

(19)



(10) **LT 4846 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **4846**

(51) Int. Cl.⁷: **C07K 5/027**

(21) Paraiškos numeris: **2000 109**

C07D413/12

(22) Paraiškos padavimo data: **2000 11 29**

C07D261/18

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 05 25**

C07D207/27

(45) Patento paskelbimo data: **2001 10 25**

A61K 38/05

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

A61K 31/40

A61K 31/42

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/00260**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 01 05**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2000 11 29**

(30) Prioritetas: **60/083, 828, 1998 04 30, US**

60/098, 358, 1998 08 28, US

(72) Išradėjas:

Peter Scott DRAGOVICH, US
Joseph Timothy MARAKOVITS, US
Thomas Jay PRINS, US
Jayashree Girish TIKHE, US
Stephen Evan WEBBER, US
Ru ZHOU, US
Theodore O. JOHNSON, US

(73) Patento savininkas:

AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Junginiai prieš pikornavirusą, jų gavimas ir panaudojimas

(57) Referatas:

Peptidiniai arba peptidus imituojantys junginiai, kurie tinkamai inhibuoja arba blokuoja pikornovirusinės 3C proteazės biologinį aktyvumą. Šie junginiai, o taip pat ir šiuos junginius turinčios farmacinės kompozicijos tinka gydyti pacientus arba šeimininkus, kurie yra infekuoti vienu arba daugiau pikornovirusų, tokių kaip RVP. Taip

pat yra pateikiami tarpiniai junginiai ir tokių junginių sintezės būdai.

Techninė sritis ir pramoninis išradimo pritaikomumas

Šis išradimas yra skirtas panašiams į peptidus ir peptidus imituojantiems junginiams, kurie reikiamai inhibuoja pikornavirusinių 3C proteazių, ypač rinovirusinių 3C proteazių (RVP) fermentinį aktyvumą ir kurie stabdo virusų augimą ląstelių kultūroje. Išradimas taip pat yra susijęs su tokių junginių panaudojimu farmacinėse kompozicijose ir rinovirusinių infekcijų terapijai. Be to, išradimas taip pat yra susijęs su tokių junginių sintezės būdais ir šiai sintezei tinkamais junginiais.

Išradimo kilmė

Pikornavirusai yra mažyčių, neturinčių apvalkalėlio, turinčių teigiamos grandinės RNR, virusų, kurie infekuoja žmones ir kitus gyvūnus, šeima. Tokiais virusais yra žmogaus rinovirusai, žmogaus poliovirusai, žmogaus Koksaki virusai, žmogaus echovirusai, žmogaus ir jaučio enterovirusai, encefalomiokardito virusai, meningito virusai, kojų ir burnos virusai, hepatito A virusas ir kiti. Žmogaus rinovirusai yra pagrindinė paprasto peršalimo priežastis. Iki šiol prekyboje nėra efektyvių priemonių, kurios gydytų paprastąjį peršalimą, o tik priemonės, kurios palengvina simptomus.

Pikornavirusinės infekcijos gali būti gydomos inhibuojant proteolitinius 3C fermentus. Šių fermentų reikia natūraliam pikornavirusų subrendimui. Jie yra atsakingi už autokatalitinį genomino didelio poliproteino skaidymą į pagrindinius virusinius baltymus. 3C proteazių šeimos nariai yra cisteino proteazės, kuriose sulfhidrilo grupės dažniausiai skaldo glutamino-glicino amidinį ryšį. Manoma, kad 3C proteazių inhibavimas blokuos proteolitinį

poliproteino skaldymą, kuris savo ruožtu sulėtins virusų subrendimą ir replikaciją, trukdydamas virusinių dalelių gaminimu. Tokiu būdu, šios cisteino proteazės vykdomo proceso inhibavimas selektyviomis mažomis molekulėmis, kurios yra specifiskai atpažįstamos, turėtų vaidinti vaidmenį svarbioje ir naudingoje strategijoje, nukreiptoje į šios prigimties virusinių infekcijų, ypatingai paprastojo peršalimo, gydymą.

Neseniai buvo atrasta keletas pikornavirusinių 3C proteazių fermentinio aktyvumo inhibitorių - mažų molekulių. Žr. pavyzdžiui, JAV. patentinę paraišką Nr. 08/850398, užregistruotą 1997 m. gegužės 2 d. Webber ir kt.; JAV patentinę paraišką Nr. 08/991282, užregistruotą 1997 m. gruodžio 16 d. Dragovich ir kt.; ir JAV patentinę paraišką Nr. 08/991739, užregistruotą 1997 m. gruodžio 16 d. Webber ir kt. Šios JAV patentinės paraiškos, kurių aprašymai duodami kaip literatūros šaltiniai, aprašo tam tikrus junginius prieš pikornavirusus. Tačiau vis tik išlieka pageidavimas atrasti junginius - mažas molekules, kurios būtų ypatingai veiksmingi agentai prieš pikornavirusus.

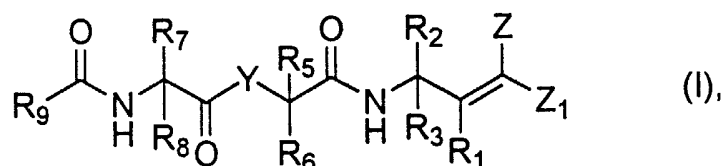
Išradimo santrauka

Taigi, šio išradimo tikslas yra surasti mažos molekulinės masės junginius, kurie būtų ypatingai veiksmingi agentai prieš pikornavirusus. Kitas išradimo tikslas yra pateikti tarpinius junginius, tinkančius būti tarpiniais junginiais minėtas proteazės inhibuojančių junginių sintezėje, ir tokių junginių sintezės būdus. Dar kitas išradimo tikslas yra gauti farmacines kompozicijas, kurios būtų labai efektyvios gydant ligas, kuriose tarpininkauja pikornavirusinių 3C proteazių inhibavimas, kaip antai paprastąjį peršalimą.

Šie tikslai buvo pasiekti atradus šio išradimo junginius, kurie yra pikornavirusinės 3C proteazės inhibitoriai, turintys ypatingai stiprų priešvirusinį aktyvumą. Netikėtai buvo rasta, kad peptidiniai ir peptidus imituojantys junginiai, kuriuose yra penkianarė heterociklinė grupė, turi aukštą rinovirusinės proteazės inhibavimo aktyvumą. Taip pat netikėtai buvo rasta, kad peptidinių ir peptidus imituojančių junginių rinovirusinės proteazės inhibavimo aktyvumą galima žymiai padidinti pakeitus į glutaminą panašią liekaną, randamą kai kuriuose žinomuose rinovirusinę proteazę

inhibuojančiuose junginiuose, šonine grandine, kurioje yra gama- arba delta-laktamas.

Šio išradimo inhibitoriai turi tokią bendrąją formulę (I):

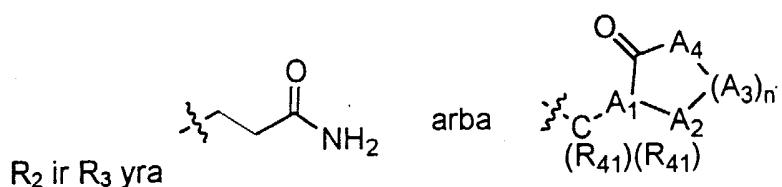
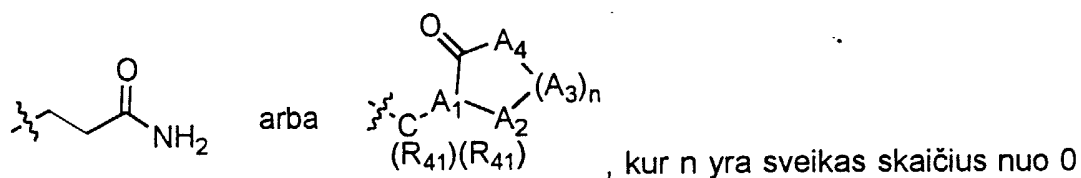


kurioje:

Y yra $-\text{N(R}_y\text{)}-$, $-\text{C(R}_y\text{)}(\text{R}_y\text{)}-$ arba $-\text{O}-$, kur kiekvienas iš R_y nepriklausomai yra $-\text{H}$ arba žemesnysis alkilas;

R_1 yra $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{alkilas}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ arba O-alkilo grupė;

R_2 ir R_3 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H;



R_5 ir R_6 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, F, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė arba heteroarilo grupė;

R_7 ir R_8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, $-\text{OR}_{17}$, $-\text{SR}_{17}$, $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, $-\text{NR}_{19}\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ arba $-\text{NR}_{17}\text{OR}_{18}$, kur R_{17} , R_{18} ir R_{19} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė arba acilo grupė, su sąlyga, kad bent vienas iš R_7 ir R_8 yra alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, $-\text{OR}_{17}$, $-\text{SR}_{17}$, $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, $-\text{NR}_{19}\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ arba $-\text{NR}_{17}\text{OR}_{18}$;

R_9 yra tinkama organinė liekana; ir

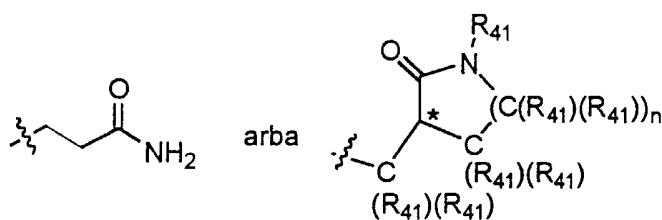
Z ir Z_1 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, $-C(O)R_{21}$, $-CO_2R_{21}$, $-CN$, $-C(O)NR_{21}R_{22}$, $-C(O)NR_{21}OR_{22}$, $-C(S)R_{21}$, $-C(S)NR_{21}R_{22}$, $-NO_2$, $-SOR_{21}$, $-SO_2R_{21}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-SO(NR_{21})(OR_{22})$, $-SONR_{21}$, $-SO_3R_{21}$, $-PO(OR_{21})_2$, $-PO(R_{21})(R_{22})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(OR_{23})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(NR_{23}R_{24})$, $-C(O)NR_{21}NR_{22}R_{23}$ arba $-C(S)NR_{21}NR_{22}R_{23}$, kur R_{21} , R_{22} , R_{23} ir R_{24} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, acilo grupė arba tioacilo grupė, arba kur bet kurie du iš R_{21} , R_{22} , R_{23} ir R_{24} , kartu su atomu(ais), prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterociklinę grupę, su sąlyga, kad Z ir Z_1 abu kartu nėra H;

arba Z_1 ir R_1 kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę, kur Z_1 ir R_1 yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau, išskyrus liekanas, kurios negali sudaryti cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupės;

arba Z ir Z_1 kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę, kur Z_1 ir R_1 yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau, išskyrus liekanas, kurios negali sudaryti cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupės.

Išradimas taip pat yra susijęs su I formulės junginių provaistais, farmaciškai priimtinais druskomis, farmaciškai aktyviais metabolitais ir farmaciškai priimtinais solvatais.

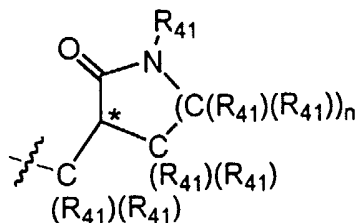
Tinkamiausiuose I formulės junginių įgyvendinimo variantuose R_2 ir R_3



yra nepriklausomai H,

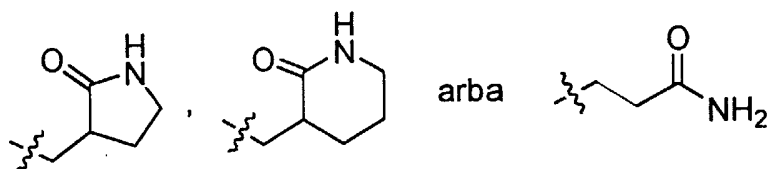
yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5, kiekvienas iš R_{41} nepriklausomai yra H arba žemesnysis alkilas, o žvaigždute pažymėto anglies atomo stereochemija gali

būti R arba S; su sąlyga, kad bent vienas iš R_2 ir R_3 yra arba



. Geriau, kai R_9 yra penkianaris heterociklas, turintis nuo vieno iki trijų heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S.

Kituose tinkamiausiuose įgyvendinimo variantuose I formulės kintamieji yra tokie. Z ir Z_1 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H, F, žemesniojo alkilo, $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ ir $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, su sąlyga, kad Z ir Z_1 abu kartu nėra H, kur R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, acilo grupė arba tioacilo grupė, arba R_{21} ir R_{22} kartu su atomu(ais), prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterocikloalkilo grupę. Bent vienas iš R_2 arba R_3 yra



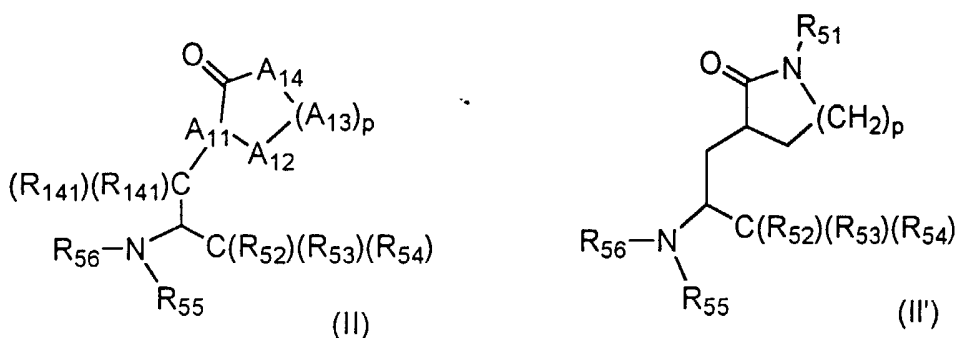
, o kitas yra H. R_5 ir

R_6 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H, F, alkilo grupės, cikloalkilo grupės, heterocikloalkilo grupės, arilo grupės ir heteroarilo grupės; geriau, kai vienas iš R_5 ir R_6 yra H, o kitas yra alkilas arba arilas (pvz. neturintis pakaitų arba turintis pakaitų fenilmetilas). R_7 ir R_8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė arba heteroarilo grupė, ir visų geriausia, kai vienas iš R_7 ir R_8 yra H, o kitas yra alkilas (pvz. 2-propilas, 2-metil-2-propilas arba 2-metil-1-propilas) arba arilmetilas (pvz., neturintis pakaitų arba turintis pakaitų fenilmetilas arba naftilmetilas). R_9 yra penkianaris heterociklas, turintis nuo vieno iki trijų heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S, geriau penkianaris heterociklas, turintis bent vieną azoto heteroatomą ir bent vieną deguonies heteroatomą (pvz. neturintis pakaitų arba turintis pakaitų 1,2-oksazolilas (t.y. izoksazolilas), 1,3-oksazolilas (t.y. oksazolilas) arba oksadiazolilas (1,2,3-oksadiazolilas, 1,2,4-oksadiazolilas arba 1,2,5-oksadiazolilas). Kai R_9 yra oksadiazolilas, tinkamiausias yra neturintis pakaitų ir monometil-pakeistas 1,2,4-oksadiazolilas. Ypatingai tinkamuose įgyvendinimo variantuose R_9 yra 3-izoksazolilas arba 5-izoksazolilas, arba neturintys pakaitų, arba kaip

pakaitus turintys vieną arba dvi metilo grupes ir/arba halogenus; iš halogeninių pakaitų tinkamiausi yra chloras ir fluoras.

Tinkamiausiame įgyvendinimo variante junginiai, provaistai, farmaciškai priimtinos druskos, farmaciškai aktyvūs metabolitai ir solvatai turi aktyvumą prieš pikornavirusą esant EC_{50} mažesnei arba lygiai $100 \mu M$ H1-HeLa ląstelių kultūros teste; geriau, kai aktyvumas prieš pikornavirusą turi EC_{50} mažesnę arba lygią $10 \mu M$ H1-HeLa ląstelių kultūroje.

Kitu aspektu išradimas yra skirtas tarpiniams II formulės, geriau II' formulės, junginiams, kurie yra tinkami tam tikrų junginių sintezei:



kuriuose

p yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5;

A₁₁ yra CH arba N, A₁₂ ir kiekvienas iš A₁₃ yra nepriklausomai pasirinktas iš C(R₆₁)(R₆₁), N(R₆₁), S, S(O), S(O)₂ ir O, o A₁₄ yra NH arba NR₆₁, kur kiekvienas R₆₁ yra nepriklausomai H, alkilas, acilas arba arilas, su sąlyga, kad ne daugiau nei du heteroatomai būtų iš eilės aukščiau pavaizduotame žiede II formulėje, sudarytoje iš A₁₁, A₁₂, (A₁₃)_n, A₁₄ ir C=O;

kiekvienas iš R₁₄₁ yra nepriklausomai H arba žemesnysis alkilas;

R₅₁ yra H, alkilas, acilas arba arilas;

R₅₂, R₅₃ ir R₅₄ yra nepriklausomai pasirinkti iš H, hidroksilo, alkilo, acilo ir arilo; arba bet kurie du iš R₅₂, R₅₃ ir R₅₄ kartu sudaro =O arba =C(R₅₇)(R₅₈), kur R₅₇ ir R₅₈ yra nepriklausomai pasirinkti iš H, alkilo, CO₂(C₁-C₆)alkilo, C(O)N(C₁-C₆)alkilo ir CO₂(arilo); ir

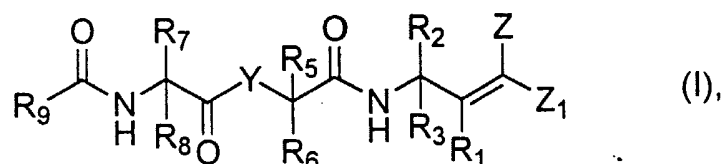
R₅₅ ir R₅₆, nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba tinkama azotą blokuojanti grupė. Išradimas taip pat yra skirtas II ir II' formulių junginių farmaciškai priimtinioms druskoms.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, kuriuose yra terapiškai efektyvus kiekis bent vieno I formulės junginio, jo

provaisto, jo farmaciškai priimtinos druskos, jo farmaciškai aktyvus metabolito arba jo solvato. Be to, išradimas yra susijęs su pikornavirusinės 3C proteazės inhibavimo būdais, skiriant terapiškai efektyvų kiekį bent vieno I formulės junginio, arba jo provaisto, jo farmaciškai priimtinos druskos, jo farmaciškai aktyvus metabolito arba jo solvato.

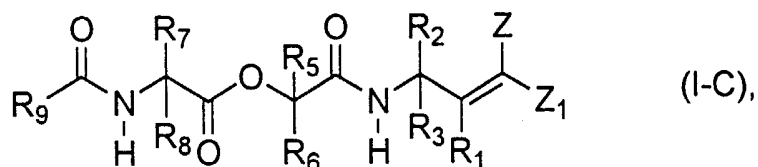
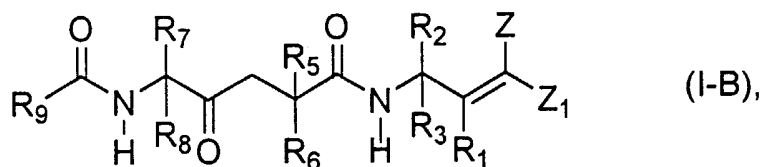
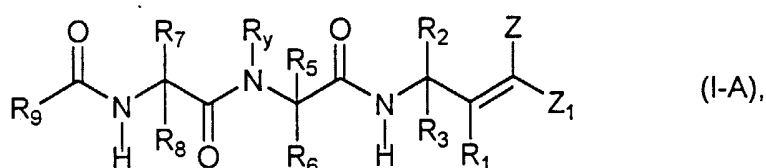
Smulkus išradimo aprašymas ir tinkamiausi jo įgyvendinimo variantai

Šis išradimas yra susijęs su junginiais, kurių formulė I:



kurioje Y, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, Z ir Z₁ yra tokie kaip apibūdinta aukščiau, ir jų farmaciškai priimtinomis druskomis, provaistais, aktyviais metabolitais ir solvatais. Pageidautina, kad tokie junginiai, farmaciškai priimtinos druskos, provaistai, aktyvūs metabolitai ir solvatai turėtų aktyvumą prieš pikornavirusą, geriau prieš rinovirusą, atitinkantį EC₅₀ mažesnei arba lygiai 100 μM H1-HeLa ląstelių kultūros teste, geriau, atitinkantį EC₅₀ mažesnę arba lygią 10 μM H1-HeLa ląstelių kultūros teste.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su tinkamesniais junginiais, kurių formulės I-A, I-B ir I-C:



kuriose R_y (I-A formulėje) yra H arba žemesnysis alkilas, o R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , Z ir Z_1 yra tokie kaip apibūdinta aukščiau, ir jų farmaciškai priimtiniomis druskomis, provaistais, aktyviais metabolitais ir solvatais.

Išradimo I-A formulės junginiai, kurie čia yra vadinami "panašiais į peptidus" junginiais, I-B, kurie čia yra vadinami "ketometileno tipo" junginiais, ir I-C, kurie čia vadinami "depsipeptidiniais" junginiais, skiriasi savo karkasais, kurie gali veikti specifinį biopasiskirstymą arba kitas fizikines savybes; vis tik visi jie pasižymi stipriu rinovirusinės proteazės inhibavimo aktyvumu.

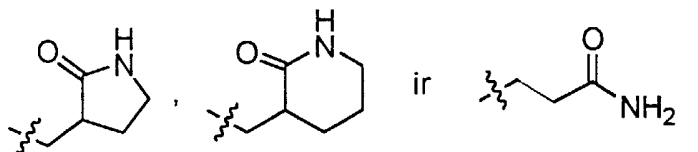
Tinkamiausiuose aukščiau duotų I-A, I-B ir I-C formulių junginių variantuose:

R_1 yra H, F arba alkilo grupė;

R_y (I-A formulėje) yra H arba metilas;

kiekvienas iš R_3 , R_5 ir R_8 yra H;

R_2 yra pasirinktas iš vienos iš tokių liekanų:



R_6 yra alkilo grupė, kurioje gali būti kaip tinkamiausias pakaitas arilo grupė;

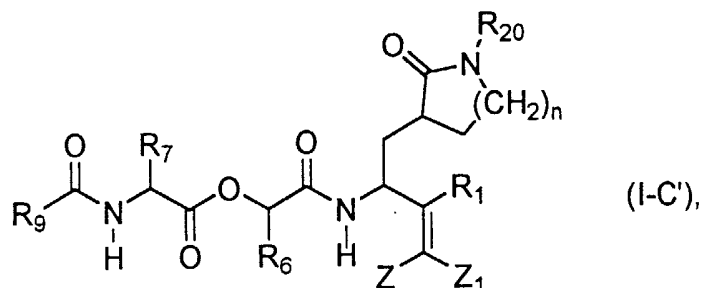
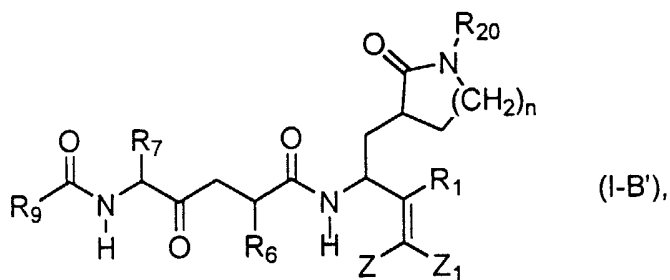
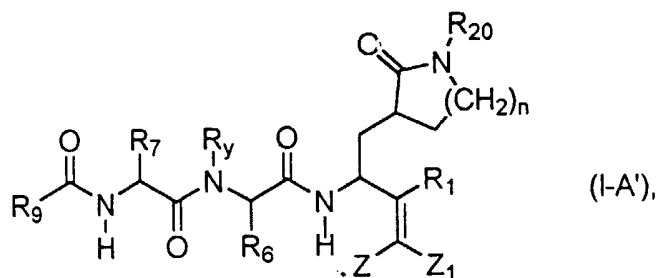
R_7 yra alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė arba heteroarilo grupė;

R_9 yra penkianaris heterociklas, turintis nuo vieno iki trijų heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S, geriau, kai bent vienas iš heteroatomų yra azotas, kuris neturi pakaitų arba turi pakaitų, kur geriau, kai galimi pakaitai yra halogenas arba žemesnysis alkilas, o dar geriau vienas chloras arba fluoras, arba metilo grupė; ir

Z ir Z_1 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, F, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, $-C(O)R_{21}$, $-CO_2R_{21}$, $-CN$, $-C(O)NR_{21}R_{22}$, $-C(O)NR_{21}OR_{22}$, $-C(S)R_{21}$, $-C(S)NR_{21}R_{22}$, $-NO_2$, $-SOR_{21}$, $-SO_2R_{21}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-SO(NR_{21})(OR_{22})$, $-SONR_{21}$, $-SO_3R_{21}$, $-PO(OR_{21})_2$, $-PO(R_{21})(R_{22})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(OR_{23})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(NR_{23}R_{24})$, $-C(O)NR_{21}NR_{22}R_{23}$ arba $-C(S)NR_{21}NR_{22}R_{23}$, kur Z ir Z_1 abu kartu nėra H ir kur R_{21} , R_{22} , R_{23} ir R_{24} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė,

cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, acilo grupė arba tioacilo grupė, arba kur bet kurie du iš R_{21} , R_{22} , R_{23} ir R_{24} , kartu su atomu(ais), prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterociklinę grupę, arba Z ir Z_1 (abu tokie kaip apibūdinta aukščiau) kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterocikloalkilo grupę.

Tinkamiausiame variante šio išradimo junginiai yra tokie, kurių formulės I-A', I-B' ir I-C':



kuriose:

R_1 , Z ir Z_1 yra tokie kaip apibūdinta aukščiau;

n yra 1 arba 2;

R_y (I-A formulėje) yra H arba žemesnysis alkilas;

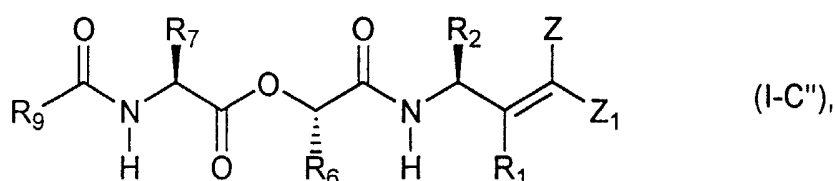
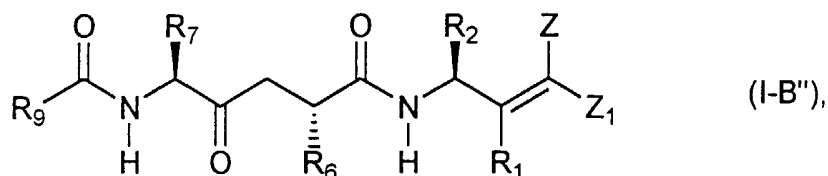
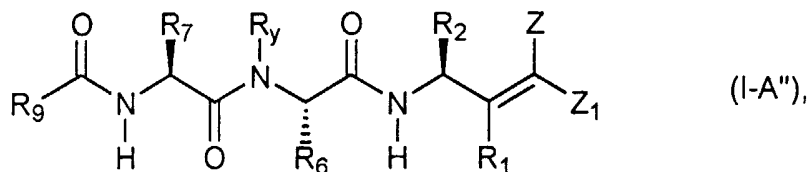
R_6 yra alkilas, cikloalkilas, heterocikloalkilas, arilas arba heteroarilas;

R_7 yra alkilas, cikloalkilas, heterocikloalkilas, arilas, heteroarilas, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-NR_{17}R_{18}$, $-NR_{19}NR_{17}R_{18}$ arba $-NR_{17}OR_{18}$, kur R_{17} , R_{18} ir R_{19} nepriklausomai vienas nuo kito yra H, alkilas, cikloalkilas, heterocikloalkilas, arilas, heteroarilas arba acilas;

R_9 yra penkianaris heterociklas, turintis nuo vieno iki trijų heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S, kuris neturi pakaitų arba turi pakaitų, kur geriau, kai galimi pakaitai yra viena arba dvi žemesniojo alkilo grupės ir/arba halogenai.

Išradimas taip pat yra susijęs su tokių junginių provaistais, farmaciškai priimtinais druskomis, farmaciškai aktyviais metabolitais ir solvatais.

Tinkamiausiame variante šio išradimo RVP inhibuojantys junginiai yra junginiai bet kurios iš stereospecifinių formulių I-A'', I-B'' ir I-C'':



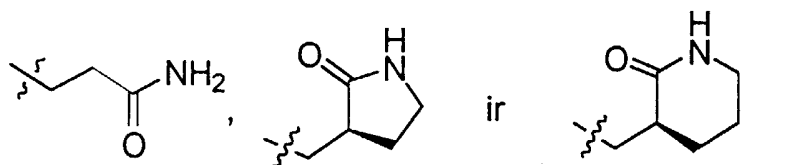
kuriose R_y , R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , R_9 , Z ir Z_1 yra tokie kaip apibūdinta aukščiau, ir jų farmaciškai priimtinos druskos, provaistai, aktyvūs metabolitai ir solvatai.

Tinkamiausiuose iš I-A'', I-B'' arba I-C'' junginiuose:

R_1 yra H, F arba metilas,

R_y (I-A'' formulėje) yra H arba metilas;

R_2 yra pasirinktas iš vienos iš tokių liekanų:



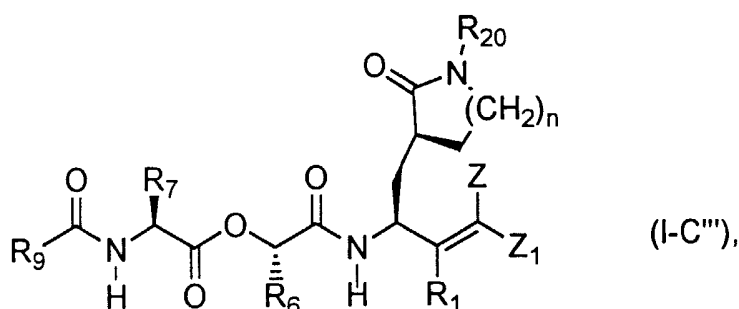
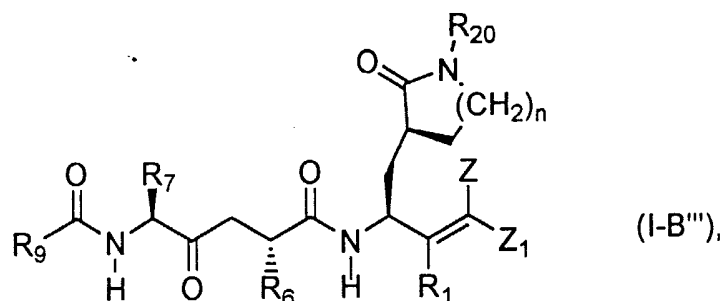
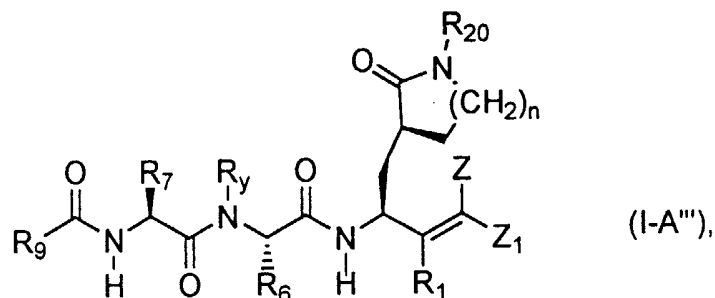
R_6 yra arilmetilas arba ariltiometilas, kur geriausia, kai arilas yra pakaitų galinti turėti fenilo grupė;

R_7 yra alkilo grupė, geriausia pasirinkta iš 2-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo ir arilmetilo, kur geriausia, kai arilas yra fenilas arba naftilas;

R_9 yra izoksazolilas, oksazolilas arba oksadiazolilas, kuriuose pakaitais gali būti viena arba dvi žemesniojo alkilo grupės ir/arba halogenai; ir

Z yra H, o Z_1 yra $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$, $-\text{CN}$ arba $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, kur R_{21} ir R_{22} yra tokie kaip apibūdinta aukščiau, arba Z ir Z_1 kartu sudaro ciklinį esterį arba amidą.

Dar tinkamesni šio išradimo RVP inhibuojantys agentai yra junginiai, kurių formulės I-A''', I-B''' ir I-C''':



kuriose n, R_y , R_1 , R_{20} , R_6 , R_7 , R_9 , Z ir Z_1 yra tokie kaip apibūdinta aukščiau, ir jų farmaciškai priimtinos druskos, provaistai, aktyvūs metabolitai ir solvatai.

Tinkamiausiuose I-A''', I-B''' arba I-C''' junginiuose:

R_1 yra H, F arba metilas,

R_y (I-A''' formulėje) yra H arba metilas;

R_{20} yra vandenilis;

R_6 yra arilmetilas arba ariltiometilas, kur geriausia, kai arilas yra pakaitų neturintis fenilas arba fenilas, pakaitais turintis halogeną, žemesnįjį alkilą ir/arba žemesniąją alkoksigrupę;

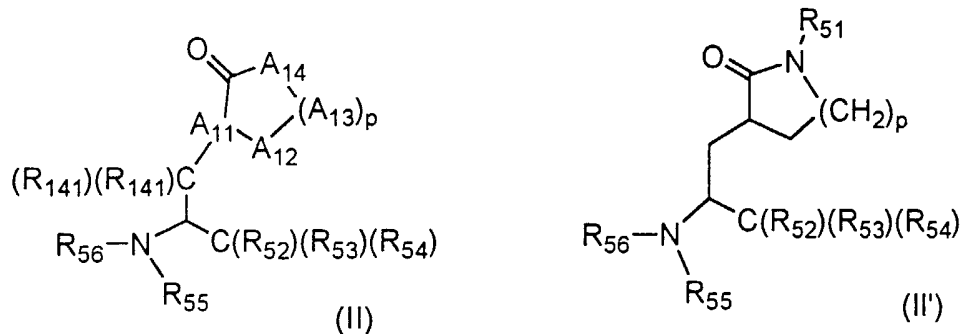
R_7 yra alkilo grupė, geriausia pasirinkta iš 2-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo ir arilmetilo, kur geriausia, kai arilo grupė yra fenilas arba naftilas;

R_9 yra izoksazolilas, oksazolilas arba oksadiazolilas, kuriuose pakaitais gali būti viena arba dvi žemesniojo alkilo grupės ir/arba halogenai; ir

Z yra H, o Z_1 yra $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$, $-\text{CN}$ arba $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, kur R_{21} ir R_{22} yra tokie kaip apibūdinta aukščiau, arba Z ir Z_1 kartu sudaro ciklinį esterį arba amidą.

Ypatingai tinkamuose šio išradimo I bendrosios formulės (ir iš jos išvestų bendrųjų formulių) junginiuose R_1 yra H arba F.

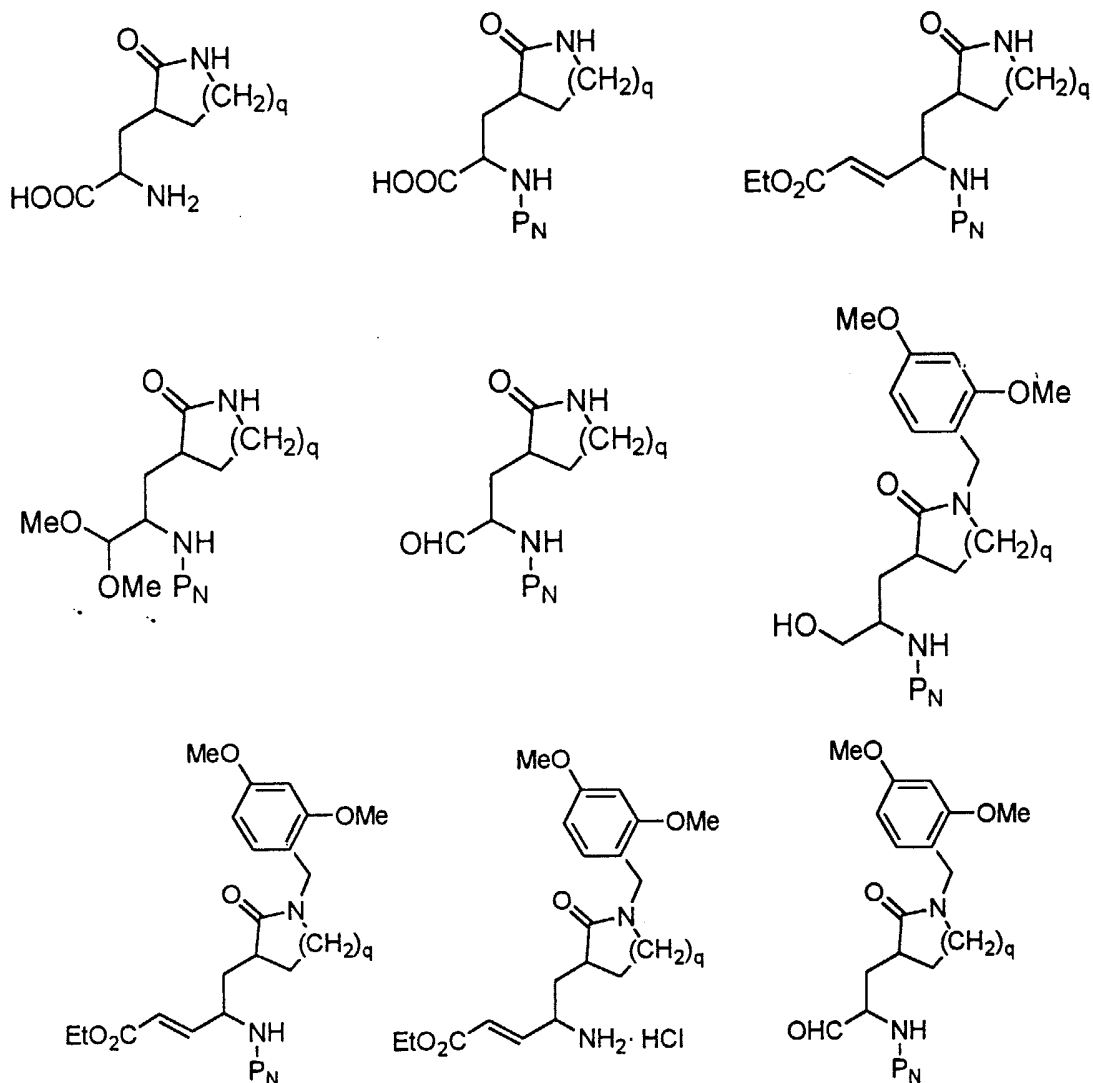
Kitu aspektu šis išradimas yra skirtas tarpiniams junginiams, kurių formulės II ir II':



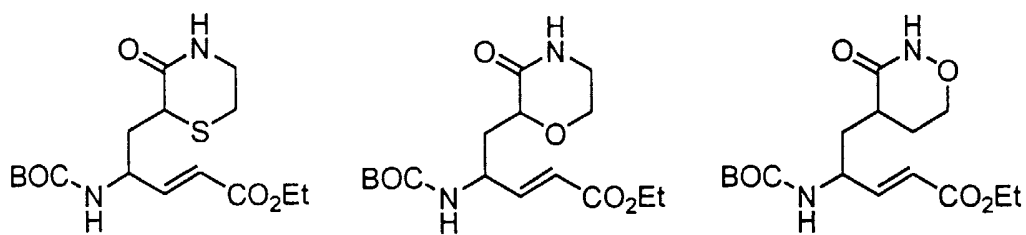
kuriuose kintamieji (p , A_{11} , A_{12} , A_{13} , A_{14} , R_{51} , R_{52} , R_{53} , R_{54} , R_{55} , R_{56} ir R_{141}) yra tokie kaip apibūdinta aukščiau. Šie junginiai tinka farmaciškai naudingiems I formulės junginiams sintetinti.

Tinkamiausios R_{55} ir R_{56} grupės yra H ir tinkamos azotą blokuojančios grupės, pavyzdžiui, BOC (t-butiloksikarbonilas), CBZ (benziloksikarbonilas), Fmoc (fluoren-9-metiloksikarbonilas), kiti alkiloksikarbonilai (pvz., metiloksikarbonilas) ir tritilas (trifenilmetilas). Kitas tinkamas azotą blokuojančias grupes nesunkiai parinks specialistas (žr. pvz., Greene and Wutz, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (2nd ed.), John Wiley & Sons, NY (1991)). Tinkamiausios R_{52} , R_{53} ir R_{54} grupės yra H, alkoksigrupė, hidroksilas ir karbonilas.

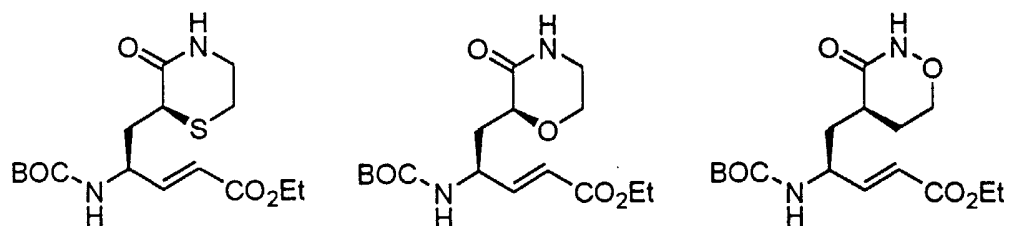
Tinkamiausi II formulės junginiai yra šie toliau duodami junginiai, kuriuose P_N yra tinkama azotą blokuojanti grupė, o q yra 1 arba 2:



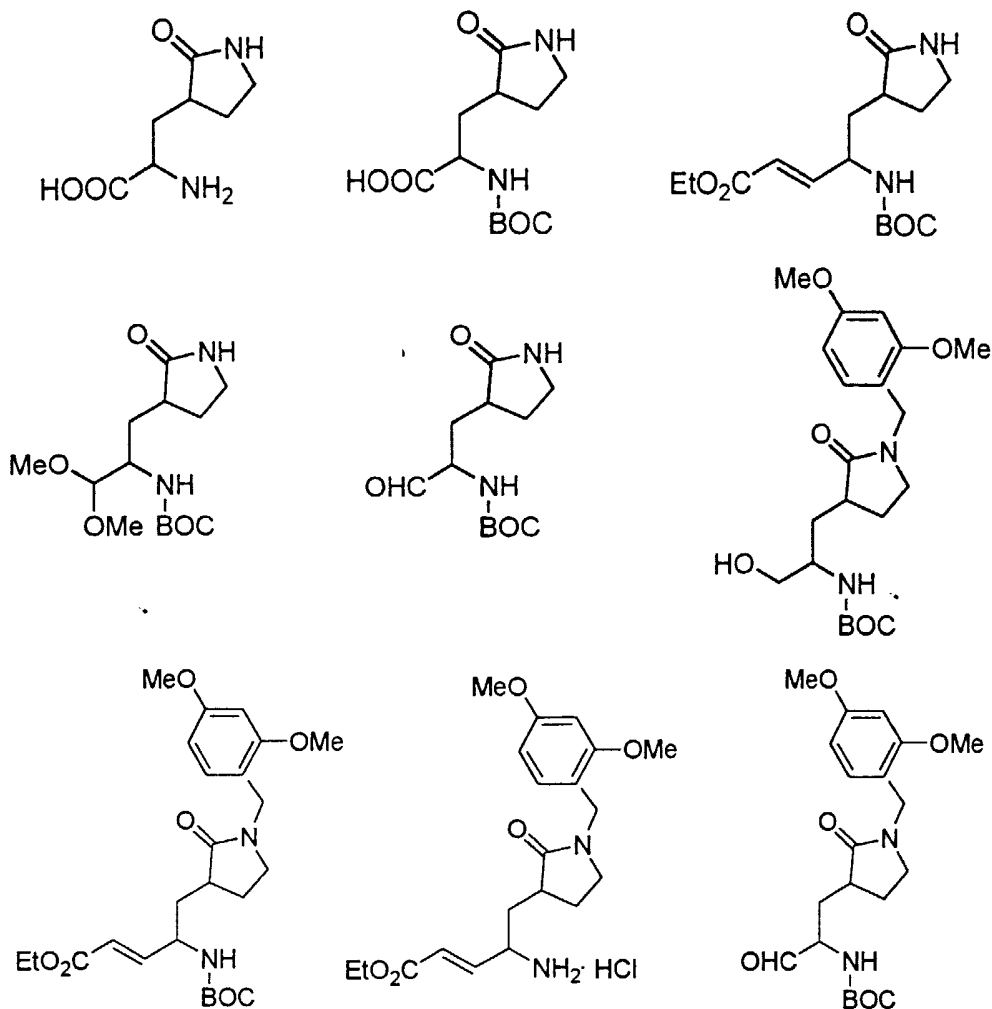
Kiti tinkamiausi tarpiniai junginiai apima šiuos toliau duodamus junginius, kuriuose BOC yra t-butiloksikarbonilas:



Iš šių junginių tinkamiausi stereoizomerai yra:



Ypatingai tinkami tarpiniai junginiai yra šie:



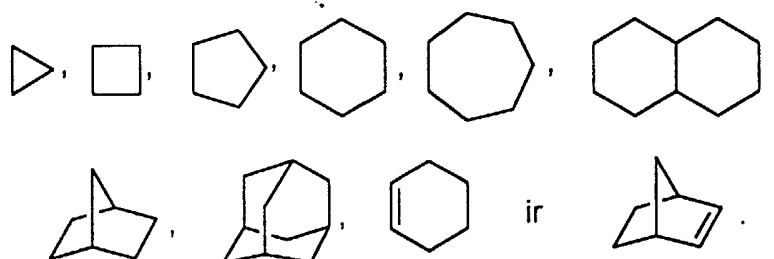
Pagal įprastą šioje srityje žymėjimą, $\frac{3}{4}$ yra naudojamas struktūrinėse formulėse pažymėti jungčiai, t.y. liekanos arba pakaito prijungimo taškui prie šerdinės arba karkasinės struktūros.

Kai cheminėse struktūrose yra chiralinių anglies atomų, jeigu nėra pavaizduota konkreti orientacija, laikoma, kad išradimas apima abi stereoizomerines formas.

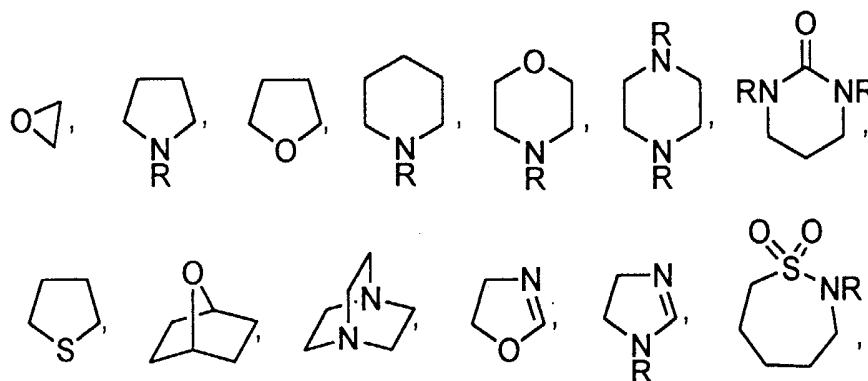
Čia naudojamas terminas "alkilo grupė" reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės sočių ir/arba nesočių anglies atomų ir vandenilio atomų vienvalentį radikalą, tokį kaip metilas (Me), etilas (Et), propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, t-butilas, etenilas, pentenilas, butenilas, propenilas, etinilas, butinilas, propinilas, pentinilas, heksinilas ir panašūs, kurie gali neturėti pakaitų (t.y. turėti tik anglį ir vandenilį), arba gali turėti vieną arba daugiau tinkamų pakaitų, kaip apibūdinta žemiau (pvz. vieną arba daugiau halogenų,

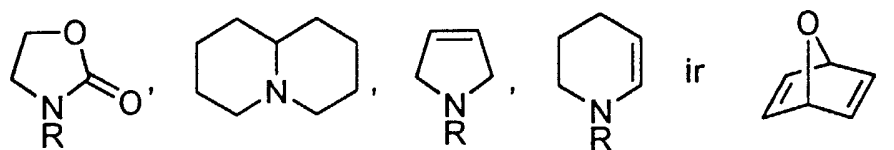
kaip antai F, Cl, Br ir I, iš kurių tinkamiausi yra F ir Cl). Priimama, kad "žemesnioji alkilo grupė" reiškia alkilo grupę, turinčią 1-4 anglies atomus grandinėje.

Laikoma, kad "cikloalkilo grupė" reiškia nearomatinį vienvaleitį monociklinį, biciklinį arba triciklinį radikala, turintį 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 arba 14 žiedo anglies atomų, iš kurių kiekvienas gali būti sotus arba nesotus, ir kuriame gali nebūti pakaitų arba būti vienas arba daugiau žemiau apibūdintų pakaitų, ir su juo gali būti kondensuota viena arba daugiau heterocikloalkilo grupių, arilo grupių arba heteroarilo grupių, kurios pačios gali neturėti pakaitų arba turėti vieną arba daugiau pakaitų. Cikloalkilo grupių iliustraciniais pavyzdžiais yra tokios liekanos:

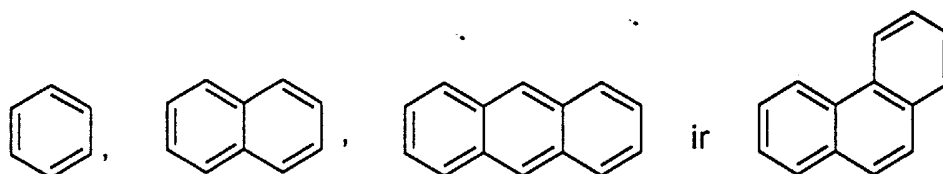


Laikoma, kad "heterocikloalkilo grupė" reiškia nearomatinį vienvaleitį monociklinį, biciklinį arba triciklinį radikala, kuris yra sotus arba nesotus, turintį 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 arba 18 žiedo atomų, į kuriuos įeina 1, 2, 3, 4 arba 5 heteroatomai, pasirinkti iš azoto, deguonies ir sieros, kur šiame radikale nėra pakaitų arba yra vienas arba daugiau žemiau apibūdintų tinkamų pakaitų, ir su juo gali būti kondensuota viena arba daugiau cikloalkilo grupių, arilo grupių arba heteroarilo grupių, kurios pačios gali neturėti pakaitų arba turėti vieną arba daugiau pakaitų. Heterocikloalkilo grupių iliustraciniais pavyzdžiais yra tokios liekanos:

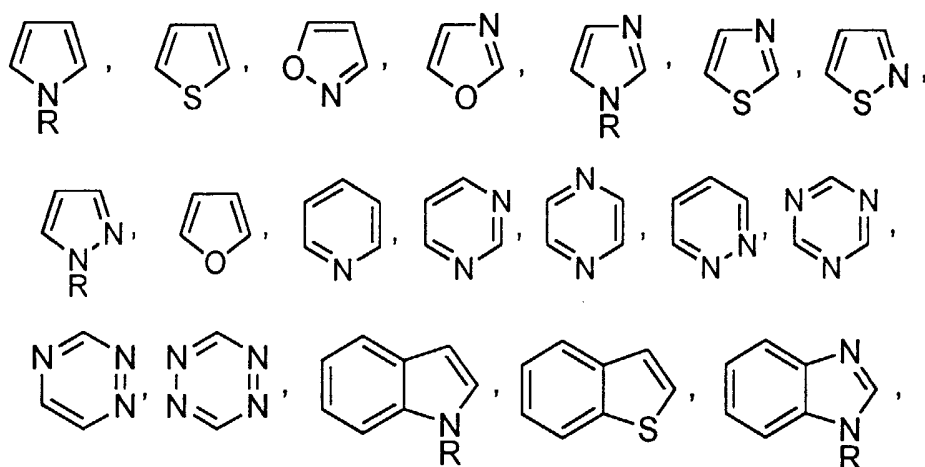


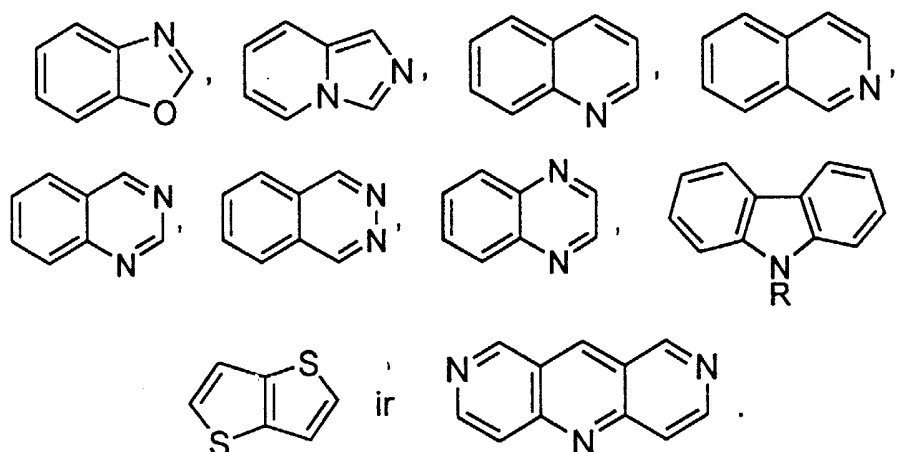


Laikoma, kad "arilo grupė" reiškia aromatinį vienvalentį monociklinį, biciklinį arba triciklinį radikalą, turintį 6, 10, 14 arba 18 žiedo anglies atomų, kuriame gali nebūti pakaitų arba gali būti vienas arba daugiau žemiau apibūdintų tinkamų pakaitų, ir su juo gali būti kondensuota viena arba daugiau cikloalkilo grupių, heterocikloalkilo grupių arba heteroarilo grupių, kurios pačios gali neturėti pakaitų arba turėti vieną arba daugiau pakaitų. Arilo grupių iliustraciniais pavyzdžiais yra tokios liekanos:



Laikoma, kad "heteroarilo grupė" reiškia aromatinį vienvalentį monociklinį, biciklinį arba triciklinį radikalą, turintį 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 arba 18 žiedo atomų, į kuriuos įeina 1, 2, 3, 4 arba 5 heteroatomai, pasirinkti iš azoto, deguonies ir sieros, kur šiame radikale nėra pakaitų arba yra vienas arba daugiau žemiau apibūdintų tinkamų pakaitų, ir su juo gali būti kondensuota viena arba daugiau cikloalkilo grupių, heterocikloalkilo grupių arba arilo grupių, kurios pačios gali neturėti pakaitų arba turėti vieną arba daugiau pakaitų. Heteroarilo grupių iliustraciniais pavyzdžiais yra tokios liekanos:





Laikoma, kad "heterciklas" reiškia heteroarilo arba heterocikloalkilo grupę (kiekvienoje iš jų, kaip apibūdinta aukščiau, gali būti pakaitų).

