

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3681**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 229/00,
C07C 227/00,
A61K 31/195**

(21) Paraiškos numeris: **IP861**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 16**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 01 25**

(60) SU duomenys: **SU 5010974, 1992 01 31**

(31,32,33) Prioritetas: **910/91, 1991 03 26, CH 176/92, 1992 01 22, CH**

(72) Išradėjas:

Leo Alig, CH

Paul Hadvary, CH

Marianne Huerzeler, CH

Marcel Mueller, CH

Beat Steiner, CH

Thomas Weller, CH

(73) Patent savininkas:

F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basle, CH

(74) Patentinis patikėtinis:

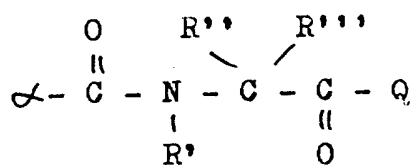
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

N-acil-alfa-aminorūgšties dariniai, jų gavimo būdas, farmaciniai preparatai ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

N-Aroil- α -aminokarboninės rūgšties, kurios bendra formulė

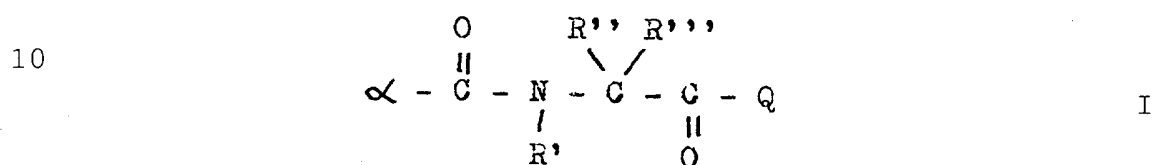


kur α , R' - R''' ir Q reikšmės yra nurodytos aprašyme, dariniai gali būti naudojami ligų, kurias sukelia adhezyvinių proteinų susijungimas su trombocitais, o taip pat ir trombocitų agregacija bei ląstelių-ląstelių susijungimas, gydymui ir profilaktikai. Šie dariniai gaunami atskeliant atitinkamų junginių apsaugines grupes arba pakeičiant atitinkamų nitrilų ciano grupę amidino grupe.

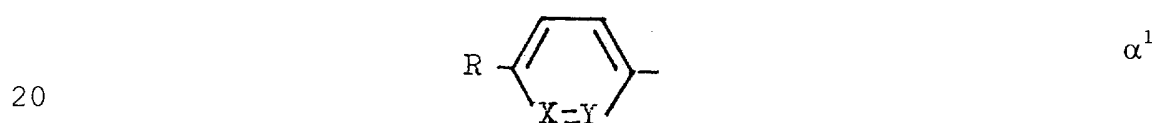
Šis išradimas skirtas naujiems N-acil- α -aminorūgšties dariniams, jų gavimo metodams, farmaciniams preparatams, kurių sudėtyje yra tokie junginiai, bei šių junginių panaudojimui farmacinių preparatų gamybai.

5

Išradimas daugiausia skirtas N-acil- α -aminorūgšties dariniams, kurių bendra formulė



15 kur α - formulės



arba

25 $\text{R}^0 - \text{NH}(\text{CH}_2)_t \quad \alpha^2$

R grupė - amidinas arba guanidinas,

vienas iš X ir Y yra CH, o kitas - CH arba N,

30

R^0 - vandenilis arba amidinas,

t - sveikas skaičius nuo 2 iki 6,

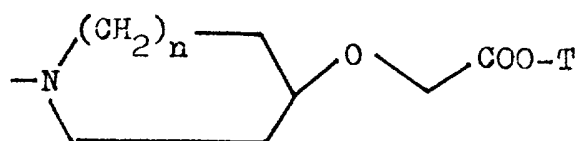
35 R' , R'' ir R''' - vandenilis arba įprasti α -aminokarboninių rūgščių pakaitai arba šoninės grandinės, be to, į R' , R'' ir R''' sudėti įeinančios hidroksilo arba

karboksilo grupės gali būti eterifikuojamos, esterifikuojamos arba keičiamos amido grupe, o esančios aminogrupės gali būti C_1 - C_6 -alkanoilinamos arba aroilinamos,

5

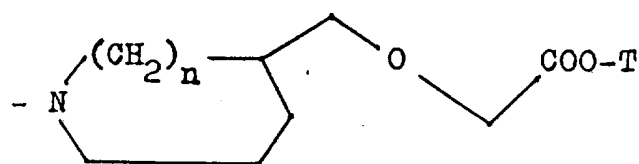
formulės grupė

10



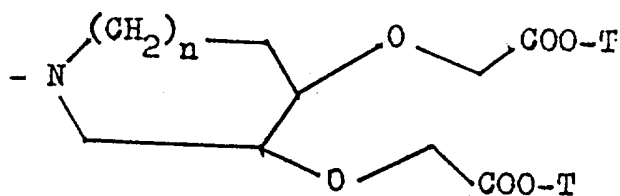
Q^1

15



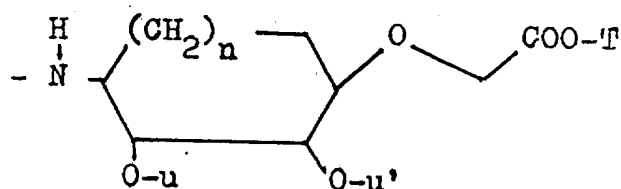
Q^2

20



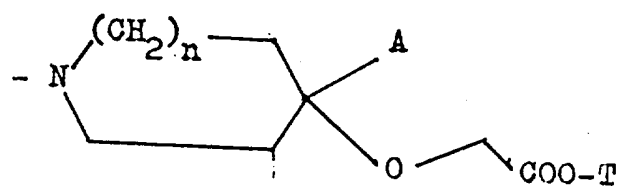
Q^3

25



Q^4

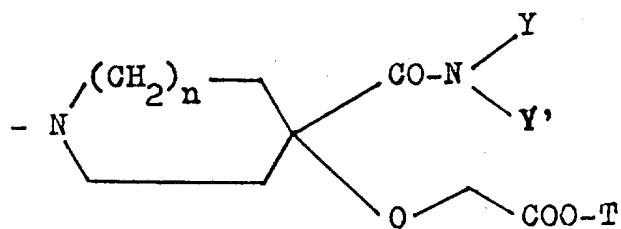
30



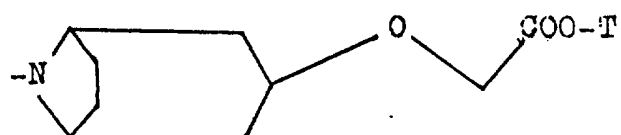
Q^5

35

3



Q⁶



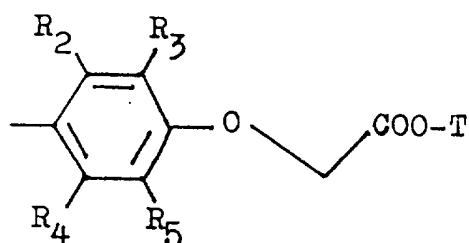
Q⁷

arba



Q⁸

arba, jeigu R' ir R'' kartu su N- ir C-atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro žiedą, taip pat gali būti ir formulės grupė



Q⁹

n - sveikas skaičius 0 arba 1,

V - sveikas skaičius nuo 0 iki 3,

T ir T' - vandenilis arba atskeliamas, esant fiziologinėms sąlygoms, žemesnysis alkilas arba fenilas-žemesnysis alkilas,

V ir V''' - vandenilis arba žemesnysis alkilas,

u ir u' - vandenilis, C₁₋₆-alkanoilas arba aroilas,
Ar - arilas ir

5 R² - R⁵ - vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesnysis al-
koksi, halogenas arba -OCH₂COO-T' grupė arba

R² - R³ - kartu su fenilo grupe, su kuria jie sujungti,
sudaro 1-naftilgruę,

10 o taip pat hidratams arba solvatams ir fiziologiškai
naudojamoms jų druskoms.

Pareikšti nauji dariniai pasižymi efektyvesniu povei-
kiu, palyginus su kitais junginiais, pvz., pagal
15 EP-A-0381033, kuriuos galima laikyti jų struktūriniais
analogais ir kurie yra žinomi kaip inhibitoriai, slopi-
nantys kraujo plokštelių surišimą.

Šiame išradime Me yra metilas, Ac - acetilas, tBu -
20 tret.-butilas, Boc - tret.-butoksikarbonilas, Z - ben-
ziloksikarbonilas, Fmoc - 9-fluorenilmetoksikarbonilas,
Val - α-valilas, Phe - α-fenilalanilas, Ser - α-se-
rilas, Gly - glicilas, Ala-α-alanilas, Asp - α-as-
partilas, Leu - α-leucilas, Tyr - α-tirozilas, Sar -
25 sarkozilas, Orn - α-ornitilas, Lys - α-lizilas, Phg - L -
α-fenilglicilas, Pro - α-prolilas, Glu - α-glutamilas,
Trp -α-triptofanas.

Sąvoka "žemesnysis" reiškia grupes, turinčias 1-6 C-
30 atomus, geriausia 1-4 C-atomus. Žemesniųjų alkilo gru-
pių pavyzdžiais yra metilas, etilas, propilas, izo-
propilas, n-, antrinis arba tret.-butilas ir heksilas.
Atskeliamų, esant fiziologinėms sąlygoms, žemesniųjų
alkilo grupių pavyzdžiais yra pirminės ir antrinės
35 žemesniosios alkilo grupės.

Simboliai R' , R'' ir R''' α -aminokarboninės rūgšties
 liekanoje $-(R')C(R'')R'''CO$ yra vandenilis arba -
 α -aminokarboninėse rūgštyse su atvira grandine arba
 ciklinėse, gamtinėse arba sintetinėse - įprastiniai
 5 N-pakaitai arba šoninės grandinės. Tokių N-pakaitų R'
 ir šoninių grandinių R'' ir R''' pavyzdžiais yra pa-
 keisti tikriausiai per OH, COOH, NH_2 arba arilą, ypač
 per fenilą, hidroksifenilą, hidroksijodfenilą arba hid-
 roksidijodfenilą žemesnieji alkilai. Dvi pakeistos to-
 10 kiu būdu, esant reikalui, žemesnės alkilo grupės R' ir
 R'' kartu su N- arba C-atomu, su kuriuo jos sujungtos,
 gali sudaryti ciklą, turintį nuo 4- iki 6-narių, ypač
 5-narių. Pasitaikančios N-pakaituose R' ir šoninėse
 grandinėse R'' ir R''' hidroksi- arba karboksigrupės
 15 gali būti eterifikuojamos arba esterifikuojamos arba
 keičiamos amido grupe, o pasitaikančios amino grupės
 gali būti C_{1-6} alkanoilinamos arba aroilinamos. Tokių
 grupių - eterio, esterio arba amido - pavyzdžiais yra -
 $O-T^\circ$, $-COO-T^\circ$ arba $-CON(V, V')$, kur V ir V' turi
 20 aukščiau paminėtas reikšmes, o T° - žemesnysis alkilas,
 ypač metilas, heksilas ir tret. butilas arba aralkilas,
 ypač benzilas.

α -Aminokarboninių rūgščių su atviromis grandinėmis
 25 pavyzdžiai: H-Gly-OH, H-Ala-OH, H-Orn-OH ir H-Tyr-OH;
 ciklinių α -aminokarboninių rūgščių, t.y. tokių rūgščių,
 kur R' ir R'' kartu su N arba C atomu, su kuriuo jie
 sujungti, sudaro žiedą, pavyzdžiai: H-Pro-OH, H-Pro(4-
 OH)-OH ir 2-piperidinkarboninė rūgštis.

30 C_{1-6} Alkanoilo grupių u ir u' pavyzdžiai: formilas,
 acetilas ir propionilas. Arilas yra fenilas, turintis,
 esant reikalui, iki 3 pakaitų, tokių kaip alkilas, OH,
 žemesnysis alkoksi, halogenas arba halo-žemesnysis al-
 35 kilas, ypač CF_3 . Aroilas - atitinkamos benzoilo grupės.

Junginius, kurių bendra formulė I, galima solvatuoti, ypač hidratuoti. Hidratuoti galima gavimo metu arba šis procesas vyksta palaipsniui dėl higroskopinių junginio I, kuris prieš tai buvo bevandenis, savybių.

5

Junginių, kurių bendra formulė I, fiziologiškai priimtinių druskų pavyzdžiais yra fiziologiškai priimtinių mineralinių rūgščių, tokių kaip druskos arba fosforo rūgštis, druskos; arba organinių rūgščių, tokių kaip metansulforūgštis, acto rūgštis, trifluoracto rūgštis, citrinos rūgštis, fumaro rūgštis, maleino rūgštis, vyno rūgštis, gintaro rūgštis arba salicilo rūgštis druskos. Junginiai, kurių bendra formulė I, turintys laisvą karboksigrupę, gali sudaryti druskas taip pat ir su fiziologiškai priimtinomis bazėmis. Tokių druskų pavyzdžiais yra šarminių metalų, žemės šarminių metalų, amonio ir alkilamonio druskos, tokios kaip Na, K, Ca arba tetrametilamonio druskos. Junginiai, kurių bendra formulė I, gali egzistuoti taip pat ir amfoterinių jonų pavidale.

10

15

20

Junginiai, kurių bendra formulė I ir kurie turi vieną arba kelis asimetrinius C atomus, gali egzistuoti kaip enantiomerai, kaip diastereomerai arba kaip jų mišiniai, pavyzdžiui, kaip racematai.

25

Formulėje I R dažniausiai yra amidinas, X - CH, Y - CH arba N, o Q - Q¹, Q², Q⁴, Q⁵ arba Q⁹ grupė.

Junginiuose, kurių bendra formulė I, kur Q = Q¹, n dažniausiai 1, T - vandenilis arba metilas, ir -N(R')C(R'', R''')-CO - viena iš liekanų: Gly, Ala, D-Ala, Val, Leu, Sar, Orn, Lys, Phg-2-metil-Pro, Phe, Tyr, 3-jod-Tyr, 3,5-dijod-Tyr, Ser(Ac), Ser, Asp, Glu, Pro, 4-benziloksi-Pro, 4-hidroksi-Pro, 2-piperidilenkarbonil, NHCH(CH₂CH₂NH₂)CO, Trp, Tyr(Me), Tyr(heksil), Tyr(o-tBu), ON(Me)₂-Tyr ir N(MeOCH₂CH₂)Gly.

30

35

Tinkamiausi junginiai, kur $Q = Q^2$, Q^4 arba Q^5 yra junginiai, turintys $n = 1$, $T = H$; u ir $u' = H$ arba Ac ; $Ar = \alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-*m*-tolilas, ir $-N(R')C(R'', R''')CO- = Ala$.

5

Jeigu $Q-Q^9$, tai R^2-R^5 dažniausiai H , arba R^2 - karboksimetoksi arba metoksikarbonilmetoksi, $T = H$ arba CH_3 , ir $-N(R')C(R'', R''')CO- = Pro$.

10 Tinkamiausių junginių pavyzdžiai:

//1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgštis,

15 //1-/N-/(5-amidino-2-piridil)karbonil/-L-alanil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgštis,

//1-/N-(p-amidinobenzoil)-3-(4-hidroksi-3-jodfenil)-L-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgštis,

20

//1-/3-acetoksi-N-(p-amidinobenzoil)-L-alanil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgštis,

25

/p-//1-(p-amidinobenzoil)-2-pirolidinil/karbonil/fenoksi/acto rūgštis,

//1-/N-(5-amidino-2-piridil)karbonil/-L-tirozil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgštis ir ypač

30

//1-/n-(p-amidinobenzoil)-L-tirozil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgštis.

35

Kiti tinkami junginiai, kurių bendra formulė I, yra tokie junginiai, kur Q atitinka Q^3 grupę, ypač kur $n = 0$ ir T - vandenilis, arba Q^7 grupę, ypač kur T - vandenilis, o taip pat ir junginiai, kur Q atitinka Q^8

grupe, ypač kur $V = 1$, T - vandenilis arba butilas ir $V'-V'''$ - vandenilis.

