

(19)



(10) **LT 3768 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3768**

(51) Int. Cl.⁵: **C07K 5/00**
A61K 37/64

(21) Paraiškos numeris: **IP1947**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 06 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9301916, 1993 06 03, SE**

(72) Išradėjas:

Karl Thomas Antonsson, SE
Ruth Elvy Bylund, SE
Nils David Gustafsson, SE
Nils Olov Ingemar Nilsson, SE

(73) Patent savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

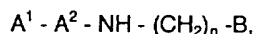
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

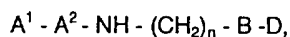
Nauji polipeptidų dariniai, jų gavimo būdas, farmacinės kompozicijos ir panaudojimas tripsino tipo serino proteazių inhibitorių sintezėje

(57) Referatas:

Išradimas yra apie naujus konkurentinius tripsino tipo serino proteazių inhibitorius, jų sintezę, farmacines kompozicijas, kurių veikliašias sudėtinės dalis sudaro minimi junginiai ir tų junginių panaudojimą kaip trombino inhibitorių ir antikoagulantų bei kaip priešuždegiminių agentų, skirtų profilaktikai ir atitinkamų ligų gydymui, apibūdinamų formulėmis:

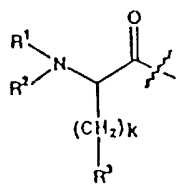


Formulė I

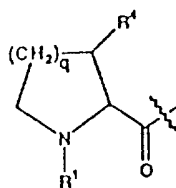


Formulė V

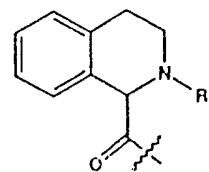
kuriose A¹ yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis:



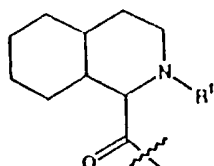
IIa



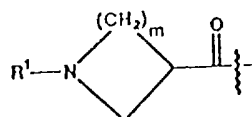
IIb



IIc

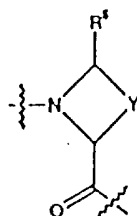


IIId

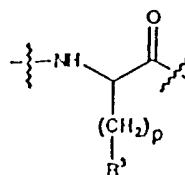


IIe

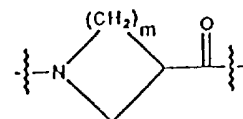
A² yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis:



IIIa

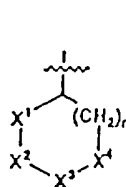


IIIb

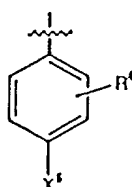


IIIc

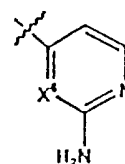
B yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis:



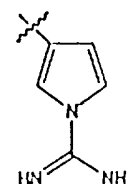
IVa



IVb



IVc



IVd

Taip pat aprašyti nauji junginiai, naujas junginių panaudojimas ir ypač naujų struktūrinių fragmentų panaudojimas farmacinių junginių sintezėje.

Šis išradimas yra apie naujus konkurentinius tripsino tipo serino proteazių, ypač trombino ir kininogenazių, tokių kaip kalikreinas, inhibitorius, jų sintezę, farmacines kompozicijas, kurių veikliąsias sudėtinės dalis tie junginiai sudaro, ir tų junginių panaudojimą kaip trombino inhibitorių ir antikoagulantų bei kaip priešuždegiminių reagentų. Išradimas taipgi liečia naują junginių, kaip pradinių, panaudojimą serino proteazių inhibitorių sintezėje. Išradime taip pat kalbama apie naujus serino proteazių inhibitorių struktūrinius fragmentus.

TECHNIKOS LYGIS

Svarbiausią vaidmenį stabdant kraujavimą (t.y. neleidžiant kraujui nutekėti iš pažeisto kraujo indo) ir trombozę (t.y. patologinį kraujo indo užkimšimą kraujo krešuliu) vaidina kraujo krešėjimas. Krešėjimas - tai pasekmė sudėtingos grandinės fermentinių reakcijų, kurios vienoje iš galutinių grandžių vyksta profermento protrombino virtimas aktyviu trombino fermentu.

Trombinas yra itin svarbus krešėjimo procese. Jis skatina trombocitus, skaido fibrinogeną į fibrino monomeras, kurie savaimingai polimerizuojasi į skaidulas, ir aktyvuoja faktorių XIII, kuris savo ruožtu, skersinių ryšių pagalba paverčia polimerą į netirpų fibriną. Be to, trombinas aktyvuoja faktorių V ir faktorių VIII teigiamo grįžtamojo ryšio reakcijoje. Tuo būdu trombino inhibitoriai turėtų būti efektyvūs antikoagulantai, slopinantys trombocitus, fibrino susidarymą bei fibrino stabilizavimą. Manoma, kad slopindami teigiamo grįžtamojo ryšio mechanizmą, jie slopina pradinių grandžių reakcijas, sukeliančias krešėjimą ir trombozę.

Kininogenazės yra serino proteazės, veikiančios kininogenus, kurie gamina kininus (bradikininą, kalidinę ir Met-Lys-bradikininą). Svarbios kininogenazės yra kraujo plazmos kalikreinas, audinių kalikreinas bei pieno liaukų ląstelių triptazė.

Kininai (bradikininas, kalidinas) paprastai dalyvauja uždegime. Pavyzdžiui, aktyvus uždegimo procesas yra susijęs su padidėjusiu kraujo indų pralaidumu, dėl kurio įvyksta kraujo plazmos išsiliejimas į audinius. Išsiskusiam plazmos eksudate yra visos cirkuliuojančio kraujo baltymų sistemos. Plazminės kilmės kininogenai neišvengiamai sąveikauja su įvairiais kalikreinais, sudarydamos kininus tol, kol vyks aktyvus plazmos eksudato išsiskyrimo procesas. Plazmos eksudato išsiskyrimas vyksta nepriklausomai nuo uždegiminio proceso mechanizmų, t.y. alergijos, infekcijos ar kt. faktorių [Persson et al., Editorial, Thorax, 1992, 47:993-1000]. Taigi, plazmos eksudato išsiskyrimas yra daugelio ligų, kaip antai, astmos, nosies gleivinės uždegimo, peršalimo, užkrečiamų žarnyno ligų, požymis. Ypač alergijos atveju, kai atpalaiduota pieno liaukų ląstelių triptazė [Salomonsson et al., Am. Rev. Respir. Dis., 1992, 146:1535-1542] yra įjungiamas į kinino susidarymą ir kitus patogeninius astmos, nosies gleivinės uždegimo ir vidurių ligų procesus.

Kininai yra biologiškai labai veiklios medžiagos, pasižyminčios poveikiu lygiesiems raumenims, sekrecijai, neurogeniniu poveikiu ir tokiu veikimu, kuris palaiko uždegiminius procesus, kaip antai, fosfolipazės A_2 aktyvavimą ir padidintą indų pralaidumą. Pastarasis veikimas gali sukelti besikartojantį kininų gamybos ciklą, skatinantį vis naujų kininų atsiradimą.

Audinių kalikreinas, kad pagamintų kalidinę, pirmiausia atskelia mažo molekulinio svorio kininogeną, tuo tarpu kraujo plazmos kalikreinas daugiausia atpalaiduoja bradikininą nuo didelio molekulinio svorio kininogeno.

ANKSTESNIS TECHNIKOS LYGIS

Blomback ir kt., pirmieji leidinyje J. Clin. Lab. Invest. 24, suppl 107, 59, (1969) paskelbę trombino inhibitoriaus skaldančios fibrinogeno A grandinę srities aminorūgščių seką, laikė, kad seka Phe-Val-Arg (čia P9-P2-P1 reiškia P3-P2-P1 seką) yra geriausias inhibitorius.

JAV patente Nr. 4.346.078 S. Bajusz et al. aprašė trombino inhibitorių H-DPhe-Pro-Agm, dipeptidilo darinį su aminoalkilo guanidinu P1-padėtyje.

Peptidiniai trombino inhibitorių dariniai, turintys ciklinį aminoalkilo guanidiną, pvz., 3-aminometil-1-amidinopiperidiną, P1-padėtyje buvo aprašyti patente EP-A2-0.468.231.

S. Bajusz ir kt. patente EP-A2-0.185.390 paskelbė, kad agmatiną pakeitus arginino aldehidu, yra gaunamas žymiai stipresnis trombino inhibitorius.

Anksčiau buvo aprašyti kalikreino inhibitoriai, kurių skaldančiosios srities aminorūgščių seka yra Arg-Ser.

Kettner ir Shaw žurnaluose Biochemistry 1978, 17:4778-4784 ir Meth. Enzym. 1981, 80:826-842 aprašė arginino chlormetilo ketonus H-DPro-Phe-Arg-CH₂Cl ir H-DPhe-Phe-Arg-CH₂Cl kaip plazmos kalikreino inhibitorius.

Panašiai, Fareed ir kt. leidinyje Ann. N.Y. Acad. Sci. 1981, 370:765-784, skelbė, kad esteriai ir amidai, turintys H-DPro-Phe-Arg seką, esti plazmos kalikreino inhibitoriai.

Serino proteazių inhibitoriai, kuriuose vietoje aldehydų P1-padėtyje yra elektrofiliniai ketonai, aprašyti šiuose patentuose: EP-A2-0.195.212 aprašo peptidilo α -ketono esterius ir amidus, EP-A1-0.362.002 aprašo fluoralkilamido ketonus ir EP-A2-0.364.344 aprašo α , β , δ -triketonų junginius, pasižyminčius skirtingomis peptidazės slopinimo savybėmis.

Patente EP-A2-0.293.881 buvo aprašyti tripsino tipo serino proteazių inhibitoriai, kaip antai, trombinas ir kalikreinas, sudaryti iš arginino C-terminalinių boro rūgšties darinių ir jų izotiokarbamido analogų.

Patente WO 92/04371 aprašyti kininogenazių inhibitoriai, pvz., kalikreino inhibitoriai, kurių pagrindą sudaro arginino dariniai.

Patente EP-A1-0.530.167 kaip trombino inhibitoriai aprašyti arginino α -alkoksiketonų dariniai.

IŠRADIMO ESMĖ

Išradimo tikslas yra naujų ir stiprių tripsino tipo serino proteazių inhibitorių gavimas, ypač antikoaguliacinių ir priešuždegiminių junginių, pasižyminčių atitinkamų fermentų konkurentiniu slopinančiu aktyvumu, t.y. sukeliančių grįžtamąjį slopinimą. Labiau apibrėžtai, tai antikoaguliantai, skirti profilaktikai ir gydymui trombinės embolijos ligų, tokių kaip venų trombozė, plaučių arterijos embolija, arterinė trombozė, ypatingai miokardo infarktas ir smegenų trombozė, bendros koaguliacinės būsenos ir vietinės koaguliacinės būsenos, pvz., po angioplastinių ir koronarinių šuntų operacijų, ir kitais atvejais, kai manoma, esant trombino poveikio, pvz., Alzheimer'io ligų atvejais, o taipgi slopinant kininogenazes, kai gydomi uždegiminiai sutrikimai, pvz., astma, nosies gleivinės uždegimas, dilgėlinė, uždegiminės žarnyno ligos, bei artritas. Kitas tikslas yra gauti trombino inhibitorius, kuriuos galima būtų vartoti pro burną ir kurie kitų serino proteazių atžvilgiu selektyviai slopintų trombiną. Dar vienas išradimo tikslas yra gauti kininogenazės inhibitorius, kuriuos galima būtų vartoti pro burną, pro tiesiąją žarną, vietiškai, pvz., pro odą, arba inhaliacijos būdu.