Laikoma, kad "acilo grupė" reiškia $-C(O)-R$ radikalą, kur R yra pakaitas, toks kaip apibūdinta aukščiau.

Laikoma, kad "tioacilo grupė" reiškia $-C(S)-R$ radikalą, kur R yra pakaitas, toks kaip apibūdinta aukščiau.

Laikoma, kad "sulfonilo grupė" reiškia $-SO_2R$ radikalą, kur R yra pakaitas, toks kaip apibūdinta aukščiau.

Laikoma, kad "hidroksilo grupė" reiškia $-OH$ radikalą.

Laikoma, kad "aminogrupė" reiškia $-NH_2$ radikalą.

Laikoma, kad "alkilaminogrupė" reiškia $-NHR_a$ radikalą, kur R_a yra alkilo grupė.

Laikoma, kad "dialkilaminogrupė" reiškia $-NR_aR_b$ radikalą, kur R_a ir R_b nepriklausomai viena nuo kitos yra alkilo grupės.

Laikoma, kad "alkoksigrupė" reiškia $-OR_a$ radikalą, kur R_a yra alkilo grupė. Alkoksigrupių pavyzdžiais yra metoksi-, etoksi-, propoksi- ir panašios grupės.

Laikoma, kad "alkoksikarbonilo grupė" reiškia $-C(O)OR_a$ radikalą, kur R_a yra alkilo grupė.

Laikoma, kad "alkilsulfonilo grupė" reiškia $-SO_2R_a$ radikalą, kur R_a yra alkilo grupė.

Laikoma, kad "alkilaminokarbonilo grupė" reiškia $-C(O)NHR_a$ radikalą, kur R_a yra alkilo grupė.

Laikoma, kad "dialkilaminokarbonilo grupė" reiškia $-C(O)NR_aR_b$ radikalą, kur R_a ir R_b nepriklausomai viena nuo kitos yra alkilo grupės.

Laikoma, kad "merkaptogrupė" reiškia $-SH$ radikalą.

Laikoma, kad "alkiltiogrupė" reiškia $-SR_a$ radikalą, kur R_a yra alkilo grupė.

Laikoma, kad "karboksigrupė" reiškia $-C(O)OH$ radikalą.

Laikoma, kad "karbamoilo grupė" reiškia $-C(O)NH_2$ radikalą.

Laikoma, kad "ariloksigrupė" reiškia $-OR_c$ radikalą, kur R_c yra arilo grupė.

Laikoma, kad "heteroariloksigrupė" reiškia $-OR_d$ radikalą, kur R_d yra heteroarilo grupė.

Laikoma, kad "ariltiogrupė" reiškia $-SR_c$ radikalą, kur R_c yra arilo grupė.

Laikoma, kad "heteroariltiogrupė" reiškia $-SR_d$ radikalą, kur R_d yra heteroarilo grupė.

Laikoma, kad terminas "tinkama organinė liekana" reiškia bet kokią organinę liekaną, kurią įprasto testavimo būdu specialistai pripažįsta nepalankiai neveikiančia išradimo junginių inhibicinio aktyvumo. Tinkamų organinių liekanų iliustraciniais pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) hidroksilo grupės, alkilo grupės, oksogrupės, cikloalkilo grupės, heterocikloalkilo grupės, arilo grupės, heteroarilo grupės, acilo grupės, sulfonilo grupės, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, alkoksigrupės, karboksigrupės, aminogrupės, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, karbamoilo grupės, ariltiogrupės, heteroariltiogrupės ir panašios.

Laikoma, kad terminas "pakaitas" arba "tinkamas pakaitas" reiškia bet kokį pakaitą, kurį įprasto testavimo būdu specialistai gali atpažinti arba pasirinkti. Tinkamų pakaitų iliustraciniais pavyzdžiais yra hidroksilo grupės, halogenai, oksogrupės, alkilo grupės, acilo grupės, sulfonilo grupės, merkaptogrupės, alkiltiogrupės, alkoksigrupės, cikloalkilo grupės, heterocikloalkilo grupės, arilo grupės, heteroarilo grupės, karboksigrupės, aminogrupės, alkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, karbamoilo grupės, ariloksigrupės, heteroariloksigrupės, ariltiogrupės, heteroariltiogrupės ir panašios.

Laikoma, kad terminas "gali būti pakeistas" aiškiai rodo, kad nurodytoje grupėje nėra pakaitų arba joje yra vienas arba daugiau tinkamų pakaitų, nebent galimi pakaitai yra aiškiai apibūdinti, o šiuo atveju terminas rodo, kad grupėje nėra pakaitų arba yra konkrečių pakaitų. Kaip aukščiau minėta,

įvairios grupės gali neturėti pakaitų arba turėti pakaitų (t.y. jose gali būti pakaitų), jeigu nenurodyta kitaip (pvz. pažymint, kad konkrečioje grupėje nėra pakaitų).

Laikoma, kad "provaistas" reiškia junginį, kuris fiziologinėse sąlygose, solvolizės būdu arba dėl metabolizmo paverčiamas konkrečiu junginiu, kuris yra farmaciškai aktyvus.

Laikoma, kad "farmaciškai aktyvus metabolitas" reiškia farmakologiškai aktyvų produktą, gaunamą vykstant konkretaus junginio metabolizmui organizme.

Laikoma, kad "solvatas" reiškia konkretaus junginio farmaciškai priimtina solvato formą, kuri išlaiko tokio junginio biologinį efektyvumą. Solvatų pavyzdžiais yra išradimo junginių deriniai su vandeniu, izopropanoliu, etanoliu, metanoliu, DMSO, etilacetatu, acto rūgštimi arba etanolaminu.

Laikoma, kad "farmaciškai priimtina druska" reiškia druską, kuri išlaiko konkrečių junginių laisvų rūgščių ir bazių biologinį efektyvumą ir kuri nėra biologiškai ar kaip nors kitaip nepageidautina. Farmaciškai priimtinių druskų pavyzdžiais yra sulfatai, piro-sulfatai, rūgštieji sulfatai, sulfitai, rūgštieji sulfitai, fosfatai, monohidrofosfatai, dihidrofosfatai, metafosfatai, pirofosfatai, chloridai, bromidai, jodidai, acetatai, propionatai, dekanatai, kaprilatai, akrilatai, formiatai, izobutiratai, kaproatai, heptanoatai, propiolatai, oksalatai, malonatai, sukcinatai, suberatai, sebacatai, fumaratai, maleatai, butin-1,4-dioatai, heksin-1,6-dioatai, benzoatai, chlorbenzoatai, metilbenzoatai, dinitrobenzoatai, hidroksibenzoatai, metoksibenzoatai, ftalatai, sulfonatai, ksilensulfonatai, fenilacetatai, fenilpropionatai, fenilbutiratai, citratai, laktatai, γ -hidroksibutiratai, glikoliatai, tartratai, metansulfonatai, propansulfonatai, naftalen-1-sulfonatai, naftalen-2-sulfonatai ir mandelatai.

Jeigu išradimo junginys yra bazė, norima druska gali būti pagaminama bet koku žinomu būdu, įskaitant laisvos bazės veikimą neorganine rūgštimi, tokia kaip vandenilio chlorido rūgštis, vandenilio bromido rūgštis, sulfato rūgštis, nitrato rūgštis, fosfato rūgštis ir panašios, arba organine rūgštimi, tokia kaip acto rūgštis, maleino rūgštis, gintaro rūgštis, migdolų rūgštis, fumaro rūgštis, malono rūgštis, piruvo rūgštis, oksalo rūgštis, glikolio rūgštis, salicilo rūgštis, piranozidilo rūgštis, tokia kaip glukurono rūgštis arba galakturono

rūgštis, alfa-hidroksirūgštis, tokia kaip citrinų rūgštis arba vyno rūgštis, aminorūgštis, tokia kaip asparto rūgštis arba glutamo rūgštis, aromatinė rūgštis, tokia kaip benzenkarboksirūgštis arba cinamono rūgštis, sulfonrūgštis, tokia kaip p-toluensulfonrūgštis arba etansulfonrūgštis, arba panašios.

Jeigu išradimo junginys yra rūgštis, norima druska gali būti pagaminama bet koku žinomu būdu, įskaitant laisvos rūgšties veikimą neorganine arba organine baze, kaip antai aminu (pirminiu, antriniu arba tretiniu), šarminio metalo arba žemės šarminio metalo hidroksidu arba panašiais. Tinkamų druskų iliustraciniais pavyzdžiais yra organinės druskos gautos su aminorūgštimis, tokiomis kaip glicinas ir argininas, amoniaku, pirminiais, antričiais ir tretiniais aminais, ir cikliniais aminais, tokiais kaip piperidinas, morfolinas ir piperazinas, bei neorganinės druskos, kaip antai natrio, kalcio, kalio, magnio, mangano, geležies, vario, cinko, aliuminio ir ličio.

Junginių druskų arba solvatų, kurie yra kieti, atveju specialistai supras, kad išradimo junginiai, druskos arba solvatai gali egzistuoti skirtingose kristalinėse formose, ir yra laikoma, kad visas jas apima šis išradimas ir konkrečios formulės.

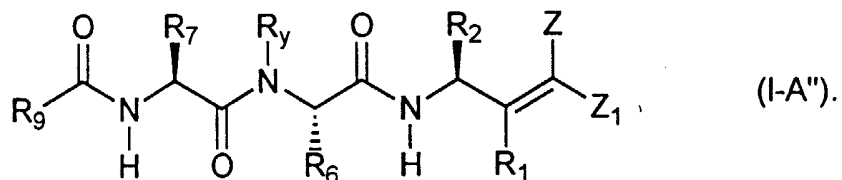
Išradimo junginiai gali egzistuoti kaip atskiri stereoizomerai, racematai ir/arba enantiomerų, ir/arba diasteromerų mišiniai. Laikoma, kad visi tokie atskiri stereoizomerai, racematai ir jų mišiniai patenka į plačiąją išradimo sferą. Tačiau yra pageidautina, kad išradimo junginiai būtų naudojami optiškai grynos formos.

Kaip paprastai yra aišku šios srities specialistams, optiškai grynas junginys yra toks, kuris yra enantiomeriškai grynas. Čia naudojamas terminas "optiškai grynas" yra suprantamas kaip reiškiantis junginį bent jau pakankamo aktyvumo. Pageidautina, kad atskiros enantiomero, kuris yra junginyje turinčiame norimą farmakologiškai gryną šio išradimo junginį, optinis kiekis sudarytų bent 90 % atskiros izomero (80 % enantiomerinis perteklius), geriau - bent 95 % (90 % e.p.), dar geriau - bent 97,5 % (95 % e.p.) ir visų geriausia - bent 99 % (98 % e.p.).

Geriau, kad I formulės (arba bet kurioje iš jos išvestų formulių) junginiuose R_1 būtų H arba F.

Pageidautina, kad I formulės junginiuose R_9 būtų neturinti pakaitų arba turinti pakaitų izoksazolilo grupę, kurioje geriausias galimas pakaitas yra viena arba dvi metilo grupės ir/arba halogenai.

Ypatingai tinkami išradimo įgyvendinimo variantai yra aprašyti žemiau remiantis toliau duodama formule I-A'':



Tinkamiausi šio išradimo junginiai apima peptidinius (panašius į peptidus) aukščiau duotos I-A'' formulės junginius (A-1) – (A-8), kuriuose R_1 yra H, Z yra H, R_y yra H, o R_2 , R_6 , R_7 , Z_1 ir R_9 yra tokie, kaip atitinkamai apibūdinta žemiau:

(A-1) R_2 yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, R_6 yra CH_2Ph , R_7 yra $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z_1

yra $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, o R_9 yra

(A-2) R_2 yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, R_6 yra CH_2Ph , R_7 yra $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z_1

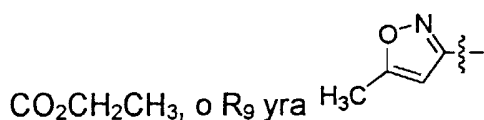
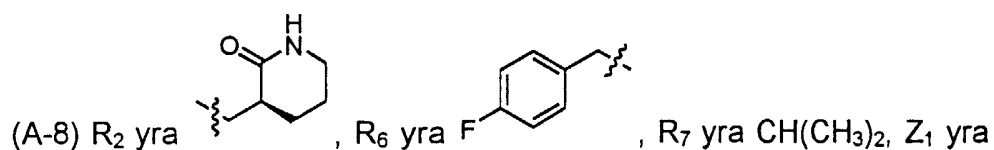
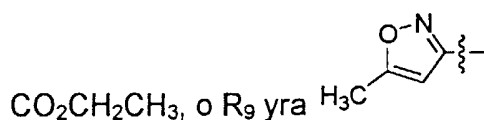
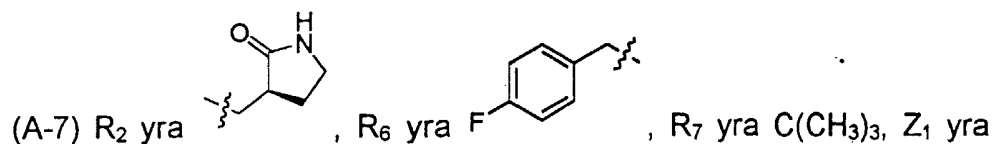
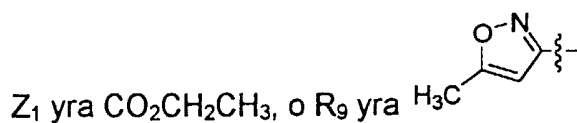
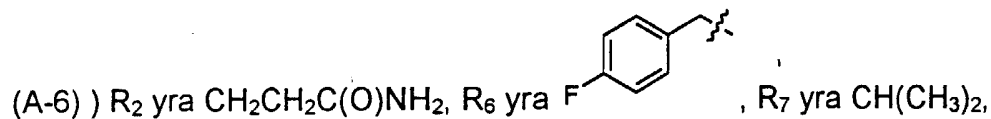
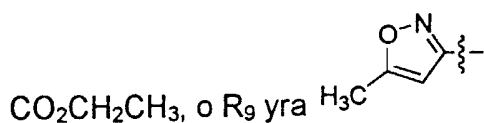
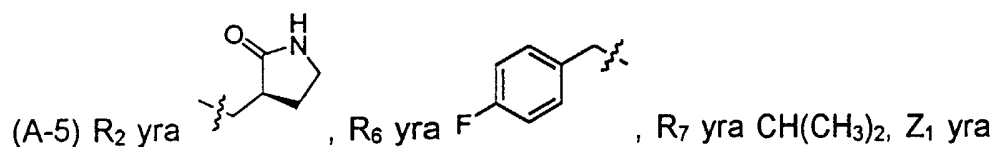
yra $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, o R_9 yra

(A-3) R_2 yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, R_6 yra , R_7 yra $\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

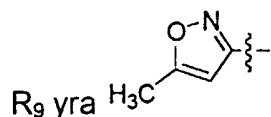
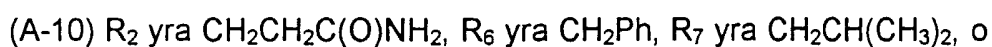
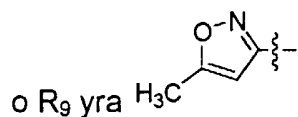
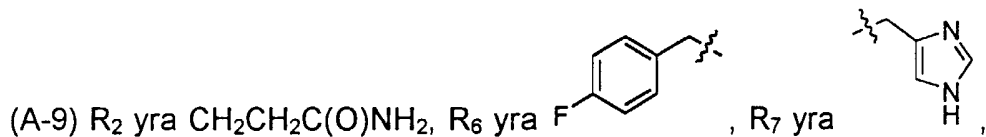
Z_1 yra $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, o R_9 yra

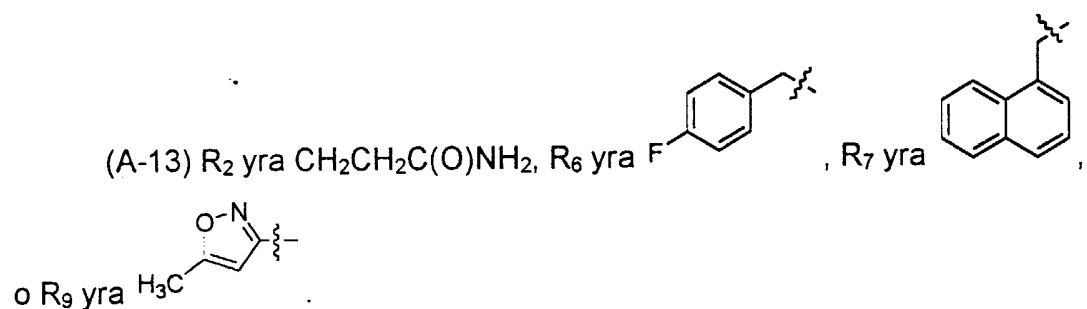
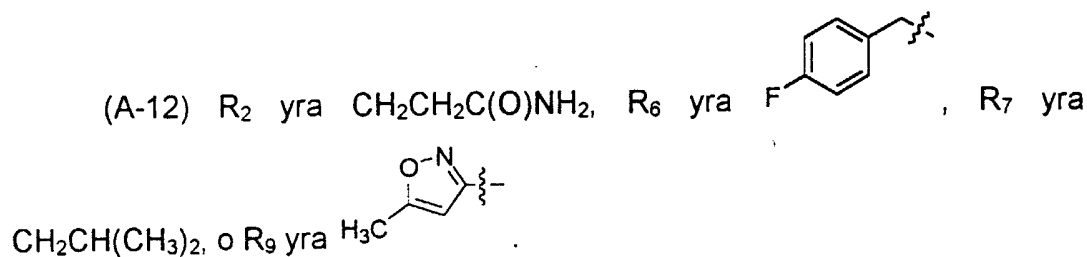
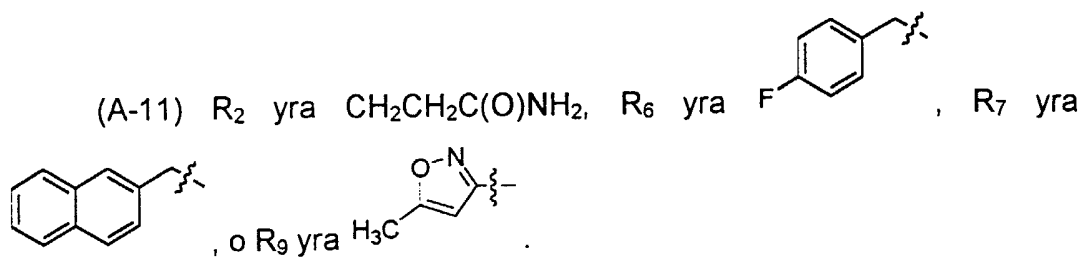
(A-4) R_2 yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, R_6 yra , R_7 yra $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Z_1

yra $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, o R_9 yra

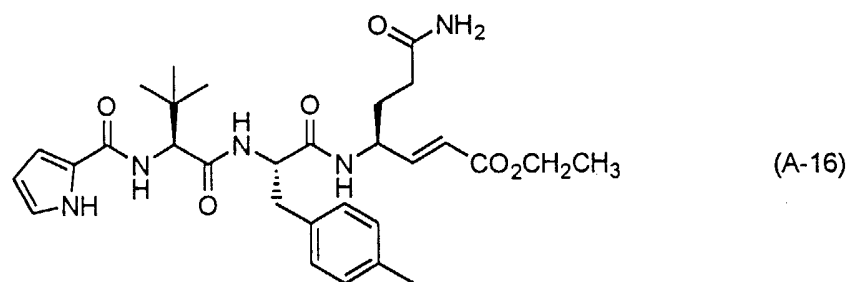
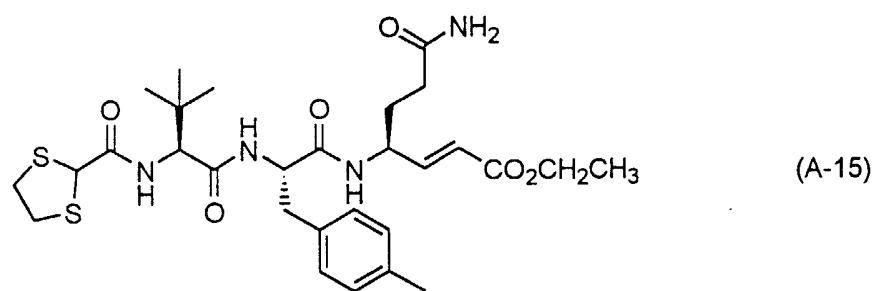
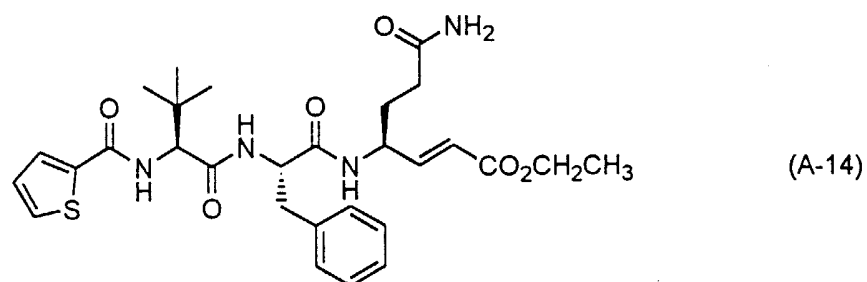


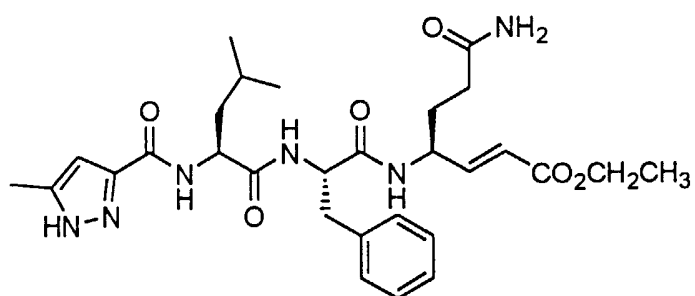
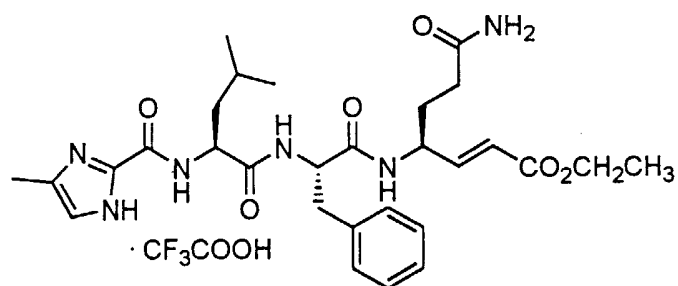
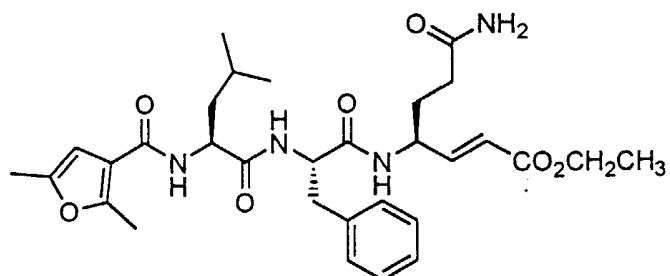
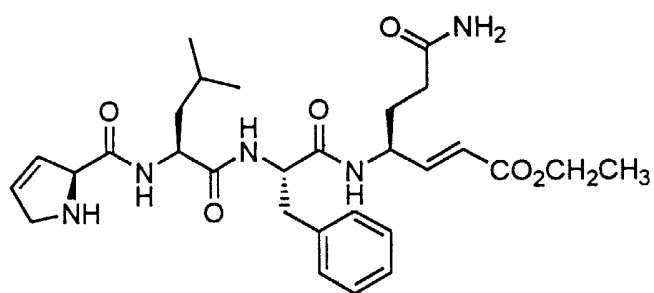
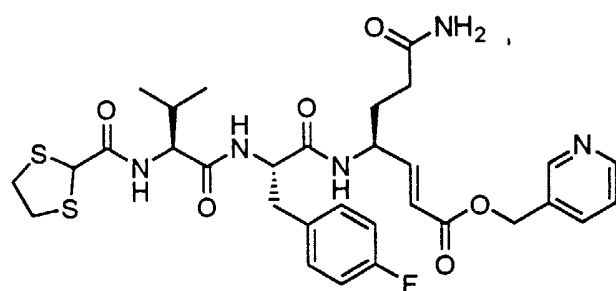
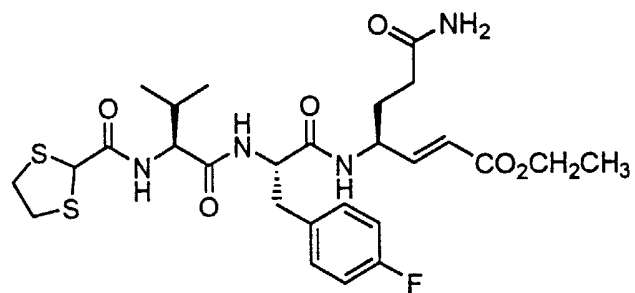
Tinkamiausi panašūs į peptidus I-A''' formulės junginiai dar apima žemiau duodamus junginius (A-9) – (A-13), kuriuose R_1 yra H, Z yra H, Z_1 yra $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, R_y yra CH_3 , o R_2 , R_6 , R_7 ir R_9 yra tokie, kaip atitinkamai apibūdinta žemiau:

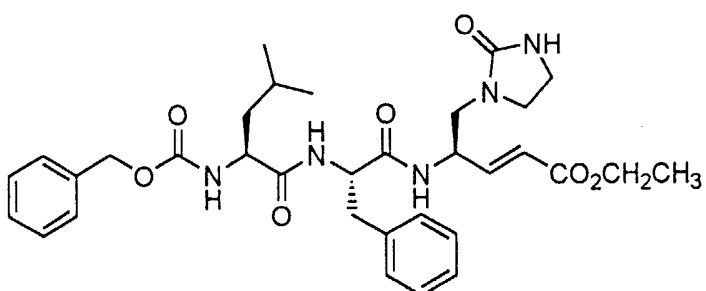
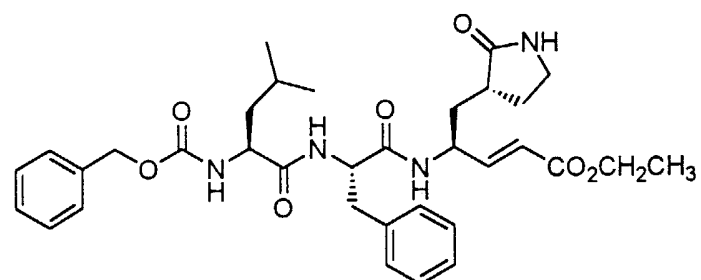
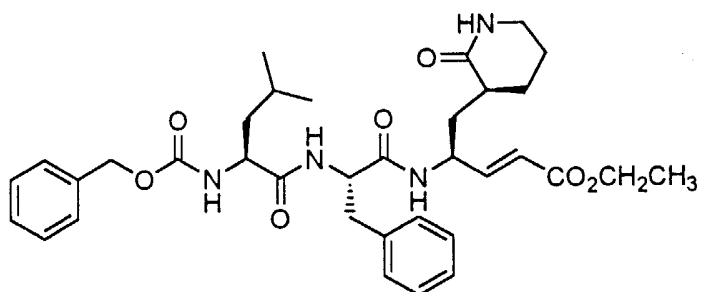
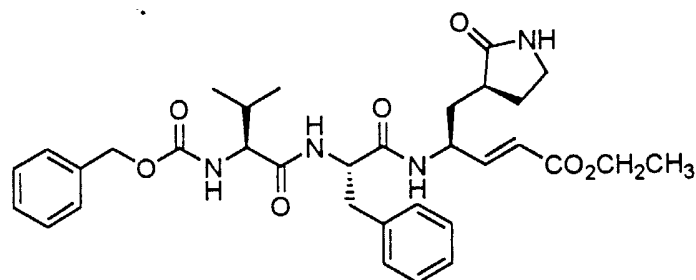
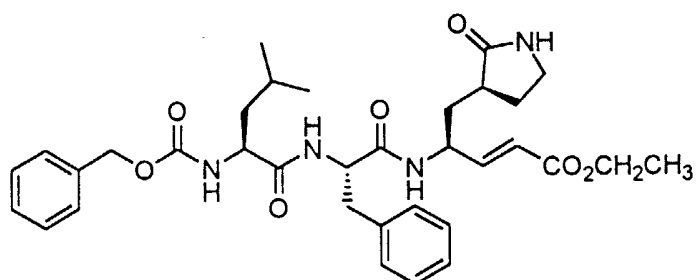
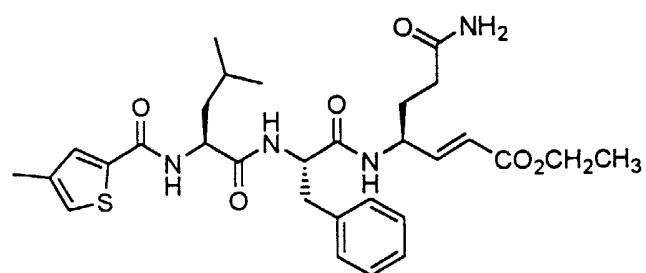




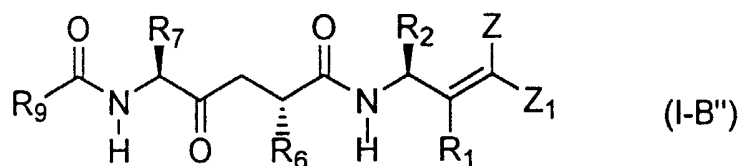
Kiti tinkamiausi panašūs į peptidus junginiai apima tokius junginius:

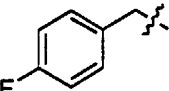


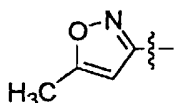


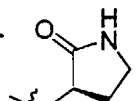
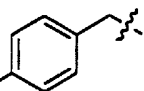


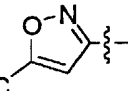
Tinkamiausi šio išradimo ketometileninio tipo junginiai (B-1) – (B-4) yra aprašyti žemiau nurodant toliau duodamą formulę I-B'':

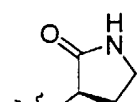
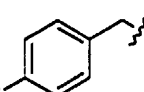


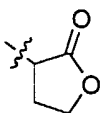
(B-1) R₂ yra CH₂CH₂C(O)NH₂, R₆ yra , R₇ yra CH(CH₃)₂, Z

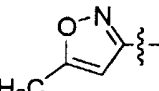
yra H, Z₁ yra CO₂CH₂CH₃, o R₉ yra .

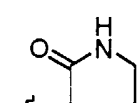
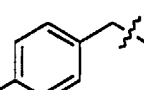
(B-2) R₂ yra , R₆ yra , R₇ yra CH(CH₃)₂, Z yra H,

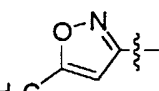
Z₁ yra CO₂CH₂CH₃, o R₉ yra .

(B-3) R₂ yra , R₆ yra , R₇ yra CH(CH₃)₂, Z ir Z₁

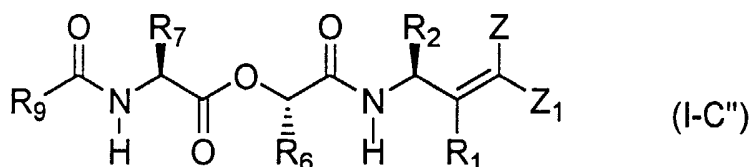
kartu yra , kur karbonilo grupė yra cis-padėtyje vandenilio atžvilgiu

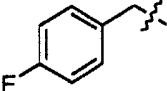
atitinkanti R₁ I formulėje, o R₉ yra .

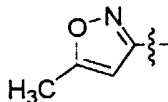
(B-4) R₂ yra , R₆ yra , R₇ yra CH(CH₃)₂, Z yra H,

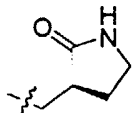
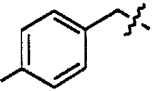
Z₁ yra CO₂CH₂CH₃, o R₉ yra .

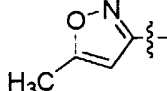
Tinkamiausi šio išradimo depsipeptidinio tipo junginiai (C-1) ir (C-2) yra aprašyti žemiau nurodant toliau duodamą formulę I-C'', kurioje R₁ yra H:



(C-1) Z yra H, R_2 yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, R_6 yra , R_7 yra

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z_1 yra $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, o R_9 yra 

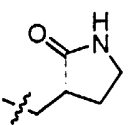
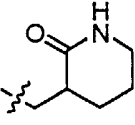
(C-2) Z yra H, R_2 yra , R_6 yra , R_7 yra $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

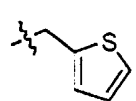
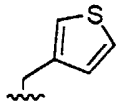
Z_1 yra $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, o R_9 yra 

Gali būti pagaminti papildomi I formulės junginiai, pasirenkant kintamuosius iš tokių pakaitų:

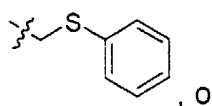
$R_y = \text{H}$ arba CH_3 ;

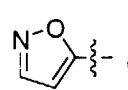
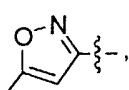
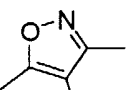
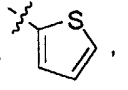
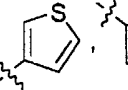
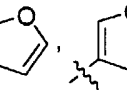
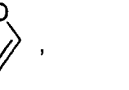
$R_1 = \text{H}$ arba CH_3 ;

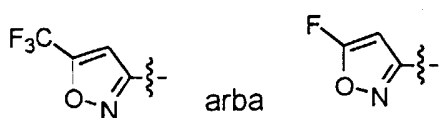
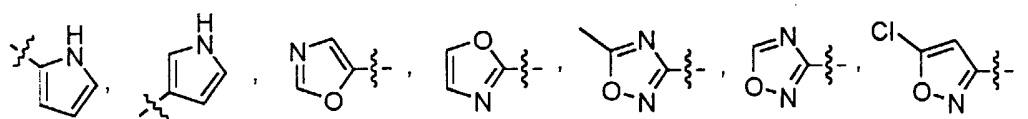
$R_2 =$  arba ;

$R_6 =$ , , arba fenilmetilas (t.y. benzilas), kur arilo grupėje gali būti vienas, du arba trys pakaitai, nepriklausomai vienas nuo kito pasirinkti iš halogenų, metoksigrupės ir metilo;

$R_7 =$ 2-metil-1-propilas, 2-propilas, 2-metil-2-propilas, benzilas arba



$R_9 =$ , , , , , , ,



Šis išradimas taip pat yra skirtas pikornavirusinės 3C proteazės aktyvumo inhibavimo būdui, apimančiam šios proteazės sąlytį su efektyviu kiekiu I formulės junginio, jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, farmaciškai aktyvaus metabolito arba solvato. Pavyzdžiui, pikornavirusinės 3C proteazės aktyvumas gali būti inhibuojamas žinduolio audiniuose, skiriant jam I formulės junginį, jo farmaciškai priimtina druską, provaistą, farmaciškai aktyvų metabolitą arba solvatą. Labiau pageidautina, kad šis būdas būtų skirtas rinovirusinės proteazės aktyvumo inhibavimui.

Laikoma, kad terminai "gydant" arba "gydymas" reiškia žinduolių, kaip antai žmogaus, ligos būklės bent jau sušvelninimą, kuri yra palengvinama inhibuojant vienos arba daugiau pikornavirusinių 3C proteazių, tokių kaip žmogaus rinoviruso, žmogaus polioviruso, žmogaus Koksaki viruso, encefalomiokardito viruso, meningito viruso, hepatito A viruso, aktyvumą, ir apima: (a) profilaktinį žinduolio gydymą, kai nustatyta, kad žinduolis yra linkęs į tokią ligą, bet dar nėra diagnozuota, kad jis serga šia liga; (b) ligos būklės nuslopinimą; ir/arba (c) ligos būklės dalinį arba pilną palengvinimą.

Išradimo junginių, kaip pikornavirusinės 3C proteazės aktyvumo inhibitorių, aktyvumas gali būti išmatuotas bet koku tinkamu šioje srityje žinomu metodu, įskaitant *in vivo* ir *in vitro* testus. Tinkamo testo aktyvumui išmatuoti pavyzdys yra čia aprašytas priešvirusinis H1-HeLa ląstelių kultūros testas.

I formulės junginių ir jų farmaciškai priimtinių provaistų, druskų, aktyvių metabolitų ir solvatų įvedimas gali būti vykdomas bet koku priimtu specialistams žinomu vartojimo būdu. Tinkamų vartojimo būdų pavyzdžiais yra peroralinis, nosinis, parenterinis, vietinis, transderminis ir rektalinis. Įpatingai tinkamas yra intranasinis vartojimo būdas.

I formulės išradimo junginys arba jo farmaciškai priimtina druska, provaistas, aktyvus metabolitas arba solvatas gali būti vartojami farmacinės kompozicijos pavidalu bet kokia farmacine forma, kurią specialistai pripažįsta tinkama. Tinkamomis farmacinėmis formomis yra kietos, pusiau kietos, skystos arba liofilizuotos vaisto formos, kaip antai tabletės, milteliai, kapsulės, žvakutės, suspensijos, liposomos ir aerosoliai. Šio išradimo farmacinėse kompozicijose taip pat gali būti tinkamų pagalbinių medžiagų, skiediklių, tirpiklių ir nešiklių, o taip pat ir kitų farmaciškai aktyvių agentų priklausomai

nuo to, kam jas numatoma panaudoti. Tinkamiausiuose įgyvendinimo variantuose šio išradimo farmacinės kompozicijos yra skirtos intranosiniam vartojimui suspensijų forma.

Priimtini tinkamų farmacinių kompozicijų farmacinių formų pagaminimo būdai yra žinomi arba juos gali įprastais būdais nustatyti šios srities specialistas. Pavyzdžiui, farmaciniai preparatai gali būti pagaminami pagal įprastas farmacinės chemijos metodikas, į kurias įeina stadijos, tokios kaip sumaišymas, granuliavimas ir presavimas, jeigu reikia tablečių formos, arba sumaišymas, užpildymas ir ingredientų ištirpinimas, kurių reikia norint gauti norimą produktą, skirtą vartoti peroraliniu, parenteriniu, vietiniu, intravaginaliniu, intranosiniu, intrabronchiniu, intraokuliniu, intraausiniu ir/arba rektaliniu būdu.

Šiose farmacinėse kompozicijose gali būti naudojami kieti arba skysti farmaciškai priimtini nešikliai, skiedikliai, tirpikliai arba pagalbinės medžiagos. Iliustraciniais kietais nešikliais yra krakmolos, laktozė, kalcio sulfato dihidratas, terra alba, sacharozė, talkas, želatina, pektinas, gumiarabikas, magnio stearatas ir stearino rūgštis. Iliustraciniais skystais nešikliais yra sirupas, žemės riešutų aliejus, alyvų aliejus, valgomosios druskos tirpalas ir vanduo. Nešikliuose arba skiedikliuose gali būti tinkama prolanguota išskyrimą duodanti medžiaga, kaip antai glicerilmonostearatas arba glicerildistearatas, vieni arba su vašku. Kai naudojamas skystas nešiklis, preparatai gali būti sirupo, eleksyro, emulsijos, skystos želatininės kapsulės, sterilaus injekcijoms skirto skysčio (pvz. tirpalo) arba nevandeninės arba vandeninės skystos suspensijos formų.

Farmacinės kompozicijos dozė turi veikliojo junginio (t.y. I formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, provaisto, veikliojo metabolito arba solvato) bent jau terapiškai efektyvų kiekį, ir geriausia, kai jis yra sudarytas iš vieno arba daugiau farmacinių dozuotų vienetų. Pasirinktą dozę pacientas-žinduolis, pavyzdžiui žmogus, reikalingas gydymo, kuriame tarpininkauja pikornavirusinės 3C proteazės aktyvumo inhibavimas, gali suvartoti bet koku žinomu arba tinkamu dozės vartojimo būdu, įskaitant vietinį, pavyzdžiui, kaip tepalą arba kremą, peroralinį, rektalinį, pavyzdžiui, kaip žvakutę, parenterinį injekcijos būdu arba nepertraukiamą, kaip

intravaginalinę, intranosinę, intrabronchinę, intraausinę arba intraokulinę infuziją.

Laikoma, kad "terapiškai efektyvus kiekis" reiškia kiekį išradimo junginio, kurio, jeigu jis įvedamas šio junginio reikalingam žinduoliui, pakanka gydymui ligos, palengvinamos inhibuojant vienos arba daugiau pikornavirusinių 3C proteazių, tokių kaip žmogaus rinoviruso, žmogaus polioviruso, žmogaus Koksaki viruso, encefalomiokardito viruso, meningito viruso, hepatito A viruso, aktyvumą. Šio išradimo duoto junginio kiekis, kuris bus terapiškai efektyvus, keisis priklausomai nuo faktorių, tokių kaip konkretus junginys, liga ir jos sunkumo laipsnis, gydomo žinduolio identitetas, ir šį kiekį paprastai nustato specialistas.

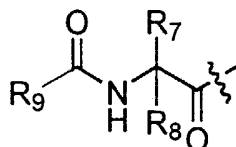
Iliustracijos tikslams šio išradimo junginių nosinio vartojimo vaisto forma rinovirusinių infekcijų gydymui gali būti pagaminama toliau aprašomu būdu, kur visi procentai yra masės/masės procentai, o suspensija gaminama grynintame vandenyje. I formulės junginys yra mikronizuojamas norint sumažinti dalelių dydį taip, kad $D_{90} < 10 \mu\text{m}$. Suspensija pagaminama taip, kad galutinė koncentracija būtų nuo maždaug 0,01 % iki maždaug 2 % veikliojo junginio, geriau nuo maždaug 0,2 % iki 2 %. Į ją gali būti įdėta apsaugančios medžiagos, pasirinktos iš šioje srityje žinomų medžiagų, pavyzdžiui, benzalkonio chlorido/EDTA, kad atitinkama galutinė koncentracija būtų, pvz., maždaug 0,02%/0,01%. Taip pat gali būti įdėta suspenduojančio agento, tokio kaip mikrokristalinės celiuliozės (galutinė koncentracija maždaug 1 % - 1,5 %, geriau apie 1,2 %) ir natrio karboksimetilceliuliozės (galutinė koncentracija maždaug 0,1 % - 0,2 %, geriausia apie 0,13 %) mišinys. Gali būti įdėta paviršinio aktyvumo medžiagos, tokios kaip polisorbato 80, kurio galutinė koncentracija yra nuo maždaug 0,05 % iki 0,2 %, geriausia apie 0,1 %. Taip pat gali būti įdėta toniškumo modifikatoriaus, tokio kaip dekstrozę, padarant jo galutinę koncentraciją maždaug nuo 4 % iki 6 %, geriausia apie 5 %. Galutinio tirpalo pH sureguliuojamas iki fiziologinio pH intervalo, pvz. 4-6, naudojant netoksišką rūgštį ir/arba bazę, kaip antai HCl ir/arba NaOH.

Pavyzdinė šio išradimo 17 pavyzdžio junginio nosinio vartojimo vaisto forma turi tokią sudėtį, kur visi procentai yra masės/masės procentai, o suspensija yra pagaminta grynintame vandenyje.

Veiklusis junginys	(B-2)	0,2 – 2 %
Apsauganti medžiaga	Benzalkonio chloridas/EDTA	0,02 % / 0,01 %
Suspendavimo agentas	Mikrokristalinė celiuliozė/Na-karboksimetilceliuliozė	1,2 % / 0,13 %
Paviršinio aktyvumo medžiaga	Polisorbatas 80	0,1 %
Toniškumo modifikatorius	Dekstrozė	5 %
pH suregulavimo agentas	NaOH/HCl	pH 4 – 6

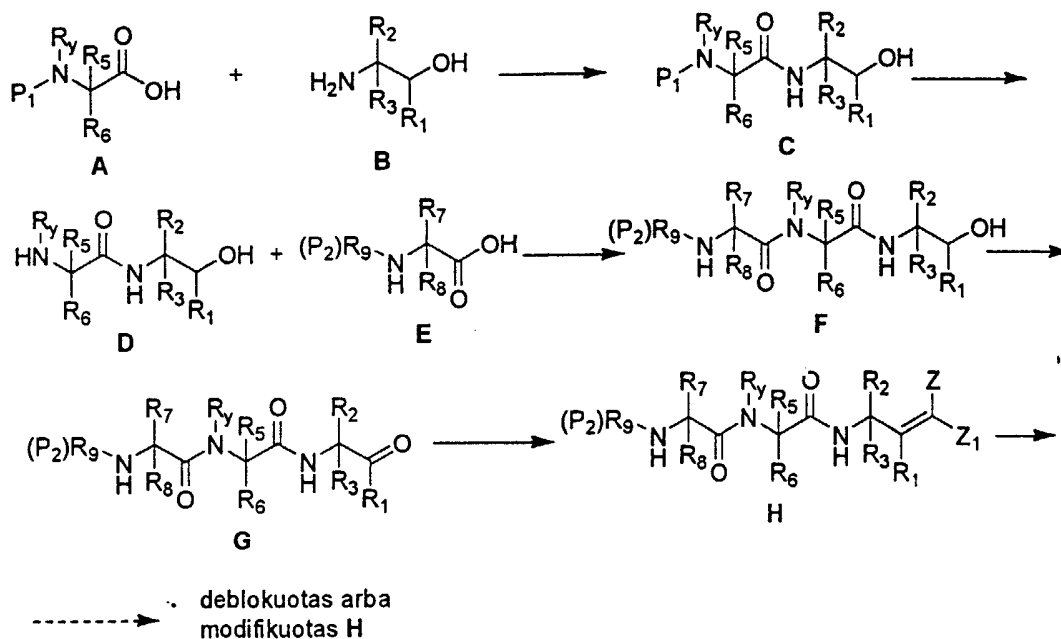
Bendrieji sintezės būdai

Šio išradimo (I) formulės junginius yra patogų gaminti šio išradimo būdais, įskaitant toliau aprašytus bendruosius sintezės būdus. Kiekviename iš šių bendrųjų būdų R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , Z ir Z_1 yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau, ir yra naudojamas R_4 (kaip sutrumpinimas), kuris reiškia:

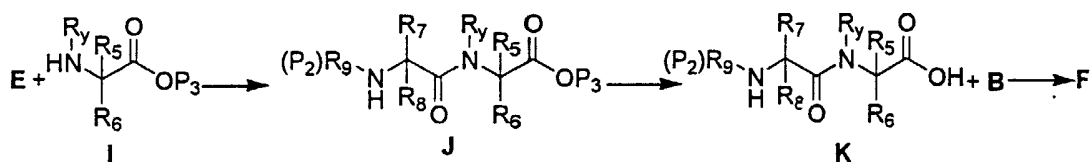


kur R_7 , R_8 ir R_9 yra tokie kaip apibūdinta aukščiau.

I bendrajame sintezės būde, tinkančiame panašių į peptidus I-A formulės junginių sintezei, aminorūgštis **A**, kurioje P_1 yra atitinkama azotą blokuojanti grupė, leidžiama į amido sudarymo reakciją su aminoalkoholiu (arba jo druska) **B**, gaunant amidą **C**. Po to junginys **C** yra deblokuojamas gaunant laisvą aminą (arba jo druską) **D**. Aminas **D** ir aminorūgštis **E**, kurioje gali būti arba R_4 grupė, arba azotą blokuojanti grupė (P_2) yra leidžiami į ryšio sudarymo reakciją, duodančią junginį **F**. Junginys **F** yra oksidinas į tarpinį junginį **G**, kuris po to transformuojamas į nesotų produktą **H**. Jeigu aminorūgštyje **E** arba bet kurioje iš R (R_1 - R_9) grupių ir/arba R_y , ir/arba Z , ir/arba Z_1 grupių buvo panaudota blokuojanti grupė, produktas **H** yra deblokuojamas ir/arba toliau modifikuojamas gaunant deblokuotą arba modifikuotą **H**.

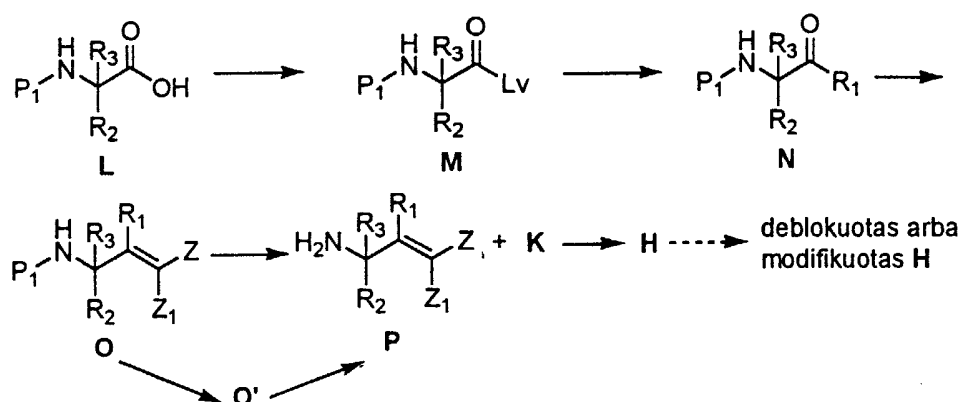


Kitas tarpinio junginio **F** pagaminimo būdas yra aprašomas taip. Aminorūgštis **E** ir aminorūgštis (arba jos druska) **I**, kurioje P_3 yra atitinkama deguonį blokuojanti grupė, yra leidžiamos į ryšio sudarymo reakciją, gaunant tarpinį junginį **J**. **J** molekulė yra deblokuojama, gaunant laisvą karboksirūgštį **K**, kuri po to leidžiama į amido sudarymo reakciją su aminoalkoholiu (arba jo druska) **B**, gaunant tarpinį junginį **F**.

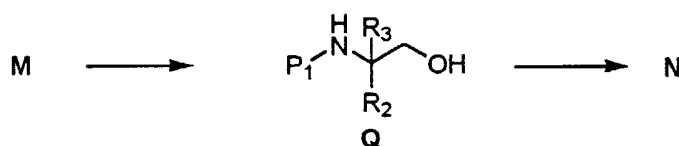


II bendrajame būde, kuris taip pat yra tinkamas panašiams į peptidus I-A formulės junginiams sintezuoti, aminorūgštis **L**, kurioje P_1 yra atitinkama azotą blokuojanti grupė, yra paverčiama į karbonilinį darinį **M**, kur "Lv" yra atskylanti grupė. Junginys **M** yra leidžiamas į reakciją, kurioje Lv yra pakeičiama R_1 , gaunant darinį **N**. Po to darinys **N** yra transformuojamas į nesotų produktą **O**. Nesotus junginys **O** yra deblokuojamas ir gaunamas laisvas aminas (arba jo druska) **P**, arba modifikuojamas Z ir Z_1 grupėse, pirmiausia gaunant **O'**, po to deblokuojant ir gaunant **P**. Po to tarpinis junginys **P** yra leidžiamas į amido sudarymo reakciją su karboksirūgštimi **K**, gaunant galutinį produktą **H**. Jeigu bet kurioje iš R (R_1 - R_9) grupių ir/arba R_y , ir/arba Z, ir/arba Z_1 grupių buvo panaudotos blokuojančios grupės, produktas **H** yra

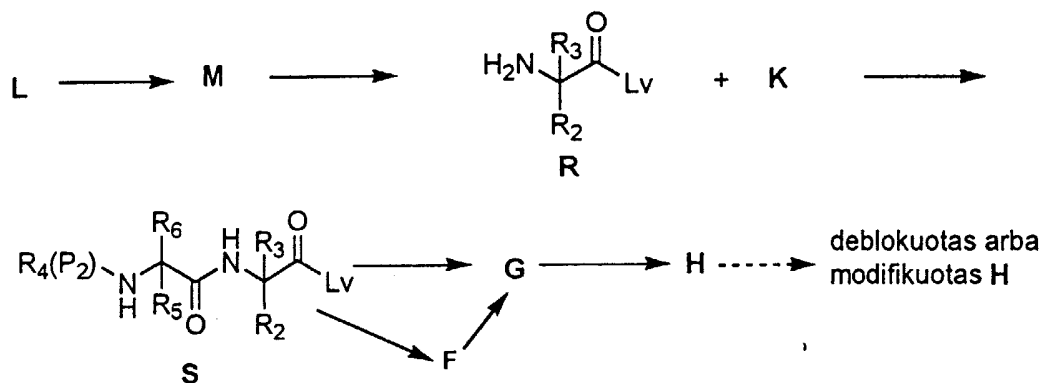
deblokuojamas ir/arba toliau modifikuojamas gaunant deblokuotą arba modifikuotą H.



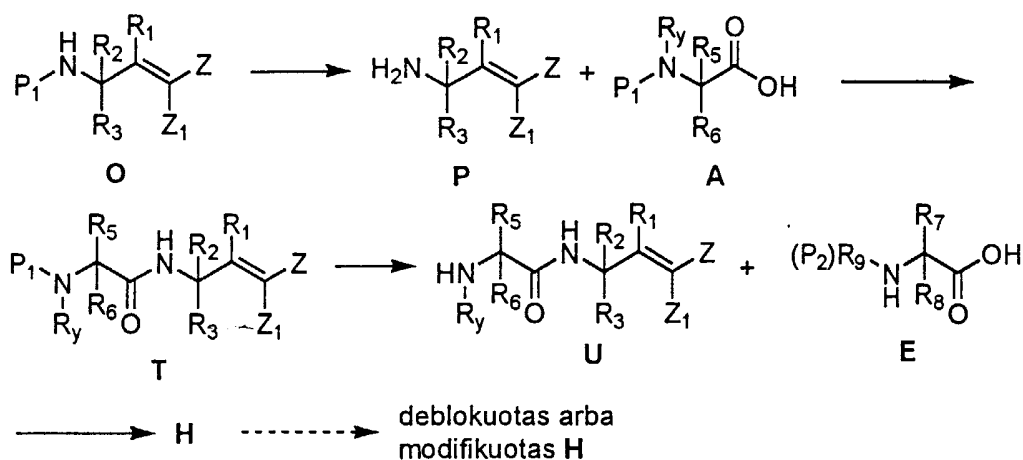
Kitas tarpinio junginio N pagaminimo būdas yra toks kaip aprašyta žemiau. Junginys M yra leidžiamas į reakciją, kurioje "Lv" yra redukuojama, blokuojant aminoalkoholį Q. Po to tarpinis junginys Q oksidinamas iki darinio N.



