Column: -  
ESI+ Cone, V: 40

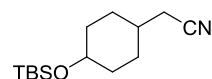
**Sample:**

HRMS\_2021\_05\_146 877 Bazulis BAZ-7  
MS\_POS\_RES\_1min\_infusion\_bez\_mob\_f

0.000000 MS\_Tune\_4kV

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



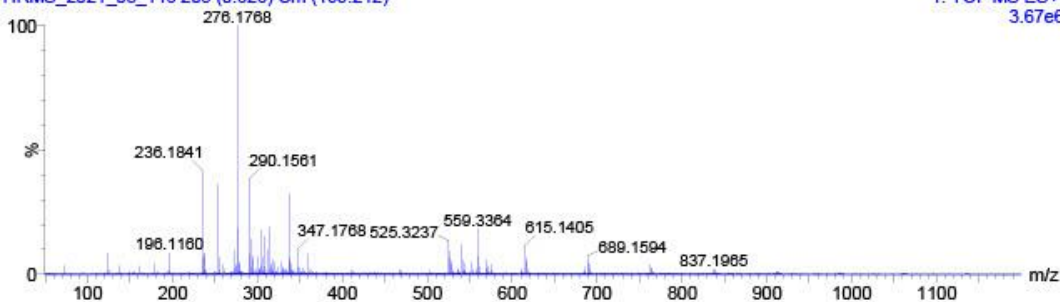
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
300 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-15 Na: 1-1 Si: 1-1

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
276.1768	100.00	276.1760	0.8	2.9	2.5	1406.9	n/a	n/a	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> N O Na Si

**877 Bazulis BAZ-7**

HRMS\_2021\_05\_146 206 (0.626) Cm (199:212)

1: TOF MS ES+  
3.67e6



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

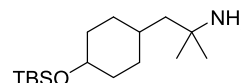
**MS: Waters Synapt G2-Si** Capillary, kV: 0.7 **LC: Acquity UPLC H-Class** Column: Acquity UPLC BEH C18  
**ESI+** Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

**Sample:**

HRMS\_2021\_05\_522 1024 Bazulis BAZ-17  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:B,7 1.000000 MS\_Tune Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



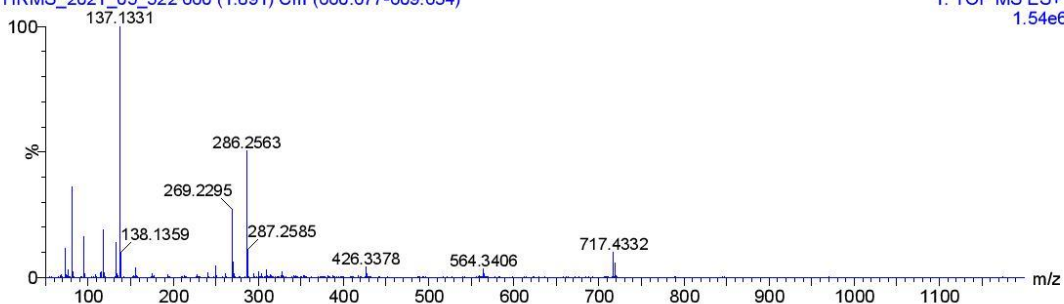
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
408 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-25 Si: 1-1

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
286.2563	100.00	286.2566	-0.3	-1.0	0.5	275.5	n/a	n/a	C <sub>16</sub> H <sub>36</sub> N O Si

**1024 Bazulis BAZ-17**

HRMS\_2021\_05\_522 660 (1.891) Cm (660:677-609:634)

1: TOF MS ES+  
1.54e6



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: -  
ESI+ Cone, V: 40

**Sample:**

HRMS\_2021\_05\_147 878 Bazulis BAZ-53

MS\_POS\_RES\_1min\_infusion\_bez\_mob\_f

0.000000

MS\_Tune

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

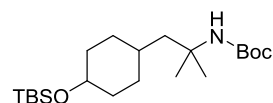
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

767 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-15 Na: 1-1 Si: 1-1

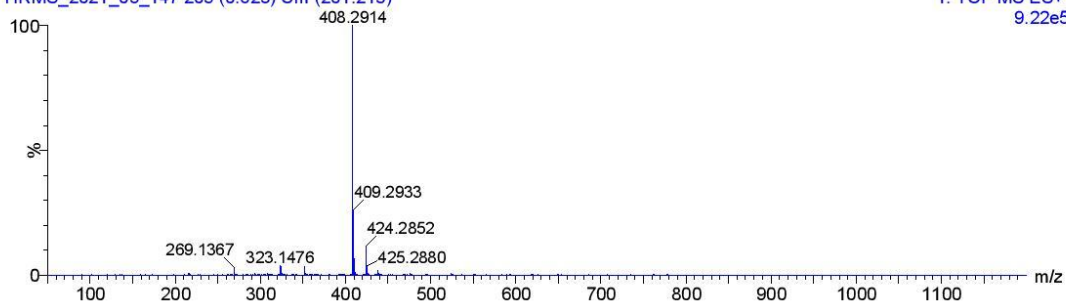


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
408.2914	100.00	408.2910	0.4	1.0	1.5	750.1	n/a	n/a	C <sub>21</sub> H <sub>43</sub> N O <sub>3</sub> Na Si

**878 Bazulis BAZ-53**

HRMS\_2021\_05\_147 205 (0.623) Cm (201:213)

1: TOF MS ES+  
9.22e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: -  
ESI+ Cone, V: 40

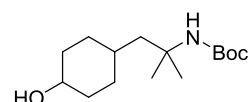
**Sample:**

HRMS\_2021\_05\_295 904 Bazulis BAZ-54  
MS\_POS\_RES\_1min\_infusion\_bez\_mob\_f 0.000000 MS\_Tune

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
437 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-25 Na: 1-1

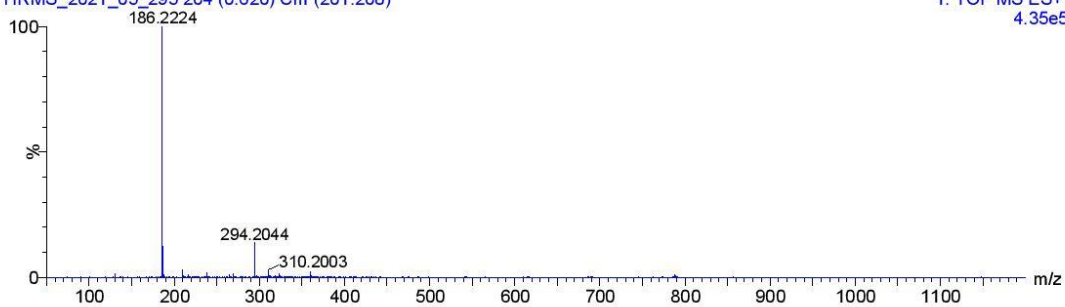


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
294.2044	100.00	294.2045	-0.1	-0.3	1.5	345.8	n/a	n/a	C15 H29 N O3 Na

**904 Bazulis BAZ-54**

HRMS\_2021\_05\_295 204 (0.620) Cm (201:208)

1: TOF MS ES+  
4.35e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: -  
ESI+ Cone, V: 40

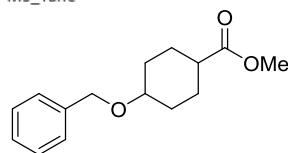
**Sample:**

HRMS\_2021\_07\_127 1292 Bazulis BAZ-105  
MS\_POS\_RES\_1min\_infusion\_bez\_mob\_f 0.000000 MS\_Tune

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
313 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-120 N: 0-11 O: 0-15 Na: 1-1

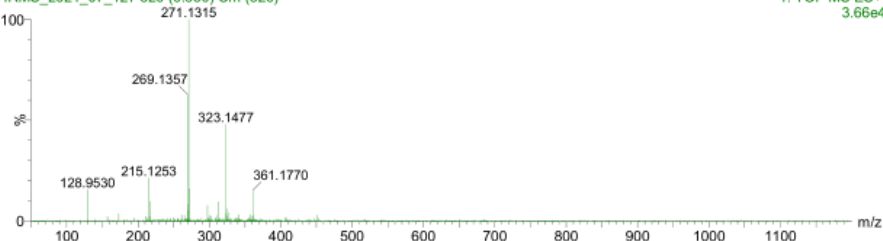


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Confl(%)	Formula
271.1315	100.00	271.1310	0.5	1.8	5.5	249.6	n/a	n/a	C15 H20 O3 Na

**1292 Bazulis BAZ-105**

HRMS\_2021\_07\_127 320 (0.960) Cm (320)

1: TOF MS ES+  
3.66e4



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: -  
ESI+ Cone, V: 40

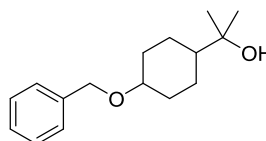
**Sample:**

HRMS\_2021\_07\_238 1340 Bazulis BAZ-106  
MS\_POS\_RES\_1min\_infusion\_bez\_mob\_f 0.000000 MS\_Tune

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
311 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-120 N: 0-11 O: 0-15 Na: 1-1

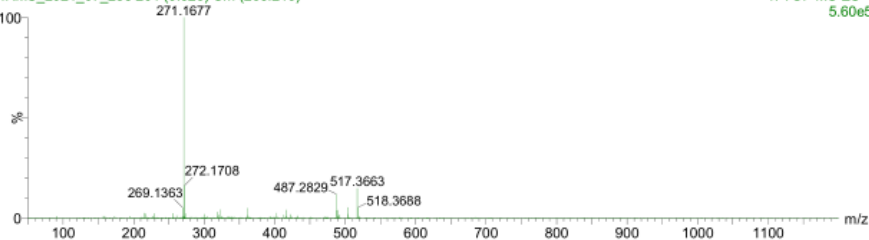


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Confl(%)	Formula
271.1677	100.00	271.1674	0.3	1.1	4.5	609.3	n/a	n/a	C16 H24 O2 Na