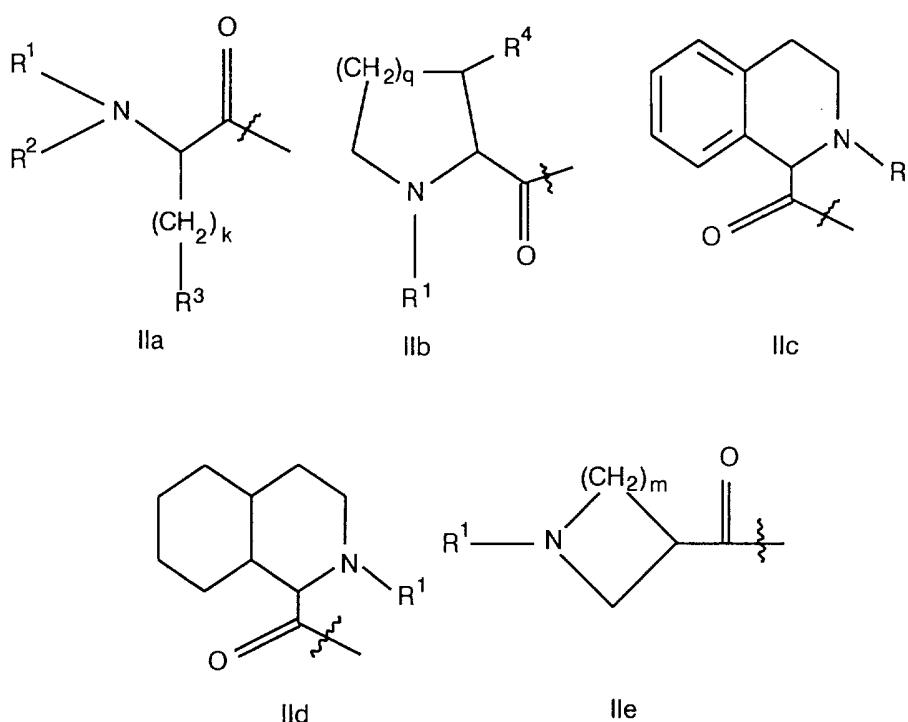
Junginiai

Pagal išradimą buvo nustatyta, kad junginiai, apibūdinami bendraja formule I, ar fiziologiškai tinkamos jų druskos ir stereoizomerai yra stiprūs serino proteazių, ypatingai trombino ir kininogenazių, tokių kaip kalikreino, inhibitoriai:



Formulė I

kur A^1 esti struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIa, IIb, IIc, IId ar IIe;



kur

k yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 ar 4;

m yra sveikasis skaičius 1, 2, 3 ar 4;

q yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, ar 3;

R^1 yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $R^{11}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo grupės atžvilgiu, ir alfa-pakaitas yra grupė $R^{17}-(CH_2)_p-$, kur p yra 0, 1 ar 2 ir R^{17} yra metilas, fenilas, OH, $COOR^{12}$, $CONHR^{12}$, kur R^{12} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir R^{11} yra H ar alkilo2 grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, arba R^1 yra $Ph(4-COOR^{12})-CH_2-$, kur R^{12} apibrėžtas aukščiau, arba

R^1 yra $R^{13}-NH-CO$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{13} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $-CH_2COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{12}OOC-CH_2-OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{14}SO_2$ -, $Ph(4-COOR^{12})-SO_2$ -, $Ph(3-COOR^{12})-SO_2$ -, $Ph(2-COOR^{12})-SO_2$ -, kur R^{12} yra apibrėžta aukščiau, ir R^{14} yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-R^{15}$, kur R^{15} esti alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-OR^{15}$, kur R^{15} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $-CO-(CH_2)_p-COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, ir p yra sveikasis skaičius 0, 1, ar 2, arba

R^1 yra $-CH_2PO(OR^{16})_2$, $-CH_2SO_3H$ ar $-CH_2-(5-(1H)-tetrazolilas)$, kur R^{16} yra, kiekvienu atveju atskirai, H, metilas ar etilas;

R^2 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $R^{21}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{21} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų;

R^3 yra alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkilo grupė gali būti prisijungusi arba ne vieną ar daugiau fluoro atomų, arba

R^3 yra ciklopentilo, cikloheksilo ar fenilo grupė, kuri gali būti pakeista arba ne alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^3 yra fenilo grupė, pakeista OR^{31} grupe, kur R^{31} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra 1-naftilo ar 2-naftilo grupė ir k esti 0, 1, arba

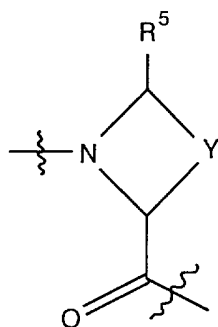
R^3 yra cis- ar trans-dekalino grupė ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra 4-piridilas, 3-pirolidilas ar 3-indolilas, kuris gali būti pakeistas arba ne OR^{31} grupe, kur R^{31} apibrėžta aukščiau ir k esti 0, 1, arba

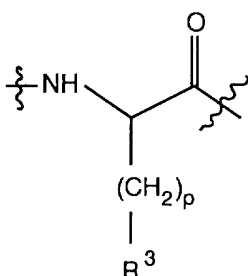
R^3 yra $Si(Me)_3$ ar $CH(R^{32})_2$, kur R^{32} yra cikloheksilo ar fenilo grupė;

R^4 yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, cikloheksilo ar fenilo grupė;

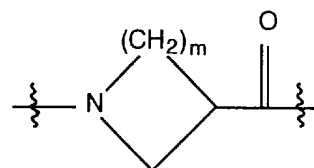
A² yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIIa, IIIb ar IIIc,



IIIa



IIIb



IIIc

kur

p yra sveikasis skaičius 0, 1 ar 2;

m yra sveikasis skaičius 1, 2, 3 ar 4;

Y yra metileno grupė, arba

Y yra -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-SO-, turinčiomis funkcinę grupę su heteroatomais 4-oje padėtyje, arba

Y yra etileno grupė ir susidaręs 5-naris žiedas gali turėti arba neturėti vieną ar du fluoro atomus, hidroksigrupę ar oksogrupę 4-oje padėtyje, ar gali būti arba nebūti neprisotintas, arba

Y yra n-propileno grupė ir susidaręs 6-naris žiedas gali turėti arba neturėti 5-oje padėtyje fluoro atomą, hidroksigrupę ar oksogrupę, turėti du fluoro atomus vienoje iš padėčių, 4-oje ar 5-oje, ar būti neprisotintas 4-oje ar 5-oje padėtyje, ar turėti 4-oje padėtyje alkilo grupę, sudarytą iš 1-4 anglies atomų, arba

Y yra -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-SO-CH₂-, arba

Y yra -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

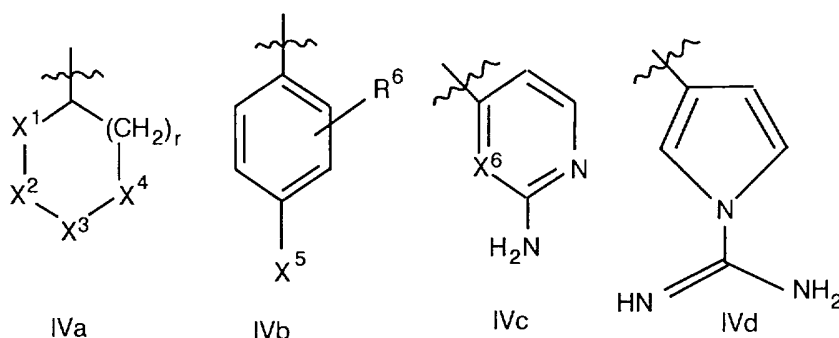
R³ yra apibrėžta aukščiau;

R⁵ yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R⁵ yra -(CH₂)_p-COOR⁵¹, kur p esti 0, 1 ar 2, ir R⁵¹ yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų;

n yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 ar 4;

B yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IVa, IVb, IVc ar IVd,



kur

r yra sveikasis skaičius 0 ar 1;

X^1 esti CH_2 , NH arba neesti;

X^2 yra CH_2 , NH ar $\text{C}=\text{NH}$;

X^3 yra NH , $\text{C}=\text{NH}$, $\text{N}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $\text{CH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $\text{CH}-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ar $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$;

X^4 yra CH_2 ar NH ;

Geresni deriniai iš X^1 , X^2 , X^3 , X^4 ir r yra tie, kurių

X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $\text{CH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ir r yra 0, 1, arba

X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $\text{N}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ir r yra 0, 1, arba

X^1 ir X^3 yra NH , X^2 yra $\text{C}=\text{NH}$, X^4 yra CH_2 ir r yra 0, 1, arba

X^1 ir X^4 yra CH_2 , X^2 yra $\text{C}=\text{NH}$, X^3 yra NH ir r yra 0, 1, arba

X^1 yra CH_2 , X^2 ir X^4 yra NH , X^3 yra $\text{C}=\text{NH}$ ir r yra 1, arba

X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $\text{CH}-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ir r yra 0, 1, arba

X^1 nėra, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $\text{CH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ir r yra 0, arba

X^1 nėra, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $\text{N}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ir r yra 0;

Dar geresni deriniai iš X^1 , X^2 , X^3 , X^4 ir r yra tie, kurių

X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $\text{CH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ir r yra 1;

X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $\text{N}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ir r yra 0 ar 1;

X^1 nėra, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $\text{N}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ir r yra 0;

X^1 ir X^3 yra NH, X^2 yra C=NH, X^4 yra CH_2 ir r yra 1;

X^5 yra C(NH)-NH₂ ar NH-C(NH)-NH₂;

R^6 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų;

X^6 yra CH ar N;

Formulės I junginiai, turintys S-konfigūraciją A^2 aminorūgštyje, yra geresni junginiai, o tie, kurie dar turi R-konfigūraciją A^1 aminorūgštyje, yra dar geresni junginiai.

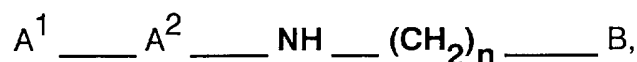
Šiame kontekste terminas "alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų" reiškia, kad ji gali būti linijinė ar šakota, jei kitaip neapibrėžta. Alkilo grupė, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų, esti metilas, etilas, n-propilas, i-propilas, n-butilas, i-butilas, s-butilas ir t-butilas.

Terminas "alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų" reiškia, kad ji gali būti linijinė ar šakota, jei kitaip neapibrėžta. Alkilo grupė, turinčia nuo 1 iki 6 anglies atomų, esti metilas, etilas, n-propilas, i-propilas, n-butilas, i-butilas, s-butilas, t-butilas, n-pentilas, i-pentilas, t-pentilas, neo-pentilas, n-heksilas ar i-heksilas. Kuomet kalbama apie neprisotinimą, turima galvoje dviguba anglis-anglis jungtis.

Banguotos linijos prie karbonilo grupės anglies atomo formulėse IIa, IIb, IIc, IId, IId, IIIa, IIIb, IIIc, prie azoto atomo formulėse IIIa, IIIb, IIIc, ir prie anglies atomo žiedinėje sistemoje formulėse IVa, IVb, IVc, IVd reiškia fragmento prisijungimo vietą.

Sutrumpinimai yra pateikti šio aprašymo pabaigoje.

Išradime teigiama, kad junginiai, apibūdinami bendrąja formule Ia, ar fiziologiškai tinkamos jų druskos ir stereoizomerai yra stiprūs trombino inhibitoriai:



Formulė Ia

kur A^1 esti struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIa, IIb, IIc ar IId, geriau IIa ar IIb;

kur k yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 ar 4, geriau 0, 1;

q yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, ar 3, geriau 1;

R^1 yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $R^{11}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo grupės atžvilgiu, ir alfa-pakaitas yra grupė $R^{17}-(CH_2)_p-$, kur p yra 0, 1 ar 2 ir R^{17} yra metilas, fenilas, OH, $COOR^{12}$, $CONHR^{12}$, kur R^{12} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir R^{11} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, arba

R^1 yra $Ph(4-COOR^{12})-CH_2-$, kur R^{12} apibrėžtas aukščiau, arba

R^1 yra $R^{13}-NH-CO$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{13} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $-CH_2COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{12}OOC-CH_2-OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{14}SO_2-$, $Ph(4-COOR^{12})-SO_2-$, $Ph(3-COOR^{12})-SO_2-$, $Ph(2-COOR^{12})-SO_2-$, kur R^{12} yra apibrėžta aukščiau, ir R^{14} yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-R^{15}$, kur R^{15} esti alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-OR^{15}$, kur R^{15} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $-CO-(CH_2)_p-COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, ir p yra sveikasis skaičius 0, 1, ar 2, arba

R^1 yra $-CH_2PO(OR^{16})_2$, $-CH_2SO_3H$ ar $-CH_2-(5-(1H)-tetrazolilas)$, kur R^{16} yra, kiekvienu atveju atskirai, H, metilas ar etilas;

Geriau, kai R^1 esti $R^{11}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė, turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir R^{11} yra H.

