

(11) Patento numeris: **3270**

(51) Int.Cl.⁵: **C07K 7/06,**
A61K 37/02,
C12N 9/99

(21) Paraiškos numeris: **IP408**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 09 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 05 25**

(31,32,33) Prioritetas: **849918, 1992 03 12, US**

(72) Išradėjas:

Pierre Louis Beaulieu, CA
Robert Deziel, CA
Neil Moss, CA
Raymond Plante, CA

(73) Patento savininkas:

BIO-MEGA/Boehringer Ingelheim Research Inc., 2100, Rue Cunard, Laval (Quebec),
H7S 2G5, CA

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Izosteriniai peptido dariniai prieš herpesą

(57) Referatas:

Čia atskleisti peptido dariniai, kurių formulė $A-B-D-CH_2CH\{CH_2C(O)R^1\}C(O)-NHCH\{CR^2(R^3)COOH\}C(O)-E$, kurioje A yra galinė grupė, pavyzdžiui, pasirinktinai pakeistas fenilalkanoilas, o B yra N-metilaminorūgšties radikalas; arba A ir B kartu sudaro prisotintą ar neprisotintą alkilaminokarbonilą; D yra aminorūgšties radikalas; R^1 yra alkilas, cikloalkilas, monopakeistas ar dipakeistas amino radikalas; R^2 yra vandenilis ar alkilas, o R^3 yra alkilas, arba R^2 yra vandenilis, o R^3 yra fenilalkilas, arba R^2 ir R^3 yra susijungę, sudarant cikloalkilą; ir E yra galinis elementas, pavyzdžiui, alkilamino ar vienvaleus aminorūgšties radikalas, pavyzdžiui, $NHCH(alkil)C(O)OH$. Dariniai gali būti naudojami herpeso infekcijų gydymui.

Išradimas priklauso peptido dariniams, pasižymintiems priešvirusinėmis savybėmis ir skirtiems virusinių infekcijų gydymui, slopinant herpeso viruso pasikartojamumą. Tiksliau, išradimas priklauso peptido dariniams (žemiau vadinamiems "peptidais"), pasižymintiems aktyvumu prieš herpeso virusus, farmacinėms kompozicijoms, turinčioms peptidus.

Herpeso virusai sukelia daugelį žmonių bei gyvūnų ligų. Pavyzdžiui, 1 ir 2 tipo (HSV-1 ir HSV-2) paprastieji herpeso virusai sukelia atitinkamai peršalimo žaizdas ir lytinius pažeidimus; vėjaraupių juostiškosios pūslelinės virusas (VZV) sukelia viščiukų raupus ir dedervinę; o Epstein Barr virusas (EBV) sukelia mononukleozę.

Pastaruosius du dešimtmečius didžiausią dėmesį, ieškant naujų terapinių agentų herpeso viruso infekcijos gydymui, tyrinėtojai skyrė purino ir pirimidino nukleozido analogų klasei. Dėka to sukurta keleta priešvirusinių nukleozido analogų agentų. Šiam laikotarpiui geriausiai pavykęs yra acyclovir, kuris yra geriausias iš agentų, gydant lytines herpeso paprastasias infekcijas. Tačiau, nepriklausomai nuo žymių pasiekimų, poreikis efektyviems, terapiškai patikimiems agentams, gydant herpeso virusines infekcijas, išlieka.

Apžvelgiant paplitusius šios srities terapinius agentus, žiūrėkite M.C. Nahata, "Antiviral Drugs: Pharmacokinetics, Adverse Effects and Therapeutic Use", J. Pharm. Technol., 3, 100 (1987).

Išradimo paraiška atskleidžia peptido darinių grupę, aktyviai veikiančią prieš herpeso virusus. Selektyvus šių peptidų veikimas prieš herpeso virusus, kartu su

geru patikimumu, daro peptidus tinkamais agentais kovoje su herpeso infekcijomis.

5 Sekanti informacija atskleidžia peptidus ar peptido darinius, susijusius su aktyvumu prieš herpesą:

B.M. Dutia ir kt., Nature, 321, 439 (1986),

10

E.A. Cohen et al., Nature, 321, 441 (1986),

J.H. Subak-Sharpe ir kt., UK patento paraiška 2185024, publikuota 1987 07 08,

15

P. Gaudreau ir kt., J. Biol. Chem., 262, 12413 (1987),

E.A. Cohen ir kt., US patentas Nr. 4 795 740, 1989 01 03,

20

R. Freidinger ir kt., US patentas Nr. 4 814 432, 1989 03 21,

V.M. Garskey ir kt., US patentas Nr. 4 837 304, 1989 06 06,

25

R. Colonne ir kt., US patentas Nr. 4 845 195, 1989 07 04,

30

P. Gautreau ir kt., J. Med. Chem., 33, 723 (1990),

J. Adams ir kt., Europos patento paraiška Nr. 408 973, publikuota 1991 01 23

35

P.L. Beaulieu ir kt., Europos patento paraiška Nr. 411 332, publ. 1991 02 06,

J. Adams ir kt., Europos patento paraiška Nr. 411 333, publ. 1991 02 06

5 J. Adams ir kt., Europos patento paraiška Nr. 411 334, publikuota 1991 02 06,

R.L. Tolman ir kt., Europos patento paraiška Nr. 412 595, publikuota 1991 02 13

10 W.T. Ashton ir kt., Europos patento paraiška Nr. 438 873, publikuota 1991 07 31,

P.L. Beaulieu ir kt., Europos patento paraiška Nr. 461 546, publikuota 1991 12 18,

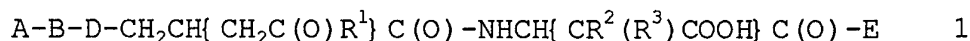
15 ir P. Gaudreau ir kt., J. Med. Chem., 35., 346 (1992).

20 Dėl būdingų struktūrinių ir biologinių skirtumų, peptidus, aprašytus aukščiau nurodytoje literatūroje, galima atskirti nuo esamos paraiškos peptidų.

Verta dėmesio struktūrinė charakteristika, skirianti esamus peptidus nuo įprastų peptidų yra ta, kad vietoj 25 viduje esančios amido grupės, jie turi ketometileno grupę. Vadinasi, esami peptidai gali būti ketometileno izosterais.

30 Čia naudoti sutrumpinimai ir simboliai yra apibūdinti šios paraiškos 9 puslapyje.

Šio išradimo peptidai atvaizduojami I formule



35 kurioje

A yra fenilas (žemesnis) alkanoilas; fenilas (žemesnis) alkanoilas, monopakeistas aromatinėje jos dalyje žemesniuojų alkilu, amino, halo, hidroksi ar žemesniuojų alkoksilu, žemesnis alkanoilas, dipakeistas
 5 fenilu ar monopakeistas fenilu, kur monopakeistas pasirinktas iš grupės, susidedančios iš žemesnio alkilo, halogeno, hidroksilo ir žemesnio alkoksilo; arba {fenilas - (žemesnis) alkilas} aminokarbonilas; ir
 B yra $N(CH_3)-CHR^4C(O)$, kur R^4 yra žemesnis alkilas; arba
 10 A ir B paimti kartu iš prisotinto ar neprisotinto alkilaminokarbonilo, kurio formulė $R^5-NH-C(O)$, kur R^5 yra (2-10C)-alkilas, žemesnis cikloalkilas, 1-(žemesnis alkilas) - (žemesnis cikloalkilas), 1-(2-propenil)-3-butenilas; 1-metil-1-(2-propenil)-3-butenil-etil-1-(2-
 15 propenil)-3-butenilas;

D yra $NH-CHR^6C(O)$, kur R^6 yra žemesnis alkilas ar žemesnis alkilas, monopakeistas karboksilu, hidroksilu, merkaptu grupe ar benziloksilu;

20 R^1 yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, 1-(žemesnis alkilas) - (žemesnis cikloalkilas) ar NR^7R^8 , kur R^7 yra vandenilis ar žemesnis alkilas, o R^8 yra žemesnis alkilas, arba R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu,
 25 prie kurio jie prijungti, sudaro pirolidino, piperidino, morfolino ar 4-metilpiperazino;

R^2 yra vandenilis ar žemesnis alkilas, o R^3 yra žemesnis alkilas, arba R^2 yra vandenilis, o R^3 yra žemesnis alkenilas ar fenil-(1-4C) alkilas, ar R^2 ir R^3 kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro žemesnį cikloalkilą;

ir
 35

E yra NHR^9 , kur R^9 yra (4-9C) alkilas, žemesnis cikloalkilas; žemesnis cikloalkilas, monopakeistas ar

- dipakeistas žemesniu alkilu ar (žemesniu alkilu) - (žemesniu cikloalkilu); arba E yra $\text{NH NR}^{10}\text{R}^{11}$, kur R^{10} yra vandenilis ar žemesnis alkilas, o R^{11} yra (4-9C) alkilas; arba E yra $\text{NHCH(R}^{12}\text{)}$, kur $\text{NHCH(R}^{12}\text{)}$ yra (4-9C) alkilas, žemesnis cikloalkilas ar (žemesnis cikloalkilas) - (žemesnis alkilas), o 2 yra CH_2OH , C(O)OH , C(O)NH_2 ar C(O)OR^{13} , kur R^{13} yra žemesnis alkilas; arba terapiškai tinkama jų druska.
- 10 Labiausiai tinkama šio išradimo peptidų grupė yra pavaizduota 1 formule, kurioje A yra fenil (žemesnis) alkanoilas; (4-aminofenil) - (žemesnis) alkanoilas; (4-halofenil) - (žemesnis) alkanoilas; (4-hidroksifenil) - (žemesnis) alkanoilas; {4-(žemesnis alkoksi) fenil} -
- 15 (žemesnis) alkanoilas; žemesnis alkanoilas, dipakeistas fenilu, 4-halofenilu ar 4-(žemesniu alkoksi)fenilu; ar fenilas (žemesnis) alkilaminokarbonilas ir B yra (N-Me)Val, (N-Me)Ile ar (N-Me)Tbg; ar A ir B kartu sudaro prisotintą ar neprisotintą alkilaminokarbonilą, kurio
- 20 formulė $\text{R}^5\text{-NH-C(O)}$, kur R^5 yra pažymėta aukščiau; D yra amino rūgšties radikalas (S)-2-amino-3-hidroksi-3-metilbutirinės rūgšties arba (R)-2-amino-3-merkpto-3-metilbutirinės rūgšties arba amino rūgšties radikalas, pasirinktas iš Val, Ile, Tbg ir $\beta\text{-EtNva}$, R^1 yra
- 25 žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, 1-(žemesnis alkilas) - (žemesnis cikloalkilas), NMe_2 , NEt_2 , pirolidino ar morfolino; R^2 ir R^3 yra pažymėta aukščiau; o E yra NHR^9 , kur R^9 yra (4-9c) alkilas; žemesnis cikloalkilas; žemesnis cikloalkilas, monopakeistas ar
- 30 dipakeistas žemesniu alkilu; arba (žemesnis alkilas) - (žemesnis cikloalkilas); arba E yra $\text{NHNR}^{10}\text{R}^{11}$, kur R^{10} yra vandenilis, metilas ar etilas, o R^{11} yra (4-9c) alkilas; arba E yra $\text{NHCH(R}^{12}\text{)}\text{-Z}$, kur R^{12} yra (4-9c) alkilas ar (žemesnis cikloalkilas) - metilas, o Z yra
- 35 pažymėta aukščiau; arba terapiškai tinkama jų druska.

Labiau tinkamų peptidų grupė yra atvaizduota 1 formule, kurioje A yra fenil-acetilas, fenilpropionilas, (4-aminofenil)propionilas, (4-fluorofenil)propionilas, (4-hidroksifenil)propionilas, (4-metoksifenil)propionilas, 2-(fenilmetil)-3-fenilpropionilas, 2-((4-fluorofenil)metil)-3-(4-fluorofenil)-propionilas, 2-((4-metoksifenil)metil)-3-(4-metoksifenil)propionilas ar benzilaminokarbonilas; B yra (N-Me)-Val ar (N-Me)-Ile; D yra Val, Ile ar Tbg; R¹ yra 1-metiletilas, 1,1-dimetiletilas, 1-metilpropilas, 1,1-dimetilpropilas, 2,2-dimetilpropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, 1-metilciklopentilas, NMe₂, NEt₂, pirolidino ar morfolino; R² yra vandenilis, o R³ yra metilas, etilas, 1-metiletilas, 1,1-dimetiletilas, propilas, 2-propenilas ar benzilas ir anglies atomas, turintis R² ir R³ yra (R)-konfigūracijos, arba R² ir R³, kiekvienas nepriklausomai, yra metilas ar etilas, ar R² ir R³ kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro ciklobutilą, ciklopentilą ar cikloheksilą; o E yra NHR⁹, kurioje R⁹ yra 2-metilpropilas, 2,2-dimetilpropilas, 1(R), 2,2-trimetilpropilas, 1,1, 2,2-tetrametilpropilas, 1(R)-etil-2,2-dimetilpropilas, 2-(R, S)-metilbutilas, 2,2-dimetilbutilas, 3,3-dimetilbutilas, 1(R), 2,2-trimetilbutilas, 1(R), 3,3-trimetilbutilas, 2-etilbutilas, 2,2-dietilbutilas, 2-etil-1(R)-metilbutilas, 2-etil-2-metilbutilas, 1(R)-etil-3,3-dimetilbutilas, 2,2-dimetilpentilas, cis- ar trans-2-metilcikloheksilas, 2,2-dimetilcikloheksilas ar cikloheksilmetilas; arba E yra NHNR¹⁰R¹¹, kur R¹⁰ yra vandenilis, metilas ar etilas, o R¹¹ yra 1,1-dimetiletilas; arba E yra NHCH(R¹²)-Z, kurioje anglies atomas, turintis R¹² yra (S)-konfigūracijos, R¹² yra 1,1-dimetiletilas, 1-metilpropilas, 2-metilpropilas, 2,2-dimetilpropilas ar cikloheksilmetilas, o Z yra CH₂OH, C(O)OH, C(O)NH₂ ar C(O)OR¹³, kurioje R¹³ yra metilas, etilas ar propilas; arba terapiškai tinkama jų druska.

- Kita labiau tinkamų peptidų grupė yra aprašyta 1 formule, kur A ir B kartu sudaro prisotintą alkilaminokarbonilą, pasirinktą iš butilaminokarbonilo, 1-metiletilaminokarbonilo, 1-metilpropilaminokarbonilo, 1-etilpropilaminokarbonilo, 1,1-dimetilbutilaminokarbonilo, 1-etilbutilaminokarbonilo, 1-propilbutilaminokarbonilo, 1-etilpentilaminokarbonilo, 1-butilpentilaminokarbonilo, 2-etilbutilaminokarbonilo, 2-etilpentilaminokarbonilo, 1-metil-1-propilbutilaminokarbonilo, 1-etil-1-propilbutilaminokarbonilo, 1,1-dipropilbutilaminokarbonilo, (1-propilciklopentil)aminokarbonilo, (1-propilcikloheksil)-aminokarbonilo, 1-(2-propenil)-3-butenilaminokarbonilo, 1-metil-1-(2-propenil)-3-butenilaminokarbonilo ir 1-etil-1-(2-propenil)-3-butenilaminokarbonilo grupės; ir D, R^1 , R^2 , R^3 ir E yra pažymėta paskutiniame pavyzdyje; ar terapiškai tinkamą jų druska.
- Geriausiai tinkanti peptidų grupė yra pavaizduota 1 formule, kurioje A yra fenilpropionilas, 2-(fenilmetil)-3-fenilpropionilas ar benzilaminokarbonilas; B yra (N-Me)Val; D yra Tbg; R^1 yra 1-metiletilas, 1,1-dimetiletilas, 1-metilpropilas, 1,1-dimetilpropilas, 2,2-dimetilpropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas ar 1-metilciklopentilas; R^2 yra vandenilis, o R^3 yra metilas, etilas, 1-metiletilas, propilas ar butilas, o anglies atomas, turintis R^2 ir R^3 , yra (R)-konfigūracijos, arba R^2 ir R^3 , kiekvienas nepriklausomai, yra metilas ar etilas, ar R^2 ir R^3 , kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro ciklobutilą, ciklopentilą ar cikloheksilą; ir E yra NHR^9 , kur R^9 yra 2,2-dimetilpropilas, 1(R), 2,2-trimetilpropilas, 1(R)-etil-2,2-dimetilpropilas, 2,2-dimetilbutilas ar 1(R)-etil-3,3-dimetilbutilas arba E yra $NHCH(R^{12})-Z$, kur anglies atomas, turintis R^{12} , yra (S)-konfiguracijos, R^{12} yra 2,2-dimetilpropilas, o Z yra

CH_2OH , C(O)OH , C(O)NH_2 ar C(O)OR^{13} , kurioje R^{13} yra metilas, etilas ar propilas; arba terapiškai tinkama jų druska.