**1340 Bazulis BAZ-106**

HRMS\_2021\_07\_238 204 (0.620) Cm (203:210)

1: TOF MS ES+  
5.60e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

**MS: Waters Synapt G2-Si** Capillary, kV: 0.7 **LC: Acquity UPLC H-Class** Column: Acquity UPLC BEH C18  
**ESI+** Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

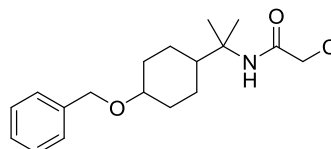
**Sample:**

HRMS\_2021\_07\_231 1341 Bazulis BAZ-107  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:8,2 5.000000 MS\_Tune Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
1460 formula(e) evaluated with 3 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-120 N: 0-11 O: 0-15 Cl: 0-3 Na: 1-1

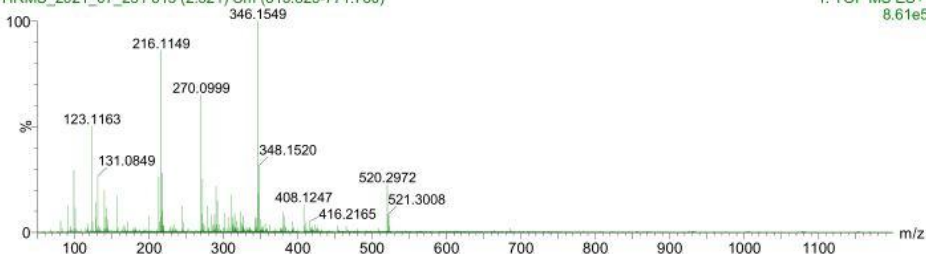


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
346.1549	100.00	346.1550	-0.1	-0.3	5.5	807.8	0.000	100.00	C18 H26 N O2 Cl Na
		346.1541	0.8	2.3	1.5	837.6	29.857	0.00	C13 H27 N5 Cl2 Na
		346.1563	-1.4	-4.0	2.5	836.3	28.512	0.00	C8 H21 N9 O5 Na

**1341 Bazulis BAZ-107**

HRMS\_2021\_07\_231 813 (2.321) Cm (813:825-771:780)

1: TOF MS ES+  
8.61e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

**MS: Waters Synapt G2-Si** Capillary, kV: 4.0 **LC: Acquity UPLC H-Class** Column: Acquity UPLC BEH C18  
**ESI+** Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

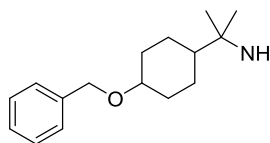
**Sample:**

HRMS\_2021\_07\_429 1379 Bazulis BAZ-108  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:8,7 5.000000 MS\_Tune\_4kV Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
318 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-120 N: 0-11 O: 0-15

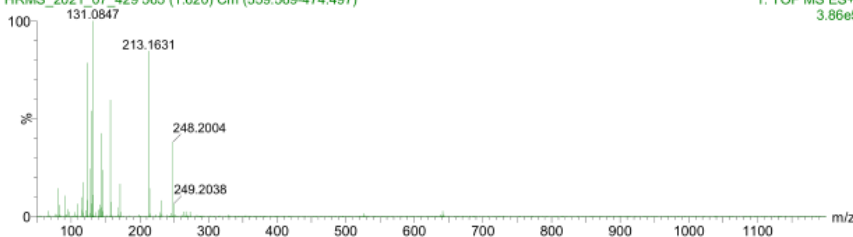


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
248.2004	100.00	248.2014	-1.0	-4.0	4.5	316.7	n/a	n/a	C16 H26 N O

**1379 Bazulis BAZ-108**

HRMS\_2021\_07\_429 565 (1.620) Cm (559:569-474:497)

1: TOF MS ES+  
3.86e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 4.0 LC: Acquity UPLC H-Class Column: Acquity UPLC BEH C18  
ESI+ Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

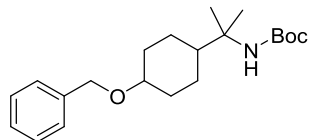
**Sample:**

HRMS\_2021\_07\_431 1380 Bazulis BAZ-109  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:8,8 5.000000 MS\_Tune\_4kV Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
591 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-120 N: 0-11 O: 0-15 Na: 1-1

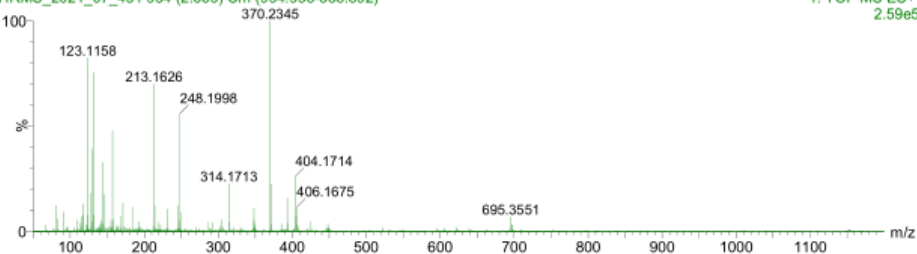


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
370.2345	100.00	370.2358	-1.3	-3.5	5.5	604.4	0.037	96.34	C21 H33 N O3 Na
		370.2331	1.4	3.8	6.5	607.6	3.309	3.66	C17 H29 N7 O Na

**1380 Bazulis BAZ-109**

HRMS\_2021\_07\_431 934 (2.663) Cm (934-938-888-892)

1: TOF MS ES+  
2.59e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: -  
ESI+ Cone, V: 40

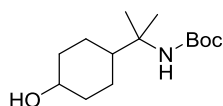
**Sample:**

HRMS\_2021\_05\_349 954 Bazulis BAZ-66  
MS\_POS\_RES\_1min\_infusion\_bez\_mob\_f 0.000000 MS\_Tune

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
388 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-25 Na: 1-1

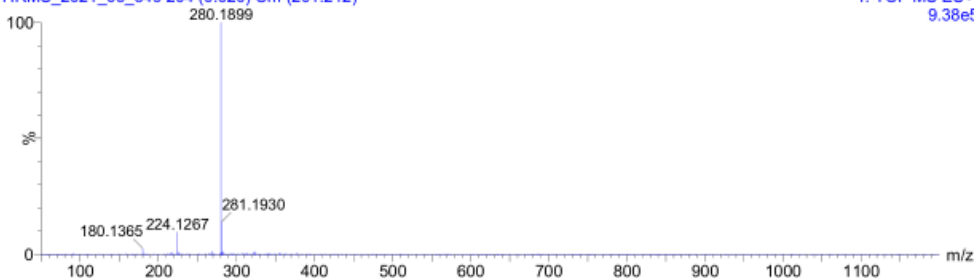


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
280.1899	100.00	280.1889	1.0	3.6	1.5	612.3	n/a	n/a	C14 H27 N O3 Na

**954 Bazulis BAZ-66**

HRMS\_2021\_05\_349 204 (0.620) Cm (201:212)

1: TOF MS ES+  
9.38e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: Acquity UPLC BEH C18  
ESI+ Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

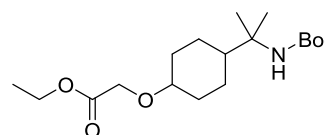
**Sample:**

HRMS\_2021\_09\_209 1595 Bazulis BAZ-124  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:F,6 0.100000 MS\_Tune Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
369 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-120 N: 0-5 O: 0-6 Na: 0-1

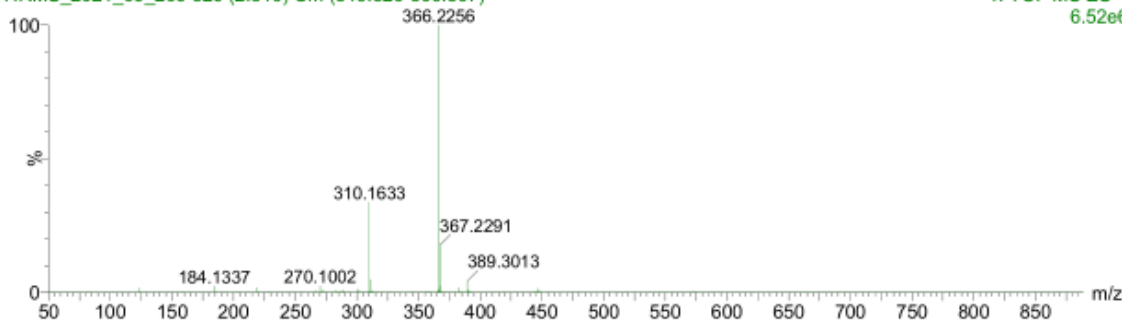


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
366.2256	100.00	366.2256	0.0	0.0	2.5	1007.8	0.097	90.79	C18 H33 N O5 Na
		366.2270	-1.4	-3.8	7.5	1010.1	2.385	9.21	C19 H29 N5 O Na

**1595 Bazulis BAZ-124**

HRMS\_2021\_09\_209 820 (2.340) Cm (819:826-800:807)

1: TOF MS ES+  
6.52e6



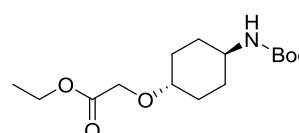
**Elemental Composition Report**

Page 1

**Single Mass Analysis**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 200.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