R^2 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $R^{21}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{21} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų;

R^3 yra alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkilo grupė gali būti prisijungusi arba neprisijungusi vieną ar daugiau fluoro atomų, arba

R^3 yra ciklopentilo, cikloheksilo ar fenilo grupė, kuri gali būti pakeista arba nepakeista alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^3 yra 1-naftilo ar 2-naftilo grupė ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra cis- ar trans-dekalino grupė ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra $\text{Si}(\text{Me})_3$ ar $\text{CH}(\text{R}^{32})_2$, kur R^{32} yra cikloheksilo ar fenilo grupė;

R^4 yra alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, cikloheksilo ar fenilo grupė, geriau cikloheksilo ar fenilo grupė;

A^2 yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIIa, IIIb ar IIIc, geriau IIIa;

kur

p yra sveikasis skaičius 0, 1 ar 2;

m yra sveikasis skaičius 1, 2, 3 ar 4, geriau 2, 3;

Y yra metileno grupė, arba

Y yra etileno grupė ir susidaręs 5-naris žiedas gali turėti arba neturėti vieną ar du fluoro atomus, hidroksigrupę ar oksogrupę 4-oje padėtyje, ar gali būti arba negali būti neprisotintas, arba

Y yra $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-$, 4-oje padėtyje esti heteroatomas, arba

Y yra n -propileno grupė ir susidaręs 6-naris žiedas gali turėti arba ne 5-oje padėtyje fluoro atomą, hidroksigrupę ar oksogrupę, turėti du fluoro atomus vienoje iš padėčių, 4-oje ar 5-oje, ar būti neprisotintas 4-oje ar 5-oje padėtyje, ar turėti 4-oje padėtyje alkilo grupę, sudarytą iš 1-4 anglies atomų, arba

Y yra $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$, arba

Y yra $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R^3 yra alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^3 yra $\text{Si}(\text{Me})_3$ grupė;

R^5 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, geriau H ar metilo grupę, arba

R^5 yra $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}^{51}$, kur p esti 0, 1 ar 2, ir R^{51} yra H ar alkilo grupė,

turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, geriau p esti 0 ir R^{51} yra H;

n yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 ar 4, geriau 1, 2, 3;

B yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IVa, IVb, IVc ar IVd, geriau IVa ar IVb,

kur

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 ir X^6 apibrėžti aukščiau;

r yra sveikasis skaičius 0 ar 1;

R^6 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, geriau H;

Geresni deriniai iš X^1, X^2, X^3, X^4 ir r yra tie, kurių

X^1, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $CH-C(NH)-NH_2$ ir r yra 0 ar 1, arba

X^1, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $N-C(NH)-NH_2$ ir r yra 0 ar 1, arba

X^1 ir X^3 yra NH , X^2 yra $C=NH$, X^4 yra CH_2 ir r yra 0 ar 1, arba

X^1 ir X^4 yra CH_2 , X^2 yra $C=NH$, X^3 yra NH ir r yra 0 ar 1, arba

X^1 yra CH_2 , X^2 ir X^4 yra NH , X^3 yra $C=NH$ ir r yra 1, arba

X^1, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $CH-NH-C(NH)-NH_2$ ir r = 0 ar 1, arba

X^1 nėra, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $CH-C(NH)-NH_2$ ir r yra 0, arba

X^1 nėra, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $N-C(NH)-NH_2$ ir r yra 0;

Dar geresni deriniai iš X^1, X^2, X^3, X^4 ir r yra tie, kurių

X^1 nėra, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $N-C(NH)-NH_2$ ir r yra 0, arba

X^1, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $CH-C(NH)-NH_2$ ir r = 1, arba;

X^1, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $N-C(NH)-NH_2$ ir r = 0 ar 1, arba;

X^1 ir X^3 yra NH , X^2 yra $C=NH$, X^4 yra CH_2 ir r yra 1;

X^5 yra $C(NH)-NH_2$ ar $NH-C(NH)-NH_2$, geriau $C(NH)-NH_2$;

X^6 yra CH ar N;

Geresnis variantas yra tas, kuriame išradimo junginiai apibūdinami formule Ia,

kur

A^1 esti struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule IIa,

kur

k yra 0 ar 1;

R^1 yra $R^{11}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų, ypač metilenas, etilenas ir R^{11} esti H;

R^2 yra H;

R^3 yra cikloheksilo grupė;

A^2 yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule IIIa, kur

Y yra metileno grupė, etileno grupė, ar n-propileno grupė ir susidaręs 6-naris žiedas gali turėti arba ne 4-oje padėtyje alkilo grupę, sudarytą iš 1-4 anglies atomų, geriau Y yra metilenas, etilenas;

R^5 yra H;

B yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule IVa, kur

X^1 nėra, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $N-C(NH)-NH_2$, r yra 0 ir n yra 1 ar 2;

X^1 ir X^3 yra NH, X^2 yra $C=NH$, X^4 yra CH_2 ir r yra 1 ir n yra 2, arba

X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $CH-C(NH)-NH_2$, r yra 1 ir n yra 1, arba

X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $N-C(NH)-NH_2$, r yra 0 ar 1 ir n yra 1 ar 2, arba

žymiai geresni junginiai yra tie, kurių B yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule IVb,

kur X^5 yra $C(NH)-NH_2$, R^6 yra H, n = 1.

Geresni išradimo junginiai yra šie:

$HOOC-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab$

$HOOC-CH_2-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab$

$HOOC-CH_2-(R)Cgl-Pro-Pab$

$HOOC-CH_2-CH_2-(R)Cgl-Pro-Pab$

$(HOOC-CH_2)_2-(R)Cgl-Pro-Pab$

$H-(R)Cgl-Pic-Pab$

$HOOC-CH_2-(R,S)CH(COOH)-(R)-Cgl-Pic-Pab$

$H-(R)Cha-Aze-Pab$

$HOOC-CH_2-(R)Cha-Aze-Pab$

$HOOC-CH_2-(R,S)CH(COOH)-(R)Cha-Aze-Pab$

$HOOC-CH_2-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Aze-Pab/a$

$HOOC-CH_2-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Aze-Pab/b$

$HOOC-CH_2-CH_2-(R)Cha-Aze-Pab$

$HOOC-CH_2-NH-CO-CH_2-(R)Cha-Aze-Pab$

H-(R)Cha-Pro-Pab
 HOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab
 HOOC-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab
 HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab
 HOOC-CH₂-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab
 HOOC-CH₂-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pro-Pab/a
 HOOC-CH₂-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pro-Pab/b
 HOOC-CH₂-NH-CO-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab
 EtOOC-CH₂-CH₂-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab
 Ph(4-COOH)-SO₂-(R)Cha-Pro-Pab

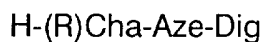
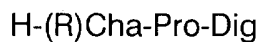
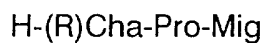
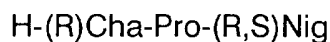
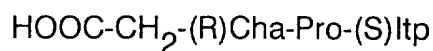
 H-(R)Cha-Pic-Pab
 HOOC-CH₂-(R)Cha-Pic-Pab
 HOOC-CH₂-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pic-Pab/a
 HOOC-CH₂-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pic-Pab/b
 HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Pic-Pab

 HOOC-CO-(R)Cha-Pic-Pab
 HOOC-CH₂-CO-(R)Cha-Pic-Pab
 Me-OOC-CH₂-CO-(R)Cha-Pic-Pab
 H₂N-CO-CH₂-(R)Cha-Pic-Pab
 Boc-(R)Cha-Pic-Pab
 Ac-(R)Cha-Pic-Pab
 Me-SO₂-(R)Cha-Pic-Pab

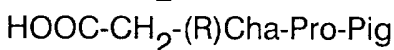
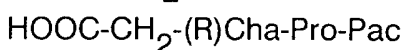
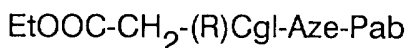
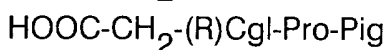
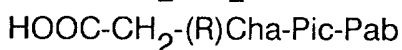
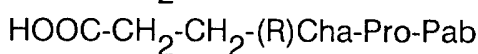
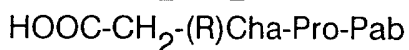
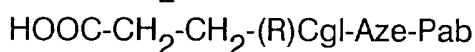
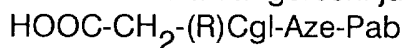
 H-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab
 HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab
 HOOC-CH₂-(R)Cha-Val-Pab
 HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Val-Pab

 H-(R)Hoc-Aze-Pab
 HOOC-CH₂-CH₂-(R)Hoc-Aze-Pab
 HOOC-CH₂-(R,S)CH(COOH)-(R)Hoc-Pro-Pab
 HOOC-CH₂-(R)Hoc-Pic-Pab
 (HOOC-CH₂)₂-(R)Hoc-Pic-Pab
 HOOC-CH₂-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab
 HOOC-CH₂-CH₂-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Tic-Pro-Pab}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pig}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig}$
 H-(R)Cha-Aze-Pig
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pac}$
 H-(R)Cha-Pro-Pac
 H-(R)Cgl-Ile-Pab
 H-(R)Cgl-Aze-Pab
 $\text{HOOC-(R,S)CH(Me)-(R)Cha-Pro-Pab}$
 $\text{MeOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$
 $\text{EtOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$
 ${}^n\text{BuOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$
 ${}^n\text{HexOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$
 H-(R)Cgl-Pro-Pac
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pac}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pac}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pac}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pig}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig}$
 $(\text{HOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2(\text{HOOC-CH}_2)\text{-(R)Cha-Pro-Pig}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-(R,S)ltp}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-(R,S)ltp}$
 $\text{H-(R)Cha-Pic-(R,S)ltp}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-(R,S)ltp}$
 $\text{H-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig}$
 $\text{H-(R)Cha-Pro-(R,S)Hig}$
 H-(R)Cgl-Aze-Rig
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Rig}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Rig}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Rig}$



Čia dar geresni junginiai, apibūdinami formule Ia, yra



Aukščiau pateiktose junginių lentelėse žymėjimai /a ir /b reiškia iš esmės gryną stereoizomerą prie anglies atomo, pažymėto "RorS". Kiekvieno junginio stereoizomerą galima identifikuoti pagal šio aprašymo eksperimentinę dalį. "R,S" reiškia stereoizomerų mišinį.

Išradime teigiama, kad junginiai, apibūdinami bendrąja formule Ib, ar fiziologiškai tinkamos jų druskos ir stereoizomerai yra stiprūs kininogenazių inhibitoriai:



Formulė Ib

kur

A^1 esti struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIa, IIb ar IIc, geriau IIa ar IIb;

kur

k yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 ar 4, geriau 0, 1;

q yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, ar 3, geriau 1;

R^1 yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $R^{11}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo grupės atžvilgiu, ir alfa-pakaitas yra grupė $R^{17}-(CH_2)_p$, kur p yra 0, 1 ar 2 ir R^{17} yra metilas, fenilas, OH, $COOR^{12}$, $CONHR^{12}$, kur R^{12} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir R^{11} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, arba

R^1 yra $Ph(4-COOR^{12})-CH_2$ -, kur R^{12} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^1 yra $R^{13}-NH-CO$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{13} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $-CH_2COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{12}OOC-CH_2-OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{14}SO_2$ -, $Ph(4-COOR^{12})-SO_2$ -, $Ph(3-COOR^{12})-SO_2$ -, $Ph(2-COOR^{12})-SO_2$ -, kur R^{12} yra apibrėžta aukščiau, ir R^{14} yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-R^{15}$, kur R^{15} esti alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-OR^{15}$, kur R^{15} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $-CO-(CH_2)_p-COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, ir p yra sveikasis skaičius 0, 1, ar 2, arba

R^1 yra $-CH_2PO(OR^{16})_2$, $-CH_2SO_3H$ ar $-CH_2-(5-(1H)-tetrazolilas)$, kur R^{16} yra, kiekvienu atveju atskirai, H, metilas ar etilas;

R^2 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $R^{21}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{21} yra H ar alkilas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų;

R^3 yra alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkilo grupė gali būti prisijungusi arba neprisijungusi vieną ar daugiau fluoro atomų, arba