Tokių junginių pavyzdžiai:

5

(S)-1-/2-(5-amidinopiridin-2-ilkarbonilamino)-3-(4-metoksifenilpropionil/piperidin-4-iloksiacto rūgštis,

10

(S)-1-/2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksifenil)propionil/piperidin-4-iloksiacto rūgšties etilo esteris,

(S)-1-/2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksifenil)propionil/-piperidin-4-iloksiacto rūgštis,

15

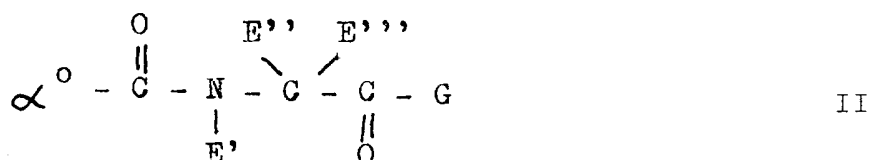
/1-/N-(4-amidinobenzoil)-4'-heksiloksi- α -fenilalanil/-piperidin-4-iloksiacto rūgštis.

Aukščiau minėtas N-acil- α -aminorūgštis, remiantis šiuo išradimu, galima gauti:

20

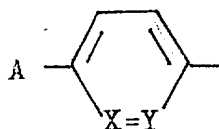
a) junginyje, kurio bendra formulė

25



kur α^o - formulės grupė

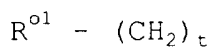
30



35

α^{01}

arba



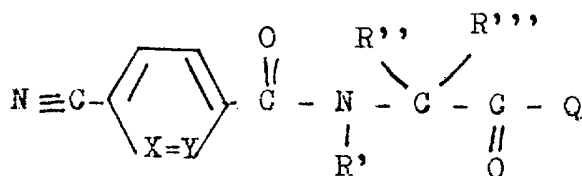
α^{02}

5 kur A - apsaugota, esant reikalui, amidino arba guanidino grupė,

10 R^{01} - apsaugota, esant reikalui, amino arba guanidino grupė, E', E'', E''' ir G tokios pat reikšmės, kaip ir R', R'', R''' arba Q formulėje I, be to, jeigu R^{01} - aminos arba guanidinas, arba jeigu A - amidinas arba guanidinas, tai bent vienas iš E', E'', E''' ir G turi mažiausiai vieną karboninės rūgšties esterio grupę
15 ir/arba eterio grupę ir/arba apsaugotą amino grupę, atskeliant eterio grupę arba apsaugotą amino, amidino arba guanidino grupę arba karboninės rūgšties esterį, arba

b) nitrile, kurio bendra formulė

20



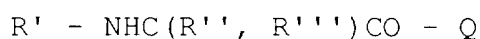
III

25

ciano grupę pakeičiant amidino grupę, arba

30

c) aminos, kurio bendra formulė



IV

35 veikiamas rūgštimi, kurios bendra formulė α^1 -COOH arba reakingais jos dariniais, ir

d) esant reikalui, junginys, kurio bendra formulė I, pakeičia reaktingą funkcinę grupę, ir

5 e) esant reikalui, junginys, kurio bendra formulė I, pervedamas į fiziologiškai priimtina druską arba junginio, kurio bendra formulė I, druska pervedama į laisvą rūgštį arba bazę.

10 Karboninės rūgšties esterio atskeliamų grupių pavyzdžiai: benzil-OCO- ir žemesnysis alkilas-OCO, kaip, pavyzdžiui, t-Bu-OCO-. Atskeliamų apsaugotų amino, amidino ir guanidino grupių pavyzdžiai: -NH-Z, -NH-Boc ir N_3 ; -C(NH)NH-Z, -C(NH)H-Boc, C(N-Boc)N(Boc)₂ ir -C(N-Boc)NH-Boc; -NHC(NH)NHNO₂ ir -NHC(N-Boc)NH-Boc.
15 Atskeliamos eterio grupės pavyzdys - tBu-O-.

Esterio grupės galima hidrolizuoti žinomu būdu, pavyzdžiui, naudojant bazines, tokias kaip šarminio metalo hidroksidas, pavyzdžiui, natrio hidroksidas, ištirpintas tirpiklyje, tokiaime kaip metanolis arba vanduo; 20 arba naudojant rūgštį, tokia kaip druskos rūgštis. Benzilo esterį galima suskaidyti hidrinant, esant katalizatoriui tauraus metalo pagrindu, pavyzdžiui paladžiui ant aktyvuotos anglies (Pd/C), tirpiklyje, tokiame kaip metanolis, etanolis, skruzdžių arba acto rūgštis, esant maždaug 40°C temperatūrai, geriausia kambario temperatūroje. Tuo pat metu atskeliama grupėje A esant apsauginė grupė, tokia kaip Z.

30 Esterio grupės, tokias kaip tBu-OCO, o taip pat apsaugines amino arba amidino grupes, tokias kaip Boc, ir esterio grupes, tokias kaip tBu-O-, galima atskelti panaudojant rūgštis, tokias kaip skruzdžių rūgštis arba trifluoracto rūgštis; galima tirpiklyje, tokiaime kaip 35 dichlormetanas, arba prisotintos HCl acto rūgšties pagalba, esant iki 40°C temperatūrai, geriausia kambario temperatūroje.

Varijantas b) gali būti įgyvendinamas taip: nitrilas III sieros vandenilio ir trietilamino, ištirpinto piridine, pagalba paverčiamas tioamidu, kuris po to metilinamas metilo jodidu, ištirpintu acetone, o po to amonolize, veikiant amonio acetatu metanolyje, gaunamas I junginys.

Derinys c) - t.y. amino IV α^1 -COOH rūgštimi arba jos reaktingu dariniu, tokiu kaip rūgšties chloranhidridas - gaunamas dalyvaujant bazei, tokiai kaip pikolinė, tirpiklyje, tokiame kaip dichlormetanas, esant temperatūrai iki 40°C, geriausia kambario temperatūroje.

Kaip reaktingų grupių funkcinių modifikacijų pagal variantą d) pavyzdžius galima paminėti žemesniojo alkoksikarbonilo -COO-T arba -COO-T' grupių, esančių grupėje Q, atskėlimą, arba C₁₋₆ -alkanoiloksi arba aroiloksigrupių Q-u arba Q-u' atskėlimą, arba rūgšties I karboksigrupės esterifikavimą, ir arilo grupės, esančios šoninėje grandinėje R'' arba R''' halogeninimą, ypač jodinimą.

Grupėje Q esančias butoksikarbonil arba metoksikarbonilo grupes galima hidrolizuoti rūgšties pagalba, pavyzdžiui, vandeniniu druskos arba acto rūgšties tirpalu, arba šarminėje terpėje, pavyzdžiui, vandeniniu natrio šarmo tirpalu metanolyje; acetoksigrupes - kalio karbonatu metanolyje. Karboksigrupės esterifikavimą atlieka, pavyzdžiui, reaguojant rūgščiai su atitinkamu alkoholiu, esant kataliziniam H₂SO₄ kiekiui.

Arilo grupės, ypač hidroksifenilgrupės, esančios šoninėje grandinėje R'' arba R''', jodinimas gali būti atliekamas reaguojant I junginiui su chloraminu T, esant natrio jodidui, ištirpintam vandenyje/dimetilformamide.

Aminas 1, kur L - grupė $H_2N(CH_2)_t$, paverčiamas atitinkamu guanidinu 1, kur α yra $-HN=C(NH_2)NH(CH_2)_t$, be to, aminos reaguoja su 2-S-izotiokarbamido etansulfonatu, dalyvaujant bazei, tokiai kaip Na_2CO_3 arba $NaOH$, esant iki 5 $40^\circ C$ temperatūrai.

Junginiai, kurių bendra formulė II ir III, yra nauji ir taip pat yra šio išradimo objektas.

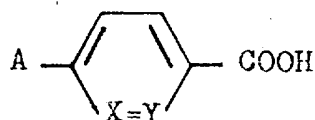
10 Junginys II, kur α° - arilo grupė α^{ol} , gaunamas reaguojant aminui, kurio formulė



15 kur G' - viena iš grupių Q^1-Q^9 , kur grupė $-COO-T$ ir turima, esant reikalui, grupė $-COO-T'$ egzistuoja kaip karboninės rūgšties esterio grupės,

su rūgštimi, kurios formulė

20



VI

25

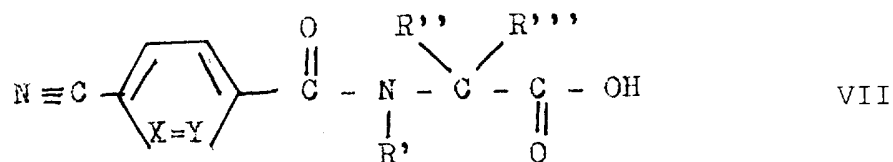
arba su jos reakingais dariniais, pavyzdžiui, rūgšties chloranhidridu.

30 Šią reakciją galima įvykdyti, esant reikalui, pridedant tetra-n-butilamoniohidrogensulfato, tirpiklyje, tokiame kaip dichlormetanas, ir bazei, tokiai kaip natrio hidrokarbonato vandeninis tirpalas.

35 Aminas $H-Q^\circ$, kur Q° - viena iš amino grupių Q^1-Q^8 , kurioje grupė $-COO-T$ ir, esant reikalui, turima $-COO-T'$

grupė egzistuoja kaip karboninės rūgšties esterio grupės, gali reaguoti su rūgštimi, kurios formulė

5



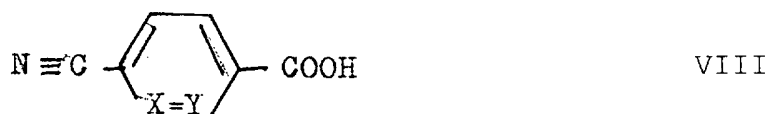
10

iki nitrilo III.

Šią reakciją galima įvykdyti esant 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-tetrametiluronio-heksafluorfosfatui (HBTU) ir organinei bazei, tokiai kaip N-metilmorfolinas, tirpiklyje, tokiame kaip dimetilformamidas.

Junginys II, kur A - amidinas, gali būti gaunamas iš atitinkamo junginio II nitrilo, keičiant jo ciano grupę amidino grupe. Nitrilas gali būti gaunamas reaguojant aminui, kurio bendra formulė V, su rūgštimi, kurios formulė

25



30 arba su jos funkciniais dariniais, pavyzdžiui, rūgšties chloranhidridu.

Ši reakcija gali vykti dalyvaujant 2-chlor-4,6-dimetoksi-1, 3, 5-triazinui (CDMT) ir bazei, tokiai kaip N-metilmorfolinas, ištirpintas tirpiklyje, tokiame kaip dichlormetanas.

35

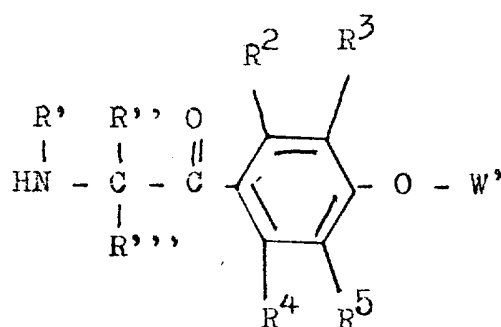
Junginys II, kur α^0 - grupė α^{02} su apsaugota amino arba guanidino grupe R^{01} , gaunamas reaguojant aminui V su rūgštimi, kurios formulė $R^{01} - (CH_2)_t - COOH$, pavyzdžiui, esant HBTU ir N-metilmorfolinui.

5

Nitrilas III, kur Q - grupė Q^9 , gali būti gaunamas, pavyzdžiui, tokiu būdu:

Aminas, kurio bendra formulė

10



15

IX

20 kur R' ir R'' kartu su N ir C atomais sudaro ciklą ir W^1 yra apsauginė grupė, reaguoja su rūgštimi VIII arba jos funkciniais dariniais, atskeliama apsauginė grupė ir gautas fenolis veikiamas bromacto rūgšties dariniais $BrCH_2COO-T$.

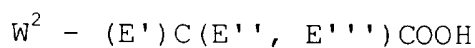
25

Amino IX reakcija su atitinkamos rūgšties VIII chloranhidridu gali vykti dalyvaujant bazei, tokiai kaip, trietilaminas, dimetilformamide. Apsaugines grupes W^1 , pavyzdžiui, benzilo, galima atskelti hidrinant ant Pd/C etanolyje, o aukščiau minėto fenolio reakciją su bromacto rūgšties dariniais galima atlikti dimetilformamide, dalyvaujant kalio karbonatui.

30

Aminai IV ir V gali būti gaunami, pavyzdžiui, reaguojant - apsaugotai amino rūgščiai, kurios formulė

35



X

su aminu $H-Q^{\circ}$ ir pašalinant reakcijos produkte apsau-
ginę grupę W^2 , pavyzdžiui, Z arba Boc.

5 Rūgštis VII galima gauti reaguojant rūgšties VIII
funkciniam dariniui, pavyzdžiui, rūgšties chloranhid-
ridui, su aminu

$R' - NHC(R'', R''')COO$ -žemesnysis alkilas X'

10 ir po to atskeliant reakcijos produkto esterio grupę.
Ši reakcija gali vykti, pavyzdžiui, dichlormetane, da-
lyvaujant trietilaminui. Žemesniojo alkilo grupę, pa-
vyzdžiui, metilą galima pašalinti vandeniniu LiOH tir-
palu metanolyje.

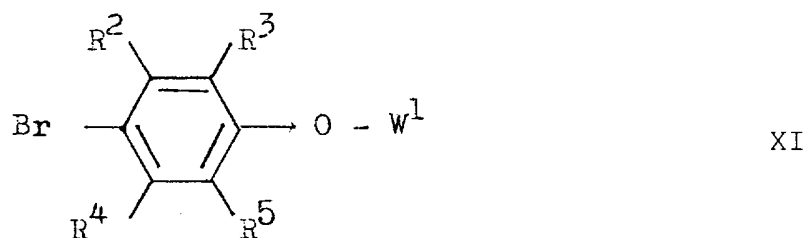
15 Taip pat ir amino rūgštis, kurios bendra formulė

$R' - NHC(R'', R''')COOH$ X''

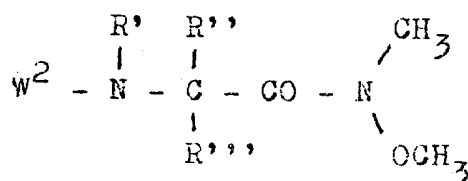
20 pavyzdžiui, glicinas gali reaguoti su atitinkamu rūgš-
ties VIII chloranhidridu iki rūgšties VII, esant van-
deniniam natrio hidrokarbonato tirpalui, pridedant,
esant reikalui, tetrametilamonio sulfato dichlormetane.

Aminas IX gali būti gaunamas reaguojant Grinjaro
reagentui, pagamintam iš bromido, kurio formulė

25



35 su junginiu, kurio formulė



ir pašalinant reakcijos produkto apsauginę amino grupę W^2 .

Naudojamas aminus HQ° , kur Q° - viena iš amino grupių Q^1 - Q^8 , kur grupė $-\text{COO}-\text{T}$ ir, esant reikalui, turima $-\text{COO}-\text{T}'$ grupė egzistuoja kaip karboninės rūgšties esterio grupės, galima gauti kaip aprašyta toliau pateiktuose pavyzdžiuose: 1 a)b)c), 2a), 46a)b), 47a) ir 48a)b).

Junginiai, kurių bendra formulė I, jų solvatai ir jų druskos stabdo ne tik fibrinogeno, fibrinektino ir Villebrando faktoriaus surišimą su kraujo plokštelių fibrinogeniniu receptoriumi (glikoproteinas IIb/IIIa), bet ir šių bei kitų adhezinių proteinų, tokių kaip vitronektinas, kolagenas ir lamininas surišimą su atitinkamais receptoriais, esančiais įvairių tipų ląstelių paviršiuje. Tokiu būdu, minėti junginiai turi įtakos sąveikai ląstelės-ląstelės ir ląstelės-matrica. Jie ypač stabdo trombocitų susidarymą ir gali būti panaudojami profilaktikai arba kovai su tokiomis ligomis, kaip trombozė, kraujo išsiliejimas į smegenis, miokardo infarktas, uždegimas ir arteriosklerozė. Be to, šie junginiai turi įtakos auglių ląstelėms, t.y. stabdo metastazių susidarymą. Tokiu būdu, juos galima panaudoti taip pat ir kaip priešnavikines priemones. Šie junginiai pagreitina žaizdų gijimą. Juos galima panaudoti osteoporozės gydymui, kadangi jie stabdo kaulų audinių rezorbciją.