5 Kita geriausiai tinkamų peptidų grupė yra atvaizduota 1 formule, kurioje A ir B kartu sudaro prisotintą ar neprisotintą alkilaminokarbonilą, pasirinktą iš 1-etilpropilaminokarbonilo, 1-etilbutilaminokarbonilo, 1-propilbutilaminokarbonilo, 2-etilpentilaminokarbonilo,
10 1-metil-1-propilbutilaminokarbonilo, 1-etil-1-propilaminokarbonilo, 1,1-dipropilbutilaminokarbonilo (1-propilciklopentil)-aminokarbonilo, 1-(2-propenil)-3-butenilaminokarbonilo ir 1-etil-1-(2-propenil)-3-butenilaminokarbonilo; ir D, R^1 , R^2 , R^3 ir E yra pažymėta
15 paskutiniame pavyzdyje; arba terapiškai tinkama jų druska.

Šio išradimo ribose yra farmacinė kompozicija, turinti efektyvų prieš herpeso virusą I formulės ar terapiškai
20 tinkamos jo druskos kiekį ir farmaciškai ar veterinariškai tinkamą nešėją.

Šio išradimo ribose taip pat yra kosmetinė kompozicija, turinti I formulės peptidus ar terapiškai tinkamą jų
25 druską, ir fiziologiškai tinkamą nešėją vizitinėms aplikacijoms.

Kitu svarbiu išradimo aspektu yra herpeso viruso pasikartojamumo slopinimo būdas, kontaktuojant virusui
30 su herpeso virusinę ribonukleotido reduktazę slopinančiu I formulės peptido ar terapiškai tinkamos jo druskos kiekiu.

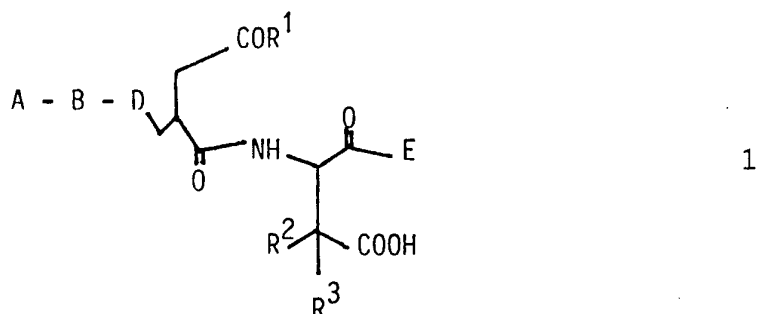
Dar kitu aspektu yra efektyvaus I formulės peptido ar
35 terapiškai tinkamos jo druskos ir priešvirusinio nukleozido analogo kombinacijos kiekio tinkamumas žinduolių herpeso virusinės infekcijos gydymui.

Farmacinė kompozicija, turinti šią kombinaciją, yra taip pat išradimo ribose.

Alternatyviai 1 formulė gali būti iliustruota taip:

5

10



15

Terminas 'radikalas', paminint aminorūgštį ar aminorūgšties darinį, reiškia radikalą, gautą iš atitinkamos α -amino rūgšties, pašalinus karboksilo grupės hidroksilą ir vieną α -amino grupės vandenilį.

20

Visumoje, čia naudoti sutrumpinimai, pažymint amino rūgštis ir blokuojančias grupes, remiasi IUPAC-IUB Biocheminės Nomenklatūros komisijos rekomendacijomis /European Journal of Biochemistry 138, 9 (1984)/. Pavyzdžiui, Val, Ile, Asp ir Leu atitinka L-valino, L-izoleucino, L-aspargino rūgšties ir, atitinkamai, L-leucino radikalus.

25

30

Asimetriniai anglies atomai, esantys pagrindinėje linijinėje 1 formulės peptidų ašyje (t.y. pagrinde), išskyrus galines A ir Z (E) grupes, bet, įskaitant anglies atomą, turintį " R^{12} ", kur E yra $NHCH(R^{12})-Z$, kaip čia pažymėta, yra S konfigūracijos. Tačiau išimties pasitaiko tuo atveju, kai anglies atomas turi $CH_2C(O)R^1$ šoninę grandinę, kur R^1 yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas ar 1-(žemesnis alkilas)-(žemesnis cikloalkilas), ir kai anglies atomas turi 2-merkaptioalkilo šoninę grandinę, pavyzdžiui, kai R^6 ir D yra paskutinė

35

paminėta šoninė grandinė. Pastarųjų dviejų išimčių atveju anglies atomai yra R konfigūracijos.

5 Asimetriniai anglies atomai, esantys amino rūgšties ar pakeistos amino rūgšties radikalo šoninės grandinės galinėje A grupėje ir galinėje E grupėje, kai E atitinka čia pažymėtą NHR^9 , gali būti S arba R konfigūracijos.

10 "Me", "Et", "Pr" ir "Bn" simboliai atitinka alkilo, metilo, etilo, propilo ir butilo radikalus.

15 "MeEt₂C" ir "EtPr₂C" simboliai, pavyzdžiui, atitinka 1-etil-1-metil-1-propilo ir 1-etil-1-propilbutilo radikalus.

"Tbg" simbolis atitinka amino rūgšties (S)-2-amino-3,3-dimetilbutaninės rūgšties radikala. "Cpg" simbolis atitinka amino rūgšties (S)- α -aminociklopentanoacto rūgšties radikala. "γMeLeu" simbolis atitinka amino rūgšties (S)-2-amino-4,4-dimetilpentaninės rūgšties radikala. "γMeLeucinol" simbolis atitinka (S)-2-amino-4,4-dimetilpentanolį su vienu nuo α -amino grupės pašalintu vandeniliu. "β-EtNva" simbolis atitinka amino rūgšties (S)-2-amino-3-etilpentaninės rūgšties radikala.

30 Kiti čia naudoti simboliai: (N-Me)Val, (S)-3-metil-2-(metilamino)-butaninės rūgšties radikalui; (N-Me) 1 Le, (S)-3-metil-2-(metilamino)pentaninės rūgšties radikalui; (N-Me)Tbg, (S)-2-(metilamino)-3,3-dimetil butano rūgšties radikalui; Asp (cyBu), (S)- α -amino-1-karboksiciklobutanoacto rūgšties radikalui; Asp(CyPn), (S)- α -amino-1-karboksiciklopentanoacto rūgšties radi-
35 kalui; Asp((R)-Me) ,

, 3-(R)-metil-L-aspargino rūgšties radikalui (t.y. {S-(R^x, S^x)}-2-amino-3-metiletendikarboninei rūgščiai), Asp { (R)-Pr}, 3-(R)-propil-L-aspargino rūgšties radikalui (t.y. {S-(R^x, S^x)}-2-amino-3-propiletendikarboninei rūgščiai), ir Asp { (R)-alil}, 3-(R)-alil-L'-aspargino rūgšties radikalui (t.y. {S-(R^xS^x)}-2-amino-3-(2-propenil)etendikarboninei rūgščiai).

Čia naudotas terminas "halogen" reiškia halogeno radikala, pasirinktą iš bromo, chloro, fluoro ar jodo.

Čia naudotas terminas "(2-10C)alkilas" reiškia tiesios ar šakotos grandinės alkilo radikalus, turinčius du-dešimt anglies atomų, į kuriuos įeina etilas, butilas, 1-metilpropilas, 1-etilpropilas, 1-etilpropilas, 1-propilbutilas, 2-propilpentilas ir panašiai.

Čia naudotas "(4-9C)alkilas" terminas reiškia tiesios ir šakotos grandinės alkilo radikalus, turinčius keturis-devynis anglies atomus, į kuriuos įeina, pavyzdžiui, 1-metilpropilas, 2-metilpropilas, 2,2-dimetilpropilas, 1,2,2-trimetilpropilas, 3,3-dimetilbutilas, 1-etil-2,2-dimetilbutilas ir 4,4-dimetilpentilas.

Čia naudotas terminas "žemesnis alkilas", vienas ar kombinacijoje su kitu radikalu, reiškia tiesios grandinės alkilo radikalus, turinčius vieną-šešis anglies atomus ir šakotos grandinės alkilo radikalus, turinčius tris-šešis anglies atomus, į kuriuos įeina metilas, etilas, propilas, butilas, heksilas, 1-metiletilas, 1-metilpropilas, 2-metilpropilas ir 1,1-dimetiletilas.

Čia naudotas terminas "1-(žemesnis alkilas)-(žemesnis cikloalkilas)" reiškia žemesnio cikloalkilo radikala, turintį žemesnio alkilo pakaitala 1 pozicijoje;

pavyzdžiui, 1-etilciklopropilas, 1-propilciklopentilas ir 1-propilcikloheksilas.

Čia panaudotas terminas "žemesnis cikloalkilas",
vienas, ar kombinacijoje su kitu radikalu, reiškia
prisotintus ciklinius angliavandenio radikalus,
turinčius tris-šešis anglies atomus, į kuriuos įeina
ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas ir ciklohek-
silas.

Čia naudotas terminas "žemesnis alkenilas" reiškia
tiesios grandinės alkenilo radikalus, turinčius du-
šešis anglies atomus ir šakotos grandinės alkenilo
radikalus, turinčius tris-šešis anglies atomus, į
kuriuos įeina vinilas, 1-propenilas, 2-propenilas, 1-
metil-etenilas, 2-metil-1-propenilas, 2-metil-2-
propenilas ir 2-butenilas.

Čia panaudotas terminas "žemesnis alkoksilas" reiškia
tiesios grandinės alkoksilo radikalus, turinčius vieną-
keturis anglies atomus ir šakotos grandinės alkoksi
radikalus, turinčius tris-keturis anglies atomus, į
kuriuos įeina metoksilas, etoksilas, propoksilas, 1-
metiletoksilas, butoksilas ir 1,1-dimetiletoksilas.
Pastarasis radikalas dažniausiai žinomas kaip tret-
butoksilas.

Čia naudotas terminas "fenil-(1-4c)alkilas" reiškia
fenilalkilo radikalus, kur jų alkilo dalis yra tiesios
ar šakotos grandinės alkilas, turintis vieną-keturis
anglies atomus, į kuriuos įeina benzilas, 2-
feniletilas, 3-fenilpropilas, 2-metil-2-feniletilas
{ $\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ }, 1-etil-2-feniletilas { $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ } ir
panašiai.

Čia naudotas terminas "žemesnis alkanoilas", vienas ar
kombinacijoje su kitu radikalu, reiškia 1-oksoalkilo

radikalą, kur jo 1-oksoalkilo dalis yra tiesi ar šakota 1-oksoalkilo grandinė, turinti du-tris anglies atomus, pavyzdžiui, acetilas, propionilas (1-oksopropilas) ir 1-okso-5-metilheksilas.

5

Čia naudotas terminas "farmaciškai tinkamas nešiklis" ar "veterinariškai tinkamas nešiklis" reiškia netoksini, dažniausiai inertišką aktyviam ingredientui tirpiklį, kuris neveikia žalingai ingrediento.

10

Čia panaudotas terminas "fiziologiškai tinkamas nešiklis" reiškia tinkamą kosmetinį vieno ar daugiau netoksinių nešiklių tirpiklį, kuris nereaguoja ar nemažina čia įeinančio aktyvaus ingrediento efektyvumo.

15

Čia panaudotas terminas "veterinariškai tinkamas nešiklis" reiškia fiziologiškai tinkamą tirpiklį, skiriant vaistines medžiagas naminiams gyvūnams, į kurių įeina vienas ar daugiau netoksinių, farmaciškai tinkamų nešiklių, kurie nereaguoja su vaistine medžiaga ar nemažina jos efektyvumo.

20

Terminas "efektyvus kiekis" reiškia iš anksto numatytą priešvirusinio agento kiekį, t.y. pakankamą kiekį, paveikiant efektyviai virusinius organizmus organizme.

25

Čia naudotas terminas "jungiamasis agentas" reiškia agentą, kuris gali paveikti bevandenį amino rūgšties ar peptido laisvos karboksilo grupės jungimąsi su laisva kitos amino rūgšties ar peptido amino grupe, sudarant amidinį ryšį tarp reagentų. Tokie agentai panašiai gali reikšti rūgšties ir alkoholio jungimąsi, susidarant atitinkamiems esteriams. Aktyvindami karboksilo grupę, agentai pagreitina ar palengvina bevandenį jungimąsi. Tokių jungiamųjų agentų ir aktyvuotų grupių aprašymus galima rasti bendruose peptidų chemijos vadovėliuose; pavyzdžiui, E. Schröder and K.L. Lübke, "The Peptides",

30

35

- Vol. 1, Academic Press, New York, N.Y., 1965, pp 2-128, ir K.D. Kopple, "Peptides and amino acids", W.A. Benjamin, Inc., New York, N.Y., 1966, pp 33-51. Jungiamųjų agentų pavyzdžiais yra difenilfosforil-
- 5 azidas, 1,1-karbonildiimidazolas, dicikloheksilkarbodiimidas, N-hidroksisukcinimidas, ar 1-hidroksi-benzotriazolas, esant dicikloheksilkarbodiimidui. Labai praktiškas ir tinkamas jungiamasis agentas yra (benzotriazol-1-iloksi)tris-(dimetilamino)-fosfonio
- 10 heksafluorofosfatas /B. Castro et al., Tetrahedron Letters, 1219 (1975)/, taip pat /D. Hudson, J. Org. Chem., 53, 617 (1986/, pats arba esant 1-hidroksi-benzotriazolui. Dar vienas labai praktiškas ir tinkamas jungiamasis agentas yra komerciškai prieinamas 2-(1H-
- 15 benzotriazol-1- il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio tetrafluoroboratas.

1 formulės peptidai gali būti gauti dažniausiai naudojamais peptidų sintezėje būdais, pavyzdžiui,

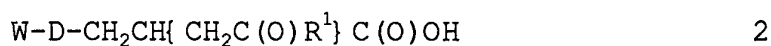
20 klasikiniu amino rūgšties radikalų ir/arba peptido fragmentų jungimusi tirpale. Tokie būdai aprašyti, pavyzdžiui, E. Schröder ir K. Lübke aukščiau cituotuose vadovėliuose.

- 25 Bendras aukščiau paminėtų peptidų gavimo būdų bruožas yra reaktyvių šoninės grandinės grupių, įvairių amino rūgšties radikalų arba pakeistų amino rūgšties radikalų (arba, jei norima, peptido nepeptidinių fragmentų) blokavimas tinkamomis blokuojančiomis grupėmis, kurios
- 30 neleidžia cheminei reakcijai vykti toje vietoje, kol blokuojančios grupės bus pašalintos. Dažniausiai blokuojama α -amino grupė amino rūgštyje arba fragmentas, kol jis reaguoja prie karboksilo grupės, po to α -aminą blokuojanti grupė selektyviai pašalinama,
- 35 leidžiant toje vietoje vykti sekančiai reakcijai. Kitas bendras bruožas yra pradinis amino rūgšties radikalo ar peptido fragmento C-galinio karboksilo, jeigu jis yra,

kuris turėtų būti peptido C-galine funkcija, blokavimas tinkama blokuojančia grupe, kuris neleis cheminei reakcijai vykti toje vietoje, kol, po norimo peptido sekos surinkimo, blokuojanti grupė bus pašalinta.

5

Svarbiausias 1 formulės peptidų tarpinis produktas, kurio formulė 2



- 10 kurioje W yra α -aminą blokuojanti grupė, pvz., tret-butiloksikarbonilas (Bos), benziloksikarbonilas (Z) arba fluoren-9-ilmetoksikarbonilas (Fmoc), o D ir R^1 yra čia pažymėta. Junginys gali būti gautas, prijungiant Michael alilo esterį $W-D-CH_2C(O)OCH_2CH=CH_2$ prie
- 15 fumaroilo darinio (žemesnio alkilo) - $OC(O)CH=CHC(O)R^1$, gaunant Michael aduktą $W-D-CH\{C(O)OCH_2CH=CH_2\}CH\{CH_2C(O)R^1\}C(O)O$ -(žemesnį alkilą).

- Po to, pastarojo junginio poveikis tetrakistri-fenilfosfino paladžiu ir trifenilfosfinu, dalyvaujant
- 20 pirolidinui (R. Déziel, *Tetrahedron Letters*, 28, 4371 (1987) įtakoja hidrolizę ir sekantį alilo esterio dekarboksiliną, gaunant atitinkamą svarbiausio tarpinio produkto alkilo esterį. Pastarojo esterio
- 25 hidrolizavimas, dalyvaujant bazei, pavyzdžiui, natrio hidroksidui ar ličio hidroksidui, duoda svarbiausio tarpinio produkto diastereoizomerinį mišinį.