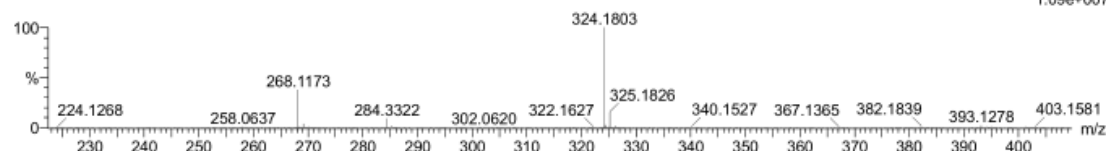
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
373 formula(e) evaluated with 2 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-80 H: 0-150 N: 0-10 O: 0-10 Na: 1-1



3198 Bazulis BAZ-235

HRMS\_2022\_05\_670 747 (2.134) Cm (747:752-(698:702+772:776))

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
1.09e+007



Minimum: -1.5  
Maximum: 2.0 5.0 200.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
324.1803	324.1800	0.3	0.9	7.5	789.2	0.093	91.10	C16 H23 N5 O Na
	324.1787	1.6	4.9	2.5	791.5	2.419	8.90	C15 H27 N O5 Na

## Elemental Composition Report

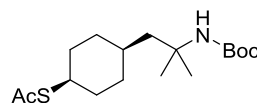
Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 200.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

913 formula(e) evaluated with 5 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

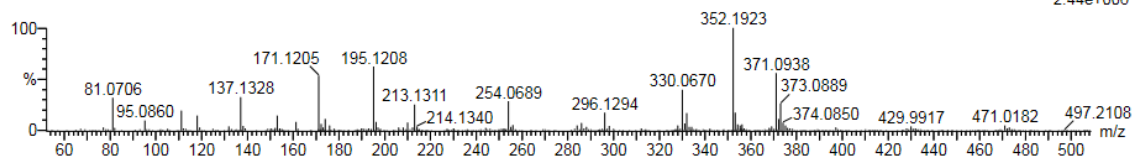
Elements Used:

C: 5-80 H: 5-100 N: 0-20 O: 0-20 Na: 0-1 S: 1-1

2477 Bazulis BAZ-163

HRMS\_2022\_03\_184 886 (2.532) Cm (882:904-757:815)

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
2.44e+006



Minimum: -1.5  
Maximum: 3.0 20.0 200.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
352.1923	352.1922	0.1	0.3	2.5	313.2	6.953	0.10	C17 H31 N O3 Na S
	352.1920	0.3	0.9	6.5	311.3	5.085	0.62	C15 H26 N7 O S
	352.1906	1.7	4.8	1.5	311.0	4.768	0.85	C14 H30 N3 O5 S
	352.1946	-2.3	-6.5	5.5	315.7	9.526	0.01	C19 H30 N O3 S
	352.1895	2.8	8.0	3.5	306.2	0.016	98.43	C13 H27 N7 O Na S

## Elemental Composition Report

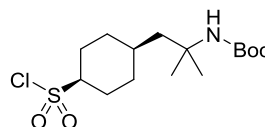
Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 200.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

139 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

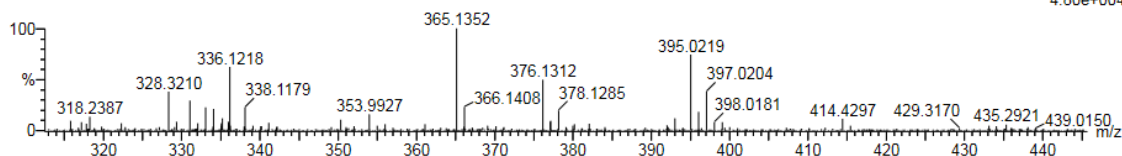
Elements Used:

C: 0-60 H: 0-100 N: 0-2 O: 0-5 Na: 0-1 S: 1-1 Cl: 1-1

2857 Bazulis BAZ-212

HRMS\_2022\_04\_507 823 (2.348) Cm (821:828-(795:800+863:867))

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
4.80e+004



Minimum: -1.5  
Maximum: 5.0 5.0 200.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
376.1312	376.1325	-1.3	-3.5	1.5	364.6	n/a	n/a	C15 H28 N O4 Na S Cl

## Elemental Composition Report

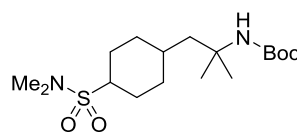
Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 200.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

1194 formula(e) evaluated with 5 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

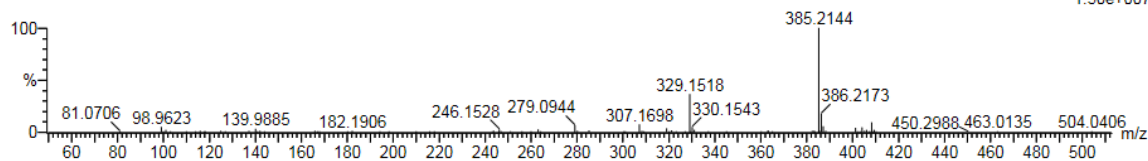
Elements Used:

C: 5-80 H: 5-100 N: 0-20 O: 0-20 Na: 0-1 S: 1-1

2479 Bazulis BAZ-184

HRMS\_2022\_03\_144 768 (2.198) Cm (766:780)

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
1.50e+007



Minimum: 80.00  
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
385.2144	100.00	385.2150	-0.6	-1.6	6.5	1419.0	3.017	4.90	C18 H30 N6 Na S
		385.2137	0.7	1.8	1.5	1420.6	4.558	1.05	C17 H34 N2 O4 Na S
		385.2134	1.0	2.6	5.5	1416.1	0.117	89.00	C15 H29 N8 O2 S
		385.2161	-1.7	-4.4	4.5	1424.2	8.140	0.03	C19 H33 N2 O4 S
		385.2121	2.3	6.0	0.5	1419.0	2.990	5.03	C14 H33 N4 O6 S

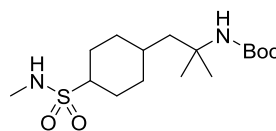
## Elemental Composition Report

Page 1

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 200.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

627 formula(e) evaluated with 4 results within limits (up to 3 closest results for each mass)

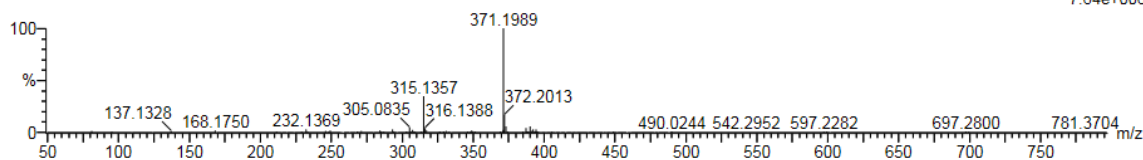
Elements Used:

C: 0-50 H: 0-100 N: 0-5 O: 0-5 S: 0-1 Na: 0-1

2856 Bazulis BAZ-218

HRMS\_2022\_04\_425 752 (2.148) Cm (752:756-701:705)

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
7.64e+006



Minimum: 50.00  
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
371.1989	100.00	371.1980	0.9	2.4	1.5	836.5	0.007	99.30	C16 H32 N2 O4 S Na
		371.2005	-1.6	-4.3	4.5	841.4	4.959	0.70	C18 H31 N2 O4 S
		371.1987	0.2	0.5	10.5	854.3	17.816	0.00	C24 H28 O2 Na

Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: -  
ESI+ Cone, V: 40

**Sample:**

HRMS\_2021\_05\_348 953 Bazulis BAZ-43

MS\_POS\_RES\_1min\_infusion\_bez\_mob\_f

0.000000

MS\_Tune

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

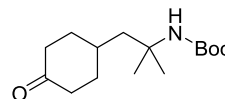
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

428 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-25 Na: 1-1

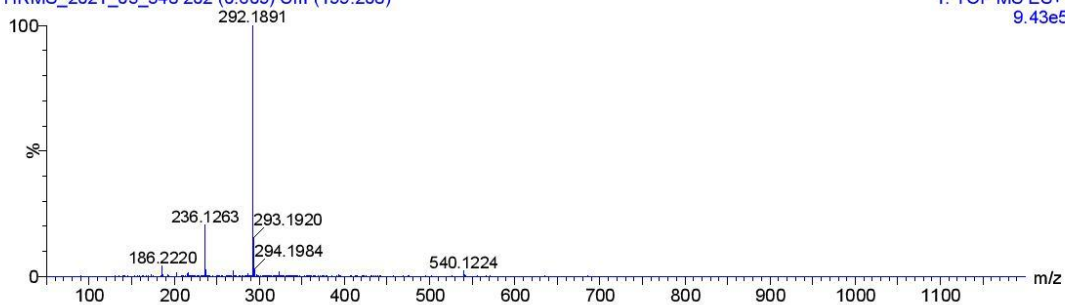


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
292.1891	100.00	292.1889	0.2	0.7	2.5	705.7	n/a	n/a	C15 H27 N O3 Na

**953 Bazulis BAZ-43**

HRMS\_2021\_05\_348 202 (0.609) Cm (199:208)

1: TOF MS ES+  
9.43e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

<b>MS: Waters Synapt G2-Si</b>	Capillary, kV: 0.7	<b>LC: Acquity UPLC H-Class</b>	Column: -
<b>ESI+</b>	Cone, V: 40		

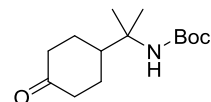
**Sample:**

HRMS\_2021\_05\_350 955 Bazulis BAZ-78  
MS\_POS\_RES\_1min\_infusion\_bez\_mob\_f 0.000000 MS\_Tune

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
381 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-25 Na: 1-1