Fibrinogeno surišimo su fibrinogeniniu receptoriumi, glikoproteinu IIb/IIIa, stabdymą galima nustatyti sekančiai:

- 5 Glikoproteinas IIb/IIIa gaunamas iš žmogaus kraujo plokštelių Triton-X-100 ekstraktų ir gryninamas giminingumo lektinui chromatografijos metodu (Analytical Biochemistry 151, 1985, 169-177) bei chromatografiškai ant giminingumo Arg-Gly-Asp-Ser-kolonėlės (Science 231, 1986, 1559-62). Gautas tokiu būdu receptorinis proteinas surišamas ant plokštelių su mikrotitru. Specifinis fibrinogeno surišimas su imobilizuotu receptoriumi nustatomas EhISA-sistemos pagalba ("Enzyme-Linked immunosorbent assay"). Žemiau pateiktos IC₅₀-reikšmės atitinka tokią tiriamos medžiagos koncentraciją, kuri reikalinga tam, kad 50 % sustabdyti fibrinogeno surišimą su imobilizuotu receptoriumi:

Pavyzdžio produktas	1	3	4	5	6	7	8	9
IC ₅₀ (μM)	0,01	0,0017	0,14	0,001	0,027	0,033	0,008	0,08

Pavyzdžio produktas	10	13	14	15	16	18	21	22
IC ₅₀ (μM)	0,017	0,001	0,018	0,053	0,002	0,0017	0,16	0,47

Pavyzdžio produktas	24	27	30	37	39	40	41
IC ₅₀ (μM)	0,026	0,008	0,015	0,0003	0,0008	0,05	0,0007

Pavyzdžio produktas	42	43	44
IC ₅₀ (μM)	0,007	0,0016	0,01

Šie junginiai pasižymi mažu toksiškumu, tačiau pavyzdžių 3 ir 14 produktų LD_{50} yra 250, o 5 pavyzdžio - 500 mg/kg, leidžiant pelėms į veną.

- 5 Kaip jau buvo minėta pradžioje, vaistinės priemonės, į kurių sudėtį įeina junginys I, jo solvatai arba jo druskos, taip pat yra šio išradimo objektas, be to, taip pat ir panašių vaistinių preparatų gavimo metodas, besiskiriantis tuo, kad vienas ar keli minėti junginiai
- 10 ir, esant reikalui, viena arba keletas kitų terapiškai vertingų medžiagų yra perdirbamos į galeninę formą. Vaistiniai preparatai gali būti įvedami per žarnyną, pavyzdžiui, tablečių pavidale pro burną, tablečių su lako paviršiumi, draže, kapsulių kietame ir minkštame
- 15 želatine, tirpalų, emulsijų arba suspensijų pavidale, arba rektališkai, pavyzdžiui žvakučių pavidale; arba naudojant purkštukus. Bet galima naudoti ir parenteraliai, pavyzdžiui, injekcijoms arba infuzijai skirtu tirpalų pavidale.
- 20 Tam, kad gauti tabletes, tabletes su lako paviršiumi, draže ir kapsules kietame želatine, galima sumaišyti aktyvią medžiagą su farmaciškai inertiniais neorganiniais arba organiniais užpildais. Tokie užpildai
- 25 tabletėms, draže ir kapsulėms kietame želatine gali būti, pavyzdžiui, laktozė, kukurūzų krakmolai arba jo dariniai, talkas, stearino rūgštis arba jos druskos. Užpildais kapsulėms minkštame želatine naudojami, pavyzdžiui, augaliniai aliejai, vaškai, riebalai, pusiau
- 30 kieti ir skysti daugiaatomiai alkoholiai, tačiau, priklausomai nuo aktyvios medžiagos savybių, kapsulėms minkštame želatine užpildai yra visiškai nereikalingi. Tirpalų ir sirupų gamyboje užpildais naudojami, pavyzdžiui, vanduo, daugiaatomiai alkoholiai, sacharozė, invertuotas cukrus ir gliukozė; tirpaluose, skirtuose
- 35 injekcijoms, naudojami, pavyzdžiui, vanduo, alkoholiai, daugiaatomiai alkoholiai, glicerinas ir augaliniai

aliejai, o žvakutės užpildais naudojami natūralūs arba sukietinti aliejai, vašakai, riebalai ir pusiau kieti arba skysti daugiaatomiai alkoholiai. Kartu su šiais užpildais, farmaciniai preparatai dar gali turėti konservantų, tirpimo agentų, stabilizatorių, vilgalų, emulgatorių, saldinančių medžiagų, dažų, aromatinių medžiagų, druskų, skirtų osmozinio slėgio pakeitimui, buferinių tirpalų, padengimo priemonių arba antioksidantų.

10

Kovojant su aukščiau paminėtomis ligomis, aktyvios medžiagos gali keistis plačiose ribose ir, be abejo, bet kuriuo atskiru atveju turi būti pritaikytas prie individualių sąlygų. Šiaip jau, vartojant oraliniu būdu, reikėtų nustatyti dozę maždaug nuo 0,1 iki 20 mg/kg, geriausia maždaug nuo 0,5 iki 4 mg/kg per dieną suaugusiam, tačiau nurodyta viršutinė riba gali būti viršyta, jeigu bus nustatyta, kad taip pasiegti yra tikslinga.

20

1 PAVYZDYS

Tirpalas, paruoštas iš 2,43 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-glicil/-4-piperidinil/oksiacto rūgšties tret.-butilo esterio ir 15 ml dichlormetano/trifluoracto rūgšties (1:1) laikomas 5 val. kambario temperatūroje. Išgarinus tirpiklius ir atlikus chromatografiją (sililintas silikagelis LiChroprep RP-18, metanolio-vandens gradientas), gauna 0,46 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-glicil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato, lydimo-
si temperatūra 233-236°C. MS (PAB): 363 (M + H)⁺.

30

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

35

a) Į tirpalą, paruoštą iš 50 g 4-hidroksipiperidino, ištirpinto 500 ml dichlormetano, 0°C temperatūroje eilės tvarka prideda 69,1 ml trietilamino ir 70,2 ml

chlorskruzdžių rūgšties benzilo esterio. Susidariusią suspensiją maišo per naktį kambario temperatūroje ir po to filtruoja. Liekaną, gautą sukonzentravus filtratą, tirpina etilo acetate, plauna vandeniniu ir 1 N druskos rūgštimi, džiovina ir koncentruoja. Gauna 73,6 g N-benziloksikarbonil-4-hidroksipiperidino, $R_f = 0,56$ (etilo acetatas/metanolis 9:1). MS (EI): 235 (M^+).

b) Į tirpalą, paruoštą iš 30,1 g N-benziloksikarbonil-4-hidroksipiperidino, ištirpinto 300 ml toluolo, prideda 28 ml bromacto rūgšties tret.-butilo esterio ir 1,4 g tetra-n-butylamoniohidrosulfato, ištirpinto 10 ml vandens. Po to sulašina 125 g natrio hidroksido tirpalo 125 ml vandens. Maišo per naktį, po to organinius ekstraktus atskiria, džiovina ir koncentruoja. Išdžiovinus gauna 34,1 g N-benziloksikarbonil-4-(t-butoksikarbonil)metoksi/piperidino, $R_f = 0,76$ (etilo acetatas).

MS (EI): 293 ($M-C_4H_8$)⁺.

c) Į tirpalą, paruoštą iš 30 g produkto b), ištirpinto 50 ml etanolio, prideda 1,5 g Pd/C (10 %). Reakcijos mišinį hidrina kambario temperatūroje. Po to katalizatorių nufiltruoja, plauna etanolio, o filtratą koncentruoja. Gauna 17,4 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio, $R_f = 0,14$ (etilo acetatas/metanolis 1:1). MS (EI) : 125 (M^+).

d) Reaguojant 5,8 g (su 5,4 g aktyvuoto CDMT) Z-glicino su 6,0 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio ir 6,3 ml N-metilmorfolino, ištirpinto dichlorometane, gauna 10 g benzil-///4-(t-butoksikarbonil)metoksi/piperidinil/karbonil/metil/karbamato. MS (EI) : 406 (M^+).

e) Hidrogenolizuoiant 10 g produkto d), ištirpinto 200 ml etanolio, esant 0,7 g Pd/C (10 %) ir 1,4 ml acto rūgšties, chromatografijos ant silikagelio metodu (etilo acetatas/metanolis 1:1) išskiria 4,1 g 1-/(1-glicil-4-piperidinil)oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS (EI): 273 (M + H)⁺. IR : 1746 cm⁻¹.

f) Į mišinį, paruoštą iš 4,1 g produkto e) ir 0,03 g tetra-n-butilamoniohidrosulfato, ištirpinto 210 ml dichlormetano/natrio hidrokarbonato sotaus tirpalo (4:3), kambario temperatūroje prideda 2,95 g p-amidinobenzoilo chlorido hidrochlorido (gauto iš p-amidinobenzoinės rūgšties, jai reaguojant su tionilo chloridu tetrahidrofurane, esant dimetilformamidui). Maišo per naktį, po to praskiedžia dichlormetanu ir vandeniu. Pridedant 1 N natrio šarmo, nustato pH 9-10, organinius ekstraktus atskiria, džiovina ir koncentruoja. Išdžiovinus gauna 2,43 g pageidaujamos pradinės medžiagos. MS (FAB) : 419 (M + H)⁺.

20

2 PAVYZDYS

A). Tirpalas, paruoštas iš 1,5 g //1-/N-(p-cianbenzoil)-glicil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties metilo esterio, ištirpinto 215 ml piridino/trietilamino (40:3), prisotinamas sieros vandeniliu ir laikomas 24 valandas kambario temperatūroje. Pašalinus tirpiklį, liekana tirpinama etilo acetate ir plaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu. Organiniai ekstraktai džiovinami ir koncentruojami. Po to liekana gryninama chromatografiškai ant silikagelio (nešėjas - etilo acetatas, vėliau - etilo acetatas/metanolis) ir išskiriama 1,34 g //1-/N-/p-(tiokarbamoil)benzoil/glicil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties metilo esterio. MS (FAB): 394 (M + H)⁺.

35

B). Reaguojant 1,25 g ankstesnės stadijos produkto su 7,5 ml metilo jodido 150 ml acetono reakcijos mišinio virimo temperatūroje, nufiltravus ir pašalinus tirpiklį, gauna 1,65 g //1-/N-/p-/1-(tetiltio)formimidoil/benzoil/glicil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties metilo esterio hidrojodido. MS (FAB) : 408 (M+H)⁺.

C). Amonolizuoiant 1,5 g produkto B), esant 0,32 g amonio acetato, 100 ml metanolio reakcijos mišinio virimo temperatūroje gauna 0,76 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)glicil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgšties metilo esterio hidrojodido. Lydimosi temperatūra 103-105°C. MS (FAB): 377 (M+H)⁺.

Pradinį nitrilą galima gauti tokiu būdu:

a). Esterifikuojant 4-piperidiniloksiacto rūgšties trifluoracetatą (gautą pavyzdžio 1c produktą paveikus trifluoracto rūgštimi dichlormetane) metanolyje, esant tionilo chloridui, gaunamas 4-piperidiniloksiacto rūgšties metilo esterio hidrochloridas. MS (EI):173 (M)⁺.

b). Reaguojant 1,35 g produkto a) su 1,18 g N-(p-cianbenzoil)glicino (gauto veikiant gliciną p-cianbenzoilo chloridu prisotintame natrio hidrokarbonato tirpale), esant HBTU ir N-metilmorfolinui dimetilformamide, chromatografijos ant silikagelio metodu (etilo acetatas/metanolis 9:1 iki 1:1) gauna 1,66 g pageidaujamo pradinio nitrilo. MS (EI) : 359 (M)⁺.

30

3 PAVYZDYS

Iš 13 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-alanil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio, veikiant jį trifluoracto rūgštimi dichlormetane (kaip aprašyta 1 pavyzdyje), perkristalinus iš metanolio/dietilo eterio gauna 8,9 g //1-/N-/p-amidinoben-

35

zoil)-L-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tri-fluoracetato. Lydimosi temperatūra 120°C (skyla). MS (FAB): 377 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = + 24,7^\circ$ (c=0,7, vanduo).

5 Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 18 g Z-L-alanilo su 17,4 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio ir po to
10 ir e), gauna 15,8 g 1-/(1-L-alanil-4-piperidinil)oksiacto rūgšties tert.-butilo esterio acetato. Lydimosi temperatūra 93-96°C. $[\alpha]_D^{20} = + 2,0^\circ$ (c = 1,0, metanolis).

15 b) Reaguojant 4,7 g produkto a) su 3,4 g p-amidinobenzoilo chlorido hidrochlorido, kaip pavyzdyje 1 f), gauna 4,2 g pageidaujamos pradinės medžiagos. MS(EI): 433 (M+H)⁺.

20 4 PAVYZDYS

Iš 0,3 g //1-/N-/p-/N-(t-butoksikarbonil)amidinobenzoil/-D-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio, analogiškai kaip 1 pavyzdyje, gauna
25 0,1 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-D-alanil/-4-piperidinil/oksiacto rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra 115°C (skyla). $[\alpha]_D^{20} = 27,5^\circ$ (c = 0,8, vanduo). MS(FAB): 377 (M+H)⁺.

30 Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 3 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio su 2,43 g Z-D-alanilo, kaip aprašyta pavyzdyje 1 d), chromatografijos ant silikagelio metodu
35 (nešėjas - etilo acetatas/heksanas 1:1) gauna 3,1 g benzil-/(R)-1-//4-/(t-butoksikarbonil)metoksi/piperidinil/karbonil/etil/karbamato. MS(EI): 420 (M)⁺.

b) Hidrogenolizuoiant 3,1 g produkto a), kaip aprašyta pavyzdyje 1e), gauna 2,5 g 1-/(1-D-alanil-4-piperidinil)oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato. MS(EI):215 ($M-C_3H_5NO$).

5

c) Reaguojant ankstesnės stadijos 1 g produkto su 0,66 g amidinobenzoilo chlorido hidrochlorido dimetilformamide, esant trietilaminui, ir vėliau veikiant di-t-butyl-dikarbonatu, chromatografijos ant silikagelio metodu (nešėjas - dichlormetanas/metanolis 20:1) gauna 0,3 g pageidaujamos pradinės medžiagos. MS(FAB): 533 ($M+H$)⁺.

10

5 PAVYZDYS

15

Hidrolizuoiant 1,6 g //1-/N-/(5-amidino-2-piridil)karbonil/-L-alanil/-4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio prisotintoje chloro vandeniliu ledinėje acto rūgštyje, chromatografija ant silikagelio grupės turinčio silikagelio RP-18 ir po to perkristalinus iš tetrahidrofurano/etilo acetato gauna 0,15 g //1-/N-/(5-amidino-2-piridil)karbonil/-L-alanil/-4-piperidinil/oksiacto rūgšties. Lydimosi temperatūra: virš 200°C (skyla)> MS(FAB): 378 ($M+H$)⁺.

20

25

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

30

a) Reaguojant 2,4 g 1-/(1-L-alanil-4-piperidinil)oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato (3a pavyzdys) su 1,0 g 5-cian-2-pikolino rūgšties pagal 1d) pavyzdį, gauna 2,43 g //1-/N-/(5-cian-2-piridil)karbonil/-L-alanil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(FAB): 417 ($M+H$)⁺.

35

b) Toliau veikiant ankstesnės stadijos 2,4 g produkto, kaip aprašyta 2 A) B) C) pavyzdžiuose, gauna 2 g

pageidaujamos pradinės medžiagos. Lydimosi temperatūra 142-145°C. MS(FAB): 434 (M+H)⁺.

6 PAVYZDYS

5

Iš 1 g //1-/N-(p-amidinobenz-oil)-L-valil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato, analogiškai kaip 1 pavyzdyje, perkristalinius iš etilo acetato gauna 0,8 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-valil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra 210-211°C. MS(FAB): 405 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = + 32,6^\circ$ (c = 0,8, vanduo).

10

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

15

a) Reaguojant 2,5 g Z-L-valino su 2 g 4-piperidiniloksi-acto rūgšties tret.-butilo esterio, kaip aprašyta pavyzdyje 2b), gauna 4 g //1-/N-(benziloksi)karbonil/-L-valil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(EI): 449 (M+H)⁺.

20

b) Analogiškai, kaip pavyzdyje 1e, tačiau nepridedant acto rūgšties, iš 1,9 g produkto, gauto pagal pavyzdį 6a), gauna 1,4 g 1-/1-L-valil-4-piperidinil)oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio MS(EI): 315 (M+H)⁺.

25

c) Analogiškai kaip pavyzdyje 1f), iš 3,3 g produkto, gauto pagal pavyzdį 6b) ir 2,5 g p-amidinobenzoilo chlorido hidrochlorido, chromatografija (silikagelis; dichlormetanas/metanolis/acto rūgštis 95:4:1) ir perkristalinius iš dietilo eterio gauna 1,1 g pageidaujamo pradinio acetato. Lydimosi temperatūra 179-182°C. MS(FAB): 461 (M+H)⁺.