- Alternatyviai, svarbiausias tarpinis produktas (2
- 30 formulė), kur W ir D yra pažymėta paskutiniame pavyzdyje, o R^1 yra NR^7R^8 , kur R^7 ir R^8 , kiekvienas yra žemesnis alkilas, arba R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro pirolidiną, piperidiną, morfoliną ar 4-metilpiperaziną, gali būti
- 35 gauti sekančiai: Aukščiau paminėtas alilo esteris $W-D-CH_2C(O)OCH_2CH=CH_2$, kur W ir D yra čia pažymėta, Michael

- reakcijos sąlygomis reaguoja su fumaroilo dariniu $\text{BzL}'\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OBzL}'$ { (E)-2-etendikarboninės rūgšties dibenzilo esteriu}, gaunant atitinkamą Michael aduktą $\text{W-D-(R, S)-CH}\{\text{CH}\{\text{C}(\text{O})\text{OBzL}\}\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OBzL}\}\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$. Paveikus pastarąjį aduktą tetrakis(trifenilfosfino)paladžiu ir trifenilfosfinu, esant piroolidinui (Déziel, plačiai aukščiau), gaunamas atitinkamas dibenzilo esteris $\text{W-D-CH}_2\text{-(R S)-CH}\{\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OBzL}'\}\text{C}(\text{O})\text{OBzL}'$. Hidrogenolizuojant produktą, esant paladžio hidroksidui ant anglies, gaunama atitinkama dikarboksilinė rūgštis, kuri paverčiama atitinkamu anhidridu, kaitinant acto rūgšties anhidrido pertekliuje. Reaguojant anhidridui su atitinkamu antriniu aminu, esant piridinui, gaunamas regioizomerų mišinys su norimo izomero $\text{W-D-CH}_2\text{-(RS)-CH}\{\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8\}\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, kur W, D ir NR^7R^8 yra tokie, kaip čia pažymėta, persvara. Pastarasis produktas paverčiamas jo benzilo esteriu ir gautas regioizomerų mišinys atskiriamas aukštos skiriamosios galios skysta chromatografija, gaunant produktą su norimo izomero persvara. Hidrinant pastarąjį produktą, esant paladžio hidroksidui ant anglies, gaunamas svarbiausias tarpinis produktas (2 formulė), kur W ir D yra tokie, kaip čia pažymėta, o R^1 yra NR^7R^8 , kaip čia pažymėta.
- Todėl, iš esmės, 1 formulės peptidai gali būti gauti, jungiant atitinkamos aminorūgšties ar pakeistos aminorūgšties radikalus ir nepeptidinius peptido fragmentus (svarbiausius tarpinius produktus), kurie, jeigu reikia, yra tinkamai blokuojami, pakopomis peptido seka ir pakopinio jungimo pabaigoje deblokuojant esamas blokuojančias grupes, jeigu jos yra. Specifiškiausi būdai iliustruojami pavyzdžiuose žemiau.
- Šio išradimo 1 formulės peptidas gali būti gautas terapiškai tinkamos druskos formoje. Atskiru atveju, kai tam tikras peptidas turi radikala, kuris veikia

kaip bazė, tokių bazės druskų pavyzdžiai yra su organinėmis rūgštimis, pavyzdžiui, acto, pieno, gintaro, metanosulfonine ar p-toluensulfonine rūgštimi, o taip pat su polimerinėmis rūgštimis, tanino rūgštimi ar karboksimetilo celiulioze, o taip pat druskos su neorganinėmis rūgštimis, pavyzdžiui, hidrohalogeninėmis rūgštimis, druskos rūgštimi ar sieros rūgštimi, ar fosforo rūgštimi. Jeigu reikia, atskira druska, gauta pridėjus rūgštį, paverčiama netoksine, farmaciškai tinkama kitos rūgšties druska, paveikiant atitinkama jono mainų derva /R.A. Boissonnas et al., Helv. Chim. Acta, 43, 1849 (1960)/.

Tuo atveju, kai atskiras peptidas turi vieną ar daugiau laisvų karboksilinių grupių, tokių karboksilo grupės druskų pavyzdžiai yra su natrio, kalio ar kalcio katijonais, arba organinėmis bazėmis, pavyzdžiui, trietilaminu ar N-metilmorfolinu.

Priešvirusinis 1 formulės peptidų aktyvumas gali būti pademonstruotas biocheminiais, mikrobiologiniais ir biologiniais būdais, rodančiais slopinantį junginių poveikį herpeso 1 ir 2 tipo (HSV-1 ir HSV-2) paprastųjų virusų ir kitų herpeso virusų, pavyzdžiui, vėjaraupių juostiškosios pūslelinės (VZV) ir Epstein-Barr viruso (EBV) pasikartojamumui.

Slopinantis 1 formulės tipiškų peptidų poveikis herpeso ribonukleotido reduktazei parodytas pavyzdžiuose žemiau. Pažymėtina, kad kartu su specifiniu herpeso ribonukleotido reduktazės slopinimu, stebimas reliatyviai minimalus arba iš viso nėra jokio peptidų poveikio ląsteliniam ribonukleotido reduktazės aktyvumui, būtinam normaliai ląstelių reprodukcijai.

Ląstelės kultūros technika yra būdas, demonstruojantis slopinantį 1 formulės peptidų poveikį virusiniam

pasikartojamumui; Žiūrėti T. Spector et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4254 (1985).

- 5 Terapinis peptidų poveikis gali būti demonstruojamas laboratoriniams gyvūnams, pavyzdžiui, naudojant bandymą, besiremiantį herpeso paprastojo viruso sukeltos akių ligos žiurkėms ar pelėms modeliu. /C.R. Brandt et al., J. Virol. Meth., 36, 209 (1992)/.
- 10 Peptidai gali būti įkomponuojami į farmaciškai tinkamus tirpiklius, turinčius 0,1-5 procentus, geriau 0,5-2 procentus aktyvaus agento. Tokios farmacinės kompozicijos skirtos vietiniam vartojimui gali būti tirpalo, kremo ar pavilgų formoje.
- 15 Išradimo aspektas yra farmacinė kompozicija, į kurios sudėtį įeina 1 formulės peptidai su farmaciškai tinkamais tirpikliais ar nešikliais. Kompozicijose geriau peptidą naudoti sterilaus vandeninio tirpiklio
- 20 tirpale, kuriame taip pat gali būti kiti tirpalai, buferiai ar konservantai, o taip pat pakankami farmaciškai tinkamų druskų ar gliukozės kiekiai, padarant izotoninį tirpalą.
- 25 Tinkami aukščiau paminėtomis kompozicijoms tirpikliai ar nešikliai yra aprašyti tipiniuose farmaciniuose vadovėliuose, pvz., "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18th ed, Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1990.
- 30 Kitu išradimo aspektu yra kosmetinė kompozicija, turinti profilaktinį herpeso virusui 1 formulės peptido ar terapiškai tinkamos jo druskos kiekį kartu su fiziologiškai tinkamu kosmetiniu nešikliu. Į kompoziciją gali būti įvesti papildomi komponentai, pavyzdžiui, odos minkštintojai. Šio išradimo kosmetinė
- 35 kompozicija gali būti naudojama profilaktiškai odos herpeso pažeidimų protrūkių gydymui. Iš esmės,

kosmetinė kompozicija turi mažiau peptido, negu atitinkama farmacinė kompozicija vietinei aplikacijai. Tinkamas peptido kiekis kosmetinėje kompozicijoje sudaro 0,01-0,2 procento pagal svorį.

5

Nors aukščiau atskleista kompozicija yra efektyvi ir santykinai saugi medicininė priemonė herpeso virusinėms infekcijoms, tačiau, norint gauti gerus rezultatus, kartu su šiomis kompozicijomis, galima skirti kitas priešvirusines priemones ar agentus. Tokiomis priešvirusinėmis medicininėmis priemonėmis ar agentais yra priešvirusiniai nukleozidai, pavyzdžiui, acyclovir, ir priešvirusiniai paviršiaus aktyvūs agentai ar priešvirusiniai interferonai (S.S. Asculai and F. Rapp in U.S. patent 4, 505, 281, Kovo 26, 1985).

15

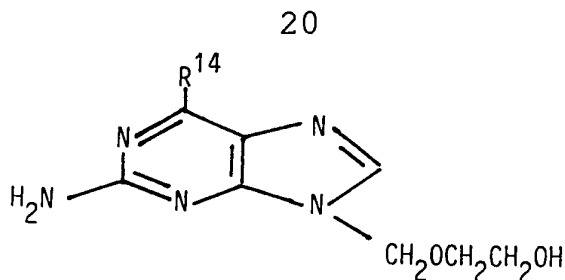
Rasta, kad priešvirusinių nukleozido analogų priešherpesinis aktyvumas, sujungus pastarąjį su 1 formulės peptidu, gali būti padidintas sinergistiškai, be jį lydinčių toksinių efektų padidėjimo. Todėl čia pateikiama farmacinė kompozicija žinduolių herpeso infekcijų gydymui, turinti farmaciškai ar veterinariškai tinkamą nešiklį ir efektyvų priešvirusinio nukleozido analogo, ar terapiškai tinkamos jo druskos, ir ribonukleotido reduktazę slopinančio 1 formulės peptido ar terapiškai tinkamos jo druskos kombinacijos kiekį.

20

25

Kombinacijoje naudojamas priešvirusinis nukleozido analogas fermentiškai paverčiamas (organizme) virusiniu DNA polimerazės inhibitoriumi, ir/arba alternatyvia herpeso DNA polimerazei terpe. Priešvirusinį nukleozido analogą galima pasirinkti iš žinomų nukleozido analogų. Tinkamiausiais nukleozido analogais yra aciclovir ir jo analogai; pavyzdžiui, 2 formulės junginiai:

30



5

kurioje R^{14} yra vandenilis, hidroksilas ar amino grupė, ar terapiškai tinkama jų druska. (Formulė 2, kur R^{14} yra hidroksi, atitinka acyclovir).

10 Kitais, tinkamais naudojimui priešvirusiniais nukleozido analogais, yra vidarabine, idoxuridine, trifluridine, ganciclovir, edoxudine, brovavir, fiacitabine, penciclovir, famciclovir ir rociclovir.

15 Terminas "sinergistinis efektas", ryšyje su priešvirusiniu ar priešherpesiniu aukščiau aprašytos nukleozido analogo ir 1 formulės peptido kombinacijos aktyvumu reiškia priešvirusinį arba priešherpesinį efektą, kuris yra žymiai didesnis, negu galimas sudėtinis dviejų individualių kombinacijos komponentų efektas.

Kombinacija skiriama šiltakraujams gyvūnams, t.y. žmonėms, kiaulėms ar arkliams tirpiklyje, turinčiame

25 vieną ar daugiau farmaciškai tinkamų nešiklių, kurių proporcija nustatoma tirpumu ir chemine nukleozido analogo ir 1 formulės peptido prigimtimi, pasirinktu skyrimo būdu, biologinės praktikos norma ir reliatyviais dviejų aktyvių ingredientų kiekiais,

30 gaunant sinergistinį priešvirusinį efektą. Kombinacija pirmoje eilėje skiriama vietiniu būdu. Pavyzdžiui, du aktyvūs agentai (t.y. priešvirusinis nukleozido analogas ir 1 formulės peptidas, arba terapiškai tinkamos jų druskos) gali būti įkomponuojamos tirpalų,

35 emulsijų, kremų ar pavilgų formoje farmaciškai tinkamuose tirpikliuose. Tokia kompozicija gali turėti 0,01-1,0 procento pagal svorį nukleozido analogo ar

terapiškai tinkamos jo druskos, ir apie 0,05-1 procentą pagal svorį 1 formulės peptido ar terapiškai tinkamos jo druskos.

- 5 Bet kuriuo atveju farmacinėje kompozicijoje esantys aktyvūs agentai imami tokiais kiekiais, kad būtų pasiektas sinergistinis priešherpesinis efektas.

- 10 Sekantys pavyzdžiai iliustruoja išradimą. Temperatūros duotos Celsijaus laipsniais. Tirpalo procentai ar santykiai išreiškia santykį tūrio su tūriu, iki bus nustatyta kitaip. Branduolių magnetinio rezonanso spektrai buvo užrašyti Bruker 200 MHz ar 400 MHz spektrometru (preambulėje pažymėtas 400 MHz spektras);
15 cheminiai poslinkiai (δ) pateikti milijoninėmis dalimis. Pavyzdžiuose naudotuose sutrumpinimuose BOC: tret-butiloksikarbonilas; Bu: butilas; Bzl: benzilas; DMF: dimetilformamidas; Et: etilas; EtOH: etanolis; EtOAc: etilo acetatas; Et₂O: dietilo eteris; Me:
20 metilas; MeOH: metanolis; Pr: propilas; TLC: plonasluoksnė chromatografija; THF: tetrahidrofuranas.

1 pavyzdys

- 25 **Bendra jungimosi reakcijų metodika**

/Žiūrėti R. Knorr et al., Tetrahedron Letters, 30, 1927 (1989)./

- 30 Pirmas reagentas, t.y. laisvas aminos (ar jo hidrochlorido druska), ištirpinamas CH₂Cl₂ ar acetonitrile ir tirpalas atšaldomas iki 4⁰. Į maišomą tirpalą azoto atmosferoje pridedami keturi ekvivalentai N-metilmorfolino. Po 20 min. pridedamas vienas ekviva-
35 lentas antro reagento, t.y. laisvos karboksilinės rūgšties ir 1,05 ekvivalento jungiamojo agento. Šiam tikslui praktiškais ir pakankamais jungiamaisiais

reagentais yra (benzotriazol-1-iloksi) tris-(dimetil-amino)fosfonio heksafluorofosfatas ar geriau 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroboratas. Reakcija kontroliuojama TLC. Reakcija užbaigiama, po to CH_2Cl_2 (ar acetonitrilas) nugarinamas pažemintame slėgyje. Nuosėdos ištirpinamos EtOAc. Tirpalas plaunamas 1N vandenine citrinos rūgštimi, 10% vandeniniu Na_2CO_3 ir druskos tirpalu. Organinė fazė išdžiovinama (MgSO_4), filtruojama ir sausai koncentruojama pažemintame slėgyje. Nuosėdos išvalomos per silikagelį (SiO_2) Still's greitos chromatografijos būdu /W.C. Still et al., J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)/.

15 2 pavyzdys

Tarpinio produkto H-Asp(cyPn) (Bzl)-NH-(S)-CH(CH_2CMe_3) CH_2OBzl gavimas

20 (a) (S)- α -Azido-1-{(fenilmetoksi)karbonil}-ciklopentanoacto rūgštis: Šis junginys gautas iš 2-oksospiro/4,4/nonan-1,3-diono /M.N. Aboul-Enein et al., Pharm. Acta Helv., 55, 50 (1980)/ asimetrinio azidavimo būdu, pritaikant Evan's priedą /D.A. Evans et al., J. Amer. Chem. Soc., 112, 4011 (1990)/.

Aiškiau, 1,6 M heksano butillicio tirpalas (469 ml, 750 mmol) argono atmosferoje sulašintas į chiralinio priedo 4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinono tirpalą /96,8 g, 750 mmol, L.N. Pridgen ir J. Prol., J. Org. Chem., 54, 3231 (1989)/ sausame THF prie -40° . Mišinys 30 min maišytas prie -40° , po to atšaldytas iki -78° . Į atšaldytą mišinį sulašintas 2-Oksospiro /4,4/ nonan-1,3-dionas. Po to mišinys 1 valandą maišytas prie 0° . Į mišinį pridėtas 20% (W/V) vandeninis citrinos rūgšties (600 ml) tirpalas. Organinė fazė atskirta ir vandeninė fazė ekstrahuota EtOAc. Sujungtos organinės fazės

plautos sūrymu, išdžiovintos (MgSO_4) ir koncentruotos pažemintame slėgyje, gaunant 3-{2-(1-karboksiciklopentil)-1-oksoetil}}-4(S)-(1-metiletil)-2-oksazolidinoną, rožinį kietą produktą (300 g). Pastaroji kietą medžiaga (Ca 750 mmol) ištirpinta acetonitrile (1 L). Į tirpalą pridėta benzilo bromido (128,3 g, 89,2 ml, 750 mmol) ir 1,8-diazabiciklo /5.4.0/-undec-7-eno (114 g, 112 ml, 750 mmol). Mišinys maišytas argone 16 h. Lakios medžiagos pašalintos pažemintame slėgyje. Nuosėdos ištirpintos H_2O /EtOAc. Organinė fazė atskirta, plauta 10% (W/V) vandeniniu citrinos rūgšties tirpalu, sūrymu, išdžiovinta (MgSO_4) ir sausai koncentruota pažemintame slėgyje. Gauta alyva kristalinta iš heksano/EtOAc, gaunant atitinkamą benzilo esterį, baltą kietą medžiagą (204 g, 73%).