III bendrajame būde, kuris taip pat yra tinkamas panašiams į peptidus I-A formulės junginiams sintezuoti, aminorūgštis L, kurioje P₁ yra atitinkama azotą blokuojanti grupė, yra paverčiama į karbonilinį darinį M, kur "Lv" yra atskylanti grupė. Junginys M yra deblokuojamas, gaunant laisvą aminą (arba jo druską) R, kuris po to leidžiamas į amido sudarymo reakciją su karboksirūgštimi K, gaunant tarpinį produktą S. Po to junginys S arba tiesiogiai paverčiamas karboniliniu tarpiniu junginiu G, arba pirmiausia laipsniškai redukuojamas iki alkoholio F, kuris oksiduojamas iki G. Junginys G leidžiamas į reakciją, kurioje gaunamas nesotus galutinis produktas H. Jeigu bet kurioje iš R (R₁-R₉) grupių ir/arba R_y, ir/arba Z, ir/arba Z₁ grupių buvo panaudotos blokuojančios grupės, produktas H yra deblokuojamas ir/arba toliau modifikuojamas gaunant deblokuotą arba modifikuotą H.

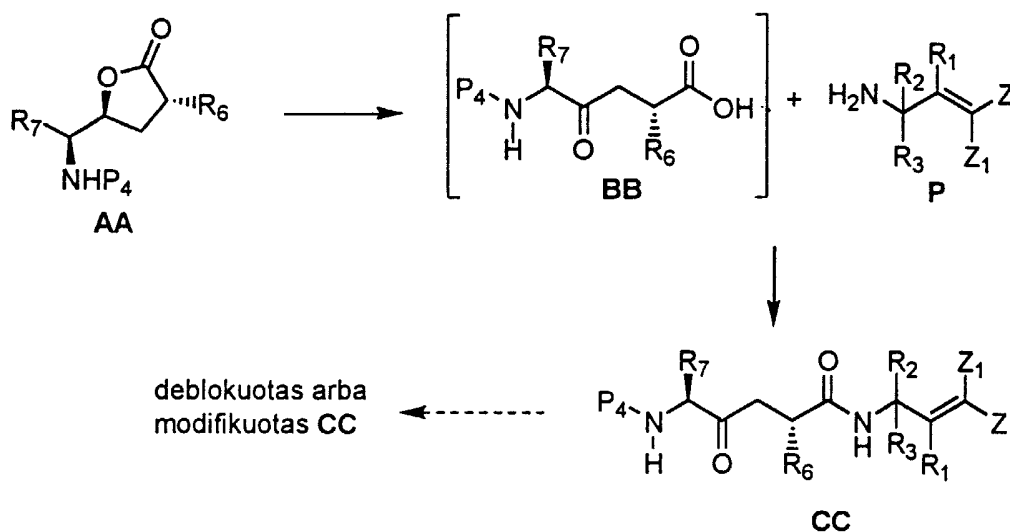


IV bendrajame būde, kuris yra tinkamas panašiams į peptidus I-A formulės junginiams sintezuoti, laisvas aminos (arba jo druska) **P**, pagamintas iš tarpinio junginio **O** kaip aprašyta II bendrajame būde, yra paverčiamas amidu **T**, veikiant aminorūgštimi **A**, kur P_1 yra atitinkama azotą blokuojanti grupė. Junginys **T** yra toliau deblokuojamas iki laisvo amino (arba jo druskos) **U**, kuris po to paverčiamas į **H** veikiant aminorūgštimi **E**. Jeigu bet kurioje iš R ($\text{R}_1\text{-R}_9$) grupių ir/arba R_y , ir/arba Z , ir/arba Z_1 grupių buvo panaudotos blokuojančios grupės, produktas **H** yra deblokuojamas ir/arba toliau modifikuojamas gaunant deblokuotą arba modifikuotą **H**.

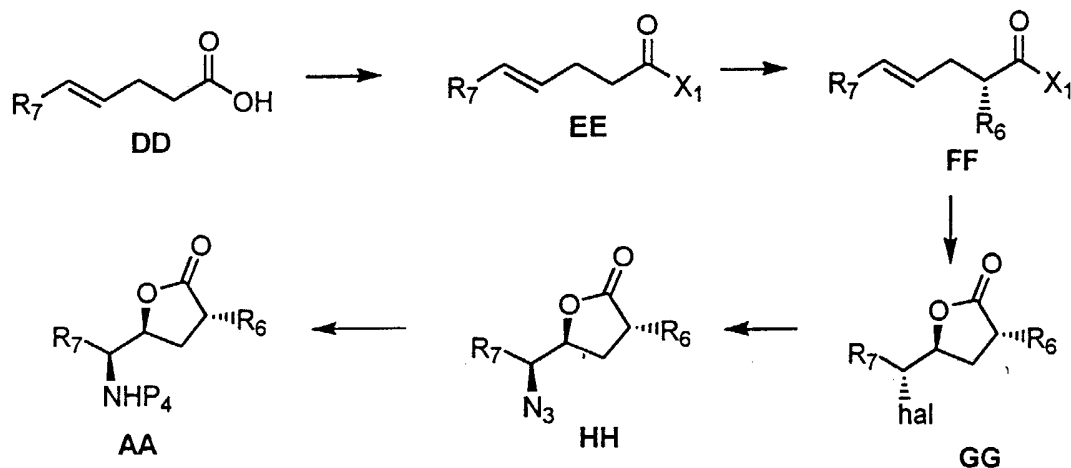


V bendrajame būde, kuris yra tinkamas ketometileninių I-B formulės junginių sintezei, optiškai aktyvus laktonas **AA**, kuriame P_4 yra atitinkama azotą blokuojanti grupė, o R_5 ir R_8 yra H (kuris gali būti pagamintas pagal žemiau aprašytą metodą ir įvairius literatūroje aprašytus metodus, įskaitant: (a) Herold et al., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1178; (b) Bradbury et al., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3845; (c) Bradbury et al., *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2335; (d) Wuts et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6696; (e) Jones et al., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2286; (f) Pegorier et al., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36,

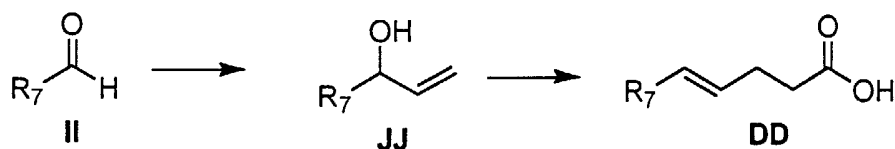
2753; ir (g) Dondoni et al., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7927), yra transformuojamas pagal dviejų stadijų metodiką (bazinė hidrolizė ir po jos einantis oksidimas) į karboksirūgštį **BB**. Ši medžiaga neišskiriama, bet toliau leidžiama į amidinio ryšio sudarymo reakciją su aminu (arba jo druska) **P**, gaunant galutinį produktą **CC**. Blokuojanti grupė P_4 kartu su kitomis papildomomis blokuojančiomis grupėmis, kurios buvo panaudotos bet kurioje iš R (R_1 , R_2 , R_3 , R_6 ir/arba R_7) grupių ir/arba Z , ir/arba Z_1 grupių, yra po to deblokuojama ir/arba toliau modifikuojama gaunant deblokuotą arba modifikuotą **CC**.



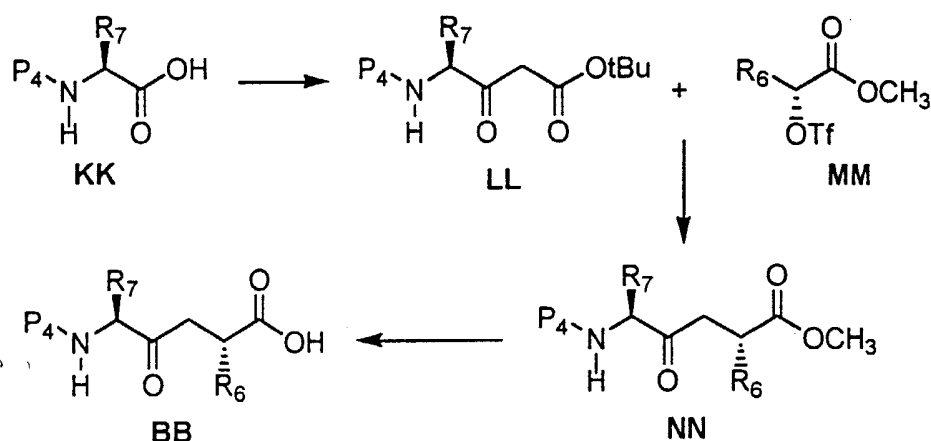
Laktonas **AA** gali būti pagamintas optiškai aktyvios formos pagal toliau duodamą VI bendrąjį būdą (žr.: Herold et al., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1178; Bradbury et al., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3845; ir Bradbury et al., *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2335). γ,δ -Nesoti karboksirūgštis **DD**, kurioje yra R_7 , yra paverčiama atitinkamu chloranhidridu (neparodyta). Šis chloranhidridas yra leidžiamas į amidinį ryšį sudarančią reakciją su chiraliniu aminu arba chiraliniu oksazolidonu, gaunant darinį **EE** (kuriame X_1 yra chiralinis aminas arba chiralinis oksazolidonas). Po to junginys **EE** yra deprotonuojamas ir susidaręs enoliatas diastereoselektyviai alkilinamas R_6 atitinkančiu elektrofilu, gaunant junginį **FF**, kuriame R_5 yra H. Po to ši medžiaga leidžiama į halogenlaktinizacijos reakciją, gaunant halogen-laktoną **GG**, kuriame R_5 ir R_6 yra H, o "hal" yra Br arba I. Po to halogen-laktonas **GG** yra paverčiamas azidu **HH**, o tada ši medžiaga paverčiama laktonu **AA**, kuriame P_4 yra atitinkama azotą blokuojanti grupė.



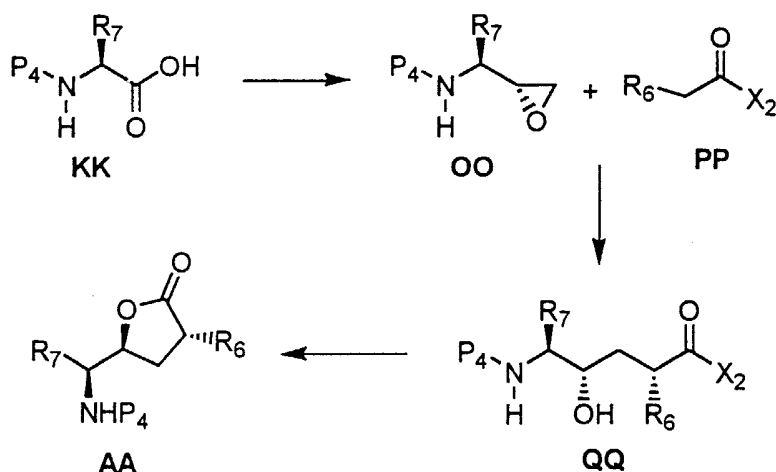
γ,δ -Nesoti karboksirūgštis **DD** gali būti pagaminta pagal toliau duodamą VII bendrąjį būdą (žr.: Herold et al., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1178). Aldehidas **II**, kuriame yra R_7 , yra kopuliuojamas su vinilmagnio bromidu ir gaunamas alkoholis **JJ**. Po to alkoholis **JJ** transformuojamas į γ,δ -nesocią karboksirūgštį **DD** pagal trijų stadijų metodiką taip: (I) veikiant dietilmalonatu ir katalitiniu kiekiu $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 160 °C temperatūroje 1 valandą, (ii) kaitinant 190 °C temperatūroje 4 valandas ir (iii) hidrolizuojant etanoliniu KOH virinant su grįžtamu šaldytuvu.



Karboksirūgštis **BB** gali būti pagaminta pagal VIII bendrąjį būdą (žr. Hoffman et al., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 7119). Aminorūgštis **KK**, kurioje yra R_7 ir kurioje P_4 yra atitinkama azotą blokuojanti grupė, yra paverčiama β -ketoesteriu **LL**. Junginys **LL** yra deprotonuojamas ir susidaręs anijonas yra kondensuojamas su triflatu **MM**, kuriame yra R_6 . Tokiu būdu gautas kopuliavimo produktas yra veikiamas trifluoracto rūgštimi, gaunant ketoesterį **NN**, o ši medžiaga po to hidrolizuojama ir gaunama karboksirūgštis **BB**. Jeigu bazinė hidrolizė duoda epimerizaciją, ketoesteris **NN** gali būti peresterintas (alilo alkoholis, $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$) ir po to deblokuotas neutraliomis sąlygomis ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, morfolinas) ir gaunama karboksirūgštis **BB**. Triflatas **MM** savo ruožtu gali būti pagamintas iš atitinkamo alkoholio, veikiant trifluormetansulfonanhidridu ir 2,6-lutidinu.

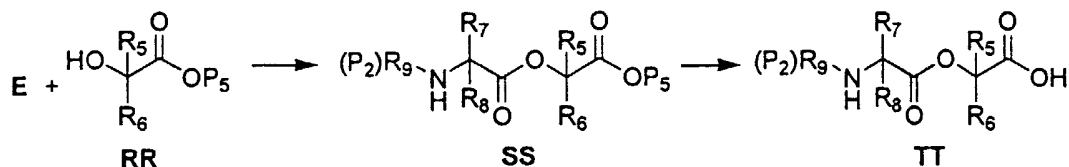


Laktonas **AA** taip pat gali būti pagaminamas pagal IX bendrąjį būdą (žr.: Askin et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2771; ir McWilliams et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11970). Amino rūgštis **KK**, kurioje yra R_7 ir P_4 yra atitinkama azotą blokuojanti grupė, yra paverčiama epoksidu **OO** (vienas diastereomeras) pagal Luly et al. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1487 aprašytą būdą. Epoksidas **OO** yra kondensuojamas su anijonu, gautu iš junginio **PP**, kuriame yra R_6 ir kuriame X_2 yra chiralinė pagalbinė grupė (įskaitant (1S,2R)-1-aminoindan-2-olio acetonidą), ir gaunamas kopuliavimo produktas **QQ**. Po to ši medžiaga ciklizuojama rūgštinėse sąlygose, gaunant laktoną **AA**. Junginys **PP** gali būti pagaminamas iš atitinkamos karboksirūgšties (neparodyta) pagal Askin et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2771 aprašytą būdą.



X bendrasis būdas, kuris yra tinkamas depsipeptidiniams I-C formulės junginiams pagaminti, iliustruoja tarpinio junginio **TT** sintezės būdą. Amino rūgštis **E** ir alkoholis **RR**, kuriame P_5 yra atitinkama deguonį blokuojanti grupė, yra leidžiami į esterinį ryšį sudarančią reakciją ir gaunamas tarpinis junginys **SS**. **SS** molekulė yra deblokuojama, gaunant laisvą karboksirūgštį

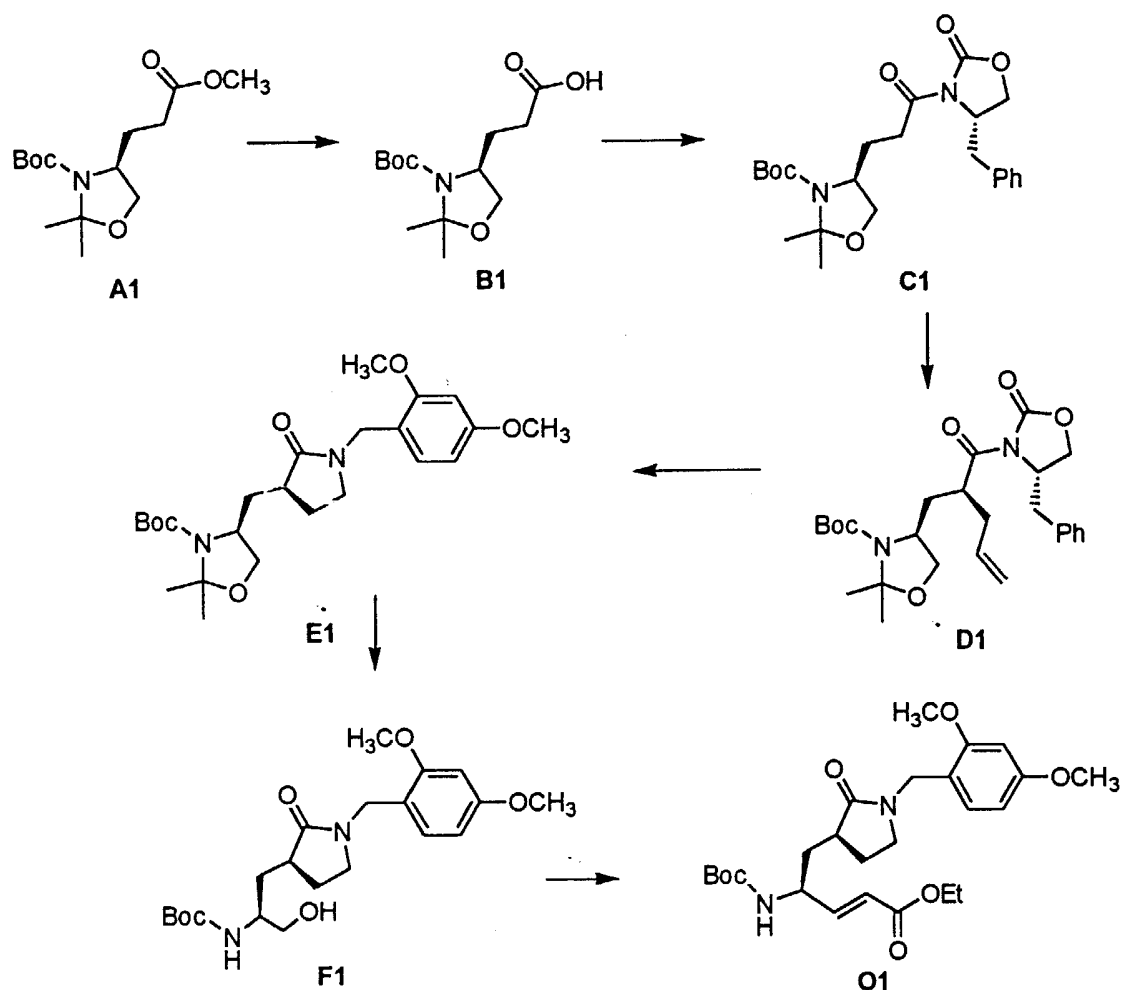
TT, kuri gali būti naudojama vietoj karboksirūgšties K bet kuriame iš aukščiau aprašytų bendrųjų sintezės būdų.



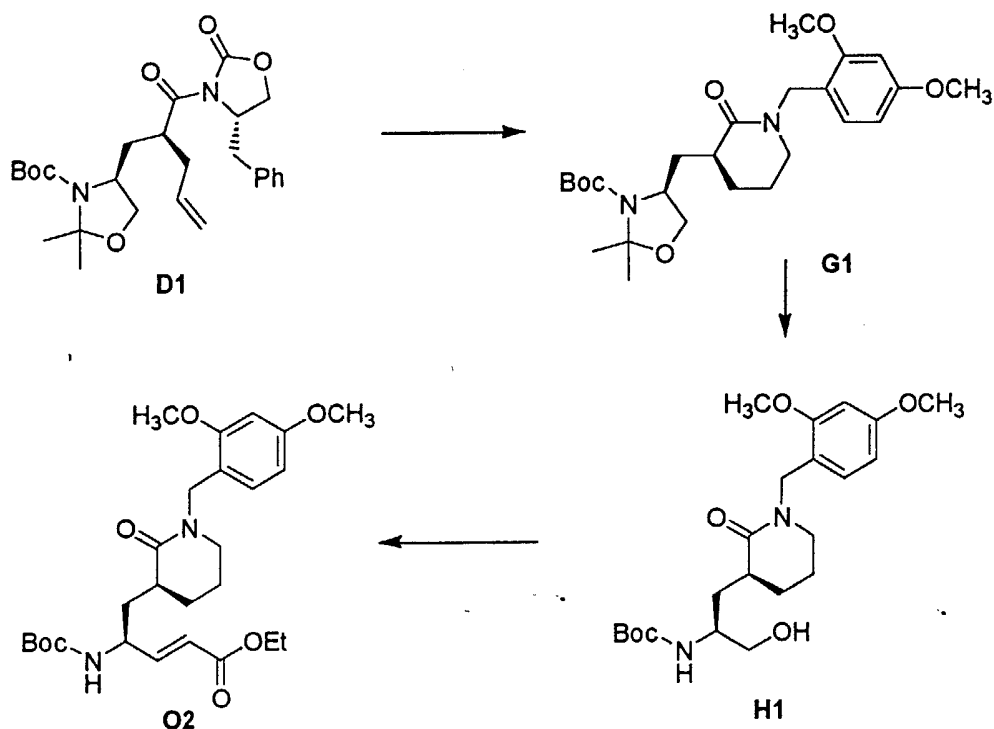
Specifiniai sintezės būdai

Įvairiems šio išradimo junginiams pagaminti taip pat gali būti naudojami toliau duodami specifiniai būdai.

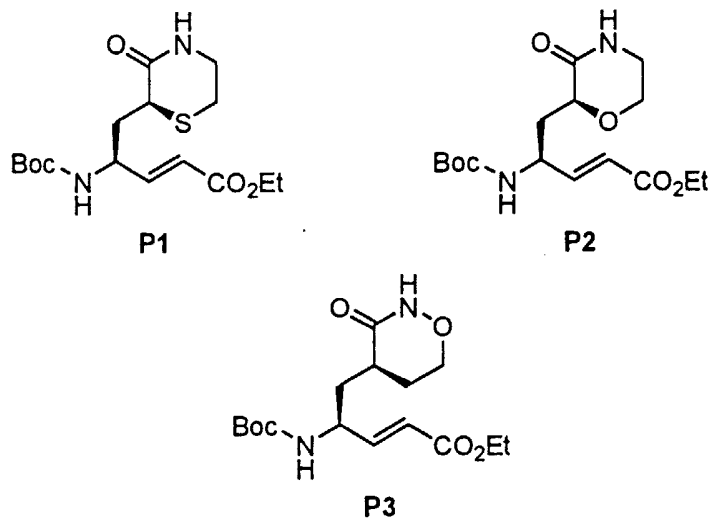
I specifiniame būde aprašomas specifinio tarpinio junginio **O1**, kuris gali būti naudojamas kaip tarpinis produktas **O** aukščiau aprašytuose bendruose būduose, pagaminimas. Taigi, hidrolizuojamas esteris **A1** (pagamintas pagal Chida et al., *J. chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1064 aprašymą) ir gaunama rūgštis **B1**, kuri savo ruožtu transformuojama į oksazolidinoną **C1**. Po to junginys **C1** yra deprotonuojamas ir susidaręs enoliatas yra diastereoselektyviai alkilinamas gaunant alilinį tarpinį junginį **D1**. Ši medžiaga yra oksidinama ozonolizės būdu, ir gautas aldehidas (neparodytas) yra leidžiamas į redukcinio amininimo reakciją gaunant laktamą **E1**. Po to rūgštimis katalizuojama **E1** metanolizė duoda alkoholį **F1**. Šis tarpinis junginys yra oksidinamas Swern'o metodu (arba kitose tinkamose oksidavimo sąlygose) ir gaunamas aldehidas (neparodytas), kuris po to yra leidžiamas į olefino susidarymo reakciją, gaunant specifinį tarpinį junginį **O1**.



II specifiniame būde aprašomas specifinio tarpinio junginio **O2**, kuris gali būti naudojamas kaip tarpinis produktas **O** aukščiau aprašytuose bendruose būduose, pagaminimas. Alilinis tarpinis junginys **D1** yra leidžiamas į hidroborinimo/oksidinimo reakcijų seką ir gaunamas pirminis alkoholis (neparodytas). Ši medžiaga yra oksidinama Swern'o metodu (arba kitose tinkamose oksidavimo sąlygose) ir gautas aldehidas (neparodytas) yra leidžiamas į redukcinio aminavimo reakciją, gaunant laktamą **G1**. Po to rūgščių katalizuojama **G1** metanolizė duoda alkoholį **H1**. Šis tarpinis junginys yra oksidinamas Swern'o metodu (arba kitose tinkamose oksidavimo sąlygose) ir gaunamas aldehidas (neparodytas), kuris po to yra leidžiamas į olefino susidarymo reakciją ir gaunamas tarpinis junginys **O2**.

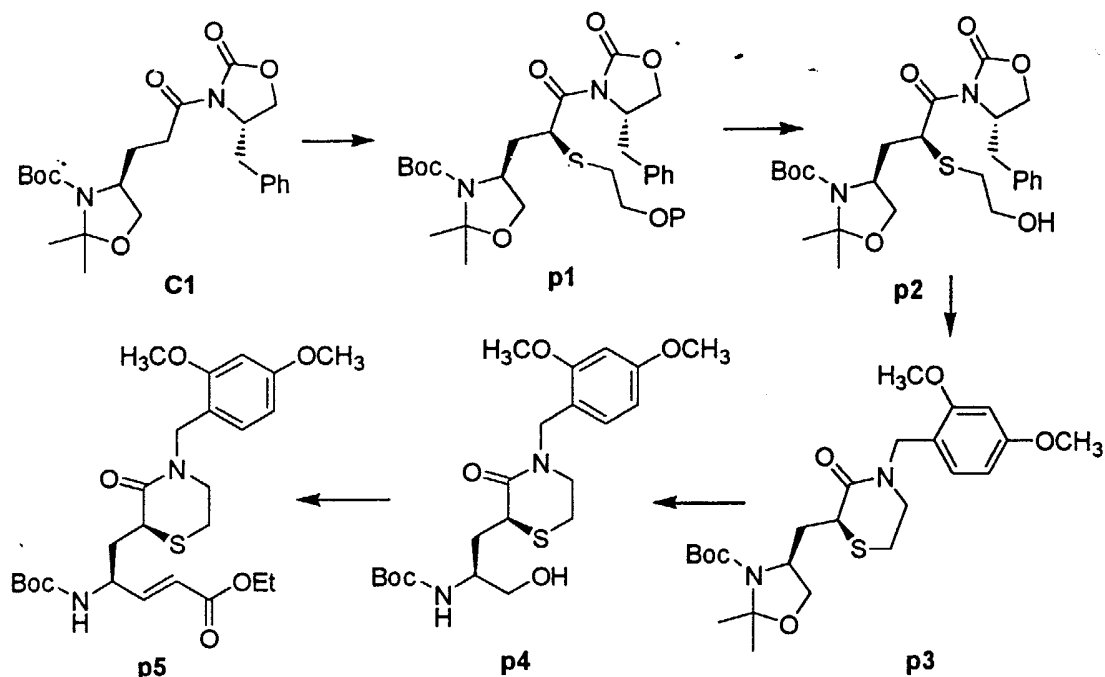


Aukščiau aprašytuose bendruosiuose būduose, norint pakeisti pakaito R₂ padėtį, vietoj tarpinio junginio O gali būti naudojami tarpiniai junginiai P1, P2 ir P3.

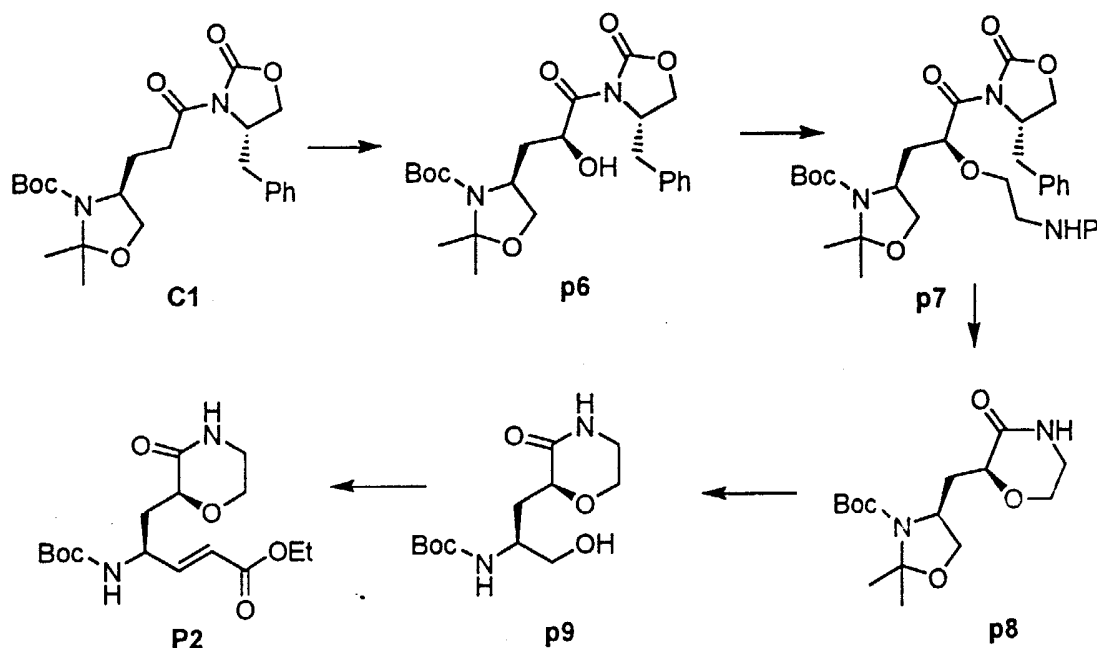


Žemiau yra aprašyta tarpinio junginio P1 sintezė. Tarpinis junginys C1 (aprašytas aukščiau) yra deprotonuojamas ir susidarantis enoliatas gaudomas atitinkamu disulfidu (simetriniu arba mišriu), gaunant sulfidą p1 (P yra tinkama deguonį blokuojanti grupė). Po to atskeliama deguonį blokuojanti grupė ir gaunamas alkoholis p2. Šis tarpinis junginys yra oksiduojamas Swern'o metodu (arba naudojant kitas tinkamas oksidavimo sąlygas) ir gautas aldehidas (neparodytas) yra leidžiamas į redukcinio aminavimo reakciją,

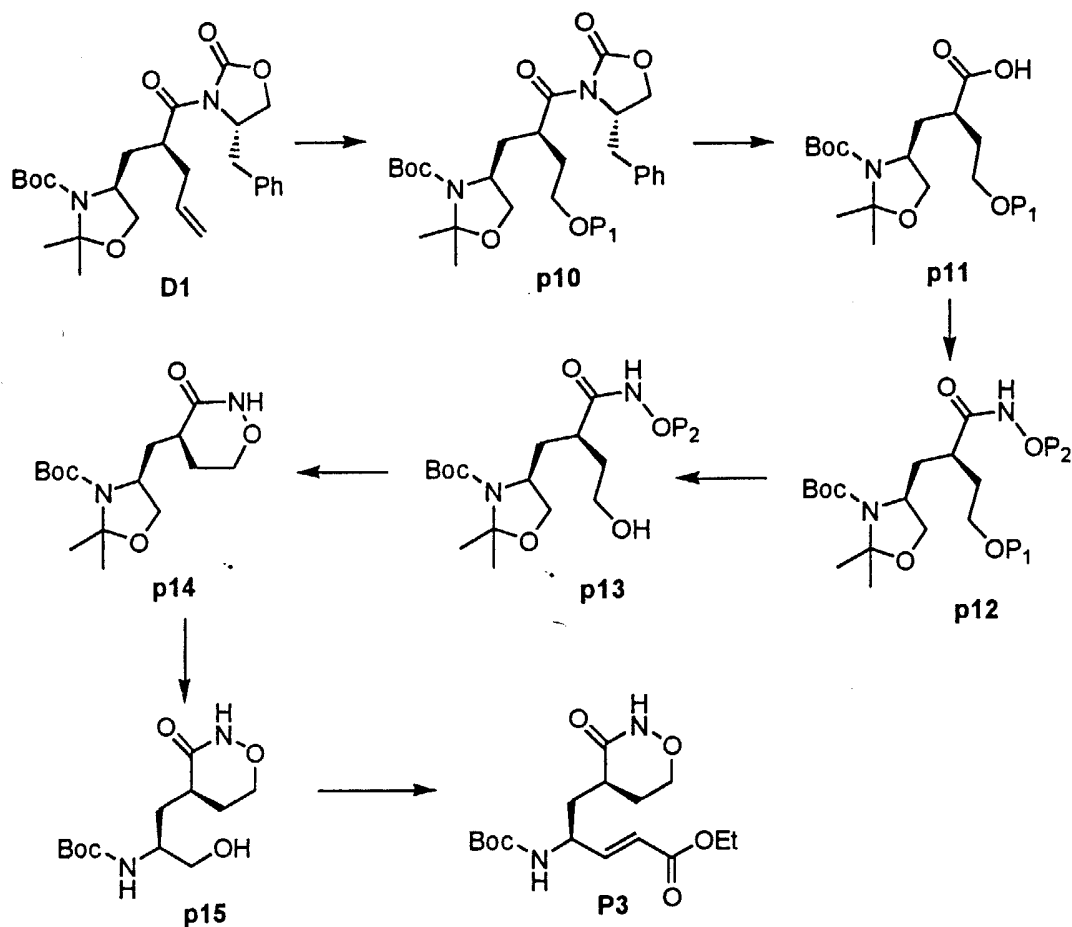
duodančią laktamą **p3**. Po to rūgščių katalizuojama **p3** metanolizė duoda alkoholį **p4**. Šis tarpinis junginys yra oksiduojamas Swern'o metodu (arba naudojant kitas tinkamas oksidavimo sąlygas) ir gaunamas aldehidas (taip pat neparodytas), kuris po to yra leidžiamas į olefino susidarymo reakciją, gaunant tarpinį junginį **p5**. Šis junginys gali būti naudojamas vietoj tarpinio junginio **O** aukščiau aprašytuose bendruosiuose sintezės būduose; kitu atveju, gali būti pašalinama laktamo blokavimo grupė ir gaunamas tarpinis junginys **P1**.



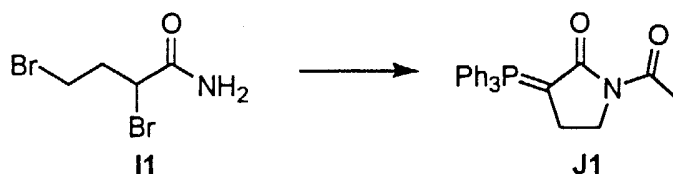
Norint susintezuoti tarpinį junginį **P2**, tarpinis junginys **C1** yra deprotonuojamas ir susidarantis enolatas yra gaudomas atitinkamu elektrofilinio deguonies šaltiniu (pvz. oksaziridinu), gaunant alkoholį **p6**. Šis tarpinis junginys yra alkilinamas tinkamą funkcinę grupę turinčiu alkilhalogenidu arba triflatu ir gaunamas eteris **p7** (P yra atitinkama azotą blokuojanti grupė). Po to azotą blokuojanti grupė yra atskeliama ir gautas aminas (neparodytas) yra leidžiamas į ciklizaciją, gaunant laktamą **p8**. Po to rūgščių katalizuojama **p8** metanolizė duoda alkoholį **p9**. Šis tarpinis junginys yra oksiduojamas Swern'o metodu (arba naudojant kitas tinkamas oksidavimo sąlygas) ir gaunamas aldehidas (taip pat neparodytas), kuris po to yra leidžiamas į olefino susidarymo reakciją, gaunant tarpinį junginį **P2**.

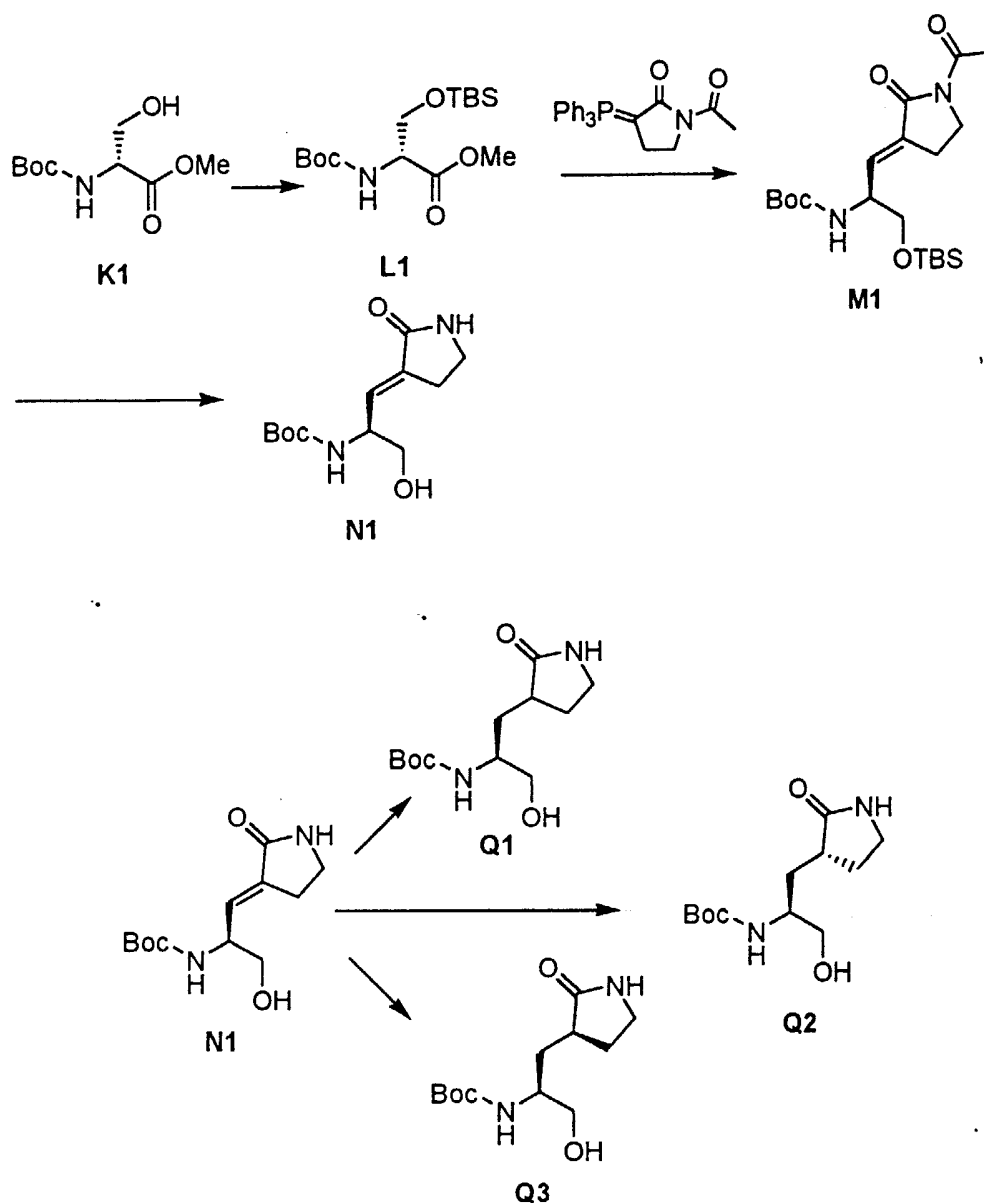


Dabar bus aprašyta specifinio tarpinio junginio **P3** sintezė. Tarpinis junginys **D1** (aprašytas aukščiau) yra ozonuojamas ir gautas aldehidas (neparodytas) yra redukuojamas į atitinkamą alkoholį (taip pat neparodytas). Po to šis tarpinis junginys yra blokuojamas, gaunant junginį **p10** (P_1 yra atitinkama deguonį blokuojanti grupė). **p10** esanti imidinė funkcinė grupė yra hidrolizuojama iki karboksirūgšties **p11**, ir šis tarpinis junginys yra kopuliuojamas su tinkamai blokuotu hidroksilamino dariniu, gaunant amidą **p12** (P_2 yra atitinkama deguonį blokuojanti grupė, kuri yra stabili P_1 atskėlimo sąlygose). Po to atskeliama P_1 blokuojanti grupė, ir gautas alkoholis (**p13**) yra paverčiamas atitinkama atskylandčia grupe (halogenidu arba triflatu, neparodyta). Tada atskeliama P_2 blokuojanti grupė, ir gauta hidroksamo rūgštis ciklizuojama gaunant tarpinį junginį **p14**. Po to rūgščių katalizuojama **p14** metanolizė duoda alkoholį **p15**. Šis tarpinis junginys yra oksiduojamas Swern'o metodu (arba naudojant kitas tinkamas oksidavimo sąlygas) ir gaunamas aldehidas (neparodytas), kuris po to yra leidžiamas į olefino susidarymo reakciją, gaunant tarpinį junginį **P3**.



III specifiniame būde aprašoma tarpinių junginių **Q1**, **Q2** ir **Q3**, kurie gali būti naudojami aukščiau aprašytuose bendruosiuose būduose, pagaminimas. Žinomas junginys **I1** yra transformuojamas į literatūroje aprašytą molekulę **J1** pagal modifikuotą publikuotą metodiką (Ikuta et al., *J. Med. Chem.* **1987**, vol. 30, p. 1995). Nepriklausomai nuo to, yra blokuojamas aminorūgšties esteris **K1**, gaunant sililo esterį **L1**. Šis esteris yra redukuojamas DIBAL (arba naudojant kitas tinkamas redukcijos sąlygas), ir gautas aldehidas (neparodytas) yra leidžiamas į olefino susidarymo reakciją su tarpiniu junginiu **J1**, gaunant **M1**. Po to **M1** sililo deblokavimas duoda alkoholį **N1**. Šis tarpinis junginys yra leidžiamas į įvairias hidrinimo sąlygas ir gaunami tarpiniai junginiai **Q1**, **Q2** ir **Q3**. Šie tarpiniai junginiai gali būti paverčiami į tarpinius junginius, analogiškus tarpiniam junginiui **O1** (žr. aukščiau aprašytą I specifinį būdą) oksidinant, o po to olefininant.





Specialistas turėtų suprasti, kad įvairūs šio išradimo junginiai gali būti pagaminami pagal aukščiau aprašytus bendruosius ir specifinius būdus bei šioje srityje žinomas metodikas, įskaitant čia cituojamus literatūros šaltinius, kurių aprašymai yra pridedami. Be to, specialistas gali pagaminti įvairius šio išradimo junginius pagal toliau aprašomus pavyzdžius arba panaudodamas čia aprašytos sintezės įprastas modifikacijas.

PAVYZDŽIAI

Toliau yra duodami tinkamiausių I formulės junginių pavyzdžiai. Šiuose pavyzdžiuose duodamų junginių struktūros buvo patvirtintos vienu arba daugiau iš šių metodų: protonų magnetinio rezonanso spektroskopija, infraraudonąja spektroskopija, elementine mikroanalize, masių spektrometrija, plonasluoksne chromatografija, lydymo temperatūros nustatymu ir virimo temperatūros nustatymu. Jeigu yra neatitikimų tarp parodyto junginio duotos struktūrinės formulės ir jo pateikto cheminio pavadinimo, reikia taikyti struktūrinę formulę.

Protonų magnetinio rezonanso (^1H BMR) spektrai buvo išmatuoti naudojant Varian UNITYplus 300 spektrometrą, dirbantį esant 300 megahercų (MHz) stiprumo laukui. Cheminiai poslinkiai yra duoti milijoninėmis dalimis (m.d., δ) mažėjančio lauko kryptimi nuo vidinio standarto – tetrametilsilano. Kitu atveju, ^1H BMR spektrai standartizuoti pagal likusių protoninių tirpiklių signalus, kaip antai: $\text{CHCl}_3 = 7,26$ m.d.; DMSO = 2,49 m.d.; $\text{C}_6\text{H}_5 = 7,15$ m.d. Smailių multipliškumas yra pažymėtas taip: s = singletas, d = dubletas, dd = dvigubas dubletas; t = tripletas; kv = kvartetas; pl = platus rezonansas ir m = multipletas. Sukinio-sukinio sąveikos konstantos yra duotos hercais. Infraraudonieji sugerties (IR) spektrai buvo gauti naudojant Perkin-Elmer 1600 serijos FTIR spektrometrą. Elementinė analizė buvo atlikta Atlantic Microlab Inc. (Norcross, GA) ir davė rezultatus nurodytiems elementams $\pm 0,4$ % ribose nuo teorinių reikšmių. Sparčioji kolonėlių chromatografija buvo vykdoma naudojant silikagelį 60 (Merck Art 9385). Analitinė plonasluoksnė chromatografija (TLC) buvo vykdoma naudojant padengtas Silica 60 F₂₅₄ (Merck Art 5719) plokšteles. Lydymosi temperatūros (sutrumpinta lyd. temp.) buvo nustatytos Met-Temp prietaisu ir nekoreguotos. Visos reakcijos buvo vykdomos uždaroje kolboje naudojant šiek tiek teigiamą argono slėgį, jeigu nenurodyta kitaip. Visi prekybiniai reagentai buvo naudoti tokie, kokie gauti iš atitinkamų jų tiekėjų, išskyrus tai, kad: prieš naudojant tetrahidrofuranas (THF) buvo nudistiliuotas nuo natrio benzofenonketilo; prieš naudojant dichlormetanas (CH_2Cl_2) buvo nudistiliuotas nuo kalcio hidrido; bevandenis

ličio chloridas buvo pagamintas kaitinant 110 °C temperatūroje vakuume per naktį.

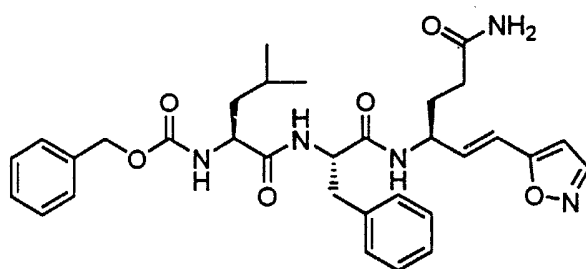
Čia naudojami tokie sutrumpinimai: Et₂O reiškia dietilo eterį; DMF reiškia N,N-dimetilformamidą; DMSO reiškia dimetilsulfoksidą; o MTBE reiškia tret-butilo-metilo eterį. Kiti sutrumpinimai yra: CH₃OH (metanolis), EtOH (etanolis), EtOAc (etilacetatas), DME (etilenglikolio dimetilo eteris), Ac (acetilas), Me (metilas), Ph (fenilas), Tr (trifenilmetilas), Cbz (benziloksikarbonilas), Boc (tret-butoksikarbonilas), TFA (trifluoracto rūgštis), DIEA (N,N-diizopropiletilaminas), DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enas), HOBt (1-hidroksibenzotriazolo hidratas), PyBOP (benzotriazol-1-il-oksi-trispirolidino fosfonio heksafluorofosfatas), HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio heksafluorofosfatas), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridas), DCC (dicikloheksilkarbodiimidas), DDQ (2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinonas), DMAP (4-dimetilaminopiridinas), Gln (glutaminas), Leu (leucinas), Phe (fenilalaninas), Val (valinas), His (histidinas), 1-Naphth (1-naftilalaninas), 2-Naphth (2-naftilalaninas), α-t-Butyl-Gly (tret-butilglicinas), (S)-Pyrrol-Ala ((2S,3'S)-2-amino-3-(2'-oksopirolidin-3'-il)propiono rūgštis) ir (S)-Piper-Ala ((2S,3'S)-2-amino-3-(2'-oksopiperidin-3'-il)propiono rūgštis). Be to, "L" reiškia gamtinės aminorūgštis.

Kai kurių tarpinių junginių ir produktų identifikavimui yra naudojama supaprastinta pavadinimų sistema, panaudojant aminorūgščių sutrumpinimus. Sudarant junginių pavadinimus, kursyvu pažymėtas aminorūgštis sutrumpinimas reiškia modifikacijas liekanos C-gale, kur yra naudojami tokie pažymėjimai: (1) akrilo rūgštis esteriai yra vadinami "E" (trans) propenoatais; (2) pakaitų turintys 3-metilen-dihidrofuran-2-onai yra vadinami "E" (trans) 2-(α-vinil-γ-butirolaktonais); ir (3) 5-vinilizoksazoliai yra vadinami "E" (trans) propenizoksazoliais. Be to, terminologija "AA₁Ψ[COCH₂]-AA₂" rodo, kad bet kokioje peptidinėje sekoje dvi aminorūgštys (AA₁ ir AA₂), kurios paprastai yra sujungtos amidiniu ryšiu, yra pakeistos ketometilenine dipeptidine izosterine liekana. Terminologija "AA₁-NCH₃-AA₂" rodo, kad bet kokioje peptidinėje sekoje amidinis ryšys, kuris paprastai jungia dvi aminorūgštis (AA₁ ir AA₂), yra pakeistas N-metil-amidiniu ryšiu. Terminologija "AA₁-O-AA₂" rodo, kad bet

kokioje peptidinėje sekoje amidinis ryšys, kuris paprastai jungia dvi aminorūgštis (AA_1 ir AA_2), yra pakeistas esteriniu ryšiu.

Toliau yra aprašomi išradimo įgyvendinimo variantų pavyzdžiai.

1 pavyzdys: Palyginamojo junginio #1 - 5-(3'(Cbz-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propen)izoksazolo- gavimas



(Palyginamasis junginys #1)

Tarpinio junginio Cbz-L-(Tr-Gln)-OMe gavimas

Į acetilchlorido (0,25 ml, 3,52 mmol, 7,0 ekv.) tirpalą CH_3OH (5 ml) pridedama Cbz-L-(Tr-Gln) (0,26 g, 0,50 mmol, 1 ekv.) ir maišoma 23 °C temperatūroje 1 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, liekana ištirpinama CH_2Cl_2 (100 ml) ir plaunama vandeniu (100 ml), sočiu $NaHCO_3$ (100 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (100 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentruojamas. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (20 % EtOAc heksanuose), gaunamas Cbz-L-(Tr-Gln)-OMe (0,23 g, 84 % išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp. = 139-140 °C; IR (cm^{-1}) 1742, 1207; 1H BMR ($DMSO-d_6$) δ 1,16 (t, 1H, $J = 7,0$), 1,77 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 4,99 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 7,02-7,55 (m, 20H), 7,69 (d, 1H, $J = 7,7$), 8,59 (s, 1H); analizė ($C_{33}H_{32}N_2O_5$) C, H, N.

Tarpinio Cbz-L-(Tr-Glutaminolio) gavimas

Į Cbz-L-(Tr-Gln)-OMe (1,50 g, 2,79 mmol, 1 ekv.) tirpalą 2:1 THF:EtOH (30 ml) pridedama ličio chlorido (0,24 g, 5,66 mmol, 2,0 ekv.) ir mišinys maišomas 23 °C temperatūroje tol, kol visos kietos medžiagos ištirpsta (10 min.). Pridedama natrio borhidrido (0,21 g, 5,55 mmol, 2,0 ekv.) ir reakcijos mišinys maišomas per naktį 23 °C temperatūroje. Tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, liekana ištirpinama vandenyje (50 ml) ir parūgštinama

10 % HCl iki pH 2-3. Produktas ekstrahuojamas EtOAc (50 ml) ir prieš džiovinant MgSO_4 , organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (50 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (50 ml). Organinis sluoksnis sukonzentruojamas, ir liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 20→50 % EtAc benzene) ir gaunamas Cbz-L-(Tr-glutaminolis) (1,02 g, 72 % išeiga), kuris yra balta stiklo pavidalo medžiaga: lyd. temp = 66-70 °C; IR (cm^{-1}) 3318, 1699, 1510, 1240; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,40 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 3,17-3,50 (m, 3H), 4,64 (t, 1H, $J = 5,0$), 5,00 (s, 2H), 7,00-7,40 (m, 20H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,5$), 8,54 (s, 1H); analizė ($\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

Tarpinio L-(Tr-glutaminolio) gavimas

Cbz-L-(Tr-glutaminolio) (1,93 g, 3,79 mmol) suspensija CH_3OH (25 ml) ir Pd/C (10 %, 0,19 g) maišoma vandenilio atmosferoje (iš baliono) 4 valandas, po to nufiltruojama per celito sluoksnį. Filtratas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje ir gaunamas L-(Tr-glutaminolis), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga (1,38 g, 98 % išeiga): lyd. temp. = 191-193 °C; IR (cm^{-1}) 3255 (pl), 1642, 1527; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,29 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,38 (s, pl., 2H), 4,43 (s, pl., 1H), 7,14-7,28 (m, 15 H), 8,62 (s, 1H).

Tarpinio Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-glutaminolio) gavimas

[Cbz-L-Leu-L-Phe-OH (0,41 g, 1,0 mmol, 0,95 ekv.) tirpalą THF (10 ml) pridedama karbonildiimidazolo (0,17 g, 1,05 mmol, 1,0 ekv.) ir reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje 1 val. Po to sudedamas L-(Tr-glutaminolis) (0,39 g, 1,05 mmol, 1 ekv.) ir gautas tirpalas maišomas per naktį. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 2→4 % CH_3OH CHCl_3) ir gaunamas Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-glutaminolis) (0,47 g, 62 % išeiga), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga: lyd. temp. = 92-95 °C; 70 °C; IR (cm^{-1}) 3302, 1657, 1520, 1238; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,79 (t, 6H, $J = 7,0$), 1,30 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,63 (m,

1H), 3,95 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,65 (t, 1H, $J = 5,0$), 4,96 (d, 1H, $J = 13,0$), 5,02 (d, 1H, $J = 13,0$), 7,07-7,33 (m, 25H), 7,42 (d, 1H, $J = 8,0$), 7,66 (d, 1H, $J = 8,0$), 8,52 (s, 1H); analizė ($C_{47}H_{52}N_4O_6 \cdot 0,5H_2O$) C, H, N.