30

35

7 PAVYZDYS

Iš 1,5 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-leucil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato analogiškai kaip 1 pavyzdyje, perkristalinus iš etilo acetato/dietilo eterio, gauna 1,1 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-leucil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra 216-218°C. MS(FAB): 419 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +22,5^\circ$ (c = 0,8, vanduo).

Pradinį acetatą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 2,6 g Z-L-leucino su 2 g 4-piperidinil-oksiacto rūgšties tret.-butilo esterio, kaip aprašyta pavyzdyje 1 d), gauna 4,1 g //1-/N-(benziloksi)karbonil/-L-leucil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(FAB): 463 (M-H)⁻.

b) Analogiškai kaip pavyzdžiuose 6b) ir 1f), iš 4,1 g produkto, gauto pagal pavyzdį 7a), chromatografija (silikagelis; dichlormetanas/metanolis/acto rūgštis 95:4:1) ir perkristalinus iš dietilo eterio gauna 1,5 g pageidaujamo acetato. Lydimosi temperatūra 120-129°C (skyla). MS(FAB): 475 (M+H)⁺.

8 PAVYZDYS

Iš 1,4 g //1-/(p-amidino-N-metilbenzamido)acetil/-4-piperidinil/oksiacto rūgšties tret.-butilo esterio acetato analogiškai kaip 1 pavyzdyje, perkristalinus iš dietilo eterio, gauna 0,9 g //1-/(p-amidino-N-metilbenzamido)acetil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra 134 - 135°C. MS(FAB): 377 (M+H)⁺.

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 2,0 g Z-sarkozin-N-hidroksisukcinimido eterio su 1,3 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio, esant trietilaminui, tetrahidrofurane, gauna 2,1 g benzil/-4-///(t-butoksikarbonil)metoksi/piperidino/karbamoil/metil/metilkarbamato. MS(FAB): 421 (M+H)⁺.

b) Analogiškai kaip pavyzdžiuose 6 b) ir 1 f), iš 4 g produkto, gauto pagal pavyzdį 8 a), chromatografija (silikagelis; dichlormetanas/metanolis/acto rūgštis 93:5:2) ir perkristalinus iš dietilo eterio gauna 1,5 g pageidaujamo acetato. Lydimosi temperatūra 188-189°C. MS(FAB): 432 (M+H)⁺.

9 PAVYZDYS

Iš 5,4 g //1-/N²-(p-amidinobenzoil)-N⁵-(t-butoksikarbonil)-L-ornitil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio, analogiškai kaip pavyzdyje 1, gauna 4,9 g //1-/N²-(p-amidinobenzoil)-L-ornitil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato. MS(FAB): 420 (M+H)⁺. $\alpha/D^{20} = +4,5^\circ$ (c = 0,8, MeOH).

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

25

a) Reaguojant 6 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio su 10,2 g N²-Z-N⁵-Boc-L-ornitino, kaip aprašyta pavyzdyje 1 d), chromatografija ant silikagelio (nešėjas - etilo acetatas/heksanas 1:1) gauna 11 g //1-/N²-(benziloksikarbonil)-N⁵-(t-butoksikarbonil)-L-ornitil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(FAB): 564 (M+H)⁺.

b) Hidrogenolizuojant 11 g produkto a), kaip aprašyta pavyzdyje 1 e), gauna 9 g //1-/N⁵-(t-butoksikarbonil)-L-ornitil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato. MS(FAB): 430 (M+H)⁺.

c) Reaguojant 9 g produkto b) su 4,4 g p-amidinobenzilo chlorido hidrochlorido, kaip aprašyta 1 f) pavyzdyje, gauna 5,7 g pageidaujamos pradinės medžiagos. MS(FAB): 576 (M+H)⁺.

5

10 PAVYZDYS

Iš 0,54 g //1-/N²-/p-N-(t-butoksikarbonil)amidinoben-
zoil/-N⁶-(t-butoksikarbonil)/-L-lizil/-4-piperidi-
10 nil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio, analo-
giškai kaip pavyzdyje 1, gauna 0,35 g //1-/N²-(p-
amidinobenzoil)/-L-lizil/-4-piperidiniloksi/-acto rūgš-
ties trifluoracetato. MS(FAB): 434 (M+H)⁺. /α/_D²⁰=12,4°
(c=0,8, vanduo).

15

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 2 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-
butilo esterio su 2,8 g N²-Z-N⁶-Boc-L-lizino, kaip ap-
20 rašyta pavyzdyje 1 d), chromatografija ant silikagelio
(nešėjas - etilo acetatas/heksanas 1:1) gauna 2,6 g
//1-/N²-(benziloksikarbonil)-N⁶-(t-butoksikarbonil)-L-
lizil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo
esterio. MS(FAB): 578 (M+H)⁺.

25

b) Hidrogenolizuoiant 2,6 g gauto produkto, kaip apra-
šyta pavyzdyje 1 e), gauna 2 g //1-/N⁶-(t-butoksikar-
bonil)-L-lizil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-
butilo esterio acetato. MS(FAB): 444 (M+H)⁺.

30

c) Reaguojant 2 g ankstesnės stadijos produkto su 1 g
pamidinobenzoilo chlorido hidrochlorido, kaip aprašyta
pavyzdyje 4 c), chromatografija (silikagelis; dichlor-
metanas/metanolis 20:1) gauna 1,95 g pageidaujamos
35 pradinės medžiagos. MS(FAB): 690 (M+H)⁺.

11 PAVYZDYS

Iš 0,4 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-2-fenilglicil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato, analogiškai kaip pavyzdyje 1, gauna 0,25 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-fenilglicil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra virš 250°C (etilo acetatas/dietilo eteris 1:1). MS(FAB): 439 (M+H)⁺. $\alpha_D^{20} = +6,5^\circ$ (c = 0,6 MeOH).

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 1,85 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio su 3,5 g Z- α -fenilglicil-N-hidroksisukcinimido eterio, kaip aprašyta pavyzdyje 8 a), chromatografija ant silikagelio (nešėjas - petolio eteris.dietilo eteris 1:1) gauna 3,8 g //1-(N-benziloksikarbonil- α -fenilglicil)-4-piperidinil/oksi/-acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(FAB): 483 (M+H)⁺.

b) Hidrogenolizuojant 4,7 g gauto produkto, kaip aprašyta pavyzdyje 6 b), gauna 3,2 g //1-(α -fenilglicil)-4-piperidinil/-oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(FAB): 349 (M+H)⁺.

c) Reaguojant 3,2 g ankstesnės stadijos produkto su 2,2 g p-amidinobenzoilo chlorido hidrochlorido, kaip aprašyta pavyzdyje 1 f), chromatografija (silikagelis; dichlormetanas/metanolis/acto rūgštis 95:5:2), gauna 0,4 g pakeidaujamo acetato. Lydimosi temperatūra 207-220°C (etilo acetatas, skyla). MS(FAB): 495 (M+H)⁺.

12 PAVYZDYS

Iš 0,5 g //1-/1-(p-amidinobenzoil)-2-metil- α -prolil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato, analogiškai kaip pavyzdyje 1, gauna 0,14 g

//1-/1-(p-amidinobenzoil)-2-metil- α -prolil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra 219-220°C (acetonitrilas). MS(FAB): 417 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +17,1^\circ$ (c = 0,9, MeOH).

5

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 2-metil- α -prolino hidrobromidui su p-cianbenzoilo chloridu, analogiškai kaip pavyzdyje 2 b), gauna 1-(p-cianbenzoil)-2-metil- α -proliną. MS(EI): 213 (M-COOH)⁺.

10

b) Reaguojant 1,67 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio su 0,8 g 1-(p-cianbenzoil)-2-metil- α -prolino rūgšties chloranhidrido (gauto ankstesnės stadijos produktą veikiant tionilo chloridu) gauna 0,89 g //1-/1-(p-cianbenzoil)-2-metil- α -prolil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. Lydimosi temperatūra 180-182°C (etilo acetatas).

15

20

c) Toliau veikiant 0,89 g produkto b), kaip aprašyta pavyzdžiuose 2 A) B) C), chromatografija (sililinės grupės turintis silikagelis RP-18; vanduo/metanolis 9:1) gauna 0,59 g pageidaujamo acetato. Lydimosi temperatūra 191-192°C (etilo acetatas, skyla). MS(FAB): 473 (M+H)⁺.

25

13 PAVYZDYS

Iš 2,5 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-3-fenil- α -alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato, analogiškai kaip pavyzdyje 1, gauna 1,9 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-3-fenil- α -alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra 234-235°C (etilo acetatas). $[\alpha]_D^{20} = +17,9^\circ$ (c=1,0, MeOH). MS(EI): 453 (M+H)⁺.

35

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

5 a) Reaguojant 2,15 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio su 3,0 g Z- α -fenilalanino, kaip aprašyta pavyzdyje 2 b), gauna 4,8 g //1-(N-benziloksikarbonil-3-fenil- α -alanil)-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(FAB): 497 (M+H)⁺.

10 b) Hidrogenolizuojant 4,8 g gauto produkto, kaip aprašyta pavyzdyje 6 b) ir po to veikiant 2,0 g p-amidino benzoilo chlorido hidrochlorido, kaip aprašyta pavyzdyje 1 f), chromatografija (silikagelis; dichlormetanas/metanolis/acto rūgštis 22:2:1) gauna 2,5 g pageidaujamo acetato. Lydimosi temperatūra 176-178°C
15 (dietilo eteris). MS(FAB): 509 (M+H)⁺.

14 PAVYZDYS

20 Iš 2,5 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-3-(p-t-butoksifenil)- α -alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato, analogiškai kaip pavyzdyje 1, chromatografija (sililines grupes turintis silikagelis RP-18, vandens/metanolio gradientas) gauna 1,0 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)- α -tirozil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra
25 125-130°C (etilo acetatas, skyla). MS(FAB): 469 (M+H)⁺.

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

30 a) Reaguojant 2,15 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio su 3,71 g N-Z-(OtBU)- α -tirozino, kaip aprašyta pavyzdyje 2 b), chromatografija (silikagelis; dietilo eteris/petrolio eteris 1:1) gauna 4,8 g //1-/N-(benziloksikarbonil)-3-/p-(t-butoksifenil)/- α -alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. Lydimosi temperatūra 96°C (dietilo eteris).
35 MS(EI): 417 (M-C₇H₇-C₄H₈)⁺, $\alpha/\alpha_D^{20} = +5,4^\circ$ (c=0,8, CH₃OH).

b) Hidrogenolizuoiant 4,8 g ankstesnės stadijos produkto, kaip aprašyta pavyzdyje 6 b), ir po to veikiant 1,5 g p-amidinobenzoilo chlorido hidrochlorido, kaip pavyzdyje 1 f), chromatografija (silikagelis; dichlorometanas/metanolis/acto rūgštis 22:2:1) gauna 2,6 g pageidaujamo acetato. Lydimosi temperatūra 170–172°C (dietilo eteris). MS(FAB): 581 (M+H)⁺.

15 PAVYZDYS

10

Kaip šalutinį 14 pavyzdyje aprašytos chromatografijos produktą išskiria 0,09 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-α-tirozil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties metilo esterio trifluoracetatą. Lydimosi temperatūra 189–190°C (etilo acetatas). MS(FAB): 483 (M+H)⁺.

15

16 PAVYZDYS

Reaguojant 0,58 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-α-tirozil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato (14 pavyzdys) su chloraminu T, esant natrio jodido, ištirpinto vandenyje/dimetilformamide 8:1, chromatografija (sililines grupes turintis silikagelis RP-18; vandens/acetonitrilo gradientas) gauna 0,04 g //1-/N-(p-amidinobenzoil/-3-(4-hidroksi-3-jodfenil)-α-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties. Lydimosi temperatūra 230°C (vanduo, skyla). MS(FAB): 595 (M+H)⁺.

20

25

17 PAVYZDYS

30

Iš 16 pavyzdyje aprašyto reakcijos mišinio papildomai išskiria 0,09 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-3-(4-hidroksi-3,5-dijodfenil)-α-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties. Lydimosi temperatūra 220–221°C (vanduo, skyla). MS(FAB): 720 (M+H)⁺.

35

18 PAVYZDYS

Iš 1,3 g //1-/3-t-butoksi-N-/p-/N-(t-butoksikarbonil)amidino/benzoil/- α -alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio, paveikus chloro vandeniliu ledinėje acto rūgštyje, chromatografija (sililines grupės turintis silikagelis RP-18; metanolio/vandens gradientas) gauna 0,45 g //1-/3-acetoksi-N-(p-amidinobenzoil)- α -alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties hidrochlorido. $[\alpha]_D^{20} = + 0,9^\circ$ (c=1,0, MeOH). MS(FAB) : 435 (M+H)⁺.

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 7,5 g Z-L-Ser(tBu)-OH su 7,0 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio ir po to hydrogenolizuoiant gautą produktą, kaip aprašyta pavyzdžiuose 1 d) e), gauna 10,6 g //1-(3-t-butoksi-L-alanil)-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato. Lydimosi temperatūra 76-78°C. MS(FAB): 359 (M+H)⁺.

b) Reaguojant 9,9 g ankstesnės stadijos produkto su 5,2 g p-amidinobenzoilo chlorido hidrochlorido dimetilformamide, esant trietilaminui, ir po to veikiant di-t-butyl-dikarbonatu, chromatografija (silikagelis; dichlormetanas/metanolis 20:1, vėliau etilo acetatas/heksanas 3:1) gauna 4,3 g //1-/3-t-butoksi-N-/p-/N-(t-butoksikarbonil)amidino/benzoil/-L-alanil/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. Lydimosi temperatūra 162-165°C. MS(FAB): 605 (M+H)⁺.

19 PAVYZDYS

Iš 1,0 g //1-/3-t-butoksi-N-/p-/N-(t-butoksikarbonil)amidino/benzoil/-L-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio (18 pavyzdys), analo-

giškai kaip pavyzdyje 1, chromatografija (sililines grupės turintis silikagelis RP-18; vanduo) gauna 0,58 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-seril/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato. $[\alpha]_D^{20} = +17,6^\circ$ (c=1,0, vanduo). MS(FAB): 393 (M+H)⁺.

20 PAVYZDYS

Iš 5 g L-N-(p-amidinobenzoil)-3-//4-/(t-butoksikarbonil)-metoksi/piperidinil/karbonil/-β-alanino tret.-butilo esterio, analogiškai kaip pavyzdyje 1, perkristalinus iš etilo acetato/tetrahidrofurano, gauna 2,0 g L-N-(p-amidinobenzoil)-3-//4-(karboksimetoksi)piperidino/karbonil/-β-alanino trifluoracetato, lydimosi temperatūra 145-150°C. MS(FAB): 421 (M+H)⁺.

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 11 g Z-L-Asp(O-tBu)-OH su 7,0 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio, kaip aprašyta pavyzdyje 2 b), gauna 16 g L-N-(benziloksi-karbonil)-3-//4-/(t-butoksikarbonil)metoksi/piperidino/karbonil/-β-alanino tret.-butilo esterio. MS(FAB): 521 (M+H)⁺.

b) Hidrogenolizavus 17 g ankstesnės stadijos produkto, kaip aprašyta pavyzdyje 6 b), išskiria 11 g L-3-//4-(t-butoksikarbonil)metoksi.piperidino/karbonil/-β-alanino tret.-butilo esterio. MS(FAB): 387 (M+H)⁺.

c) Reaguojant 11 g ankstesnės stadijos produkto su 6,9 g p-amidinobenzoilo hidrochlorido, kaip aprašyta pavyzdyje 1, chromatografija (silikagelis; dichlormetanas/metanolis 9:1) išskiria 10,2 g pageidaujamos pradinės medžiagos. MS(FAB): 533 (M+H)⁺.

21 PAVYZDYS

Iš 0,5 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-4-t-butoksi-L-glutamail/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio, analogiškai kaip pavyzdyje 1, perkristalinus iš etilo acetato gauna 0,25 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-L- α -glutamail/-4-piperidinil/-oksi/acto rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra 105-108°C. $[\alpha]_D^{20} = +6,9^\circ$ (c=0,8, metanolis). MS(FAB): 435 (M+H)⁺.

10

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 11 g Z-L-Glu(Ot-Bu)-OH su 7,0 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio, kaip aprašyta pavyzdyje 1 d), gauna 15,4 g //1-/N-(benziloksikarbonil)-4-t-butoksi-L-glutamail/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(FAB): 535 (M+H)⁺.