R^3 yra ciklopentilo, cikloheksilo ar fenilo grupė, kuri gali būti pakeista arba nepakeista alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^3 yra fenilo grupė, pakeista OR^{31} grupe, kur R^{31} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra 1-naftilo ar 2-naftilo grupė ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra cis- ar trans-dekalino grupė ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra 4-piridilas, 3-pirolidilas ar 3-indolilas, kuris gali būti pakeistas ar nepakeistas OR^{31} grupe, kur R^{31} apibrėžta aukščiau ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra $Si(Me)_3$ ar $CH(R^{32})_2$, kur R^{32} yra cikloheksilo ar fenilo grupė;

R^4 yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, cikloheksilo ar fenilo grupė, geriau H;

A^2 yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIIb ar IIIc, geriau IIIb;

kur

p yra sveikasis skaičius 0, 1 ar 2;

m yra sveikasis skaičius 1, 2, 3 ar 4, geriau 2, 3;

R^3 yra apibrėžta aukščiau;

n yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 ar 4, geriau 1, 2, 3;

B yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IVa, IVb, IVc ar IVd, geriau IVa ar IVb,

kur

X^1, X^2, X^3, X^4 yra apibrėžti aukščiau;

R^6 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, geriau H ar metilo grupė;

r yra sveikasis skaičius 0 ar 1;

geresni deriniai iš X^1, X^2, X^3 ir X^4 yra tie, kurių

X^1, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra CH-C(NH)-NH_2 ir r yra 0 ar 1, arba

X^1, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra N-C(NH)-NH_2 ir r yra 0 ar 1, arba

X^1 ir X^3 yra NH , X^2 yra C=NH , X^4 yra CH_2 ir r yra 0 ar 1, arba

X^1 ir X^4 yra CH_2 , X^2 yra C=NH , X^3 yra NH ir r yra 0 ar 1, arba

X^1 yra CH_2 , X^2 ir X^4 yra NH , X^3 yra C=NH ir r yra 1, arba

X^1, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra CH-NH-C(NH)-NH_2 , r yra 0 ar 1, arba

X^1 nėra, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra CH-C(NH)-NH_2 ir r yra 0, arba

X^1 nėra, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra N-C(NH)-NH_2 ir r yra 0;

dar geresni deriniai iš X^1, X^2, X^3 ir X^4 yra tie, kurių

X^1, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra CH-C(NH)-NH_2 ir r yra 1, arba

X^1, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra N-C(NH)-NH_2 ir r yra 1;

X^5 yra C(NH)-NH_2 ar NH-C(NH)-NH_2 , geriau C(NH)-NH_2 ;

X^6 yra CH ar N .

Geresni išradimo junginiai yra:

H-(R)Pro-Phe-Pab

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Pro-Phe-Pab}$

H-(R)Phe-Phe-Pab

$\text{HOOC-CO-(R)Phe-Phe-Pab}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Phe-Phe-Pab}$

H-(R)Cha-Phe-Pab

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Phe-Pab}$

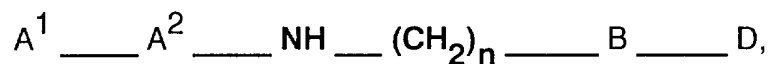
H-(R)Phe-Cha-Pab

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Phe-Cha-Pab}$

H-(R)Cha-Cha-Pab

HOOC-CH₂-(R)Cha-Cha-Pab.

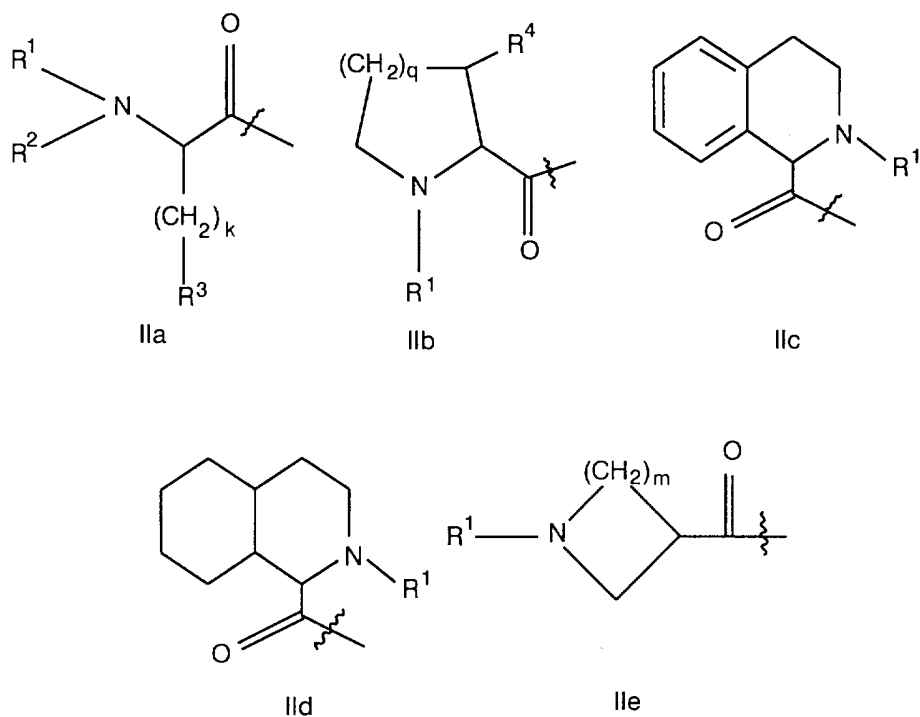
Toliau, nustatyta, kad junginiai, apibūdinami bendraja formule V, ar fiziologiškai tinkamos jų druskos ir stereioizomerai yra stiprūs serino proteazių, ypač trombino ir kininogenazių, kaip antai, kalikreino, inhibitoriai, vartojant juos pro burną ar parenteraliai:



Formulė V

kur

A¹ esti struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIa, IIb, IIc, IId ar IIe;



kur

k yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 ar 4;

m yra sveikasis skaičius 1, 2, 3 ar 4;

q yra sveikasis skaičius 0, 1, 2 ar 3;

R^1 yra $R^{11}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo grupės atžvilgiu, ir alfa-pakaitas yra grupė $R^{17}-(CH_2)_p$, kur p yra 0, 1 ar 2 ir R^{17} yra $COOR^{12}$, $CONHR^{12}$, kur R^{12} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų ar benzilo grupė, ir R^{11} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, ar benzilo grupė, arba

R^1 yra $Ph(4-COOR^{12})-CH_2$ -, kur R^{12} apibrėžtas aukščiau, arba

R^1 yra $R^{13}-NH-CO$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{13} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $-CH_2COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{12}OOC-CH_2-OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{14}SO_2$ -, $Ph(4-COOR^{12})-SO_2$ -, $Ph(3-COOR^{12})-SO_2$ -, $Ph(2-COOR^{12})-SO_2$ -, kur R^{12} yra apibrėžta aukščiau, ir R^{14} yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-R^{15}$, kur R^{15} esti alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-OR^{15}$, kur R^{15} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $-CO-(CH_2)_p-COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, ir p yra sveikasis skaičius 0, 1, ar 2, arba

R^2 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $R^{21}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{21} yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar benzilo grupė;

R^3 yra alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkilo grupė gali būti prisijungusi arba neprisijungusi vieną ar daugiau fluoro atomų, arba

R^3 yra ciklopentilo, cikloheksilo ar fenilo grupė, kuri gali būti pakeista arba nepakeista alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^3 yra fenilo grupė, pakeista OR^{31} grupe, kur R^{31} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra 1-naftilo ar 2-naftilo grupė ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra cis- ar trans-dekalino grupė ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra 4-piridilas, 3-pirolidilas ar 3-indolilas, kuris gali būti pakeistas ar nepakeistas OR^{31} grupe, kur R^{31} apibrėžta aukščiau ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra $Si(Me)_3$ ar $CH(R^{32})_2$, kur R^{32} yra cikloheksilo ar fenilo grupė;

R^4 yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, cikloheksilo ar fenilo grupė;

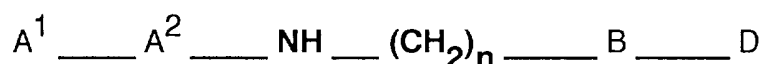
A^2 , B ir n apibrėžta aukščiau pagal formulę I;

D yra Z ar $(Z)_2$, kur Z yra benziloksikarbonilo grupė.

Benziloksikarbonilo grupė (Z ar $(Z)_2$) prisiriša prie amidino ar guanidino azoto atomų, esančių struktūriniame fragmente B.

Geresni ir dar geresni deriniai yra tokie patys kaip ir aukščiau aprašytos formulės I atveju.

Toliau, nustatyta, kad junginiai, apibūdinami bendrąja formule Va, ar fiziologiškai tinkamos jų druskos ir stereoizomerai yra stiprūs trombino inhibitoriai, vartojant juos pro burną ar parenteraliai:



Formulė Va

kur

A^1 esti struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIa, IIb, IIc ar IId, geriau IIa ar IIb;

kur

k yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 ar 4, geriau 0, 1;

q yra sveikasis skaičius 0, 1, 2 ar 3, geriau 1;

R^1 yra $R^{11}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo grupės atžvilgiu, ir alfa-pakaitas

yra grupė $R^{17}-(CH_2)_p-$, kur p yra 0, 1 ar 2 ir R^{17} yra $COOR^{12}$, $CONHR^{12}$, kur R^{12} yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų ar benzilo grupė, ir R^{11} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, ar benzilo grupė, arba

R^1 yra $Ph(4-COOR^{12})-CH_2-$, kur R^{12} apibrėžtas aukščiau, arba

R^1 yra $R^{13}-NH-CO-$ alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{13} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $-CH_2COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{12}OOC-CH_2-OOC-$ alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{14}SO_2-$, $Ph(4-COOR^{12})-SO_2-$, $Ph(3-COOR^{12})-SO_2-$, $Ph(2-COOR^{12})-SO_2-$, kur R^{12} yra apibrėžta aukščiau, ir R^{14} yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-R^{15}$, kur R^{15} esti alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-OR^{15}$, kur R^{15} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $-CO-(CH_2)_p-COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, ir p yra sveikasis skaičius 0, 1, ar 2, arba

geriau R^1 yra $R^{11}OOC-$ alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir R^{11} yra apibrėžta aukščiau.

R^2 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $R^{21}OOC-$ alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{21} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar benzilo grupė;

R^3 yra alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkilo grupė gali būti prisijungusi arba neprijungusi vieną ar daugiau fluoro atomų, arba

R^3 yra ciklopentilo, cikloheksilo ar fenilo grupė, kuri gali būti pakeista arba nepakeista alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^3 yra 1-naftilo ar 2-naftilo grupė ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra cis- ar trans-dekalino grupė ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra $\text{Si}(\text{Me})_3$ ar $\text{CH}(\text{R}^{32})_2$, kur R^{32} yra cikloheksilo ar fenilo grupė;

R^4 yra alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, cikloheksilo ar fenilo grupė, geriau cikloheksilo ar fenilo grupė;

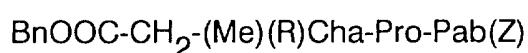
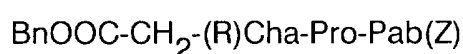
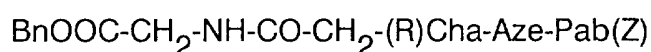
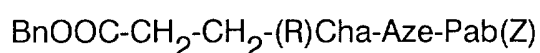
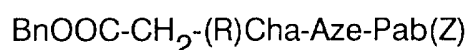
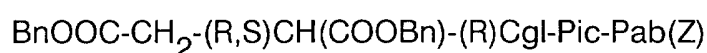
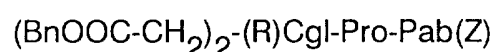
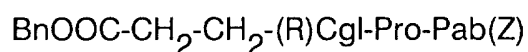
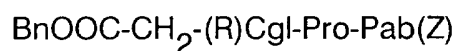
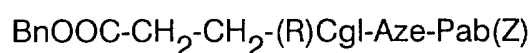
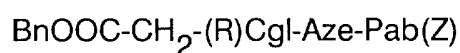
A^2 , B ir n apibrėžta aukščiau pagal formulę Ia;

D ir Z ar $(Z)_2$;

Z yra benziloksikarbonilo grupė.

Tinkami sveikieji skaičiai, grupės ar deriniai ir dar geresni deriniai yra tokie patys kaip ir aukščiau aprašytos formulės Ia atveju, tik R^{11} yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, ar benzilo grupė.