Tarpinio Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-H gavimas

[Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-glutaminolio) (0,58 g, 0,75 mmol, 1 ekv.) tirpalą DMSO (7,5 ml) 23 °C temperatūroje pridedama o-jodoksibenzenkarboksi-rūgšties (0,63 g, 2,25 mmol, 3,0 ekv.). Pamašius 2 valandas, sumažintame slėgyje nugarinamas DMSO. Liekana praskiedžiama du kartus CH_2Cl_2 ir nugarinamas tirpiklis likusiam DMSO pašalinti. Liekana praskiedžiama EtOAc (30 ml) ir nufiltruojama, o filtratas plaunamas 5 % $Na_2S_2O_3/5\%$ $NaHCO_3$ tirpalu (30 ml), vandeniui (30 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (30 ml), po to džiovinamas Na_2SO_4 . Sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį, gaunamas Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-H (0,53 g, 92 % išeiga), kuris yra balta stiklo pavidalo medžiaga; ji buvo naudojama tuoj pat po pagaminimo be papildomo gryninimo: 1H BMR ($DMSO-d_6$) δ 0,79 (m, 6H), 1,00-1,98 (m, 5H), 2,27 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,14-7,32 (m, 25H), 7,39 (d, 1H, $J = 8,1$), 7,97 (d, 1H, $J = 8,5$), 8,38 (d, 1H, $J = 8,0$), 8,60 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).

Tarpinio 5-{3'-Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propen}izoksazolo gavimas

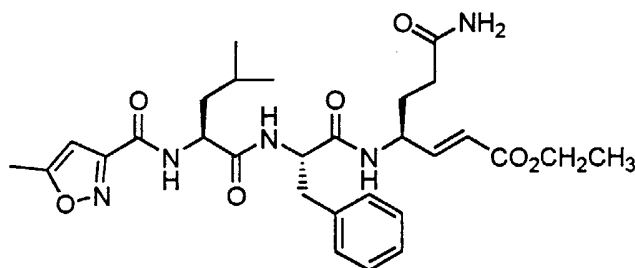
[izoksazol-5-ilmetiltrifenilfosfonio bromido (0,222 g, 0,525 mmol, 1,1 ekv.) suspensiją THF (20 ml) 0 °C temperatūroje įpilama $KN((CH_3)_3Si)_2$ tirpalo (0,95 ml 0,5 M tirpalo THF, 0,477 mmol, 1,0 ekv.) ir reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 minučių. Įpilama Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-H (0,366 g, 0,477 mmol, 1 ekv.) tirpalo THF (10 ml) ir tada reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje per naktį. Tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana praskiedžiama EtOAc (30 ml), plaunama vandeniui (30 ml), po to džiovinama $MgSO_4$. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, o liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (gradientinis eliuavimas, 0→1% CH_3OH $CHCl_3$), ir gaunamas 5-{3'-Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propen}izoksazolas (0,307 g, 70 % išeiga), kuris yra amorfinė kieta medžiaga: IR (cm^{-1}) 3423, 1678, 1568, 1265, 1043, 711; 1H

BMR (DMSO- d_6) δ 0,77-0,81 (m, 6H), 1,21-1,36 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,82-2,87 (m, 1H), 2,91-3,04 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 4,53-4,60 (m, 1H), 4,99 (kv, 2H, $J = 6,0$), 6,19 (d, 1H, $J = 15,0$), 6,36 (dd, 1H, $J = 15,0, 6,0$), 6,46 (s, 1H), 7,15-7,33 (m, 20H), 7,42 (d, 1H, $J = 9,0$), 7,56-7,63 (m, 5H), 7,96 (d, 1H, $J = 9,0$), 8,08 (d, 1H, $J = 9,0$), 8,51 (s, 1H), 8,58 (s, 1H); DSGMS apskaičiuota pagal $C_{51}H_{53}N_5O_6 + Cs$ 964,3050 (M+Cs), rasta 964,3018.

Produkto - 5-(3'-(Cbz-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propen)izoksazolo - gavimas

Į 5-(3'-Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propen)izoksazolo (0,214 g, 0,257 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) pridedama trifluoroacto rūgšties (1 ml) ir reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje per naktį. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (gradientinis eliuavimas, 0→1% CH_3OH $CHCl_3$) ir gaunamas 5-(3'-(Cbz-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propen)izoksazolas (0,054 g, 36 % išeiga), kuris yra balta kietą medžiaga: 1H BMR (DMSO- d_6) δ 0,77-0,83 (m, 6H), 1,26-1,46 (m, 2H), 1,47-1,62 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 2H), 2,04-2,29 (m, 2H), 2,83-2,88 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 1H), 3,99-4,12 (m, 1H), 4,37-4,43 (m, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 5,01 (kv, 2H, $J = 6,0$), 6,20 (d, 1H, $J = 15,0$), 6,36 (dd, 1H, $J = 15,0, 6,0$), 6,45 (d, 1H, $J = 3,0$), 6,75 (s, 1H), 7,14-7,29 (m, 6H), 7,31-7,40 (m, 5H), 7,45 (d, 1H, $J = 9,0$), 8,04 (d, 1H, $J = 9,0$), 8,07 (d, 1H, $J = 9,0$), 8,51 (d, 1H, $J = 3,0$); analizė ($C_{32}H_{39}N_5O_6$) C, H, N.

2 pavyzdys: Junginio A-1 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoato – gavimas



(A-1)

Tarpinio Boc-L-(Tr-Gln)-N(OMe)Me gavimas

Į Boc-L-(Tr-Gln)-OH (18,7 g, 36,7 mmol, 1 ekv.) ir 4-metilmorfolino (8,08 ml, 73,5 mmol, 2,0 ekv.) tirpalą CH_2Cl_2 (250 ml) 0 °C temperatūroje pridedama izobutilo chlorformiato (4,77 ml, 36,8 mmol, 1,0 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 20 min. (minučių), po to pridedama N,O-dimetilhidroksilamino hidroklorido (3,60 g, 36,7 mmol, 1,0 ekv.). Gautas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 20 min., ir 23 °C temperatūroje 2 val. (valandas), po to paskirstomas tarp vandens (150 ml) ir CH_2Cl_2 (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 40→20 % heksanai EtOAc), gautas Boc-L-(Tr-Gln)-N(OMe)Me (16,1 g, 82 % išeiga), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: IR (cm^{-1}) 3411, 3329, 3062, 1701, 1659; ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,42 (s, 9H), 1,63-1,77 (m, 1H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,29-2,43 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,73 (s, pl., 1H), 5,38-5,41 (m, 1H), 7,20-7,31 (m, 15H); analizė ($\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$) C, H, N.

Tarpinio Boc-L-(Tr-Gln)-H gavimas

Į Boc-L-(Tr-Gln)-N(OMe)Me (16,1 g, 30,3 mmol, 1 ekv.) tirpalą THF -78 °C temperatūroje pridedama diizobutilaliuminio hidrido (50,5 ml 1,5 M tirpalo toluene, 75,8 mmol, 2,5 ekv.) ir reakcijos mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 4 valandas. Įpilama metanolio (4 ml); o po to 1,0 M HCl (10 ml) ir mišinys sušildomas iki 23 °C temperatūros. Gauta suspensija praskiedžiama Et_2O (150 ml) ir plaunama 1,0 M HCl (3 x 100 ml), pusiau sočiu NaHCO_3 (100 ml) ir vandeniu (100 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir sukonzentravus gaunamas negrynintas Boc-L-(Tr-Gln)-H (13,8 g, 97 % išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. = 114-116 °C; IR (cm^{-1}) 3313, 1697, 1494; ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,65-1,75 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 2,31-2,54 (m, 2H), 4,11 (s, pl., 1H), 5,38-5,40 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,16-7,36 (m, 15H), 9,45 (s, 1H).

Tarpinio etil-3-(Boc-L-(Tr-Gln))-E-propenoato gavimas

Į trietilfosfonoacetato (5,59 g, 22,9 mmol, 1,0 ekv.) tirpalą THF (200 ml) -78 °C temperatūroje pridedama natrio bis(trimetilsilil)amido (22,9 ml 1,0 M

tirpalo THF, 22,9 mmol, 1,0 ekv.) ir gautas tirpalas maišomas 20 minučių šioje temperatūroje. Per kanulę pridedama negryninto Boc-L-(Tr-Gln)-H (10,8 g, 22,9 mmol, 1 ekv.) THF (50 ml), ir reakcijos mišinys maišomas 2 valandas -78 °C temperatūroje, sušildomas iki 0 °C ir palaikoma 10 minučių, po to paskirstomas tarp 0,5 M HCl (150 ml) ir 1:1 EtOAc ir heksanų mišinio (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄ ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (40 % EtOAc heksanuose), gaunamas etil-3-(Boc-L-(Tr-Gln))-E-propenoatas (10,9 g, 88 % išeiga), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: IR (cm⁻¹) 3321, 1710; ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,27 (t, 3H, J = 7,2), 1,42 (s, 9H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,80-1,96 (m, 1H), 2,35 (t, 2H, J = 7,0), 4,18 (kv, 2H, J = 7,2), 4,29 (s, pl., 1H), 4,82-4,84 (m, 1H), 5,88 (dd, 1H, J = 15,7, 1,6), 6,79 (dd, 1H, J = 15,7, 5,3), 6,92 (s, 1H), 7,19-7,34 (m, 15H); analizė (C₃₃H₃₈N₂O₅) C, H, N.

Tarpinio etil-3-(Boc-L-Phe-L-(Tr-Gln))-E-propenoato gavimas

HCl tirpalas 1,4-dioksane (4,0 M, 15 ml) 23 °C temperatūroje supilamas į etil-3-(Boc-L-(Tr-Gln))-E-propenoato (3,26 g, 6,01 mmol, 1 ekv.) tirpalą tame pačiame tirpiklyje (15 ml). Po 2 valandų lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje ir gaunamas etil-3-(H₂N-L-(Tr-Gln))-E-propenoato-HCl. Ši medžiaga ištirpinama CH₂Cl₂ (60 ml) ir iš eilės dedama Boc-L-Phe-OH (1,59 g, 6,01 mmol, 1,0 ekv.), HOBt (1,22 g, 9,02 mmol, 1,5 ekv.), 4-metilmorfolinas (1,98 ml, 18,03 mmol, 3 ekv.) ir EDC (1,73 g, 9,02 mmol, 1,5 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje per naktį, po to paskirstomas tarp vandens (100 ml) ir CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄, koncentruojami, ir liekaną išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (40 % EtOAc heksane), gaunamas etil-3-(Boc-L-Phe-L-(Tr-Gln))-E-propenoatas (3,55 g, 85 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: IR (cm⁻¹) 3306, 1706, 1661; ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,29 (t, 3H, J = 7,2), 1,38 (s, 9H), 1,65-1,76 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 2,25-2,27 (m, 2H), 2,94-3,01 (m, 2H), 4,14-4,26 (m, 3H), 4,48-4,53 (m, 1H), 4,95 (s, pl., 1H), 5,64 (d, 1H, J = 15,8), 6,29 (d, 1H, J = 8,1), 6,64 (dd, 1H, J = 15,8, 5,4), 6,80 (s, pl., 1H), 7,14-7,32 (m, 20H); analizė (C₄₂H₄₇N₃O₆) C, H, N.

Tarpinio etil-3-(Boc-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln))-E-propenoato gavimas

HCl tirpalas 1,4-dioksane (4,0 M, 15 ml) 23 °C temperatūroje supilamas į etil-3-(Boc-L-Phe-L-(Tr-Gln))-E-propenoato (6,40 g, 9,28 mmol, 1 ekv.) tirpalą tame pačiame tirpiklyje (15 ml). Po 2 valandų lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama CH₂Cl₂ (100 ml) ir iš eilės dedama Boc-L-Leu-OH (2,58 g, 11,1 mmol, 1,2 ekv.), HOBt (1,88 g, 13,9 mmol, 1,5 ekv.), 4-metilmorfolinas (3,06 ml, 27,8 mmol, 3 ekv.) ir EDC (2,67 g, 13,92 mmol, 1,5 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje per naktį, po to paskirstomas tarp vandens (100 ml) ir CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄, koncentruojami, ir liekaną išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (2 % CH₃OH CH₂Cl₂), gaunamas etil-3-(Boc-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln))-E-propenoatas (6,46 g, 87 % išeiga), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: IR (cm⁻¹) 3284, 1651, 1515; ¹H BMR (CDCl₃) δ 0,86 (d, 3H, J = 6,0), 0,89 (d, 3H, J = 6,0), 1,29 (t, 3H, J = 7,2), 1,38-1,60 (m, 3H), 1,62-1,89 (m, 1H), 1,95-1,97 (m, 1H), 2,28-2,30 (m, 2H), 3,06-3,08 (m, 2H), 3,92-3,94 (m, 1H), 4,17 (kv, 2H, J = 7,2), 4,48-4,51 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,66 (d, 1H, J = 15,9), 6,51-6,57 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H, J = 15,6, 5,1), 7,10-7,33 (m, 21H); analizė (C₄₈H₅₈N₄O₇·0,33H₂O) C, H, N.

Tarpinio etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln))-E-propenoato gavimas

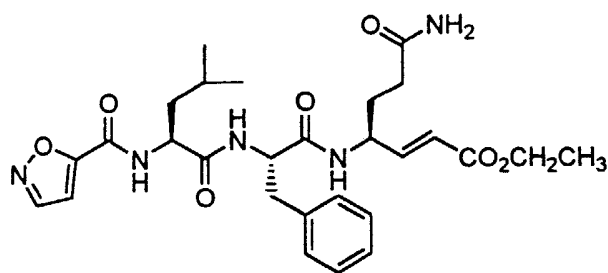
HCl tirpalas 1,4-dioksane (4,0 M, 3 ml) 23 °C temperatūroje supilamas į etil-3-(Boc-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln))-E-propenoato (0,216 g, 0,27 mmol, 1 ekv.) tirpalą tame pačiame tirpiklyje (3 ml). Po 2 valandų lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama CH₂Cl₂ (15 ml), atšaldoma iki 0 °C ir pridedama trietilamino (0,112 ml, 0,81 mmol, 3 ekv.), o po to 5-metilizoksazol-3-karbonilchlorido (0,058 g, 0,40 mmol, 1,5 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min., po to paskirstomas tarp vandens (50 ml) ir CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄, koncentruojami, ir liekaną išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (2 % CH₃OH/CH₂Cl₂), gaunamas etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln))-E-propenoatas (0,199

g, 91 % išeiga), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: IR (cm^{-1}) 3286, 1650, 1541; ^1H BMR (CDCl_3) δ 0,86 (d, 3H, $J = 5,4$), 0,89 (d, 3H, $J = 5,7$), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,43-1,59 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 1H), 1,95-1,99 (m, 2H), 2,28 (t, 2H, $J = 7,2$), 2,41 (s, 3H), 2,97-3,04 (m, 1H), 4,17 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,31-4,33 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 2H), 5,72 (d, 1H, $J = 15,9$), 6,19 (s, 1H), 6,41 (d, 1H, $J = 7,5$), 6,59 (d, 1H, $J = 8,1$), 6,71 (dd, 1H, $J = 15,3, 6,0$), 6,95 (d, 1H, $J = 6,6$), 7,09-7,21 (m, 21H); analizė ($\text{C}_{48}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Produkto – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoato – gavimas

I etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln))-E-propenoato (0,185 g, 0,21 mmol, 1 ekv.) tirpalą CH_2Cl_2 (3 ml) 23 °C temperatūroje pridedama iš pradžių triizopropilsilano (0,077 ml, 0,376 mmol, 1,8 ekv.), o po to trifluoracto rūgšties (3 ml); susidaro ryškiai geltonas tirpalas. Reakcijos mišinys maišomas 30 minučių 23 °C temperatūroje; per šį laiką jis pasidaro bespalvis. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o likusi balta kieta medžiaga trinama su Et_2O (10 ml), nufiltruojama ir išdžiovinus ore gaunamas etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoatas (0,87 g, 81 % išeiga), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp. = 223-225 °C; IR (cm^{-1}) 3298, 1662, 1544, 1457, 1278; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,81 (d, 3H, $J = 6,0$), 0,85 (d, 3H, $J = 6,3$), 1,23 (t, 3H, $J = 6,9$), 1,38-1,42 (m, 1H), 1,48-1,77 (m, 4H), 2,04 (t, 2H, $J = 7,2$), 2,46 (s, 3H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,93-3,00 (m, 1H), 4,11 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,36-4,54 (m, 3H), 5,63 (d, 1H, $J = 15,6$), 6,56 (s, 1H), 6,68 (dd, 1H, $J = 15,9, 5,4$), 6,76 (s, pl., 1H), 7,19 (m, 6H), 8,09 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,14 (d, 1H, $J = 7,8$), 8,58 (d, 1H, $J = 7,5$); analizė ($\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_7$) C, H, N.

3 pavyzdys: Junginio A-2 – etil-3-((izoksazol-5'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoato – gavimas



(A-2)

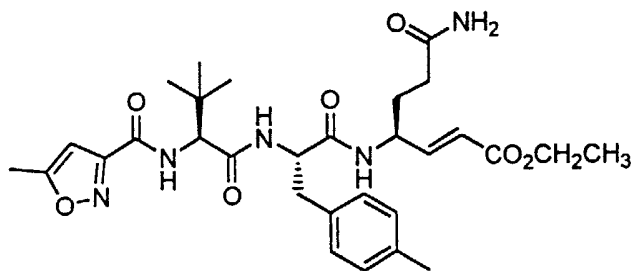
Tarpinio etil-3-((izoksazol-5'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoato gavimas

Šis junginys buvo pagamintas iš etil-(Boc-L-leu-L-Phe-L-(Tr-Gln))-E-propenoato ir izoksazol-5-karbonilchlorido, naudojant aukščiau aprašytą (2 pavyzdys) metodiką etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoatui gauti. IR (cm^{-1}) 3282, 1643, 1530; ^1H BMR (CDCl_3) δ 0,87 (t, 6H, $J = 6,6$), 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,49-1,64 (m, 3H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 2,30 (t, 2H, $J = 7,2$), 2,92-2,96 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 4,17 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,42-4,48 (m, 3H), 5,69 (d, 1H, $J = 15,3$), 6,65 (s, pl., 1H), 6,66 (dd, 1H, $J = 15,9, 5,4$), 6,76-6,79 (m, 2H), 7,00-7,31 (m, 22H), 8,24 (s, 1H); analizė ($\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Etil-3-((izoksazol-5'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoato gavimas

Šis junginys buvo pagamintas iš etil-3-((izoksazol-5'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln))-E-propenoato, naudojant metodiką, analogišką aukščiau aprašytai (2 pavyzdys) metodikai etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoatui gauti: lyd. temp. = 217-220 $^{\circ}\text{C}$; IR (cm^{-1}) 3302, 1655, 1541; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,81 (d, 3H, $J = 6,0$), 0,86 (d, 3H, $J = 7,2$), 1,42-1,75 (m, 5H), 2,04 (t, 2H, $J = 7,2$), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 1H), 4,11 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,37 (m, 1H), 4,41-4,52 (m, 2H), 5,64 (d, 2H, $J = 15,6$), 6,68 (dd, 1H, $J = 15,9, 5,4$), 6,76 (s, pl., 1H), 7,12-7,19 (m, 7H), 8,02 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,20 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,74 (d, 1H, $J = 1,8$), 8,94 (d, 1H, $J = 7,8$); analizė ($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7$) C, H, N.

4 pavyzdys: Junginio A-3 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-Gln)-E-propenoato – gavimas



(A-3)

Tarpinio etil-3-(Boc-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoato gavimas

Etil-3-(H₂N-L-(Tr-Gln))-E-propionato-HCl (pagamintas kaip aprašyta aukščiau duotame 2 pavyzdyje, 1,37 g, 3,10 mmol) ištirpinamas DMF (10 ml) 23 °C temperatūroje. Pridedama diizopropiletilamino (1,08 ml, 6,20 mmol), o po to Boc-L-(4-Me-Phe)-OH (0,87 g, 3,10 mmol). Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C. Pridedama HATU (1,18 g, 3,10 mmol) ir reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. DMF nugarinamas vakuumu. Liekana ištirpinama EtOAc (30 ml) ir organinė fazė plaunama iš eilės 10 % HCl tirpalu (25 ml), sočiu NaHCO₃ tirpalu (25 ml), H₂O (25 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (25 ml). Tirpiklis išdžiovinamas (MgSO₄) ir nufiltruojamas, o liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 0→0,75% CH₃OH CHCl₃) ir gaunamas etil-3-(Boc-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas (1,48 g, 68 % išeiga), kuris yra balta amorfinė kietą medžiaga: IR (cm⁻¹) 1713, 1655, 1491, 1175; ¹H BMR (DMSO-*d*₆) δ 1,20 (t, 3H, *J* = 7,0), 1,30 (s, 9H), 1,62-1,66 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 4,07-4,09 (m, 1H), 4,10 (kv, 2H, *J* = 7,0), 4,38 (m, 1H), 5,64 (d, 1H, *J* = 15,6), 6,72 (dd, 1H, *J* = 15,5, 5,5), 6,88 (d, 1H, *J* = 8,0), 7,04 (d, 2H, *J* = 7,7), 7,10 (d, 2H, *J* = 7,7), 7,14-7,28 (m, 15H), 8,02 (d, 1H, *J* = 8,0), 8,53 (s, 1H); analizė (C₄₃H₄₉N₃O₆) C, H, N.

Tarpinio etil-3-(Boc-L-α-(t-butyl-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoato gavimas

Etil-3-(Boc-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas (1,45 g, 2,06 mmol) ištirpinamas 1,4 dioksane (27 ml) ir įpilama HCl tirpalo 1,4-dioksane (4,0 M, 14 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 valandas. Tirpiklis nugarinamas, o liekana ištirpinama EtOAc (50 ml). Organinė fazė

plaunama sočiu NaHCO_3 tirpalu (50 ml), po to sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinama (MgSO_4), ir sumažintame slėgyje nugarinus tirpiklį gaunama 1,23 g nebalta amorfinės kietos medžiagos. Ši medžiaga kopuliuojama su Boc-L- α -(t-butyl-Gly)-OH, naudojant aukščiau aprašytą metodiką etil-3-(Boc-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatui sintezuoti, ir gaunamas etil-3-(Boc-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas (49 % išeiga), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga: IR (cm^{-1}) 1655, 1507, 1248, 1171; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,81 (s, 9H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,0$), 1,37 (s, 9H), 1,52-1,70 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,26-2,28 (m, 2H), 2,73-2,91 (m, 2H), 3,86 (d, 1H, $J = 9,6$), 4,05-4,14 (m, 2H), 4,31-4,36 (m, 1H), 4,47-4,55 (m, 1H), 5,54 (d, 1H, $J = 15,4$), 6,37 (d, 1H, $J = 9,6$), 6,65 (dd, 1H, $J = 15,8, 5,5$), 7,01 (d, 2H, $J = 8,1$), 7,07 (d, 2H, $J = 7,7$), 7,11-7,32 (m, 15H), 8,03 (d, 2H, $J = 8,1$), 8,10 (d, 1H, $J = 7,7$), 8,49 (s, 1H); analizė ($\text{C}_{49}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Tarpinio etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoato gavimas

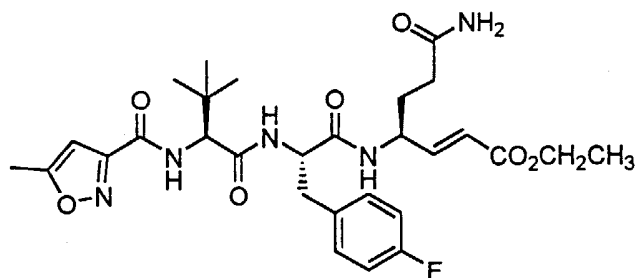
Etil-3-(Boc-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas buvo deblokuotas naudojant metodiką, aprašytą aukščiau minėtam etil-3-(Boc-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatui deblokuoti, ir gautas aminos (0,22 g, 0,30 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (3 ml). Pridedama piridino (0,025 ml, 0,32 mmol) ir reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C. Pridedama 5-metilizoksazol-3-karbonilchlorido (0,040 g, 0,32 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma vieną valandą. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana chromatografuojama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 0→1% CH_3OH CH_2Cl_2) ir gaunamas etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas (0,19 g, 77 % išeiga), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga: IR (cm^{-1}) 1651, 1518; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,88 (s, 9H), 1,20 (t, 3H, $J = 7,0$), 1,55-1,67 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 4,07-4,14 (m, 2H), 4,46 (d, 1H, $J = 9,6$), 4,50-4,55 (m, 1H), 5,54 (d, 1H, $J = 15,8$), 6,59 (s, 1H), 6,65 (dd, 1H, $J = 15,8, 5,5, 15,8$), 6,95 (d, 2H, $J = 8,1$), 7,05 (d, 2H, $J = 8,1$), 7,13-7,28 (m, 15H), 7,60

(d, 1H, $J = 9,6$), 8,13 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,41 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,51 (s, 1H); analizė ($C_{49}H_{55}N_5O_7$) C, H, N.

Produkto – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-Gln)-E-propenoato – gavimas

Etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas (0,17 g, 0,20 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (4 ml) 23 °C temperatūroje. Pridedama trifluoracto rūgšties (0,4 ml) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje šešias valandas. Tirpikliai nugarinami vakuumu, o liekana chromatografuojama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 0→2 % CH_3OH CH_2Cl_2) ir gaunamas etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-Gln)-E-propenoatas (0,085 g, 73 % išeiga), kuris yra balta amorfinė kietą medžiaga: IR (cm^{-1}) 1661, 1541, 1206; 1H BMR ($DMSO-d_6$) δ 0,88 (s, 9H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,0$), 1,60-1,73 (m, 2H), 2,01-2,06 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 4,07-4,14 (m, 2H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,45 (d, 1H, $J = 9,6$), 4,50-4,55 (m, 1H), 5,57 (d, 1H, $J = 15,8$), 6,60 (s, 1H), 6,66 (dd, 1H, $J = 15,8, 5,5$), 6,75 (s, pl., 1H), 6,96 (d, 2H, $J = 8,1$), 7,06 (d, 2H, $J = 7,7$), 7,17 (s, pl., 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 9,6$), 8,14 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,40 (d, 1H, $J = 7,7$); analizė ($C_{30}H_{41}N_5O_7 \cdot 0,5TFA \cdot 0,5H_2O$) C, H, N.

5 pavyzdys: Junginio A-4 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoato – gavimas



(A-4)

Tarpinio etil-3-(Boc-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoato gavimas

Boc-L-(4-F-Phe)-OH (1,41 g, 5,0 mmol) ištirpinamas THF (50 ml). Pridedama etil-3-(H_2N -L-(Tr-Gln)-E-propenoato-HCl (pagaminto pagal

aukščiau aprašytą 2 pavyzdį, 1,0 g, 5,0 mmol), o po to Et₃N (0,70 ml, 5,0 mmol). Pridedama karbonildiimidazolo (0,81 g, 5,0 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 valandų. Tirpiklis nugarinamas vakuumu, o liekana chromatografuojama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 0→1% CH₃OH CH₂Cl₂) ir gaunamas etil-3-(Boc-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoatas (1,13 g, 32 % išeiga), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga: IR (cm⁻¹) 1712, 1666, 1510, 1169; ¹H BMR (DMSO-*d*₆) δ 1,20 (t, 3H, *J* = 7,0), 1,29 (s, 9H), 1,61-1,70 (m, 2H), 2,27-2,34 (m, 2H), 2,74-2,78 (m, 1H), 2,86-2,90 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 3H), 4,36-4,40 (m, 1H), 5,58 (d, 1H, *J* = 15,6), 6,71 (dd, 1H, *J* = 15,6, 5,5), 6,98 (d, 1H, *J* = 8,1), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,14-7,28 (m, 17H), 8,06 (d, 1H, *J* = 8,1), 8,53 (s, 1H); MSGMS (M+Na) 730.

Tarpinio etil-3-(Boc-L-α-(*t*-butil-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoato gavimas

Etil-3-(Boc-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoatas buvo deblokuotas ir kopuliuotas su Boc-L-α-(*t*-butil-Gly)-OH, naudojant aukščiau aprašytą metodiką etil-3-(Boc-L-α-(*t*-butil-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoatui gauti, ir gautas etil-3-(Boc-L-α-(*t*-butil-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoatas (54 % išeiga), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga: IR (cm⁻¹) 1720, 1651, 1506, 1168; ¹H BMR (DMSO-*d*₆) δ 0,80 (s, 9H), 1,20 (t, 3H, *J* = 7,0), 1,36 (s, 9H), 1,53-1,67 (m, 2H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 2H), 3,85 (d, 1H, *J* = 9,9), 4,09 (kv, 2H, *J* = 7,0), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,53-4,55 (m, 1H), 5,46 (d, 1H, *J* = 15,8), 6,36 (d, 1H, *J* = 9,2), 6,64 (dd, 1H, *J* = 15,8, 5,5), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,13-7,28 (m, 17H), 8,08 (d, 1H, *J* = 8,1), 8,14 (d, 1H, *J* = 8,1), 8,49 (s, 1H); analizė (C₄₈H₅₇N₄O₇F) C, H, N.

Tarpinio etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-α-(*t*-butil-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoato gavimas

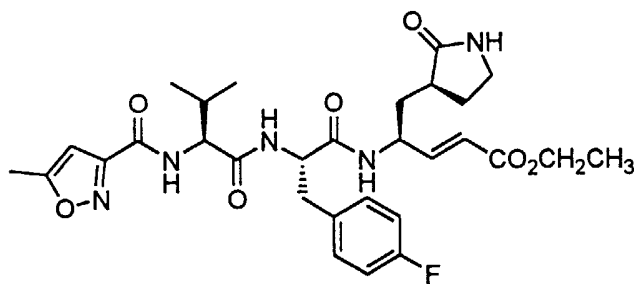
Etil-3-(Boc-L-α-(*t*-butil-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoatas deblokuojamas ir kopuliuojamas su 5-metilizoksazol-3-karbonilchloridu, naudojant aukščiau aprašytas metodikas etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-α-(*t*-butil-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoatui gauti, ir gaunamas

etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoatas (74 % išeiga), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga: IR (cm^{-1}) 1659, 1535, 1510; ^1H BMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,88 (s, 9H), 1,20 (t, 3H, $J = 7,4$), 1,52-1,67 (m, 2H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 1H), 4,09 (kv, 2H, $J = 7,0$), 4,32-4,36 (m, 1H), 4,45 (d, 1H, $J = 9,6$), 4,50-4,55 (m, 1H), 5,44 (d, 1H, $J = 15,6$), 6,58 (s, 1H), 6,63 (dd, 1H, $J = 15,6$, 5,5, 15,6), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,13-7,28 (m, 17H), 7,64 (d, 1H, $J = 9,6$), 8,16 (d, 1H, $J = 8,5$), 8,46 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,51 (s, 1H); analizė ($\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_7\text{F}$) C, H, N.

Etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoato gavimas

Etil-3-[(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)]-E-propenoatas buvo deblokuotas, naudojant metodiką analogišką aukščiau aprašytai etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-Me-Phe)-L-Gln)-E-propenoatui gauti, ir gautas etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoatas (80 % išeiga), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga: IR (cm^{-1}) 1653, 1543, 1223; ^1H BMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,88 (s, 9H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,4$), 1,59-1,75 (m, 2H), 2,01-2,06 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 1H), 4,09 (kv, 2H, $J = 7,0$), 4,33-4,36 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, $J = 9,6$), 4,50-4,58 (m, 1H), 5,47 (d, 1H, $J = 15,8$), 6,59 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H, $J = 15,8$, 5,5), 6,75 (s, pl., 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,16 (s, pl., 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, $J = 9,6$), 8,16 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,44 (d, 1H, $J = 8,1$); analizė ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_7\text{F}$) C, H, N.

6 pavyzdys: Junginio A-5 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoato – gavimas



(A-5)

Tarpinio (4S)-4-(2'-karboksietil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esterio gavimas

[(4S)-4-(2-metoksikarbonietil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esterio (pagaminto pagal Chida et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1064 aprašymą) (10,5 g, 36,5 mmol, 1 ekv.) tirpalą CH₃OH (150 ml) pridedama natrio hidroksido (27 ml 4,0 M tirpalo H₂O, 108 mmol, 3,0 ekv.), ir gautas su "debesėliais" reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje 3,5 val. Mišinys sukonzentruojamas sumažintame slėgyje iki ~30 ml tūrio, po to paskirstomas tarp 0,5 M HCl (150 ml) ir EtOAc (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO₄ ir nufiltruojami veikiant traukos jėgai. Filtratas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje ir išdžiovinus liekaną vakuumu, gaunamas (4S)-4-(2'-karboksietil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esteris (10,0 g, 100 % negrynintos medžiagos išeiga). Ši medžiaga buvo naudojama negryninta. ¹H BMR (CDCl₃, rotamerų mišinys) δ 1,49 (s), 1,57 (s), 1,60 (s), 1,84-2,05 (m), 2,39-2,41 (m), 3,71-3,74 (m), 3,91-4,05 (m).

Tarpinio (4S,4''S)-4-{3'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-il)-3'-oksopropil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esterio gavimas

[(4S)-4-(2'-karboksietil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esterio (5,80 g, 21,2 mmol, 1 ekv.) tirpalą THF (450 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trietilamino (8,87 ml, 63,6 mmol, 3,0 ekv.) ir po to pivaloilo chlorido (2,61 ml, 21,2 mmol, 1,0 ekv.). Šiek tiek neskaidrus reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 3,5 val., tada pridedama ličio chlorido (0,988 g, 23,3 mmol, 1,1 ekv.) ir po to (S)-(-)-4-benzil-2-oksazolidinono (3,57 g, 20,1 mmol, 0,95 ekv.). Sušildžius iki 23 °C ir pamaišius 19 val., reakcijos mišinys paskirstomas tarp 0,5 M HCl (150 ml) ir EtOAc (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami pusiau sočiu Na₂CO₃ (150 ml), džiovinami MgSO₄ ir nufiltruojami veikiant traukos jėgai. Filtratas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje ir išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (30 % EtOAc heksanuose) gaunamas

(4S,4''S)-4-{3'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-il)-3'-oksopropil}-2,2-dimetil-oksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esteris (7,17 g, 83 %), kuris yra bespalvė alyva: IR (cm^{-1}) 2978, 1783, 1694; ^1H BMR (CDCl_3 , rotamerų mišinys) δ 1,49 (s), 1,59 (s), 1,63 (s), 2,01-2,10 (m), 2,76 (dd, $J = 13,5, 9,8$), 2,82-3,13 (m), 3,30-3,41 (m), 3,76-3,82 (m), 3,90 (s, pl.), 3,97 (dd, $J = 9,0, 5,6$), 4,10-4,19 (m), 4,63-4,71 (m), 7,22-7,36 (m); analizė ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$) C, H, N.

Tarpinio (2'S,4S,4''S)-4-{2'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-karbonil)-pent-4'-enil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esterio gavimas

[natrio bis(trimetilsilil)amido (16,6 ml 1,0 M tirpalo THF, 16,6 mmol, 1,0 ekv.) tirpalą THF -78°C temperatūroje (150 ml) supilamas (4S,4''S)-4-{3'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-il)-3'-oksopropil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esterio (7,17 g, 16,6 mmol, 1 ekv.) tirpalas tame pačiame tirpiklyje (50 ml). Reakcijos mišinys maišomas 20 min. -78°C temperatūroje, po to pridedama alilo jodido (4,55 ml, 49,8 mmol, 3,0 ekv.). Pamašius dar 3 val. -78°C temperatūroje, reakcijos mišinys palaikomas -45°C temperatūroje 2 val., po to paskirstomas tarp 2:1 pusiau sotaus NH_4Cl ir 5 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ mišinio (300 ml) ir 1:1 EtOAc ir heksanų mišinio (2 x 200 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami H_2O (200 ml), džiovinami MgSO_4 ir nufiltruojami veikiant traukos jėgai. Filtratas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje ir liekaną išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (15 % EtOAc heksanuose), gaunamas (2'S,4S,4''S)-4-{2'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-karbonil)-pent-4'-enil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esteris (4,29 g, 55 %), kuris yra bespalvė alyva: IR (cm^{-1}) 2978, 1780, 1695; ^1H BMR (CDCl_3 , rotamerų mišinys) δ 1,45 (s), 1,49 (s), 1,68-1,80 (m), 2,13-2,47 (m), 2,49-2,67 (m), 3,32 (dd, $J = 13,4, 3,1$), 3,69-3,97 (m), 4,11-4,21 (m), 4,66-4,74 (m), 5,06-5,13 (m), 5,74-5,88 (m), 7,20-7,36 (m); analizė ($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$) C, H, N.

Tarpinio (1S,3S)-{3-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2'-okso-pirolidin-3'-il)-1-hidroksimetilpropil}-karbamo rūgšties *tret*-butilo esterio gavimas

Per (2'S,4S,4''S)-4-{2'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-karbonil)-pent-4'-enil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tert*-butilo esterio (4,29 g, 9,08 mmol, 1 ekv.) tirpalą CH_2Cl_2 (200 ml) ir CH_3OH (0,735 ml, 18,1 mmol, 2,0 ekv.) -78°C temperatūroje burbuliuokais leidžiamas ozonas tol, kol laikosi mėlyna spalva. Po to reakcijos mišinys valomas argonu, kol jis tampa bespalvis. Pridedama metilsulfido (6,67 ml, 90,8 mmol, 10 ekv.), mišinys maišomas -78°C temperatūroje 3,5 val., po to palaikomas 0°C temperatūroje dar 1 val. Paskirsčius reakcijos mišinį tarp H_2O (200 ml) ir 1:1 EtOAc ir heksanų mišinio (2 x 200 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 ir nufiltruojami veikiant traukos jėgai. Filtratas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje ir negryninta liekana tuoj pat naudojama.

Ši liekana ištirpinama 2:1 TFH ir EtOH mišinyje (240 ml) 23°C temperatūroje ir pridedama iš eilės 2,4-dimetoksibenzilamino hidrochlorido (7,40 g, 36,3 mmol, 4,0 ekv.), natrio acetato (2,98 g, 36,2 mmol, 4,0 ekv.) ir natrio cianborhidrido (1,14 g, 18,1 mmol, 2,0 ekv.). Gauta suspensija maišoma 18 val. 23°C temperatūroje, po to paskirstoma tarp 0,5 M HCl (400 ml) ir EtOAc (2 x 200 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami pusiau sočiu NaHCO_3 (300 ml), džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami sumažintame slėgyje. Liekana perleidžiama per trumpą silikagelio kolonėlę (eliuuoiant 50 % EtOAc heksanuose) ir gaunamas (3'S,4S)-4-{1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2'-okso-pirolidin-3'-ilmetil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tert*-butilo esteris, turintis (S)-(-)-4-benzil-2-oksazolidinono priemaišų.

Ši medžiaga ištirpinama CH_3OH (100 ml) ir pridedama $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,345 g, 1,81 mmol, 0,20 ekv.). Reakcijos mišinys pašildomas iki 50°C ir šioje temperatūroje palaikomas 2,5 val. Atšaldžius iki 23°C , reakcijos mišinys sukonzentruojamas sumažintame slėgyje iki ~20 ml tūrio ir paskirstomas tarp pusiau sotaus NaHCO_3 (150 ml) ir 9:1 CH_2Cl_2 ir CH_3OH mišinio (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami sumažintame slėgyje. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (3 % CH_3OH CH_2Cl_2), gaunamas (1S,3'S)-{2-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2'-okso-pirolidin-3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esteris (1,62 g, 44 %), kuris yra putų pavidalo medžiaga: IR

(cm^{-1}) 3328, 1669; ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,50-1,75 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 2H), 3,51-3,65 (m, 3H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 4,35 (d, 1H, $J = 14,3$), 4,48 (d, 1H, $J = 14,3$), 5,51-5,54 (m, 1H), 6,42-6,46 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 1H); analizė ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$) C, H, N.

Tarpinio etil-3-{Boc-L-((*N*-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirolil-Ala)}-E-propenoato gavimas

Į -78°C temperatūros oksalilo chlorido (0,166 ml, 1,90 mmol, 1,5 ekv.) tirpalą CH_2Cl_2 (14 ml) įlašinama DMSO (0,270 ml, 3,80 mmol, 3 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 20 min., po to per kanulę, esančią prie reakcijos indo sienelės, supilamas (1S,3'S)-{2-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2'-okso-pirolidin-3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esterio (0,518 g, 1,27 mmol, 1 ekv.) tirpalas CH_2Cl_2 (13 ml). Pamašius 20 min., sulašinamas trietilaminas (1,06 ml, 7,60 mmol, 6 ekv.) ir reakcijos mišinys maišomas 1,5 val. Pridedama acto rūgšties (0,479 ml, 8,37 mmol, 6,6 ekv.), reakcijos mišinys sušildomas iki 0°C ir palaikomas 5 min., po to praskiedžiamas MTBE (200 ml) ir plaunamas vandeniu, sočiu NaHCO_3 ir sočiu NaCl tirpalu (po 25 ml). Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentravus gaunamas negrynintas aldehidas, kuris yra putų pavidalo medžiaga (0,516 g, kiekybinė išeiga); jis naudojamas negrynintas.

Į trietilfosfonacetato (0,244 ml, 1,23 mmol, 1 ekv.) tirpalą THF (15 ml) – 78°C temperatūroje pridedama natrio bis(trimetilsilil)amido (1,23 ml 1,0 M tirpalo THF, 1,23 mmol, 1 ekv.), ir gautas tirpalas maišomas 20 min. šioje temperatūroje. Per kanulę, esančią prie reakcijos indo sienelės, supilamas negrynintas aldehidas (pagamintas kaip aprašyta aukščiau, 0,500 g, 1,23 mmol, 1 ekv.) THF (13 ml), ir reakcijos mišinys maišomas 45 min. -78°C temperatūroje, sušildomas iki 0°C , palaikomas 7 min. ir paskirstomas tarp 0,5 M HCl (20 ml) ir MTBE (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonelių chromatografijos metodu (60 % EtOAc heksanuose), gaunamas etil-3-{Boc-L-((*N*-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirolil-Ala)}-E-propenoatas (0,356 g, 61 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: $R_f = 0,43$ (60 % EtOAc heksanuose); IR

(cm^{-1}) 3307, 1708, 1678; ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,43 (s, 9H), 1,52-1,70 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,21-2,34 (m, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H), 3,16-3,24 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,27-4,40 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 5,40 (d, 1H, $J = 8,1$), 5,95 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,6$), 6,41-6,48 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$), 7,08-7,13 (m, 1H); analizė ($\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Tarpinio etil-3-{Boc-L-(4-F-Phe)-L-(*N*-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoato gavimas

Ši medžiaga buvo pagaminta iš etil-3-{Boc-L-((*N*-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoato ir Boc-L-(4-F-Phe)-OH naudojant metodiką, panašią į aukščiau aprašytą metodiką etil-3-(Boc-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatui gauti (4 pavyzdys): $R_f = 0,34$ (60 % EtOAc heksanuose); IR (cm^{-1}) 3258, 1705, 1666; ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,45 (s, 9H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,06-2,23 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H, $J = 13,7, 6,2$), 3,11 (dd, 1H, $J = 13,7, 5,3$), 3,17-3,23 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,35 (s, 2H), 4,38-4,51 (m, 2H), 5,29-5,37 (m, 1H), 5,76 (d, 1H, $J = 15,8$), 6,43-6,47 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H, $J = 15,8, 5,3$), 6,83-6,91 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 3H), 7,92 (pl., 1H); analizė ($\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{FO}_8$) C, H, N.

Tarpinio etil-3-{Boc-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-(*N*-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoato gavimas

Šis junginys buvo pagamintas iš etil-3-{Boc-L-(4-F-Phe)-L-((*N*-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoato ir Boc-L-Val-OH naudojant metodiką, panašią į aukščiau aprašytą metodiką etil-3-(Boc-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoatui gauti (2 pavyzdys): $R_f = 0,24$ (60 % EtOAc heksanuose); IR (cm^{-1}) 3284, 1713, 1678 pl., 1643; ^1H BMR (CDCl_3) δ 0,91 (d, 3H, $J = 6,8$), 0,97 (d, 3H, $J = 6,8$), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,45 (s, 9H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,66-1,82 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 2H), 2,94 (dd, 1H, $J = 13,5, 5,8$), 3,17-3,27 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,17 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,27 (d, 1H, $J = 14,3$), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, $J = 14,3$), 4,86-4,93 (m, 1H), 5,10 (d, 1H, $J = 8,7$), 5,76 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,2$),

6,45-6,52 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,4$), 6,79-6,88 (m, 3H), 7,12-7,22 (m, 3H), 8,30 (d, 1H, $J = 5,9$); analizė ($C_{39}H_{53}FN_4O_9$) C, H, N.

Tarpinio etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-(N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoato gavimas

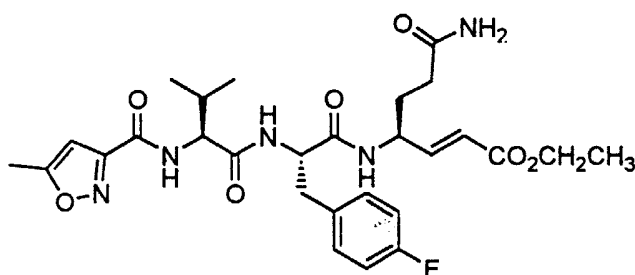
Šis junginys buvo pagamintas iš etil-3-(Boc-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-(N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoato ir izoksazol-5-karbonilchlorido naudojant aukščiau aprašytą metodiką (2 pavyzdys) etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E propenoatui gauti: $R_f = 0,36$ (5 % CH_3OH CH_2Cl_2); IR (cm^{-1}) 3284, 1717, 1650; 1H BMR ($CDCl_3$) δ 0,97 (d, 3H, $J = 6,8$), 1,01 (d, 3H, $J = 6,8$), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,11-2,33 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,98 (dd, 1H, $J = 13,7, 5,6$), 3,16-3,24 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,17 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,23 (d, 1H, $J = 14,3$), 4,31-4,42 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, $J = 14,3$), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,88-4,96 (m, 1H), 5,79 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,4$), 6,43-6,49 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, $J = 9,3$), 7,11-7,17 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, $J = 8,7$), 8,33 (d, 1H, $J = 6,2$); analizė ($C_{39}H_{48}FN_5O_9 \cdot 0,5H_2O$) C, H, N.

Produkto – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoato – gavimas

Etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-(N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoato (0,263 g, 0,351 mmol, 1 ekv.), vandens (2 lašai) ir DDQ (0,104 g, 0,458 mmol, 1,3 ekv.) suspensija virinama su grįžtamu šaldytuvu 9 val., po to leidžiama atšalti iki kambario temperatūros per 8 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 (200 ml) ir plaunamas 2:1 sotaus $NaHCO_3$ ir 1 N $NaOH$ mišiniu (20 ml). Organinė fazė džiovinama $MgSO_4$ ir nugarinama. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas $2 \rightarrow 3$ % CH_3OH CH_2Cl_2), gaunamas etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoatas (0,117 g, 56 %), kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. = 219-220 °C; $R_f = 0,23$ (5 % CH_3OH CH_2Cl_2); IR (cm^{-1}) 3401 pl., 3295, 1655 pl.; 1H BMR ($CDCl_3$) δ 0,94 (d, 3H, $J = 6,8$), 0,97 (d, 3H, $J = 6,5$), 1,29 (t,

3H, $J = 7,2$), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,72-1,91 (m, 2H), 2,07-2,26 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 1H), 2,49 (d, 3H, $J = 0,9$), 3,01 (dd, 1H, $J = 13,8, 6,1$), 3,12 (dd, 1H, $J = 13,8, 6,4$), 3,26-3,38 (m, 2H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,34 (dd, 1H, $J = 8,7, 7,2$), 4,43-4,54 (m, 1H), 4,90 (dt, 1H, $J = 9,0, 6,2$), 5,76 ((dd, 1H, $J = 15,6, 1,6$), 6,00 (s, 1H), 6,42 (kv, 1H, $J = 0,9$), 6,72 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,4$), 6,86-6,94 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, $J = 9,0$), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, $J = 8,7$), 7,76 (d, 1H, $J = 7,2$); analizė ($C_{30}H_{38}FN_5O_7$) C, H, N.

7 pavyzdys: Junginio A-6 – etil-3-[(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-Gln]-E-propenoato – gavimas



(A-6)

Tarpinio etil-3-{Boc-L-(4-F)-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoato gavimas

Šis junginys buvo pagamintas iš etil-3-(Boc-L-(Tr-Gln)-E-propenoato ir Boc-L-(4-F)-Phe-OH naudojant metodiką, panašią į aukščiau aprašytą (2 pavyzdys) metodiką etil-3-(Boc-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoatui gauti: IR (cm^{-1}) 3328, 1707, 1506, 1168; 1H BMR ($CDCl_3$) δ 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,37 (s, 9H), 1,66-1,78 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,32 (t, 2H, $J = 6,6$), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 4,15 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,52 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 5,60 (d, 1H, $J = 15,6$), 6,56 (d, 1H, $J = 8,1$), 6,66 (dd, 2H, $J = 15,6, 5,1$), 6,80 (s, pl., 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 6H), 7,24-7,33 (m, 10H); analizė ($C_{42}H_{46}FN_3O_6$) C, H, N.

Tarpinio etil-3-{Boc-L-Val-L-(4-F)-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoato gavimas

Šis junginys buvo pagamintas iš etil-3-{Boc-L-(4-F)-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoato ir Boc-L-Val-OH aukščiau aprašytu (2 pavyzdys) būdu etil-3-{Boc-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoatui gauti: IR (cm^{-1}) 3319, 1657, 1511, 1172; 1H BMR ($CDCl_3$) δ 0,78 (d, 3H, $J = 6,9$), 0,87 (d, 3H, $J = 6,9$), 1,29 (t,

3H, $J = 7,2$), 1,37 (s, 9H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,93-2,06 (m, 2H), 2,33 (t, 2H, $J = 7,2$), 2,97-3,04 (m, 1H), 3,73-3,77 (m, 1H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,42-4,54 (m, 2H), 4,80 (d, 1H, $J = 6,9$), 5,61 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,5$), 6,44 (d, 1H, $J = 7,8$), 6,69 (dd, 2H, $J = 15,9, 5,4$), 6,71 (s, pl., 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,18-7,31 (m, 16H), 8,02 (s, 1H); analizė ($C_{47}H_{55}FN_4O_7$) C, H, N.

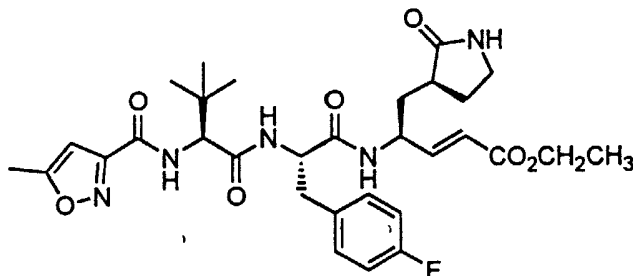
Tarpinio etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F)-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoato gavimas

Šis junginys buvo pagamintas iš etil-3-(Boc-L-Val-L-(4-F)-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoato ir 5-metilizoksazol-3-karbonilchlorido aukščiau aprašytu (2 pavyzdys) būdu etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoatui gauti: IR (cm^{-1}) 3319, 1657, 1511, 1172; 1H BMR ($CDCl_3$) δ 0,84 (d, 3H, $J = 6,9$), 0,89 (d, 3H, $J = 6,9$), 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,68-1,80 (m, 1H), 1,95-2,06 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,34 (t, 2H, $J = 7,2$), 2,44 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,01-3,08 (m, 1H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,48-4,56 (m, 2H), 5,68 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,8$), 6,23 (s, 1H), 6,39 (d, 1H, $J = 7,8$), 6,70 (dd, 1H, $J = 15,9, 5,4$), 6,84-6,90 (m, 3H), 7,04-7,08 (m, 4H), 7,17-7,30 (m, 16H); analizė ($C_{47}H_{50}N_5O_7$) C, H, N.

Produkto – etil-3-[(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F)-Phe-L-Gln]-E-propenoato – gavimas

Etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F)-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas buvo deblokuotas naudojant aukščiau aprašytą (2 pavyzdys) metodiką etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoatui gauti: IR (cm^{-1}) 3284, 1652, 1542; 1H BMR ($DMSO-d_6$) δ 0,76 (d, 3H, $J = 6,9$), 0,79 (d, 3H, $J = 6,9$), 1,20 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,57-1,76 (m, 2H), 1,96-2,06 (3H), 2,46 (s, 3H), 2,75-2,83 (m, 1H), 2,89-2,96 (m, 1H), 4,09 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,13-4,25 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,49-4,56 (m, 1H), 5,53 (d, 1H, $J = 15,6$), 6,57 (s, 1H), 6,66 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,4$), 6,75 (s, pl., 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 3H), 8,15 (d, 1H, $J = 7,8$), 8,24 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,32 (d, 1H, $J = 8,1$); analizė ($C_{28}H_{36}N_5O_7$) C, H, N.

8 pavyzdys: Junginio A-7 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala)-E-propenoato – gavimas



(A-7)

Tarpinio Boc-L-(4-F-Phe)-OBn gavimas

[Boc-L-(4-F-Phe)-OH (1,0 g, 3,53 mmol, 1 ekv.) tirpalą CH_2Cl_2 (15 ml) pridedama iš eilės DCC (0,765 g, 3,71 mmol, 1,05 ekv.), benzilo alkoholio (0,347 ml, 3,35 mmol, 0,95 ekv.) ir DMAP (0,022 g, 0,18 mmol, 0,05 ekv.). Pamaišius 18 valandų, nuosėdos nufiltruojamos, o filtratas praskiedžiamas MTBE (75 ml), plaunamas 10 % KHSO_4 ir sočiu NaCl tirpalu (po 10 ml), džiovinamas Na_2SO_4 ir nugarinamas. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (12 % EtOAc heksanuose), gaunamas Boc-L-(4-F-Phe)-OBn (0,992 g, 79 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR spektrų duomenys sutampa su literatūriniais (žr. Jackson et al., *J. Org. Chem.* **1992**, vol. 57, 3397).