20 b) Hidrogenolizavus 15,4 g ankstesnės stadijos produkto, kaip aprašyta pavyzdyje 6 b), gauna 7,5 g //1-(4-t-butoksi-L-glutamail/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato. MS(FAB): 401 (M+H)⁺.

25 c) Reaguojant 7,5 g ankstesnės stadijos produkto su 3,9 g p-amidinobenzoilo chlorido hidrochlorido, kaip aprašyta pavyzdyje 1 f), gauna 6,9 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-4-t-butoksi-L-glutamail/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(FAB): 547 (M+H)⁺.

30

22 PAVYZDYS

Iš 2 g //(R/S)-1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-alanil/-3-piperidinil/metoksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio, analogiškai kaip pavyzdyje 1, gauna 0,6 g //(R/S)-1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-alanil/-3-piperidinil/metoksi/acto

35

rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra 87-90°C (etilo acetatas). MS(FAB): 391(M+H)⁺.

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

- 5 a) Iš rac^{x)} -3-(hidroksimetil)piperidino, analogiškai kaip pavyzdyje 1 a), gauna rac-N-benziloksikarbonil-3-(hidroksimetil)-piperidiną. MS(EI): 249 (M)⁺.
- 10 b) Iš produkto a), analogiškai kaip pavyzdyje 1 b), gauna benzil-rac-3-/(t-butoksikarbonil)metoksi/metil/-1-piperidin-karboksilatą. MS(EI): 307 (M-C₄H₈)⁺.
- 15 c) Produktas b), analogiškai kaip pavyzdyje 1 c), hidrinamas iki rac-(3-piperidinilmetoksi)acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(E): 172 (M-C₄H₈)⁺.
- 20 d) Reaguojant produktui c) su Z-L-alaninu, kaip pavyzdyje 1 d), gaunamas benzil- ()-1-/(R/S)-3-/(t-butoksikarbonil)-metoksi/piperidino/etil/karbamatas. MS(EI): 434 (M)⁺.
- 25 e) Hidrinant produktą d), kaip pavyzdyje 1 e), gaunamas //(R/S)-1-L-alanil-3-piperidinil/metoksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetatas. MS(EI): 285 (M-CH₃)⁺.
- 30 f) Reaguojant produktai e) su p-amidinobenzoilo chlorido hidrochloridu, kaip pavyzdyje 1 f), chromatografija (sililines grupes turintis silikagelis RP-18) gaunama pageidaujama pradinė medžiaga. MS(FAB): 447 (M+H)⁺.

23 PAVYZDYS

- 35 Iš 2,7 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-alanil/-4-(α,α,α-trifluor-m-tolil)-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties

^{x)} rac - racematas (Vert. pastaba)

tret.-butilo esterio, analogiškai kaip pavyzdyje 1, gauna 0,7 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-alanil-4-(α,α,α -trifluor-m-tolil)-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties. Lydimosi temperatūra virš 280°C (vanduo/metanolis). MS(FAB): 521 (M+H)⁺.

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Iš 4-(3-trifluormetil)fenil)piperidin-4-olio, analogiškai kaip pavyzdyje 1 a), gaunamas benzil-4-hidroksi-4-(α,α,α -trifluor-m-tolil)-1-piperidin-karboksilatas. MS(EI): 379 (M)⁺.

b) Iš produkto a) analogiškai kaip pavyzdyje 1 b), gaunamas benzil-4-(t-butoksikarbonil)metoksi/-4-(α,α,α -trifluor-m-tolil)-1-piperidinkarboksilatas. MS(FAB): 494 (M+H)⁺.

c) Hidrinant produktą b), kaip pavyzdyje 1 e), gaunamas //4-(α,α,α -trifluor-m-tolil-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetatas. MS(EI): 227 (M-C₆H₁₂O₃)⁺.

d) Reaguojant produktai c) su Z-L-alaninu, kaip pavyzdyje 1 a), gaunamas benzil-(S)-1-//4-(t-butoksikarbonil)metoksi/-4-(α,α,α -trifluor-m-tolil)-1-piperidinil/karbonil/etil/karbamatas. MS(FAB): 565 (M+H)⁺.

e) Hidrinant produktą d), kaip pavyzdyje 1 e), gaunamas 1-//L-alanil-4-(α,α,α -trifluor-m-tolil)-4-piperidinil/oksi/-acto rūgšties tret.-butilo esterio acetatas. MS(EI): 415 (M-CH₃)⁺.

f) Reaguojant produktui e) su p-amidinobenzoilchlorido hidrochloridu, kaip pavyzdyje 1 f), gaunama pageidaujama pradinė medžiaga. MS(EI): 577 (M+H)⁺.

24 PAVYZDYS

Tirpalas, paruoštas iš 150 mg tret.-butil-//1-/1-(p-amidinobenzoil)-L-prolil/-4-piperidinil/oksi/acetato, ištirpinto 10 ml dichlormetano, ir 10 ml trifluoracto rūgšties, maišomas 2 val. kambario temperatūroje ir išgarinamas. Liekana suspenduojama eteryje ir filtruojama per siurbiamąjį piltuvą. Gauna 141 mg //1-/1-(p-amidinobenzoil)-L-prolil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra 234-236°C.

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Mišinys, paruoštas iš 4,97 g cianobenzoinės rūgšties chloranhidrido, 3,45 g L-prolino, 0,73 g tetraametilamonio sulfato, 300 ml dichlormetano ir 150 ml 5 %-nio natrio bikarbonato tirpalo maišomas 48 valandas. Vandeninė fazė parūgštinama 3 g sieros rūgšties ir ekstrahuojama etilo acetatu. Etilo acetato fazė praplaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama ir išgarinama. Chromatografija ant silikagelio (RP-18), nešėju naudojant vandenį, gauna 3,70 g 1-(p-cianobenzoil)-L-prolino. Lydimosi temperatūra 80-85°C.

b) Reaguojant 250 mg 1-(p-cianobenzoil)-L-prolino su 215 mg 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio, chromatografija ant silikagelio (nešėjas - etilo acetatas/metanolis 98:2) gauna 300 mg t-butil-//1-/1-(p-cianobenzoil)-L-prolil/-4-piperidinil/oksi/acetato. MS: 442 (M+H)⁺.

c) Reaguojant 1 g ankstesnės stadijos produkto, kaip pavyzdyje 2 A)B)C), iš pradžių susidaro t-butil-//1-/1-(p-(tiokarbamoil)benzoil)-L-prolil/-4-piperidinil/oksi/acetatas, kurio lydimosi temperatūra 108-110°C, po to - t-butil-//1-/1-/p-/1-metiltio/formimidoil/benzoil/-L-prolil/-4-piperidinil/oksi/acetatas, kurio lydi-

mosi temperatūra 132-133°C, ir pagaliau 72 mg pa-
geidaujamo acetato, lydimosi temperatūra 100°C (skyla).

25 PAVYZDYS

5

Analogiškai, kaip 24 pavyzdyje, iš 150 mg t-butyl-//1-
/(4R)-1-(p-amidinobenzoil)-4-benziloksi-L-prolil/-4-pi-
peridinil/oksi/-acetato hidrochlorido chromatografija
ant silikagelio (RP-18; nešėjas - vanduo/tetrahid-
10 rofuranas 95:5) gauna 72 mg //1-/(4R)-1-(p-amidinoben-
zoil)-4-benziloksi-L-prolil/-4-piperidinil/oksi/-acto
rūgšties. Lydimosi temperatūra 226-227°C.

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

15

a) Į tirpalą, paruoštą iš 905 mg (4R)-hidroksi-L-pro-
lino metilo esterio ir 828 mg 4-cianobenzoilo chlorido
50 ml dichlormetano, prideda 1,46 ml trietilamino,
Sumaišius tirpalus plaunamas prisotintu natrio chlorido
20 tirpalu, džiovinamas ir išgarinamas. Liekana gryninama
chromatografiškai ant silikagelio (etilo acetatas/
heksanas 5:1), gauna 810 mg (4R)-1-(p-cianobenzoil)-4-
hidroksi-L-prolino. Lydimosi temperatūra 101-102°C.

25

b) Į tirpalą, paruoštą iš 730 mg ankstesnės stadijos -
produkto ir 600 l benziltrichloracetimidato 5 ml cik-
loheksano ir 5 ml dichlormetano, sulašina 40 l tri-
fluormetansulforūgšties. Susidariusios nuosėdos filt-
ruojamos per siurbiamąjį piltuvą, filtratas plaunamas
30 5 % natrio bikarbonato tirpalu, džiovinamas ir išgari-
namas. Liekana gryninama chromatografiškai ant silika-
gelio (etilo acetatas), gauna 940 mg (4R)-4-benziloksi-
1-(p-cianobenzoil)-L-prolino metilo esterio. MS: 305
(M-59).

35

c) 880 mg ankstesnės stadijos produkto ir 1,2 ml 2 N
ličio hidroksido tirpalo maišo 10 ml metanolio. Pa-

šalinus metanolį, vandeninė liekana parūgštinama 2,4 ml 1N druskos rūgštimi ir ekstrahuojama etilo acetatu. Organinė fazė džiovinama ir išgarinama, gauna 470 mg (4R)-4-benziloksi-1-(p-cianobenzoil)-L-prolino. Lydimosi temperatūra 58-60°C.

d) 450 mg produkto c) reaguoja, esant HBTU, su 280 mg 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio. Liekana ištirpinama etilo acetato ir etilo acetato fazė plaunama 5 % natrio bikarbonato, 1N kalio bisulfato ir prisotintu natrio chlorido tirpalais, džiovinama ir išgarinama. Liekana gryninama chromatografiškai ant silikagelio (dichlormetanas/metanolis 98:2), gauna 500 mg t-butyl-//1-/(4R)-4-benziloksi-1-(p-cianobenzoil)-L-prolil/-4-piperidinil/oksi/acetato. MS: 548 (M-H)⁻.

e) Veikiant 400 mg ankstesnės stadijos produkto, kaip pavyzdyje 2 A)B)C), gauna 177 mg pageidaujamo acetato. Hidrojudido lydimosi temperatūra 148-150°C.

26 PAVYZDYS

Tirpalas, paruoštas iš 1,60 g t-butyl-//1-/(4R)-1-(p-amidinobenzoil)-4-hidroksi-L-prolil/-4-piperidinil/oksi/acetato, 20 ml dichlormetano ir 20 ml trifluoracto rūgšties, maišomas 2 valandas kambario temperatūroje ir išgarinamas. Liekaną ištirpina etanolyje ir sumaišo su eteriu. Filtruoja per siurbiamąjį piltuvą, nuosėdas džiovina. Gauna 1,25 g //1-/(4R)-1-(p-amidinobenzoil)-4-hidroksi-L-prolil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato. Lydimosi temperatūra 220°C (skyla).

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 14,78 g (4R)-1-(benziloksikarbonil)-4-hidroksi-L-prolino su 12,0 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio, chromatografija ant si-

likagelio (etilo acetatas/metanolis 95:5) gauna 17,83 g t-butil-//1-(4R)-1-(benziloksikarbonil)-4-hidroksi-L-prolil/-4-piperidinil/oksi/acetato. MS: 463(M-H)⁻.

- 5 b) Hidrinant 17,0 g ankstesnės stadijos produkto etanolyje, esant 2,0 g Pd/C (10 %), nufiltravus katalizatorių ir sukonzentravus gauna 11,06 g t-butil-//1-(4R)-4-hidroksi-L-prolil/-4-piperidinil/oksi/acetato. MS: 329 (M+H)⁺.

10

- c) Reaguojant 2,0 g ankstesnės stadijos produkto su 1,34 g p-amidinobenzoilo chlorido, analogiškai kaip pavyzdyje 1 f), gauna 1,95 g pageidaujamo acetato.

15 **27 PAVYZDYS**

Tirpalas, paruoštas iš 700 mg t-butil-//1-//1-(p-amidinobenzoil)-2-piperidinil/karbonil/-4-piperidinil/oksi/acetato, 20 ml dichlormetano ir 20 ml trifluoracto rūgšties, maišomas 3 valandas kambario temperatūroje ir po to išgarinamas. Liekana ištirpinama etanolyje ir sumaišoma su eteriu. Filtruojama per siurbiamąjį piltuvą, nuosėdos džiovinamos ir gryninamos chromatografiškai ant silikagelio (RP-18, vanduo/tetrahidrofuranas 9:1), gauna 111 mg //1-//1-(p-amidinobenzoil)-2-piperidinil/-karbonil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties. Lydimosi temperatūra 233-234°C.

25

Pradinę medžiagą gauna tokiu būdu:

30

- a) Reaguojant 5,26 g 1-(benziloksikarbonil)-2-piperidinkarboninės rūgšties su 4,30 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio, chromatografija ant silikagelio (etilo acetatas/heksanas 2:1) gauna 7,33 g 2-//4-/(butoksikarbonil)metoksi/-piperidino/karbonil/-1-piperidinkarboninės rūgšties benzilo esterio. MS: 461 (M+H)⁺.

35

b) Hidrinant 4,6 g ankstesnės stadijos produkto etanolioje, esant 0,4 g Pd/C (10 %), nufiltravus katalizatorių ir sukonzentravus tirpiklį, gauna 3,2 g t-butyl-//1-(2-piperidinil-karbonil)-4-piperidinil/oksi/acetato. MS: 327 (M+H)⁺.

c) Reaguojant 3,26 g ankstesnės stadijos produkto su 2,49 g p-amidinobenzoilo chlorido, kaip pavyzdyje 1 f), gauna 1,56 g pageidaujamo acetato, lydymosi temperatūra 93-95°C.

28 PAVYZDYS

Tirpalas, paruoštas iš 130 mg t-butyl-//(1RS, 2RS, 3RS, 4RS)-4-//N-(p-amidinobenzoil)-L-alanil/amino/-2,3-diacetoksiciklo-heksil/oksi/acetato hidrochlorido, 5 ml dichlormetano ir 5 ml trifluoracto rūgšties, maišomas 2 valandas kambario temperatūroje ir koncentruojamas. Liekana suspenduojama eterioje ir filtruojama per siurbiamąjį piltuvą. Gauna 126 mg //(1RS, 2RS, 3RS, 4RS)-4-//N-(amidinobenzoil)-L-alanil/amino/-2,3-diacetoksicikloheksil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato. MS: 507 (M+H)⁺.

Pradinę medžiagą gauna tokiu būdu:

a) Tirpalas, paruoštas iš 4,64 g cis-4-amino-2-cikloheksen-1-olo, 10,2 g N-(benziloksikarboniloksi/sukcinimido ir 5,7 ml trietilamino dimetilformamide, maišomas ir praskiedžiamas eteriu, plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas ir koncentruojamas. Chromatografija ant silikagelio (etilo acetatas/heksanas 2:1) gauna 5,62 g benzil-(1RS, 4SP)-4-hidroksi-2-cikloheksen-1-karbamato. M: 156 (M-91)⁺.

b) Fazinio virsmo sąlygomis (30 ml toluolo, 30 ml 50 % natrio hidroksido tirpalo, 100 mg tetrabutilamonio-

- hidrosulfato) 2,1 g ankstesnės stadijos produkto reaguoja su 1,76 ml bromacto rūgšties tret.-butilo esterio. Maišoma, po to organinė fazė atskiriama, plaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama ir koncentruojama. Liekana gryninama chromatografiškai (silikagelis; heksanas/etilo acetatas 3:1), gauna 1,91 g benzil (1RS, 4SP)-4-/(t-butoksikarbonil)metoksi/-2-cikloheksen-1-karbamato. MS: 333 (M-28)⁺.
- 10 c) Tirpalas, paruoštas iš 722 mg ankstesnės stadijos produkto, 280 mg N-metilmorfolino-N-oksido ir 26 mg osmio tetraoksido, 20 ml acetono ir 10 ml vandens, maišomas ir po to, esant sumažintam slėgiui, pašalinamas acetonas, o vandeninė fazė ekstrahuojama eteriu.
- 15 Organinė fazė plaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama ir koncentruojama. Chromatografiškai išgryninus ant silikagelio (etilo acetatas/heksanas 2:1), gauna 476 mg benzil-(1RS, 2SP, 3SP, 4SP)-4-/(t-butoksikarbonil)metoksi-2,3-dihidroksicikloheksankarbamato. MS: 396 (M+H)⁺.
- 20
- d) Tirpalas, paruoštas iš 728 mg ankstesnės stadijos produkto 10 ml etanolio, hidrinamas, esant 100 mg 20 % Pd/C. Po to katalizatorius nufiltruojamas, o filtratas išgarinamas ir vykdoma liekanos, ištirpintos 30 ml tetrahidrofurano, reakcija su 410 mg N-benziloksikarbonil-L-alanino, esant 697 mg HBTU ir 200 µl trietilamino. Reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu, plaunamas prisotintu natrio hidrokarbonatu, po to prisotintu natrio chlorido tirpalu ir koncentruojamas. Chromatografija ant silikagelio (etilo acetatas/metanolis 95:5), gauna 521 mg benzil-/(S)-1-//(1RS, 2SP, 3SP, 4SP)-4-/(t-butoksikarbonil)metoksi/-2,3-dihidroksicikloheksil/karbamoil/etil/karbamato. MS: 467 (M+H)⁺.
- 30
- 35 e) 800 mg ankstesnės stadijos reakcijos produkto acetilina 10 ml acto rūgšties anhidrido ir 10 ml piridino,

po to reakcijos produktą koncentruoja ir grynina chromatografiškai ant silikagelio (etilo acetatas/heksanas 2:1), gauna 670 mg benzil-/(S)-1-/(1RS, 2SP, 3SP, 4SP)-4-/(t-butoksikarbonil)metoksi/-2,3-acetoksicikloheksil/karbamoil/etil/karbamato. MS: 551(M+H)⁺.

f) 670 mg ankstesnės stadijos reakcijos produkto hidrina 10 ml etanolio, esant 100 mg 10 % Pd/C. Po to katalizatorių nufiltruoja, o tirpalą išgarina. Veikiant (analogiškai kaip pavyzdyje 1 f), 329 mg p-amidinobenzoilo chlorido ir išgryninus chromatografiškai ant silikagelio (RP-18, vanduo/metanolis 9:1) gauna 230 mg pageidaujamos pradinės medžiagos. MS: 563 (M+H)⁺.