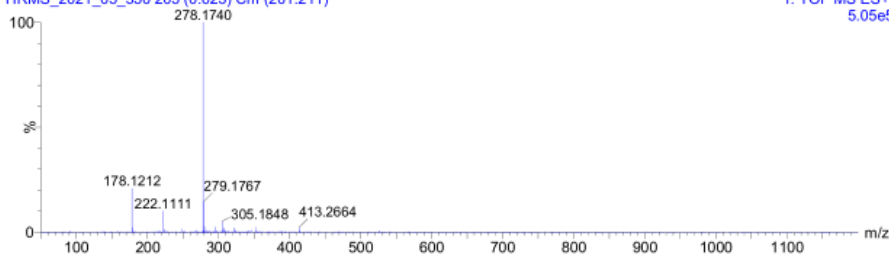


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
278.1740	100.00	278.1732	0.8	2.9	2.5	524.4	n/a	n/a	C14 H25 N O3 Na

**955 Bazulis BAZ-78**

HRMS\_2021\_05\_350 205 (0.623) Cm (201:211)

1: TOF MS ES+  
5.05e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

<b>MS: Waters Synapt G2-Si</b>	Capillary, kV: 4.0	<b>LC: Acquity UPLC H-Class</b>	Column: Acquity UPLC BEH C18
<b>ESI+</b>	Cone, V: 40		2.1x50mm, 1.7µm

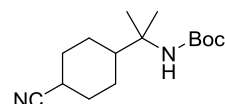
**Sample:**

HRMS\_2021\_05\_343 956 Bazulis BAZ-81  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 2:B,7 5.000000 MS\_Tune\_4kV Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
405 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-25 Na: 1-1

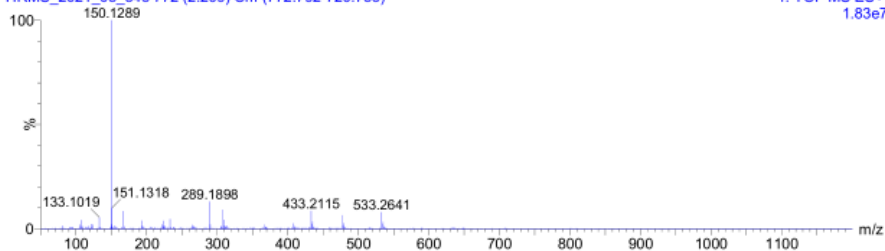


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
289.1898	100.00	289.1892	0.6	2.1	3.5	741.5	n/a	n/a	C15 H26 N2 O2 Na

**956 Bazulis BAZ-81**

HRMS\_2021\_05\_343 772 (2.209) Cm (772:792-720:753)

1: TOF MS ES+  
1.83e7



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: -  
ESI+ Cone, V: 40

**Sample:**

HRMS\_2021\_04\_350 712 Bazulis BAZ-73

MS\_POS\_RES\_1min\_infusion\_bez\_mob\_f

0.000000

MS\_Tune

Elemental Composition Report:

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

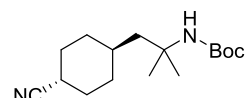
Number of isotope peaks used for i-FTT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

451 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-15 Na: 1-1

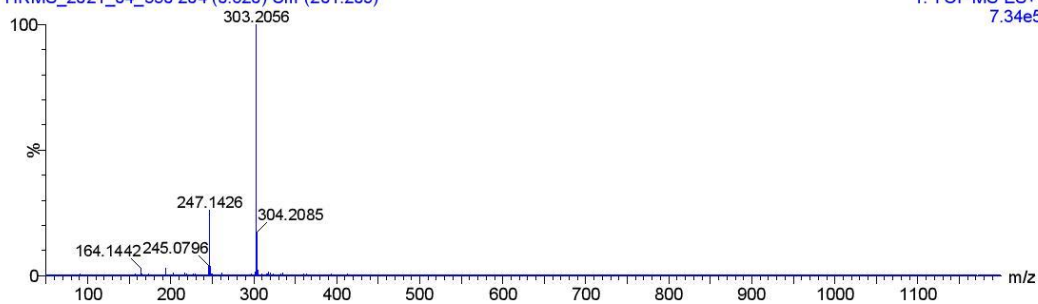


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FTT	Norm	Conf(%)	Formula
303.2056	100.00	303.2048	0.8	2.6	3.5	673.4	n/a	n/a	C16 H28 N2 O2 Na

**712 Bazulis BAZ-73**

HRMS\_2021\_04\_350 204 (0.620) Cm (201:209)

1: TOF MS ES+  
7.34e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

**MS: Waters Synapt G2-Si** Capillary, kV: 0.7 **LC: Acquity UPLC H-Class** Column: Acquity UPLC BEH C18  
**ESI+** Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

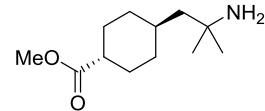
**Sample:**

HRMS\_2021\_04\_335 713 Bazulis BAZ-80  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:1.6 1.000000 MS\_Tune Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FTT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
252 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-15

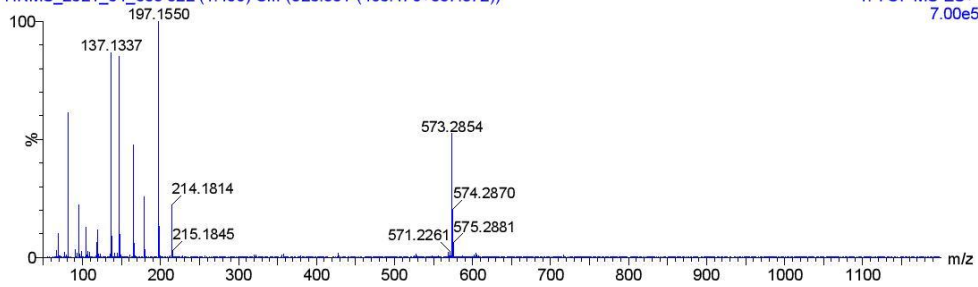


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FTT	Norm	Conf(%)	Formula
214.1814	100.00	214.1807	0.7	3.3	1.5	115.7	n/a	n/a	C12 H24 N O2

**713 Bazulis BAZ-80**

HRMS\_2021\_04\_335 522 (1.496) Cm (520:531-(460:476+557:572))

1: TOF MS ES+  
7.00e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

<b>MS: Waters Synapt G2-Si</b>	Capillary, kV: 0.7	<b>LC: Acquity UPLC H-Class</b>	Column: -
<b>ESI+</b>	Cone, V: 40		

**Sample:**

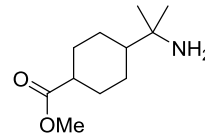
HRMS\_2021\_06\_032 1117 Bazulis BAZ-95  
MS\_POS\_RES\_1min\_infusion\_bez\_mob\_f

0.000000 MS\_Tune

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
96 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-110 N: 0-5 O: 0-5 Na: 1-1

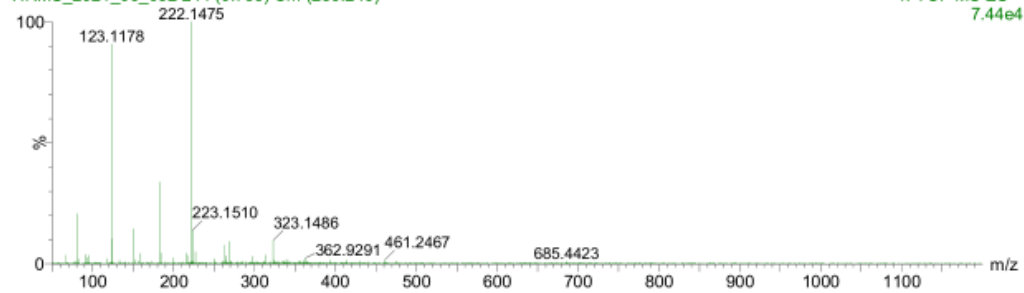


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
222.1475	100.00	222.1470	0.5	2.3	1.5	310.9	n/a	n/a	C11 H21 N O2 Na

**1117 Bazulis BAZ-95**

HRMS\_2021\_06\_032 244 (0.735) Cm (236:246)

1: TOF MS ES+  
7.44e4



## Elemental Composition Report

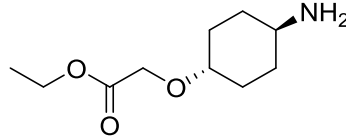
Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 200.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

200 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

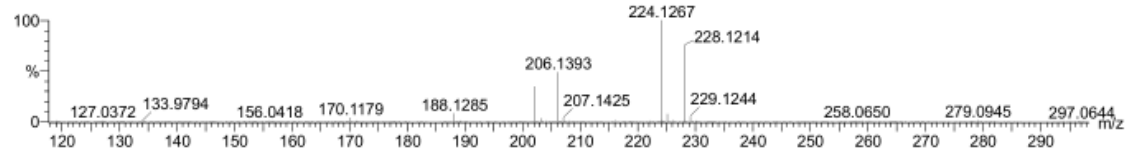
Elements Used:

C: 0-80 H: 0-150 N: 0-10 O: 0-10

3199 Bazulis BAZ-236

HRMS\_2022\_05\_672 472 (1.354) Cm (468:476-(512:521+431:434))

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
6.21e+005



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
202.1446	202.1443	0.3	1.5	1.5	386.2	n/a	n/a	C10 H20 N O3

## Elemental Composition Report

Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

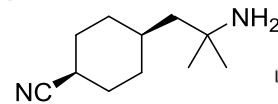
114 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)

Elements Used:

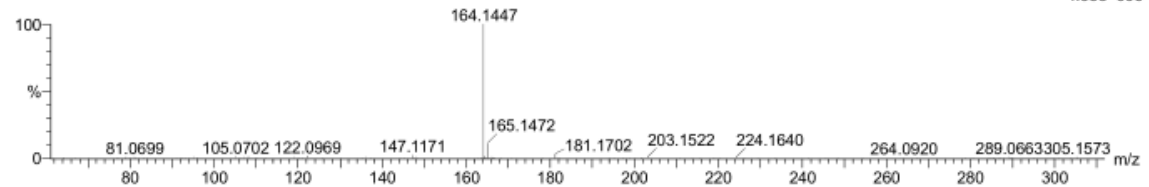
C: 0-140 H: 6-250 N: 0-10 O: 0-10

1670 Bazulis BAZ-132  
01-Oct-2021

HRMS\_2021\_09\_537 506 (1.453) Cm (502:512-532:567)



LOSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
4.93e+006



Minimum: -1.5  
Maximum: 3.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Conf (%)	Formula
181.1702	181.1705	-0.3	-1.7	2.5	n/a	C11 H21 N2

## Elemental Composition Report

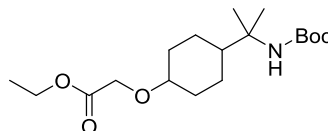
Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

218 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 5 closest results for each mass)

Elements Used:

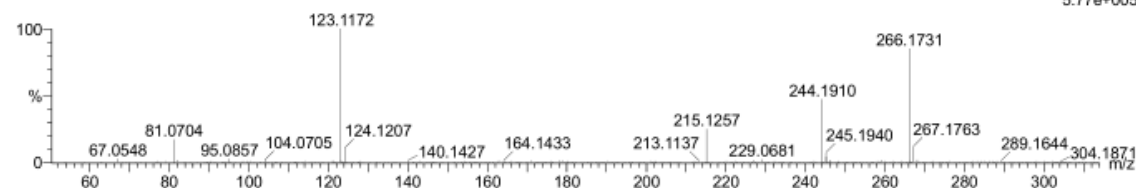
C: 0-140 H: 6-250 N: 0-10 O: 0-10

1668 Bazulis BAZ-129  
01-Oct-2021

LOSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si

HRMS\_2021\_09\_536 541 (1.554) Cm (527:549-425:480)

1: TOF MS ES+  
5.77e+005



Minimum: -1.5  
Maximum: 3.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Conf (%)	Formula
244.1910	244.1913	-0.3	-1.2	1.5	90.66	C13 H26 N O3
	244.1886	2.4	9.8	2.5	9.34	C9 H22 N7 O

## Elemental Composition Report

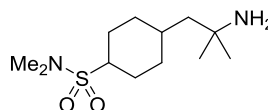
Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 200.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

214 formula(e) evaluated with 2 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

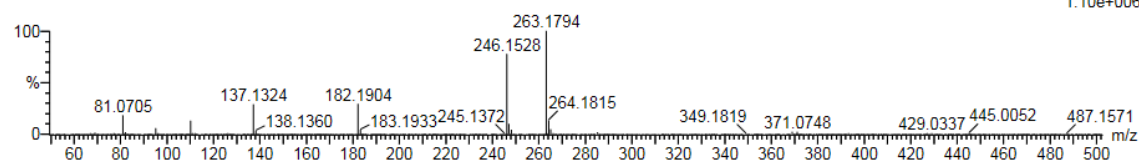
Elements Used:

C: 5-80 H: 5-100 N: 0-20 O: 0-20 S: 1-1

2480 Bazulis BAZ-186

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
1.10e+006

HRMS\_2022\_03\_088 486 (1.398) Cm (483:491-456:474)



Minimum: -1.5  
Maximum: 3.0 20.0 200.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
263.1794	263.1793	0.1	0.4	0.5	337.0	4.283	1.38	C12 H27 N2 O2 S
	263.1766	2.8	10.6	1.5	332.7	0.014	98.62	C8 H23 N8 S

## Elemental Composition Report

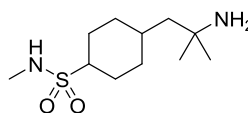
Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 200.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

232 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

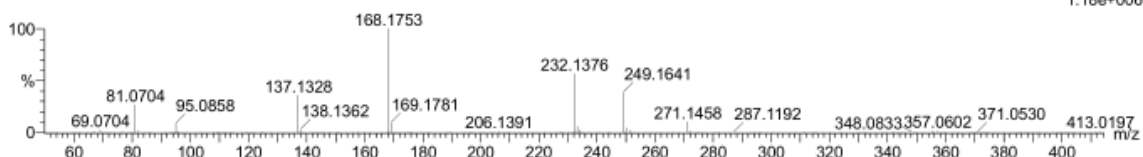
Elements Used:

C: 0-80 H: 0-150 N: 0-10 O: 0-10 S: 1-1

3194 Bazulis BAZ-220

HRMS\_2022\_05\_662 485 (1.395)

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
1.18e+006



Minimum: -1.5  
Maximum: 2.0 5.0 200.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
249.1641	249.1637	0.4	1.6	0.5	117.4	n/a	n/a	C11 H25 N2 O2 S

## Elemental Composition Report

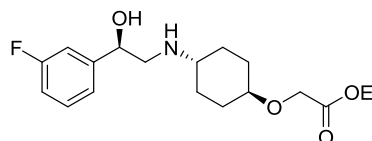
Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 200.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

408 formula(e) evaluated with 2 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

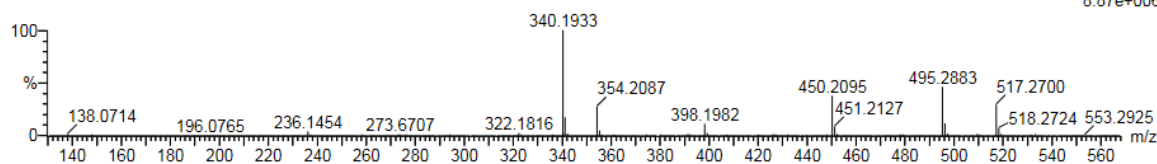
Elements Used:

C: 0-80 H: 0-150 N: 0-10 O: 0-10 F: 1-1

3200 Bazulis BAZ-238

HRMS\_2022\_05\_674 586 (1.677) Cm (586:592-527:537)

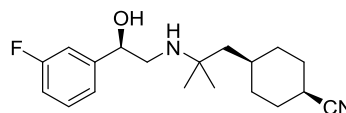
OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
8.87e+006



Minimum: -1.5  
Maximum: 2.0 5.0 200.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
340.1933	340.1937	-0.4	-1.2	10.5	929.7	0.170	84.36	C19 H23 N5 F
	340.1924	0.9	2.6	5.5	931.3	1.855	15.64	C18 H27 N O4 F

# Elemental Composition Report



Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
 Element prediction: Off  
 Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
 1132 formula(e) evaluated with 9 results within limits (up to 5 closest results for each mass)

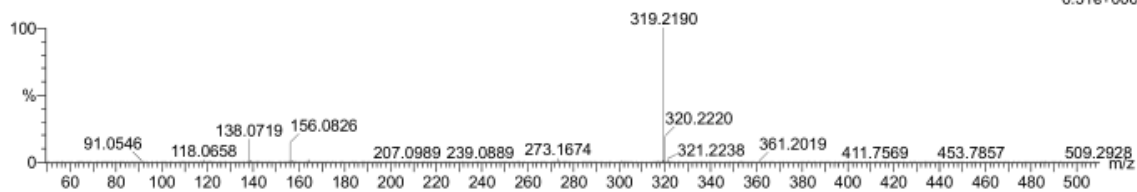
Elements Used:  
 C: 0-140 H: 6-250 N: 0-10 O: 0-10 F: 0-3

1671 Bazulis BAZ-135  
 30-Sep-2021

LOSI/FOKL-MS  
 Synapt G2-Si

HRMS\_2021\_09\_490 543 (1.559) Cm (541:552-581:600)

1: TOF MS ES+  
 6.31e+006



Minimum: 80.00  
 Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Conf(%)	Formula
319.2190	100.00	319.2186	0.4	1.3	6.5	0.11	C19 H28 N2 O F
		319.2197	-0.7	-2.2	2.5	99.70	C16 H29 N2 O2 F2
		319.2182	0.8	2.5	-0.5	0.01	C9 H26 N8 O F3
		319.2174	1.6	5.0	10.5	0.00	C22 H27 N2
		319.2206	-1.6	-5.0	2.5	0.18	C11 H27 N8 O3

Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

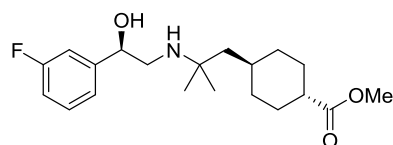
**MS: Waters Synapt G2-Si** Capillary, kV: 0.7 **LC: Acquity UPLC H-Class** Column: Acquity UPLC BEH C18  
**ESI+** Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

**Sample:**

HRMS\_2021\_04\_301 700 Bazulis BAZ-86  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:C,8 1.000000 MS\_Tune Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



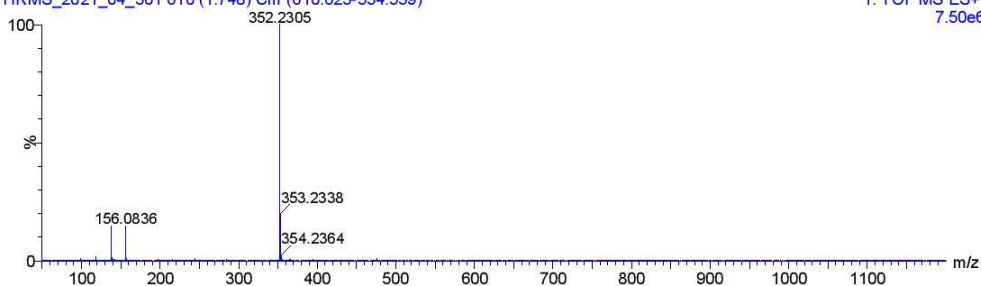
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
657 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-15 F: 1-1