Pastarojo junginio tirpalas (70 g, 187 mmol) sausame THF (200 ml) atšaldytas iki -78° . Per 15 min į atšaldytą tirpalą pridėtas 0,66 M THF kalio 1,1,1,3,3,3-heksometildizilazano tirpalas (286 ml, 189 mmol), turintis 6% (W/V) kumolo. Mišinys 45 min maišytas -78° temperatūroje. Į šaltą mišinį viena porcija pridėtas 2,4,6-triizopropil-benzolosulfonilo azido (67 g, 216 mmol) tirpalas sausame THF (100 ml), o po dviejų minučių pridėta ledinė acto rūgštis (50 ml, 870 mmol). Mišinys pašildytas ir 1 h maišytas $35-45^\circ$ temperatūroje. Lakios medžiagos pašalintos pažemintame slėgyje. Geltonos nuosėdos sutrintos su heksanu/EtOAc (4:1, 1,7 L) į miltelius. Gautos baltos nuosėdos surinktos ant filtro. Filtratas sumaišytas su SiO_2 (230-240 mesh). Lakios medžiagos pašalintos pažemintame slėgyje, o likusi kietą medžiaga išdžiovinta 35° temperatūroje pažemintame slėgyje, pašalinant kumolą. Po to kietos nuosėdos užneštos ant SiO_2 kolonos. Likusi kietą medžiaga ir SiO_2 išplauta heksanu-EtOAc (9:1), o eliuentas koncentruotas, gaunant 3-{2(S)-azido-1-okso-

2-{ 1-{ (fenilmetoksi)-karbonil} ciklopentil} etil} -4(S)-
(1-metiletil)-2-oksazolidinoną (66 g, 86%).

Pastarojo junginio tirpalas (13,42 g, 32,4 mmol)
5 THF/H₂O (3:1, 608 ml) atšaldytas iki 0°. Į atšaldytą
tirpalą pridėta vandenilio peroksido/H₂O (3:7, 16,3 ml,
518 mmol H₂O₂), po to LiOH.H₂O (2,86 g, 68,2 mmol).
Mišinys 45 minutes maišytas 0° temperatūroje ir po to
sustabdytas 10% (W/V) vandeniniu natrio sulfito tirpalu
10 (400 ml). Pridėta NaHCO₃ (1,93 g), po to mišinys
koncentruotas pažemintame slėgyje. Chiralinis priedas
regeneruotas, nepertraukiamai 20 h ekstrahuojant
(vandeninis NaHCO₃/chloroformas). Po to vandeninė fazė
atšaldyta iki 0°, parūgštinta HCl ir po to ekstrahuota
15 EtOAc. Ekstraktas plautas sūrymu, išdžiovintas (MgSO₄)
ir koncentruotas pažemintame slėgyje, gaunant norimą
junginį, baltą kietą medžiagą (8,2 g, 84%). Junginio ¹H
NMR (CDCl₃) rodė: δ 1,6-1,8 (m, 5H), 1,95-2,05 (m, 2H),
2,20-2,30 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 5,12 (s, 2H) ir 7,4
20 (m, 5H).

Junginys naudojamas šio pavyzdžio (c) dalyje.

(b) NH₂-(S)-CH(CH₂CMe₃)CH₂OBz₁: H-γMeLeu-OH redukuotas
25 LiBH₄/Me₃SiCl /A. Giannis and K. Sandhoff, Angew. Chem.
Int. Ed. Engl., 28, 218 (1989)/, gaunant aminoalkoholį
NH₂-(S)-CH(CH₂CMe₃)CH₂OH. Pastarojo junginio mišinys
(812 mg, 6,2 mmol), trietilamino (659 mg, 6,51 mmol) ir
di-tret-butyl dikarbonato (1,42 g, 6,51 mmol) sausame
30 THF (15 ml) maišytas azoto atmosferoje 15 min 4°
temperatūroje, po to 4 h kambario temperatūroje. THF
išgarintas pažemintame slėgyje. Nuosėdos ištirpintos
EtOAc. Tirpalas plautas 10% vandenine citrinos
rūgštimi, 5% vandeniniu NaHCO₃ ir sūrymu. Organinė fazė
35 išdžiovinta (MgSO₄) ir sausai koncentruota pažemintame
slėgyje. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai (SiO₂,

eliuentas: heksanas-EtOAc, 2:1), gaunant Boc-NH-(S)-CH(CH₂CMe₃)-CH₂OH (1,23 g, 86%).

I Boc-NH-(S)-CH(CH₂CMe₃)CH₂OH (1,23 g, 5,35 mmol)
 5 tirpalą benzilo chloride (13 ml) palaipsniui pridėta
 tetrabutilamonio bisulfato (106 mg) ir 50% vandeninio
 NaOH (3 ml). Gautas mišinys 90 min maišytas 35-40°
 temperatūroje, praskiestas EtOAc, plautas H₂O ir
 sūrymu. Organinė fazė išdžiovinta (MgSO₄) ir sausai
 10 koncentruota pažemintame slėgyje. Nuosėdos ištirpintos
 heksane. Tirpalas išpiltas per SiO₂ kolonėlę. Kolonėlė
 išplauta heksanu, pašalinant benzilo chloridą, ir po to
 heksanu - EtOAc (2:1), gaunant Boc-NH-(S)-CH(CH₂CMe₃)
 CH₂OBzl. Pastarojo junginio ¹H NMR (COCl₂) rodė δ 0,95
 15 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,30-1,55 (m, 2H), 3,42 (d,
 J=4Hz, 2H), 3,88 (broad, 1H), 4,54 (m, 3H), 7,23-7,4
 (m, 5H). Pastarasis junginys (1,28 g, 3,99 mmol)
 ištirpintas 6N HCl/dioksine (10 ml). Tirpalas 45 min
 maišytas azoto atmosferoje prie 4°. Tirpiklis
 20 išgarintas, gaunant norimo junginio vandenilio chlorido
 druską (1,05 g). Junginys naudotas kitoje šio išradimo
 dalyje be valymo.

(c) Aukščiau užrašytas šio pavyzdžio junginys: Sekant 1
 25 pavyzdžio jungimosi būdu, naudojant pirmu reagentu
 prieš tai gautą NH₂-(S)-CH(CH₂CMe₃)CH₂OBzl vandenilio
 chlorido druską, o šio pavyzdžio (a) dalyje gautą (S)-
 α-azido-1-{(fenilmetoksi)-karbonil} ciklopentanoacto
 rūgštį antru reagentu, gautas N-{(S)-1-benziloksimetil-
 30 3,3-dimetilbutil}-(S)-α-azido-1-{(fenilmetoksi)karbo-
 nil} ciklopentanoacetamidas. Pastarasis junginys redu-
 kuotas alavo (II) chloridu MeOH /N. Maiti et al.,
 Tetrahedron Letters, 27, 1423 (1986)/, gaunant šio
 pavyzdžio aukščiau užrašytą junginį. Junginio ¹H
 35 NMR(CDCl₃) rodė δ 0,98 (s, 9H), 1,22-2,25 (m, 12H), 3,4
 (d, J=4Hz, 2H), 3,64 (s, 1H), 4,18 (platus m, 1H), 4,52

(s, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,18 (d, J=7Hz, 1H), 7,22-7,38 (platus m, 10H).

3 pavyzdys

5

Tarpinio produkto Boc-Tbg-CH₂-(RS)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)OH gavimas

(a) Monoalilo malonato magnio druska: 2,2-dimetil-1,3-dioksano-4,6-diono (100 g, 0,69 mol) ir alilo alkoholio (47 ml, 0,69 mol) benzole (800 ml) tirpalas 24 h virintas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis išgarintas pažemintame slėgyje. Nuosėdos distiliuotos pažemintame slėgyje, gaunant monoalilo malonatą (71 g, 71%, v.t. 123-127⁰/2,7 mm Hg). Pastarasis esteris (71 g, 0,48 mol) ištirpintas sausame THF (300 ml). Į tirpalą pridėta magnio etoksido (28,5 g, 0,245 mol). Mišinys 4 h maišytas argone kambario temperatūroje (20-22⁰). Tirpiklis išgarintas pažemintame slėgyje, o nuosėdos sutrintos su Et₂O, gaunant rudos spalvos kieta medžiagą. Kieta medžiaga sutrinta į smulkias daleles ir išdžiovinta pažemintame slėgyje, gaunant norimą magnio druską (56 g, 73%). Druska naudojama kitoje šio pavyzdžio dalyje.

25

(b) Boc-Tbg-CH₂C(O)OCH₂=CH₂:1,1-karbonildiimidazolas (12,6 g, 78 mmol) sudėtas į Boc-Tbg-OH (15 g, 64 mmol) tirpalą sausame acetonitrile (150 ml). Mišinys 2 h maišytas argone kambario temperatūroje. Į mišinį pridėta monoalilo malonato magnio druska (24 g, 78 mmol) ir 4-(N,N-dimetilamino)piridino (100 mg). Mišinys 1 h virintas su grįžtamu šaldytuvu, po to 18 h maišytas kambario temperatūroje. Po to, mišinys koncentruotas pažemintame slėgyje. Nuosėdos ištirpintos EtOAc (30 ml). Tirpalas plautas 10% vandenine citrinos rūgštimi (2x100 ml) ir sūrymu (2x100 ml), išdžiovintas (MgSO₄) ir sausai išgarintas. Nuosėdos išvalytos chromatogra-

35

finiu būdu (SiO_2 , eliuentas: heksanas-EtOAc, 9:1), gaunant norimą alilo esterį (19,4 g, 96%) rudą alyvą, kuri nusistovėjusi kristalizuota. ^1H NMR (CDCl_3) rodo, kad šis junginys egzistuoja keto-enolio tautomerų mišinyje (3:1), chloroforme, 0,96 (s, 9H, enolinė forma), 1,04 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 3,65 (s, 2H), 3,90 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, enolinė forma), 4,20 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,10 (platus d, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,20-5,40 (m, 2H), 5,80-6,05 (m, 1H), 12 (s, 1H, enolinė forma). Alilo esteris naudojamas šio pavyzdžio (d) dalyje.

(c) (E)-5,5-Dimetil-4-okso-2-hekseninės rūgšties etilo esteris: Šis etilo esteris gautas S. Manfredini et al., Tetrahedron Letters, 29, 3997 (1988). Riebalinis nešvarus produktas išvalytas chromatografiškai (SiO_2 , eliuentas-heksanas) gaunant norimą etilo esterį geltonos alyvos pavidalo. ^1H NMR (CDCl_3) 1,21 (s, 9H), 1,33 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 4,28 (kv, $J=7,5$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=15,5$ Hz, 1H). Etilo esteris naudojamas kitoje šio pavyzdžio dalyje.

(d) Aukščiau užrašytas šio pavyzdžio junginys: Boc-Tbg- $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2=\text{CH}_2$ (0,67 g, 2,1 mmol), aprašytas šio pavyzdžio (b) sekcijoje, ištirpintas bevandeniame THF (25 ml) argono atmosferoje. Į tirpalą pridėta natrio hidrido (60% dispersijos alyvoje, 0,095 g, 2,4 mmol). Mišinys 30 min maišytas kambario temperatūroje. Į mišinį pridėta (E)-5,5-dimetil-4-okso-2-hekseninės rūgšties etilo esterio (0,435 g, 2,36 mmol), aprašyto šio pavyzdžio (c) dalyje. Reakcijos mišinys maišytas tol, kol, nustatius TLC, reakcija užsibaigia (per 6 h). Po to mišinys sustabdytas 10% vandenine citrinos rūgštimi. THF pašalintas pažemintame slėgyje ir gautas koncentratas ekstrahuotas EtOAc (3x25 ml). Ekstraktas plautas H_2O , išdžiovintas (MgSO_4) ir koncentruotas pažemintame slėgyje. Nuosėdos išvalytos chromato-

fiškai (SiO_2 , eliuentas: heksanas-EtOAc, 9:1), gaunant atitinkamą Michael reakcijos aduktą (1,06 g, 100%).

Michael aduktas transformuotas į Boc-Tbg- CH_2 -(RS)-
 5 CH($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3$)C(O)OH tokiu būdu: Argono atmosferoje
 CH_2Cl_2 (10 ml) ištirpintas tetrakistrifenilfosfino
 paladis (0) (0,20 g, 0,18 mmol) ir trifenilfosfinas
 (0,060 g, 0,23 mmol). Pridėta (20 ml) acetonitrilo ir
 tirpalas atšaldytas iki 0° . Į tirpalą pridėta
 10 pirolidino (0,28 ml, 2,7 mmol), po to Michael adukto
 (1,06 g, 2,1 mmol). Mišinys per 1 h atšildytas iki
 kambario temperatūros, po to maišytas 20 h. Reakcijos
 mišinys 1 h virintas su grįžtamuoju šaldytuvu argone,
 kol reakcija pilnai baigėsi. Tirpiklis išgarintas, ir
 15 nuosėdos išvalytos chromatografiškai (SiO_2 , eliuentas:
 heksanas-EtOAc, 9:1), gaunant Boc-Tbg-CH-(RS)-
 CH($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3$)C(O)OEt (0,77 g, 83%). Po to pastarasis
 junginys (0,77 g, 1,7 mmol) ištirpintas etilenoglikolio
 dimetileteryje - H_2O (1:1, 10 ml). Į tirpalą pridėta
 20 ličio hidroksido monohidrato (0,31 g, 7,4 mmol).
 Mišinys 4 h maišytas kambario temperatūroje,
 parūgštintas 10% vandenine citrinos rūgštimi (20 ml) ir
 ekstrahuotas EtOAc (3x25 ml). Ekstraktas išdžiovintas
 (MgSO_4) ir kondensuotas pažemintame slėgyje, gaunant
 25 aukščiau užrašytą šio pavyzdžio junginį, šviesiai rudos
 spalvos kietą medžiagą (0,69 g, 80% bendra išeiga nuo
 Boc-Tbg- $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). Produktas buvo distereo-
 izomerų (55:45) mišinys (nustatyta NMR). ^1H NMR (CDCl_3)
 δ 0,99 (s, 9H, mažesnis izomeras), 1,14 (s, 9H,
 30 didesnis izomeras), 1,43 (s, 9H), 2,68-3,12 (m, 4H),
 3,30 (m, 1H), 4,09 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 5,11 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H).

4 pavyzdys

35 **Tarpinio produkto H-Tbg- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)$ C(O)-Asp(cyPn)
 (Bzl)-NH-(S)-CH(CH_2CMe_3) CH_2OBzl gavimas**

Sekant 1 pavyzdžio jungimosi būdu ir naudojant aukščiau užrašytą 2 pavyzdžio junginį (3,42 g, 7,13 mmol) pirmu reagentu, o aukščiau užrašytą 3 pavyzdžio junginį (2,50 g, 6,48 mmol) antru reagentu, nešvarus produktas išvalytas chromatografiškai (SiO₂, eliuentas: heksanas-EtOAc, 4:1), gaunant atitinkamą aukščiau užrašyto junginio darinį (4,64 g, 84%; R_f=0,21, heksanas-EtOAc, 7:3). Pastarojo darinio tirpalas (4,64 g, 5,44 mmol) 6 N HCl/dioksane (50 mL) 1 h maišytas kambario temperatūroje ir po to koncentruotas pažemintame slėgyje. Nuosėdos ištirpintos Et₂O. Pastarasis tirpalas plautas prisotintu vandeniniu NaHCO₃ tirpalu ir sūrymu, išdžiovintas (MgSO₄) ir koncentruotas, gaunant geltoną alyvą, dviejų diastereoizomerų mišinį. Du izomerai atskirti chromatografiškai (SiO₂, eliuentas; heksanas - EtOAc - MeOH, 5:4, 5:0, 5). Norimas izomeras (t.y. labiau polinis; R_f=0,18, EtOAc-heksanas-MeOH, 7:3:0,5) gautas bespalvės alyvos pavidale (2,52 g, 52%). Aukščiau užrašytas šio pavyzdžio junginys, izomeras, naudojamas kitame pavyzdyje be valymo.

5 pavyzdys

**Boc-(N-Me)Val-Tbg-CH₂(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)
(Bzl)-NH-(S)-CH(CH₂CMe₃)CH₂OBzl gavimas**

Sekant 1 pavyzdžio jungimosi procedūra ir naudojant aukščiau užrašytą 4 pavyzdžio junginį (4,45 g, 5,95 mmol) pirmu reagentu ir N-metilvaliną (4,41 g, 17,9 mmol) antru reagentu, nešvarus produktas išvalytas chromatografiškai (SiO₂, eliuentas: heksanas-EtOAc, 7:3), gaunant šio pavyzdžio aukščiau užrašytą junginį (4,02 g, 72% išeiga). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,87 (d, J=7 Hz, 6H), 0,90 (s, 18H), 1,10 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,5-2,0 (m, 10H), 2,30 (m, 1H), 2,5-3,1 (m, 5H), 2,80 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 4,0 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,32 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,49 (d, J=4,5 Hz, 2H), 4,64

(d, $J=11$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J=5$ Hz, 2H), 6,78 (platus d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,11 (platus d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,18 (platus d, $J=11$ Hz, 1H), 7,2-7,45 (m, 10H).