Geresni formulės Va junginiai yra:

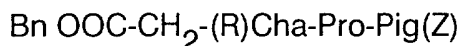
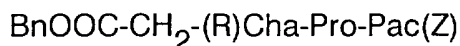
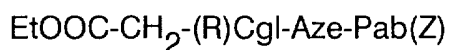


BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Pro-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-NH-CO-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab(Z)
Ph(4-COOH)-SO₂-(R)Cha-Pro-Pab(Z)
Boc-(R)Cha-Pic-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-(R)Cha-Pic-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Pic-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Pic-Pab(Z)
EtOOC-CO-(R)Cha-Pic-Pab(Z)
MeOOC-CH₂-CO-(R)Cha-Pic-Pab(Z)
H₂N-CO-CH₂-(R)Cha-Pic-Pab(Z)
Ac-(R)Cha-Pic-Pab(Z)
Me-SO₂-(R)Cha-Pic-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-(R)Cha-Val-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-(R,S)Val-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Hoc-Aze-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-(R,S)CH(COOBn)-(R)Hoc-Pro-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-(R)Hoc-Pic-Pab(Z)
(BnOOC-CH₂)₂-(R)Hoc-Pic-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Tic-Pro-Pab(Z)
BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pig(Z)₂
BnOOC-CH₂-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)₂

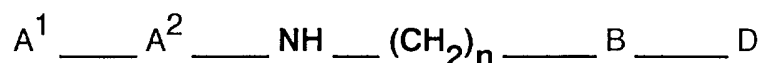
$\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pac(Z)}$
 $\text{BnOOC-(R,S)CH(Me)-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{MeOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{EtOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{}^n\text{BuOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{}^n\text{HexOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{3nOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pac(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pac(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pac(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pig(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$
 $\text{(BnOOC-CH}_2\text{)}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)}$
 $\text{3nOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{(BnOOC-CH}_2\text{)-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$
 $\text{3nOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-(R,S)ltp(Z)}$
 $\text{3nOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig(Z)}$
 $\text{3nOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Rig(Z)}$
 $\text{3nOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Rig(Z)}$
 $\text{3nOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Rig(Z)}$

Dar geresni junginiai yra šie:

$\text{3nOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{3nOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)}$



Toliau, nustatyta, kad junginiai, apibūdinami bendrąja formule Vb, ar fiziologiškai tinkamos jų druskos ir stereoizomerai yra stiprūs kalikreino inhibitoriai, vartojant juos pro burną ar parenteraliai:



Formulė Vb

kur

A^1 esti struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIa, IIb ar IIc, geriau IIa ar IIb;

kur

k yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 ar 4, geriau 0, 1;

q yra sveikasis skaičius 0, 1, 2 ar 3, geriau 1;

R^1 yra $\text{R}^{11}\text{OOC-alkilas}$, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo grupės atžvilgiu, ir alfa-pakaitas yra grupė $\text{R}^{17}\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$, kur p yra 0, 1 ar 2 ir R^{17} yra COOR^{12} , CONHR^{12} , kur R^{11} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir R^{11} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, ar benzilo grupė, arba R^1 yra $\text{Ph(4-COOR}^{12}\text{)-CH}_2\text{-}$, kur R^{12} apibrėžtas aukščiau, arba

R^1 yra $\text{R}^{13}\text{-NH-CO-alkilas}$, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{13} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $\text{-CH}_2\text{COOR}^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $\text{R}^{12}\text{OOC-CH}_2\text{-OOC-alkilas}$, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{14}SO_2^-$, $Ph(4-COOR^{12})-SO_2^-$, $Ph(3-COOR^{12})-SO_2^-$, $Ph(2-COOR^{12})-SO_2^-$, kur R^{12} yra apibrėžta aukščiau, ir R^{14} yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-R^{15}$, kur R^{15} esti alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-OR^{15}$, kur R^{15} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $-CO-(CH_2)_p-COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, ir p yra 0, 1, ar 2, arba

R^2 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $R^{21}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{21} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar benzilo grupė;

R^3 yra alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkilo grupė gali būti prisijungusi arba neprisijungusi vieną ar daugiau fluoro atomų, arba

R^3 yra ciklopentilo, cikloheksilo ar fenilo grupė, kuri gali būti pakeista arba nepakeista alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^3 yra fenilo grupė, pakeista OR^{31} grupe, kur R^{31} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir k yra 0, 1 arba

R^3 yra 1-naftilo ar 2-naftilo grupė ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra cis- ar trans-dekalino grupė ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra 4-piridilas, 3-pirolidilas ar 3-indolilas, kuris gali būti pakeistas arba ne OR^{31} grupe, kur R^{31} apibrėžta aukščiau ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra $Si(Me)_3$ ar $CH(R^{32})_2$, kur R^{32} yra cikloheksilo ar fenilo grupė;

R^4 yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, cikloheksilo ar fenilo grupė, geriau H;

A^2 , B ir n apibrėžta aukščiau pagal formulę Ib;

D yra Z ar $(Z)_2$.

Geresni sveikieji skaičiai, grupės ar deriniai ir dar geresni deriniai yra tokie patys kaip ir aukščiau aprašytos formulės Ib atveju, tik R^{11} yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, ar benzilo grupė.

Geresni formulės Vb junginiai yra:

Boc-(R)Pro-Phe-Pab(Z)

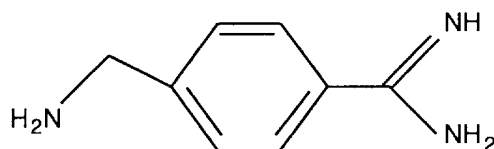
BnOOC-CH₂-(R)Pro-Phe-Pab(Z)

Boc-(R)Phe-Phe-Pab(Z)

MeOOC-CO-(R)Phe-Phe-Pab(Z)

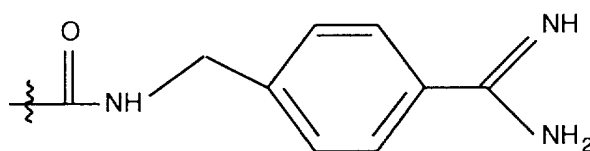
BnOOC-CH₂-(R)Phe-Phe-Pab(Z)

Kitu aspektu išradimas liečia naują panaudojimą junginio, apibūdinamo formule,



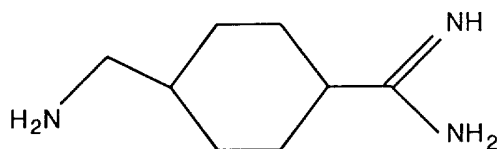
kaip pradinės medžiagos peptidinio serino proteazės inhibitoriaus sintezėje, o ypač peptidinių trombino inhibitorių ar kininogenazių inhibitorių sintezėje. Jis gali būti naudojamas tokia forma ar turėti amidino grupę, apsaugotą prie vieno ar dviejų azoto atomų apsaugine grupe, pvz., benziloksikarbonilu. Amidino darinių apsauga atliekama žinomais srityje metodais, taikomais amidinų junginiams. Šis junginys vadinamas "1-amidino-4-aminometilbenzolu" ar "H-Pab" šiame aprašyme. Tarp kitko, apie junginį buvo skelbta Biochem. Pharm. vol. 23, p. 2247-2256.

Tačiau struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule,



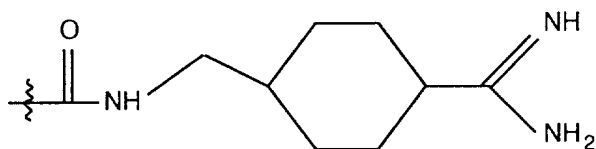
ankščiau nebuvo aprašytas kaip farmaceutiškai veiklaus junginio struktūrinis fragmentas, ypač peptidinio junginio. Fragmentas atlieka serino proteazės inhibitoriaus vaidmenį, ypač trombino ar kininogenazių inhibitoriaus.

Sekančiu aspektu išradimas liečia naują panaudojimą junginio, apibūdinamo formule,



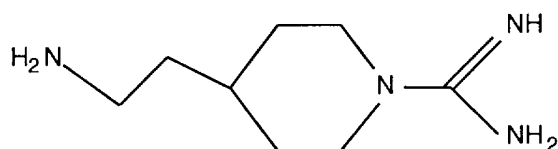
kaip pradinės medžiagos trombino inhibitoriaus sintezėje. Junginio amidino grupė gali būti apsaugota prie vieno ar dviejų azoto atomų apsaugine grupe, pvz., benziloksikarbonilu. Amidino darinių apsauga atliekama žinomais srityje metodais, taikomais amidinų junginiams. Šis junginys vadinamas "1-amidino-4-aminometilcikloheksanu" ar "H-Pac" šiame aprašyme. Junginys buvo aprašytas Vakarų Vokietijos patente DE Nr. 2748295.

Tačiau struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule,



ankstesniuose aprašymuose nebuvo laikomas trombino inhibitoriaus struktūriniu fragmentu.

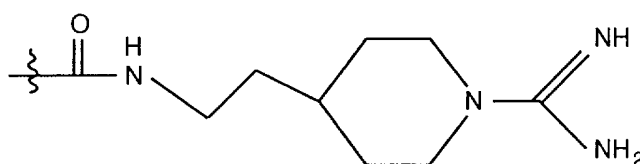
Kitu aspektu išradime kalbama apie naują junginį, apibūdinamą formule,



ir jo panaudojimą kaip pradinės medžiagos serino proteazės inhibitoriaus sintezėje, ypač kaip trombino inhibitoriaus ar

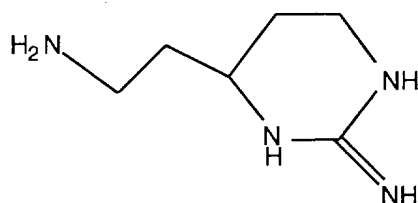
kininogenazės inhibitoriaus. Junginio amidino grupė gali būti apsaugota prie vieno ar dviejų azoto atomų apsaugine grupe, pvz., benziloksikarbonilu. Amidino darinių apsauga atliekama žinomais srityje metodais, taikomais amidinų junginiams. Šis junginys vadinamas "4-aminoetil-1-amidinopiperidinu" ar "H-Rig" šiame aprašyme.

Tačiau struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule,



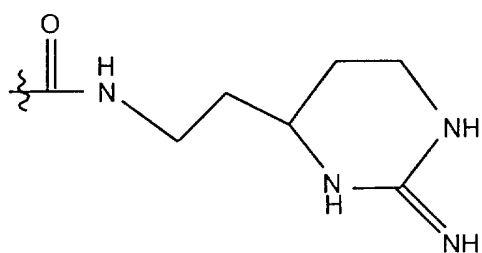
ankščiau nebuvo aprašytas kaip farmaceutiškai veiklaus junginio struktūrinis fragmentas, ypač peptidinio junginio. Fragmentas atlieka serino proteazės inhibitoriaus vaidmenį, ypač trombino ar kininogenazių inhibitoriaus.

Dar vienu aspektu išradime kalbama apie naują junginį, apibūdinamą formule,



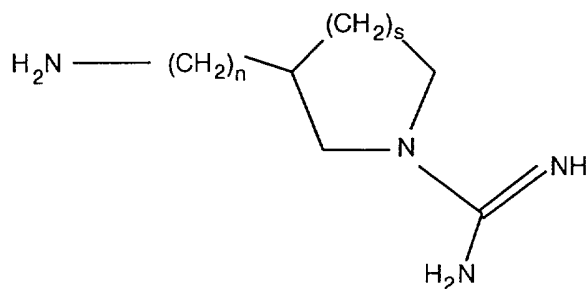
ir jo panaudojimą kaip pradinės medžiagos serino proteazės inhibitoriaus sintezėje, ypatingai trombino inhibitoriaus ar kininogenazės inhibitoriaus. Junginio amidino grupė gali būti apsaugota prie vieno ar dviejų azoto atomų apsaugine grupe, pvz., benziloksikarbonilu. Amidino darinių apsauga atliekama žinomais srityje metodais, taikomais amidinų junginiams. Šis junginys vadinamas "1,3-diazo-2-imino-4-aminoetilcikloheksanu" ar "H-ltp" šiame aprašyme.

Tačiau struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule,



ankščiau nebuvo aprašytas kaip farmaceutiškai veiklaus junginio struktūrinis fragmentas, ypač peptidinio junginio. Fragmentas atlieka serino proteazės inhibitoriaus vaidmenį, ypač trombino ar kininogenazių inhibitoriaus.