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
352.2305	100.00	352.2293	1.2	3.4	-1.5	565.2	8.855	0.01	C5 H27 N13 O4 F
		352.2288	1.7	4.8	5.5	556.4	0.000	99.99	C20 H31 N O3 F

**700 Bazulis BAZ-86**

HRMS\_2021\_04\_301 610 (1.748) Cm (610:623-534:559)

1: TOF MS ES+  
7.50e6



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

**MS: Waters Synapt G2-Si** Capillary, kV: 0.7 **LC: Acquity UPLC H-Class** Column: Acquity UPLC BEH C18  
**ESI+** Cone, V: 40 2.1 x 50 mm, 1.7 μm

**Sample:**

HRMS\_2021\_04\_303 701 Bazulis BAZ-87

MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:D,1 1.000000 MS\_Tune Col#66

Elemental Composition Report:

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

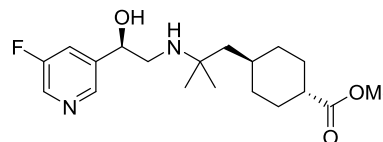
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

642 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 5 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-15 F: 1-1

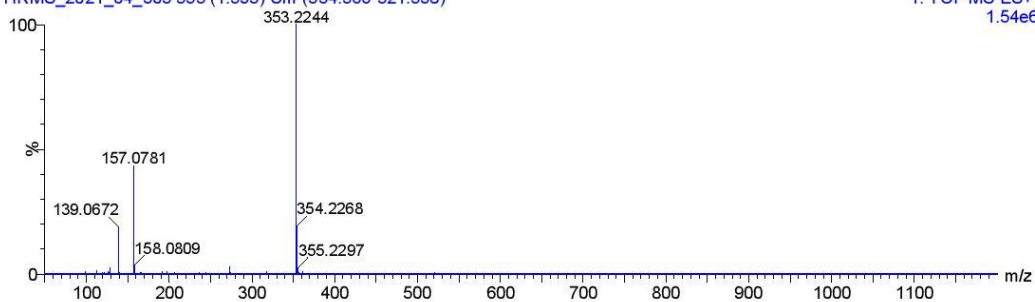


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
353.2244	100.00	353.2245	-0.1	-0.3	-1.5	503.5	9.459	0.01	C4 H26 N14 O4 F
		353.2240	0.4	1.1	5.5	494.0	0.000	99.99	C19 H30 N2 O3 F

**701 Bazulis BAZ-87**

HRMS\_2021\_04\_303 555 (1.593) Cm (554:566-521:538)

1: TOF MS ES+  
1.54e6



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

**MS: Waters Synapt G2-Si** Capillary, kV: 0.7 **LC: Acquity UPLC H-Class** Column: Acquity UPLC BEH C18  
ESI+ Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

**Sample:**

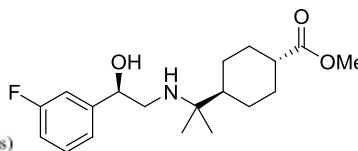
HRMS\_2021\_06\_185 1182 Bazulis BAZ-98  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:C,3 1.000000 MS\_Tune Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
405 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)

Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-120 N: 0-10 O: 0-10 F: 1-1

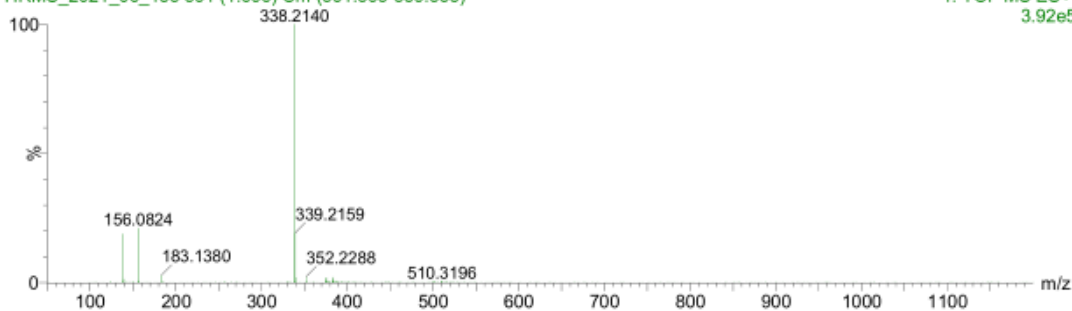


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
338.2140	100.00	338.2131	0.9	2.7	5.5	169.7	n/a	n/a	C19 H29 N O3 F

**1182 Bazulis BAZ-98**

HRMS\_2021\_06\_185 591 (1.696) Cm (591.593-539:553)

1: TOF MS ES+  
3.92e5



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: Acquity UPLC BEH C18  
ESI+ Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

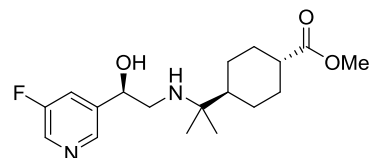
**Sample:**

HRMS\_2021\_06\_507 1278 Bazulis BAZ-103  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:D,5 1.000000 MS\_Tune Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
503 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-120 N: 0-11 O: 0-15 F: 1-1

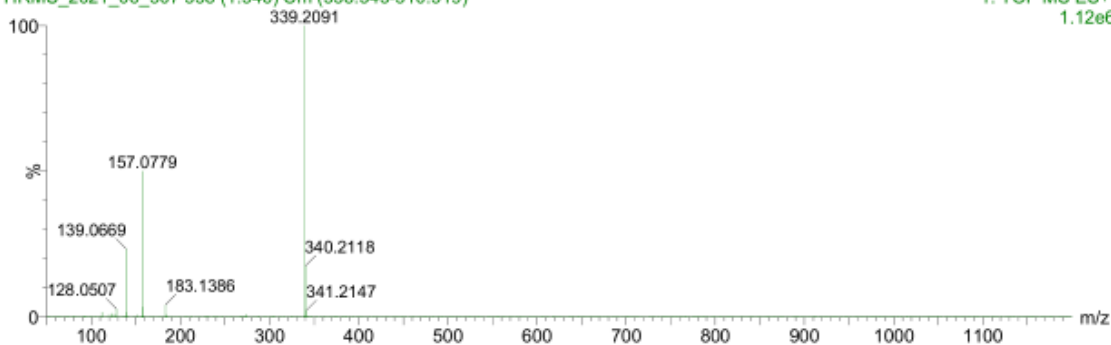


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
339.2091	100.00	339.2084	0.7	2.1	5.5	476.0	n/a	n/a	C18 H28 N2 O3 F

**1278 Bazulis BAZ-103**

HRMS\_2021\_06\_507 538 (1.546) Cm (538:543-510:519)

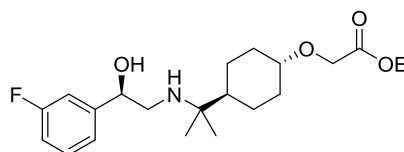
1: TOF MS ES+  
1.12e6



## Elemental Composition Report

Page 1

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
 Element prediction: Off  
 Number of isotope peaks used for i-FIT = 3



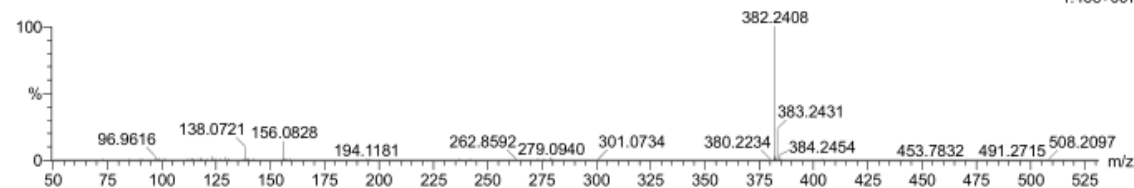
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
 1512 formula(e) evaluated with 9 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
 Elements Used:  
 C: 0-140 H: 6-250 N: 0-10 O: 0-10 F: 0-3

1669 Bazulis BAZ-131  
 30-Sep-2021

LOSI/FOKL-MS  
 Synapt G2-Si

HRMS\_2021\_09\_486 553 (1.587) Cm (552:557)

1: TOF MS ES+  
 1.46e+007



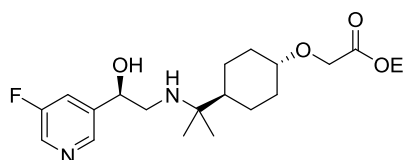
Minimum: 80.00  
 Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Conf (%)	Formula
382.2408	100.00	382.2407	0.1	0.3	10.5	0.44	C22 H29 N5 F
		382.2405	0.3	0.8	1.5	0.90	C18 H34 N O5 F2
		382.2414	-0.6	-1.6	1.5	0.51	C13 H32 N7 O6
		382.2418	-1.0	-2.6	6.5	95.92	C19 H30 N5 O F2
		382.2394	1.4	3.7	5.5	2.24	C21 H33 N O4 F

## Elemental Composition Report

Page 1

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
 Element prediction: Off  
 Number of isotope peaks used for i-FIT = 3



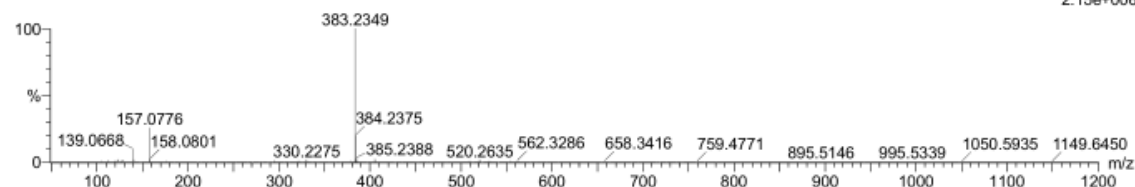
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
 341 formula(e) evaluated with 3 results within limits (up to 3 closest results for each mass)  
 Elements Used:  
 C: 0-80 H: 0-120 N: 0-5 O: 0-5 F: 0-1