5 6 pavyzdys

PhCH₂CH₂C(O) - (N-Me)Val-Tbg-CH₂ - (R) - CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O) - Asp(cyPn)- γ MeLeucinolo gavimas

- 10 Aukščiau užrašyto 5 pavyzdžio tirpalas (4,02 g, 4,25 mmol) 6 N HCl/dioksane 1 h maišytas kambario temperatūroje, po to pažemintame slėgyje koncentruotas, gaunant 5 pavyzdžio laisvą N-galinių amino darinių jo hidrochlorido druskos formoje. Po to, sekant 1
- 15 pavyzdžio jungimosi būdu ir pastarasis amino darinys naudotas pirmu reagentu, o benzenopropioninė rūgštis (2,00 g, 13,3 mmol) antru reagentu, nešvarus produktas išvalytas chromatografiškai (SiO₂, eliuentas: heksanas-EtOAc, 3:2), gaunant baltų putų pavidalo PhCH₂CH₂C(O)-N-Me-Val-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp-(cyPn)(OBzl)-
- 20 NH-(S)-CH(CH₂CMe₃)CH₂OBzl (4,00 g, 94%; R_f=0,35, heksanas-EtOAc, 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,79 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 1,08 (s, 9H), 1,5-1,9 (m, 10H), 2,27 (m, 1H), 2,5-2,85 (m, 7H), 2,90 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 3,27 (dd, $J=11,7$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J=11$, 4,5 Hz, 1H), 3,48 (kv, $J=7,5$ Hz, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,27 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4,48 (1, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J=11$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J=0,5$ Hz, 1H), 5,16 (kv, $J=13$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,18-7,4 (m, 10H).
- 25
- 30

- Pastarasis junginys (4,00 g, 4,03 mmol) hidrintas {20% Pd(OH)₂/c(200 mg), 1 atmosfera H₂, EtOH, 5 h}. Reakcija užbaigta, po to katalizatorius iš reakcijos mišinio pašalintas filtruojant per 45 μ m membraną. Filtratas koncentruotas pažemintame slėgyje, gaunant švnią alyvą, kuri ištirpinta Et₂O (100 ml). Tirpalas sausai
- 35

išgarintas pažemintame slėgyje. Ištirpinimas ir išgarinimas kartotas, kol gauta balta kieta medžiaga. Kieta medžiaga sutrinta su heksanu, filtruota ir pažemintame slėgyje išdžiovinta, gaunant aukščiau užrašytą junginį (3,12 g, 95%) ^1H NMR(d_6 -DMSO), 400 MHz; pastaba: junginys egzistuoja DMSO dviejų rotamerų (50:50) mišinyje; δ 0,71-0,92 (m, 24H), 1,05 (s, 4,5 H), 1,06 (s, 4,5 H), 1,20-1,78 (m, 10H), 1,93-2,16 (m, 2H), 2,48-2,83 (m, 6H), 2,84 (s, 1,5H), 2,92 (s, 1,5H), 2,96-3,06 (m, 1H), 3,10-3,23 (m, 2H), 3,72-3,81 (m, 1H), 4,09-4,14 (m, 1H), 4,22 (d, 8 Hz, 0,5H), 4,54-4,62 (platus m, 1H), 4,73-4,81 (m, 1,5H), 7,12-7,29 (m, 6H), 7,94 (d, $J=10$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=8$ Hz, 0,5H), 8,32 (d, $J=8,5$ Hz, 0,5H).

Sekant 6 pavyzdžio būdu, bet pakeitus benzolopropionine rūgštimi 2-(fenil-metil)-3-fenilpropionine rūgštimi (dibenzilacto rūgštimi), gaunamas $(\text{PhCH}_2)_2\text{CHC}(\text{O})-(\text{N-Me})\text{Val-Tbg-CH}_2-(\text{R})-\text{CH/CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{CMe}_3\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\gamma\text{MeLeucinolas}$.

7 pavyzdys

$\text{Et}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg-CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{CO-Asp}(\text{cyPn})-\gamma\text{MeLeucinolo gavimas}$

I aukščiau užrašyto 4 pavyzdžio junginio (23 mg, 0,030 mmol) ir trietilamino (6 mg, 0,057 mmol) tirpalą bevandeniame CH_2Cl_2 pridedama 1-etilpropilo izocianato (28 mg, 0,248 mmol). Reakcijos mišinys 1 h maišytas argono atmosferoje prie 0° , po to 18 h kambario temperatūroje. TLC /EtOAc-heksanas, (1:1)/ rodė reakcijos pabaigą. Tirpiklis išgarintas pažemintame slėgyje. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai / SiO_2 , eliuentas: heksanas-EtOAc (6:4)/. Gauta 16 g aukščiau užrašyto pavyzdžio, atitinkamo dibenzilo darinio. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0,9 (t, $J=7$ Hz, 3H), 0,92 (t,

$J=7$ Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 1,25-1,90 (m, 14H), 2,52 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,94-3,07 (m, 2H), 3,27 (dd, $J=7,2$, 9 Hz, 1H), 3,36 (dd, $J=5,5$, 9 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 4,07 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,28 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $J=10$ Hz, 2H), 4,66 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J=9$ Hz, 1H), 5,17 (dd, $J=14$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,2-7,45 (m, 11H).

10 Pastarasis dibenzilo darinys hidrintas (10% paladis ant anglies, 1 atmosfera, EtOH), gaunant aukščiau užrašytą junginį. Masės spektras: 703 (M+Na)⁺.

8 pavyzdys

15

Kito tarpinio produkto atstovo gavimas 1 formulės C-galinių peptidų modifikavimui.

(a) $\text{NH}_2\text{-(R)-CH(Et)CMe}_3$: Į atšaldytą (0°) 4,4-dimetil-3-pentanono (106 g, 0,92 mmol) ir (R)- α -metilbenzilamino (111 g, 0,92 mmol) benzole (1 L) tirpalą pridėtas TiCl_4 (50,5 ml, 0,46 mmol) benzole (200 ml) tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra išsilaikytų žemiau 10°. Po to mišinys 3 h maišytas mechanškai 40° temperatūroje, atšaldytas iki kambario temperatūros ir filtruotas per diatominę žemę. Diatominė žemė plauta Et_2O . Filtratai sujungti ir plauti, po to koncentruoti. Nuosėdos ištirpintos sausame MeOH (2 L). Tirpalas atšaldytas iki 0° ir porcijomis pridėta NaBH_4 (20 g, 0,53 mmol), išlaikant mišinio temperatūrą žemiau 5°. Metanolis išgarintas. Nuosėdos ištirpintos Et_2O . Tirpalas plautas sūrymu, išdžiovintas (MgSO_4) ir sausai išgarintas, gaunant rausvą alyvą (18:1) diastereoizomerų mišinį (nustatyta NMR). Alyva išvalyta chromatografiškai (SiO_2 , eliuentas: EtOAc/heksanas, 7:93), gaunant N-1(R)-feniletil)-1(R)-etil-2,2-dimetil-propilamino skystį (110 g, 54%). Ši medžiaga ištirpinta

heksane (1,5 L). Į tirpalą per 15 min pridėta 6 N HCl dioksano (90 mL). Gauta balta medžiaga surinkta ant filtro ir po to plauta heksanu, gaunant N-1(R)-fenil-etil)-1(R)-etil-2,2-dimetilpropilo hidrochloridą (125 g, 97%). ^1H NMR(CDCl_3) δ 0,55 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,54-1,95 (m, 2H), 2,23 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 2,63-2,44 (m, 1H), 4,31-4,49 (m, 1H), 7,30-7,48 (m, 3H), 7,74-7,79 (m, 2H).

10 Pastarojo junginio (41,5 g) tirpalas MeOH (120 mL) sumaišytas su 10% (W/W) Pd/C ir mišinys kratytas 48 h Parr hidrinimo autoklave prie 50 psi vandenilyje kambario temperatūroje. Mišinys filtruotas ir filtratas koncentruotas, gaunant norimą $\text{NH}_2\text{-(R)-CH(Et)C-Me}_3$ druską, pridėjus druskos rūgšties, baltą kietą medžiagą (25 g, 100%). ^1H NMR(CDCl_3) δ 1,10 (s, 9H), 1,22 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1,58-1,90 (m, 2H), 2,70-2,85 (m, 1H), 8,10-8,40 (platus s, 3H).

20 Tuo pačiu būdu, bet prieš tai einančiame būde 4,4-dimetil-3-pentanoną pakeičiant 3,3-dimetil-2-butanonu, gautas $\text{NH}_2\text{-(R)-CH(Me)CMe}_3\cdot\text{HCl}$.

(b) $\text{NH}_2\text{N(Me)CMe}_3$: Į tret-butylhidrazino hidrochlorido tirpalą (5,1 g, 41 mmol) pridėta NaOH (3,3 g, 82 mmol). Po 15 min į mišinį pripilta ditret-butilo dikarbonato tirpalo (9,0 g, 42 mmol) THF (15 mL). Mišinys 15 h maišytas kambario temperatūroje, po to ekstrahuotas Et_2O (3x20 mL). Sujungti ekstraktai plauti prisotintu vandeniniu Na_2CO_3 tirpalu, išdžiovinti (MgSO_4) ir koncentruoti, gaunant kietą baltą medžiagą (7,6 g). Pastaroji medžiaga (1,3 g, 6,9 mmol) ištirpinta sausame DMF. Į tirpalą pridėta 60% (W/W) NaH dispersijos mineralinėje alyvoje (0,28 g, t.y. 6,9 mmol NaH) ir po 35 to DMF (1,5 mL). 20 min mišinys maišytas, po to pridėtas švarus metiljodidas (0,97 g, 6,9 mmol). Reakcijos mišinys 15 h maišytas kambario temperatūroje,

po to padalintas tarp H_2O ir Et_2O . Organinė fazė atskirta ir plauta 0,5 N vandenine HCl (2x). Sujungtos vandeninės fazės pašarintos $NaHCO_3$ ir ekstrahuotos $EtOAc$ (3x). $EtOAc$ ekstraktas išdžiovintas ($MgSO_4$) ir
5 sausai koncentruotas, gaunant $Boc-NHN(Me)CMe_3$, baltą kietą produktą (0,9 g, 64%); 1H NMR($CDCl_3$) δ 1,07 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 5,29 (s, 1H). Pastarasis kietas produktas (0,9 g) ištirpintas 6 N HCl /dioksane (5 mL). Tirpalas paliktas 30 min. kambario
10 temperatūroje, po to sausai koncentruotas. Nuosėdos sutrintos su heksanu ir gautas baltas kietas produktas $NH_2N(CH_3)CMe_3.HCl$ (0,5 g).

Tuo pačiu būdu, kaip prieš tai einančiame, bet pakeitus
15 metilo jodidą etilo jodidu, gautas $NH_2N(Et)-CMe_3.HCl$, lyd. t. 129-134⁰.

9 pavyzdys

20 **Kito tarpinių produktų atstovo gavimas 1 formulės N-galinių peptidų modifikavimui 7 pavyzdžio būdu.**

(a) 1-propilbutilo izocianatas: Šis tarpinis produktas gautas iš komerciškai prieinamo 4-aminoheptano /V.S. Goldesmidt ir M. Wick, Liebigs Ann. Chem., 575, 217
25 (1952)/.

(b) 1-etil-1-(2-propenil)-3-butenil izocianatas: propionitrilo tirpalas (14,5 p, 264 mmol) sausame Et_2O
30 (40 mL) sulašintas į 1,0 M alilo magnio bromidą/ Et_2O (880 mL). Reakcijos mišinys 2 h mechaniškai maišytas, virinant su grįžtamu šaldytuvu, po to atšaldytas iki 0⁰. Prisotintas vandeninis NH_4Cl (320 mL) tirpalas lėtai sudėtas į atšaldytą reakcijos mišinį. Organinė fazė
35 atskirta, išdžiovinta ($MgSO_4$), atšaldyta iki 0⁰, po to toje pačioje temperatūroje sumaišyta su 1 M HCl/Et_2O (200 mL). Gauta kietą medžiagą surinkta ir išdžiovinta

pažemintame slėgyje (Ca 27 g). Pastaroji medžiaga ištirpinta CH_2Cl_2 (200 mL). Tirpalas plautas 10% (W/V) vandeniniu Na_2CO_3 (2x) tirpalu, po to sūrymu, išdžiovinas (MgSO_4) ir sausai koncentruotas, gaunant geltoną alyvą. Alyva distiliuota, gaunant (82-85°/20 Torr) 1-etil-1-(2-propenil)-3-butenilaminą, bespalvį skystį (11,6 g, 34%); ^1H NMR(CDCl_3), 400 MHz) δ 0,89 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1,39 (g, $J=7$ Hz, 2H), 2,11 (d, $J=7$ Hz, 2H), 5,06-5,14 (m, 4H), 5,80-5,89 (m, 2H).

Pastarasis junginys paverstas 1-etil-1-(2-propenil)-3-butenilo izocianatu (V.S. Golsdesmidt ir M. Wick, aukščiau).

Pirma būdo, prieš tai einančios dalies b pakopa, t.y. 1-etil-1-(2-propenil)-3-butenilamino gavimas, remiasi bendru būdu /G. Alvernhe ir A. Laurent, Tetrahedron Lett., 1057 (1973)/. Visas būdas su atitinkamu reagentų pasirinkimu gali būti panaudotas kitiems būtiniais izocianato tarpiniams produktams, gaunant galimus 1 formulės peptidus, kurie yra neprisotinti N-gale, t.y. 1 formulės peptidus, kurioje A-B yra neprisotintas alkilaminokarbonilas $\text{R}^5\text{-NH-C(O)}$, kurioje R^5 yra šakotas neprisotintas angliavandenilio radikalas, pvz., 1-metil-1-(2-propenil)-3-butenilas. Tačiau reikia atkreipti dėmesį į tai, jei gaunant būtinus izocianato tarpinius produktus pritaikomas 7 pavyzdžio būdas, gaunamas galutinis produktas 1 formulės atitinkamas peptidas, kuriame N-galas prisotintas. Dar daugiau, pastarasis būdas atitinka praktišką sekančių peptidų gavimo būdą, pavyzdžiui, $\text{MePr}_2\text{CNHC(O)-}$ ar $\text{EtPr}_2\text{CNCH(O)-}$ $\text{Tbg-CH}_2\text{-(R)-CH(CH}_2\text{C(O)CMe}_3\text{)C(O)-Asp(cyPn)-NHCH}_2\text{CMe}_3$, žiūrėti atitinkamai 8 ir 5 junginius 13 pavyzdžio IV lentelėje.

Kitu atveju, norint išlaikyti N-galą neprisotintą, 1 formulės neprisotinto N-galo peptidai gali būti gauti

- tuo pačiu būdu, kaip ir atitinkami prisotinti peptidai su sąlyga, jei jiems pritaikomos blokuojančios karboksilą grupės, kurios selektyviai gali būti pašalinamos, esant neprisotinimui. Šiam tikslui
- 5 naudojama alilo grupė, blokuojanti karboksilą. Panašiai pageidaujami neprisotinto N-galo peptidai gali būti gauti 2-4 ir 7 pavyzdžių būdais, pakeičiant 2 pavyzdyje (S)- α -azido-1{(fenilmetoksi)-karbonil} ciklopentaninę rūgštį (S)- α -azido-1-(2-propeniloksikarbonil)-ciklopen-
- 10 tanine rūgštimi. Pastarasis junginys gali būti gaunamas tiksliai tuo pačiu būdu, kaip aprašyta 2 pavyzdžio (a) fenilmetoksi dariniui, išskyrus tai, kad benzilo bromidas pakeistas alilo bromidu. Galutinė deblokavimo pakopa (t.y. karboksilą blokuojančios grupės pašalinimas arba grupių, atskiru atveju, kai planuoto
- 15 peptido E yra $\text{NHCH}(\text{R}^{12})-\text{Z}$, kurioje R^{12} yra tokia, kaip čia pažymėta, o Z yra $\text{C}(\text{O})\text{OH}$) gali būti vykdoma /R. Deziel, Tetrahedron Lett., 28, 4371 (1987)/ būdu, geriau pirolidinu, esant tetrakis (trifenilfosfino)
- 20 paladžiu (O). Taip gauto 1 formulės neprisotinto N-galo peptido pavyzdžiu yra $\text{Me}(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2)_2\text{CNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3$, žiūrėti 7 junginį 13 pavyzdžio IV lentelėje.
- 25 Reikia taip pat atkreipti dėmesį, kai planuoto neprisotinto N-galinio peptido E atitinka $\text{NHCH}(\text{R}^{10})-\text{Z}$, kur R^{10} yra tokia, kaip čia pažymėta, o Z yra CH_2OH , reikia blokuoti susidarančią tarpinio produkto, naudojamo ištraukiant hidroksilą, turintį c-galinį
- 30 vieneta, į norimą peptidą, C-galinę hidroksilo grupę. Šiuo atveju hidroksilą blokuojanti grupė turi būti tokia, kurią galima būtų selektyviai pašalinti, esant neprisotinimui. Tuo atveju tinkama apsauganti grupė yra aliloksikarbonilo grupė /E.J. Corey ir J.W. Suggs, J.
- 35 Org. Chem., 38, 3223 (1973)/.