29 PAVYZDYS

Kambario temperatūroje sumaišo 220 mg 28 pavyzdžio produkto, 300 mg kalio karbonato ir 10 ml metanolio, po to metanolis išgarinamas. Chromatografija ant silikagelio (RP-18, vanduo/acetonitrilas 95:5) gauna 110 mg /(1 RS, 2 RS, 3 RS, 4 SR)-4-//N-(p-amidinobenzoil)-L-alanil/amino/-2,3-dihidroksicikloheksil/oksi/-acto rūgšties.

30 PAVYZDYS

Reaguojant 1,3 g rac-p-//1-(p-cianbenzoil)-2-pirolidinil/-karbonil/fenoksi/acto rūgšties metilo esterio, kaip aprašyta pavyzdyje 2 A)B)C), chromatografija (sililines grupes turintis silikagelis RP-18, vandens/metanolio gradientas) ir perkristalinus iš etanolio gauna 0,45 g rac-/p-//1-(p-amidinobenzoil)-2-pirolidinil/karbonil/fenoksi/acto rūgšties metilo esterio acetato. Lydimosi temperatūra 210-211°C. MS(FAB): 410 (M+H)⁺.

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

5 a) Iš 8,3 g p-benziloksibrombenzolo ir 0,8 g magnio drožlių gautas Grinjaro reagentas reaguoja su 9,34 g Z-L-prolin-N-metoksimetilamido tetrahidrofurane. Chromatografija (silikagelis; dietilo eteris/petrolio eteris 1:1) gauna 4,3 rac-1-(benziloksikarbonil)-2-(p-benziloksibenzoil)pirolidino. MS(EI): 211 ($C_{14}H_{11}O_2$)⁺, 204 ($C_{12}H_{14}NO_2$)⁺.

10 b) Hidrinant 3,3 g ankstesnės stadijos produkto, kaip pavyzdyje 6 b), ir po to veikiant 1,32 g p-cianbenzoilo chlorido dimetilformamide, esant trietilaminui, gauna 2,8 g rac-1-(p-cianbenzoil)-2-(p-hidroksibenzoil)pirolidino. Lydimosi temperatūra 194-196°C (etilo acetatas). MS(EI): 320 (M)⁺.

15 c) Reaguojant 2,8 g ankstesnės stadijos produkto su 1,53 g bromacto rūgšties metilo esterio dimetilformamide, esant kalio karbonatui, chromatografija (silikagelis; dichlormetanas/metanolis 99:1) gauna 1,3 g pageidaujamo pradinio junginio. MS(EI): 392 (M)⁺.

20

31 PAVYZDYS

25 Šildoma 0,30 g 30 pavyzdžio produkto vandeniniame acto rūgšties tirpale, chromatografija (sililines grupes turintis silikagelis RP-18, vandens/acetonitrilo gradientas) gauna 0,11 g rac-/p-/1-(p-amidinobenzoil)-2-pirolidinil/karbonil/fenoksiacto rūgšties. Lydimosi temperatūra virš 250°C. MS(FAB): 396 (M+H)⁺.

30

32 PAVYZDYS

35 Reaguojant 0,85 g //4-/1-(p-cianbenzoil)-DL-prolil/-m-fenilen/dioksi/diacto rūgšties dimetilo esterio, kaip aprašyta pavyzdyje 2 A)B)C), chromatografija (sililines grupes turintis silikagelis RP-18, vandens/metanolio gradientas) ir perkristalinus iš dietilo eterio gauna

0.09 g //4-/1-(p-amidinobenzoil)-DL-prolil/-m-fenilen/dioksi/diacto rūgšties dimetilo esterio acetato. Lydimosi temperatūra 93-95°C. MS(FAB): 498 (M+H)⁺.

5 Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 4 g 3-hidroksi-fenoksiacto rūgšties metilo esterio magnio druskos su 5,8 g Z-L-prolinalo ir veikiant produktą 3,8 g bromacto rūgšties metilo esterio, kaip aprašyta pavyzdyje 30 c), chromatografija (silikagelis; dietilo eteris/petrolinio eteris 4:1) gauna 7,6 g //4-/(RS)-1-benziloksikarbonil)-DL-pirolil/hidroksimetil/-m-fenilen/dioksi/diacto rūgšties dimetilo esterio. MS(FAB): 488 (M+H)⁺.

15

b) Oksiduojant 5,3 g ankstesnės stadijos produkto 7,5 ml Džonso reagento dietilo eteryje, chromatografija (silikagelis; dichlormetanas/metanolis 99:1) gauna 2,2 g //4-/1-benziloksikarbonil)-DL-prolil-m-fenilen/dioksi/diacto rūgšties dimetilo esterio. MS(EI): 485 (M)⁺.

20

c) Hidrinant 2,2 g ankstesnės stadijos produkto, kaip aprašyta pavyzdyje 6 b) ir po to veikiant 1,0 g p-cianbenzoilo chlorido chloroforme, esant trietilaminui, chromatografija (silikagelis: dichlormetanas/metanolis 99:1) gauna 0,85 g pageidaujamos pradinės medžiagos. MS(EI): 480 (M)⁺.

25

33 PAVYZDYS

30

Iš 0,09 g 32 pavyzdžio produkto, hidrolizuojant jį vandeniniu natrio šarmo tirpalu metanolyje, 50°C temperatūroje ir po to neutralizuojant acto rūgštimi, chromatografija (sililines grupes turintis silikagelis RP-18, vandens/acetonitrilo gradientas) ir kristalinimu iš etanolio, gauna 0,09 g //4-/1-(p-amidinobenzoil)-DL-prolil/-m-fenilen/dioksi/diacto rūgšties mono-natrio

35

druskos. Lydimosi temperatūra 241-242°C. MS(FAB): 492 (M+Na)⁺, 470 (M+H)⁺.

34 PAVYZDYS

5

Esterifikuojant etanolyje 0,47 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-tirozil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties (14 pavyzdys), esant kataliziniam koncentruotos sieros rūgšties kiekiui, chromatografija (Lichroprep RP-18, vandens/etanolio gradientas) gauna 0,3 g //1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-tirozil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties etilo esterio pusiau-sulfato, lydimosi temperatūra 182-184°C (etanolis). MS(ISO=jonų išbartsymas): 497 (M+H)⁺.

15

35 PAVYZDYS

Iš 0,48 g //1-/N-/5-(1-t-butoksiformamido)pentanoil/-3-(p-t-butoksifenil)-L-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio, analogiškai kaip aprašyta pavyzdyje 1, perkristalinus iš dietilo eterio gauna 0,2 g //1-/N-(5-aminopentanoil)-L-tirozil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato druskos, lydimosi temperatūra 78-88°C (skyla). $[\alpha]_D^{20} = +11,6^\circ$ (c=0,7, metanolis). MS(FAB): 422 (M+H)⁺.

25

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

Reaguojant 0,7 g //1-/3-(p-butoksifenil)-L-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio (gauto hidrogenolizuoiant pavyzdžio 14 a) produktą) su 0,35 g N-Boc-5-aminopentano rūgšties, esant HBTU ir N-metilmorfolino (kaip aprašyta pavyzdyje 2 b)) gauna 0,55 g pradinio esterio. $[\alpha]_D^{20} = +1,2^\circ$ (c=0,4, metanolis). MS(FAB): 634 (M+H)⁺.

35

36 PAVYZDYS

Iš 0,6 g / (S)-3-(p-amidinobenzamido)-3-//4-/(t-butoksi-
 5 karbonil)metoksi/piperidino/karbonil/propil/-t-butyl-
 karbamato, analogiškai kaip aprašyta pavyzdyje 1,
 chromatografija (Lichroper RP-18, vandens/metanolio
 gradientas) ir pamaišius tetrahidrofurane gauna 0,26 g
 //1-/(S)-2-(p-amidinobenzamido)-4-aminobutanoil)/-4-pi-
 10 peridinil/oksi/acto rūgšties trifluoracetato druskos.
 Lydimosi temperatūra virš 170°C (skyla). $[\alpha]_D^{20} = +5,8$
 (c=0,5, vanduo). MS(EI): 406 (M+H)⁺.

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

15 a) Reaguojant 1,0 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties
 tret.-butilo esterio su 2,0 g N²-Fmoc-N⁴-Boc(S)-2,4-
 diaminosviesto rūgšties, esant HBTU ir Chiunigo bazei,
 kaip aprašyta pavyzdyje 2 b), chromatografija (sili-
 kagelis; EtOAc/heksanas 1:1,5) gauna 2,2 g 3-t-butyl-1-
 20 (fluoren-9-ilmetil)-(S)-1-//4-/(t-butoksikarbonil)metok-
 si/piperidino/karbonil/trimetilen-dikarbamato. MS (FAB):
 638 (M+H)⁺.

b) Reaguojant 2,3 g produkto a) su piperidinu (20 %
 25 dimetilformamide), chromatografija (silikagelis; etilo
 acetatas/metanolis 4:1) gauna 0,65 g t-butyl-/(S)-3-
 amino-3-//4-/(t-butoksikarbonil)metoksi/piperidino/kar-
 bonil.propil/karbamato. MS: 416 (M+H)⁺.

30 c) Reaguojant 0,65 g produkto b) su 0,38 g p-ami-
 dinobenzoilo chlorido hidrochloridu (kaip aprašyta
 pavyzdyje 1f), gauna 0,6 g pradinio karbamato. MS(FAB):
 562 (M+H)⁺.

37 PAVYZDYS

Iš 0,25 g //1-/N-/(5-amidino-2-piridil)karbonil/-3-(p-t-butoksifenil)-L-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio acetato druskos (kaip aprašyta pavyzdyje 1) chromatografija (Lichroprep RP-18, vandens, metanolio gradientas) ir maišant su etilo acetatu gauna 0,12 g //1-/N-/(5-amidino-2-piridil)karbonil/L-tirozil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties, lydimosi temperatūra 198-200°C (skyla). MS(FAB): 470 (M+H)⁺.

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

a) Reaguojant 2,5 g //1-/3-(p-t-butoksifenil)-L-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio su 0,85 g 5-cian-2-pikolino rūgšties (kaip aprašyta pavyzdyje 1 d), gauna 1,55 g //1-/3-(p-t-butoksifenil)-N-//5-ciano-2-piridil/karbonil/-L-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. Lydimosi temperatūra 122-123°C (dietilo eteris/petrolinio eterio 4:1). MS(FAB): 565 (M+H)⁺.

b) Toliau apdorojant 1,43 g ankstesnės stadijos reakcijos produkto, kaip aprašyta pavyzdyje 2 A)B)C), gauna 0,98 g pageidaujamos pradinės medžiagos. Lydimosi temperatūra 183-186°C. MS(EI): 582 (M+H)⁺.

38 PAVYZDYS

Reaguojant 0,7 g (S)-1-/2-(5-cianopiridin-2-ilkarbonil-amino)-3-(4-metoksifenil)propionil/piperidin-4-iloksi-acto rūgšties etilo esterio, kaip aprašyta pavyzdyje 2 A)B)C), ir po to kristalinant iš vandens gauna 0,1 g (S)-1-/2-(5-amidinopiridin-2-ilkarbonilamino)-3-(4-metoksifenil)propionil/piperidin-4-iloksiacto rūgšties

etilo esterio acetato druskos. Lydimosi temperatūra 180-181°C (skyla). MS(ISP): 512 (M+H)⁺.

Pradinį nitrilą galima gauti tokiu būdu:

- 5
- a) Reaguojant 7 g N-Z-L-tirozin-dihidrato su 4,5 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties etilo esterio (gauto reaguojant atitinkamam tret.-butilo esterui, pavyzdys 1 c) su trifluoracto rūgštimi, esant druskos rūgšties etanoliniam tirpalui, kaip pavyzdyje 1 d)) gauna 6,5 g //1-/N-(benziloksikarbonil)-L-tirozil-4-piperidinil/oksi/acto rūgšties etilo esterio. Šis produktas veikiamas metilo jodidu dimetilformamide, esant kalio karbonatui. Chromatografija (silikagelis; metileno chloridas.metanolis 99:1) gauna 4,2 g (S)-1-/2-(benziloksikarbonilamino-3-(4-metoksifenil)-propionil/piperidin-4-iloksiacto rūgšties etilo esterio. $[\alpha]_D^{20} = 1,9^\circ$ (c=0,8, metanolis). MS(ISP): 499 (M+H)⁺.
- 10
- 15
- 20 b) Iš 4 g produkto a), analogiškai kaip aprašyta pavyzdyje 1 e), gauna 3,5 g (S)-2-/2-amino-3-(4-metoksifenil)propionil/-piperidin-4-iloksiacto rūgšties etilo esterio. MS(EI): 365 (M+H)⁺.
- 25 c) Reaguojant 1,46 g produkto b) su 0,74 g 5-cian-2-pikolino rūgšties, pagal pavyzdį 1 d), chromatografija ant silikagelio (metileno chloridas/metanolis 40:1) gauna 0,72 g pradinio nitrilo. MS(ISP): 495,5 (M+H)⁺.

30 39 PAVYZDYS

Hidrolizuoiant (S)-1-/2-(5-amidinopiridin-2-ilkarbonilamino)-3-(4-metoksifenil)propionil/piperidin/-4-iloksiacto rūgšties etilo esterio (39 pavyzdys), esant pH=12, chromatografija (Lichroprep RP-18; vandens/metanolio gradientas) ir maišant su etanolio gauna (S)-1-/2-(5-amidinopiridin-2-ilkarbonilamino)-3-(4-metoksifenil)

propionil/piperidin-4-iloksiacto rūgštį. Lydimosi temperatūra virš 250°C. MS(ISP): 484,4 (M+H)⁺.

40 PAVYZDYS

5 Reaguojant 1,2 g (S)-1-/2-amino-3-(4-metoksifenil)propionil/-piperidin-4-iloksiacto rūgšties etilo esterio (pavyzdys 38 b)) su 0,77 g 4-amidinobenzoinės rūgšties chloranhidrido hidrochloridu 3-pikoline (analogiškai
10 kaip aprašyta pavyzdyje 1 f)), chromatografija (Lichroprep RP-18; vandens/etanolio gradientas) ir maišant su etilo acetatu gauna 0,25 g (S)-1-/2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksifenil)propionil/piperidin-4-iloksiacto rūgšties etilo esterio hidrochlorido, lydimosi temperatūra 105-107°C. M(ISP): 511,3 (M+H)⁺.
15

41 PAVYZDYS

Hidrolizuoiant 0,35 g (S)-1-/2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksifenil)propionil/piperidin-4-iloksiacto rūgšties etilo esterio hidrochlorido (40 pavyzdyje), esant pH=12, chromatografija (Lichroprep RP-18; vandens/metanolio gradientas) ir kristalinant iš etanolio/vandens gauna 0,05 g (S)-1-/2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksifenil)propionil/piperidin-4-iloksiacto rūgšties, lydimosi temperatūra 191-192°C. MS(ISP): 483,3 (M+H)⁺.
20
25

42 PAVYZDYS

30 Iš 1,6 g /1-/N-(4-amidinobenzoil)-L-triptofanil/piperidin-4-iloksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio, analogiškai kaip aprašyta pavyzdyje 1, chromatografija (Lichroprep RP-18; vandens/metanolio gradientas) ir maišant su tetrahidrofuranu ir acetonitrilu, gauna
35 0,7 g /1-/N-(4-amidinobenzoil)-L-triptofanil/piperidin-4-iloksiacto rūgšties, lydimosi temperatūra 210°C (skylą). MS(ISP): 492,2 (M+H)⁺.