1895 Bazulis BAZ-155  
 16-Nov-2021

OSI/FOKL-MS  
 Synapt G2-Si

HRMS\_2021\_11\_215 510 (1.463) Cm (510:517-(481:488+533:538))

1: TOF MS ES+  
 2.15e+006



Minimum: 90.00  
 Maximum: 100.00

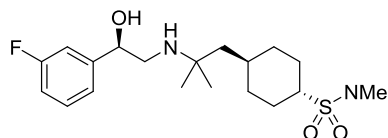
Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Conf (%)	Formula
383.2349	100.00	383.2346	0.3	0.8	5.5	94.88	C20 H32 N2 O4 F
		383.2335	1.4	3.7	9.5	4.97	C23 H31 N2 O3
		383.2375	-2.6	-6.8	13.5	0.16	C28 H31 O

## Elemental Composition Report

Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 200.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

2345 formula(e) evaluated with 12 results within limits (up to 5 closest results for each mass)

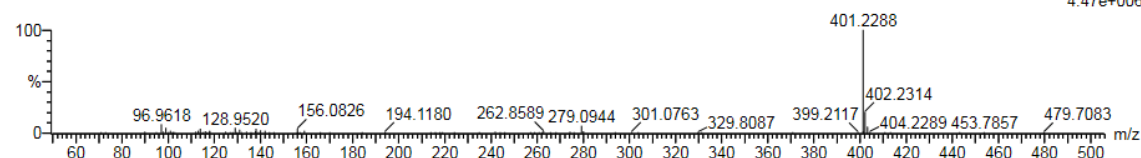
Elements Used:

C: 5-80 H: 5-100 N: 0-20 O: 0-20 F: 0-3 S: 1-1

2481 Bazulis BAZ-191

HRMS\_2022\_03\_090 572 (1.639) Cm (572:577)

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
4.47e+006



Minimum: 80.00  
Maximum: 100.00

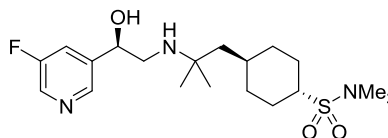
			3.0	20.0	-1.5
					200.0

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
401.2288	100.00	401.2274	1.4	3.5	4.5	1250.2	5.639	0.36	C20 H34 N2 O3 F S
		401.2299	-1.1	-2.7	5.5	1244.9	0.401	66.94	C18 H31 N6 F2 S
		401.2295	-0.7	-1.7	0.5	1247.5	2.927	5.36	C12 H33 N8 O5 S
		401.2293	-0.5	-1.2	2.5	1261.1	16.581	0.00	C6 H26 N18 F S
		401.2286	0.2	0.5	0.5	1245.8	1.297	27.35	C17 H35 N2 O4 F2 S

## Elemental Composition Report

Page 1

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 200.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

684 formula(e) evaluated with 4 results within limits (up to 3 closest results for each mass)

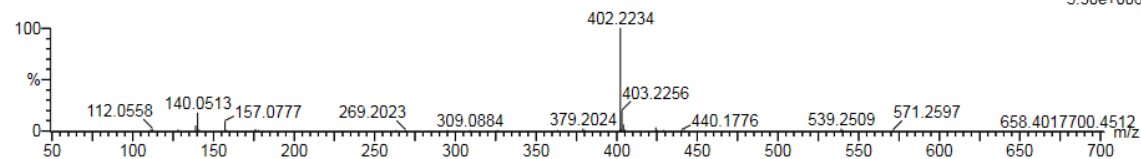
Elements Used:

C: 0-50 H: 0-100 N: 0-5 O: 0-5 F: 0-1 S: 0-1

2855 Bazulis BAZ-210

HRMS\_2022\_04\_423 537 (1.543) Cm (537:541-506:511)

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
5.30e+006



Minimum: 50.00  
Maximum: 100.00

			5.0	5.0	-1.5
					200.0

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
402.2234	100.00	402.2227	0.7	1.7	4.5	998.2	0.000	99.99	C19 H33 N3 O3 F S
		402.2233	0.1	0.2	13.5	1008.2	9.952	0.00	C27 H29 N O F
		402.2222	1.2	3.0	17.5	1009.4	11.185	0.00	C30 H28 N

## Elemental Composition Report

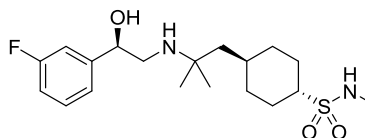
Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 200.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

419 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

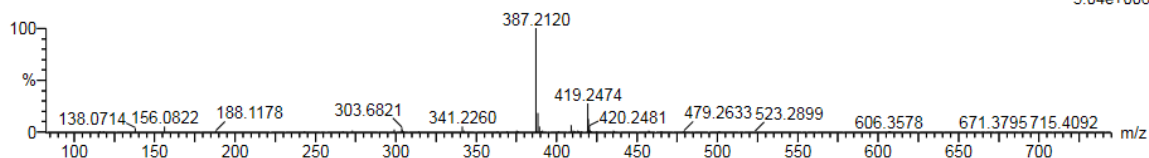
Elements Used:

C: 0-80 H: 0-150 N: 0-10 O: 0-10 S: 1-1 F: 1-1

3195 Bazulis BAZ-224

HRMS\_2022\_05\_664 585 (1.675) Cm (585:592-(519:532+670))

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
5.04e+006



Minimum: -1.5  
Maximum: 2.0 5.0 200.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
387.2120	387.2118	0.2	0.5	4.5	886.7	n/a	n/a	C19 H32 N2 O3 S F

## Elemental Composition Report

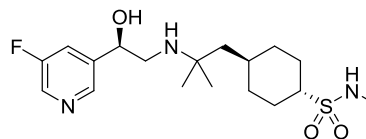
Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 200.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

429 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

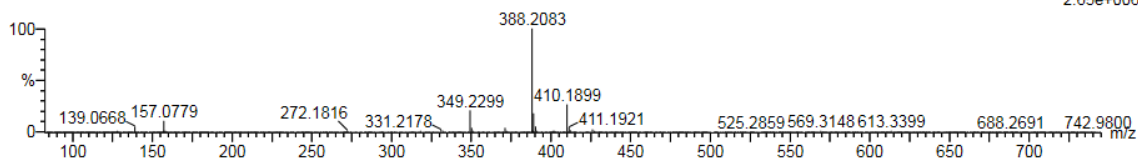
Elements Used:

C: 0-80 H: 0-150 N: 0-10 O: 0-10 F: 1-1 S: 1-1

3196 Bazulis BAZ-227

HRMS\_2022\_05\_666 541 (1.554) Cm (541:545-(573:581+507:512))

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
2.65e+006



Minimum: -1.5  
Maximum: 2.0 5.0 200.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
388.2083	388.2070	1.3	3.3	4.5	483.2	n/a	n/a	C18 H31 N3 O3 F S

Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: Acquity UPLC BEH C18  
ESI+ Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

**Sample:**

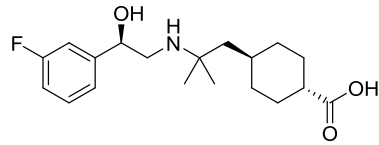
HRMS\_2021\_04\_337 714 Bazulis BAZ-88

MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:B,7 1.000000 MS\_Tune Col#66

Elemental Composition Report:

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
607 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-15 F: 1-1

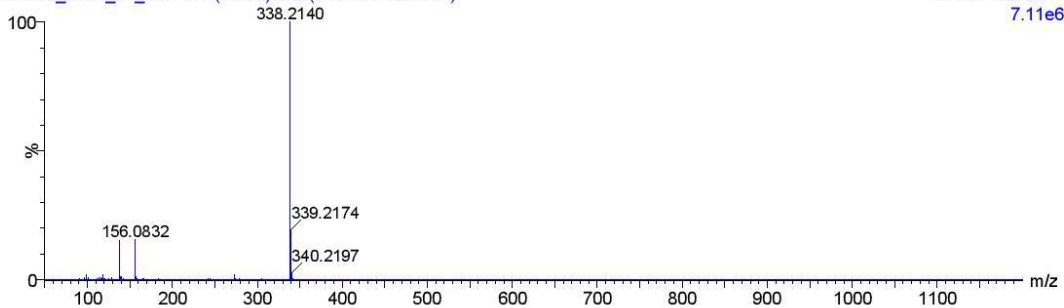


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
338.2140	100.00	338.2136	0.4	1.2	-1.5	1022.1	15.676	0.00	C4 H25 N13 O4 F
		338.2131	0.9	2.7	5.5	1006.4	0.000	100.00	C19 H29 N O3 F

**714 Bazulis BAZ-88**

HRMS\_2021\_04\_337 555 (1.592) Cm (555:566-527:537)

1: TOF MS ES+  
7.11e6



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: Acquity UPLC BEH C18  
ESI+ Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

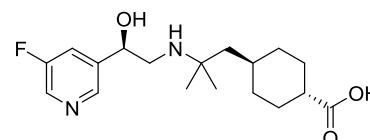
**Sample:**

HRMS\_2021\_04\_339 715 Bazulis BAZ-89  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:1.8 1.000000 MS\_Tune Col#66

Elemental Composition Report:

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
593 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-110 N: 0-15 O: 0-15 F: 1-1