Dar išradime kalbama apie naujus junginius, apibūdinamus formule,



kur n yra 1 ar 2,

s yra 0 ar 1,

ir minėtų junginių panaudojimą kaip pradinių medžiagų serino proteazių inhibitorių sintezėje, ypatingai trombino inhibitorių ar kininogenazių inhibitorių. Junginio amidino grupė gali būti apsaugota prie vieno ar dviejų azoto atomų apsaugine grupe, pvz., benziloksikarbonilu. Amidino darinių apsauga atliekama žinomais srityje metodais, taikomais amidinų junginiams. Šie junginiai vadinami taip:

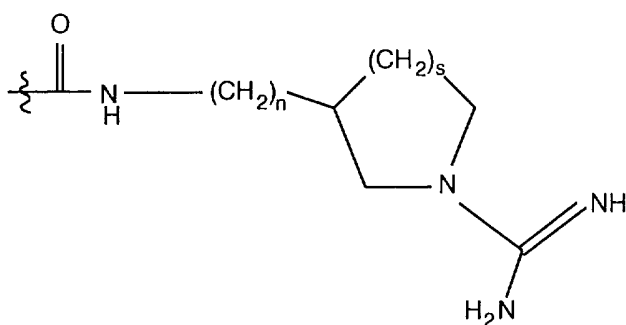
1-amidino-3-aminometilpirolidinas ar "H-Nig", kai n yra 1 ir s yra 1;

1-amidino-3-aminoetilpirolidinas ar "H-Hig", kai n yra 2 ir s yra 1;

3-aminometil-1-amidinoazetidinas ar "H-Mig", kai n yra 1 ir s yra 0;

3-aminoetil-1-amidinoazetidinas ar "H-Dig", kai n yra 2 ir s yra 0;

Tačiau struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule,



ankščiau nebuvo aprašytas kaip farmaceutiškai veiklaus junginio struktūrinis fragmentas, ypač peptidinio junginio. Fragmentas atlieka serino proteazės inhibitoriaus vaidmenį, o ypač trombino ar kininogenazių inhibitoriaus.

Kitas išradimo aspektas yra nauji junginiai, kurių amidino grupė apsaugota prie vieno ar dviejų azoto atomų benziloksikarbonilo grupe. Šiuos junginius sudaro:

4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)benzolas

(H-Pab(Z)),

4-aminometil-1-(N,N'-di(benziloksikarbonil)amidino)benzolas

(H-Pab(Z)₂),

4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)cikloheksanas

(H-Pac(Z)),

4-aminometil-1-(N,N'-di(benziloksikarbonil)amidino)cikloheksanas

(H-Pab(Z)₂),

4-aminoetil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)piperidinas

(H-Rig(Z)),

4-aminoetil-1-N,N'-di(benziloksikarbonil)amidino)piperidinas

(H-Rig(Z)₂),

(3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-aminoetilpirolidinas

(H-Nig(Z)),

(3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-aminometilpirolidinas

(H-Nig(Z)),

(3RS)-1-(N,N'-di(benziloksikarbonil)amidino)-3-aminometil-pirolidinas (H-Nig(Z)₂),

(3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-aminoetilpirolidinas

(H-Hig(Z)),

(3RS)-1-(N,N'-di(benziloksikarbonil)amidino)-3-aminoetil-pirolidinas (H-Hig(Z)₂),

3-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)azetidinas

(H-Mig(Z)),

3-aminometil-1-(N,N'-di(benziloksikarbonil)amidino)azetidinas

(H-Mig(Z)₂),

3-aminoetil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)azetidinas

(H-Dig(Z)),

3-aminoetil-1-(N,N'-di(benziloksikarbonil)amidino)azetidinas

(H-Dig(Z)₂).

Minėti junginiai yra naudojami kaip pradinės medžiagos gaunant į apibrėžtį įtrauktus peptidinius darinius, apibūdinamus formulėmis I, Ia, Ib, V, Va ir Vb.

Panaudojimas medicinoje ir farmacijoje

Išradimas taipgi apima kompozicijas ir būdus, kurių pagalba žmonių bei gyvūnų organizmuose įtakojamos trombino slopinimo sąlygos ir gydomi fiziologiniai sutrikimai, ypač uždegiminės ligos.

Manoma, kad trombiną slopinantys išradimo junginiai, yra ypač naudingi gydant gyvūnų, o taipgi žmogaus, trombozes ir hiperkoaguliaciją kraujyje ir audiniuose, bei profilaktikai. Be to, laikoma, kad jie yra naudingi, kai esama nepageidaujamo trombino pertekliaus nesant hiperkoaguliacijos požymių, pavyzdžiui, Alzheimer'io ligos ir kasos uždegimo atvejais. Didžiausią pritaikymą šie junginiai, gydant ir/ar profilaktikoje, rastų kai yra susirgimai, kaip antai, venų trombozė, plaučių arterijos embolija, arterinė trombozė, tokia kaip esant miokardo infarktui,

ūminė angina, trombozės sukeltas smūgis ir periferinė arterinė trombozė bei sisteminė embolija, kylanti iš prieširdžio, esant arteriniam virpėjimui, arba iš kairiojo skilvelio, esant tarpskilvekinės pertvaros miokardo infarktui. Toliau, šie junginiai pasižymi lauktomis aterosklerozinių susirgimų, tokių kaip vainikinių arterijų ligų, smegenų arterinių ir periferinių arterinių susirgimų profilaktikos savybėmis. Be to, manoma, kad šie junginiai

pasižymi sinergetiniu antitromboziniu poveikiu, sujungus juos su kuriuo nors kraujo krešumą silpninančiu agentu, kaip antai, antitrombocitiniu reagentu acetilsalicilo rūgštimi. Toliau, laukiama, kad šie junginiai bus naudingi taikant juos kartu su trombolitikais trombozinių ligų atveju, ypač miokardo infarkto. Dar, šie junginiai pasižymi lauktomis profilaktinėmis savybėmis, vertingomis atstatant kraujagyslių praeinamumą po trombolizės, atlikus poodinės transluminarinės kraujagyslių chirurgijos operacijas (PTCA) ir koronarų šuntavimo operacijas. Taip pat laikoma, kad šie junginiai apskritai padeda išvengti trombozės pasikartojimo po mikrochirurginių ir kraujagyslių chirurgijos operacijų. Be to, minėti junginiai pasižymi lauktomis intravaskuliarinės koaguliacijos išplitimo, sukulto bakterijų, sudėtingų traumų, intoksikacijos ar kt. mechanizmo, gydymo ir profilaktikos savybėmis. Be to, manoma, kad šių junginių kraujo krešumą slopinantis veikimas esti svarbus, kai kraujas kontaktuoja su organizmui svetimo daikto paviršiais, kaip antai, kraujagyslių transplantantais, kraujagyslių vamzdeliais, kraujagyslių kateteriais, mechaniniais ir biologiniais protezais arba bet kuriais kitais mediciniais įtaisais. Toliau, minėti junginiai pasižymi lauktu krešumą slopinančiu veikimu kraujui kontaktuojant su mediciniais prietaisais, esančiais organizmo išorėje, kaip antai, širdies kraujagyslių operacijos metu naudojant dirbtinės kraujotakos aparatą ar vykdant hemodializę. Be to, krešumą slopinančiais išradimo junginiais galima praplauti kateterius ir medicininius prietaisus, naudojamus ligonių organizmuose in vivo, bei vartoti kaip antikoaguliantus konservuojant kraują, plazmą ir kt. kraujo preparatus in vitro.

Laikoma, kad priešuždegiminiai slopinantys išradimo junginiai yra ypač naudingi gydant gyvūnus, o taipgi žmogų, bei profilaktikai nuo tokių uždegiminių ligų kaip astma, nosies gleivinės uždegimas, kasos uždegimas, dilgėlinė, uždegiminės žarnyno ligos bei artritas. Veiklusis

kininogenazę slopinančių junginių kiekis su ar be fiziologiškai tinkamų nešiklių ar skiediklių gali būti vartojamas atskirai ar drauge su kt. terapiniais reagentais.

Junginiai slopina kalikreinių aktyvumą, įvertinamą dažančiais substratais pagal žinomas procedūras.

Priešuždegiminis minėtų junginių veikimas gali būti tiriamas, pavyzdžiui, pagal alergeno sukulto uždegiminio eksudacinio proceso slopinimą kvėpavimo takų gleivinėje ar žarnyno gleivinėje.

Farmaciniai preparatai

Išradimo junginiai paprastai skiriami vartoti per burną, tiesiąją žarną, odą, nosies ertmę, trachėją, bronchus, parenteraliai arba inhaliacijos būdu, farmacinių preparatų pavidalu, kurių sudėtyje esanti veiklioji sudėtinė dalis yra laisva bazė arba farmaciškai tinkama netoksinė organinės ar neorganinės rūgšties druska, pvz., hidrochloridas, hidrobromidas, sulfatas, hidrosulfatas, nitratas, laktatas, acetatas, citratas, benzoatas, sukcinatas, tartratas, trifluoracetatas ir pan. farmacijai priimtiniu dozavimo pavidalu. Priklausomai nuo susirgimo ir gydomojo ligonio bei vartojimo pobūdžio kompozicijos gali būti skiriamos įvairiomis dozėmis.

Ruošiamos žinomomis metodikomis dozuotės gali būti kietų, pusiau kietų ar skystų preparatų pavidalo. Paprastai veiklioji medžiaga sudaro nuo 0,1 iki 99 % preparato svorio, konkrečiau, vartojant parenteraliai, nuo 0,1 iki 50 % svorio, ir vartojant pro burną, nuo 0,2 iki 75 % svorio. Žmonių terapiniam gydymui tinkamos išradimo junginių dienos dozės yra maždaug 0,001-100 mg/kg kūno svorio, skiriant pro burną, ir 0,001-50 mg/kg kūno svorio, skiriant parenteraliai.

Gavimas

Kitas išradimo tikslas yra junginių gavimo būdas. Junginiai, apibūdinami formulėmis I ir V, gali būti gauti prijungiant apsaugotą N-terminaliniame gale dipeptidą ar aminorūgštį, kai naudojama N-terminalinė aminorūgštis, įprastais metodais prijungiama antra aminorūgštis prie junginio

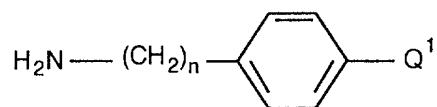


kur n yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 ar 4, X yra B ar B-D, kur B yra apibrėžta formulės I aprašyme, o D yra apibrėžta formulės V aprašyme, tokia forma ar turinti guanidiną ar amidiną, apsaugotą prie vieno ar dviejų azoto atomų apsaugine aminogrupe, kaip antai, benziloksikarbonilu, tretiniu butiloksikarbonilu ar p-toluolsulfonilo grupe, arba X yra į B pernešama grupė, po to atliekant apsauginės grupės(ių) pašalinimą ar N-terminalinio azoto deprotekciją su po to sekančiu N-terminalinio azoto alkiliniu ir, jei reikalinga, atliekant deprotekciją žinomais metodais, ir, jei reikalinga, sudarant fiziologiškai tinkamą druską, o tais atvejais, kai reakcijos produktas yra stereoizomerų mišinys, šie esti pagal poreikį išskiriami chromatografiškai ar perkristalizuojant, ir, jei reikia, išskiriamas atskiras stereoizomeras.

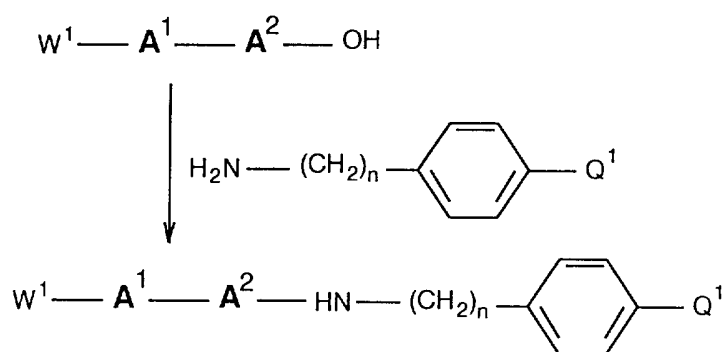
Detaliau, junginius, apibūdinamus formulėmis I ar V, galima gauti bet kuriuo iš žemiau aprašytų metodų.