Pradinę medžiagą gauna tokiu būdu:

5 a) Reaguojant 5,1 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio (pavyzdys 1 c) su 8,0 g Z-Tzp-OH, esant HBTU ir N-metilmorfolinui, kaip aprašyta pavyzdyje 2 b), chromatografija (silikagelis; metileno chloridas/metanolis 20:1) gauna 11,5 g /1-(N-benzil-oksikarbonil-L-triptofanil)piperidin-4-iloksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(ISP): 536,0 (M+H)⁺.

10

b) Tirpalas, paruoštas iš 6,6 g produkto a), ištirpinto metanolyje, kaitinamas, esant 10 % Pd-C ir amonio formiatui, iki virimo. Nufiltravus ir chromatografiškai išgryninus (silikagelis; metileno chloridas/metanolis 9:1) gauna 4,3 g (1-L-triptofanil-piperidin-4-iloksi) acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(EI): 384 (M-NH)⁺.

15

c) Reaguojant 1,9 g produkto b) su 1,15 g benzoinės rūgšties chloranhidrido hidrochloridu piridine, kaip aprašyta pavyzdyje 1 f), chromatografija (silikagelis; metileno chloridas/metanolis 7:1) gauna 1,6 g pradinio esterio. MS(ISP): 548,3 (M+H)⁺.

20

43 PAVYZDYS

25

Tirpalas, paruoštas iš 3,2 g/1-/N-(4-amidinobenzoil)-4'-heksiloksi-L-fenilalanil/piperidin-4-iloksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio skruzdžių rūgštyje, paliekamas nakščiai kambario temperatūroje. Sukoncentravus, chromatografija (Lichroprep RP-18, vandens/metanolio gradientas) ir maišant su dietilo eteriu išskiria 0,45 g /1-/N-(4-amidinobenzoil)-4'-heksiloksi-L-fenilalanil/piperidin-4-iloksi/acto rūgšties, lydimosi temperatūra 160°C (skyla). $[\alpha]_D^{20} = -3,2^\circ$ (c=0,5, metanolis). MS(ISP): 553,2 (M+H)⁺.

35

Pradinis esteris gaunamas tokiu būdu:

- a) Analogiškai, kaip aprašyta pavyzdyje 38a), reaguojant 5,6 g //1-/N-(benziloksikarbonil)-L-tirozil/-4-piperidinil/oksi/-acto rūgšties tret.-butilo esterio su 1-jodheksanu 80°C temperatūroje, chromatografija (silikagelis; heksanas/etilo acetatas 2,5:1) gauna 3,9 /1-(N-benziloksikarbonil-4'-heksiloksi-L-fenilalanil) piperidin-4-iloksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(EI): 445 (M-Z-NH₂)⁺.
- 10 b) Hidrinant 3,9 g produkto a) metanolyje (analogiškai, kaip aprašyta pavyzdyje -1c)), gauna 2,85 g /1-(4'-heksiloksi-L-fenilalanil)piperidin-4-iloksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(EI): 462 (M)⁺, 445 (M-NH₃)⁺.
- 15 c) Reaguojant 0,5 g produkto b) su 0,3 g 4-amidinobenzoinės rūgšties chloranhidrido hidrochloridu piperidine (analogiškai, kaip aprašyta pavyzdyje 1f), chromatografija (silikagelis; metileno chloridas/metanolis 5:1) gauna 0,7 g pradinio esterio. MS(ISP): 609,4
- 20 (M+H)⁺.

44 PAVYZDYS

- Tirpalas, paruoštas iš 0,65 g (R,S)-1-/2-(4-aminoiminometil-N-metilbenzoilamino)-3-(4-metoksifenil) propionil/piperidin-4-iloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio skruzdžių rūgštyje, paliekamas nakščiai kambario temperatūroje. Sukoncentravus, chromatografija (Lichroprep RP-18; vandens/acetonitrilo gradientas)
- 25 išskiria 0,13 g (R,S)-1-/2-(4-aminoiminometil-N-metilbenzoilamino)-3-(4-metoksifenil)propionil/piperidin-4-iloksi/acto rūgšties, lydimosi temperatūra 181-182°C. MS(ISP): 497,1 (M+H)⁺.
- 30
- 35 Pradinis esteris gaunamas tokiu būdu:

- a) Reaguojant 1,37 g Z-N-Me-Tyr(Me)-OH (J.A.C.S., 112, 1990, 7663) su 0,86 g 4-piperidiniloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio (pavyzdys 1c), kaip aprašyta pavyzdyje 2b), chromatografija (silikagelis; dietilo esteris/heksanas 5:1) gauna 1,6 g (R,S)-1-/2-(N-benziloksikarbonil-N-metilamino)-3-(4-metoksifenil)propionil-piperidin-4-iloksi/acto rūgšties tret.-butilo esterio. MS(EI): 541,0 (M+H)⁺.
- 10 b) Hidrinant 1,5 g produkto a) metanolyje, kaip aprašyta pavyzdyje 1e), gauna 1,05 g alyvos, kuri toliau reaguoja su 0,58 g 4-amidinobenzoinės rūgšties chloranhidrido hidrochloridu piridine, kaip aprašyta pavyzdyje 1f). Chromatografija (silikagelis; metileno chloridas/metanolis 9:1) gauna 0,7 g pradinio esterio, lydimosi temperatūra 109-111°C. MS(ISP): 553,2 (M+H)⁺.
- 15

45 PAVYZDYS

- 20 Esterifikuojama 0,07 g (R,S)-1-/2-(4-aminoiminometil-N-metilbenzoilamino)-3-(4-metoksifenil)propionil/piperidin-4-iloksiacto rūgšties etanolyje, kaip aprašyta 34 pavyzdyje. Chromatografija (Lichroprep RP-18; vandens/etanolio gradientas) ir maišant su dietilo eteriu gauna 0,056 g (R,S)-1-/2-(4-aminoiminometil-N-metilbenzoilamino)-3-(4-metoksifenil)propionil/piperidin-4-iloksiacto rūgšties etilo esterio, lydimosi temperatūra 126-128°C. MS(ISP): 525,5 (M+H)⁺.
- 25

30 46 PAVYZDYS

- I 100 mg (S)-cis-1-/2-(4-amidinobenzoilamino)propionil/-4-t-butoksikarbonilmetoksipirolidin-3-iloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio, ištirpinto 5 ml metileno chlorido, prideda 5 ml trifluoracto rūgšties. Maišo kambario temperatūroje, po to tirpiklis nugarinamas, o liekana gryninama chromatografiškai ant silikagelio RP-18
- 35

(nešėjas - vanduo/tetrahidrofuranas (0-50 %)). Gauna 73 mg (S)-cis-1-/2-(4-amidinobenzoilamino)propionil-4-karboksimetoksipirolidin-3-iloksiacto rūgšties. MS: 437 (M+H)⁺.

5

Pradinis esteris gaunamas tokiu būdu:

10 a) Fazinio virsmo sąlygomis maišo 237 mg cis-N-benziloksikarbonilpirolidin-3,4-diolo, 1 ml bromacto rūgšties tret.-butilo esterio ir 100 ml tetrabutilamoniohidrosulfato 10-je ml 50 % natrio šarmo. Organinę fazę plauna vandeniu ir išgarina. Liekana gryninama chromatografiškai ant silikagelio (nešėjas - etilo acetatas/heksanas 1:3), gauna 354 mg cis-3,4-bis-15 -butoksikarbonilmetoksipirolidin-1-karboninės rūgšties benzilo esterio. MS: 354 (M-III).

20 b) Hidrina 320 mg ankstesnės stadijos produkto 10-je ml EtOH, esant 100 mg 10 % Pd/C, po 2 valandų katalizatorius nufiltruojamas, o liekaną, ištirpintą 10 ml tetrahidrofurano, sumaišo su 224 mg N-benziloksikarbonil-L-alanin-N-hidroksisukcinimido eterio, esant 100 µl trietilamino. Reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu, organinė fazė plaunama 1 M KHSO₄ tirpalu, džiovinama ir išgarinama. Liekana gryninama chromatografiškai ant silikagelio (nešėjas - heksanas/etilo acetatas 1:1), gauna 260 mg (S)-cis-1-(2-benziloksikarbonilaminopropionil)-4-t-butoksikarbonilmetoksipirolidin-3-iloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio. 30 MS: 537 (M+H)⁺.

35 c) Hidrina 250 mg ankstesnės stadijos reakcijos produkto 10-je ml etanolio, esant 100 mg 10 % Pd/C, po 4 valandų katalizatorius nufiltruojamas ir liekaną, ištirpintą 10 ml piridino, maišo su 102 mg p-amidinobenzoilo chlorido hidrochloridu. Tirpalas išgarinamas, o liekana gryninama chromatografiškai ant sili-

kagelio RP-18 (nešėjas - vanduo/tetrahidrofuranas 5-30 %), gauna 143 mg pradinio esterio, lydimosi temperatūra 127°C (d).

5 **47 PAVYZDYS**

10 Tirpalas, paruoštas iš 150 mg (S)-8-/2-(4-amino-
iminometilbenzoilamino)-3-(4-t-butoksifenil)propionil/-
8-azabicitlo/3.2.1/-oktan-endo-3-iloksiacto rūgšties
etilo esterio hidroklorido, 5 ml CH₂Cl₂ ir 2,5 ml
trifluoracto rūgšties maišomas kambario temperatūroje,
po to tirpiklis išgarinamas. Užpylus liekaną eteriu,
iškrenta kristalai, kurie nufiltruojami siurbiamuoju
piltuvu ir ištirpinami 5 ml EtOH. Į tirpalą prideda
15 40 mg NaOH, ištirpinto 1 ml vandens, ir maišo kambario
temperatūroje. Reakcijos mišinys neutralizuojamas 1 N
druskos rūgštimi ir išgarinamas. Liekana gryninama
chromatografiškai ant silikagelio RP-18, gauna 75 mg
20 (S)-8-/2-(4-aminoiminometil-benzoilamino)-3-(4-hidrok-
sifenil)propionil/-8-azabicitlo/3.2.1/oktan-endo-3-il-
oksiacto rūgšties. MS: 495 (M+H)⁺.

Pradinę medžiagą gauna tokiu būdu:

25 a) Į tirpalą, paruoštą iš 1 g N-benziloksikarbonilnor-
tropino ir 20 mg rodžio (II) acetato 3 ml toluolo, 80°C
temperatūroje prideda 2 ml diazoacto rūgšties etilo
esterio, ištirpinto 2 ml toluolo. Po 3,5 valandos
tirpiklis išgarinamas, o liekana gryninama chro-
30 matografiškai ant silikagelio (nešėjas - heksanas/etilo
acetatas 20-50 %. Gauna 555 mg endo-3-etoksikarbo-
nilmetoksi-8-azabicitlo/3.2.1/oktan-8-karboninės rūgš-
ties benzilo esterio. M: 348 (M+H)⁺.

35 b) Tirpalas, paruoštas iš 500 mg ankstesnės stadijos
reakcijos produkto 20 ml etanolio, hidrinamas, esant
100 mg 10 % Pd/C. Po 3 valandų katalizatorius nufil-

truojamas, o filtratas išgarinamas. Liekaną ištirpina 10 ml tetrahidrofurano ir prideda į tirpalą, paruoštą iš 828 mg N-Z-L-Tyr(tBu)-OH, 140 µl N-metilmorfolino ir 569 mg HBTU 10-je ml tetrahidrofurano, kuris buvo
5 maišomas 1 valandą 0°C temperatūroje. Pamaišius, reakcijos mišinys išgarinamas, o liekana gryninama chromatografiškai (nešėjas - heksanas/etilo acetatas 1:1) ant silikagelio. Gauna 650 mg (S)-8-/2-benziloksi-karbonilamino-3-(4-t-butoksifenil)propionil/-8-azabi-
10 ciklo-/3.2.1/oktan-endo-3-iloksiacto rūgšties etilo esterio. MS: 567 (M+H)⁺.

c) Hidrina 600 mg ankstesnės stadijos reakcijos produkto 20 ml etanolio, esant 100 mg 10 % Pd/C. Po
15 16 valandų katalizatorių nufiltruoja, o liekaną ištirpina 10 ml piridino, maišo su 262 mg p-amidinobenzoilo chlorido hidrochloridu kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas, o liekaną grynina chromatografiškai ant silikagelio RP-18 (nešėjas - vanduo/tetrahidro-
20 furanas 0-50 %), gauna 198 mg pradinio esterio. MS: 579 (M+H)⁺.

48 PAVYZDYS

25 706 mg (E)- arba (Z)-(S)-/3-/2-/4-(t-butoksikarbonil-iminodi-t-butoksikarbonilaminometil)benzoilamino/pro-pionilamino/propoksi/acto rūgšties butilo esterio maišo su 1,5 ml metileno chlorido ir 1,5 ml trifluoracto rūgšties 20°C temperatūroje. Išgarinus tirpiklį va-
30 kuume, virinant su toluolu ir kristalinant iš acetonitrilo gauna 407 mg (S)-/3-/4-(aminoiminometil) benzoilamino/propionilamino/propoksi/acto rūgšties butilo esterio trifluoracetato (1:1), lydimosi temperatūra 163-165°C. $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ (c=0,5 metanolyje).

35

Pradinė medžiaga gaunama tokiu būdu:

a) Akrilonitrilo, glikolio rūgšties butilo esterio ir kalio karbonato mišinys pašildomas iki 60°C. Apdorojus etilo acetatu ir vandeniu, 2-cianetoksiacto rūgšties butilo esteris nudistiliuojamas. Virimo temperatūra 100-120°C/0,3 mm gyvsidabrio stulpelio (vamzdelis su rutuliniu praplatėjimu).

b) Pastarasis reakcijos produktas hidrinamas acto rūgštyje ant Pd/C ir gautas tokiu būdu aminos veikiamas N-benziloksikarbonil-L-alaninu. Susidaro (S)-/3-(2-benziloksikarbonilamino-propionilamino)propoksi/acto rūgšties butilo esteris, lydimosi temperatūra 54-55°C, $[\alpha]_D^{20} = -11,0^\circ$ (c=0,5 metanolyje).

c) Hidrinant ant Pd/C acto rūgštyje, gauna /3-(2-aminopropionilamino)propoksi/acto rūgšties butilo esterį, kuris veikiamas p-/E/Z/-tri(t-butoksikarbonil)amidino-benzoine rūgštimi. Susidaro pradinė medžiaga. MS: 707 (27 M+H), $[\alpha]_D^{20} = +21,4^\circ$ (c=0,5 metanolyje).

49 PAVYZDYS

416 mg (S)-/3-/2-/4-(aminoiminometil)benzoilamino/propionilamino/propoksi/acto rūgšties butilo esterio 20°C temperatūroje maišo su 8,3 ml 25 % druskos rūgštimi. Tirpalas išgarinamas, o liekana virinama su vandeniu. Iš tetrahidrofurano gauna 211 mg (S)/3-/2-/4-(aminoiminometil)benzoilamino/propionilamino/propoksi/acto rūgšties hidrochlorido hidrato (1:1), lydimosi temperatūra 89-90°C. $[\alpha]_D^{20} = +23,4^\circ$ (c=0,5 metanolyje).

50 PAVYZDYS

Mišinį, paruoštą iš 1 g 1-/N-/4-(t-butoksikarbonilimino-di-t-butoksikarbonilamino-metil)-benzoil-/N-(2-metoksietil)glicil/-piperidin-4-iloksiacto rūgšties tret.-butilo esterio, 3,8 ml metileno chlorido ir 3,8 ml

trifluoracto rūgšties maišo 20°C temperatūroje. Tirpiklių mišinį išgarina, o liekaną virina su vandeniu, ištirpina etanolyje ir metanolinio amoniako tirpalo pagalba nustato pH 8, po to iškristalina 1-/N-/4-(aminoiminomotil)-benzoil/-N-(2-metoksietil)glicil/piperidin-4-iloksiacto rūgšties hidrata (2:1). Lydimosi temperatūra virš 250°C. MS: 421 (100, M+H).