Tarpinio Boc-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-F-Phe)-OBn gavimas

Boc-L-(4-F-Phe)-OBn (2,0 g, 5,36 mmol, 1 ekv.) maišomas 1 val. CH_2Cl_2 (20 ml) ir TFA (10 ml) mišinyje, po to pridedama daugiau TFA (10 ml) ir reakcijos tirpalas maišomas dar vieną valandą. Lakios medžiagos nugarinamos, o liekana ištirpinama DMF (30 ml). Pridedama Boc-L- α -(t-butyl-Gly)-OH (1,24 g, 5,36 mmol, 1 ekv.) ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Pridedama N,N-diizopropiletilamino (2,80 ml, 15,1 mmol, 3 ekv.), o po to HATU (2,04 g, 5,37 mmol, 1 ekv.). Pamaišius 20 min., reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 1 valandą, po to praskiedžiama MTBE (500 ml) ir plaunama 5 % KHSO_4 (100 ml), sočiu NaHCO_3 (50 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (50 ml). Organinė fazė išdžiovinama ir nugarinama. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (20 % EtOAc heksanuose),

gaunamas Boc-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-F-Phe)-OBn (2,04 g, 78 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: $R_f = 0,49$ (25 % EtOAc heksanuose); IR (cm^{-1}) 3307, 1737, 1655 pl.; ^1H BMR (CDCl_3) δ 0,94 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 3,04 (dd, 1H, $J = 14,2, 5,8$), 3,11 (dd, 1H, $J = 14,2, 6,1$), 3,79 (d, 1H, $J = 9,3$), 4,88 (dt, 1H, $J = 7,8, 5,8$), 5,08 (d, 1H, $J = 12,0$), 5,16-5,23 (m, 1H), 5,19 (d, 1H, $J = 12,0$), 6,08 (d, 1H, $J = 7,8$), 6,83-6,97 (m, 4H), 7,28-7,40 (m, 5H); analizė ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_5$) C, H, N.

Tarpinio etil-3-{Boc-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-((N-2,4-dimetoksi-benzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoato gavimas

I etil-3-{Boc-L-((N-2,4-dimetoksi-benzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoato (0,309 g, 0,648 mmol, 1 ekv.) tirpalą 1,4-dioksane (8 ml) pridedama HCl tirpalo 1,4-dioksane (4,0 M, 8 ml). Pamaišius 1,5 val., lakios medžiagos nugarinamos ir gaunama putų pavidalo negryninta amino druska.

I Boc-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-F-Phe)-OBn (2,04 g, 4,19 mmol) tirpalą EtOAc (200 ml) pridedama paladžio ant anglies (10 %, 200 mg). Atmosfera pakeičiama vandeniliu iš baliono. Pamaišius 3 val., atmosfera pakeičiama argonu, ir reakcijos mišinys nufiltruojamas per #3 ir #5 Whatman'o filtro popierių. Nugarinus filtratą, gaunama balta putų pavidalo medžiaga.

Šios putos sumaišomos su negryninta amino druska (pagaminta aukščiau aprašytu būdu) DMF (5 ml) ir atšaldoma iki 0 °C. Pridedama N,N-diizopropiletilamino (0,339 ml, 1,95 mmol, 3 ekv.), o po to HATU (0,247 g, 0,650 mmol, 1 ekv.). Pamaišius 20 min., reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir palaikoma 1 val., po to praskiedžiama MTBE (100 ml) ir plaunama 5 % KHSO_4 , sočiu NaHCO_3 ir sočiu NaCl tirpalu (po 15 ml). Organinė fazė išdžiovinama ir nugarinama. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (60 % EtOAc heksanuose), gaunamas etil-3-{Boc-L- α -(t-butyl-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoatas (0,364 g, 74 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: $R_f = 0,34$ (60 % EtOAc heksanuose); IR (cm^{-1}) 3284, 1713, 1655; ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,01 (s, 9H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,46 (s, 9H), 1,50-1,63 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H, $J = 13,5, 5,4$), 3,15-3,26 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,97 (d, 1H, $J = 9,3$), 4,17 (kv,

2H, $J = 7,2$), 4,27-4,38 (m, 1H), 4,29 (d, 1H, $J = 14,3$), 4,42 (d, 1H, $J = 14,3$), 4,84-4,92 (m, 1H), 5,22 (d, 1H, $J = 9,6$), 5,74 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,6$), 6,45-6,53 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,4$), 6,76-6,87 (m, 3H), 7,10-7,28 (m, 3H), 8,26 (d, 1H, $J = 5,9$); analizė ($C_{40}H_{55}FN_4O_9$) C, H, N.

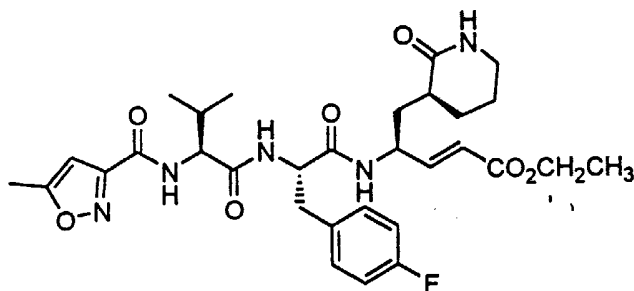
Tarpinio etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butil-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoato gavimas

Šis junginys buvo pagamintas iš etil-3-{Boc-L- α -(t-butil-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoato ir izoksazol-5-karbonilchlorido, naudojant aukščiau aprašytą (2 pavyzdys) metodiką etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L(Tr-Gln)-E-propenoatui gauti: $R_f = 0,60$ (10 % CH_3OH $CHCl_3$); IR (cm^{-1}) 3295, 1713, 1666; 1H BMR ($CDCl_3$) δ 1,07 (s, 9H), 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 1H), 2,11-2,21 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H, $J = 13,7, 5,9$), 3,13-3,26 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,23-4,48 (m, 4H), 4,85-4,93 (m, 1H), 5,76 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,4$), 6,40-6,52 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$), 6,79-6,88 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, $J = 9,0$), 7,09-7,22 (m, 3H), 7,37 (d, 1H, $J = 9,0$), 8,27 (d, 1H, $J = 6,2$); analizė ($C_{40}H_{50}FN_5O_9 \cdot 0,25H_2O$) C, H, N.

Produkto – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butil-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoato – gavimas

Šis junginys buvo pagamintas iš etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L- α -(t-butil-Gly)-L-(4-F-Phe)-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoato, naudojant aukščiau aprašytą (2 pavyzdys) metodiką etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoatui gauti: $R_f = 0,30$ (5 % CH_3OH $CHCl_3$); IR (cm^{-1}) 3307 pl., 1684, 1660; 1H BMR ($CDCl_3$) δ 1,02 (s, 9H), 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,75-1,97 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,03 (d, 2H, $J = 6,5$), 3,27-3,42 (m, 2H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,36 (d, 1H, $J = 9,8$), 4,52-4,63 (m, 1H), 4,86-4,95 (m, 1H), 5,71 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,4$), 6,44 (s, 1H), 6,57-6,64 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$), 6,83-6,91 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, $J = 8,1$); analizė ($C_{31}H_{40}FN_5O_7$) C, H, N.

9 pavyzdys: Junginio A-8 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-((S)-piper-Ala)-E-propenoato – gavimas



(A-8)

Tarpinio (2'S,4S,4''S)-4-{2'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-karbonil)-5'-hidroksipentil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esterio gavimas

Į 0 °C temperatūros (2'S,4S,4''S)-4-{2'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-karbonil)-pent-4'-enil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esterio (pagamintas pagal 6 pavyzdyje aprašytą metodiką, 0,455 g, 0,963 mmol, 1 ekv.) tirpalą THF (3 ml) pridedama borano-tetrahidrofurano komplekso (0,96 ml 1,0 M tirpalo THF, 0,96 mmol, 1 ekv.). Pamašius 30 min. pridedama vandens (3 ml), ir natrio perborato tetrahidrato (0,148 g, 0,962 mmol, 1 ekv.), ir ledo vonia nuimama. Palaikius dar valandą, reakcijos mišinys praskiedžiamas MTBE (125 ml), plaunamas vandeniu (15 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (2 x 15 ml), džiovinamas Na₂SO₄ ir sukonzentruojamas. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (50 % EtOAc heksanuose), gaunamas (2'S,4S,4''S)-4-{2'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-karbonil)-5'-hidroksipentil}-2,2-dimetil-oksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esteris (0,339 g, 72 %), kuris yra bespalvė stiklo pavidalo medžiaga: R_f = 0,41 (50 % EtOAc heksanuose); IR (cm⁻¹) 3486, 1780, 1693; ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,42-1,85 (m, 21H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,70 (dd, 1H, J = 13,1, 10,0), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,61-4,22 (m, 8H), 4,63-4,76 (m, 1H), 7,19-7,38 (m, 5H); analizė (C₂₆H₃₈N₂O₇·0,5H₂O) C, H, N.

Tarpinio (1S,3'S)-{2-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2'-okso-piperidin-3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *tret*-butilo esterio gavimas

(2'S,4S,4''S)-4-{2'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-karbonil)-5'-hidroksipentil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esteris (3,88 g, 7,92 mmol, 1 ekv.) ištirpinamas Et₃N (3,97 ml, 28,51 mmol, 3,6 ekv.). Mišinys atšaldomas iki -12 °C ir dedamas sieros trioksido-piridino kompleksas (5,04 g, 31,67 mmol, 4 ekv.) DMSO (150 ml) tokiu greičiu, kad temperatūra būtų tarp 8-17 °C. Tirpalas maišomas 23 °C temperatūroje 3 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ledinio vandens vonioje ir skaldomas pridedant H₂O (150 ml). Gautas tirpalas ekstrahuojamas EtOAc (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami 5 % citrinos rūgštimi (100 ml), sočiu NaCl tirpalu (100 ml), džiovinami Na₂SO₄ ir nufiltruojami. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir vakuumu išdžiovinus liekaną gaunama balta putų pavidalo medžiaga (3,53 g).

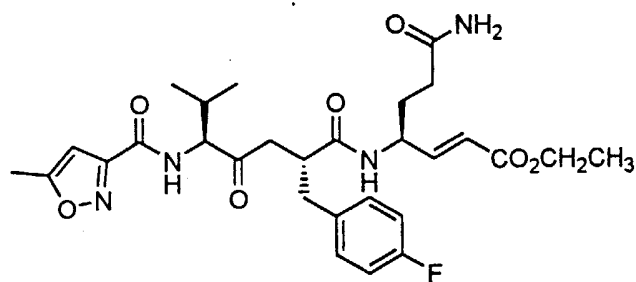
I šios medžiagos (3,53 g, 7,22 mmol, 1 ekv.) tirpalą 2:1 THF ir EtOH mišinyje (120 ml) pridedama 2,4-dimetoksibenzilamino hidrochlorido (5,88 g, 28,89 mmol, 4 ekv.), NaOAc (2,37 g, 28,89 mmol, 4 ekv.) ir NaBH₃CN (0,908 g, 14,45 mmol, 2 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas per naktį (20 val.), po to praskiedžiamas MTBE (200 ml). Organinis sluoksnis plaunamas 10 % KHSO₄ (100 ml), sočiu NaHCO₃ (100 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (100 ml), džiovinamas Na₂SO₄ ir sukonzentravus gaunama gelsva putų pavidalo medžiaga.

I šios putų pavidalo medžiagos (3,34 g, 7,22 mmol, 1 ekv.) tirpalą CH₃OH (50 ml) pridedama p-toluensulfonrūgšties (0,275 g, 1,44 mmol, 0,2 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 50 °C temperatūroje 2,5 val. ir po to praskiedžiamas CH₂Cl₂ (100 ml). Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaHCO₃ (100 ml), džiovinamas Na₂SO₄ ir sukonzentruojamas. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (3 % CH₃OH CH₂Cl₂), gaunamas (1S,3'S)-{2-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2'-okso-piperidin-3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *tret*-butilo esteris, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (1,33 g, 44 % per tris stadijas): ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,71-1,85 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 3,19-3,32 (m, 2H), 3,45-3,69 (m, 4H), 4,11-4,20 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,20-7,33 (m, 2H).

Produkto – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-((S)-piper-Ala)-E-propenoato – gavimas

(1S,3'S)-{2-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2'-okso-piperidin-3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *treč*-butilo esteris paverčiamas į produktą - etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-((S)-piper-Ala)-E-propenoatą – analogišku būdu kaip ir aprašytas aukščiau duotame 6 pavyzdyje (1S,3'S)-{2-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2'-okso-piperidin-3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *treč*-butilo esteris paverčiamas į produktą etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala)-E-propenoatą: $R_f = 0,24$ (5 % CH₃OH CH₂Cl₂); IR (cm⁻¹) 3284 pl., 1713, 1655, 1637 pl.; ¹H BMR.(CDCl₃) δ 0,94 (d, 3H, $J = 6,8$), 0,98 (d, 3H, $J = 6,8$), 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 1H), 1,83-2,05 (m, 4H), 2,16-2,28 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H, $J = 13,7, 6,2$), 3,13 (dd, 1H, $J = 13,7, 5,9$), 3,21-3,37 (m, 2H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,36-4,45 (m, 2H), 4,80-4,88 (m, 1H), 5,76 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,6$), 5,96 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$), 6,81 (d, 1H, $J = 8,7$), 6,86-6,98 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, $J = 6,5$).

10 pavyzdys: Junginio B-1 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoato – gavimas



(B-1)

Tarpinės *trans*-6-metilhept-4-eno rūgšties gavimas

Į vinilmagnio bromido (133 ml 1,0 M tirpalo THF, 133 mmol, 1,0 ekv.) tirpalą THF (300 ml) 0 °C temperatūroje per lašinimo piltuvėlį sulašinamas izobutiraldehido (9,59 g, 133 mmol, 1 ekv.) tirpalas THF (50 ml). Pabaigus lašinti, reakcijos mišinys maišomas 30 min. 0 °C temperatūroje, po to pridedama etilmalonilchlorido (17,0 ml, 133 mmol, 1,0 ekv.) Pamašius 1 val.

0 °C temperatūroje, reakcijos mišinys paskirstomas tarp sotaus NH_4Cl (150 ml) ir 1:1 EtOAc ir heksanų mišinio (2 x 200 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną nufiltruojant per silikagelį (eliuojama 5 % EtOAc heksanuose), gaunamas tarpinis malono rūgšties esteris (11,5 g, 40 % išeiga). Ši medžiaga charakterizuota nebuvo, bet buvo sumaišyta (gryna) su $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1,13 ml, 5,39 mmol, 0,10 ekv.) ir kaitinama 190 °C temperatūroje 4 val., po to atšaldoma iki 60 °C. Pridedama EtOH (50 ml), po to 6,0 M KOH (50 ml) ir rudas reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Atšaldžius iki 23 °C, reakcijos mišinys nufiltruojamas per vidutinio tankumo sukepinto stiklo filtrą, ir filtratas paskirstomas tarp vandens (150 ml) ir Et_2O (2 x 150 ml). Po to vandeninis sluoksnis parūgštinamas iki pH = 2 (pagal pH popierėlį) koncentruota HCl ir ekstrahuojama 1:1 EtOAc ir heksanų mišiniu (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 , koncentruojami ir liekaną nudistiliavus sumažintame slėgyje, gaunama trans-6-metilhept-4-eno rūgštis (3,58 g, 47 %), kuri yra bespalvis skystis: vir. temp. 107-112 °C (1 toras); IR (cm^{-1}) 2960, 1711; ^1H BMR (CDCl_3) δ 0,96 (d, 6H, $J = 6,5$), 2,18-2,45 (m, 5H), 5,31-5,50 (m, 2H); analizė ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$) C, H.

Tarpinio trans-6-metilhept-4-eno rūgšties (2R-hidroksi-1R-metil-2-feniletil)metilamido gavimas

Į trans-6-metilhept-4-eno rūgšties (3,50 g, 24,6 mmol, 1 ekv.) ir N,N-dimetilformamido (0,03 ml, 0,39 mmol, 0,016 ekv.) tirpalą benzene (60 ml) 23 °C temperatūroje pridedama oksalilo chlorido (2,25 ml, 25,8 mmol, 1,05 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje 2 val., po to sukonzentruojamas sumažintame slėgyje. Gauta alyva ištirpinama THF (20 ml) ir 0 °C temperatūroje supilama per kanulę į (1R,2R)-(-)-pseudoefedrino (3,87 g, 23,4 mmol, 1 ekv.) ir trietilamino (3,92 ml, 28,1 mmol, 1,2 ekv.) tirpalą THF (150 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min., po to paskirstomas tarp pusiau sotaus NH_4Cl (150 ml) ir EtOAc (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 , sukonzentruojama ir išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas 40→50 % EtOAc heksanuose), gaunamas trans-6-metilhept-4-eno

rūgšties (2*R*-hidroksi-1*R*-metil-2-feniletil)metilamidas (6,31 g, 93 %), kuris yra klampi alyva: $R_f = 0,35$ (50 % EtOAc heksanuose); IR (cm^{-1}) 3382, 1622; ^1H BMR (CDCl_3 , rotamerų mišinys) δ 0,96 (d, $J = 6,8$), 0,97 (d, $J = 6,5$), 1,11 (d, $J = 6,9$), 2,18-2,59 (m), 2,82 (s), 2,92 (s), 3,99-4,04 (m), 4,32-4,42 (m), 4,44-4,49 (m), 4,55-4,62 (m), 5,32-5,49 (m), 7,24-7,42 (m); analizė ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2$) C, H.

Tarpinio trans-6-metil-2*S*-(4-fluorbenzil)-hept-4-eno rūgšties (2*R*-hidroksi-1*R*-metil-2-feniletil)metilamido gavimas

I bevandenio ličio chlorido (7,18 g, 169 mmol, 10 ekv.) ir diizopropilamino (7,80 ml, 55,7 mmol, 3,3 ekv.) suspensiją THF (250 ml) -78°C temperatūroje pridedama *n*-butiličio (32,5 ml 1,6 M tirpalo heksanuose, 52,0 mmol, 3,1 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 30 min., palaikomas 5 min. 0°C temperatūroje ir po to vėl atšaldomas iki -78°C temperatūros. Per kanulę pridedama trans-6-metilhept-4-eno rūgšties (2*R*-hidroksi-1*R*-metil-2-feniletil)metilamido (4,91 g, 17,0 mmol, 1 ekv.) THF (50 ml) ir gautas tirpalas maišomas -78°C temperatūroje 1,75 val., palaikomas 0°C temperatūroje 20 min., maišomas 23°C temperatūroje 5 min., po to vėl atšaldomas iki 0°C temperatūros. Supilamas 4-fluorbenzilbromido (6,34 ml, 50,9 mmol, 3 ekv.) tirpalas THF (15 ml) ir reakcijos mišinys maišomas 0°C temperatūroje 30 min., po to paskirstomas tarp pusiau sotaus NH_4Cl (230 ml) ir 1:1 EtOAc ir heksanų mišinio (200 ml, 2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas 20→40 % EtOAc heksanuose), gaunamas trans-6-metil-2*S*-(4-fluorbenzil)-hept-4-eno rūgšties (2*R*-hidroksi-1*R*-metil-2-feniletil)metilamidas (6,33 g, 94 %), kuris yra klampi alyva: $R_f = 0,38$ (40 % EtOAc heksanuose); IR (cm^{-1}) 3378, 1614; ^1H BMR (CDCl_3 , rotamerų mišinys) δ 0,85-0,95 (m), 0,96 (d, $J = 6,8$), 2,10-2,32 (m), 2,34-2,46 (m), 2,58 (s), 2,67-2,79 (m), 2,82-2,94 (m), 3,00-3,18 (m), 3,94 (pl.), 4,37-4,52 (m), 5,24-5,42 (m), 5,44-5,56 (m), 6,89-7,01 (m), 7,08-7,14 (m), 7,19-7,38 (m); analizė ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FNO}_2$) C, H, N.

Tarpinio 5S-(1R-brom-2-metilpropil)-3R-(4-fluorbenzil)dihidrofuran-2-ono gavimas

I trans-6-metil-2S-(4-fluorbenzil)-hept-4-eno rūgšties (2R-hidroksi-1R-metil-2-feniletil)metilamido (6,24 g, 15,7 mmol, 1 ekv.) ir ledinės acto rūgšties (4,49 ml, 78,4 mmol, 5 ekv.) tirpalą 4:1 THF ir H₂O mišinyje (165 ml) 0 °C temperatūroje per 10 minučių mažomis dalimis pridedama N-bromosukcinimido (2,93 g, 16,5 mmol, 1,05 ekv.). Gautas geltonas tirpalas maišomas 15 min. 0 °C temperatūroje, po to sušildomas iki 23 °C, o po to virinamas su grįžtamu šaldytuvu 45 min. Atvėsinus iki 23 °C, reakcijos mišinys paskirstomas tarp pusiau sotaus NaHCO₃ (200 ml) ir 1:1 EtOAc ir heksanų mišinio (2 x 200 ml, 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄ ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas 4→10% EtOAc heksanuose), gaunamas 5S-(1R-brom-2-metilpropil)-3R-(4-fluorbenzil)dihidrofuran-2-onas (4,14 g, 80%), kuris yra gelsva alyva (pagal ¹H BMR turinti maždaug 5-10 % neidentifikuotų priemaišų): R_f = 0,56 (25 % EtOAc heksanuose); IR (cm⁻¹) 1772; ¹H BMR (CDCl₃, pagrindinis izomeras) δ 0,94 (d, 3H, J = 6,5), 1,00 (d, 3H, J = 6,8), 2,05-2,35 (m, 3H), 2,83 (dd, 1H, J = 13,6, 8,4), 2,92-3,03 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H, J = 13,6, 4,7), 3,90 (dd, 1H, J = 9,0, 3,7), 4,33-4,40 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 2H); analizė (C₁₅H₁₈BrFO₂) C, H.

Tarpinio 5S-(1S-azido-2-metilpropil)-3R-(4-fluorbenzil)dihidrofuran-2-ono gavimas

Natrio azido 1,90 g, 29,2 mmol, 2,5 ekv.) ir 5S-(1R-brom-2-metilpropil)-3R-(4-fluorbenzil)dihidrofuran-2-ono (3,85 g, 11,7 mmol, 1 ekv.) suspensija N,N-dimetilformamide (40 ml) šildoma 50 °C temperatūroje 67 valandas. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki 23 °C ir paskirstomas tarp pusiau sotaus NaCl (200 ml) ir 1:1:1 EtOAc, heksanų ir acetono mišinio (2 x 200 ml, 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄, sukonzentruojami, ir išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas 9→17% EtOAc heksanuose), gaunamas 5S-(1S-azido-2-metilpropil)-3R-(4-fluorbenzil)-dihidrofuran-2-onas (2,10 g, 62%), kuris yra balta kieta medžiaga (pagal ¹H BMR turinti maždaug 5-10 % neidentifikuotų

priemaišu): lyd. temp. 91-96 °C; $R_f = 0,44$ (25 % EtOAc heksanuose); IR (cm^{-1}) 2097, 1772; ^1H BMR (CDCl_3 , pagrindinis izomeras) δ 0,99 (d, 3H, $J = 6,5$), 1,02 (d, 3H, $J = 6,8$), 1,95-2,20 (m, 3H), 2,78-2,88 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H, $J = 7,0, 4,2$), 3,03-3,17 (m, 2H), 4,37-4,43 (m, 1H), 6,97-7,09 (m, 2H), 7,14-7,21 (m, 2H).

Tarpinio {2-metil-1S-(4R-(4-fluorbenzil)-5-oksotetrahidrofuran-2S-il)propil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esterio gavimas

5S-(1S-azido-2-metilpropil)-3R-(4-fluorbenzil)dihidrofuran-2-ono (2,02 g, 6,93 mmol, 1 ekv.), di-*tert*-butildikarbonato (2,12 g, 9,71 mmol, 1,4 ekv.) ir Pd/C (10 %, 0,20 g) suspensija CH_3OH (100 ml) maišoma vandenilio atmosferoje (iš baliono) 16 valandų. Reakcijos mišinys nufiltruojamas su vakuumu per Whatman'o #3 popierių ir sukonzentruojamas. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (15 % EtOAc heksanuose), gaunamas {2-metil-1S-(4R-(4-fluorbenzil)-5-oksotetrahidrofuran-2S-il)propil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esteris (1,58 g, 62 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: $R_f = 0,80$ (5 % MeOH CH_2Cl_2); IR (cm^{-1}) 3331, 1766, 1702; ^1H BMR (CDCl_3) δ 0,93 (d, 3H, $J = 6,8$), 0,95 (d, 3H, $J = 6,5$), 1,41 (s, 9H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,95-2,06 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H, $J = 13,5, 8,6$), 2,88-2,99 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H, $J = 13,5, 4,4$), 3,32-3,40 (m, 1H), 4,42-4,48 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H); analizė ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FNO}_4$) C, H, N.

Tarpinio etil-3-{Boc-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)}-E-propenoato gavimas

[{2-metil-1S-(4R-(4-fluorbenzil)-5-oksotetrahidrofuran-2S-il)propil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esterio (0,703 g, 1,92 mmol, 1 ekv.) tirpalą DME (25 ml) 23 °C temperatūroje pridedama ličio hidroksido (9,62 ml 1M vandeninio tirpalo, 9,62 mmol, 5 ekv.). Gauta suspensija maišoma 23 °C temperatūroje 30 min., po to paskirstoma tarp 10 % KHSO_4 (50 ml) ir CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 , sukonzentruojami ir liekana ištirpinama CH_2Cl_2 (30 ml). Pridedama iš eilės miltelių pavidalo 4Å molekulinų tinklelių (0,70 g), 4-metilmorfolino N-oksido

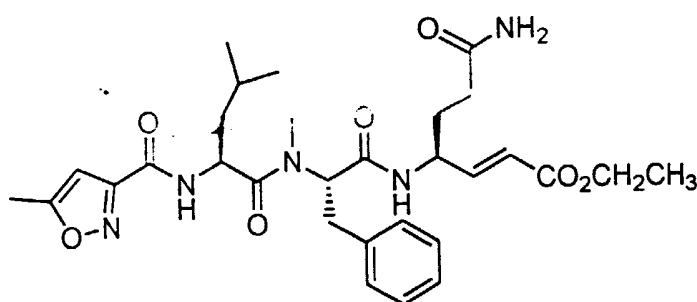
(0,451 g, 3,85 mmol, 2 ekv.) ir tetrapropilamonio perrutenato (0,068 g, 0,19 mmol, 0,10 ekv.). Gautas tamsus reakcijos mišinys maišomas 1,33 val. 23 °C temperatūroje, po to nufiltruojamas su vakuumu per Whatman'o #3 popierių, o po to per Whatman'o #5 popierių. Sukoncentravus filtratą sumažintame slėgyje, gaunama tamsi liekana, kuri ištirpinama CH₂Cl₂ (30 ml). Pridedama iš eilės negryninto etil-3-(H₂N-L-(Tr-Gln)-E-propenoato-HCl (2,30 mmol, 1,2 ekv., pagaminto pagal 2 pavyzdyje aprašytą metodiką etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoatui gauti), 4-metilmorfolino (0,846 ml, 7,69 mmol, 4 ekv.), HOBt (0,390 g, 2,89 mmol, 1,5 ekv.) ir EDC (0,553 g, 2,88 mmol, 1,5 ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas 19 valandų 23 °C temperatūroje, po to paskirstomas tarp sotos NaCl tirpalo (100 ml) ir CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄ ir sukoncentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas 35→40 % EtOAc heksanuose), gaunamas etil-3-{Boc-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-Fhe)-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatas (0,820 g, 53 %), kuris yra gelsvai ruda putų pavidalo medžiaga: R_f = 0,50 (50 % EtOAc heksanuose); IR (cm⁻¹) 3307, 1708, 1666; ¹H BMR (CDCl₃) δ 0,67 (d, 3H, J = 6,8), 0,92 (d, 3H, J = 6,8), 1,28 (t, 3H, J = 7,2), 1,40 (s, 9H), 1,53-1,67 (m, 1H), 1,91-2,04 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 2H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,63 (dd, 1H, J = 12,1, 5,9), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H, J = 12,1, 8,2), 3,03 (dd, 1H, J = 17,7, 10,0), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,17 (kv, 2H, J = 7,2), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,84 (d, 1H, J = 8,4), 5,38 (d, 1H, J = 15,7), 6,01 (d, 1H, J = 8,4), 6,60 (dd, 1H, J = 15,7, 5,0), 6,92-6,99 (m, 2H), 7,03-7,12 (m, 3H), 7,17-7,30 (m, 15H); analizė (C₄₈H₅₆FN₃O₇) C, H, N.

Produkto – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoato – gavimas

Etil-3-{Boc-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-Fhe)-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatas paverčiamas į produktą – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoatą analogišku aprašytam 2 pavyzdyje būdu etil-3-{Boc-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatui paversti į produktą – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoatą; lyd. temp. = 220 °C (skyla); R_f = 0,35 (10 % CH₃OH CH₂Cl₂); IR

(cm^{-1}) 3277, 1715, 1643; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,81 (d, 3H, $J = 6,2$), 0,87 (d, 3H, $J = 6,9$), 1,21 (t, 3H, $J = 6,5$), 1,59-1,67 (m, 2H), 2,03 (s, pl., 2H), 2,21-2,24 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,57-2,68 (m, 3H), 2,80-2,95 (m, 2H), 4,09 (kv, 2H, $J = 6,5$), 4,30-4,34 (m, 2H), 5,41 (d, 1H, $J = 15,5$), 6,55 (s, 1H), 6,61 (dd, 1H, $J = 15,5, 5,5$), 6,61 (dd, 1H, $J = 15,5, 5,5$), 6,73 (s, 1H), 6,99-7,16 (m, 5H), 8,01 (d, 1H, $J = 7,8$), 8,69 (d, 1H, $J = 8,7$); analizė ($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{FN}_4\text{O}_7$) C, H, N.

11 pavyzdys: Junginio A-10 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-NCH₃-L-Phe-L-Gln)-E-propenoato – gavimas



(A-10)

Tarpinio Boc-L-Leu-NCH₃-L-Phe-OCH₃ gavimas

NCH₃-L-Phe-OCH₃·HCl (1,4 g) ištirpinamas CH_2Cl_2 (50 ml) ir supilamas į vandeninio (vand.) 1N NaOH (7 ml) ir sotaus vandeninio NaHCO_3 (25 ml) mišinį. Sumaišius, organinė fazė atskiriama, o vandeninė fazė plaunama CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos Na_2SO_4 ir nugarinus gaunamas laisvas aminas, kuris yra skaidri bespalvė alyva (1,14 g, 5,90 mmol). Šio amino ir (iPr)₂NEt (1,13 ml, 6,49 mmol) tirpalas DMF (10 ml) sulašinamas į 0 °C temperatūros Boc-L-Leu-OH (1,50 g, 6,49 mmol) ir HOBT (0,877 g, 6,49 mmol) tirpalą DMF (10 ml). Pridedama DCC (1,47 g, 7,12 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val., po to 23 °C temperatūroje – 48 val. Mišinys nufiltruojamas nuosėdoms pašalinti, o filtratas nugarinamas. Liekana ištirpinama CH_2Cl_2 (200 ml), plaunama sočiu vandeniniu NaHCO_3 (40 ml), džiovinama Na_2SO_4 ir nugarinama. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonelių chromatografijos metodu (25 % EtOAc heksanuose), gaunamas Boc-L-Leu-NCH₃-L-Phe-OCH₃, kuris yra balta kieta medžiaga (2,04 g, 85 %): lyd. temp. = 126-127 °C; IR (cm^{-1}) 3401, 3319, 1743, 1708, 1649; ^1H BMR (CDCl_3 , pagrindinis izomeras) δ 0,92 (d, 3H $J =$

6,8), 0,95 (d, 3H, $J = 6,5$), 1,32-1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,61-1,77 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,04 (dd, 1H, $J = 14,5, 10,5$), 3,37 (dd, 1H, $J = 14,5, 5,5$), 3,72 (s, 3H), 4,48-4,57 (m, 1H), 4,98-5,04 (m, 1H), 5,20 (dd, 1H, $J = 10,5, 5,5$), 7,16-7,32 (m, 5H); analizė ($C_{22}H_{34}N_2O_5$) C, H, N.

Tarpinio Boc-L-Leu-NCH₃-L-Phe-OH gavimas

Boc-L-Leu-NCH₃-L-Phe-OCH₃ (0,625 g, 1,54 mmol) ištirpinamas CH₃OH (20 ml) ir atšaldomas iki 0 °C. Įlašinama vandeninio NaOH (6,15 ml 2N tirpalo, 12,3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 3 val. 23 °C temperatūroje, po to supilamas į 10 % vandeninį KHSO₄ (150 ml). Šis mišinys ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), sumaišytos organinės fazės džiovinamos Na₂SO₄ ir nugarinus gaunamas Boc-L-Leu-NCH₃-L-Phe-OH, kuris yra balta putų pavidalo medžiaga (0,617 g, kiekybinė išeiga), kuris naudojamas negrynintas.

Tarpinio etil-3-{Boc-L-Leu-NCH₃-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoato gavimas

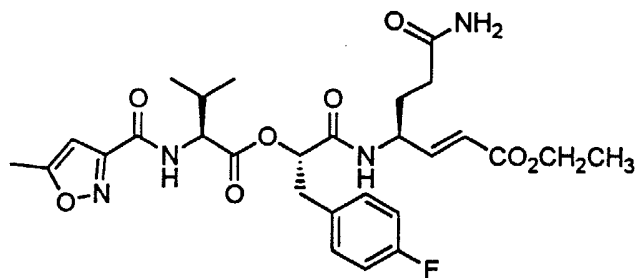
Šis tarpinis junginys buvo pagamintas iš Boc-L-Leu-NCH₃-L-Phe-OH ir etil-3-(H₂N-L-(Tr-Gln))-E-propenoato-HCl (pagamintas kaip aprašyta 2 pavyzdyje) pagal analogišką metodiką, kaip ir aukščiau esančiame 2 pavyzdyje aprašytas etil-3-{Boc-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas: IR (cm⁻¹) 3295, 1713, 1672, 1649; ¹H BMR (CDCl₃, izomerų mišinys) δ 0,65 (d, $J = 6,2$), 0,66 (d, $J = 6,5$), 0,84 (d, $J = 6,5$), 0,88 (d, $J = 6,5$), 1,02-1,22 (m), 1,23-1,38 (m), 1,33 (s), 1,41 (s), 1,55-1,82 (m), 1,89-2,07 (m), 2,23-2,30 (m), 2,90 (s), 2,94 (s), 3,01 (dd, $J = 14,6, 10,9$), 3,03-3,13 (m), 3,26-3,37 (m), 3,27 (dd, $J = 14,6, 3,4$), 3,42-3,54 (m), 4,00-4,22 (m), 4,37-4,73 (m), 4,82-4,89 (m), 5,63-5,70 (m), 5,95 (dd, $J = 15,9, 1,2$), 6,23-6,28 (m), 6,66-6,75 (m), 6,79-6,89 (m), 7,09-7,34 (m), 8,14 (d, $J = 8,7$); analizė ($C_{49}H_{60}N_4O_7$) C, H, N.

Produkto – etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-NCH₃-L-Phe-L-Gln)-E-propenoato – gavimas

Etil-3-{Boc-L-Leu-NCH₃-L-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoatas paverčiamas į produktą - etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-NCH₃-L-Phe)-L-Gln)-E-propenoatą analogišku aprašytam 2 pavyzdyje būdu etil-3-

{Boc-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatui paversti į produktą - etil-3-[(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-Gln]-E-propenoatą; $R_f = 0,23$ (5 % CH_3OH CH_2Cl_2); IR (cm^{-1}) 3295, 1713, 1666, 1637; ^1H BMR (CDCl_3) (izomerų mišinys) 0,65 (d, $J = 6,2$), 0,71 (d, $J = 6,5$), 0,93 (d, $J = 6,5$), 0,94 (d, $J = 6,5$), 1,30 (t, $J = 7,2$), 1,24-1,73 (m), 1,81-2,22 (m), 2,45 (s), 2,48 (s), 2,86-2,93 (m), 2,96 (s), 2,97 (s), 3,03-3,14 (m), 3,21-3,31 (m), 3,48 (dd, $J = 14,0, 5,9$), 4,19 (kv, $J = 7,2$), 4,38-4,45 (m), 4,52-4,70 (m), 4,74-4,81 (m), 5,62-5,67 (m), 5,73-5,79 (m), 5,81 (dd, $J = 15,6, 1,6$), 5,99 (dd, $J = 15,6, 1,6$), 6,03-6,09 (m), 6,35 (s), 6,40-6,45 (m), 6,77-6,94 (m), 7,42 (d, $J = 7,2$), 8,13 (d, $J = 7,8$).

12.pavyzdys: Junginio C-1 – etil-3-[(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-Gln]-E-propenoato – gavimas



(C-1)

Tarpinio alilo (S)-1-hidroksi-3-(4-fluorfenil)propionato gavimas

Kolboje su termometru ir grįžtamu šaldytuvu ištirpinamas metilo (S)-1-hidroksi-3-(4-fluorfenil)propionatas (pagamintas iš $\text{L-H}_2\text{N-(4-F-Phe)-OCH}_3$ pagal Hoffman et al., *Tetrahedron* **1992**, vol. 48, 3007 aprašytą metodu) (0,99 g, 5,0 mmol) alilo alkoholyje (50 ml). Pridedama titano tetraizopropoksido (1,53 ml, 5,0 mmol) ir reakcijos mišinys šildomas $90\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 3,5 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir supilamas į 250 ml 1:1 EtOAc/sotaus NH_4Cl tirpalo. Organinė fazė atskiriama ir plaunama vandeniu (100 ml), sočiu NaCl tirpalu (100 ml), džiovinama (MgSO_4) ir nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama sparciosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 5-10 % EtOAc/heksanų gradientu ir gaunama 0,77 g (68 %) alilo (S)-1-hidroksi-3-(4-fluorfenil)propionato, kuris yra skaidrus skystis: $R_f = 0,21$ (15 % EtOAc/heksanuose); IR (gryna medžiaga) 3470 (pl.), 1734, 1510, 1221 cm^{-1} ; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,24-1,27 (m, 1H),

2,92-2,99 (m, 1H), 3,09-3,15 (m, 1H), 4,43-4,47 (m, 1H), 4,65 (d, 2H, $J = 5,9$), 5,28-5,37 (m, 2H), 5,86-5,95 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 2H).

Tarpinio Boc-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-O-CH₂CH=CH₂ gavimas

Alilo (S)-1-hidroksi-3-(4-fluorfenil)propionatas (0,070 g, 0,31 mmol) ištirpinamas CH₂Cl₂ (20 ml). Pridedama Boc-L-Val-OH (0,068 g, 0,31 mmol), o po to DMAP (0,004 g, 0,03 mmol) ir DCC (0,067 g, 0,33 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana chromatografuojama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 3-5 % EtOAc/heksanų gradientu. Boc-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-O-CH₂CH=CH₂ gaunamas kaip 0,12 g (90 %) skaidrios alyvos: $R_f = 0,18$ (10 % EtOAc/heksanuose); IR (gryna medžiaga) 1752, 1717, 1510 cm⁻¹; ¹H BMR (DMSO-*d*₆) δ 0,80-0,85 (m, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,97-2,04 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,89-3,94 (m, 1H), 4,51-4,55 (m, 1H), 5,17-5,30 (m, 3H), 5,75-5,84 (m, 1H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,27-7,32 (m, 2H); analizė (C₂₂H₃₀NO₆F) C, H, N.

Tarpinio etil-3-{Boc-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)}-E-propenoato gavimas

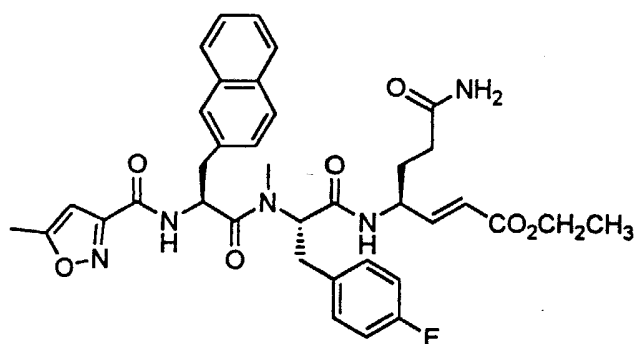
Boc-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-O-CH₂CH=CH₂ (0,65 g, 1,52 mmol) ištirpinamas THF (15 ml). Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (0,035 g, 0,03 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 5 min. 23 °C temperatūroje. Įlašinama moriolino (0,16 ml, 1,83 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana ištirpinama 50 ml 4:1 heksanų/Et₂O. Produktas išekstrahuojamas į sotų NaHCO₃ tirpalą (50 ml), o organinė fazė išpilama. Vandeninė fazė parūgštinama iki pH = 1-2 kietu KHSO₄ ir produktas išekstrahuojamas į EtOAc (50 ml). Organinė fazė plaunama sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinama (MgSO₄) ir sukonzentravus gaunama 0,50 g (86 %) laisvos rūgšties, kuri yra skaidri alyva. Ši medžiaga ištirpinama DMF (6 ml). Pridedama diizopropiletilamino (0,43 ml, 2,50 mmol), o po to etil-3-{H₂N-L-(Tr-Gln)}-E-propenoato-HCl (pagaminto kaip aprašyta aukščiau duotame 2 pavyzdyje, 0,55 g, 1,25 mmol). Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C. Pridedama HATU

(0,48 g, 1,25 mmol), ir reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Vakuume nugarinamas DMF. Liekana ištirpinama EtOAc (30 ml), organinė fazė plaunama iš eilės 10 % HCl tirpalu (25 ml), sočiu NaHCO₃ tirpalu (25 ml), H₂O (25 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (25 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas, sukonzentruojamas ir išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (0→1,0 MeOH/CH₂Cl₂) gaunama 0,40 g (39 %) etil-3-{Boc-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)}-E-propenoato, kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga: $R_f = 0,25$ (3% MeOH/CHCl₃); IR (KBr) 1691, 1512, 1159 cm⁻¹; ¹H BMR (DMSO-*d*₆) δ 0,78-0,83 (m, 6H), 1,20 (t, 3H, $J = 7,0$), 1,35 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,96-2,02 (m, 1H), 2,19-2,33 (m, 2H), 2,99-3,02 (m, 2H), 3,82-3,87 (m, 1H), 4,09 (kv, 2H, $J = 7,0$), 4,33-4,37 (m, 1H), 5,03-5,08 (m, 1H), 5,60 (d, 1H, $J = 15,8$), 6,67 (dd, 1H, $J = 15,8, 5,5$), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,14-7,28 (m, 18H), 8,12 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,59 (s, 1H); analizė (C₄₇H₅₄N₃O₈F) C, H, N.

Produkto – etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-Gln}-E-propenoato – gavimas

Etil-3-{Boc-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatas paverčiamas etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-Gln}-E-propenoatu būdu, kuris yra analogiškas aukščiau duotame 2 pavyzdyje aprašytam būdui etil-3-{Boc-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatui paversti į etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe-L-Gln}-E-propenoatą: $R_f = 0,05$ (3% MeOH/CHCl₃); IR (KBr) 1746, 1719, 1661, 1549 cm⁻¹; ¹H BMR (DMSO-*d*₆) δ 0,87 (d, 3H, $J = 6,6$), 0,92 (d, 3H, $J = 6,6$), 1,20 (t, 3H, $J = 7,0$), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 3,00-3,03 (m, 2H), 4,10 (kv, 2H, $J = 7,0$), 4,27-4,32 (m, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 5,06-5,11 (m, 1H), 5,63 (d, 1H, $J = 15,6$), 6,54 (s, 1H), 6,68 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,5$), 6,78 (s, pl., 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 3H), 8,06 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,87 (d, 1H, $J = 7,7$); analizė (C₂₈H₃₅N₄O₈F) C, H, N.

13 pavyzdys: Junginio A-11 – etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-(2-Naft)-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-Gln}-E-propenoato – gavimas



(A-11)

Tarpinio etil-3-{Boc-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoato gavimas

Boc-(4-F-Phe)-OH (4,46 g, 15,75 mmol, 1 ekv.) ir CH₃I (7,84 ml, 126 mmol, 8 ekv.) ištirpinami sausame THF (100 ml) ir atšaldoma iki 0°C. Į šį tirpalą, intensyviai maišant, pridedama NaH (1,89 g, 47,25 mmol, 3 ekv.). Pamašius 23 °C temperatūroje 24 val., į mišinį atsargiai pridedama EtOAc (3 ml) ir H₂O (3 ml), ir gauta suspensija nugarinama iki sausos liekanos. Ištirpinus H₂O (100 ml), reakcijos mišinys plaunamas Et₂O (2 x 100 ml). Vandėninis sluoksnis parūgštėnamas iki pH = 3 10 % citrinų rūgšties tirpalu, ir po to ekstrahuojamas EtOAc (2 x 100 ml). Sumaišyti EtOAc ekstraktai plaunami iš eilės pusiau sočiu NaHCO₃ (150 ml), 5 % Na₂S₂O₃ (150 ml) ir H₂O (150 ml), džiovinami Na₂SO₄ ir sukonzentravus gaunamas Boc-NCH₃-(4-F-Phe)-OH, kuri yra gelsva putų pavidalo medžiaga (4,37 g, 80 %), ir ji naudojama negryninta. ¹H BMR (CDCl₃, izomerų mišinys) δ 1,35 (s), 1,40 (s), 2,69 (s), 2,75 (s), 2,96-3,13 (m), 3,23-3,33 (m), 4,54-4,58 (m), 4,76-4,81 (m), 6,96-7,01 (m), 7,15-7,17 (m).

HCl tirpalas 1,4-dioksne (4,0 M, 15 ml) supilamas į etil-3-(Boc-L-(Tr-Gln))-E-propenoato (pagaminto pagal aukščiau duotame 2 pavyzdyje aprašytą metodiką, 3,57 g, 6,73 mmol, 1 ekv.) tirpalą tame pačiame tirpiklyje (15 ml) 23 °C temperatūroje. Po 2 val. lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama CH₂Cl₂ (50 ml) ir iš eilės pridedama Boc-NCH₃-(4-F-Phe)-OH (pagamintos pagal prieš tai esančiame paragrafe aprašytą metodiką, 2,0 g, 6,73 mmol, 1,0 ekv.), HOBt (1,23 g, 9,09 mmol, 1,5 ekv.), 4-metilmorfolino (2,0 ml, 18,19 mmol, 3 ekv.) ir EDC (1,74 g, 9,09 mmol, 1,5 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje per naktį, po to paskirstomas tarp vandens (100 ml) ir CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Sumaišyti

organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 , koncentruojami, ir išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (30 % EtOAc heksane), gaunamas etil-3-{Boc-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas (4,07 g, 84 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: IR (cm^{-1}) 1666, 1510, 1167; ¹H BMR (CDCl_3 , izomerų mišinys) δ 1,29 (t, $J = 7,2$), 1,37 (s), 1,65-1,75 (m), 1,95-2,06 (m), 2,29-2,33 (m), 2,66 (s), 2,91-2,99 (m), 3,22-3,29 (m), 4,18 (kv, $J = 7,2$), 4,52-4,58 (m), 5,68 (d, $J = 15,9$), 6,45 (d, $J = 8,4$), 6,74 (dd, $J = 15,6$, 5,4), 6,91-6,99 (m), 7,11-7,33 (m); analizė ($\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{FN}_3\text{O}_6$) C, H, N.

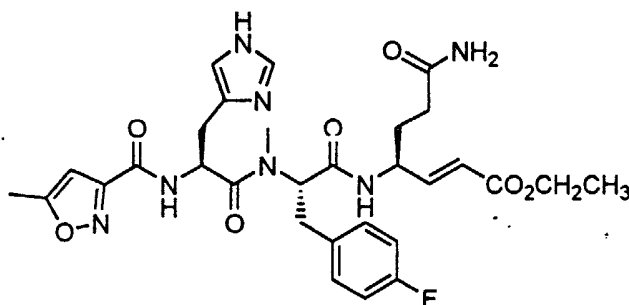
Tarpinio etil-3-{Boc-L-(2-Naft)-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoato gavimas

HCl tirpalas 1,4-dioksnė (4,0 M, 3 ml) supilamas į etil-3-(Boc-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln))-E-propenoato (0,388 g, 0,54 mmol, 1 ekv.) tirpalą tame pačiame tirpiklyje (3 ml) 23 °C temperatūroje. Po 2 val. lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama DMF (10 ml), atšaldoma iki 0 °C ir iš eilės pridedama DIEA (0,188 ml, 1,08 mmol, 2 ekv.), Boc-L-(2-Naft)-OH (0,170 g, 0,54 mmol, 1,0 ekv.) ir HATU (0,205, 0,54 mmol, 1 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje 1 val. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, o liekana ištirpinama EtOAc (50 ml) ir plaunama 0,5 N HCl (50 ml), sočiu NaHCO_3 (50 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (50 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 , koncentruojamas ir išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (40 % EtOAc heksane), gaunamas etil-3-{Boc-L-(2-Naft)-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas (0,437 g, 88 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: IR (cm^{-1}) 1656, 1509, 1162; ¹H BMR (CDCl_3 , izomerų mišinys) δ 0,88 (t, $J = 7,2$), 1,27 (s), 1,30 (s), 1,48-1,58 (m), 1,64-1,67 (m), 1,97-2,11 (m), 2,23-2,28 (m), 2,42-2,50 (m), 2,62-2,69 (m), 2,80 (s), 2,90 (s), 3,00-3,07 (m), 3,15-3,20 (m), 3,25-3,32 (m), 4,18 (kv, $J = 7,2$), 4,42-4,46 (m), 4,53-4,56 (m), 4,61-4,66 (m), 4,72-4,82 (m), 5,94-5,00 (m) 5,63 (d, $J = 15,6$), 6,12 (d, $J = 15,6$), 6,60 (dd, $J = 15,6$, 5,4), 6,75-6,89 (m), 6,70-7,08 (m), 7,19-7,30 (m), 7,41-7,50 (m), 7,70-7,82 (m), 8,80 (d, $J = 8,4$); analizė ($\text{C}_{56}\text{H}_{59}\text{FN}_4\text{O}_7$) C, H, N.

Produkto – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-(2-Naft)-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoato – gavimas

Etil-3-{Boc-L-(2-Naft)-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas paverčiamas į produktą - etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-(2-Naft)-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoatą analogišku būdu, kaip aprašytas aukščiau duotame 2 pavyzdyje etil-3-{Boc-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoatui paversti į produktą - etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-L-Phe)-L-Gln)-E-propenoatą: IR (cm⁻¹) 3296, 1654, 1510; ¹H BMR (DMSO-d₃, izomerų mišinys) δ 1,17-1,24 (m), 1,62-1,78 (m), 2,04-2,15 (m), 2,38 (s), 2,42 (s), 2,71-2,79 (m), 2,84 (s), 2,87-2,92 (m), 3,03 (s), 3,15 (d, J = 7,5), 3,98-4,06 (m), 4,08-4,12 (m), 4,38-4,42 (m), 4,94 (m), 5,03-5,07 (m), 5,09-5,18 (m), 5,66-5,82 (m), 6,42 (s), 6,43 (s), 6,66-6,81 (m), 6,88-6,94 (m), 7,01-7,06 (m), 7,13-7,17 (m), 7,24-7,34 (m), 7,43-7,46 (m), 7,56 (s), 7,76-7,84 (m), 8,08 (d, J = 7,8), 8,60 (d, J = 8,4), 9,01 (d, J = 7,2); analizė (C₃₇H₄₀FN₅O₇·0,75H₂O) C, H, N.

14 pavyzdys: Junginio A-9 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-His-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoato – gavimas

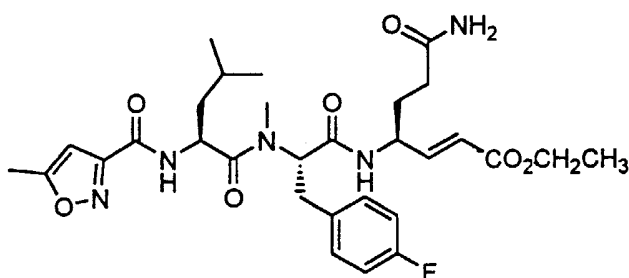


(A-9)

Etil-3-{Boc-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas (aprašytas aukščiau duotame 13 pavyzdyje) paverčiamas į produktą - etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-His-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatą analogišku būdu, kaip ir etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-(2-Naft)-NCH₃-L-Phe)-L-Gln)-E-propenoatas, aprašytas aukščiau duotame 13 pavyzdyje (naudojant Boc-L-(Tr-His)-OH vietoj Boc-L-(2-Naft)-OH: IR (cm⁻¹) 3302, 1655, 1202; ¹H BMR (DMSO-d₃, izomerų mišinys) δ 1,21 (t, J = 7,2), 1,70-1,78 (m),

2,05-2,09 (m), 2,41 (s), 2,44 (s), 2,69-3,26 (m), 4,11 (kv, $J = 7,2$), 4,38-4,53 (m), 5,07-5,19 (m), 5,51-5,84 (m), 6,44 (s), 6,48 (s), 6,63-6,86 (m), 6,89-7,01 (m), 7,09-7,19 (m), 7,23-7,42 (m), 8,02 (d, $J = 8,7$), 8,15 (d, $J = 8,1$), 8,59 (d, $J = 8,7$); 8,94 (s), 9,04 (s), 9,14 (d, $J = 6,9$); analizė ($C_{30}H_{36}FN_7O_7 \cdot TFA \cdot H_2O$) C, H, N.