Metodas Ia

Sujungiama N-terminaliniame gale apsaugotas dipeptidas, kuris pasirinktas iš A^1 ir A^2 , apibūdinamų formulėse I ar V, bei gautas įprastai sujungiant peptidus, su junginiu



atliekant įprastą peptidų sujungimą:

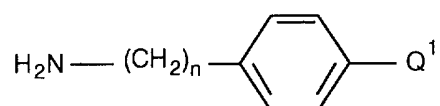


kur n apibrėžtas formulėje I, W^1 yra N-terminalinio amino apsauginė grupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ir benziloksikarbonilas, Q^1 yra $-C(NH)-NH_2$, $-C(NW^2)-NH-W^2$, $-C(NH)-NH-W^2$, $-NH-C(NH)-NH_2$, $-NH-C(NH)-NH-W^2$, $-N(W^2)-C(NH)-NH-W^2$ ar $-NH-C(NW^2)-NH-W^2$, kur W^2 esti apsauginė aminogrupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ar benziloksikarbonilas, arba Q^1 yra $-CN$, $-CO-NH_2$ ar $-CS-NH_2$, ir kur grupė vėliau paverčiama amidino grupe (pvz., kai Q^1 yra $-C(NH)-NH_2$) metodais, žinomais srityje, arba Q^1 yra NH_2 ar $NH-W^2$, kur W^2 apibrėžta aukščiau, ir kur aminogrupė vėliau paverčiama į guanidino grupę (kai Q^1 yra $-NH-C(NH)-NH_2$), nuėmus apsaugą nuo W^2 grupės, kai Q^1 yra $-NH-W^2$ (W^2 šiuo atveju privalo būti ortogonalinė W^1 atžvilgiu), būdais, žinomais srityje.

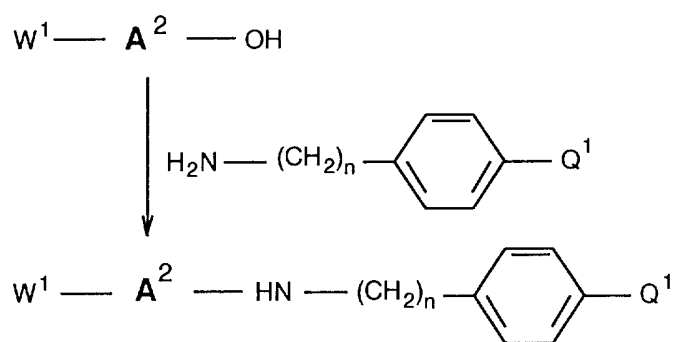
Galutiniai junginiai, priklausomai nuo grupės Q^1 , gali būti gauti vienu iš šių kelių: pašalinant apsauginę grupę(es) (kai Q^1 yra $-C(NH)-NH_2$, $-C(NW^2)-NH-W^2$, $-C(NH)-NH-W^2$, $-NH-C(NH)-NH_2$, $-NH-C(NH)-NH-W^2$, $-N(W^2)-C(NH)-NH-W^2$ ar $-NH-C(NW^2)-NH-W^2$), arba selektyviai pašalinant grupės W^1 apsaugą (pvz., kai Q^1 yra $-C(NW^2)-NH-W^2$, $-C(NH)-NH-W^2$, $-NH-C(NH)-NH-W^2$, $-N(W^2)-C(NH)-NH-W^2$ ar $-NH-C(NW^2)-NH-W^2$ (W^2 šiuo atveju privalo būti ortogonalinė W^1 atžvilgiu), vėliau atliekant žinomais metodais N-terminalinio azoto alkilinimą ir, jei reikia, apsaugos pašalinimą.

Metodas Ib

Sujungiama N-terminaliniame gale apsaugota aminorūgštis, kuri pasirinkta iš A^2 , apibūdinamos formulėse I ar V, bei gauta įprastai sujungiant peptidus, su junginiu, apibūdinamu formule,



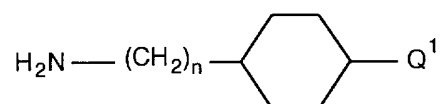
atliekant įprastą peptidų sujungimą:



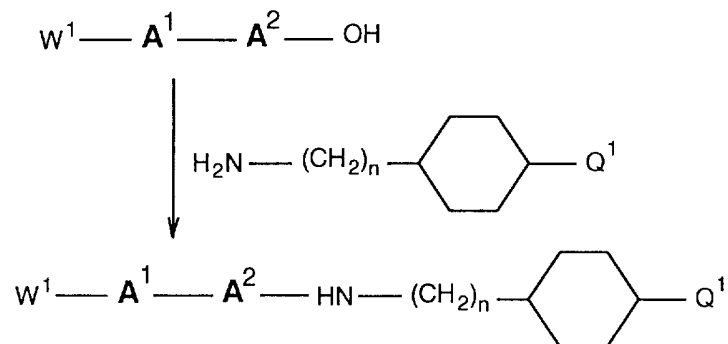
kur n , W^1 , ir Q^1 apibrėžta aukščiau, vėliau atliekant grupės W^1 deprotekciją ir sujungiant su N-terminaline apsaugotos formos aminorūgštimi, gaunant apsaugotą peptidą, aprašytą skirsnyje "Metodas Ia". Tuomet galutinių peptidų sintezė tęsiama pagal metodą Ia.

Metodas IIa

Sujungiama N-terminaliniame gale apsaugotas dipeptidas, kuris pasirinktas iš A^1 ir A^2 , apibūdinamų formulėse I ar V, bei gautas įprastai sujungiant peptidus, su junginiu



atliekant įprastą peptidų sujungimą:

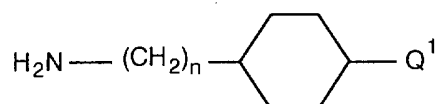


kur n apibrėžta formulėje I, W^1 yra N-terminalinė apsauginė aminogrupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ir benziloksikarbonilas, Q^1 yra -C(NH)-NH₂, -C(NW²)-NH-W², -C(NH)-NH-W², -NH-C(NH)-NH₂, -NH-C(NH)-NH-W², -N(W²)-C(NH)-NH-W² ar -NH-C(NW²)-NH-W², kur W² esti apsauginė aminogrupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ir benziloksikarbonilas, arba Q^1 yra -CN, -CO-NH₂ ar -CS-NH₂, ir kur grupė vėliau paverčiama amidino grupe (pvz., kai Q^1 yra -C(NH)-NH₂) metodais, žinomais srityje, arba Q^1 yra NH₂ ar NH-W², kur W² apibrėžta aukščiau, ir kur aminogrupė vėliau paverčiama į guanidino grupę (kai Q^1 yra -NH-C(NH)-NH₂), nuėmus apsaugą nuo W² grupės, kai Q^1 yra -NH-W² (W² šiuo atveju privalo būti ortogonalinė W¹ atžvilgiu), būdais, žinomais srityje.

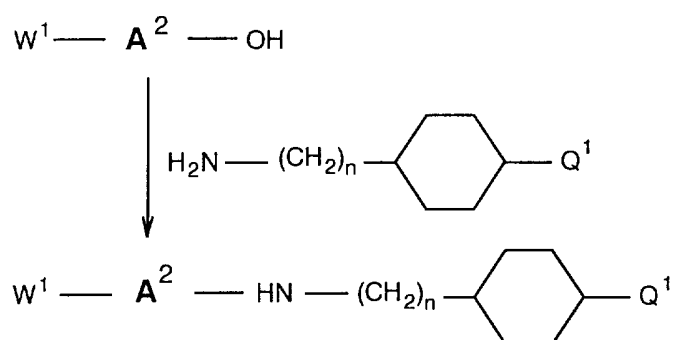
Galutiniai junginiai, priklausomai nuo grupės Q^1 , gali būti gauti vienu iš šių kelių: pašalinant apsauginę grupę(es) (kai Q^1 yra -C(NH)-NH₂, -C(NW²)-NH-W², -C(NH)-NH-W², -NH-C(NH)-NH₂, -NH-C(NH)-NH-W², -N(W²)-C(NH)-NH-W² ar -NH-C(NW²)-NH-W²), arba selektyviai pašalinant grupės W¹ apsaugą (pvz., kai Q^1 yra -C(NW²)-NH-W², -C(NH)-NH-W², -NH-C(NH)-NH-W², -N(W²)-C(NH)-NH-W² ar -NH-C(NW²)-NH-W² (W² šiuo atveju privalo būti ortogonalinė W¹ atžvilgiu), vėliau atliekant žinomais metodais N-terminalinio azoto alkilinimą ir, jei reikia, apsaugos pašalinimą įprastais srityje metodais.

Metodas IIb

Sujungiama N-terminaliniame gale apsaugota aminorūgštis, kuri pasirinkta iš A^2 , apibūdinamos formulėse I ar V, bei gauta įprastais peptidų sujungimo metodais, su junginiu, apibūdinamu formule,



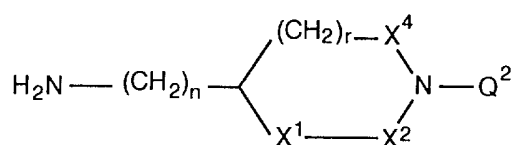
atliekant įprastą peptidų sujungimą:



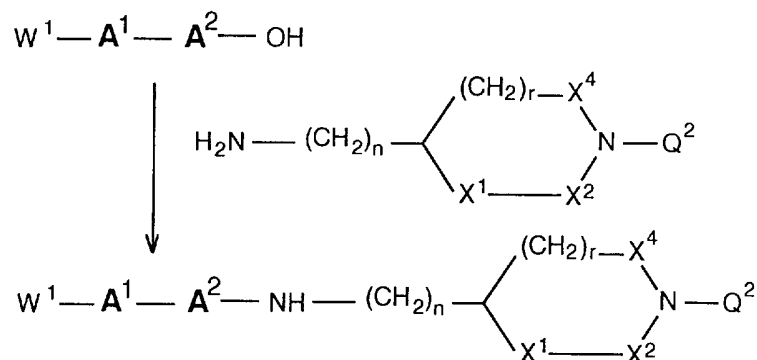
kur n , W^1 ir Q^1 apibrėžta aukščiau, atliekant vėliau grupės W^1 deprotekciją ir sujungiant su N-terminaline apsaugotos formos aminorūgštimi, gaunant apsaugotą peptidą, aprašytą skirsnyje "Metodas IIa". Tuomet galutinių peptidų sintezė tęsiama pagal metodą II a.

Metodas IIIa

Sujungiama N-terminaliniame gale apsaugotas dipeptidas, kuris pasirinktas iš A^1 ir A^2 , apibūdinamų formulėse I ar V, bei gautas įprastai sujungiant peptidus, su junginiu



atliekant įprastą peptidų sujungimą:



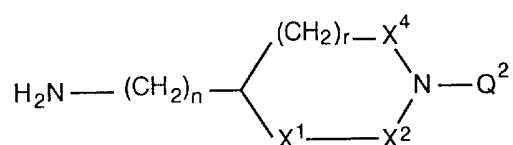
kur n apibrėžtas formule I ir r yra 0, 1, kai X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 ar r yra 0, kai X^2 ir X^4 yra CH_2 ir X^1 nėra, W^1 yra N-terminalinė apsauginė aminogrupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ir benziloksikarbonilas, Q^2 yra $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NW}^2)-\text{NH}-\text{W}^2$, ar $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-\text{W}^2$, kur W^2 esti apsauginė aminogrupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ir benziloksikarbonilas, arba Q^2 yra lygi W_2 , kai amino grupė po W_2 grupės apsaugos pašalinimo (W_2 šiuo atveju privalo būti ortogonalinė W_1 atžvilgiu) yra vėliau paverčiama į guanidino grupę, naudojant neapsaugotą, N-apsaugotą ar N-N' dvigubai apsaugotą guanidininimo reagentą būdais, žinomais srityje (kai Q^2 lygi $\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NW}^2)-\text{NH}-\text{W}^2$ ar $-\text{C}(\text{NH}-\text{NH}-\text{W}^2)$).