Taigi, naudojant atitinkamus tarpinius junginius, nuoseklios 1-7 pavyzdžio jungimo ir deblokavimo procedūros gali būti naudojamos, gaunant kitus 1 formulės junginius, kurie parodyti sekančio pavyzdžio lentelėje. Kai kuriais atvejais nusėdęs galutinis produktas nebūna švari medžiaga. Šiais atvejais produktą galima išvalyti pusiau preparatyvine HPLC per C-18 grįžtamos fazės kolonėlę, naudojant acetonitrilo ir vandens, turinčio po 0,06% TFA, gradientą. Prieš išvalymą produktas ištirpinamas 0,1 M vandeninio NH_4OH , o tirpalo pH, naudojant 0,1M vandeninį AcOH , sugrąžinamas apytiksliai iki 7. Kai galima šiame būde diastereoizomeriniai mišiniai atskiriami.

Kitais taip gautais 1 formulės pavyzdžiais yra $(\text{PhCH}_2)_2\text{CHC}(\text{O})-(\text{N-Me})\text{Val-Tbg-CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3$ ir $(\text{PhCH}_2)_2\text{CHC}(\text{O})-(\text{N-Me})\text{Val-Tbg-CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CMe}_3$.

10 pavyzdys

Herpeso paprastojo viruso (HSV-1) ribonukleotido reduktazės slopinimas

a) Enzimo gavimas

HSV-1 ribonukleotido reduktazė (dalinai išvalyta) gauta iš neaktyvių BHK-21/C13 ląstelių, infekuotų F štamo HSV-1 virusu, prie 10 švarių susidariusių vienetų/ląstelių /E.A. Cohen et al., J. Gen. Virol., 66, 733 (1985)/.

b) Bandymas ir rezultatai su tiriamais peptidais

Sekant /P. Gaudreau et al., J. Biol. Chem., 262, 12413 (1987)/, gauti rezultatai užrašyti 1 lentelėje. Bandymo rezultatai kiekvienam tirtam 1 formulės junginiui

- išreiškiami junginio, pasireiškiančio maksimaliu 50% enzimo aktyvumo slopinimu (IC_{50}), koncentracija. Enzimo preparato vienetų skaičius kiekviename bandyme buvo pastovus, rėmėsi specifiniu enzimo preparato aktyvumu.
- 5 Rezultatai yra santykiniai aktyvumui, gautam kontroli-
niuose eksperimentuose be tiriamų junginių, ir atitinka keturių bandymų reikšmes, kurios viena nuo kitos skyrėsi mažiau, negu 10%.

10 I LENTELĖ

I Lentelės tęsinys

1 formulės junginys	FAB/MS (m/z) (M+Na)+	IC_{50} μM
Aukščiau užrašytas 6 pavyzdžio junginys	813 ^x	0,27
PhCH ₂ CH ₂ C(O) - (N-Me)Val-Tbg-CH ₂ - (R) - CH(CH ₂ C(O)CMe ₃)C(O) - Asp(cyPn) - γ MeLeu-OH	849	0,19
PhCH ₂ CH ₂ C(O) - (N-Me)Val-Tbg-CH ₂ - (R) - CH(CH ₂ C(O)CMe ₃)C(O) - Asp(cyPn) - γ MeLeu-NH ₂	848	0,27
PhCH ₂ CH ₂ C(O) - (N-Me)Val-Tbg-CH ₂ - (R) - CH(CH ₂ C(O)CMe ₃)C(O) - Asp(cyPn) - NHCH ₂ CMe ₃	791	0,33
PhCH ₂ CH ₂ C(O) - (N-Me)Val-Tbg-CH ₂ - (R) -CH(CH ₂ C(O) - (cyclopentyl))C(O) - Asp(cyPn) - NHCH ₂ CMe ₃	803	0,32
PhCH ₂ CH ₂ C(O) - (N-Me)Val-Tbg-CH ₂ - (R) - CH(CH ₂ C(O)CMe ₃)C(O) - Asp((R) -Me) - NHCH ₂ CMe ₃	751,5	0,33
Et ₂ CHNHC(O) - Tbg-CH ₂ - (R) -CH(CH ₂ C(O) - CMe ₃)C(O) - Asp(cyPn) - NHCH ₂ CMe ₃	659	0,23
Et ₂ CHNHC(O) - Tbg-CH ₂ - (S) -CH(CH ₂ C(O) - (pyrrolidino))C(O) - Asp(cyPn) - γ MeLeucinol	716	0,17
Et ₂ CHNHC(O) - Tbg-CH ₂ - (R) -CH(CH ₂ C(O) - CMe ₃)C(O) - Asp(cyPn) - γ MeLeu-OH	717	0,12

I Lentelės tęsinys

1 formulės junginys	FAB/MS (m/z) (M+Na) +	IC ₅₀ μM
Et ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ C(O)-CMe ₃)C(O)-Asp(cyPn)-γMeLeu-NH ₂	716	0,22
7 pavyzdžio junginys	703	0,15
Et ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ C(O)-(ciklopentil))C(O)-Asp(cyPn)-NHCH ₂ CMe ₃	671	0,22
Et ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ C(O)-CMe ₃)C(O)-Asp((R)-Me)-NHCH ₂ CMe ₃	597 ^x	0,20
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ C(O)-CMe ₃)C(O)-Asp(cyPn)-γMeLeu-OH	745	0,15
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ C(O)-CMe ₃)C(O)-Asp(cyPn)-γMeLeucinol	731	0,20
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ C(O)-CMe ₃)C(O)-Asp(cyPn)-NHCH ₂ CMe ₃	665 ^x	0,08

^x (M + H)⁺

11 pavyzdys

5

**Herpeso paprastojo viruso (HSV-2) pasikartojamumo
ląstelės kultūroje slopinimas**

Bandymas:

10

15

BHK-21/C13 ląstelės (ATCC CCL 10) dvi dienas inkubuojamos 150 cm² T-kolbose (1,5 x 10⁶ ląstelių/kolboje) alfa-MEM terpėje (Gibco Canada Inc., Burlington, Ontario, Canada), papildytoje 8% (V/V) embrioniniu jaučio serumu (FBS, Gibco Canada Inc.). Ląstelės tripsinizuojamos ir po to perkeliamos į švnią terpę 24 lėkštelės duobutėse, gaunant 2,5 x 10⁵

ląstelių 750 μ L terpės duobutei. Ląstelės 6 h inkubuojamos prie 37⁰, prilimpant joms prie lėkštelės. Po to ląstelės vieną kartą plaunamos 500 μ L alfa-MEM, papildytu 0,5% (V/V) FBS ir po to 3 dienas inkubuojamos

5 750 μ L tos pačios terpės (silpno serumo). Po šio serumo bado periodo, silpno serumo terpė pašalinama ir ląstelės 2-3 valandas inkubuojamos 500 μ L BBMT. {BBMT terpė aprašyta P. Brazeau et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 7909 (1982).}. Po to ląstelės

10 infekuojamos HSV-2 (infekcijos gausumas = 0,02 PFU/ląstelei) 100 μ L BBMT terpės. (Pastaba: HSV-2 naudotas HG-52 štamas, Y. Langelier ir G. Buttin, J. Gen. Virol., 57, 25 (1981); virusas paliktas prie -80⁰ tolimesniam naudojimui). Virusas 1 h adsorbuojamas 37⁰

15 temperatūroje, po to terpė pašalinama ir ląstelės plaunamos BBMT (3x250 μ L). Kiekvienoje duobutėje ląstelės inkubuojamos su ar be (kontrolė) atitinkamais tiriamų agentų, ištirpintų 200 μ L BBMT terpės, koncentracijomis. Ląstelės 29 h inkubuojamos 37⁰

20 temperatūroje, lėkštelė atšaldoma iki -80⁰, po to atšildoma ir infekuotos ląstelės nuimamos. Ląstelės kiekvienoje duobutėje nukrapštomos nuo duobutės paviršiaus tirpstančio ledo fragmentais. Lėkštelė atšildoma pilnai, po to ląstelių suspensijos surenkamos

25 ir kiekviena duobutė praplaunama 150 μ L BBMT terpe. Virusinis pavyzdys (suspensija plius plovimas) atsargiai veikiamas ultragarsu 4 min 4⁰ temperatūroje. Ląstelių nuolaužos pašalinamos centrifuguojant (1000 g 10 minučių prie 4⁰). Supernatantas surenkamas ir

30 laikomas -80⁰ temperatūroje iki virusinio titro nustatymo.

Virusinis titravimas atliekamas modifikuojant kolorimetrinį būdą /M. Langlois et al., Journal of

35 Biological Standartization, 14, 201 (1986)/.

Tiksliau, veikiant panašiu būdu, BHK-21/C13 ląstelės tripsinizuojamos ir perkeliamos į švarią terpę 96 mikrotitro lėkštelės duobutėse, gaunant 20,000 ląstelių 100 μ L terpės duobutei. Paruoštoje lėkštelėje ląstelės
 5 2 h inkubuojamos 37⁰ temperatūroje. Virusinis pavyzdys per tą laiką atšildomas, atsargiai 15 sekundžių veikiamas ultra garsu ir paruošiami logaritminiai pavyzdžio praskiedimai (1/5 nuosekliai: 50 μ L pavyzdžio plius 200 μ L BBMT terpės, nuoseklūs praskiedimai
 10 atliekami daugiakanaline pipete).

Aukščiau užrašytas 2 valandų BHK-21/C13 ląstelių inkubavimas baigiamas, terpė pakeičiama alfa-MEM terpe, papildyta 3% (V/V) FBS. Dabar ląsteles galima infekuoti
 15 įvairiais praskiestais viruso pavyzdžiais. Įvairių praskiedimų bandiniai (50 μ L) perkeliama į atitinkamas lėkštelės duobutes. Gautos infekuotos ląstelės 2 dienas infekuojamos 37⁰ temperatūroje. Po to į kiekvieną duobutę pridedama 50 μ L 0,15% (V/V) neutralaus raudono
 20 dažo tirpalo Hank's subalansuotos druskos tirpale (pH 7,3, Gibco Canada Inc.). Gauta lėkštelė 45 min inkubuojama 37⁰ temperatūroje. Po to terpė iš kiekvienos duobutės išsiurbiamas ir ląstelės plaunamos vieną kartą 200 μ L Hank's pilnos druskos tirpalu. Po
 25 plovimo, pridedant 100 μ L (1:1) 0,1 M Sorensen's citrato buferio (pH 4,2) ir etanolio mišinį, iš ląstelių pašalinamas dažas. {Sorensen's citrato buferis gaunamas sekančiais: Pirmiausiai gaunamas 0,1 M dinatrio citrato tirpalas, ištirpinant citrinos rūgšties
 30 monohidratą (21 g) 1 N vandeniniame NaOH (200 mL) ir pridedant pakankamai filtruoto H₂O, kad susidarytų 1 L. Antra, 0,1 M dinatrio citrato tirpalas (61,2 mL) sumaišomas su 0,1 N vandenine HCl (38,8 mL) ir gauto tirpalo pH, jeigu reikia, sureguliuojamas iki 4,2.}
 35 Duobutės atsargiai purtomos, gerai sumaišant. Lėkštelės duobutės skanuojamos spektrofotometru prie 540 μ m ir nustatomos gyvybingos ląstelės. Šiuo būdu galima

nustatyti viruso augimo slopinimo procentą įvairioms tiriamo agento koncentracijoms ir galima apskaičiuoti tiriamo agento koncentraciją, veikiančią 50% viruso pasikartojamumo slopinimą.

5

Rezultatai:

Sekančioje II lentelėje pateikti rezultatų pavyzdžiai, gauti įvertinus I formulės peptidus šio pavyzdžio ląstelės kultūros bandymu.

10

II LENTELĖ

1 formulės junginys	EC ₅₀ M
Aukščiau užrašytas 6 pavyzdžio junginys	15
PhCH ₂ CH ₂ C(O) - (N-Me)Val-Tbg-CH- (R) - CH(CH ₂ C(O)CMe ₃)C(O) -Asp(CyPn) -γMeLeu-OH	65
PhCH ₂ CH ₂ C(O) - (N-Me)Val-Tbg-CH- (R) - CH(CH ₂ C(O)CMe ₃)C(O) -Asp(cyPn) -γMeLeu-NH ₂	60
Et ₂ CHNHC(O) -Tbg-CH ₂ - (R) -CH(CH ₂ C(O) -CMe ₃)C(O) - Asp(cyPn) -NHCH ₂ CMe ₃	56
Et ₂ CHNHC(O) -Tbg-CH ₂ - (S) -CH(CH ₂ C(O) - (pirolidino))C(O) -Asp(cyPn) -γMeLeucinol	200
Et ₂ CHNHC(O) -Tbg-CH ₂ - (R) -CH(CH ₂ C(O) - (cyclopentyl))C(O) -Asp(cyPn) -NHCH ₂ CMe ₃	50
Pr ₂ CHNHC(O) -Tbg-CH ₂ - (R) -CH(CH ₂ C(O) -CMe ₃)C(O) - Asp(cyPn) -γMeLeucinol	30
Pr ₂ CHNHC(O) -Tbg-CH ₂ - (R) -CH(CH ₂ C(O) -CMe ₃)C(O) - Asp(cyPn) -NHCH ₂ CMe ₃	24
(1-propylcyclopentyl) aminokarbonil-Tbg-CH ₂ - (R) - CH(CH ₂ C(O)CMe ₃)C(O) -Asp(cyPn) -NHCH ₂ CMe ₃	40

II lentelės tęsinys

1 formulės junginys	EC ₅₀ M
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ C(O)-(ciklopentil))C(O)-Asp(cyPn)-NHCH ₂ CMe ₃	30

12 pavyzdys

5 Acyclovir, 6 pavyzdžio aukščiau užrašyto 1 formulės peptido ir dviejų agentų kombinacijos, slopinant HSV-2 pasikartojamumą ląstelės kultūroje, palyginimas

10 Sekanti III lentelė iliustruoja rezultatus, gautus įvertinus acyclovir, aukščiau užrašyto pavyzdžio peptidą ir dviejų agentų kombinaciją 11 pavyzdžio bandymo būdu.

III LENTELĖ

Junginys	Įvertintos pavyzdžių koncentracijų ribos	EC ₅₀ μM
acyclovir ^x	0,032 - 20 M	3,5
Peptidas ^{xx}	1,23 - 100 M	19
acyclovir ± 2μM peptido	0,32 - 20μM	1,4
acyclovir ± 4μM peptido	0,32 - 20μM	0,9
acyclovir ± 6μM peptido	0,32 - 20μM	0,9
acyclovir ± 8μM peptido	0,32 - 20μM	0,8
acyclovir ± 10μM peptido	0,32 - 20μM	0,42

15

^x acyclovir gautas iš Bourroughs Wellcome Inc., Kirkland, Quebec, Canada

^{xx} aukščiau užrašytos formulės peptidas

Rezultatai demonstruoja sinergistini veikimą tarp acyclovir ir 1 formulės peptido, nes pridėjus peptido į acyclovir, gaunamos žymiai žemesnės kombinacijos su EC_{50} , negu vieno acyclovir EC_{50} .

Acyclovir ir 1 formulės peptido sinergizmas toliau gali būti parodomas pritaikant aukščiau užrašytiems rezultatams izobolini būdą /J. Sühnel, Antiviral Research, 13, 23 (1990)/ ir čia duotus nurodymus. Pozityvūs rezultatai, gauti pritaikant šį metodą, iliustruoti grafiškai 1 brėžinyje.

13 pavyzdys

Kiti šios paraiškos 1 formulės peptidų pavyzdžiai įtraukti į IV ir V lenteles kartu su charakterizuojančiais masės spektro duomenimis ir 10 pavyzdžio bandymo rezultatais, t.y. IC_{50} ; ir 11 pavyzdžio ląstelės kultūros bandymu, t.y. EC_{50} .