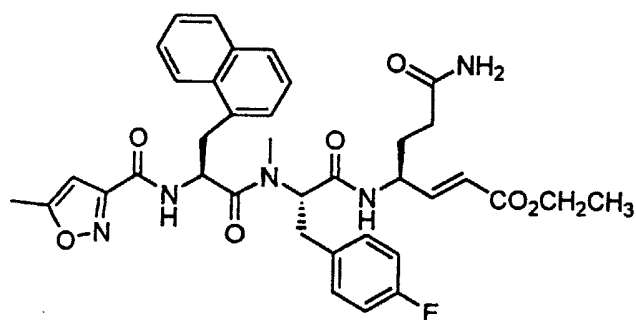
15 pavyzdys: Junginio A-12 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoato – gavimas



(A-12)

Etil-3-{Boc-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas (aprašytas aukščiau duotame 13 pavyzdyje) paverčiamas į produktą - etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Leu-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatą analogišku būdu, kaip ir etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-(2-Naft)-NCH₃-L-Phe)-L-Gln)-E-propenoatas, aprašytas aukščiau duotame 13 pavyzdyje (naudojant Boc-L-Leu-OH vietoj Boc-L-(2-Naft)-OH): IR (cm⁻¹) 3325, 1663, 1171; ¹H BMR (DMSO-d₃, izomerų mišinys) δ 0,64-0,67 (m), 0,86-0,88 (m), 1,17-1,23 (m), 1,32-1,40 (m), 1,59-1,75 (m), 1,98-2,07 (m), 2,42 (s), 2,45 (s), 2,08 (s), 2,86-2,93 (m), 2,99 (s), 3,12-3,20 (m), 4,05-4,15 (m), 4,41-4,50 (m), 4,82-5,07 (m), 5,62 (d, $J = 15,9$), 5,86 (d, $J = 15,9$), 6,51 (s), 6,53 (s), 6,68-6,73 (m), 6,93-6,99 (m), 7,09-7,21 (m), 7,26-7,31 (m), 8,03 (d, $J = 7,8$), 8,08 (d, $J = 7,8$), 8,41 (d, $J = 8,1$); 8,94 (d, $J = 7,2$); analizė ($C_{30}H_{40}FN_5O_7 \cdot 1,25 CH_2Cl_2$) C, H, N.

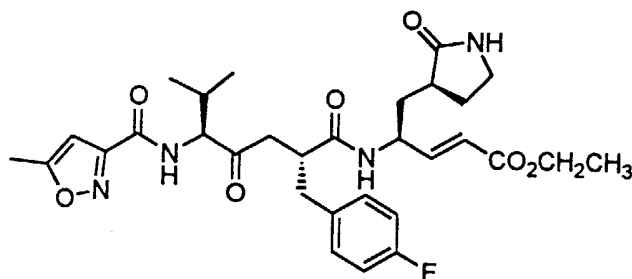
16 pavyzdys: Junginio A-13 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-(1-Naft)-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoato – gavimas



(A-13)

Etil-3-{Boc-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatas (aprašytas aukščiau duotame 13 pavyzdyje) paverčiamas į produktą - etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-(1-Naft)-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)-E-propenoatą analogišku būdu, kaip ir etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-(2-Naft)-NCH₃-L-Phe)-L-Gln}-E-propenoatas, aprašytas aukščiau duotame 13 pavyzdyje (naudojant Boc-L-(1-Naft)-OH vietoj Boc-L-(2-Naft)-OH: IR (cm⁻¹) 3308, 1659, 1169; ¹H BMR (DMSO-d₃, izomerų mišinys) δ 1,16-1,23 (m), 1,61-1,78 (m), 1,98-2,02 (m), 2,07-2,12 (m), 2,41 (s), 2,43 (s), 2,77 (s), 2,78 (s), 2,84-2,87 (m), 2,93-3,03 (m), 3,08-3,14 (m), 3,31-3,38 (m), 4,00-4,15 (m), 4,27-4,32 (m), 4,40-4,46 (m), 4,58-4,64 (m), 5,07-5,17 (m), 5,57-5,73 (m), 6,45 (s), 6,57-6,61 (m), 6,71-6,88 (m), 6,89-6,91 (m), 7,11-7,19 (m), 7,31-7,38 (m), 7,50-7,58 (m), 7,73-7,78 (m), 7,83-7,94 (m), 8,08 (d, J = 8,1), 8,13 (d, J = 8,7), 8,62 (d, J = 8,1), 9,14 (d, J = 8,1); analizė (C₃₇H₄₀FN₅O₇) C, H, N.

17 pavyzdys: Junginio B-2 – etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala)}-E-propenoato – gavimas



(B-2)

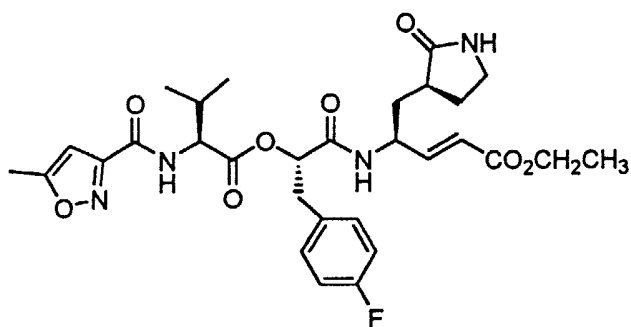
Tarpinio etil-3-{Boc-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-((N-2,4-dimetoksi-benzil)-(S)-pirol-Ala)-E-propenoato gavimas

Šis tarpinis junginys buvo pagamintas iš {2-metil-1S-(4R-(4-fluorbenzil)-5-oksotetrahidrofuran-2S-il)propil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esterio (aprašyto 10 pavyzdyje) ir etil-3-{Boc-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-*pirol-Ala*)}-E-propenoato (aprašytas 6 pavyzdyje) analogišku būdu kaip ir aukščiau aprašytas etil-3-{Boc-L-(4-Me-Phe)-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatas (4 pavyzdys): $R_f = 0,24$ (60 % EtOAc heksanuose); IR (cm^{-1}) 3293, 1717, 1668; ^1H BMR (CDCl_3) δ 0,82 (d, 3H, $J = 6,8$), 1,01 (d, 3H, $J = 6,8$), 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,51-1,65 (m, 2H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,16-2,37 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,49-2,55 (m, 3H), 2,85-3,01 (m, 2H), 3,12-3,25 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,31-4,49 (m, 3H), 4,65-4,70 (m, 1H), 5,53 (dd, 1H, $J = 15,7, 1,4$), 6,39-6,44 (m, 3H), 6,63 (dd, 1H, $J = 15,7, 5,4$), 6,93-7,01 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, $J = 8,7$), 7,47 (d, 1H, $J = 6,5$); analizė ($\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{FN}_4\text{O}_9 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Produkto – etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-((S)-*pirol-Ala*)}-E-propenoato – gavimas

Etil-3-{Boc-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-*pirol-Ala*)-E-propenoatas paverčiamas į produktą - etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-((S)-*pirol-Ala*)}-E-propenoatą analogišku būdu kaip ir etil-3-{Boc-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-*pirol-Ala*)-E-propenoatas paverčiamas į aukščiau duotame 6 pavyzdyje aprašytą etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-((S)-*pirol-Ala*)}-E-propenoatą: lyd. temp. = 178-181 °C; $R_f = 0,49$ (10 % CH_3OH CHCl_3); IR (cm^{-1}) 3295, 1678 pl.; ^1H BMR (CDCl_3) δ 0,85 (d, 3H, $J = 6,8$), 1,03 (d, 3H, $J = 6,5$), 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,71-1,93 (m, 2H), 2,27-2,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,51-2,75 (m, 3H), 2,82-2,98 (m, 2H), 3,11-3,24 (m, 1H), 3,26-3,42 (m, 2H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,41-4,53 (m, 1H), 4,63-4,72 (m, 1H), 5,50 (d, 1H, $J = 15,4$), 5,88 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,63 (dd, 1H, $J = 15,4, 5,3$), 6,92-7,03 (m, 2H), 7,08-7,31 (m, 4H); analizė ($\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{FN}_4\text{O}_7$) C, H, N.

18 pavyzdys: Junginio C-2 – etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-((S)-*pirol-Ala*)}-E-propenoato – gavimas



(C-2)

Tarpinio (5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-OCH₂CH=CH₂ gavimas

Boc-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-OCH₂CH=CH₂ (pagamintas pagal 12 pavyzdyje duotą aprašymą, 0,91 g, 2,15 mmol) ištirpinamas 1,4-dioksane (28 ml) ir pridedama HCl tirpalo 1,4-dioksane (4,0 M, 14 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 14 val. Tirpiklis nugarinamas, ir liekana ištirpinama EtOAc (50 ml). Organinė fazė plaunama sočiu NaHCO₃ tirpalu (50 ml), po to sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinama (MgSO₄) ir nugarinus tirpiklį gaunama 0,66 g (kiekybinė išeiga) skaidrios alyvos.

Ši medžiaga ištirpinama CH₂Cl₂ (20 ml). Pridedama piridino (0,17 ml, 2,08 mmol), ir reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C temperatūros. Pridedama 5-metilizoksazol-3-karbonilchlorido (0,33 g, 2,27 mmol), ištirpinto 2 ml CH₂Cl₂, reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir laikoma 1 val. Tirpiklis nugarinamas vakuumu, o liekana gryninama sparciosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 5→10 % EtOAc/heksanų gradientu. Produktas - (5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-OCH₂CH=CH₂ – yra 0,70 g (82 %) baltos kristalinės kietos medžiagos: R_f = 0,20 (30 % EtOAc/heksanuose); IR (cm⁻¹) 1745, 1661, 1553, 1186; ¹H BMR (DMSO-*d*₆) δ 0,85-0,92 (m, 6H), 2,14-2,21 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 3,05-3,19 (m, 2H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,53-4,60 (m, 2H), 5,16-5,28 (m, 3H), 5,74-5,85 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 2H), 8,76 (d, 1H, *J* = 8,1); analizė (C₂₂H₂₅FN₂O₆) C, H, N.

Tarpinio etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoato – gavimas

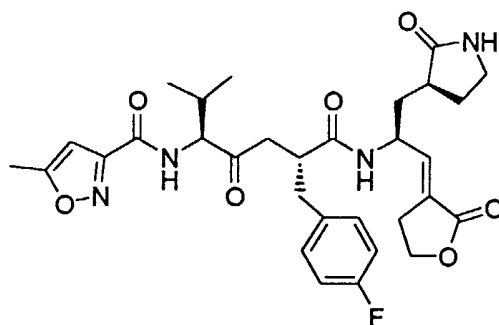
(5'-Metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-OCH₂CH=CH₂ (0,67 g, 1,55 mmol) ištirpinamas THF (15 ml). Įlašinama tetrakis(trifenilfosfin)-paladžio(0) (0,036 g, 0,03 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 5 minutes. Įlašinama morfolino (0,16 ml, 1,86 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 6 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana ištirpinama 50 ml Et₂O. Produktas ekstrahuojamas du kartus sočiu NaHCO₃ tirpalu (50 ml), ir organinė fazė išpilama. Vandeninė fazė parūgštinama iki pH = 1-2 10 % HCl, ir produktas ekstrahuojamas du kartus EtOAc (40 ml). Organinė fazė plaunama sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinama (MgSO₄) ir sukonzentravus gaunama 0,57 g (95 %) alyvos, kuri išsikristalina stovėdama.

Dalis šios medžiagos (0,19 g, 0,50 mmol) ištirpinama DMF (3 ml). Pridedama diizopropiletilamino (0,34 ml, 1,0 mmol), o po to etil-3-{H₂N-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoato-HCl (pagaminto kaip aprašyta aukščiau duotuose 4 ir 6 pavyzdžiuose, 0,19 g, 0,50 mmol). Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C temperatūros, pridedama HATU (0,19 g, 0,50 mmol), ir reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. DMF nugarinamas vakuume. Liekana ištirpinama EtOAc (30 ml) ir organinė fazė plaunama iš eilės 10 % HCl tirpalu (25 ml), sočiu NaHCO₃ tirpalu (25 ml), H₂O (25 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (25 ml). Tirpiklis džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas ir išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (0→1,0 % MeOH/CH₂Cl₂), gaunamas etil-3-{(5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoatas (0,27 g, 72 %), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga: R_f = 0,18 (3 % MeOH/CHCl₃); IR (KBr) 1671, 1547, 1510, 1209 cm⁻¹; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 0,88 (d, 3H, J = 7,0), 0,93 (3H, J = 7,0), 1,20 (t, 3H, J = 7,0), 1,41-1,58 (m, 2H), 1,79-1,98 (m, 2H), 2,07-2,24 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,01-3,13 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,09 (kv, 2H, J = 7,0), 4,24 (s, 2H), 4,30 (t, 1H, J = 7,4), 4,45-4,48 (m, 1H), 5,12 (t, 1H, J = 6,3), 5,59 (d, 1H, J = 15,8), 6,45 (dd, 1H, J = 8,5, 2,2), 6,54-6,56 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H, J = 15,5, 4,8), 6,89-6,95 (m, 3H), 7,20 (d, 1H, J = 8,5), 7,22 (d, 1H, J = 8,5), 8,08 (d, 1H, J = 8,8), 8,89 (d, 1H, J = 7,4).

Produkto – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoato – gavimas

Etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoatas (0,25 g, 0,33 mmol) ištirpinamas CHCl_3 (6 ml). Pridedami du lašai vandens, o po to DDQ (0,10 g, 0,43 mmol). Reakcijos mišinys šildomas 50-55 °C temperatūroje 8 val. Atšaldžius, reakcijos mišinys supilamas į EtOAc (30 ml). Organinė fazė plaunama 30 ml 2:1 NaHCO_3 /1N NaOH tirpalu, po to sočiu NaCl tirpalu (30 ml), džiovinama (MgSO_4) ir koncentruojama. Liekana chromatografuojama sparciosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 0→2 % MeOH/ CH_2Cl_2 . Etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoatas (0,18 g, 90 %) gaunamas baltos amorfinės kietos medžiagos pavidalu: $R_f = 0,09$ (3 % MeOH/ CHCl_3); IR (KBr) 1680, 1549 cm^{-1} ; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,91 (d, 3H, $J = 6,6$), 0,95 (3H, $J = 6,6$), 1,20 (t, 3H, $J = 7,0$), 1,36-1,44 (m, 1H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,18-2,25 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,98-3,18 (m, 4H), 4,09 (kv, 2H, $J = 7,0$), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,43-4,46 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,58 (d, 1H, $J = 15,8$), 6,56 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H, $J = 15,8, 4,8$), 6,91-6,97 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, $J = 5,9$), 7,23 (d, 1H, $J = 5,9$), 7,59 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, $J = 8,8$), 8,92 (d, 1H, $J = 7,4$); analizė ($\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_8\text{F}$) C, H, N.

19 pavyzdys: Junginio B-3 – 2-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala))-E-(α-vinil-γ-butirolaktono) – gavimas



(B-3)

Tarpinio (Boc-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)-E-(α -vinil- γ -butirolaktono) gavimas

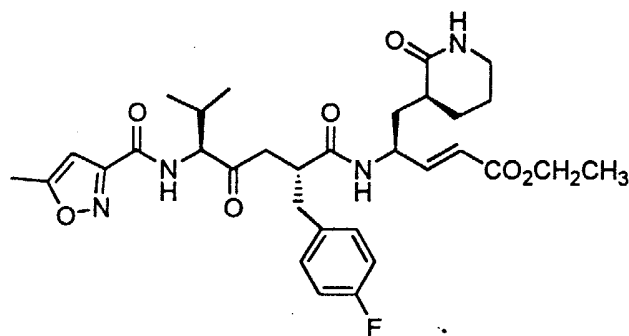
(1S,3'S)-{2-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2'-okso-pirolidin-3'-il)1-hidroksi-metiletil}karbamo rūgšties *treč*-butilo esteris (0,360 g, 0,881 mmol, 1 ekv.) buvo suoksidintas iki atitinkamo aldehido tokiu pačiu būdu kaip ir gaminant etil-3-{Boc-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)-E-propenoatą (6 pavyzdys). Šis aldehidas sumaišomas su 3-(trifenil- λ^5 -fosfaniliden)-dihidrofuran-2-onu (pagamintu tokiu pačiu būdu kaip aprašyta Baldwin et al., *J. Org. Chem.* **1971**, vol. 36, 1441) (0,320 g, 0,924 mmol, 1,05 ekv.) etilenglikolio dimetilo eterio (10 ml) ir DMF (2 ml) mišinyje. Reakcijos mišinys šildomas 100 °C alyvos vonioje 1,5 val., paliekamas atšalti iki 23 °C per naktį, po to praskiedžiamas MTBE (200 ml), plaunamas vandeniu (20 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas Na₂SO₄ ir nugarinamas. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (2,5 % CH₃OH CH₂Cl₂, po to 67 % EtOAc CH₂Cl₂), gaunamas (Boc-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)-E-(α -vinil- γ -butirolaktonas), kuris yra alyva (0,250 g, 60 %): R_f = 0,50 (67 % EtOAc CH₂Cl₂); IR (cm⁻¹) 3307, 1754, 1678; ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,42 (s, 9H), 1,46-1,68 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,44-2,56 (m, 1H), 2,91-3,04 (m, 1H), 3,15-3,27 (m, 3H), 3,80 (s, 6H), 4,34-4,43 (m, 5H), 5,63-5,69 (m, 1H), 6,42-6,47 (m, 2H), 6,48-6,53 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H).

Produkto – 2-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala))-E-(α -vinil- γ -butirolaktono) – gavimas

(Boc-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)-E-(α -vinil- γ -butirolaktonas) paverčiamas į produktą - 2-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala))-E-(α -vinil- γ -butirolaktoną) – analogišku būdu kaip aukščiau aprašytas būdas etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoatui gauti (17 pavyzdys): R_f = 0,28 (5 % MeOH/CH₂Cl₂); IR (cm⁻¹) 3378 pl., 1749, 1678; ¹H BMR (CDCl₃) δ 0,84 (d, 3H, J = 6,8), 0,84 (d, 3H, J = 6,8), 1,03 (d, 3H, J = 6,8), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,75-2,00 (m, 2H), 2,25-2,43 (m, 2H), 2,46-2,59 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,77-2,90 (m, 3H), 3,06-3,26 (m, 2H), 3,29-3,44 (m, 2H), 4,32-4,46 (m, 3H), 4,65-4,71 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 6,14-

6,20 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, $J = 9,0$), 7,60 (d, 1H, $J = 6,2$); analizė ($C_{31}H_{37}N_4O_7F$) C, H, N.

20 pavyzdys: Junginio B-4 – etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-((S)-piper-Ala))-E-propenoato – gavimas

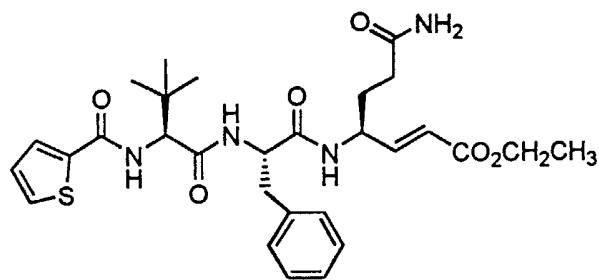


(B-4)

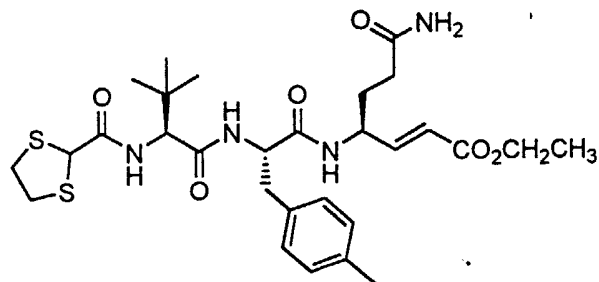
Šis produktas buvo pagamintas taip pat kaip ir aukščiau aprašyti etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-Val-L-(4-F-Phe)-L-((S)-piper-Ala))-E-propenoatas (9 pavyzdys) ir etil-3-((5'-metilizoksazol-3'-karbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-propenoatas (10 pavyzdys): lyd. temp. = 161-162 °C; $R_f = 0,30$ (5 % CH₃OH/CH₂Cl₂); IR (cm⁻¹) 3295, 1713, 1649; ¹H BMR (CDCl₃) δ 0,84 (d, 3H, $J = 6,8$), 1,03 (d, 3H, $J = 6,8$), 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,43-1,55 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 2H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,44-2,58 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,66-2,76 (m, 1H), 2,80-2,93 (m, 2H), 3,12-3,42 (m, 3H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,39-4,49 (m, 1H), 4,65-4,72 (m, 1H), 5,50 (dd, 1H, $J = 15,9, 1,6$), 5,80 (s, 1H), 6,38-6,41 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H, $J = 15,9, 5,3$), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,08-7,28 (m, 4H).

21 – 30 pavyzdžiai

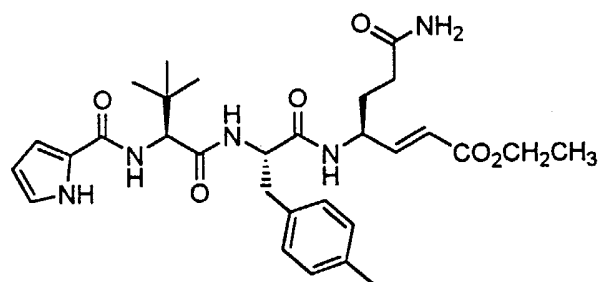
Naudojant sintezės būdus, analogiškus aukščiau aprašytiems I-A formulės junginiams gauti, buvo pagaminti 21 – 30 pavyzdžių junginiai atitinkamai nuo (A-14) iki (A-23):



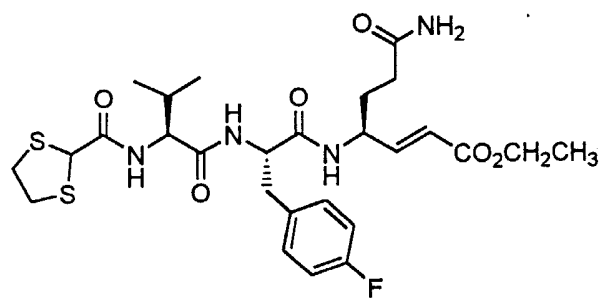
(A-14)



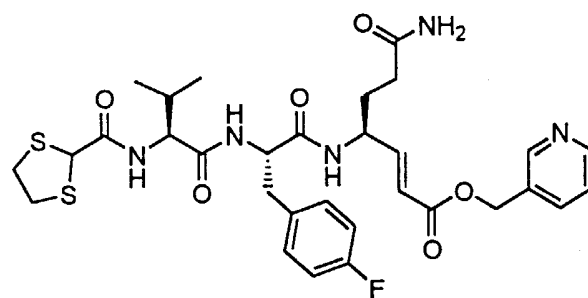
(A-15)



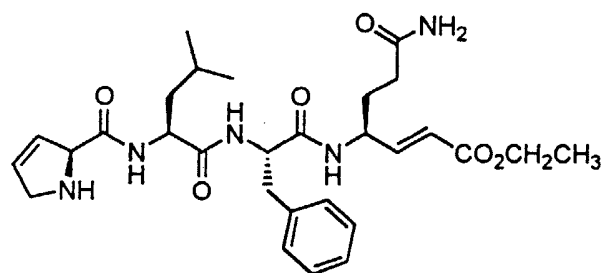
(A-16)



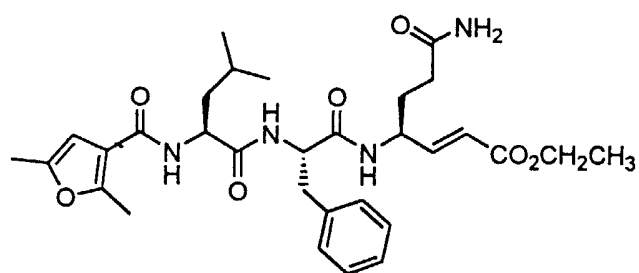
(A-17)



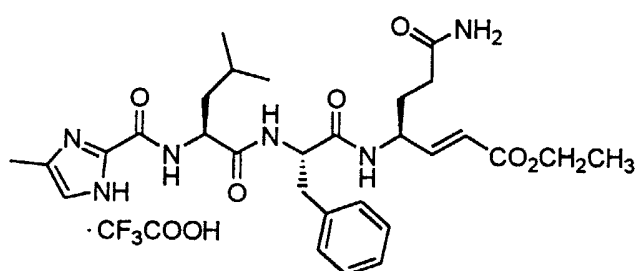
(A-18)



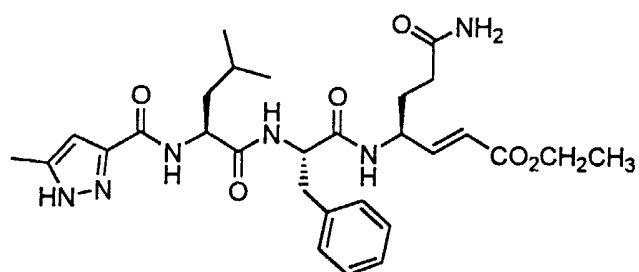
(A-19)



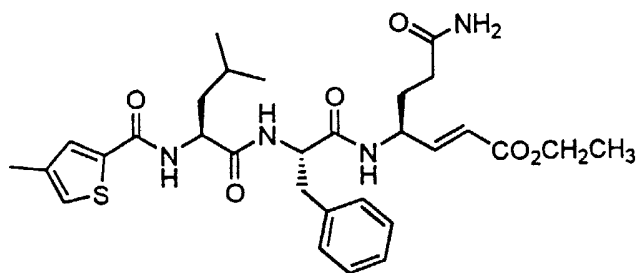
(A-20)



(A-21)

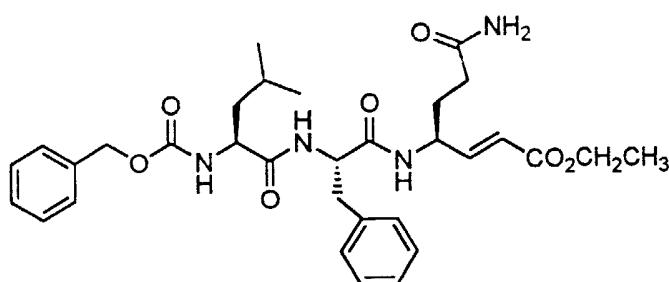


(A-22)



(A-23)

31 pavyzdys: Palyginamojo junginio #2 – etil-3-(Cbz-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoato – gavimas

**Palyginamasis junginys #2**

Tarpinio {Boc-L-(Tr-Gln)}-N(OMe)Me gavimas

[N- α -Boc- γ -tritol-L-glutamino (18,7 g, 36,7 mmol, 1,0 ekv.) ir 4-metilmorfolino (8,08 ml, 73,5 mmol, 2,0 ekv.) tirpalą CH_2Cl_2 (250 ml) 0 °C temperatūroje pridedama izobutichlorformiato (4,77 ml, 36,8 mmol, 1,0 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 20 min., po to pridedama N,O-dimetilhidroksilamino hidrochlorido (3,60 g, 36,7 mmol, 1,0 ekv.). Gautas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 20 min. ir 23 °C temperatūroje 2 val., po to paskirstomas tarp vandens (150 ml) ir CH_2Cl_2 (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir koncentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas 40→20 % heksanai EtOAc), gaunamas {Boc-L-(Tr-Gln)}-N(OMe)Me (16,1 g, 82 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: IR (cm^{-1}) 3411, 3329, 3062, 1701, 1659; ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,42 (s, 9H), 1,63-1,77 (m, 1H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,29-2,43 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,73 (s, pl., 1H), 5,38-5,41 (m, 1H), 7,20-7,31 (m, 15H); analizė ($\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$) C, H, N.

Tarpinio {Boc-L-(Tr-Gln)}-H gavimas

Į {Boc-L-(Tr-Gln)}-N(OMe)Me (16,1 g, 30,3 mmol, 1 ekv.) tirpalą THF – 78 °C temperatūroje pridedama diizobutilaliuminio hidrido (50,5 ml 1,5 M tirpalo toluene, 75,8 mmol, 2,5 ekv.) ir reakcijos mišinys maišomas –78 °C temperatūroje 4 val. Pridedama metanolio (4 ml), o po to 1,0 M HCl (10 ml) ir mišinys sušildomas iki 23 °C. Gauta suspensija praskiedžiama Et₂O (150 ml) ir plaunama 1,0 M HCl (3 x 100 ml), pusiau sočiu NaHCO₃ (100 ml) ir vandeniu (100 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir sukonzentravus gaunamas negrynas {Boc-L-(Tr-Gln)}-H (13,8 g, 97 %), kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. = 114-116 °C; IR (cm⁻¹) 3313, 1697, 1494; ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,65-1,75 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 2,31-2,54 (m, 2H), 4,11 (s, pl., 1H), 5,38-5,40 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,16-7,36 (m, 15H), 9,45 (s, 1H).

Tarpinio etil-3-{Boc-L-(Tr-Gln)}-E-propenoato gavimas

Į trietilfosfonacetato (5,59 g, 22,9 mmol, 1,0 ekv.) tirpalą THF (200 ml) –78 °C temperatūroje pridedama natrio bis(trimetilsilil)amido (22,9 ml 1,0 M tirpalo THF, 22,9 mmol, 1,0 ekv.) ir gautas tirpalas maišomas 20 min. Šioje temperatūroje. Per kanulę pridedama negryninto {Boc-L-(Tr-Gln)}-H (10,8 g, 22,9 mmol, 1 ekv.) THF (50 ml) ir reakcijos mišinys maišomas 2 val. –78 °C temperatūroje, sušildomas iki 0 °C ir palaikomas 10 min. ir paskirstomas tarp 0,5 M HCl (150 ml) ir 1:1 EtOAc ir heksanų mišinio (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄ ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonelių chromatografijos metodu (40 % EtOAc heksanuose), gaunamas etil-3-{Boc-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatas (10,9 g, 88 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: IR (cm⁻¹) 3321, 1710; ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,27 (t, 3H, J = 7,2), 1,42 (s, 9H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,80-1,96 (m, 1H), 2,35 (t, 2H, J = 7,0), 4,18 (kv, 2H, J = 7,2), 4,29 (s, pl., 1H), 4,82-4,84 (m, 1H), 5,88 (dd, 1H, J = 15,7, 1,6), 6,79 (dd, 1H, J = 15,7, 5,3), 6,92 (s, 1H), 7,19-7,34 (m, 15H); analizė (C₃₃H₃₈N₂O₅) C, H, N.

Tarpinio etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)}-E-propenoato gavimas

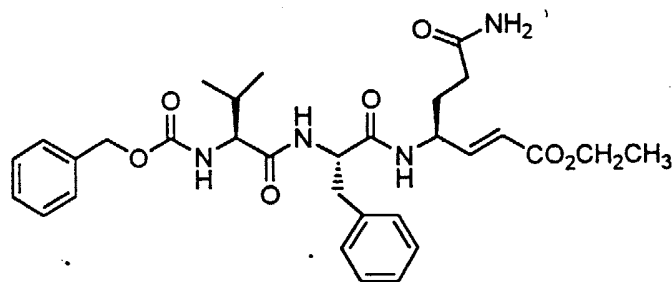
[etil-3-{Boc-L-(Tr-Gln)}-E-propenoato (1,00 g, 1,84 mmol, 1 ekv.) tirpalą 1,4 dioksane (20 ml) 23 °C temperatūroje supilamas HCl tirpalas tame pačiame tirpiklyje (4,0 M, 20 ml). Po 3 val. lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama CH₂Cl₂ (50 ml) ir pridedama iš eilės Cbz-L-Leu-L-Phe-OH (0,759 g, 1,84 mmol, 1,0 ekv.), HOBt (0,373 g, 2,76 mmol, 1,5 ekv.), 4-metilmorfolino (0,809 ml, 7,36 mmol, 4,0 ekv.) ir EDC (0,529 g, 2,76 mmol, 1,5 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje 18 val., po to paskirstomas tarp vandens (150 ml) ir EtOAc (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄ ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (5 % CH₃OH CH₂Cl₂), gaunamas etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatas (1,25 g, 83 %), kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. = 192-194 °C; IR (cm⁻¹) 3295, 1696, 1678, 1655, 1519; ¹H BMR (CDCl₃) δ 0,84 (d, 3H, J = 6,5), 0,86 (d, 3H, J = 6,5), 1,24-1,32 (m, 1H), 1,28 (t, 3H, J = 7,2), 1,43-1,75 (m, 3H), 1,91-2,06 (m, 1H), 2,20-2,38 (m, 1H), 2,93-3,02 (m, 1H), 3,07-3,18 (m, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,17 (kv, 2H, J = 7,2), 4,43-4,55 (m, 2H), 5,69 (d, 1H, J = 15,7), 6,46 (d, 1H, J = 7,5), 6,60 (d, 1H, J = 8,1), 6,69 (dd, 1H, J = 15,7, 5,1), 7,09-7,38 (m, 27H); analizė (C₅₁H₅₆N₄O₇) C, H, N.

Produkto – etil-3-(Cbz-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoato gavimas

[etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)}-E-propenoato (1,25 g, 1,49 mmol, 1 ekv.) ir triizopropilsilano (1,53 ml, 7,47 mmol, 5,0 ekv.) tirpalą CH₂Cl₂ (20 ml) 23 °C temperatūroje pridedama trifluoracto rūgšties (20 ml); susidaro ryškiai geltonas tirpalas. Reakcijos mišinys maišomas 20 min. 23 °C temperatūroje ir per šį laiką jis pasidaro bespalvis. Pridedama anglies tetrachlorido (20 ml) ir lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Liekana trinama su Et₂O (20 ml), gauta kieta medžiaga nufiltruojama su vakuumu, plaunama Et₂O (3 x 50 ml) ir išdžiovinus ore, gaunamas etil-3-(Cbz-L-Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoatas (0,717 g, 81 %): lyd. temp. = 219-221 °C; IR (cm⁻¹) 3300, 1672, 1535; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 0,78 (d, 3H, J = 6,8), 0,82 (d, 3H, J = 6,5), 1,21 (t, 3H, J = 7,0), 1,25-1,37 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,58-1,80 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H, J = 13,2, 8,9), 2,97 (dd, 1H, J = 13,2, 5,8), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,11 (kv, 2H, J = 7,0), 4,33-4,52 (m, 2H), 4,97 (d, 1H, J = 12,3),

5,04 (d, 1H, $J = 12,3$), 5,64 (d, 1H, $J = 15,9$), 6,69 (dd, 1H, $J = 15,9, 5,4$), 6,76 (s, 1H), 7,13-7,37 (m, 11H), 7,43 (d, 1H, $J = 7,8$), 7,99 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,04 (d, 1H, $J = 8,1$); analizė ($C_{32}H_{42}N_4O_7$) C, H, N.

32 pavyzdys: Palyginamojo junginio #3 – etil-3-(Cbz-L-Val-L-Phe-L-Gln)-E-propenoato – gavimas



Palyginamasis junginys #3

Tarpinio etil-3-{Boc-L-Phe-L-(Tr-Gln)}-E-propenoato gavimas

I etil-3-{Boc-L-(Tr-Gln)}-E-propenoato (pagaminto kaip aprašyta 31 pavyzdyje, 3,05 g, 5,62 mmol, 1 ekv.) tirpalą 1,4-dioksane (20 ml) 23 °C temperatūroje supilamas HCl tirpalas tame pačiame tirpiklyje (4,0 M, 10 ml). Po 3 val. lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama CH_2Cl_2 (50 ml) ir pridedama iš eilės Boc-L-Phe-OH (1,49 g, 5,62 mmol, 1,0 ekv.), HOBt (0,911 g, 6,74 mmol, 1,2 ekv.), 4-metilmorfolino (1,85 ml, 16,8 mmol, 3,0 ekv.) ir EDC (1,29 g, 6,73 mmol, 1,2 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje 18 val., po to paskirstomas tarp vandens (150 ml) ir EtOAc (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas 40→50 % EtOAc heksanuose), gaunamas etil-3-{Boc-L-Phe-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatas (2,77 g, 71 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga: IR (cm^{-1}) 3306, 1706, 1661; 1H BMR ($CDCl_3$) δ 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,38 (s, 9H), 1,65-1,76 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 2,25-2,27 (m, 2H), 2,94-3,01 (m, 2H), 4,14-4,26 (m, 3H), 4,48-4,53 (m, 1H), 4,95 (s, pl, 1H), 5,64 (d, 1H, $J = 15,8$), 6,29 (d, 1H, $J = 8,1$), 6,64 (dd, 1H, $J = 15,8, 5,4$), 6,80 (s, pl., 1H), 7,14-7,32 (m, 20 H); analizė ($C_{42}H_{47}N_3O_6$) C, H, N.

Tarpinio etil-3-{Cbz-L-Val-L-Phe-L-(Tr-G/n)}-E-propenoato gavimas

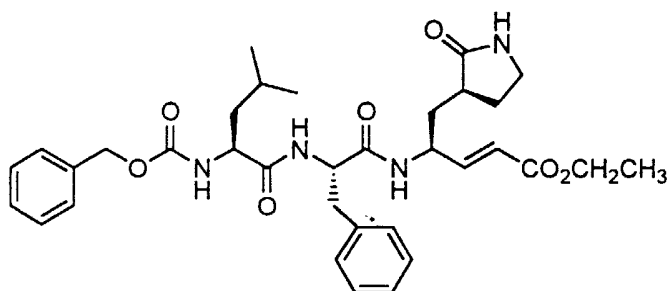
[etil-3-{Boc-L-Phe-L-(Tr-G/n)}-E-propenoato (0,296 g, 0,429 mmol, 1 ekv.) tirpalą 1,4-dioksane (10 ml) 23 °C temperatūroje supilamas HCl tirpalas tame pačiame tirpiklyje (4,0 M, 8 ml). Po 3 val. lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama CH₂Cl₂ (10 ml) ir pridedama iš eilės Cbz-L-Val-OH (0,108 g, 0,430 mmol, 1,0 ekv.), HOBt (0,070 g, 0,518 mmol, 1,2 ekv.), 4-metilmorfolino (0,142 ml, 1,29 mmol, 3,0 ekv.) ir EDC (0,099 g, 0,516 mmol, 1,2 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje 4 val., po to paskirstomas tarp vandens (100 ml) ir EtOAc (2 x 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄ ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (3 % CH₃OH CH₂Cl₂), gaunamas etil-3-{Cbz-L-Val-L-Phe-L-(Tr-G/n)}-E-propenoatas (0,220 g, 62 %), kuris yra balta kietą medžiaga: lyd. temp. = 195-198 °C; IR (cm⁻¹) 3284, 1689, 1646; ¹H BMR (CDCl₃) δ 0,69 (d, 3H, J = 6,9), 0,82 (d, 3H, J = 6,5), 1,28 (t, 3H, J = 7,2), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,22-2,35 (m, 2H), 2,93 (dd, 1H, J = 14,0, 7,6), 3,10 (dd, 1H, J = 14,0, 6,7), 3,81-3,85 (m, 1H), 4,17 (kv, 2H, J = 7,2), 4,48-4,58 (m, 2H), 4,87 (d, 1H, J = 12,0), 5,06 (d, 1H, J = 6,9), 5,67 (d, 1H, J = 15,6), 6,43 (d, 1H, J = 7,5), 6,63-6,72 (m, 2H), 7,10-7,40 (m, 26H); analizė (C₅₀H₅₄N₄O₇) C, H, N.

Produkto – etil-3-(Cbz-L-Val-L-Phe-L-G/n)-E-propenoato gavimas

[etil-3-{Cbz-L-Val-L-Phe-L-(Tr-G/n)}-E-propenoato (0,188 g, 0,229 mmol, 1 ekv.) ir triizopropilsilano (0,300 ml, 1,46 mmol, 6,4 ekv.) tirpalą CH₂Cl₂ (10 ml) 23 °C temperatūroje pridedama trifluoroacto rūgšties (5 ml) susidaro ryškiai geltonas tirpalas. Reakcijos mišinys maišomas 20 min. 23 °C temperatūroje ir per šį laiką jis pasidaro bespalvis. Pridedama anglies tetrachlorido (10 ml) ir lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Liekana trinama su Et₂O (20 ml), gauta kietą medžiaga nufiltruojama su vakuumu, plaunama Et₂O (3 x 50 ml) ir išdžiovinus ore, gaunamas etil-3-(Cbz-L-Val-L-Phe-L-G/n)-E-propenoatas (0,094 g, 71 %): lyd. temp. = 240 °C (skyla); IR (cm⁻¹) 3263, 1686, 1640; ¹H BMR (DMSO-*d*₆) δ 0,73 (d, 6H, J = 6,9), 1,21 (t, 3H, J = 7,2), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 2,03-2,08 (m, 2H), 2,83 (dd, 1H, J = 13,6, 8,6), 2,96 (dd, 1H, J = 13,6, 6,2), 3,79-3,84 (m,

1H), 4,10 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,37-4,49 (m, 1H), 4,51-4,56 (m, 1H), 4,99 (d, 1H, $J = 12,5$), 5,06 (d, 1H, $J = 12,5$), 5,61 (d, 1H, $J = 15,5$), 6,67 (dd, 1H, $J = 15,5$, 5,5), 6,76 (s, 1H), 7,13-7,36 (m, 12H), 8,06 (d, 2H, $J = 8,1$); analizė ($C_{31}H_{40}N_4O_7$) C, H, N.

33 pavyzdys: Junginio (A-24) – etil-3-(Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoato – gavimas



(A-24)

Tarpinio etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoato gavimas

Į etil-3-{Boc-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoato (pagaminto kaip aprašyta 6 pavyzdyje) (0,139 g, 0,292 mmol, 1 ekv.) tirpalą 1,4-dioksane (4 ml) supilamas HCl tirpalas 1,4-dioksane (4,0 M, 4 ml). Pamašius 1,5 val., lakios medžiagos nugarinamos, ir gaunama negryna amino druska, kuri naudojama negryninta.

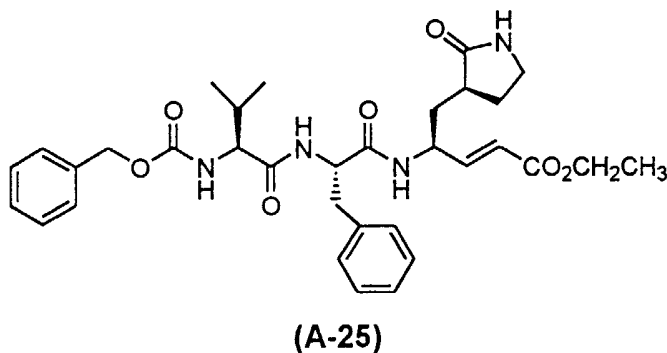
Ši amino druska ištirpinama CH_2Cl_2 (7 ml) ir tada pridedama iš eilės Cbz-L-Leu-L-Phe-OH (0,156 g, 0,378 mmol, 1,3 ekv.), 4-metilmorfolino (0,128 ml, 1,16 mmol, 4 ekv.), HOBt (0,067 g, 0,50 mmol, 1,7 ekv.) ir EDC (0,095 g, 0,50 mmol, 1,7 ekv.). Pamašius 20 val., reakcijos mišinys supilamas į sotų NaCl tirpalą (15 ml) ir ekstrahuojamas 10 % CH_3OH/CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos Na_2SO_4 ir nugarinamos. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (60 % EtOAc heksanuose), gaunamas putų pavidalo etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoatas (0,158 g, 70 %): 1H BMR ($CDCl_3$) δ 0,87-0,92 (m, 6H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,46-1,68 (m, 5H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,97-2,19 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H, $J = 13,7$, 5,6), 3,11-3,24 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,17 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,35-

4,45 (m, 2H), 4,82-4,90 (m, 1H), 5,07 (d, 1H, $J = 12,3$), 5,13 (d, 1H, $J = 12,3$), 5,36 (d, 1H, $J = 7,8$), 5,82 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,2$), 6,42-6,46 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$), 6,88 (d, 1H, $J = 8,7$), 7,09 (d, 1H, $J = 9,0$), 7,13-7,20 (m, 5H), 7,29-7,37 (m, 5H), 8,09 (d, 1H, $J = 6,5$).

Produkto – etil-3-(Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoato – gavimas

Etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoatas (0,156 g, 0,202 mmol, 1 ekv.) ir amonio cerio(IV) nitratas (0,277 g, 0,505 mmol, 2,5 ekv.) sumaišomi THF/vandens 2:1 mišinyje (3 ml) ir maišoma 2 val. Reakcijos mišinys supilamas į sotų NaCl tirpalą (15 ml) ir ekstrahuojamas 10 % CH₃OH/CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos Na₂SO₄ ir nugarinamos. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 2→5 % CH₃OH CH₂Cl₂), gaunamas etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoatas (0,059 g, 47 %), kuris yra nelabai balta kietą medžiaga: ¹H BMR (CDCl₃) δ 0,85-0,92 (m, 6H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,39-1,65 (m, 4H), 1,68-1,93 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,27-2,38 (m, 1H), 3,02-3,13 (m, 2H), 3,24-3,32 (m, 2H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,47-4,58 (m, 1H), 4,81-4,89 (m, 1H), 5,05 (d, 1H, $J = 12,1$), 5,12 (d, 1H, $J = 12,1$), 5,26 (d, 1H, $J = 8,1$), 5,78 (dd, 1H, $J = 15,7, 1,2$), 6,23 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H, $J = 15,7, 5,3$), 7,13-7,25 (m, 6H), 7,30-7,37 (m, 5H), 7,54 (d, 1H, $J = 7,2$).

34 pavyzdys: Junginio (A-25) – etil-3-(Cbz-L-Val-L-Phe-L-((S)-pirol-Ala))-E-propenoato – gavimas



Tarpinio etil-3-{Cbz-L-Val-L-Phe-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoato gavimas

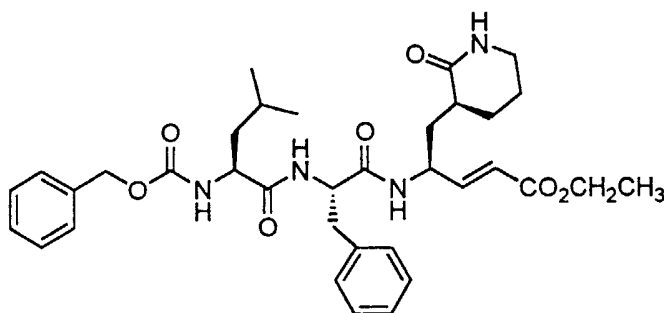
Etil-3-{Boc-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoatas (pagamintas kaip aprašyta 33 pavyzdyje) buvo kopuliuotas su Cbz-L-Val-L-Phe-OH analogišku būdu kaip etil-3-{Boc-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatas buvo paverstas į 31 pavyzdyje aprašytą 3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)}-E-propenoatą ir gautas etil-3-{Cbz-L-Val-L-Phe-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoatas: IR (cm^{-1}) 3288, 1699, 1652; ^1H BMR (CDCl_3) δ 0,87 (d, 3H, $J = 6,8$), 0,95 (d, 3H, $J = 6,5$), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,95-2,20 (m, 3H), 3,01 (dd, 1H, $J = 13,4, 5,6$), 3,09-3,25 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,17 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,24 (d, 1H, $J = 14,2$), 4,33-4,44 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, $J = 14,2$), 4,85-4,94 (m, 1H), 5,08 (d, 1H, $J = 12,1$), 5,14 (d, 1H, $J = 12,1$), 5,39 (d, 1H, $J = 8,1$), 5,80 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,2$), 6,42-6,47 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$), 6,81 (d, 1H, $J = 9,0$), 7,11-7,20 (m, 6H), 7,31-7,39 (m, 5H), 8,11 (d, 1H, $J = 6,2$); analizė ($\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_9$) C, H, N.

Produkto – etil-3-(Cbz-L-Val-L-Phe-L-((S)-pirol-Ala)}-E-propenoato – gavimas

Etil-3-{Cbz-L-Val-L-Phe-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala)}-E-propenoato (0,215 g, 0,284 mmol, 1 ekv.), DDQ (0,071 g, 0,31 mmol, 1,1 ekv.) ir vandens (3 lašai) suspensija CHCl_3 (4 ml) maišoma 1 val. 23 °C temperatūroje ir po to virinama su grįžtamu šaldytuvu 6 val. Atšaldžius per naktį, pridedama daugiau DDQ (0,019 g, 0,084 mmol, 0,3 ekv.), mišinys sušildomas iki 67 °C ir laikomas 1 val., po to nugarinamas. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 2→5 % CH_3OH CH_2Cl_2), gaunama šiek tiek priemaišų turinti medžiaga, kuri ištirpinama CH_2Cl_2 (70 ml) ir plaunama sočiu NaHCO_3 (2 x 30 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (30 ml), po to džiovinama Na_2SO_4 ir nugarinama. Liekana maišoma Et_2O (10 ml) 20 min., kieta medžiaga nufiltruojama ir išdžiovinus vakuume gaunamas etil-3-{Cbz-L-Val-L-Phe-L-((S)-pirol-Ala)}-E-propenoatas (0,060 g, 35 %), kuris yra nelabai balta kieta medžiaga: lyd. temp. = 215-217

°C; IR (cm⁻¹) 3413, 3295, 1696, 1649; ¹H BMR (CDCl₃) δ 0,83 (d, 3H, *J* = 6,5), 0,91 (d, 3H, *J* = 6,8), 1,28 (t, 3H, *J* = 7,2), 1,50-1,59 (m, 1H), 1,70-1,91 (m, 2H), 2,03-2,17 (m, 2H), 2,26-2,38 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H, *J* = 13,5, 6,4), 3,12 (dd, 1H, *J* = 13,5, 6,4), 3,21-3,34 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H, *J* = 8,3, 6,4), 4,17 (kv, 2H, *J* = 7,2), 4,45-4,56 (m, 1H), 4,83-4,92 (m, 1H), 5,07 (d, 1H, *J* = 12,1), 5,13 (d, 1H, *J* = 12,1), 5,29 (d, 1H, *J* = 8,3), 5,77 (dd, 1H, *J* = 15,8, 1,2), 5,94 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H, *J* = 15,8, 5,3), 6,95 (d, 1H, *J* = 9,0), 7,14-7,27 (m, 5H), 7,31-7,38 (m, 5H), 7,57 (d, 1H, *J* = 7,2); analizė (C₃₃H₄₂N₄O₇) C, H, N.

35 pavyzdys: Junginio (A-26) – etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((*S*)-piper-*A/a*)}-E-propenoato – gavimas



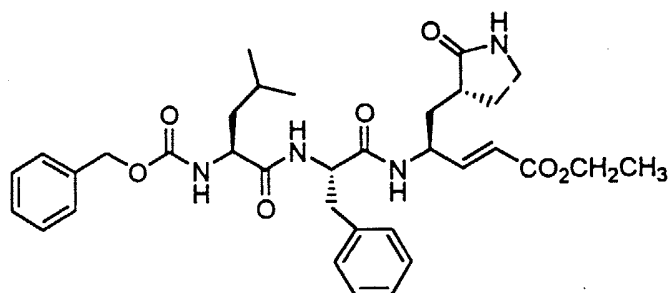
(A-26)

Produkto – etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((*S*)-piper-*A/a*)}-E-propenoato – gavimas

(1*S*,3'*S*)-{2-(1'-(2'',4''-Dimetoksibenzil)-2'-okso-piperidin3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esteris (pagamintas kaip aprašyta 8 pavyzdyje) paverčiamas į produktą - etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((*S*)-piper-*A/a*)}-E-propenoatą – analogišku būdu, kaip aprašytas 34 pavyzdyje (1*S*,3'*S*)-{2-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2'-okso-pirolidin3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esteriu paversti į etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((*S*)-pirol-*A/a*)}-E-propenoatą; IR (cm⁻¹) 3422, 3307, 1713, 1649; ¹H BMR (CDCl₃) δ 0,86-0,92 (m, 6H), 1,28 (t, 3H, *J* = 7,2), 1,38-1,75 (m, 6H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,96-2,11 (m, 2H), 3,07 (d, 2H, *J* = 6,2), 3,20-3,27 (m, 2H), 4,13-4,24 (m, 1H), 4,18 (kv, 2H, *J* = 7,2), 4,41-4,53 (m, 1H), 4,76-4,85 (m, 1H), 5,06 (d, 1H, *J* = 12,1), 5,12 (d, 1H, *J* = 12,1), 5,34 (d, 1H, *J* = 7,8), 5,78 (dd, 1H, *J* = 15,6, 5,4), 6,17 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H, *J* = 15,6, 5,4), 7,00 (d, 1H, *J* = 8,4),

7,13-7,27 (m, 6H), 7,30-7,37 (m, 5H), 7,83 (d, 1H, $J = 6,8$); analizė ($C_{35}H_{46}N_4O_7 \cdot 0,5H_2O$) C, H, N.

36 pavyzdys: Junginio (A-27) – etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((R)-pirol-Ala)}-E-propenoato – gavimas



(A-27)

Tarpinio (4S,4'R)-4-{3'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-il)-3'-oksopropil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esterio gavimas

[(4S)-4-(2'-karboksietil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esterio (4,20 g, 15,3 mmol, 1 ekv.) tirpalą THF (300 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trietilamino (6,43 ml, 46,1 mmol, 3,0 ekv.) ir po to pivaloilo chlorido (1,89 ml, 15,3 mmol, 1,0 ekv.). Šiek tiek drumstas reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 3,5 val., tada pridedama ličio chlorido (0,716 g, 16,9 mmol, 1,1 ekv.) ir po to (R)-(+)-4-benzil-2-oksazolidinono (2,59 g, 14,6 mmol, 0,95 ekv.). Sušildžius iki 23 °C ir pamaišius 19 val., reakcijos mišinys paskirstomas tarp 0,5 M HCl (150 ml) ir EtOAc (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami pusiau sočiu Na_2CO_3 (150 ml), džiovinami $MgSO_4$ ir nufiltruojama veikiant traukos jėgai. Filtratas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje, ir išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (30 % EtOAc heksanuose), gaunamas (4S,4'R)-4-{3'-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-il)-3'-oksopropil}-2,2-dimetil-oksazolidin-3-karboksirūgšties *tret*-butilo esteris (6,15 g, 97 %), kuris yra bespalvė alyva: IR (cm^{-1}) 2978, 1784, 1694; 1H BMR ($CDCl_3$, izomerų mišinys) δ 1,14 (s), 1,58 (s), 1,63 (s), 2,01-2,05 (m), 2,72-3,13 (m), 3,29-3,33 (m), 3,74-3,79 (m), 3,82-4,09 (m), 4,11-4,25 (m), 4,67-4,70 (m), 7,20-7,37 (m); analizė ($C_{23}H_{32}N_2O_6$) C, H, N.