Pradinę medžiagą galima gauti tokiu būdu:

10

a) N-(2-metoksietil)glicino tret.-butilo esteris eteri-
tyje ir prisotintame natrio hidrokarbonato vandeniniame
tirpale reaguoja su chlorskruzdžių rūgšties benzilo
esteriu iki N-benziloksikarbonil-N-(2-metoksietil)
glicino tret.-butilo esterio. MS: 324 (82, M+H).

15

b) Pastarasis reakcijos produktas metileno chlo-
ride/trifluoracto rūgštyje skaidomas iki N-benzilok-
sikarbonil-N-(2-metoksietil)glicino. MS: 267 (1, M).

20

c) Reaguojant pastarajam reakcijos produktui su pipe-
ridin-4-iloksiacto rūgšties tret.-butilo esteriu, susi-
daro 1-/N-benziloksikarbonil-N-(2-metoksietil)glicil/
piperidin-4-iloksiacto rūgšties tret.-butilo esteris.
MS: 465 (100, M+H)⁺.

25

d) Katalizinio hidrinimo ant Pd/C etanolyje metu iš jo
gaunamas 1-/N-(2-metoksietil)glicil/piperidin-4-iloksi-
acto rūgšties tret.-butilo esteris. MS: 331 (100, M+H).

30

e) Pastarasis produktas reaguoja su 4-(t-butoksi-
karbonilimino-di-t-butoksikarbonilaminometil)benzoine
rūgštimi iki pradinio esterio. MS: 777 (70, M+H).

PAVYZDYS A

5 Junginį I galima naudoti žinomu būdu kaip aktyvią medžiagą, gaminant tabletes, kurių sudėtis:

	Vienai tabletei
aktyvi medžiaga	200 mg
mikrokristalinė celiuliozė	155 mg
kukurūzų krakmolas	25 mg
talkas	25 mg
hidroksipropilmetilceliuliozė	20 mg
	425 mg

PAVYZDYS B

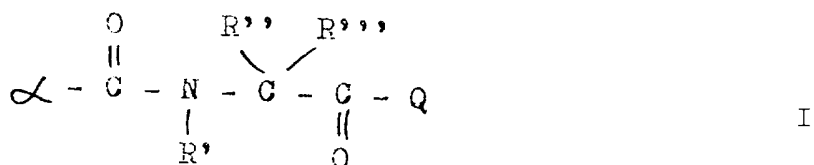
10 Junginį I galima naudoti žinomu būdu kaip aktyvią medžiagą, gaminant kapsules, kurių sudėtis:

	vienai kapsulei
aktyvi medžiaga	100,0 mg
kukurūzų krakmolas	20,0 mg
pieno cukrus	95,0 mg
talkas	4,5 mg
magnio stearatas	0,5 mg
	220,0 mg

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. N-acil- α -aminorūgšties dariniai, kurių bendra formulė

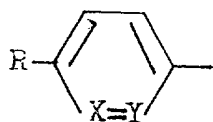
5



10

kur α - formulės

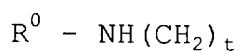
15



α^1

20

grupė, arba



α^2

25

R - amidinas arba guanidinas,

vienas iš X ir Y yra CH, o kitas - CH arba N,

30

R^0 - vandenilis arba amidinas,

t - sveikas skaičius nuo 2 iki 6,

35

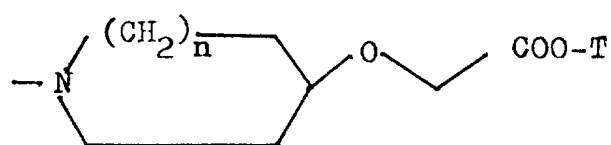
R' , R'' ir R''' - vandenilis arba įprasti α -amino-karboksirūgščių pakaitai arba šoninės grandinės, be to, R' , R'' ir R''' sudėti įeinančios hidroksilo arba karboksilo grupės gali būti eterifikuotos, este-

rifikuotos arba pakeistos amido grupė, o esančios aminogrupės gali būti C_1 - C_6 -alkanoilintos arba aroilintos,

5 formulės grupė

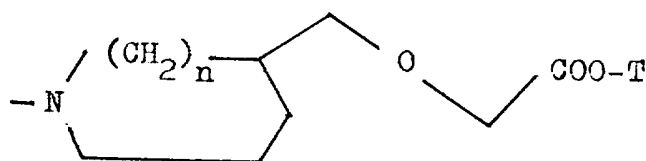
Q - formulės grupė

10



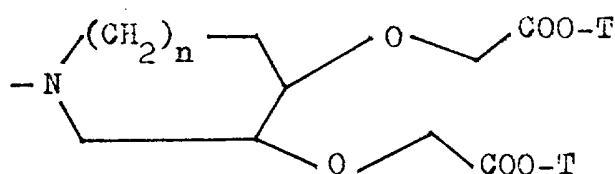
Q¹

15



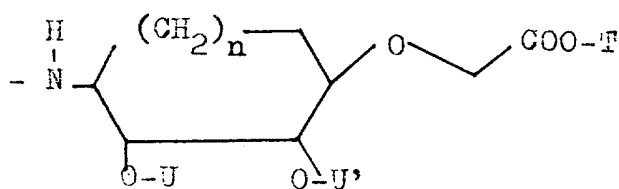
Q²

20



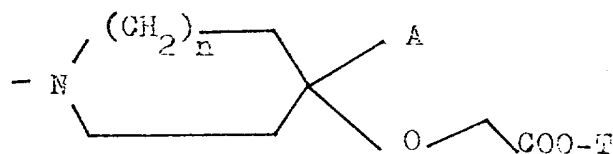
Q³

25



Q⁴

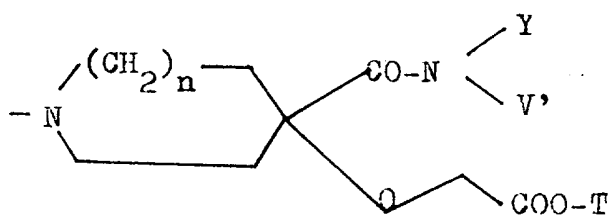
30



Q⁵

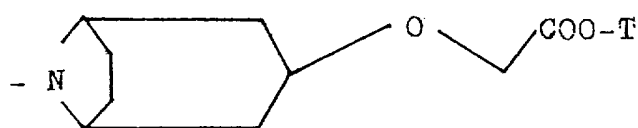
35

5



Q⁶

10

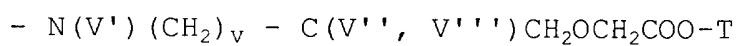


Q⁷

15

arba

20

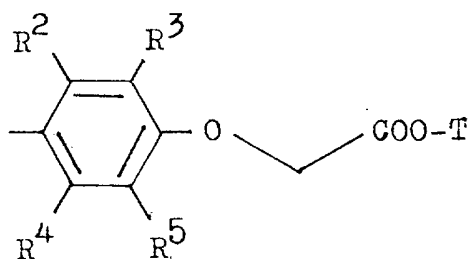


Q⁸

25

arba, jeigu R' ir R'' kartu su N- ir C-atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro žiedą, taip pat gali būti ir grupė formulės

30



Q⁹

35

kurioje

n - sveikas skaičius 0 arba 1,

V - sveikas skaičius nuo 0 iki 3,

5 T ir T' - vandenilis arba atskeliamas, esant fiziologinėms sąlygoms, žemesnysis alkilas arba fenil-žemesnysis alkilas,

$V - V'''$ - vandenilis arba žemesnysis alkilas,

10

U ir U' - vandenilis, C_{1-6} -alkanoilas arba aroilas,

Ar - arilas ir

15 $R^2 - R^5$ - vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi, halogenas arba $-OCH_2COO-T'$ grupė, arba

R^2 ir R^3 kartu su fenilo grupe, su kuria jie sujungti, sudaro 1-naftilgrupe,

20

o taip pat hidratai arba solvatai ir jų fiziologiškai naudojamos druskos.

2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s
25 tuo, kad α yra grupė α^1 ; R' , R'' ir R''' yra vandenilis arba įprasti α -aminokarboksirūgščių pakaitai arba šoninės grandinės, be to, į R' , R'' ir R''' sudėti įeinančios hidroksilo arba karboksilo grupės gali būti eterifikuotos, esterifikuotos arba pakeistos amido grupe, ir T - grupėje Q esantis vandenilis arba atskeliamas, esant fiziologinėms sąlygoms, žemesnysis al-
30 kilas.

3. Junginiai pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n-
35 t y s tuo, kad α yra grupė α^1 ; R yra amidino, $X - CH$, $Y - CH$ arba N , ir Q yra Q^1 , Q^2 , Q^4 , Q^5 arba Q^9 grupė.

4. Junginiai pagal 1, 2 arba 3 punktą, b e s i s k i -
r i a n t y s tuo, kad Q yra grupė Q^1 , ypač kai $n=1$ ir
T yra vandenilis arba metilas, ir $-N(R')C(R'',R''')CO$ -
viena iš šių liekanų: Gly, Ala, D-Ala, Val, Leu, Sar,
5 Orn, Lys, Phy, 2-metil-Pro, Phe, Tyr, 3-jod-Tyr, 3,5-
dijod-Tyr, Ser(Ac), Ser, Asp, Glu, Pro, 4-benziloksi-
Pro, 4-hidroksi-Pro, 2-piperidilenkarbonil,
 $NHCH(CH_2CH_2NH_2)CO$, Trp, Tyr(Me), Tyr(heksil) ir $ON(Me)_2$ -
Tyr.
10
5. Junginiai pagal 1, 2 arba 3 punktą, b e s i s k i -
r i a n t y s tuo, kad Q yra grupė Q^2 , ypač kai $n=1$, T -
vandenilis ir $-N(R')C(R'',R''')CO$ - Ala liekana.
- 15 6. Junginiai pagal 1, 2 arba 3 punktą, b e s i s k i -
r i a n t y s tuo, kad Q yra grupė Q^4 , ypač tokie
junginiai, kur $n=1$, T yra vandenilis; U ir U' yra van-
denilis arba Ac ir $-N(R')C(R'',R''')CO$ yra Ala liekana.
- 20 7. Junginiai pagal 1, 2 arba 3 punktą, b e s i s k i -
r i a n t y s tuo, kad Q yra grupė Q^5 , ypač jeigu $n=1$,
T yra vandenilis, Ar - α,α,α - trifluor-m-tolil ir
 $-N(R')C(R'',R''')CO$ yra Ala liekana.
- 25 8. Junginiai pagal 1, 2 arba 3 punktą, b e s i s k i -
r i a n t y s tuo, kad Q yra grupė Q^9 , ypač kai R^2-R^5
yra vandenilis arba R^2 yra $-OCH_2COO(H$ arba metilas)
grupė, T - vandenilis arba metilas ir $-N(R')C(R'',R''')CO$
yra Pro liekana.
30
9. Junginiai pagal 1 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad yra parinkti iš grupės:

//1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-alanil/-4-piperidinil/ok-
35 si/acto rūgštis,

//1-/N-/(5-amidino-2-piridil)karbonil/-L-alanil/-4-pi-
peridinil/-oksi/acto rūgštis,

5 //1-/N-(p-amidinobenzoil)-3-(4-hidroksi-3-3-jodfenil)-
L-alanil/-4-piperidinil/oksi/acto rūgštis,

//1-/3-acetoksi-N-(p-amidinobenzoil)-L-alanil/-4-pipe-
ridinil/-oksi/acto rūgštis,

10 /p-//1-(p-amidinobenzoil)-2-pirolidinil/karbonil/fenok-
si/acto rūgštis,

//1-/N-/(5-amidino-2-piridil)karbonil/-L-tirozil/-4-pi-
peridinil/-oksi/acto rūgštis ir ypač

15 //1-/N-(p-amidinobenzoil)-L-tirozil/-4-piperidinil/ok-
si/acto rūgštis.

20 10. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s
tuo, kad Q yra grupė Q^3 , ypač kai $n=0$ ir T -
vandenilis, arba grupė Q^7 , ypač kai T - vandenilis.

25 11. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s
tuo, kad Q yra grupė Q^8 , ypač kai $V=1$, T - vandenilis
arba butilas ir $V'-V'''$ - vandenilis.

30 12. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s
tuo, kad $-N(R')C(R'',R''')CO$ yra $N(\text{metoksietil})Gly$ lie-
kana.

13. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s
tuo, kad jie priklauso grupei:

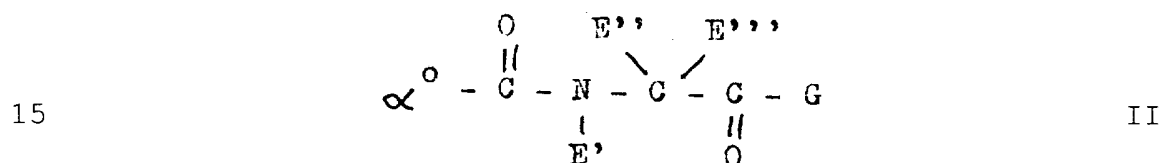
35 (S)-1-/2-(5-amidinopiridin-2-ilkarbonilamino)-3-(4-me-
toksifenil)-propionil/piperidin-4-iloksiacto rūgštis,

(S)-1-/2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksifenil)propio-
nil/-piperidin-4-iloksiacto rūgštis etilo esteris,

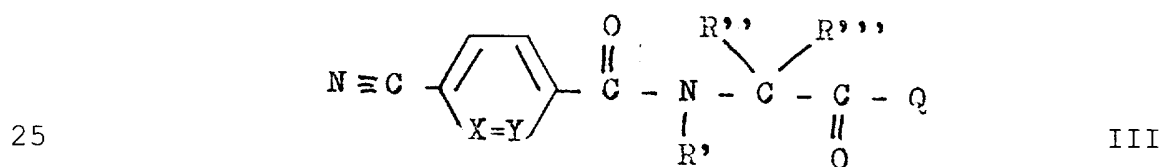
(S)-1-/2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksifenil)propio-
5 nil/-piperidin-4-iloksiacto rūgštis,

/1-/N-(4-amidinobenzoil)-4'-heksiloksi-L-fenilalanil/
piperidin-4-iloksiacto rūgštis.

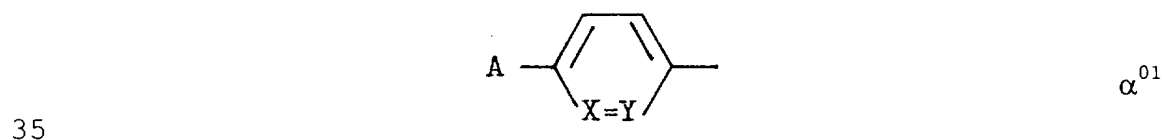
10 14. Junginiai, kurių bendra formulė



20 arba



30 kurioje α^0 - formulės



grupė arba

$R^{01} - (CH_2)_t$

α^{02}

- 5 kuriose A-apsaugota, esant reikalui, amidino arba guanidino grupė, R^{01} - apsaugota, esant reikalui, amino arba guanidino grupė, E', E'', E''' ir G - tokios pat reikšmės, kaip R', R'', R''' arba Q I formulėje, be to, jeigu R^{01} yra aminos arba guanidinas, arba jeigu A -
- 10 amidinas arba guanidinas, tai bent vienas iš E', E'', E''' ir G turi mažiausiai vieną karboksirūgšties esterio grupę ir/arba eterio grupę ir/arba apsaugotą amino grupę.
- 15 15. Farmaciniai preparatai, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad į jų sudėtį kaip aktyvus ingredientas įeina junginys pagal vieną iš 1-13 punktų, ypač tinkami ligų, kurias sukelia adhezyvinių proteinų susijungimas su trombocitais, o taip pat ir trombocitų agregacija ir
- 20 ląstelių-ląstelių susijungimas, gydymui ir profilaktikai.
- 25 16. Junginio pagal vieną iš 1-13 punktų panaudojimas gamyboje vaistinių preparatų, skirtų ligų, kurias sukelia adhezyvinių proteinų susijungimas su trombocitais, o taip pat ir trombocitų agregacija bei ląstelių-ląstelių susijungimas, ypač trombozių, trombo susidarymo, kraujo išsiliejimo į smegenis, miokardo infarkto, uždegimų, arteriosklerozės arba osteoporozės
- 30 gydymui ir profilaktikai, o taip pat ir kaip priešnavikinė priemonė, arba kaip priemonė žaizdų gydymui.