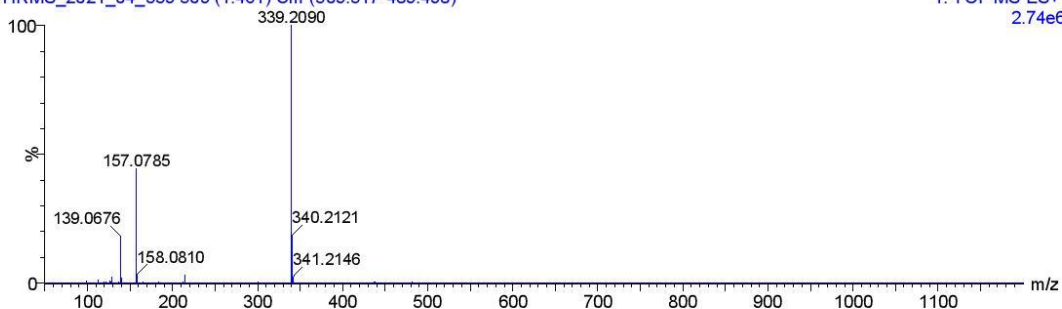


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
339.2090	100.00	339.2089	0.1	0.3	-1.5	915.7	9.448	0.01	C3 H24 N14 O4 F
		339.2084	0.6	1.8	5.5	906.2	0.000	99.99	C18 H28 N2 O3 F

**715 Bazulis BAZ-89**

HRMS\_2021\_04\_339 509 (1.461) Cm (509:517-489:498)

1: TOF MS ES+  
2.74e6



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

**MS: Waters Synapt G2-Si** Capillary, kV: 0.7 **LC: Acquity UPLC H-Class** Column: Acquity UPLC BEH C18  
**ESI+** Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

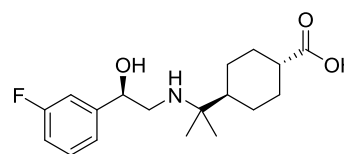
**Sample:**

HRMS\_2021\_06\_340 1228 Bazulis BAZ-100  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:B,2 1.000000 MS\_Tune Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
449 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-120 N: 0-10 O: 0-15 F: 1-1

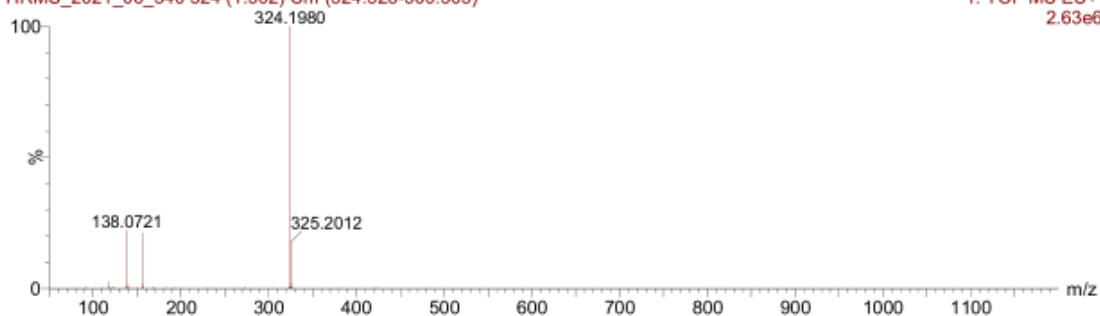


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
324.1980	100.00	324.1975	0.5	1.5	5.5	779.2	n/a	n/a	C18 H27 N O3 F

**1228 Bazulis BAZ-100**

HRMS\_2021\_06\_340 524 (1.502) Cm (524:528-500:505)

1: TOF MS ES+  
2.63e6



Latvijas Organiskās sintēzes institūts  
Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorija

MS: Waters Synapt G2-Si Capillary, kV: 0.7 LC: Acquity UPLC H-Class Column: Acquity UPLC BEH C18  
ESI+ Cone, V: 40 2.1x50mm, 1.7µm

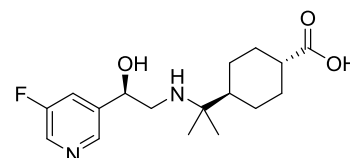
**Sample:**

HRMS\_2021\_07\_023 1291 Bazulis BAZ-104  
MS\_POS\_RES\_4min ACN\_Form\_5-98\_040\_4min 1:F,7 1.000000 MS\_Tune Col#66

**Elemental Composition Report:**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
464 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 5 closest results for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-100 H: 0-120 N: 0-11 O: 0-15 F: 1-1

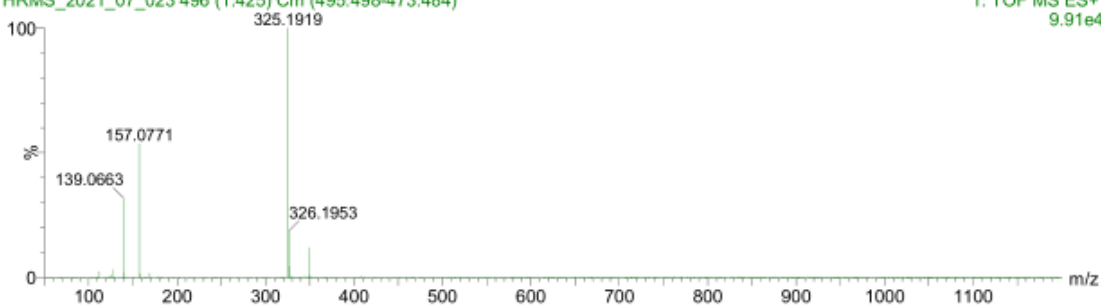


Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
325.1919	100.00	325.1927	-0.8	-2.5	5.5	102.2	n/a	n/a	C17 H26 N2 O3 F

**1291 Bazulis BAZ-104**

HRMS\_2021\_07\_023 496 (1.425) Cm (495:498-473:484)

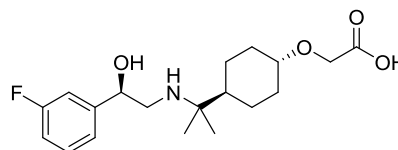
1: TOF MS ES+  
9.91e4



## Elemental Composition Report

Page 1

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 3



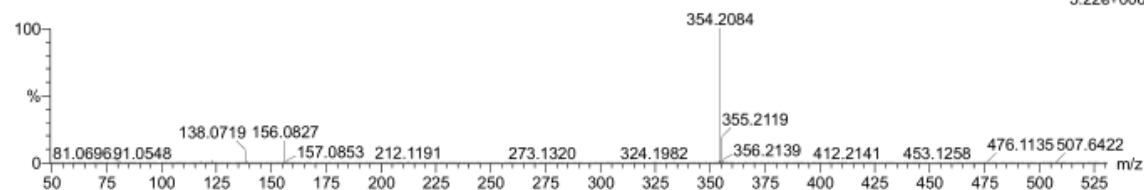
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
316 formula(e) evaluated with 3 results within limits (up to 2 best isotopic matches for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-80 H: 0-100 N: 0-5 O: 0-5 F: 0-1

1758 Bazulis BAZ-136  
20-Oct-2021

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si

HRMS\_2021\_10\_274 534 (1.535) Cm (534:541-(486:492+578:584))

1: TOF MS ES+  
5.22e+006



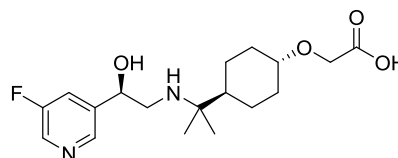
Minimum: 80.00  
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Conf (%)	Formula
354.2084	100.00	354.2081	0.3	0.8	5.5	91.61	C19 H29 N O4 F
		354.2094	-1.0	-2.8	10.5	8.39	C20 H25 N5 F

## Elemental Composition Report

Page 1

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 200.0  
Element prediction: Off  
Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

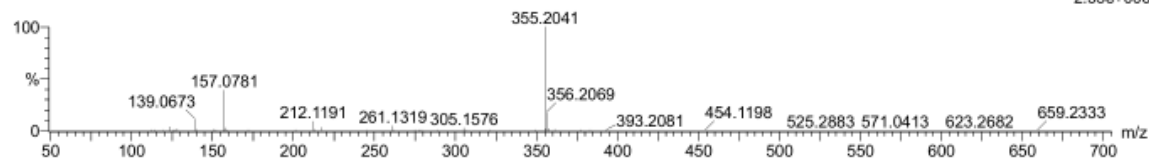


Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
317 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)  
Elements Used:  
C: 0-70 H: 0-100 N: 0-5 O: 0-5 F: 0-1

2137 Bazulis BAZ-156

OSI/FOKL-MS  
Synapt G2-Si  
1: TOF MS ES+  
2.55e+006

HRMS\_2022\_01\_043 132 (0.395) Cm (132:133-115:116)



Minimum: 80.00  
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
355.2041	100.00	355.2033	0.8	2.3	5.5	823.4	n/a	n/a	C18 H28 N2 O4 F

Maģistra darbs „Atvasinātu cikloheksānu staturošu  $\beta$ -aminospirtu sintēze” izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts) (paraksta atšifrējums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja, Dr. chem. Ilga Mutule: \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts) (datums)

Recenzents, Dr. chem. Aiva Plotniece: \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts) (datums)

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē: \_\_\_\_\_ (datums)

Dekāna pilnvarotā persona, metodiķe: \_\_\_\_\_ Ilze Gaile  
(personiskais paraksts)

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē:

\_\_\_\_\_ protokols Nr. \_\_\_\_\_ (ieraksta sekretārs)  
(datums) (protokola Nr.)

Komisijas sekretāre, lektore: \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts) (paraksta atšifrējums)