Tarpinio (2'R,4S,4''R)-4-{2'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-karbonil)-pent-4'-enil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tert*-butilo esterio gavimas

(4S,4''R)-4-{3'-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-il}-3'-oksopropil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tert*-butilo esterio (6,15 g, 14,2 mmol, 1 ekv.) tirpalas THF (25 ml) –78 °C temperatūroje supilamas į natrio bis(trimetilsilil)amidą (14,2 ml 1,0 M tirpalo THF, 14,2 mmol, 1,0 ekv.) tame pačiame tirpiklyje (50 ml). Reakcijos mišinys maišomas 15 min. –78 °C temperatūroje, po to pridedama alilo jodido (3,90 ml, 42,6 mmol, 3,0 ekv.). Pamašius dar 2 val. –78 °C temperatūroje, reakcijos mišinys palaikomas –45 °C temperatūroje 2 val., po to paširstomas tarp 2:1 pusiau sotaus NH₄Cl ir 5 % Na₂S₂O₃ (200 ml) mišinio ir 1:1 EtOAc ir heksanų mišinio (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami H₂O (100 ml), džiovinami MgSO₄ ir nufiltruojami veikiant traukos jėgai. Filtratas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje, ir išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (15 % EtOAc heksanuose), gaunamas (2'R,4S,4''R)-4-{2'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-karbonil)-pent-4'-enil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tert*-butilo esteris (3,12 g, 46 %), kuris yra klampi putų pavidalo medžiaga: IR (cm⁻¹) 2978, 1782, 1685; ¹H BMR (CDCl₃, izomerų mišinys) δ 1,42 (s), 1,49 (s), 1,52 (s), 1,62-1,78 (m), 1,80-2,01 (m), 2,23-2,49 (m), 2,51-2,56 (m), 2,76 (dd, *J* = 13,3, 9,7), 3,26 (dd, *J* = 13,3, 3,6), 3,58-3,64 (m), 3,67 (d, *J* = 8,7), 3,90-3,98 (m), 4,02-4,15 (m), 4,16-4,30 (m), 4,75-4,82 (m), 5,06-5,11 (m), 5,74-5,88 (m), 7,22-7,36 (m); analizė (C₂₆H₃₆N₂O₆) C, H, N.

Tarpinio (1S,3'R)-{2'-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2''-okso-pirolidin-3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esterio gavimas

Per (2'R,4S,4''R)-4-{2'-(4''-benzil-2''-okso-oksazolidin-3''-karbonil)-pent-4'-enil}-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksirūgšties *tert*-butilo esterio (3,12 g, 6,60 mmol, 1 ekv.) tirpalą CH₂Cl₂ (200 ml) ir CH₃OH (0,535 ml, 13,2 mmol, 2,0 ekv.) –78 °C temperatūroje burbuliuokais leidžiamas ozonas, kol laikosi mėlyna spalva. Po to reakcijos mišinys valomas argonu, kol jis tampa bespalvis. Pridedama metisulfido (4,85 ml, 66,0 mmol, 10 ekv.) ir mišinys

maišomas -78°C temperatūroje 3,5 val., po to laikomas 0°C temperatūroje dar 1 val. Paskirsčius reakcijos mišinį tarp H_2O (150 ml) ir 1:1 EtOAc ir heksanų mišinio (2 x 150 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 ir nufiltruojami veikiant traukos jėgai. Filtratas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje ir liekana tuoj pat naudojama negryninta.

Ši liekana ištirpinama 2:1 THF ir EtOH (180 ml) mišinyje ir po to 23°C temperatūroje pridedama iš eilės 2,4-dimetoksibenzilamino hidrochlorido (5,38 g, 26,4 mmol, 4,0 ekv.), natrio acetato (2,17 g, 26,4 mmol, 4,0 ekv.) ir natrio cianoborhidrido (0,829 g, 13,2 mmol, 2,0 ekv.). Gauta suspensija maišoma 19 val. 23°C temperatūroje ir po to paskirstoma tarp 0,5 M HCl (150 ml) ir EtOAc (2 x 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami pusiau sočiu NaHCO_3 (100 ml), džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami sumažintame slėgyje. Liekana perleidžiama per trumpą silikagelio kolonėlę (eliuojama 50 % EtOAc heksanuose) ir gaunamas (3'R,4S)-4-{1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2''-okso-pirolidin-3'-ilmetil}-2,2-dimetil-oksazolidin-3-karboksirūgšties *tert*-butilo esteris, turintis (R)-(+)-4-benzil-2-oksazolidinono priemaišų.

Ši medžiaga ištirpinama CH_3OH (80 ml) ir pridedama $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,251 g, 1,32 mmol, 0,20 ekv.). Reakcijos mišinys pašildomas iki 50°C ir išlaikomas šioje temperatūroje 4 val. Atšaldžius iki 23°C , reakcijos mišinys sukonzentruojamas sumažintame slėgyje iki ~20 ml tūrio ir paskirstomas tarp pusiau sotaus NaHCO_3 (150 ml) ir 9:1 CH_2Cl_2 ir CH_3OH mišinio (2 x 150 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami sumažintame slėgyje. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (3 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), gaunamas (1S,3'R)-{2'-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2''-okso-pirolidin-3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esteris (0,92 g, 34 %), kuris yra putų pavidalo medžiaga: IR (cm^{-1}) 3347 (pl), 2937, 1669; ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,62-1,77 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 3,13-3,24 (m, 2H), 3,56-3,77 (m, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,82-4,16 (m, 1H), 4,37 (d, 1H, $J = 14,3$), 4,45 (d, 1H, $J = 14,3$), 5,49 (d, 1H, $J = 7,8$), 6,42-6,45 (m, 2H), 7,08-7,11 (m, 1H); analizė ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Tarpinio etil-3-{Boc-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(R)-pirol-Ala))-E-propenoato gavimas

Tokiu pačiu būdu, kaip ir (1S,3'S)-{2'-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2''-okso-pirolidin-3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esteris buvo paverstas į 33 pavyzdyje aprašytą etil-3-{Boc-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(S)-pirol-Ala))-E-propenoatą, (1S,3'R)-{2'-(1'-(2'',4''-dimetoksibenzil)-2''-okso-pirolidin-3'-il)-1-hidroksimetiletil}-karbamo rūgšties *tert*-butilo esteris buvo paverstas į etil-3-{Boc-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(R)-pirol-Ala))-E-propenoatą: IR (cm⁻¹) 3307, 1713, 1674; ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,28 (t, 3H, J = 7,2), 1,45 (s, 9H), 1,57-1,82 (m, 2H), 2,02-2,19 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 1H), 3,11-3,25 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,19 (kv, 2H, J = 7,2), 4,32-4,50 (m, 3H), 5,97 (dd, 1H, J = 15,7, 1,4), 6,38 (d, 1H, J = 7,8), 6,42-6,47 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H, J = 15,7, 5,1), 7,08-7,13 (m, 1H); analizė (C₂₅H₃₆N₂O₇) C, H, N.

Tarpinio etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(R)-pirol-Ala))-E-propenoato gavimas

Į etil-3-{Boc-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(R)-pirol-Ala))-E-propenoato (0,233 g, 0,489 mmol, 1 ekv.) tirpalą 1,4-dioksane (6 ml) supilamas HCl tirpalas 1,4-dioksane (4,0 M, 6 ml). Pamaišius 1,5 val., lakios medžiagos nugarinamos, ir gaunama negryna amino druska, kuri naudojama negryninta.

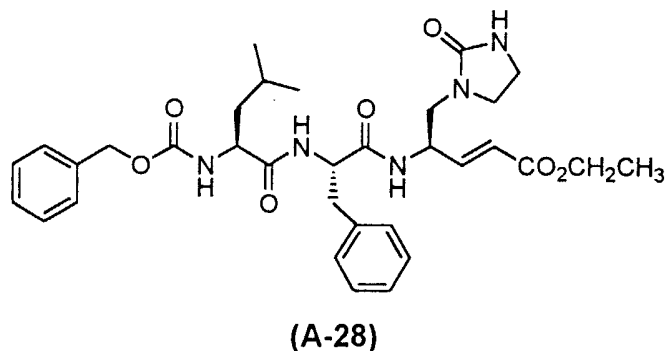
Ši amino druska ištirpinama DMF (4 ml) ir atšaldoma iki 0 °C. Pridedama iš eilės Cbz-L-Leu-L-Phe-OH (0,202 g, 0,490 mmol, 1 ekv.), DIEA (0,255 ml, 1,46 mmol, 3 ekv.) ir HATU (0,186 g, 0,489 mmol, 1 ekv.). Pamaišius 1,5 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas MTBE (100 ml), plaunamas 5 % KHSO₄, sočiu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu (10 ml), džiovinamas MgSO₄ ir nugarinamas. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 60→75 % EtOAc heksanuose), gaunamas etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((N-2,4-dimetoksibenzil)-(R)-pirol-Ala))-E-propenoatas (0,208 g, 55 %), kuris yra balta kieta medžiaga (po nugarinimo iš Et₂O): lyd. temp. = 174-176 °C; IR (cm⁻¹) 3287, 1713, 1649; ¹H BMR (CDCl₃) δ 0,84-0,91 (m, 6H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2), 1,42-1,66 (m, 4H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,33-2,45 (m, 1H), 3,04-3,23 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,15-4,29 (m, 1H), 4,17 (kv, 2H,

$J = 7,2$), 4,31 (d, 1H, $J = 14,5$), 4,40 (d, 1H, $J = 14,5$), 4,67-4,84 (m, 2H), 5,05 (d, 1H, $J = 12,1$), 5,11 (d, 1H, $J = 12,1$), 5,35 (d, 1H, $J = 8,1$), 5,76 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,6$), 6,42-6,46 (m, 2H), 6,74-6,81 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,0$), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 5H), 7,29-7,36 (m, 5H), 8,79 (d, 1H, $J = 5,9$); analizė ($C_{43}H_{54}N_4O_9$) C, H, N.

Produkto – etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((*R*)-pirol-Ala)}-E-propenoato – gavimas

Etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((*N*-2,4-dimetoksibenzil)-(*R*)-pirol-Ala)}-E-propenoatas paverčiamas į produktą - etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((*R*)-pirol-Ala)}-E-propenoatą tokiu pačiu būdu, kaip ir etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((*N*-2,4-dimetoksibenzil)-(*S*)-pirol-Ala)}-E-propenoatas paverčiamas į 34 pavyzdyje aprašytą etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-((*S*)-pirol-Ala)}-E-propenoatą; IR (cm^{-1}) 3290, 1702, 1642; 1H BMR ($CDCl_3$) δ 0,85-0,92 (m, 6H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,35-1,49 (m, 1H), 1,52-1,71 (m, 3H), 1,73-1,94 (m, 2H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,32-2,43 (m, 1H), 3,02-3,18 (m, 2H), 3,19-3,29 (m, 2H), 4,15-4,27 (m, 1H), 4,18 (kv, 2H, $J = 7,2$), 4,65-4,74 (m, 1H), 4,76-4,85 (m, 1H), 5,07 (d, 1H, $J = 12,3$), 5,12 (d, 1H, $J = 12,3$), 5,18-5,25 (m, 1H), 5,76-5,84 (m, 2H), 6,64-6,78 (m, 2H), 7,15-7,40 (m, 10H), 7,91-7,98 (m, 1H); analizė ($C_{34}H_{44}N_4O_7$) C, H, N.

37 pavyzdys: Junginio (A-28) – etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-1-(2-imidazolidon)Ala}-E-propenoato – gavimas



Tarpinio etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-Boc-aminoAla}-E-propenoato gavimas

[Cbz-L-Leu-L-Phe-L-N-Boc-aminoalaninalio (pagaminto pagal Webber et al., *J. Med. Chem.* **1998**, vol.41, 2786 aprašytą metodiką) (1,60 g, 2,73 mmol, 1 ekv.) tirpalą THF (55 ml) pridedama (karbetoksimetilen)-trifenilfosforano (1,20 g, 3,28 mmol, 1,2 ekv.) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir liekaną išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 0→1,5 % CH₃OH/CH₂Cl₂), gaunamas etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-Boc-aminoAla}-E-propenoatas (0,968 g, turintis trifenilfosfino oksido priemaišų). Ši medžiaga naudojama daugiau nebegryninta.

Tarpinio etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(2-Boc-aminoetil)Ala}-E-propenoato gavimas

[etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-Boc-aminoAla}-E-propenoato (0,95 g, 1,46 mmol, 1 ekv.) tirpalą 1,4-dioksane (20 ml) 23 °C temperatūroje įpilama HCl tirpalo tame pačiame tirpiklyje (4,0 M, 10 ml). Reakcijos mišinys maišomas šioje temperatūroje 1,5 val., po to dar pridedama HCl tirpalo 1,4-dioksane (4,0 M, 10 ml). Pamašius per naktį, lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir liekana trinama su Et₂O (20 ml). Gautos kietos medžiagos nufiltruojamos ir plaunamos Et₂O (3 x 10 ml); gaunama negryninta amino druska (0,63 g, 73 %, 1,05 mmol), kuri yra balta kieta medžiaga.

Ši medžiaga ištirpinama CH₃OH (10 ml), pridedama N-Boc-2-aminoetanalio (pagaminto pagal Bischofberger et al., *J. Org. Chem.* **1988**, vol. 53, 3457 aprašytą metodiką) (0,19 g, 1,16 mmol, 1,1 ekv.) ir po to NaBH₃CN (0,069 g, 1,05 mmol, 1,0 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje per naktį, po to lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama EtOAc (25 ml) ir organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (25 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (25 ml), džiovinamas MgSO₄ ir sukonzentruojamas. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (gradientinis eliuavimas, 0→3 % CH₃OH/CH₂Cl₂), gaunamas etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(2-Boc-aminoetil)Ala}-E-propenoatas (0,32 g, 44 %), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga: R_f = 0,20 (5 % CH₃OH/CHCl₃); IR (cm⁻¹) 1712, 1649, 1537, 1252, 1175; ¹H BMR (DMSO-d₃) δ 0,79 (d, 3H, J = 6,6), 0,82 (d, 3H, J = 6,6), 1,21 (t, 3H, J = 7,2), 1,26-1,37 (m, 13H), 1,46-1,54

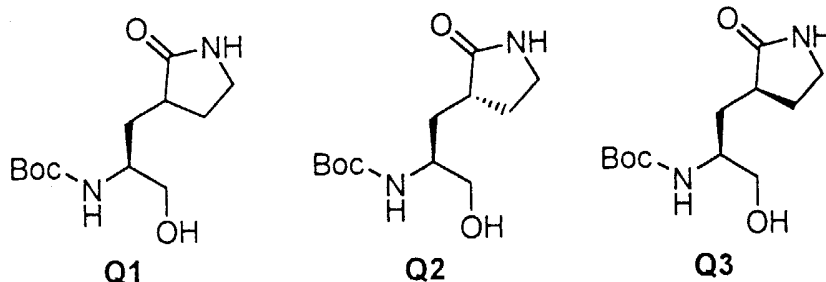
(m, 1H), 2,56-2,60 (m, 2H), 2,82-2,97 (m, 4H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,10 (kv, 2H, $J = 7,0$), 4,42-4,49 (m, 2H), 4,98 (d, 1H, $J = 12,5$), 5,04 (d, 1H, $J = 12,9$), 5,59 (d, 1H, $J = 15,8$), 6,73-6,75 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H, $J = 15,8, 4,8$), 7,20-7,34 (m, 10H), 7,41 (d, 1H, $J = 8,1$), 7,97 (d, 1H, $J = 7,0$), 8,07 (d, 1H, $J = 7,0$); analizė ($C_{37}H_{53}N_5O_8 \cdot 0,50H_2O$) C, H, N.

Produkto – etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-1-(2-imidazolidon)Ala}-E-propenoato – gavimas

[etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(2-Boc-aminoetil)Ala}-E-propenoato (0,29 g, 0,42 mmol, 1 ekv.) tirpalą CH_2Cl_2 (8 ml) pridedama TFA (0,8 ml), ir reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje 2 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, liekana ištirpinama EtOAc (25 ml) ir plaunama sočiu $NaHCO_3$ tirpalu (25 ml), vandeniu (25 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (25 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas $MgSO_4$ ir sukcentravus gaunamas negrynintas diaminas (0,23 g, 92 %, 0,39 mmol), kuris yra gelsvai ruda amorfinė kieta medžiaga.

Ši medžiaga ištirpinama THF (4 ml), pridedama karbonildiimidazolo (0,06 g, 0,36 mmol, 0,92 ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje 3,5 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume ir išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu metodu (gradientinis eliuavimas, 0→2 % CH_3OH/CH_2Cl_2), gaunamas etil-3-{Cbz-L-Leu-L-Phe-L-(2-imidazolidon)Ala}-E-propenoatas (0,12 g, 54 %), kuris yra balta amorfinė kieta medžiaga: lyd. temp. = 161-164 °C; $R_f = 0,21$ (5 % $CH_3/CHCl_3$); IR (cm^{-1}) 1701, 1647, 1535, 1277; 1H BMR ($DMSO-d_3$) δ 0,79 (d, 3H, $J = 6,6$), 0,82 (d, 3H, $J = 6,6$), 1,21 (t, 3H, $J = 7,0$), 1,27-1,35 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 1H), 2,79-2,86 (m, 1H), 2,92-3,05 (m, 3H), 3,14-3,19 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,10 (kv, 2H, $J = 7,0$), 4,47-4,49 (m, 1H), 4,59-4,63 (m, 1H), 4,97-5,02 (m, 2H), 5,72 (d, 1H, $J = 15,8$), 6,37 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H, $J = 15,8, 5,5$), 7,15-7,39 (m, 10H), 7,42 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,00 (d, 1H, $J = 8,1$), 8,18 (d, 1H, $J = 8,1$); analizė ($C_{33}H_{43}N_5O_7$) C, H, N.

38 pavyzdys: Tarpinių junginių Q1, Q2 ir Q3 sintezė



Tarpinio 1-acetil-3-(trifenilfosfanilidin)pirolidin-2-ono gavimas

2,4-Dibrombutiridas (pagamintas pagal Ikuta et al., *J. Med. Chem.*, **1987**, vol.30, 1995 aprašytą metodiką) (46,1 g, 188,2 mmol) THF (1 l) atšaldomas iki 0 °C ir veikiamas ličio bis(trimetilsililamido) (40,9 g, 244,6 mmol) tirpalu THF (200 ml). Tirpalas laikomas 0 °C temperatūroje 2,5 val., po to supilamas į sotų NaCl tirpalą (800 ml), ekstrahuojamas etilacetatu (2 l) ir džiovinamas (MgSO_4). Nugarinus gaunama 25,5 g 3-brompirolidin-2-ono, kuris yra ruda alyva. Ši medžiaga veikama Ac_2O (76 ml) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 5 val. Nugarinus ir po to išgryninus (filtruojama per silikagelį, eliuentas – EtOAc), gaunama 28 g 1-acetil-3-brompirolidin-2-ono, kuris yra tamsi alyva. Priedama THF (272 ml) ir trifenilfosfino (42,8 g, 163,3 mmol), ir gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 8 val. Atšaldžius iki 23 °C, susidaro 1-acetil-3-(trifenilfosfanil)-pirolidin-2-ono bromido nuosėdos, kurios nufiltruojamos (27,1 g). Sukoncentravus pokristalizacinį tirpalą, po to atšaldžius iki 0 °C, gaunama dar 6,6 g. Abi medžiagos frakcijos CH_2Cl_2 (1 l) plaunamos 1N NaOH (100 ml), o po to sočiu NaCl tirpalu (2 x 100 ml). Nugarinus organinį sluoksnį, gaunama 26,9 g (37 %, bendras kiekis) 1-acetil-3-(trifenilfosfanilidin)pirolidin-2-ono, kuris yra gelsvai ruda alyva. ^1H BMR (CDCl_3) δ 7,76-7,32 (15H, m), 3,90-3,85 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,56-2,30 (2H, m).

Tarpinio 2-t-butoksikarbonil-3-(t-butildimetilsilanoksi)propiono rūgšties metilo esterio gavimas

Boc-D-serino metilo esteris (20,0 g, 91,2 mmol) DMF (300 ml) veikiamas imidazolu (18,6 g, 273,7 mmol), o po to TBSCl (13,0 g, 86,7 mmol). Tirpalas laikomas kambario temperatūroje 8 val., po to plaunamas sočiu vandeniniu amonio chloridu (300 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (800 ml).

Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu (300 ml), po to džiovinamas (MgSO_4) ir gaunama 30,2 g (100 %) 2-t-butoksikarbonil-3-(t-butildimetilsilanoksi)propiono rūgšties metilo esterio, kuris yra bespalvė alyva. ^1H BMR (CDCl_3) δ 5,32 (1H, d, $J = 8,3$), 4,33 (1H, dt, $J = 10,1, 2,6$), 3,80 (1H, dd, $J = 9,8, 3,1$), 3,72 (3H, s), 1,43 (9H, s), 0,85 (9H, s), 0,0 (6H, s).

Tarpinio {1-(1-acetil-2-oksopirolidin-3-ilidenmetil)-2-(t-butildimetilsilanoksi)-etil}-karbamo rūgšties t-butilo esterio gavimas

2-t-Butoksikarbonil-3-(t-butildimetilsilanoksi)propiono rūgšties metilo esteris (12,7 g, 38,0 mmol) toluene (190 ml) atšaldomas iki -78°C ir veikiamas diizobutilaliuminio hidrido (15,6 ml, 87,4 mmol) tirpalu toluene (175 ml). Vidinė temperatūra laikoma žemiau -70°C . Tirpalas palaikomas -78°C temperatūroje dar 90 min., ir po to pridedama metanolio (7,7 ml, 190 mmol). Pridedama 1-acetil-3-(trifenilfosfanilidin)pirolidin-2-ono (11,1 g, 28,6 mmol) CH_2Cl_2 (50 ml) -78°C temperatūroje, gautam tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir laikoma 30 min. Pridedama natrio kalio tartrato (150 g) tirpalo vandenyje (600 ml) ir intensyviai maišoma 30 min. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (4 x 250 ml), džiovinamas (MgSO_4) ir nugarinamas. Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, gaunama 7,04 g (60 %) {1-(1-acetil-2-oksopirolidin-3-ilidenmetil)-2-(t-butildimetilsilanoksi)-etil}-karbamo rūgšties t-butilo esterio, kuris yra bespalvė alyva. ^1H BMR (CDCl_3) δ 6,59 (1H, dt, $J = 8,7, 2,9$), 4,98 (1H, d, $J = 8,7, 2,9$), 4,98 (1H, d, $J = 6,8$), 4,37-4,25 (1H, m), 3,77 (2H, t, $J = 7,3$), 3,70-3,58 (2H, m), 2,90-2,80 (1H, m), 2,75-2,60 (1H, m), 5,53 (3H, s), 1,41 (9H, s), 0,87 (9H, s), 0,04 (6H, s).

Tarpinio {2-hidroksi-1-(2-oksopirolidin-3-ilidenmetil)etil}-karbamo rūgšties t-butilo esterio gavimas

{1-(1-Acetil-2-oksopirolidin-3-ilidenmetil)-2-(t-butildimetilsilanoksi)-etil}-karbamo rūgšties t-butilo esteris (9,18 g, 22,2 mmol) THF (150 ml) 0°C temperatūroje veikiamas TBAF (22,2 ml 1M tirpalo THF, 22,2 mmol) ir laikomas 1 val. Pridedama sotaus vandeninio amonio chlorido tirpalo ir maišoma 10 min., po to tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 200 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO_4), o po to nugarinamas. Išgryninus

chromatografuojant per silikagelį, gaunama 4,82 g (73 %) bespalvės alyvos. Ši medžiaga ištirpinama metnolyje (160 ml), veikiama kalio karbonatu (223 mg, 1,62 mmol) ir laikoma kambario temperatūroje 1 val. Po to šis mišinys veikiamas kieta citrinų rūgštimi (311 mg, 1,62 mmol) ir pridedama etilacetato (800 ml). Tirpalas nufiltruojamas per silikagelį. Nugarinus gaunama 4,30 g (73 %, bendras kiekis) {2-hidroksi-1-(2-oksopirolidin-3-ilidenmetil)etil}-karbamo rūgšties t-butilo esterio, kuris yra bespalvė alyva. ^1H BMR (CDCl_3) δ 7,03 (1H, pl. s), 6,35 (1H, dt, $J = 8,6, 2,6$), 5,37 (1H, d, $J = 6,5$), 4,40-4,20 (1H, m), 3,66 (pl.s, 3H), 3,4 (2H, t, $J = 6,7$), 3,10-2,80 (1H, m), 2,80-2,70 (1H, m), 1,41 (9H, s).

Tarpinio {2-hidroksi-1-(2-oksopirolidin-3-ilmetil)etil}-karbamo rūgšties t-butilo esterio (diastereomerų mišinio) (Q1) gavimas

{2-Hidroksi-1-(2-oksopirolidin-3-ilidenmetil)etil}-karbamo rūgšties t-butilo esteris (4,30 g, 16,8 mmol) etilacetate (168 ml) veikiamas 5 % paladžiu ant anglies (1,78 g) ir hidrinamas atmosferos slėgyje 1 val. Šis mišinys nufiltruojamas ir nugarinus gaunama 3,92 g (91 %) {2-hidroksi-1-(2-oksopirolidin-3-ilmetil)etil}-karbamo rūgšties t-butilo esterio, kuris yra bespalvė alyva (1,5:1 diastereomerų mišinys): ^1H BMR (CDCl_3) δ 6,99 (1H, s), 5,49 (1H, d, $J = 8,4$), 3,70-3,50 (3H, m), 3,38-3,20 (2H, m), 2,60-2,20 (2H, m), 2,00-1,70 (2H, m), 1,65-1,45 (1H, m), 1,37 (9H, s).

Tarpinio {2-hidroksi-1-(*R*-2-oksi-pirolidin-3-ilmetil)etil}-karbamo rūgšties t-butilo esterio (Q2) gavimas

{2-Hidroksi-1-(2-oksopirolidin-3-ilidenmetil)etil}-karbamo rūgšties t-butilo esteris (98 mg, 0,39 mmol) metanolyje (5 ml) veikiamas (*R*)-BINAP-RuCl (19 mg, 0,02 mmol), o po to įdedamas į vandenilio atmosferą (8274 kPa) 50 °C temperatūroje 48 val. Tirpalas nugarinamas, po to nufiltruojamas per silikagelį (eliuentas - 10 % MeOH-EtOAc). Nugarinus gaunama 75 mg (75 %) {2-hidroksi-1-(*R*-2-oksopirolidin-3-ilmetil)etil}-karbamo rūgšties t-butilo esterio, kuris yra bespalvė alyva (9:1 diastereomerų mišinys): ^1H BMR (CDCl_3) δ 6,32 (1H, pl.s), 5,40 (1H, d, $J = 7,5$), 3,82 (1H, pl.s), 3,71-3,63 (2H, m), 3,34-3,31 (2H, m), 2,45-2,30 (2H, m), 2,09-1,86 (2H, m), 1,70-1,63 (1H, m), 1,42 (9H, s).

Tarpinio {2-hidroksi-1-(S-2-oksi-pirolidin-3-ilmetil)etil}-karbamo rūgšties t-butilo esterio (Q3) gavimas

{2-Hidroksi-1-(2-oksi-pirolidin-3-ilidenmetil)etil}-karbamo rūgšties t-butilo esteris (0,1 g, 0,39 mmol) metanolyje (5 ml) veikiamas (S)-BINAP-RuCl (19 mg, 0,02 mmol), o po to įdedamas į vandenilio atmosferą (8274 kPa) 50 °C temperatūroje 48 val. Tirpalas nugarinamas, po to nufiltruojamas per silikagelį (eliuentas - 10 % MeOH-EtOAc). Nugarinus gaunama 74 mg (74 %) {2-hidroksi-1-(S-2-oksi-pirolidin-3-ilmetil)etil}-karbamo rūgšties t-butilo esterio, kuris yra bespalvė alyva (9:1 diastereomerų mišinys): ¹H BMR (CDCl₃) δ 6,66 (1H, pl.s), 5,51 (1H, d, J = 8,2), 3,72-3,57 (3H, m), 3,34-3,31 (2H, m), 2,52-2,33 (2H, m), 2,20-1,86 (1H, m), 1,86-1,70 (1H, m), 1,62-1,50 (1H, m), 1,40 (9H, s).

Toliau aprašomi biocheminių ir biologinių bandymų, atliktų su įvairiais šio išradimo junginiais, rezultatai

BIOCHEMINIS IR BIOLOGINIS JUNGINIŲ ĮVERTINIMAS

Rinovirusinės 3C proteazės inhibavimas

Buvo pagaminti įvairių junginių pradiniai tirpalai (50 mM, DMS) ir įvairaus praskiedimo tirpalai tame pačiame tirpiklyje. Iš serotipų 14, 16 ir 2 buvo pagamintos rekombinantinės rinovirusinės 3C proteazės (žr. Birch et al., "Purification of recombinant human rhinovirus 14 3C protease expressed in *Escherichia coli*", *Protein Expr. Pur.* **1995**, 6(5), 609-618) pagal tokias standartines chromatografijos metodikas: (1) jonų mainų chromatografiją, naudojant Q Sepharose Fast Flow iš Pharmacia; (2) giminingumo chromatografiją, naudojant Affi-Gel Blue iš Biorad; ir (3) chromatografiją pagal dydį, naudojant Sephadex G-100 iš Pharmacia. Kiekviename testo mėginyje buvo 2 % DMSO, 50 mM tris pH 7,6, 1 mM EDTA ir nurodytos koncentracijos tiriamojo junginio, maždaug 1 μM substrato ir 50-100 nM proteazės. Iš reakcijos, kuri inicijuojama pridedant fermento, o ne substrato, buvo

gaunamos $k_{\text{steb.}}/I$ reikšmės. RVP aktyvumas buvo išmatuotas fluorescencijos energijos perdavimo testu. Substratas buvo (N-galinis) DABCYL-(Gly-Arg-Ala-Val-Phe-Gln-Gly-Pro-Val-Gly)-EDANS. Nesuskaldytame substrate EDANS fluorescenciją slopino gretima DABCYL liekana. Kai peptidas suskaldomas, slopinimas išnyksta, ir aktyvumas išmatuojamas iš padidėjusio fluorescencijos signalo. Duomenys buvo analizuojami, naudojant netiesinio aproksimavimo programas (Enzfit) ir yra pateikiami toliau duodamose 1 ir 2 lentelėse. 1 lentelėje visi duomenys yra gauti su HRV serotipo-14 (gauto iš infekcinio cDNR klonu, sukonstruoto Dr. Robert Rueckert, Institute for Molecular Virology, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin) rinovirusine 3C proteaze. 2 lentelėje parodytas junginių proteazinio inhibavimo aktyvumas prieš proteazę iš kelių serotipų, kitokio nei RVP serotipas-14, rinovirusų. Kolonėlės, pažymėtos $k_{\text{steb.}}/I$, duomenys buvo išmatuoti iš kreivių progresijos, gautos iniciavimo fermentu eksperimentuose.

Priešrinovirusinis H1-HeLa ląstelių kultūros testas

Šiame ląstelių apsaugojimo teste junginio geba apsaugoti ląsteles nuo HRV infekcijos buvo matuojama, panaudojant XTT dažo redukcijos metodą, kuris yra aprašytas Weislow et al., *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, vol. 81, 577-586.

H1-HeLa ląstelės buvo infekuotos HRV-14, imant 0,13 infekcijos gausą (m.o.i.) (virusinės dalelės/ląstelei), arba atliekant fiktyvią infekciją tik terpe. Infekuotos arba fiktyviai infekuotos ląstelės buvo vėl suspenduotos, imant 8×10^5 ląstelių/ml, ir inkubuotos su įvairiomis tiriamojo junginio koncentracijomis. Po dviejų dienų į testavimo plokšteles pridedama XTT/PMS ir atsiradusio formazino kiekis nustatomas spektrofotometriškai, esant 450/650 nm bangos ilgiams. EC_{50} reikšmė buvo apskaičiuojama kaip junginio koncentracija, kuri padidino formazino atsiradimo kiekį junginio paveiktose virusu infekuotose ląstelėse 50 %, lyginant su kiekiu formazino, kuris atsirado junginio nepaveiktose fiktyviai infekuotose ląstelėse. 50 % citotoksinė dozė (CC_{50}) buvo apskaičiuota kaip junginio koncentracija, kuri sumažino formazino atsiradimo kiekį junginio paveiktose virusu infekuotose ląstelėse 50 %, lyginant su kiekiu formazino, kuris atsirado junginio nepaveiktose fiktyviai

infekuotose ląstelėse. Terapinis indeksas (TI) buvo apskaičiuotas padalinant CC_{50} reikšmę iš EC_{50} reikšmės.

Visi panaudoti žmogaus rinovirusų (HRV) kamienai buvo gauti iš Amerikos tipinių kultūrų kolekcijos (ATCC), išskyrus HRV serotipą-14 (pagaminto iš infekuoto cDNR klonu, sukonstruoto Dr. Robert Rueckert, Institute for Molecular Virology, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin). HRV pradiniai kiekiai buvo dauginami ir virusiniai testai buvo atliekami H1-HeLa ląstelėse (ATCC). Ląstelės buvo auginamos minimalioje pagrindinėje terpėje su 10 % fetalinio veršiuko serumo, gaunamo iš Life Technologies (Gaithersburg, MD).

Junginiai buvo tiriami, lyginant su kontroliniais junginiais WIN 51711, Win 52084 ir WIN 54954 (gautais iš Sterling-Winthrop Pharmaceuticals), pirodaviru (gautu iš Janssen Pharmaceuticals) ir plekonarilu (pagamintu pagal Diana et al., *J. Med. Chem.* **1995**, vol. 38, 1355 aprašytą metodą). Tiriamųjų junginių priešvirusiniai duomenys yra parodyti 1 ir 3 lentelėse, kuriose visi duomenys yra gauti su HRV serotipu-14, jeigu skliausteliuose nenurodyta kitaip. Pažymėjimas "NN" reiškia, kad šiam junginiui reikšmė nebuvo nustatyta.

1 lentelė. Aktyvumas prieš HRV serotipą-14		
Junginys	Proteazės inhibavi-mas $k_{\text{stab}}/[I]$ ($\text{M}^{-1}\text{sek}^{-1}$)	Ląstelių apsauga EC_{50} (μM)
31 pavyzdys (palyginamasis junginys #2)	25000	0,610
35 pavyzdys (A-26)	239000	0,030
33 pavyzdys (A-24)	257000	0,100
36 pavyzdys (A-27)	18000	1,600
32 pavyzdys (palyginamasis junginys #3)	62500	0,380
34 pavyzdys (A-25)	500000	0,030
5 pavyzdys (A-4)	270000	0,100
8 pavyzdys (A-7)	980000	0,004
7 pavyzdys (A-6)	248000	0,420
9 pavyzdys (A-8)	900000	NN
6 pavyzdys (A-5)	1500000	0,005
12 pavyzdys (C-1)	68400	0,100
18 pavyzdys (C-2)	270000	0,002
10 pavyzdys (B-1)	240000	0,100
20 pavyzdys (B-4)	500000	<0,030
17 pavyzdys (B-2)	1090000	0,005
1 pavyzdys (palyginamasis junginys #1)	573	>320000
2 pavyzdys (A-1)	260000	0,250
3 pavyzdys (A-2)	46900	1,600
4 pavyzdys (A-3)	310000	0,050
11 pavyzdys (A-10)	108000	0,14
13 pavyzdys (A-11)	108000	0,03
14 pavyzdys (A-9)	66000	1,80
15 pavyzdys (A-12)	59300	0,40
16 pavyzdys (A-13)	95800	0,20
19 pavyzdys (B-3)	465000	0,18
21 pavyzdys (A-14)	54500	0,48
22 pavyzdys (A-15)	237100	0,22
23 pavyzdys (A-16)	172800	0,45
24 pavyzdys (A-17)	167000	0,06
25 pavyzdys (A-18)	292000	1,50
26 pavyzdys (A-19)	27750	25,10
27 pavyzdys (A-20)	1020	12,60
28 pavyzdys (A-21)	17800	2,50
29 pavyzdys (A-22)	2400	NN
30 pavyzdys (A-23)	26000	NN

2 lentelė. Aktyvumas prieš kitus HRV serotipus		
Junginys	Rinoviruso serotipas	k_{stab}/l ($M^{-1}sek^{-1}$)
Palyginamasis junginys #2	(16)	6500
"	(89)	3400
"	(2)	2000
Palyginamasis junginys #3	(2)	8000
"	(16)	16900
(A-24)	(2)	31000

3 lentelė. Priešrinovirusinis aktyvumas				
Numeris	HRV	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	TI
Palyginamasis junginys #1		>320000	>320	
(A-1)		0,250	>100	>400
"	(2)	0,410	NN	>243
"	(1A)	1000	NN	>100
"	(89)	0,220	NN	>450
(A-2)		1600	>100	>63
(A-3)		0,050	>10	>200
(A-4)		0,100	>100	>1000
(A-5)		0,005	>10	>2000
"	(2)	0,010	NN	>1000
"	(16)	0,020	NN	>500
"	(39)	0,020	NN	>500
"	(89)	0,020	NN	>500
"	(10)	0,050	NN	>200
"	(1A)	0,030	NN	>333
"	(3)	0,050	NN	>200
"	(9)	0,040	NN	>250
"	(12)	0,060	NN	>166
"	(13)	0,020	NN	>500
"	(17)	0,020	NN	>500
"	(25)	0,180	NN	>55
"	(30)	0,060	NN	>166
"	(38)	0,130	NN	>76
"	(87)	0,210	NN	>47
(A-6)		0,420	>100	>237
(A-7)		0,004	>10	>2500
"	(2)	0,020	NN	>500
"	(16)	0,040	NN	>250
"	(39)	0,020	NN	>500

3 lentelė. Priešrinovirusinis aktyvumas				
Numeris	HRV	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
"	(89)	0,020	NN	>500
"	(10)	0,060	NN	>166
"	(1A)	0,030	NN	>333
"	(3)	0,020	NN	>500
"	(9)	0,040	NN	>250
"	(12)	0,070	NN	>143
"	(13)	0,030	NN	>333
"	(17)	0,020	NN	>500
"	(25)	0,200	NN	>50
"	(30)	0,090	NN	>111
"	(38)	0,170	NN	>58
"	(87)	0,590	NN	>16
(A-8)		NN	NN	NN
(B-1)		0,100	>100	>1000
"	(1A)	0,300	NN	>333
"	(10)	0,400	NN	>250
(A-10)		0,140	>100	>714
(C-1)		0,100	>10	>100
(A-11)		0,030	50	1667
(A-9)		1,800	>100	>55
(A-12)		0,400	>100	>250
(A-13)		0,200	>10	>50
(B-2)		0,005	>100	>20000
"	(2)	0,020	NN	>5000
"	(16)	0,010	NN	>10000
"	(39)	0,050	NN	>2000
"	(89)	0,009	NN	>11111
"	(10)	0,020	NN	>5000
"	(1A)	0,020	NN	>5000
"	(3)	0,020	NN	>5000
"	(9)	0,006	NN	>16666
"	(12)	0,050	NN	>2000
"	(13)	0,010	NN	>10000
"	(17)	0,010	NN	>10000
"	(25)	0,030	NN	>3333
"	(30)	0,040	NN	>2500
"	(38)	0,070	NN	>1428
"	(87)	0,060	NN	>1666
(C-2)		0,002	>10	>5000
"	(2)	0,004	NN	>2500
"	(16)	0,010	NN	>1000

3 lentelė. Priešrinovirusinis aktyvumas				
Numeris	HRV	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
"	(39)	0,010	NN	>1000
"	(89)	0,004	NN	>2500
"	(10)	0,020	NN	>500
"	(1A)	0,010	NN	>1000
"	(3)	0,020	NN	>500
"	(9)	0,010	NN	>1000
"	(12)	0,040	NN	>250
"	(13)	0,007	NN	>1428
"	(17)	0,007	NN	>1428
"	(25)	0,070	NN	>142
"	(30)	0,030	NN	>333
"	(38)	0,050	NN	>200
"	(87)	0,020	NN	>500
(B-3)		0,180	>100	>543
(B-4)		<0,030	>100	>3333
(A-14)		0,480	>100	>208
(A-15)		0,220	>100	>454
"	(1A)	7,100	NN	>14
"	(10)	2,700	NN	>37
(A-16)		0,45	>100	>222
"	(1A)	4,80	NN	>21
"	(10)	4,50	NN	>22
(A-17)		0,06	>100	>1786
"	(1A)	1,80	NN	>56
"	(10)	3,30	NN	>30
(A-18)		1,50	>100	>67
(A-19)		25,10	>100	>4
(A-20)		12,60	>100	>8
(A-21)		2,50	>100	>40
(A-22)		NN	NN	NN
(A-23)		NN	NN	NN
Palyginamasis junginys #2		0,61	>320	>524
"	(16)	2,30	>320	>139
"	(89)	6,30	>320	>50
"	(10)	0,60	>320	>533
Palyginamasis junginys #3		0,38	>320	>842
(A-24)		0,10	>100	>1000
(A-25)		0,03	>100	>3333

3 lentelė. Priešrinovirusinis aktyvumas				
Numeris	HRV	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
(A-26)		0,03	>100	>3333
(A-27)		1,60	>100	>62
WIN 51711		0,78	>60	>77
WIN 52084		0,07	>10	>143
WIN 54954		2,13	>63	>30
Pirodaviras		0,03	>10	>300
Plekonarilas		0,01	>10	>1000

Testas prieš Koksaki virusą bandyme su ląstelių kultūromis

A-21 (CAV-21) ir B-3 (CVB-3) tipų Koksaki virusai buvo gauti iš Amerikos tipinių kultūrų kolekcijos (ATCC, Rockville, MD). Virusų pradiniai kiekiai buvo dauginami ir priešvirusiniai testai buvo atliekami H1-HeLa ląstelėse (ATCC). Ląstelės buvo auginamos minimalioje pagrindinėje terpėje su 10 % fetalinio veršiuko serumo (Life Technologies, Gaithersburg, MD).

Junginių geba apsaugoti ląsteles arba nuo CAV-21, arba nuo CVB-3 infekcijos buvo matuojama, panaudojant XTT dažo redukcijos metodą. Šis metodas yra aprašytas Weislow et al., *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, vol. 81, 577-586. H1-HeLa ląstelės buvo infekuotos CAV-21 arba CVB-3, imant atitinkamai 0,025 arba 0,075 infekcijos gausą (m.o.i), arba atliekant fiktyvią infekciją tik terpe. H1-HeLa ląstelėmis buvo padengtos plokštelės, imant 4×10^4 ląstelių/duobutei, ir inkubuotos su atitinkamomis tiriamojo junginio koncentracijomis. Po vienos (CVB-3) arba po dviejų dienų (CAV-21) į testavimo plokšteles pridedama XTT/PMS ir atsiradusio formazino kiekis nustatomas spektrofotometriškai, esant 450/650 nm bangos ilgiams. EC₅₀ reikšmė buvo apskaičiuojama kaip junginio koncentracija, kuri padidino atsiradusio formazino kiekį junginio paveiktose, virusu infekuotose ląstelėse 50 %, lyginant su kiekiu formazino, kuris atsirado junginio nepaveiktose, fiktyviai infekuotose ląstelėse. 50 % citotoksinė dozė (CC₅₀) buvo apskaičiuota kaip junginio koncentracija, kuri sumažino atsiradusio formazino kiekį junginio paveiktose virusu infekuotose ląstelėse 50 %, lyginant su kiekiu formazino,

kuris atsirado junginio nepaveiktose fiktyviai infekuotose ląstelėse. Terapinis indeksas (TI) buvo apskaičiuotas padalinant CC_{50} reikšmę iš EC_{50} reikšmės.

Junginiai buvo tiriami, lyginant su kontroliniais junginiais WIN 54954 (gautas iš Sterling-Winthrop Pharmaceuticals), pirodaviru (gautu iš Janssen Pharmaceuticals) ir plekonarilu (pagamintu pagal Diana et al., *J. Med. Chem.* **1995**, vol. 38, 1355 aprašytą metodą). Tiriamųjų junginių priešvirusiniai duomenys prieš CAV-21 ir CVB-3 yra parodyti 4 lentelėje.

4 lentelė. Prieškoksakivirusinis aktyvumas				
Junginys	Kamienas	EC_{50} (μ M)	CC_{50} (μ M)	TI
(A-5)	CAV-21	0,23	>10	>43
"	CVB-3	1,00	NN	>10
(B-2)	CAV-21	0,16	>100	>625
"	CVB-3	0,18	NN	>555
WIN 54954	CAV-21	>100,00	>100	NN
"	CVB-3	>100,00	NN	NN
Pirodavirus	CAV-21	>100,00	>100	NN
"	CVB-3	>100,00	NN	NN
Plekonarilas	CAV-21	0,09	>10	>107
"	CVB-3	>10,00	NN	NN

Priešechovirusinis ir priešenterovirusinis testas bandyme su ląstelių kultūromis

Echovirusas 11 tipo (EV 11) ir enterovirusas 70 tipo (EV 70) buvo gauti iš Amerikos tipinių kultūrų kolekcijos (ATCC, Rockville, MD). Virusų pradiniai kiekiai buvo dauginami ir priešvirusiniai testai buvo atliekami MRC-5 ląstelėse (ATCC). Ląstelės buvo auginamos minimalioje pagrindinėje terpėje su 10 % fetalinio veršiuko serumo (Life Technologies, Gaithersburg, MD).

Junginių geba apsaugoti ląsteles arba nuo EV 11, arba nuo EV 70 infekcijos buvo matuojama, panaudojant XTT dažo redukcijos metodą (Weislow et al., *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, vol. 81, 577-586). MRC-5 ląstelės buvo infekuotos EV 11 arba EV 70, imant atitinkamai 0,003 arba 0,004 m.o.i., arba atliekant fiktyvią infekciją tik terpe. Infekuotos ir neinfekuotos ląstelės buvo sudedamos į plokštelių duobutes, imant 1×10^4 ląstelių/duobutei, ir

inkubuojamos su atitinkamomis tiriamojo junginio koncentracijomis. Po keturių dienų į testavimo plokšteles pridedama XTT/PMS, ir atsiradusio formazino kiekis nustatomas spektrofotometriškai, esant 450/650 nm bangos ilgiams. EC_{50} reikšmė buvo apskaičiuojama kaip junginio koncentracija, kuri padidino atsiradusio formazino kiekį junginio paveiktose, virusu infekuotose ląstelėse 50 %, lyginant su kiekiu formazino, kuris atsirado junginio nepaveiktose, fiktyviai infekuotose ląstelėse. 50 % citotoksinė dozė (CC_{50}) buvo apskaičiuota kaip junginio koncentracija, kuri sumažino atsiradusio formazino kiekį junginio paveiktose virusu infekuotose ląstelėse 50 %, lyginant su kiekiu formazino, kuris atsirado junginio nepaveiktose fiktyviai infekuotose ląstelėse. Terapinis indeksas (TI) buvo apskaičiuotas padalinant CC_{50} reikšmę iš EC_{50} reikšmės.

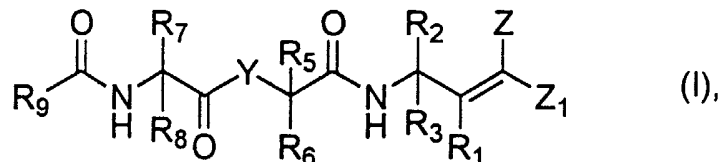
Junginiai buvo tiriami, lyginant su kontroliniais junginiais pirodaviru (gautu iš Janssen Pharmaceuticals) ir plekonarilu (pagamintu pagal Diana et al., *J. Med. Chem.* 1995, vol. 38, 1355 aprašytą metoda). Tiriamųjų junginių priešvirusiniai duomenys prieš EV 11 ir EV 70 yra parodyti toliau duotoje 5 lentelėje.

5 lentelė. Priešechovirusinis ir priešenterovirusinis aktyvumas				
Junginys	Kamienas	EC_{50} (μ M)	CC_{50} (μ M)	TI
(A-5)	EV-11	0,080	>10	>125
"	EV-70	0,040	NN	>250
(B-2)	EV-11	0,010	>100	>10000
"	EV-70	0,003	NN	>33333
Pirodaviras	EV-11	3,700	>10	>3
"	EV-70	0,060	NN	>167
Plekonarilas	EV-11	0,160	>10	>62
"	EV-70	NN	NN	NN

Nors išradimas buvo aprašytas remiantis tinkamiausiais įgyvendinimo variantais ir konkrečiais pavyzdžiais, specialistai turėtų suprasti, kad gali būti padaryti įvairūs pakeitimai ir modifikacijos, nenukrypstant nuo išradimo prasmės ir sferos. Taigi, išradimo nereikėtų suprasti kaip apriboto prieš tai duotu smulkiu aprašymu, bet jis yra nusakomas toliau pridedama apibrėžtimi ir jos punktų ekvivalentais.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė I:

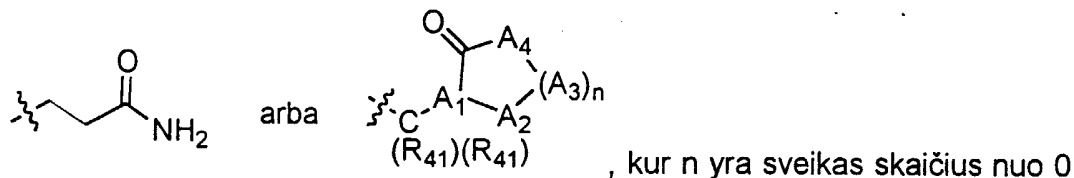


kurioje:

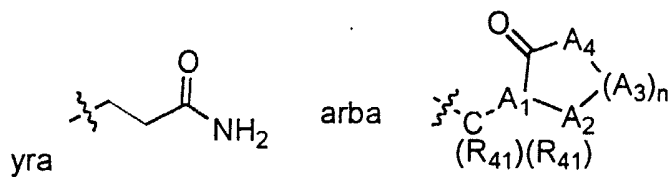
Y yra $-\text{N}(\text{R}_y)-$, $-\text{C}(\text{R}_y)(\text{R}_y)-$ arba $-\text{O}-$, kur kiekvienas iš R_y nepriklausomai vienas nuo kito yra H arba žemesnysis alkilas;

R_1 yra H, F, alkilo grupė, OH, SH arba O-alkilo grupė;

R_2 ir R_3 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H;



iki 5, A_1 yra CH arba N, A_2 ir kiekvienas A_3 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš $\text{C}(\text{R}_{41})(\text{R}_{41})$, $\text{N}(\text{R}_{41})$, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ ir O, o A_4 yra NH arba NR_{41} , kur kiekvienas R_{41} nepriklausomai yra H arba žemesnysis alkilas, su sąlyga, kad ne daugiau nei 2 heteroatomai atsiduria iš eilės žiede, sudarytame iš A_1 , A_2 , $(\text{A}_3)_n$, A_4 ir $\text{C}=\text{O}$, ir su sąlyga, kad bent vienas iš R_2 ir R_3



R_5 ir R_6 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, F, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė arba heteroarilo grupė;

R_7 ir R_8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, $-\text{OR}_{17}$, $-\text{SR}_{17}$, $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, $-\text{NR}_{19}\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ arba $-\text{NR}_{17}\text{OR}_{18}$, kur R_{17} , R_{18} ir R_{19} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė arba acilo grupė;

R_9 yra penkianaris heterociklas, turintis nuo vieno iki trijų heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S; ir

3. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t y s* tuo, kad Y yra $-N(R_Y)-$, kur R_Y yra H arba žemesnysis alkilas.

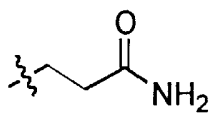
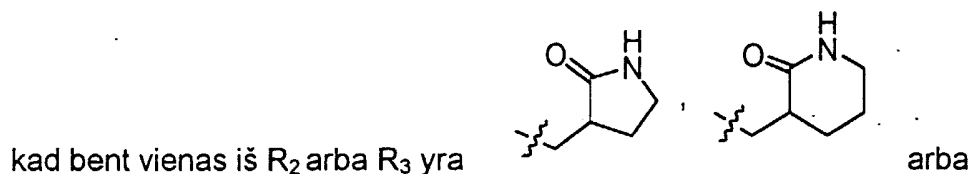
4. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 3 punktą, *b e s i s k i r i a n t y s* tuo, kad Z ir Z_1 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H, F, žemesniojo alkilo, $-CO_2R_{21}$ ir $-C(O)NR_{21}R_{22}$, kur R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, acilo grupė arba tioacilo grupė, arba R_{21} ir R_{22} , kartu su atomu(ais), prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterocikloalkilo grupę, su sąlyga, kad Z ir Z_1 abu kartu nėra H;

arba Z_1 ir R_1 , kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę;

arba Z ir Z_1 , kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę.

5. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 3 punktą, *b e s i s k i r i a n t y s* tuo, kad R_1 yra H, F arba metilas.

6. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 3 punktą, *b e s i s k i r i a n t y s* tuo,



7. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 6 punktą, *b e s i s k i r i a n t y s* tuo, kad vienas iš R_5 ir R_6 yra H, o kitas yra alkilas arba arilas.

8. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 3 punktą, *b e s i s k i r i a n t y s* tuo, kad vienas iš R_5 ir R_6 yra H, o kitas yra alkilas arba arilas.

9. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 3 punktą, *b e s i s k i r i a n t y s* tuo,

kad vienas iš R_5 ir R_6 yra H, o kitas yra neturintis pakaitų arba turintis pakaitų fenilmetilas.

10. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_7 ir R_8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė arba heteroarilo grupė.

11. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_7 ir R_8 yra H, o kitas yra alkilas arba arilas.

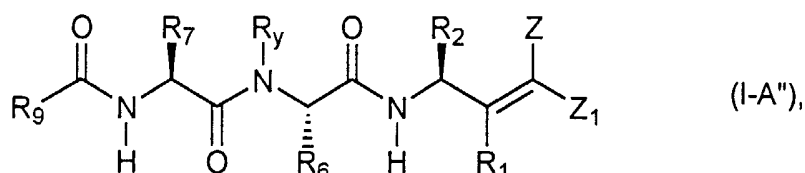
12. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_7 ir R_8 yra H, o kitas yra 2-propilas, 2-metil-2-propilas, 2-metil-1-propilas, fenilmetilas arba naftilmetilas.

13. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_9 yra penkianaris heterociklas, turintis bent vieną azoto heteroatomą ir vieną deguonies heteroatomą.

14. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_9 yra pasirinktas iš turinčio pakaitų ir neturinčio pakaitų 1,2-oksazolilo, 1,3-oksazolilo ir 1,2,4-oksadizolilo.