IV LENTELĖ

1 formulės junginiai A-B-Tbg-CH ₂ -(R)-CH-(CH ₂ C(O)Me ₃)C(O)-Asp(cyPn)-E, kur A-B ir E yra pažymėti sekančiais		FAB/MS (m/z) (M ⁺ H)	IC ₅₀ μM	EC ₅₀ μM
Pr ₂ CHNHC(O)	NH-(R)-CH(Me)CMe ₃	679	0,28	14
Pr ₂ CHNHC(O)	NHCH ₂ CMe ₂ Et	679	0,24	16
Pr ₂ CHNHC(O)	NHCH ₂ -(R, S)-CH(Me)Et	665	0,29	50
EtPr ₂ CHNHC(O)	NHCH ₂ CHEt ₂	679	0,41	42
MePr ₂ CHNHC(O)	NHCH ₂ CMe ₂ Et	693	0,36	29
Pr ₂ CHNHC(O)	NHNHCMe ₃	666	0,22	84
Me(CH ₂ =CHCH ₂) ₂ -CNHC(O)	NHCH ₂ CMe ₃	691	0,27	30

IV Lentelės tęsinys

1 formulės junginiai A-B-Tbg-CH ₂ -(R)-CH- (CH ₂ C(O)Me ₃)C(O)-Asp(cyPn)-E, kur A-B ir E yra pažymėti sekančiais		FAB/MS (m/z) (M ⁺ H)	IC ₅₀ μM	EC ₅₀ μM
MePr ₂ CNHC(O)	NHCH ₂ CMe ₃	678	0,28	26
Pr ₂ CHNHC(O)	NHCH ₂ - (cykloheksil)	691	0,36	47
EtPr ₂ CNHC(O)	NHCH ₂ CMe ₃	693		16
(CH ₂ =CHCH ₂) ₂ -CHNHC(O)	NHCH ₂ CMe ₃	661	0,37	100
Bu ₂ CHNHC(O)	NHCH ₂ CMe ₃	693	0,53	65
Pr ₂ CHNHC(O)	NH-(S)-CH(CMe ₃)CH ₂ OH	695	0,23	48
Me ₂ PrCNHC(O)	NHCH ₂ CMe ₃	651	0,39	58
Pr ₂ CHNHC(O)	NHCH ₂ CEt ₂ Me	693	0,34	18
Pr ₂ CHNHC(O)	NHCMe ₂ CMe ₃	693	0,51	38
(CH ₂ =CHCH ₂) ₂ -CHNHC(O)	NH-(R)-CH(Me)CMe ₃	675	0,32	48
Pr ₂ CHNHC(O)	NH-(R)-CH(Me)C(Me) ₂ -Et	693	0,50	21
Pr ₂ CHNHC(O)	cis-NH-(2-methyl- cikloheksil)	691	0,67	75
Pr ₂ CHNHC(O)	trans-NH-(2-methyl- cikloheksil)	691	0,69	60
(R, S)-EtPrCH-NHC(O)	NHCH ₂ CMe ₃	651	0,23	35
(R, S)-EtBuCH-NHC(O)	NHCH ₂ CMe ₃	665	0,26	35
Pr ₂ CHNHC(O)	NH-(R)-CH(Et)CMe ₃	693	0,34	10
Pr ₂ CHNHC(O)	NH-(2,2-dimethyl- cykloheksil)	706	0,40	24
EtPr ₂ CNHC(O)	NH-(R)-CH(Me)CMe ₃	708	0,41	10
Pr ₂ CHNHC(O)	NHCH ₂ CMe ₂ Pr	694	0,42	35

IV Lentelės tęsinys

1 formulės junginiai A-B-Tbg-CH ₂ -(R)-CH- (CH ₂ C(O)Me ₃)C(O)-Asp(cyPn)-E, kur A-B ir E yra pažymėti sekančiais	FAB/MS (m/z) (M ⁺ H)	IC ₅₀ μM	EC ₅₀ μM
Pr ₂ CHNHC(O) NH-(R)- CH(Me)CH ₂ CMe ₃	694	0,37	14
Pr ₂ CHNHC(O) NHCH ₂ CH ₂ CMe ₃	701 ^x	0,58	72
Pr ₂ CHNHC(O) NH-(R)-CH(Pr)CMe ₃	707	0,43	15
Pr ₂ CHNHC(O) NH-(2,2-dimethyl- ciklopentil)	691	0,38	31
Pr ₂ CHNHC(O) NH-N(Me)CMe ₃	680	0,27	110
Pr ₂ CHNHC(O) NHCH ₂ CEt ₃	707	0,52	19
EtPr ₂ CNHC(O) NH-(R)-CH(Et)CMe ₃	722	0,36	6
Pr ₂ CHNHC(O) NH-(R)-CH(Me)CHEt ₂	693	0,33	16
Pr ₂ CHNHC(O) NHN(Et)CMe ₃	694	0,22	80

^x (M⁺ Na)

V LENTELĖ

5

1 formulės junginiai	FAB/MS (m/z) (M ⁺ H)	IC ₅₀ μM	EC ₅₀ μM
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ - C(O)CHMe ₂)C(O)-Asp(cyPn)-NHCH ₂ -CMe ₃	673 ^x	0,36	39
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)- CH(CH ₂ C(O)CH ₂ CMe ₃)C(O)-Asp(cyPn)-Leu-OH	679		80

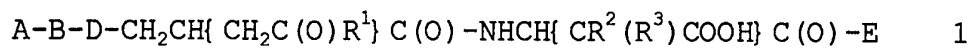
V Lentelės tęsinys

1 formulės junginiai	FAB/MS (m/z) (M + H)	IC ₅₀ μM	EC ₅₀ μM
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ -C(O)-(cyclohexyl)) C(O)-Asp(cyPn)-NHCH ₂ CMe ₃	691	0,37	61
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ -C(O)-(cyclobutyl)) C(O)-Asp(cyPn)-NHCH ₂ CMe ₃	663	0,31	46
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ -C(O)CMe ₃) C(O)-Asp(R-alil)-NHCH ₂ CMe ₃	651	0,30	62
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ -C(O)CMe ₃) C(O)-Asp(R-Pr)-NHCH ₂ CMe ₃	653	0,25	46
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ -C(O)CMe ₂ Et) C(O)-Asp(cyPn)-NHCH ₂ -CMe ₃	679	0,21	33
Pr ₂ CHNHC(O)-Tbg-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ -C(O)-(1-metilciklopentil)) C(O)-Asp(cyPn)-NHCH ₂ CMe ₃	691	0,24	35
Pr ₂ CHNHC(O)-NH-(S)-CH(CMe ₂ Et)-C(O)-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ C(O)CMe ₃) C(O)-Asp(cyPn)-NH-(R)-CH(Me)CMe ₃	693	0,25	13
Pr ₂ CHNHC(O)-Val-CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ -C(O)CMe ₃) C(O)-Asp(cyPn)-NH-(R)-CH(Me)CMe ₃	665	0,22	37

* (M + Na)

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 1 formulės peptidas



5

kurioje

A yra fenil(žemesnis)alkanoilas; fenil(žemesnis)alkanoilas, monopakeistas aromatinėje jo dalyje žemesniu
 10 alkilu, amino grupe, halogenu, hidroksilu ar žemesniu alkoksilu; žemesnis alkanoilas, dipakeistas fenilu ar monopakeistas fenilu, kur monopakeistas pasirinktas iš žemesnio alkilo, amino, halogeno, hidroksilo ar žemesnio alkoksilo grupės; ar {fenil(žemesnis)-
 15 alkil} amino-karbonilas; ir B yra $N(CH_3)-CHR^4C(O)$, kur R^4 yra žemesnis alkilas; ar

A ir B, paimti kartu, sudaro prisotintą ar neprisotintą alkilaminokarbonilą, kurio formulė $R^5-NH-C(O)$, kur R^5
 20 yra (2-10 C)alkilas, žemesnis cikloalkilas ar 1-(žemesnis alkilas)-(žemesnis cikloalkilas), 1-(2-propenil)-3-butenilas, 1-metil-1-(2-propenil)-3-butenilas ar 1-etil-1-(2-propenil)-3-butenilas;

25 D yra $NH-CHR^6C(O)$, kur R^6 yra žemesnis alkilas ar žemesnis alkilas, monopakeistas karboksilu, hidroksilu, merkaptogrupe ar benziloksilu;

30 R^1 yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, 1-(žemesnis alkilas)-(žemesnis cikloalkilas), ar NR^7R^8 , kur R^7 yra vandenilis ar žemesnis alkilas, o R^8 yra žemesnis alkilas, arba R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro pirolidino, piperidino, morfolino ar 4-metilpiperazino grupes;

35

R^2 yra vandenilis ar žemesnis alkilas, o R^3 yra žemesnis alkilas, ar R^2 yra vandenilis, o R^3 yra žemesnis alkenilas ar fenil-(1-4 C)alkilas, arba R^2 ir R^3 kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti sudaro žemesnį cikloalkilą; ir

E yra NHR^9 , kur R^9 yra (4-9 C) alkilas; žemesnis cikloalkilas; žemesnis cikloalkilas, monopakeistas ar dipakeistas žemesniu alkilu ar (žemesniu alkilu)-(žemesniu cikloalkilu); arba E yra $NHNR^{10}R^{11}$, kur R^{10} yra vandenilis ar žemesnis alkilas, o R^{11} yra (4-9 C) alkilas; arba E yra $NHCH(R^{12})-Z$, kur R^{12} yra (4-9C) alkilas, žemesnis cikloalkilas ar (žemesnis cikloalkilas)-(žemesnis alkilas) ir Z yra CH_2OH , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ ar $C(O)NH_2$ ar $C(O)OR^{13}$, kur R^{13} yra žemesnis alkilas;

ar terapiškai tinkama jo druska.

2. Peptidas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1 formulėje A yra fenil(žemesnis) alkenoilas; (4-aminofenil)-(žemesnis) alkanoilas; (4-halogenfenil)-(žemesnis) alkanoilas; (4-hidroksifenil)-(žemesnis) alkanoilas; {4-(žemesnis alkoksi)fenil} - (žemesnis) alkanoilas; žemesnis alkanoilas, pakeistas fenilu, 4-halogenfenilas ar 4-(žemesnis alkoksi)fenilas; ar fenil(žemesnis)alkilaminokarbonilas; ir B yra (N-Me)Val, (N-Me)Ile ar (N-Me)Tbg; ar A ir B kartu sudaro prisotintą ar neprisotintą alkilaminokarbonilą, kurio formulė $R^5-NH-C(O)$, kurioje R^5 yra toks kaip pažymėta 1 punkte; D yra amino rūgšties (S)-2-amino-3-hidroksi-3-metilsviesto rūgšties ar (R)-2-amino-3-merkpto-3-metilsviesto rūgšties radiklas arba aminorūgšties radiklas, pasirinktas iš Val, Ile, Tbg ir β -EtNva, R^1 yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas, 1-(žemesnis alkilas)-(žemesnis cikloalkilas), NMe_2 , NEt_2 , pirolidinas ar morfolinas; R^2 ir R^3 yra tokie kaip

- pažymėta 1 punkte; o E yra NHR^9 , kurioje R^9 yra (4-9C) alkilas; žemesnis cikloalkilas; žemesnis cikloalkilas, mono-pakeistas ar dipakeistas žemesniuojų alkilu; arba (žemesnis alkilas)-(žemesnis cikloalkilas); arba E yra
- 5 $\text{NHNR}^{10}\text{R}^{11}$, kurioje R^{10} yra vandenilis, metilas ar etilas, o R^{11} yra (4-9C)alkilas; arba E yra $\text{NHCH}(\text{R}^{12})-\text{Z}$, kurioje R^{12} yra (4-9C)alkilas ar (žemesnis cikloalkilas)-metilas, o Z yra toks kaip pažymėta 1 punkte; arba terapiškai tinkama jo druska.
- 10
3. Peptidas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi 1 formulę, kurioje A yra fenilacetilas, fenilpropionilas, (4-aminofenil)-propionilas, (4-fluor-fenil)propionilas, (4-hidroksifenil)propionilas, (4-
- 15 metoksifenil)-propionilas, 2-(fenilmetil)-3-fenilpropionilas, 2-{(4-fluorfenil)metil}-3-(4-fluorfenil)-propionilas, 2-{(4-metoksifenil)metil}-3-(4-metoksifenil)propionilas arba benzilaminokarbonilas; B yra (N-Me)-Val ar (N-Me)-Ile; D yra Val, Ile ar Tbg; R^1 yra 1-
- 20 metiletilas, 1,1-dimetiletilas, 1-metilpropilas, 1,1-dimetilpropilas, 2,2-dimetilpropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, 1-metilciklopentilas, NMe_2 , NEt_2 , pirolidino ar morfolino; R^2 yra vandenilis, o R^3 yra metilas, etilas, 1-metiletilas, 1,1-
- 25 dimetiletilas, propilas, 2-propenilas ar benzilas, ir anglies atomas, turintis R^2 ir R^3 , yra (R)-konfiguracijos, arba R^2 ir R^3 , kiekvienas nepriklausomai, yra metilas arba etilas, arba R^2 ir R^3 , kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti,
- 30 sudaro ciklobutilą, ciklopentilą ar cikloheksilą; ir E yra NHR^9 , kurioje R^9 yra 2-metilpropilas, 2,2-dimetilpropilas, 1(R), 2,2-trimetilpropilas, 1,1, 2,2-tetrametilpropilas, 1(R)-etil-2,2-dimetilpropilas, 2-(R,S)-metilbutilas, 2,2-dimetilbutilas, 3,3-dimetil-
- 35 butilas, 1(R), 2,2-trimetilbutilas, 1(R), 3,3-trimetilbutilas, 2-etilbutilas, 2,2-dietilbutilas, 2-etil-1(R)-metilbutilas, 2-etil-2-metilbutilas, 1(R)-

etil-3,3-dimetilbutilas, 2,2-dimetilpentilas, cis- arba
trans-2-metilcikloheksilas, 2,2-dimetilcikloheksilas ar
cikloheksilmetilas; arba E yra $\text{NHNR}^{10}\text{R}^{11}$, kur R^{10} yra
vandenilis, metilas ar etilas ir R^{11} yra 1,1-
5 dimetiletilas; arba E yra $\text{NHCH}(\text{R}^{12})-\text{Z}$, kur anglies
atomas, turintis R^{12} , yra (S)-konfiguracijos; R^{12} yra
1,1-dimetiletilas, 1-metilpropilas, 2-metilpropilas,
2,2-dimetilpropilas ar cikloheksilmetilas, o Z yra
 CH_2OH , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ar $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, kur R^{13} yra metilas,
10 etilas ar propilas; arba terapiškai tinkama jo druska.

4. Peptidas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad turi 1 formulę, kurioje A ir B kartu sudaro
prisotintą ar neprisotintą alkilaminokarbonilą, pasi-
rinktą iš butilaminokarbonilo, 1-metiletilamino-
15 karbonilo, 1-metilpropilaminokarbonilo, 1-etilpropil-
aminokarbonilo, 1,1-dimetilbutilaminokarbonilo, 1-
etilbutilaminokarbonilo, 1-propilbutilaminokarbonilo,
1-etilpentilaminokarbonilo, 1-butilpentilaminokarbo-
20 nilo, 2-etilbutilaminokarbonilo, 2-etilpentilamino-
karbonilo, 1-metil-1-propilbutilaminokarbonilo, 1-etil-
1-propilbutilaminokarbonilo, 1,1-dipropilbutilamino-
karbonilo, (1-propil-ciklopentil)aminokarbonilo, (1-
propilcikloheksil)-aminokarbonilo, 1-(2-propenil)-3-
25 butenilaminokarboksilo, 1-metil-1-(2-propenil)-3-bute-
nilaminokarbonilo ir 1-etil-1-(2-propenil)-3-butenil-
aminokarbonilo grupės; D yra Val, Ile ar Tbg; R^1 yra 1-
metiletilas, 1,1-dimetiletilas, 1-metilpropilas, 1,1-
dimetilpropilas, 2,2-dimetil-propilas, ciklobutilas,
30 cikloheksilas, 1-metilciklopentilas, NMe_2 , NEt_2 , piroli-
dinas ar morfolinas, R^2 yra vandenilis, o R^3 yra
metilas, etilas, 1-metiletilas, 1,1-dimetiletilas,
propilas, 2-propenilas ar benzilas, ir anglies atomas,
turintis R^2 ir R^3 , yra (R)-konfiguracijos, arba R^2 ir
35 R^3 , nepriklausomai kiekvienas, yra metilas ar etilas,
arba R^2 ir R^3 , kartu su anglies atomu, prie kurio jie
prijungti, sudaro ciklobutilą, ciklopentilą ar

cikloheksilą; ir E yra NHR^9 , kai R^9 yra 2-metilpropilas, 2-2-dimetilpropilas, 1(R), 2,2-trimetilpropilas, 1,1, 2,2-tetrametilpropilas, 1(R)-etil-2,2-dimetilpropilas, 2-(R,S)-metilbutilas, 2,2-dimetilbutilas, 3,3-dimetil-
 5 butilas, 1(R), 2,2-trimetilbutilas, 1(R), 3,3-trimetilbutilas, 2-etilbutilas, 2,2-dietilbutilas, 2-etil-1-metilbutilas, 2-etil-2-metilbutilas, 1(R)-etil-3,3-dimetilbutilas, 2,2-dimetilpentilas, cis- ar trans-2-metilcikloheksilas, 2,2-dimetilcikloheksilas ar
 10 cikloheksilas; arba E yra $\text{NHN}^{\text{R}^{10}}\text{R}^{11}$, kur R^{10} yra vandenilis, metilas ar etilas, o R^{11} yra 1,1-dimetiletilas; arba E yra $\text{NHCH}(\text{R}^{12})\text{-Z}$, kurioje anglies atomas, turintis R^{12} yra (S)-konfiguracijos, R^{12} yra 1,1-dimetiletilas, 1-metilpropilas, 2-metilpropilas,
 15 2,2-dimetilpropilas ar cikloheksilas, o Z yra CH_2OH , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ar $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, kurioje R^{13} yra metilas, etilas ar propilas; arba terapiškai tinkama jo druska.