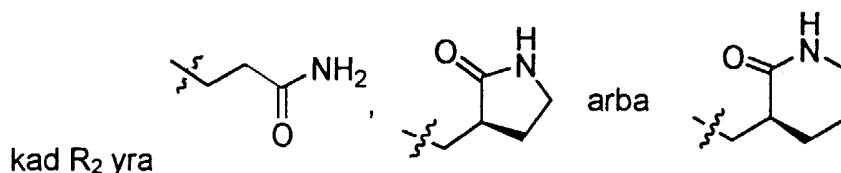
15. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_9 yra neturintys pakaitų 3-izoksazolilas arba 5-izoksazolilas, arba turintys vieną arba du pakaitus, pasirinktus iš metilo ir halogenų.

16. Junginys pagal 3 punktą, kurio formulė I-A'':



kurioje R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , R_9 , R_y , Z ir Z_1 yra tokie, kaip apibūdinta 3 punkte, arba jo provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas.

17. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t y s t u o,



18. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t y s t u o, kad

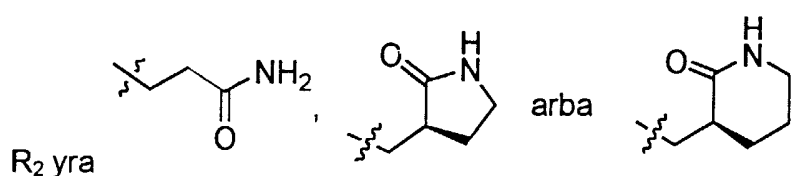
R_y yra H arba metilas;

R_1 yra H, F arba metilas;

Z ir Z_1 yra nepriklausomai vienas nuo kito pasirinkti iš H, F, $-\text{CO}_2R_{21}$, $-\text{CN}$ ir $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{21}R_{22}$, kur R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, acilo grupė arba tioacilo grupė, arba R_{21} ir R_{22} , kartu su atomu(ais), prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterocikloalkilo grupę, su sąlyga, kad Z ir Z_1 abu kartu nėra H;

arba Z_1 ir R_1 kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę;

arba Z ir Z_1 kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę;



R_6 yra neturintis pakaitų arba turintis pakaitų fenilmetilas;

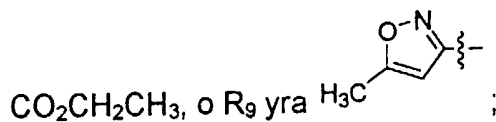
R_7 yra alkilas arba arilas; ir

R_9 yra neturintis pakaitų 3-izoksazolilas arba 5-izoksazolilas arba turintis vieną arba du pakaitus, pasirinktus iš metilo ir halogenų.

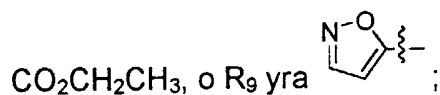
19. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t y s t u o, kad R_7 yra pasirinktas iš 2-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo, fenilmetilo ir naftilmetilo.

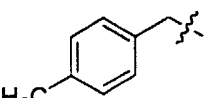
20. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t y s t u o, kad kiekvienas iš R_y , R_1 ir Z yra H, o:

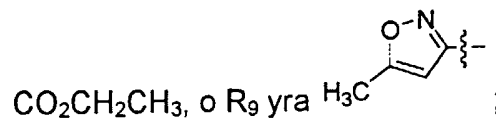
R_2 yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, R_6 yra CH_2Ph , R_7 yra $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z_1 yra

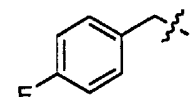


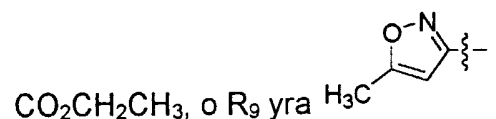
R_2 yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, R_6 yra CH_2Ph , R_7 yra $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z_1 yra

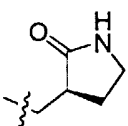
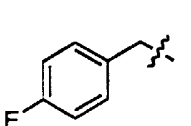


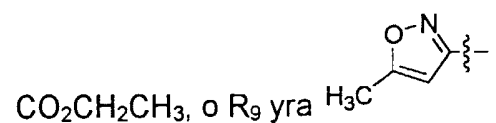
R_2 yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, R_6 yra  , R_7 yra $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Z_1 yra

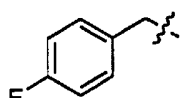


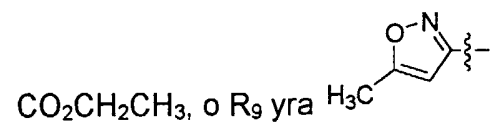
R_2 yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, R_6 yra  , R_7 yra $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Z_1 yra

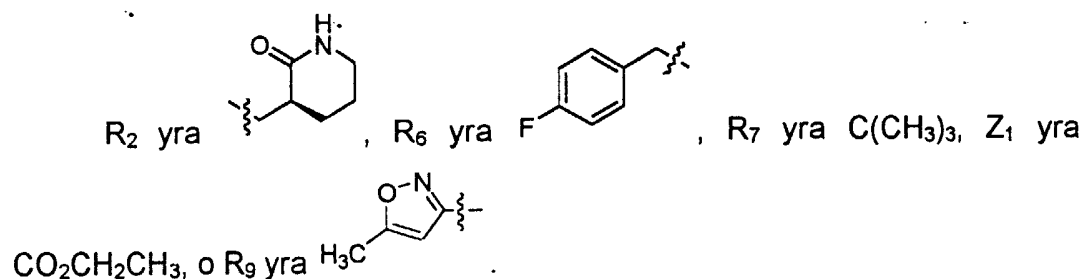
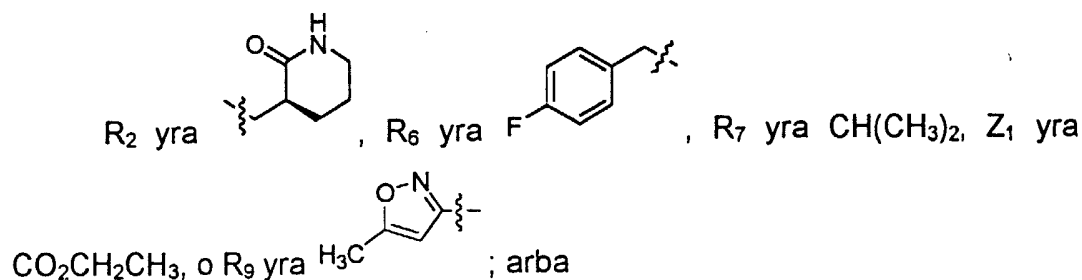
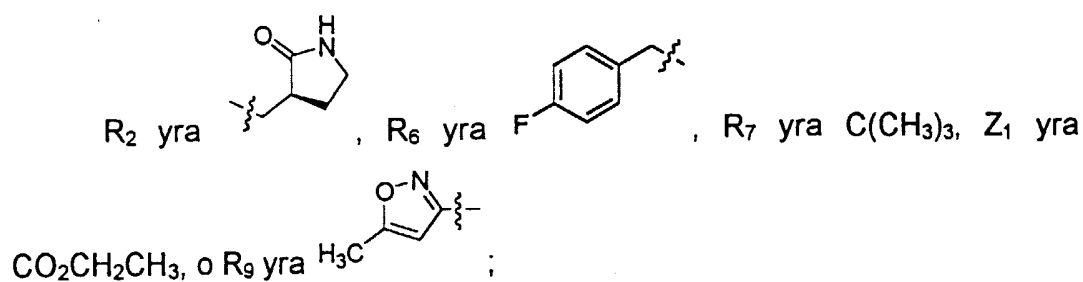


R_2 yra  , R_6 yra  , R_7 yra $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z_1 yra

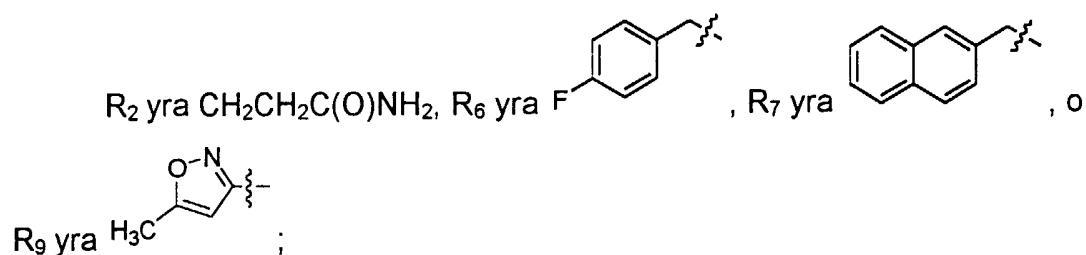
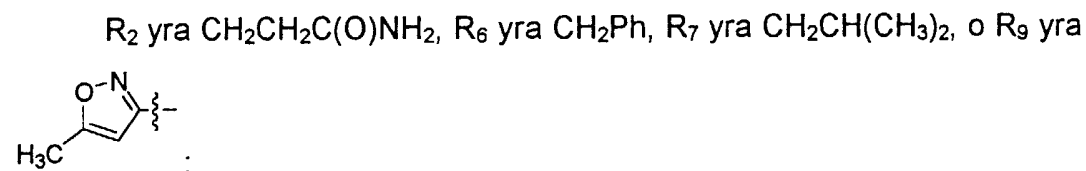
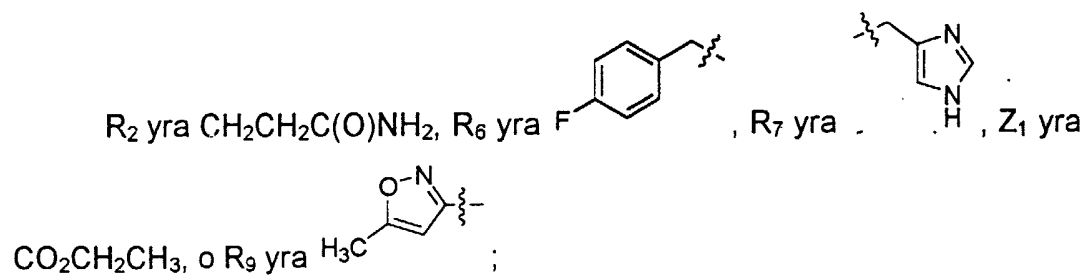


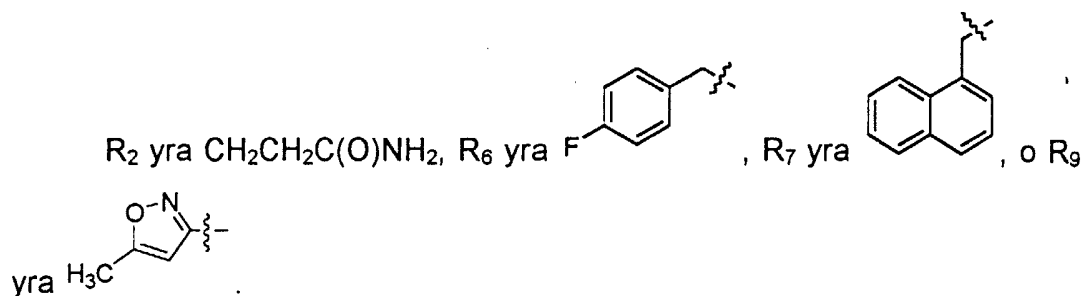
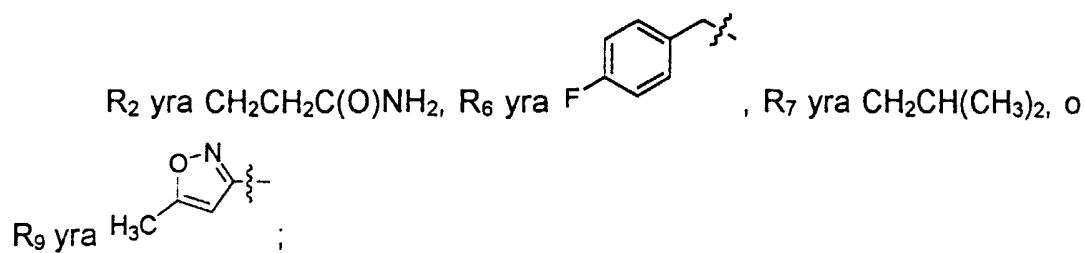
R_2 yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, R_6 yra  , R_7 yra $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z_1 yra



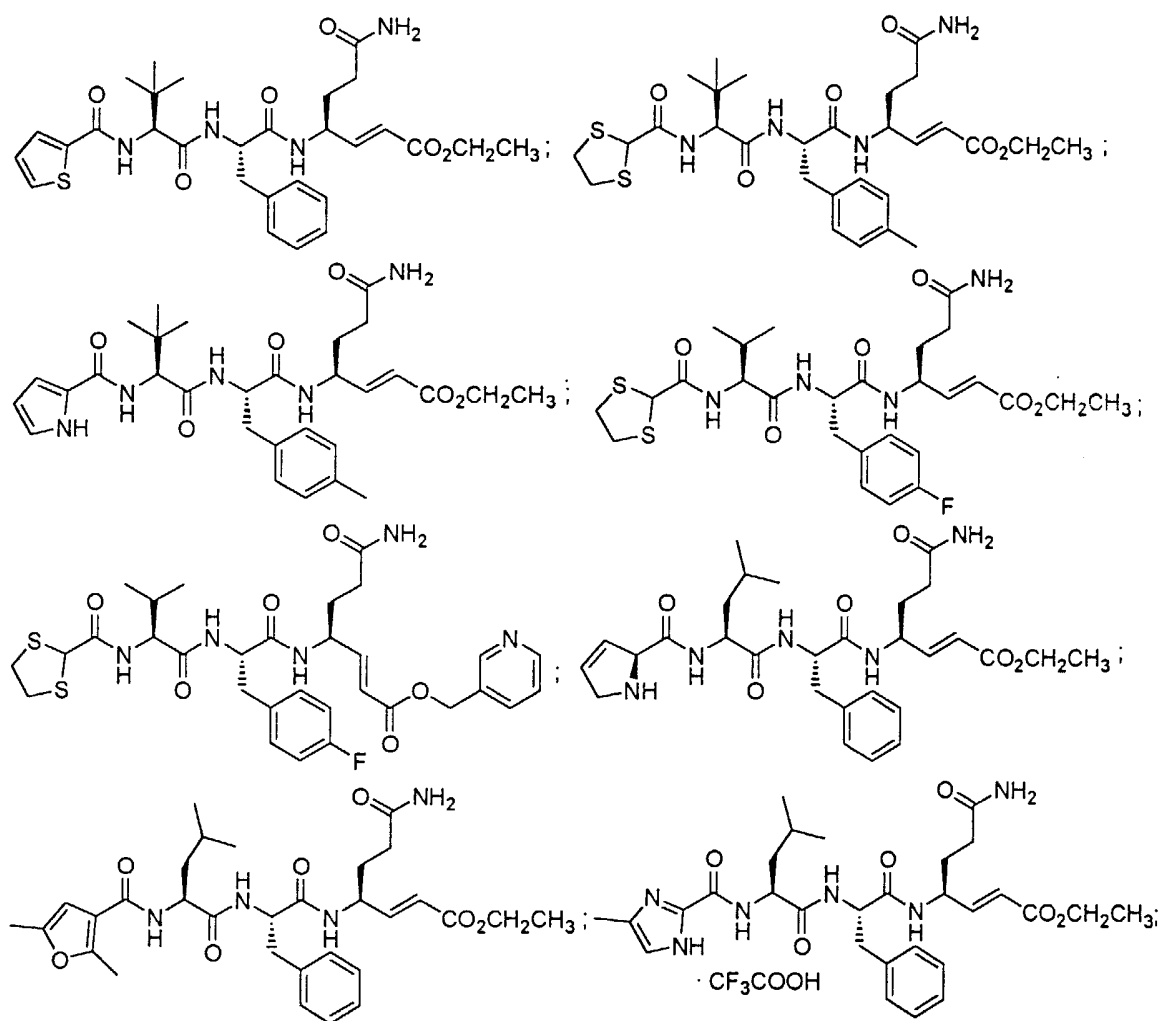


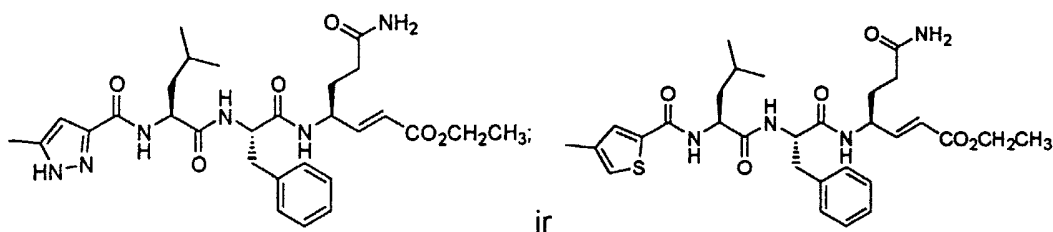
21. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t y s t u o, kad R_y yra CH_3 , ir R_1 , ir Z yra H, o:





22. Jūginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t y s t u o, kad jie yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:





23. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad Y yra $-\text{CH}_2-$.

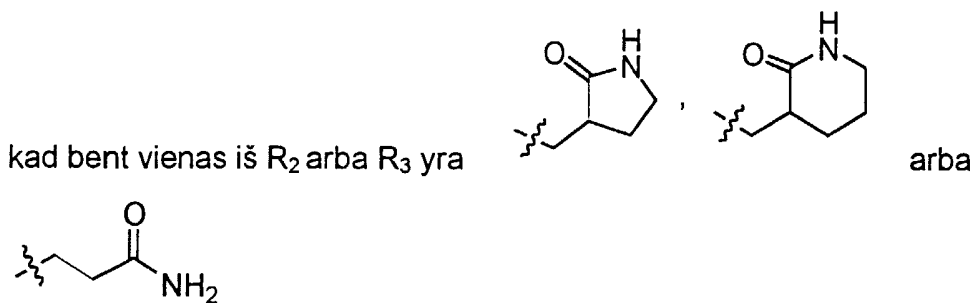
24. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad Z ir Z_1 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H, F, žemesniojo alkilo, $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$, ir $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, kur R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, acilo grupė arba tioacilo grupė, arba R_{21} ir R_{22} , kartu su atomu(ais), prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterocikloalkilo grupę, su sąlyga, kad Z ir Z_1 abu kartu nėra H;

arba Z_1 ir R_1 kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę;

arba Z ir Z_1 kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę.

25. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_1 yra H, F arba metilas.

26. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo,



27. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_5 ir R_6 yra H, o kitas yra alkilas arba arilas.

28. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_5 ir R_6 yra H, o kitas yra alkilas arba arilas.

29. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_5 ir R_6 yra H, o kitas yra neturintis pakaitų arba turintis pakaitų fenilmetilas.

30. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_7 ir R_8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė arba heteroarilo grupė.

31. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_7 ir R_8 yra H, o kitas yra alkilas arba arilas.

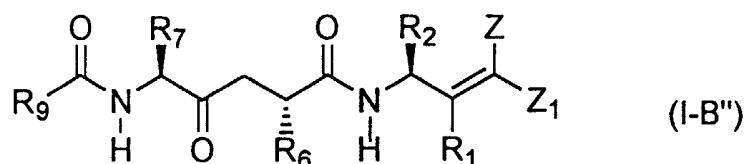
32. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_7 ir R_8 yra H, o kitas yra 2-propilas, 2-metil-2-propilas, 2-metil-1-propilas, fenilmetilas arba naftilmetilas.

33. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_9 yra penkianaris heterociklas, turintis bent vieną azoto heteroatomą ir vieną deguonies heteroatomą.

34. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 33 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_9 yra pasirinktas iš turinčio pakaitų ir neturinčio pakaitų 1,2-oksazolilo, 1,3-oksazolilo ir 1,2,4-oksadizolilo.

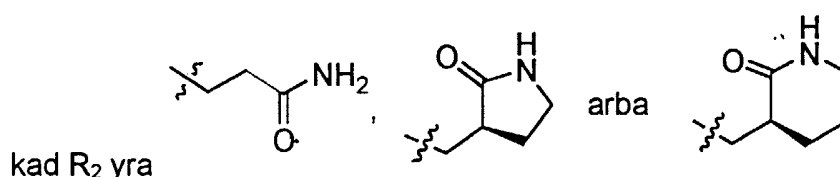
35. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 34 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_9 yra neturintys pakaitų 3-izoksazolilas arba 5-izoksazolilas, arba turintys vieną arba du pakaitus, pasirinktus iš metilo ir halogenų.

36. Junginys pagal 23 punktą, kurio formulė I-B”:



kurioje R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , R_9 , Z ir Z_1 yra tokie, kaip apibūdinta 23 punkte, arba jo provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas.

37. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 36 punktą, b e s i s k i r i a n t y s t u o,



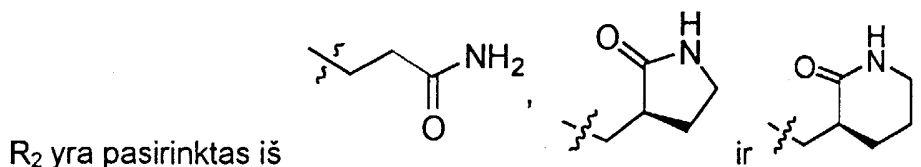
38. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 36 punktą, b e s i s k i r i a n t y s t u o, kad

R_1 yra H, F arba metilas;

Z ir Z_1 yra nepriklausomai vienas nuo kito pasirinkti iš H, F, $-\text{CO}_2R_{21}$, $-\text{CN}$ ir $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, kur R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, acilo grupė arba tioacilo grupė, arba R_{21} ir R_{22} , kartu su atomu(ais), prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterocikloalkilo grupę, su sąlyga, kad Z ir Z_1 abu kartu nėra H;

arba Z_1 ir R_1 kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę;

arba Z ir Z_1 kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę;



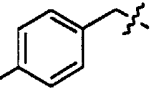
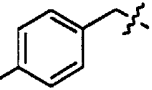
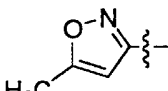
R_6 yra neturintis pakaitų arba turintis pakaitų fenilmetilas;

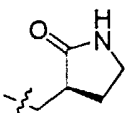
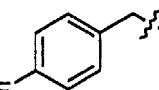
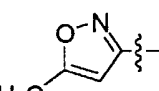
R_7 yra alkilas arba arilas; ir

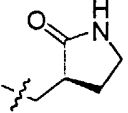
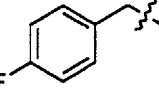
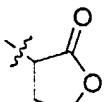
R_9 yra neturintis pakaitų 3-izoksazolilas arba 5-izoksazolilas arba turintis vieną arba du pakaitus, pasirinktus iš metilo ir halogenų.

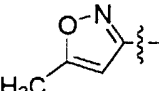
39. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 38 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_7 yra pasirinktas iš 2-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo, fenilmetilo ir naftilmetilo.

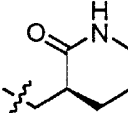
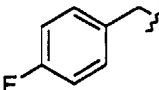
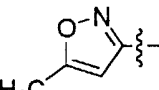
40. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 36 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_1 yra H, o:

R_2 yra , R_6 yra , R_7 yra $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z yra H, Z_1 yra $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, o R_9 yra ;

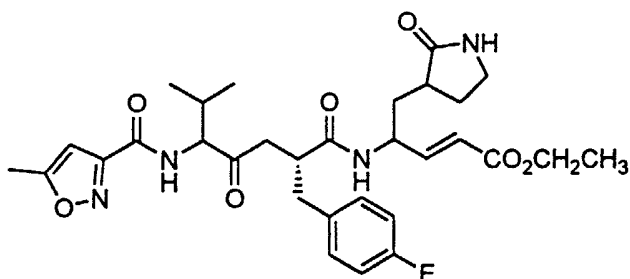
R_2 yra , R_6 yra , R_7 yra $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z yra H, Z_1 yra $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, o R_9 yra ;

R_2 yra , R_6 yra , R_7 yra $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z ir Z_1 kartu yra , kur karbonilo grupė yra cis-padėtyje R_1 vandenilio atžvilgiu ir R_9

yra ; arba

R_2 yra , R_6 yra , R_7 yra $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z yra H, Z_1 yra $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, o R_9 yra .

41. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė:



arba jo provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas.

42. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad Y yra -O-.

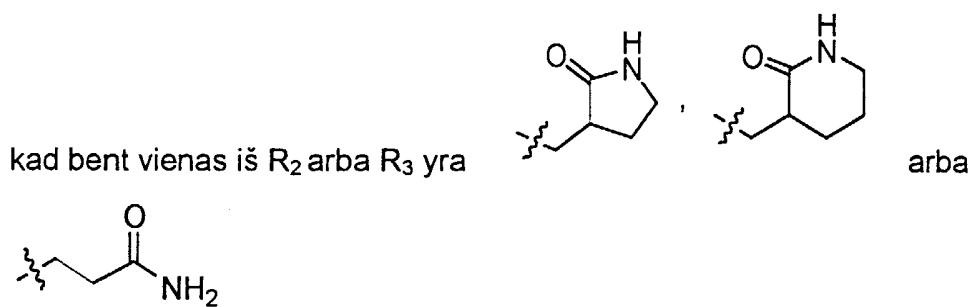
43. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad Z ir Z₁, nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H, F, žemesniojo alkilo, -CO₂R₂₁, ir -C(O)NR₂₁R₂₂, kur R₂₁ ir R₂₂, nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, acilo grupė arba tioacilo grupė, arba R₂₁ ir R₂₂, kartu su atomu(ais), prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterocikloalkilo grupę, su sąlyga, kad Z ir Z₁ abu kartu nėra H;

arba Z₁ ir R₁ kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę;

arba Z ir Z₁ kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę.

44. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R₁ yra H, F arba metilas.

45. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo,



46. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 45 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_5 ir R_6 yra H, o kitas yra alkilas arba arilas.

47. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_5 ir R_6 yra H, o kitas yra alkilas arba arilas.

48. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_5 ir R_6 yra H, o kitas yra neturintis pakaitų arba turintis pakaitų fenilmetilas.

49. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_7 ir R_8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė arba heteroarilo grupė.

50. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_7 ir R_8 yra H, o kitas yra alkilas arba arilas.

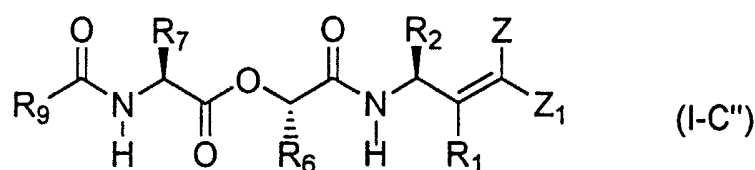
51. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vienas iš R_7 ir R_8 yra H, o kitas yra 2-propilas, 2-metil-2-propilas, 2-metil-1-propilas, fenilmetilas arba naftilmetilas.

52. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_9 yra penkianaris heterociklas, turintis bent vieną azoto heteroatomą ir vieną deguonies heteroatomą.

53. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_9 yra pasirinktas iš turinčio pakaitų ir neturinčio pakaitų 1,2-oksazolilo, 1,3-oksazolilo ir 1,2,4-oksadizolilo.

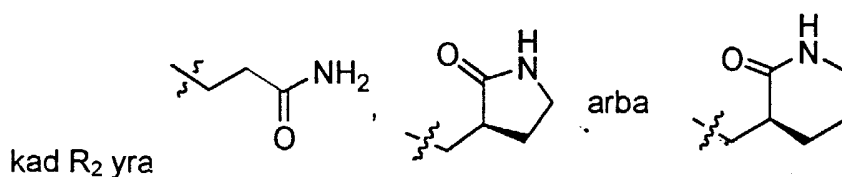
54. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_9 yra neturintys pakaitų 3-izoksazolilas arba 5-izoksazolilas, arba turintys vieną arba du pakaitus, pasirinktus iš metilo ir halogenų.

55. Junginys pagal 42 punktą, kurio formulė I-C”:



kurioje R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , R_9 , Z ir Z_1 yra tokie, kaip apibūdinta 42 punkte, arba jo provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas.

56. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 55 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo,



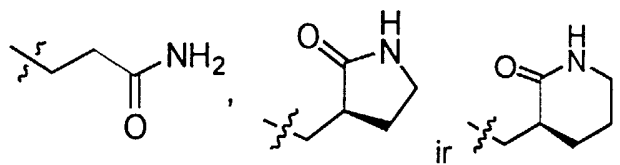
57. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 55 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad

R_1 yra H, F arba metilas;

Z ir Z_1 yra nepriklausomai vienas nuo kito pasirinkti iš H, F, $-\text{CO}_2R_{21}$, $-\text{CN}$ ir $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{21}R_{22}$, kur R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, acilo grupė arba tioacilo grupė, arba R_{21} ir R_{22} , kartu su atomu(ais), prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterocikloalkilo grupę, su sąlyga, kad Z ir Z_1 abu kartu nėra H;

arba Z_1 ir R_1 kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę;

arba Z ir Z_1 kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo arba heterocikloalkilo grupę;



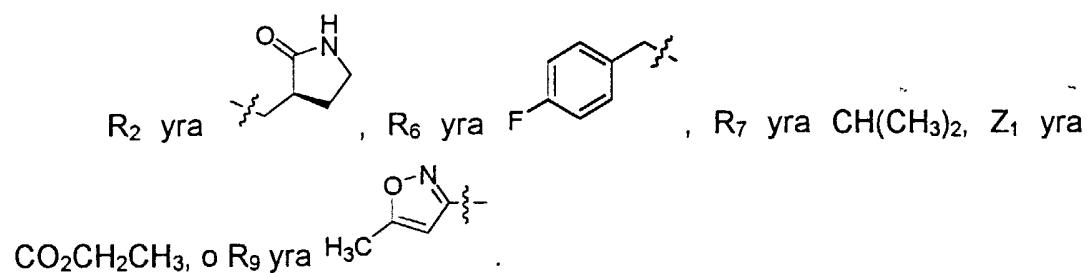
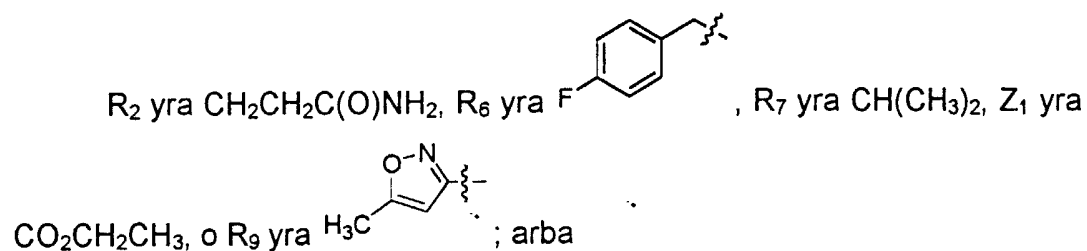
R_6 yra neturintis pakaitų arba turintis pakaitų fenilmetilas;

R_7 yra alkilas arba arilas; ir

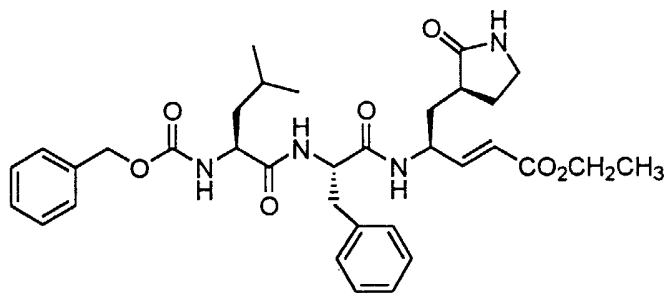
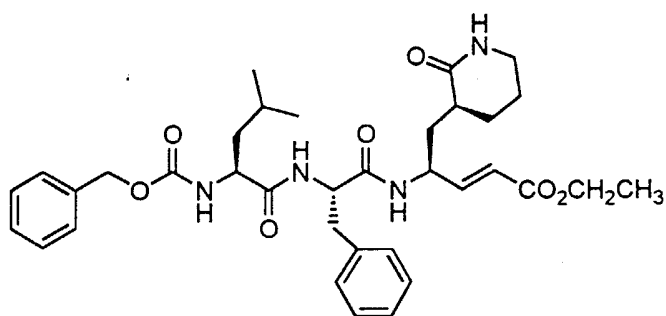
R_9 yra neturintis pakaitų 3-izoksazolilas arba 5-izoksazolilas arba turintis vieną arba du pakaitus, pasirinktus iš metilo ir halogenų.

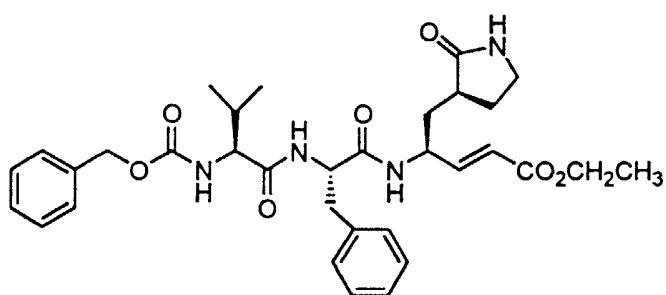
58. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 57 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_7 yra pasirinktas iš 2-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo, fenilmetilo ir naftilmetilo.

59. Junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 55 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_1 yra H, Z yra H, o:



60. Junginys, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:





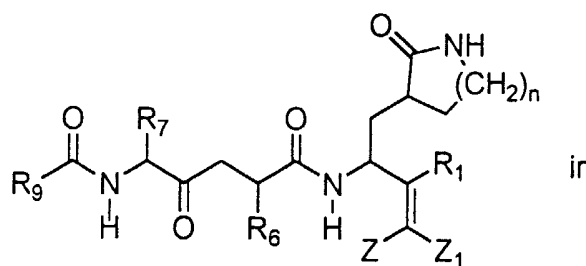
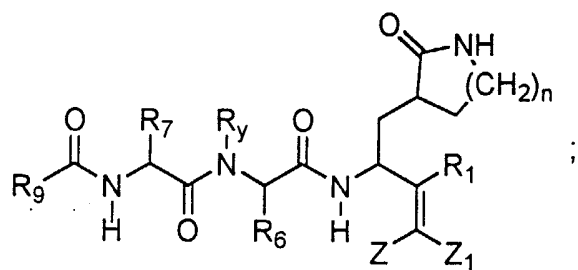
ir

arba jo provaistas, farmaciškai priimtina druska, farmaciškai aktyvus metabolitas arba solvatas.

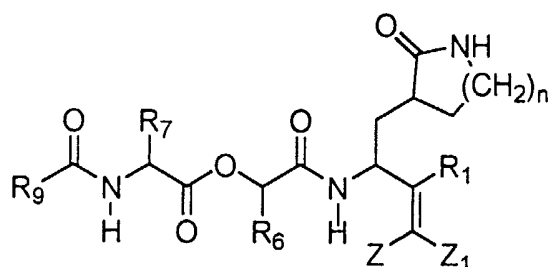
61. Junginys, farmaciškai priimtina druska, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas arba solvatas pagal 1-60 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis pasižymi aktyvumu prieš pikornavirusą, atitinkančiu EC₅₀ mažesnę arba lygią 100 μM H1-HeLa ląstelių kultūros teste.

62. Junginys, farmaciškai priimtina druska, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas arba solvatas pagal 1-60 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis pasižymi aktyvumu prieš rinovirusą, atitinkančiu EC₅₀ mažesnę arba lygią 10 μM H1-HeLa ląstelių kultūros teste.

63. Junginys, turintis formulę, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš:



ir



kuriuose:

R_1, R_2, Z ir Z_1 yra tokie kaip apibūdinta 1 punkte;

n yra 1 arba 2;

R_y yra H arba žemesnysis alkilas;

R_6 yra alkilas, cikloalkilas, heterocikloalkilas, arilas arba heteroarilas;

R_7 yra alkilas, cikloalkilas, heterocikloalkilas, arilas, heteroarilas, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-NR_{17}R_{18}$, $-NR_{19}NR_{17}R_{18}$ arba $-NR_{17}OR_{18}$, kur R_{17} , R_{18} ir R_{19} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilas, cikloalkilas, heterocikloalkilas, arilas, heteroarilas arba acilas; ir

R_9 yra penkianaris heterociklas, turintis nuo vieno iki trijų heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S,

arba jo provaistas, farmaciškai priimtina druska, farmaciškai aktyvus metabolitas arba solvatas.

64. Junginys, provaistas, farmaciškai priimtina druska, farmaciškai aktyvus metabolitas arba solvatas pagal 62 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad

R_1 yra H, F arba alkilas;

R_y yra H arba metilas;

R_6 yra alkilo grupė, kurioje gali būti vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš alkilo ir arilo;

R_7 yra alkilas, cikloalkilas, heterocikloalkilas, arilas arba heteroarilas;

R_9 yra penkianaris heterociklas, turintis nuo vieno iki trijų heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S, kur bent vienas iš heteroatomų yra azotas, ir kuriame nėra pakaitų arba yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš žemesniųjų alkilo grupių ir halogenų;

arba jo provaistas, farmaciškai priimtina druska, farmaciškai aktyvus metabolitas arba solvatas.

65. Junginys, provaistas, farmaciškai priimtina druska, farmaciškai aktyvus metabolitas arba solvatas pagal 63 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad:

R_6 yra arilmetilas arba ariltiometilas;

R_7 yra alkilo grupė;

R_9 yra neturintis pakaitų 3-izoksazolilas arba 5-izoksazolilas arba turintis vieną arba du pakaitus, pasirinktus iš metilo ir halogenų; ir

Z yra H, o Z_1 yra $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$, $-\text{CN}$ arba $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, kur R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilo grupė, cikloalkilo grupė, heterocikloalkilo grupė, arilo grupė, heteroarilo grupė, acilo grupė arba tioacilo grupė, arba R_{21} ir R_{22} , kartu su atomu(ais), prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterocikloalkilo grupę, arba Z ir Z_1 kartu sudaro ciklinį esterį arba amidą.

66. Junginys, provaistas, farmaciškai priimtina druska, farmaciškai aktyvus metabolitas arba solvatas pagal 65 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad:

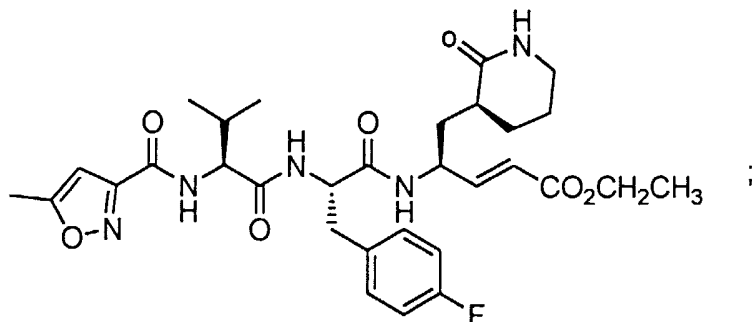
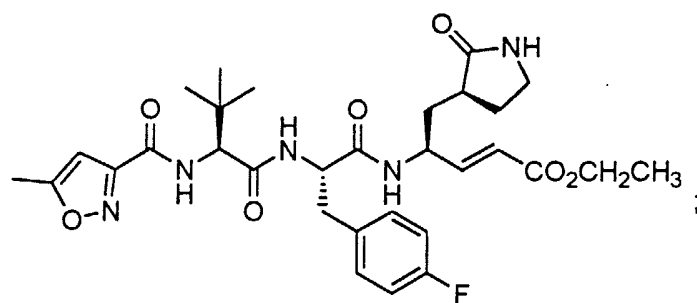
R_1 yra H arba F;

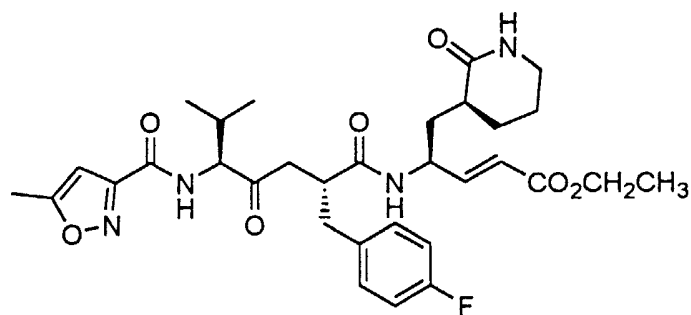
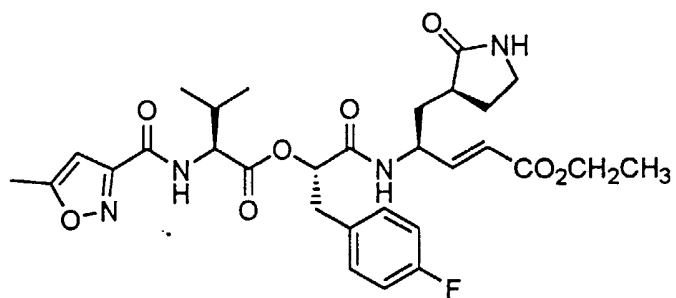
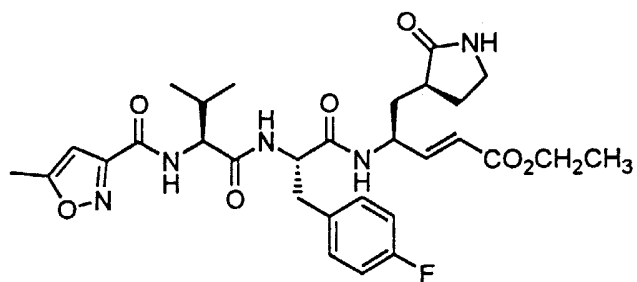
R_6 yra arilmetilas arba ariltiomietilas; ir

R_7 yra pasirinktas iš 2-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo ir arilmetilo.

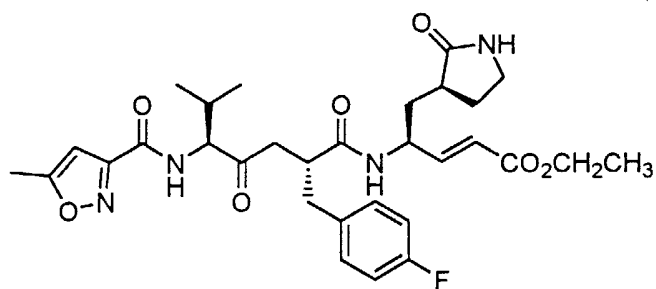
67. Junginys, provaistas, farmaciškai priimtina druska, farmaciškai aktyvus metabolitas arba solvatas pagal 66 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_6 yra fenilmetilas, kur fenilo liekanoje gali būti nuo vieno iki trijų pakaitų, pasirinktų iš halogeno, žemesniojo alkilo ir žemesniosios alkoksigrupės.

68. Junginys pagal 63 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:





ir



arba jo provaistas, farmaciškai priimtina druska, farmaciškai aktyvus metabolitas arba solvatas.

69. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina:

(a) terapiškai efektyvus kiekis bent vieno priešpikornavirusinio agento, kuris yra 1-60 punktuose apibūdintas junginys, provaistas, farmaciškai aktyvus metabolitas, farmaciškai priimtina druska arba solvatas; ir

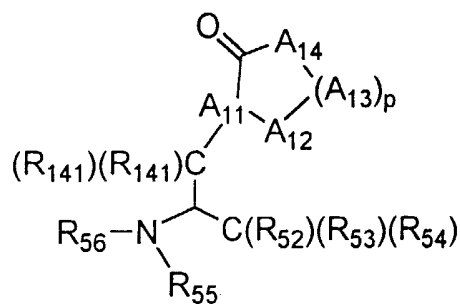
(b) farmaciškai priimtinas nešiklis, skiediklis, tirpiklis arba pagalbinė medžiaga.

70. Bent vieno junginio, provaisto, farmaciškai aktyvaus metabolito, farmaciškai priimtinos druskos arba solvato, apibūdintų 1-60 punktuose, terapiškai efektyvaus kiekio panaudojimas vaisto, skirto pikornavirusinės proteazės aktyvumo tarpininkaujamų žinduolių ligos būklių gydymui, gamyboje.

71. Bent vieno junginio, provaisto, farmaciškai aktyvaus metabolito, farmaciškai priimtinos druskos arba solvato, apibūdintų 1-60 punktuose, terapiškai efektyvaus kiekio panaudojimas vaisto, skirto pikornavirusinės 3C proteazės aktyvumo inhibavimui, gamyboje.

72. Panaudojimas pagal 71 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pikornavirusinė 3C proteazė yra rinovirusinė proteazė.

73. Junginys, kurio formulė:



kurioje

p yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5;

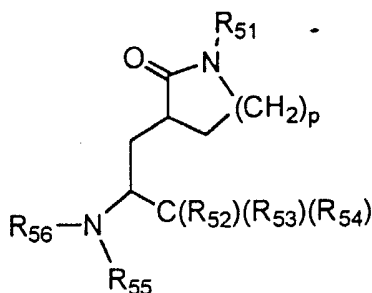
A₁₁ yra CH arba N, A₁₂ ir kiekvienas iš A₁₃ yra nepriklausomai pasirinkti iš C(R₆₁)(R₆₁), N(R₆₁), S, S(O), S(O)₂ ir O, o A₁₄ yra NH arba NR₆₁, kur kiekvienas R₆₁ yra nepriklausomai H, alkilas, acilas arba arilas, su sąlyga, kad ne daugiau nei du heteroatomai būtų iš eilės žiede, sudarytame iš A₁₁, A₁₂, (A₁₃)_p, A₁₄ ir C=O;

kiekvienas iš R₁₄₁ yra nepriklausomai H arba žemesnysis alkilas;

R_{52} , R_{53} ir R_{54} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, hidroksilo, alkilo, acilo ir arilo; arba bet kurie du iš R_{52} , R_{53} ir R_{54} kartu sudaro $=O$ arba $=C(R_{57})(R_{58})$, kur R_{57} ir R_{58} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, alkilo, $CO_2(C_1-C_6)$ alkilo, $C(O)N(C_1-C_6)$ alkilo ir CO_2 (arilo); ir

R_{55} ir R_{56} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba tinkama azotą blokuojanti grupė; arba farmaciškai priimtina šio junginio druska.

74. Junginys, kurio formulė:



kurioje

p yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5;

R_{51} yra H, alkilas, acilas arba arilas;

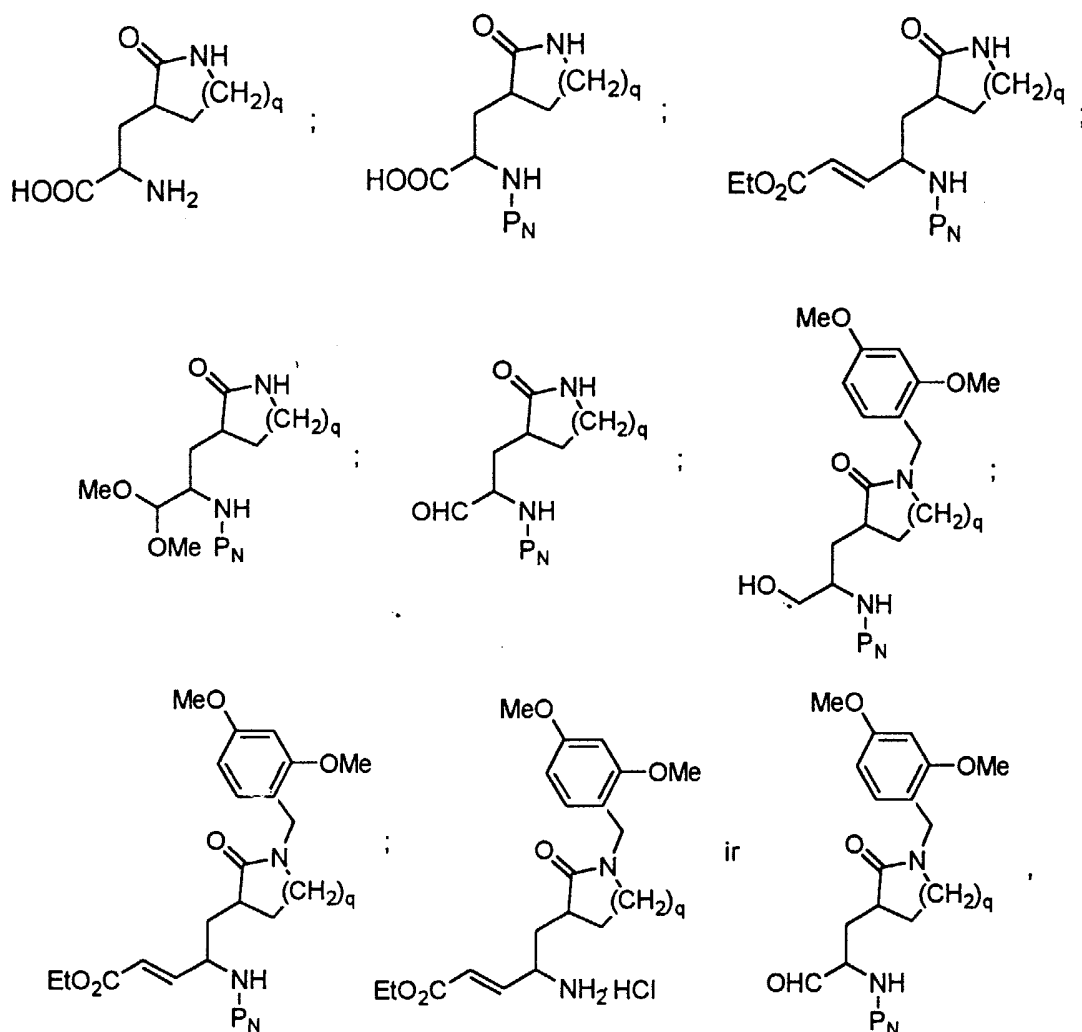
R_{52} , R_{53} ir R_{54} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, hidroksilo, alkilo, acilo ir arilo; arba bet kurie du iš R_{52} , R_{53} ir R_{54} kartu sudaro $=O$ arba $=C(R_{57})(R_{58})$, kur R_{57} ir R_{58} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, alkilo, $CO_2(C_1-C_6)$ alkilo, $C(O)N(C_1-C_6)$ alkilo ir CO_2 (arilo); ir

R_{55} ir R_{56} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba tinkama azotą blokuojanti grupė; arba šio junginio farmaciškai priimtina druska.

75. Junginys arba farmaciškai priimtina druska pagal 74 punktą, b e - s i s k i r i a n t i tuo, kad p yra 1 arba 2.

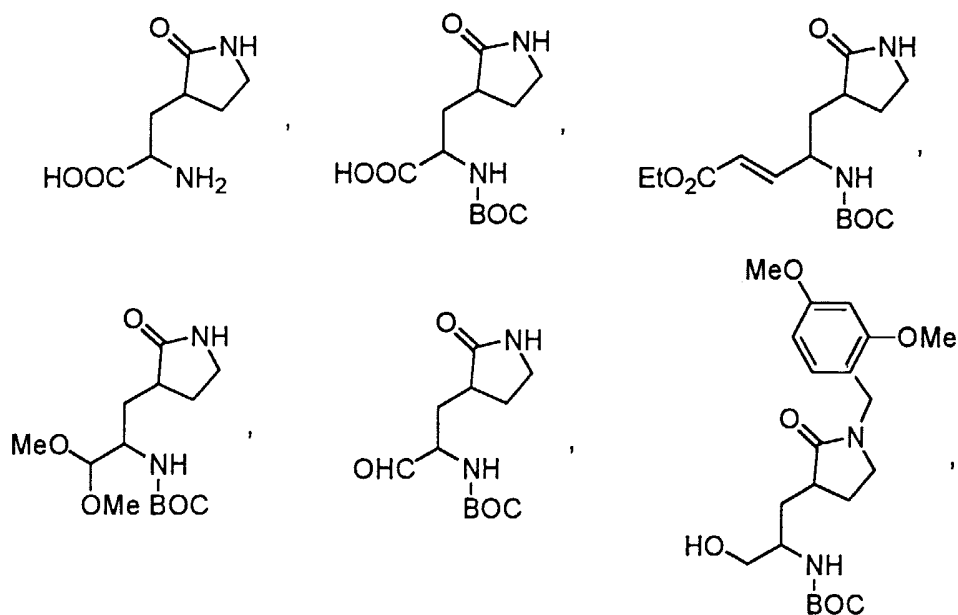
76. Junginys arba farmaciškai priimtina druska pagal 75 punktą, b e - s i s k i r i a n t i tuo, kad kiekvienas iš R_{52} , R_{53} ir R_{54} yra nepriklausomai pasirinktas iš H, alkoksigrupės, hidroksilo ir karbonilo.

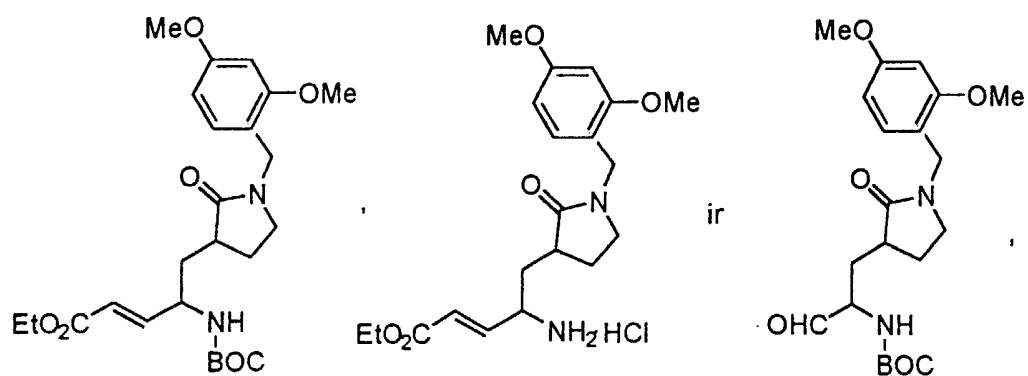
77. Junginys pagal 74 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



kur P_N yra tinkama azotą blokuojanti grupė, o q yra 1 arba 2;
arba šio junginio farmaciškai priimtina druska.

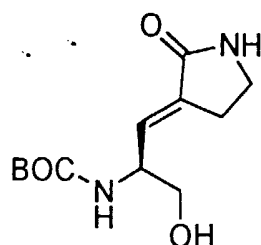
78. Junginys pagal 74 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:





kur BOC yra t-butiloksikarbonilas;
arba šio junginio farmaciškai priimtina druska.

79. Junginys, kurio formulė:



kurioje BOC yra t-butiloksikarbonilas.