5. Peptidas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 20 tuo, kad turi 1 formulę, kurioje A yra fenilpropionilas, 2-(fenilmetilas)-3-fenilpropionilas ar benzilaminokarbonilas; B yra (N-Me)Val; D yra Tbg; R^1 yra 1-metiletilas, 1,1-dimetiletilas, 1-metilpropilas, 1,1-dimetilpropilas, 2,2-dimetilpropilas, ciklobutilas,
 25 ciklopentilas, cikloheksilas ar 1-metilciklopentilas; R^2 yra vandenilis, o R^3 yra metilas, etilas, 1-metiletilas, propilas ar benzilas, o anglies atomas, turintis R^2 ir R^3 , yra (R)-konfiguracijos, arba R^2 ir R^3 , kiekvienas nepriklausomai, yra metilas ar etilas,
 30 arba R^2 ir R^3 , kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro ciklobutilą, ciklopentilą ar cikloheksilą; ir E yra NHR^9 , kur R^9 yra 2,2-dimetilpropilas, 1(R), 2,2-trimetilpropilas, 1(R)-etil-2,2-dimetilpropilas, 2,2-dimetilbutilas ar 1(R)-etil-3,3-dimetilbutilas arba E yra $\text{NHCH}(\text{R}^{12})\text{-Z}$, kur anglies atomas, turintis R^{12} , yra (S)-konfiguracijos, R^{12} yra 2,2-dimetilpropilas, o Z yra CH_2OH , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ arba

$C(O)OR^{13}$, kurioje R^{13} yra metilas, etilas ar propilas; arba terapiškai tinkama jo druska.

6. Peptidas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 5 tuo, kad turi 1 formulę, kurioje A ir B kartu sudaro prisotintą ar neprisotintą alkilaminokarbonilą, pasirinktą iš 1-etilpropilaminokarbonilo, 1-etilbutilaminokarbonilo, 1-propilbutilaminokarbonilo, 2-etilpentilaminokarbonilo, 1-metil-1-propilbutil-aminokarbonilo, 1-etil-1-propilaminokarbonilo, 1,1-dipropilbutilaminokarbonilo, (1-propilciklopentil)-aminokarbonilo,
 10 1-(2-propenil)-3-butenilaminokarbonilo ir 1-etil-1-(2-propenil)-3-butenilaminokarbonilo grupės; D yra Tbg; R^1 yra 1-metiletilas, 1,1-dimetiletilas, 1-metilpropilas, 1,1-dimetilpropilas, 2,2-dimetilpropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas ar 1-metilciklopentilas; R^2 yra vandenilis, o R^3 yra metilas, etilas, 1-metiletilas, propilas ar benzilas, o anglies atomas, turintis R^2 ir R^3 yra (R)-konfiguracijos, arba R^2 ir R^3 ,
 15 kiekvienas nepriklausomai, yra metilas ar etilas, ar R^2 ir R^3 , kartu su anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro ciklobutilą, ciklopentilą ar cikloheksilą; ir E yra NHR^9 , kurioje R^9 yra 2,2-dimetilpropilas, 1(R), 2,2-trimetilpropilas, 1(R)-etil-2,2-dimetilpropilas, 2,2-dimetilbutilas ar 1(R)-etil-3,3-dimetilbutilas, arba E yra $NHCH(R^{12})-Z$, kurioje anglies atomas, turintis R^{12} , yra (S)-konfiguracijos, R^{12} yra 2,2-dimetilpropilas, o Z yra CH_2OH , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ ar $C(O)OR^{13}$, kurioje R^{13} yra metilas, etilas ar propilas; arba terapiškai tinkama jo druska.
 20
 25
 30

7. Peptidas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

35 $PhCH_2CH_2C(O)-(N-Me)Val-Tbg-CH_2-(R)-CH(CH_2C(O)CMe_3)C(O)-Asp(cyPn)-\gamma MeLeucinol,$

- PhCH₂CH₂C(O) - (N-Me) Val - Tbg - CH₂ - (R) - CH (CH₂C(O) CMe₃) C(O) -
Asp (cyPn) - γMeLeu-OH,
- 5 PhCH₂CH₂C(O) - (N-Me) Val - Tbg - CH₂ - (R) - CH (CH₂C(O) CMe₃) C(O) -
Asp (cyPn) - γMeLeu-NH₂,
- PhCH₂CH₂C(O) - (N-Me) Val - Tbg - CH₂ - (R) - CH (CH₂C(O) CMe₃) C(O) -
Asp (cyPn) - NHCH₂CMe₃,
- 10 PhCH₂CH₂C(O) - (N-Me) Val - Tbg - CH₂ - (R) - CH{ CH₂C(O) -
(ciklopentil)} C(O) - Asp - (cyPn) - NHCH₂CMe₃,
- PhCH₂CH₂C(O) - (N-Me) Val - Tbg - CH₂ - (R) - CH (CH₂C(O) CMe₃) C(O) -
Asp{ (R) - Me} - NHCH₂CMe₃,
- 15 Et₂CHNHC(O) - Tbg - CH₂ - (R) - CH (CH₂C(O) CMe₃) C(O) - Asp (cyPn) -
NHCH₂CMe₃,
- Et₂CHNHC(O) - Tbg - CH₂ - (R) - CH{ CH₂C(O) - (pirolidino)} - C(O) -
20 Asp (cyPn) - γMeLeucinol,
- Et₂CHNHC(O) - Tbg - CH₂ - (R) - CH (CH₂C(O) CMe₃) C(O) - Asp (cyPn) -
γMeLeu-OH,
- 25 Et₂CHNHC(O) - Tbg - CH₂ - (R) - CH (CH₂C(O) CMe₃) C(O) - Asp (cyPn) -
γMeLeu-NH₂,
- Et₂CHNHC(O) - Tbg - CH₂ - (R) - CH (CH₂C(O) CMe₃) CO - Asp (cyPn) -
γMeLeucinol,
- 30 Et₂CHNHC(O) - Tbg - CH₂ - (R) - CH{ CH₂C(O) - (ciklopentil)} - C(O) -
Asp (cyPn) - NHCH₂CMe₃,
- Et₂CHNHC(O) - Tbg - CH₂ - (R) - CH (CH₂C(O) CMe₃) C(O) - Asp{ (R) - Me} -
35 NHCH₂CMe₃,

- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\gamma\text{MeLeu}-\text{OH},$
- 5 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\gamma\text{MeLeucinol},$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- 10 $(1\text{-propilciklopentil})\text{aminokarbonil}-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}\{\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-(\text{ciklopentil})\}-\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- 15 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Me}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CMe}_3,$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{Et},$
- 20 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2-(\text{R}, \text{S})-\text{CH}(\text{Me})\text{Et},$
- 25 $\text{EtPr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CHEt}_2,$
- $\text{MePr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{Et},$
- 30 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHNHCMe}_3,$
- 35 $\text{Me}(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2-\text{CNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$

- MePr₂CNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-NHCH₂CMe₃,
- 5 Pr₂CHNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-NHCH₂-(cikloheksil),
- EtPr₂CNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-NHCH₂CMe₃,
- 10 (CH₂=CHCH₂)₂-CHNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-NHCH₂CMe₃,
- Bu₂CHNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-NHCH₂CMe₃,
- 15 Pr₂CHNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-NH-(S)-CH(CMe₃)CH₂OH,
- Me₂PrCNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-NHCH₂CMe₃,
- 20 Pr₂CHNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-NHCH₂CEt₂Me,
- 25 Pr₂CHNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-NHCMe₂CMe₃,
- (CH₂=CHCH₂)₂-CHNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-NH-(R)-CH(Me)CMe₃,
- 30 Pr₂CHNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-NH-(R)-CH(Me)C(Me)₂Et,
- Pr₂CHNHC(O)-Tbg-CH₂-(R)-CH(CH₂C(O)CMe₃)C(O)-Asp(cyPn)-cis-NH-(2-metilcikloheksil),
- 35

- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-$
 $\text{trans-NH}-(2\text{-metilcikloheksilas}),$
- 5 $(\text{R}, \text{S})-\text{EtPrCH}-\text{NHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-$
 $\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- $(\text{R}, \text{S})-\text{EtBuCH}-\text{NHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-$
 $\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- 10 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-$
 $\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Et})\text{CMe}_3,$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-$
 $\text{NH}-(2,2\text{-dimetilcikloheksilas}),$
- 15 $\text{EtPr}_2\text{CNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-$
 $\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CMe}_3,$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-$
 $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{Pr},$
- 20 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-$
 $\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CMe}_3,$
- 25 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-$
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CMe}_3,$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-$
 $\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Pr})\text{CMe}_3,$
- 30 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-$
 $\text{NH}-(2,2\text{-dimetilciklopentilas}),$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-$
 $\text{NH}-\text{N}(\text{Me})\text{CMe}_3,$
- 35

- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CEt}_2,$
- 5 $\text{EtPr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Et})\text{CMe}_3,$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CHEt}_2,$
- 10 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHN}(\text{Et})\text{CMe}_3,$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CHMe}_2)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- 15 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{Leu}-\text{OH},$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}\{\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-(\text{cikloheksil})\}-\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- 20 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}\{\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-(\text{ciklobutil})\}-\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}\{(\text{R})-\text{alil}\}-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- 25 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}\{(\text{R})-\text{Pr}\}-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- 30 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_2\text{Et})\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- 35 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}\{\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-(1-\text{metilciklopentil})\}\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$

$\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{NH}-(\text{S})-\text{CH}(\text{CMe}_2\text{Et})-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{R})-$
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CMe}_3$, ir

$\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Val}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-$
 5 $\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CMe}_3$.

8. Peptido pagal 1 punktą arba terapiškai tinkamos jo
 druskos gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo,
 kad jis susideda iš:

10

a) aminorūgšties arba aminorūgšties darinio ir
 nepeptidinių peptido fragmentų laipsniško jungimo
 peptido eilės tvarka, kuriame:

15

i) reaktyvios radikalo arba fragmentų šoninės
 grandinės grupės blokuojamos tinkamomis
 blokuojančiomis grupėmis, neleidžiant cheminei
 reakcijai vykti toje vietoje tol, kol nesibaigia
 jungimo stadija;

20

ii) jungiančiojo reagento α -aminogrupė blokuojama
 α -aminogrupę blokuojančia grupe, o laisva šio
 reagento karboksilo grupė jungiasi su laisva
 antrojo reagento α -aminogrupe; ši α -aminogrupė
 25 blokuojanti grupė yra tokia, kuri gali būti
 selektyviai atskelta, kad prie tos α -aminogrupės
 galėtų būti vykdoma kita jungimo stadija; ir

30

iii) aminorūgšties liekanos arba peptido fragmento
 C-galinis karboksilas, kuris, jeigu yra, turėtų
 būti blokuoto peptido C-galine grupe, blokuojamas
 tinkama apsaugine grupe, neleidžiančia toje
 vietoje vykti cheminei reakcijai tol, kol bus
 surinkta peptido aminorūgščių eilė; ir

35

b) bet kokių blokuojančių grupių, jeigu reikia,
 pašalinimo jungimo reakcijos pabaigoje, susidarant

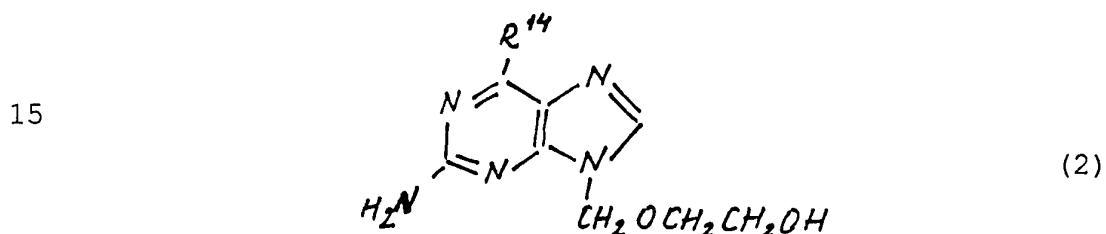
peptidui pagal 1 punktą, tipinių transformacijų vykdymo ir, jeigu reikia, peptido pavertimo jo terapiškai tinkama druska pagal 1 punktą.

- 5 9. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra efektyvus prieš herpeso virusą 1 punkte apibūdinto peptido arba terapiškai tinkamos jo druskos kiekis ir farmaciškai arba veterinariškai tinkamas nešiklis.
- 10 10. Kosmetinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra 1 punkte apibūdintas peptidas arba terapiškai tinkama jo druska ir fiziologiškai priimtinas nešiklis, pritaikyta vietiniam vartojimui.
- 15 11. Farmacinė kompozicija pagal 9 punktą, b e s i s - k i r i a n t i tuo, kad joje yra efektyvus prieš herpes simplex 1 arba 2 tipo virusą kiekis 1 peptido pagal 1 punktą, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš:
20 $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-(\text{N-Me})\text{Val-Tbg-CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\gamma\text{MeLeucinolio},$
 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg-CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\gamma\text{MeLeu-OH},$
25 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg-CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\gamma\text{MeLeucinolio},$
30 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg-CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
 $(1\text{-propilciklopentil})\text{aminokarbonil-Tbg-CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
35 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg-CH}_2-(\text{R})-\text{CH}[\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-(\text{ciklopentil})]-\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$

- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CMe}_3,$
- 5 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{Et},$
- $\text{EtPr}_2\text{CHNC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CMe}_3,$
- 10 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CEt}_2\text{Me},$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Et})\text{CMe}_3,$
- 15 $\text{EtPr}_2\text{CNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CMe}_3,$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CMe}_3,$
- 20 $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Pr})\text{CMe}_3,$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CEt}_3,$
- 25 $\text{EtPr}_2\text{CNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Et})\text{CMe}_3,$
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{Tbg}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CHEt}_2,$ ir
- 30
- $\text{Pr}_2\text{CHNHC}(\text{O})-\text{NH}-(\text{S})-\text{CH}(\text{CMe}_2\text{Et})\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}_3)\text{C}(\text{O})-\text{Asp}(\text{cyPn})-\text{NH}-(\text{R})-\text{CH}(\text{Me})\text{CMe}_3$
- 35 ir farmaciškai arba veterinariškai tinkamas nešiklis.

12. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
tuo, kad joje yra farmaciškai arba veterinariškai
tinkamas nešiklis ir efektyvus priešvirusinio
nukleozido analogo arba terapiškai tinkamos jo druskos
5 ir ribonukleotido reduktazę slopinančio peptido pagal 1
punktą arba terapiškai tinkamos jo druskos kiekis.

13. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad nukleozido analogu yra 2
10 formulės junginys



20 kur R^{14} yra vandenilis, hidroksi- arba aminogrupė,
arba terapiškai tinkama jo druska.

25 14. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad priešvirusinis nukleozido
analogas yra pasirinktas iš vidarabino, idoksuridino,
trifluridino, gancikloviro, edoksudino, brovaviro,
fiacitabino, pencikloviro, famcikloviro ir rocikloviro
30 grupės.

15. Peptidas pagal bet kurią iš 1-7 punktų arba
terapiškai tinkamos jo druskos, skirtas naudoti
žinduolių herpeso virusinės infekcijos gydymui.

35 16. Peptidas pagal bet kurią iš 1-7 punktų arba
terapiškai tinkamos jo druskos, inhibuojantys herpeso

viruso ribonukleotido reduktazę, skirtas naudoti herpeso viruso replikacijos slopinimui.

5 17. Peptidas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad 1-7 punktuose apibūdintas peptidas arba
terapiškai tinkama jo druska naudojama kombinacijoje su
priešvirusinio nukleozido analogu arba terapiškai
tinkama jo druska.

10 18. Peptidas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad 1-7 punktuose apibūdintas peptidas arba
terapiškai tinkama jo druska ir priešvirusinio
nukleozido analogas arba terapiškai tinkama jo druska
vartojami kartu arba vienas po kito.

15 19. Peptidas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad 1-7 punktuose apibūdinto peptido arba
terapiškai tinkamos jo druskos ir priešvirusinio
nukleozido analogo arba terapiškai tinkamos jo druskos
20 kombinacija vartojama vietiniu būdu.

25 20. Peptidas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad priešvirusinis nukleozido analogas yra
pasirinktas iš acikloviro, 6-deoksiaciloviro, 2,6-
diamino-9-[(2-hidroksietoksi)metil]purino, vidarabino,
idoksuridino, trifluridino, gancikloviro, edoksudino,
brovaviro, fiacitabino, pencikloviro, famcikloviro ir
rocikloviro grupės.