Galutiniai junginiai, priklausomai nuo grupės Q^2 , gali būti gauti vienu iš šių kelių: pašalinant apsauginę grupę(es) (kai Q^2 yra $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NW}^2)-\text{NH}-\text{W}^2$ ar $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-\text{W}^2$), arba selektyviai pašalinant grupės W^1 apsaugą (pvz., kai Q^2 yra $-\text{C}(\text{NW}^2)-\text{NH}-\text{W}^2$, $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-\text{W}^2$, W^2 šiuo atveju privalo būti ortogonalinė W^1 atžvilgiu), vėliau atliekant

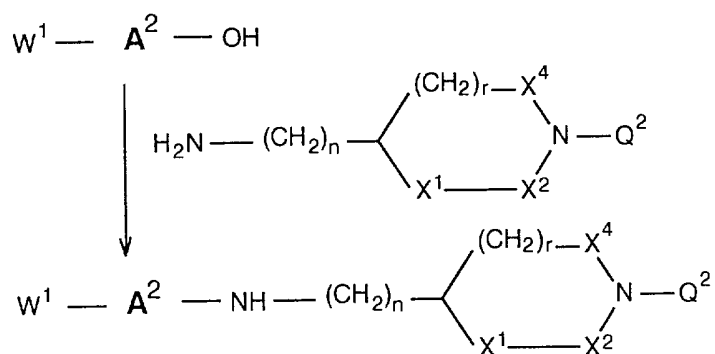
žinomais metodais N-terminalinio azoto alkilinimą ir, jei reikia, apsaugos pašalinimą įprastais metodais.

Metodas IIIb

Sujungiama N-terminaliniame gale apsaugota aminorūgštis, kuri pasirinkta iš A^2 , apibūdinamos formulėse I ar V, bei gauta įprastais peptidų sujungimo metodais, su junginiu, apibūdinamu formule



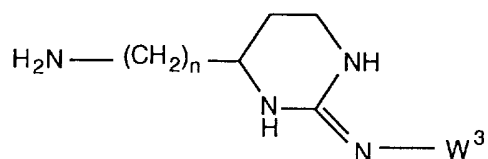
atliekant įprastą peptidų sujungimą:



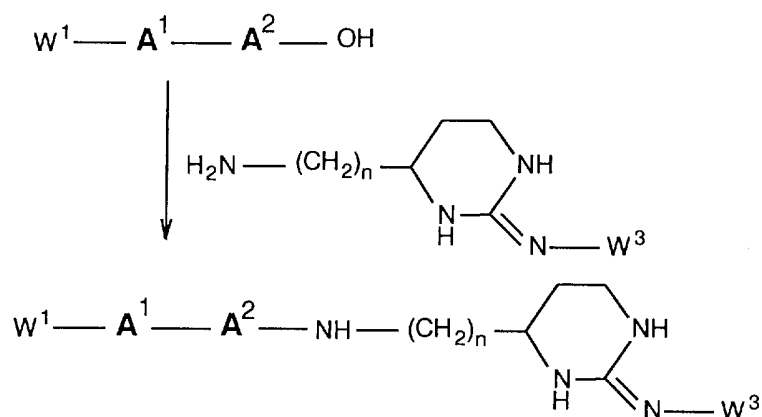
kur n , r , X^1 , X^2 ir X^4 , W^1 ir Q^2 apibrėžta aukščiau, atliekant vėliau grupės W^1 deprotekciją ir sujungiant su N-terminaline apsaugotos formos aminorūgštimi, gaunant apsaugotą peptidą, aprašytą skirsnyje "Metodas IIIa". Tuomet galutinių peptidų sintezė tęsiama pagal metodą IIIa.

Metodas IVa

Sujungiama N-terminaliniame gale apsaugotas dipeptidas, kuris pasirinktas iš A^1 ir A^2 , apibūdinamų formulėse I ar V, bei gautas įprastai sujungiant peptidus, su junginiu



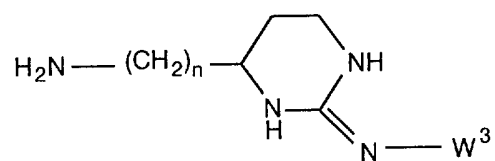
atliekant įprastą peptidų sujungimą pagal formulę,



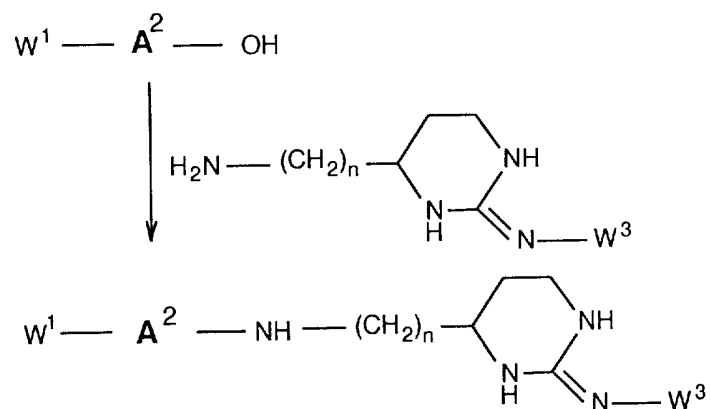
kur n apibrėžtas formule I, W^1 yra N-terminalinė apsauginė aminogrupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ir benziloksikarbonilas, ir W^3 yra H ar apsauginė aminogrupė, kaip antai, arilsulfonilas, benziloksikarbonilas ar tretinis butiloksikarbonilas. Galutiniai junginiai gaunami vienu iš šių kelių: pašalinant apsauginę grupę(es), ar selektyviai pašalinant grupės W^1 apsaugą (W^1 privalo būti ortogonalinė W^3 atžvilgiu), vėliau atliekant N-terminalinio azoto alkilinimą ir, jei reikia, apsaugos pašalinimą.

Metodas IVb

Sujungiama N-terminaliniame gale apsaugota aminorūgštis, kuri pasirinkta iš A^2 , apibūdinamos formulėse I ar V, bei gauta įprastai sujungiant peptidus, su junginiu, apibūdinamu formule,



atliekant įprastą peptidų sujungimą:



kur n , W^1 ir W^3 apibrėžta aukščiau, atliekant vėliau grupės W^1 deprotekciją (W^1 privalo būti ortogonalinė W^3) ir sujungiant su N-terminaline apsaugotos formos aminorūgštimi, taip gaunant apsaugotą peptidą, aprašytą skirsnyje "Metodas IVa". Tuomet galutinių peptidų sintezė tęsiama pagal metodą IVa.

DETALUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Žemiau pateiktas aprašymas nušviečia išradimo aspektus.

EKSPERIMENTINĖ DALIS

Bendrosios eksperimentinės procedūros

Masių spektrai buvo registruojami tripletiniu kvadropoliniu masių spektrometru "Finnigan MAT TSQ 700", turinčiu elektroninį suderinimo įrenginį.

^1H BMR ir ^{13}C BMR spektrų matavimai buvo atlikti "BRUKER AC-P 300" ir "BRUKER AM 500" spektrometrais. Pirmojo darbinis dažnis lygus 500,14 MHz, naudojant ^1H , ir 125,76 MHz, naudojant ^{13}C , o antrojo - 300,13 MHz ir 75,46 MHz, atitinkamai, naudojant ^1H ir ^{13}C .

Maždaug 10-15 mg sveriantys pavyzdžiai ištirpinti kuriame nors iš šių tirpiklių (0,6 ml); CDCl_3 (tinkamas izotopinei analizei, daugiau už 99,8 %), CD_3OD (tinkamas izotopinei analizei, daugiau už 99,95 %), D_2O (tinkamas izotopinei analizei, daugiau už 99,98 %) ar DMSO-d_6 (tinkamas izotopinei analizei, daugiau už 99,8 %). Visi tirpikliai gauti iš Dr. Glaser AG, Basel.

^1H ir ^{13}C cheminio poslinkio reikšmės, esant CDCl_3 ir CD_3OD , yra lyginamos su išorinio standarto, tetrametilsilano, cheminio poslinkio vertėmis. ^1H cheminio poslinkio vertės, esant D_2O , yra lyginamos su 3-(trimetilsilil)- d_4 -propiono rūgšties natrio druska, o ^{13}C cheminio poslinkio vertės, esant D_2O , yra lyginamos su 1,4-dioksano (67,3 m.d.) cheminių poslinkių vertėmis, abiem atvejais laikant juos išoriniais standartais. Kalibravimo metu naudojamas išorinis standartas kai kuriais atvejais gali, lyginant su vidiniu standartu, sumažinti cheminių poslinkių skirtumus, bet apskritai, cheminis poslinkis ^1H atveju yra mažesnis, nei 0,02 m.d., o ^{13}C - mažesnis, nei 0,1 md.

Peptidinių sekų, turinčių prolino ar "prolino tipo" liekanų, ^1H BMR spektruose dažnai stebimi du rezonansinių kreivių tipai. Tas yra todėl, kad posūkio aplink amidinę jungtį, kurioje prolinas sudaro N-dalį, atžvilgiu esti du skirtingą konformaciją turintys junginiai. Šie junginiai, arba konformerai, yra vadinami **cis** ir **trans**. Dėl sekų (R)Cha-Aze-, (R)Cha-Pro- ir (R)Cha-Pic-, esančių išradimo junginiuose, susidaro tokia cis-trans pusiausvyra, kuomet nusveria vienas kuris nors konformerų tipas (daugiau, nei 90 %). Šiuo atveju nurodomi tik nusveriančiojo rotamero ^1H cheminiai poslinkiai. Mažesnę dalį sudarantis rotameras BMR spektrų aprašymuose nurodomas tik tada, kai jo atsakas yra aiškiai išskiriamas rezonansinėse kreivėse. Toks pat kriterijus taikomas ir NH-atsako atveju, esant CDCl_3 , t.y. BMR spektrų aprašymuose nurodomas tik tuomet, kai aiškiai išskiriamas rezonansinėse kreivėse. Tai reiškia, kad nurodytas kai kurių tarpinių junginių protonų skaičius esti mažesnis už tą, kurio galima būtų laukti, remiantis chemine formule.

Plonasluoksnė chromatografija buvo atliekama ant pramoniniu būdu gaminamo stiklo, padengto Merck silikageliu 60F₂₅₄, ar aliuminio pokštelių. Vizualizuojama derinant ultravioletinį apšvietimą ir vėliau atliekamą apipurškimą tirpalu, gautu sumaišius 372 ml EtOH (95 %), 13,8 ml koncentruotos H_2SO_4 , 4,2 ml koncentruotos acto rūgšties ir 10,2 ml p-metoksibenzaldehido ar fosfomolibdeno rūgšties reagento (5-10 % s.v., ištirpintų EtOH (95 %)) bei pakaitinus.

Greitoji (flash) chromatografija buvo atliekama naudojant kolonėlę su Merck silikageliu 60 (40-63 mm, 230-400 mišinys) ir esant padidintam oro slėgimui.

Priešingos fazės didelės skiriamosios gebos skystinė chromatografija (Pavyzdžių aprašymuose sutrumpintai žymima RPLC) buvo atliekama Waters M-590 prietaisu su trimis priešingos fazės Kromsil 100, C8 kolonėlėmis (Eka-Nobel), turinčias skirtingus išmatavimus ir skirtas analitiniais (4,6 mm x 250 mm), pusiau preparatyviniams (1" x 250 mm) ir preparatyviniams (2" x 500 mm) chromatografiniams tyrimams, matuojant optinį tankį ties 226 nm.

Liofilizacija buvo atliekama Leybold-Heraeus, Lyovac GT 2 modelio aparatu.

Pradinių medžiagų gavimas**Boc-(R)Pgl-OH**

Gaunama iš H-(R)Pgl-OH, taip pat kaip ir Boc-(R)Cha-OH gavimo atveju (žr. toliau).

Boc-(R)Cha-OH

I 21,55 g (125,8 mmol) H-(R)Cha-OH, ištirpinto 130 ml 1 M NaOH ir 65 ml THF, tirpalą pridedama 30 g (137,5 mmol) $(\text{Boc})_2\text{O}$ ir mišinys 4,5 val. maišomas kambario temperatūroje. Išgarinus THF pridedama 150 ml vandens. Šarminė vandeninė fazė praplaunama du kartus EtOAc, tuomet parūgštinama 2 M KHSO_4 ir ekstrahuojama 3x150 ml EtOAc (t.y. tris kartus naudojant 150 ml EtOAc tirpalo). Sujungta organinė fazė praplaunama vandeniu, sūrymu ir išdžiovinama (Na_2SO_4). Išgarinus tirpiklį, gaunama 30,9 g (90,5 %) baltos spalvos kieto pavidalo išradimo junginio.

Boc-(R)Hop-OH

Gaunama iš H-(R)Hop-OH tuo pačiu būdu, kaip aprašyta Boc-(R)Cha-OH gavimo atveju.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (s, 9H), 2,00 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,75 (plt, 2H), 4,36 (pls, 1H), 5,05 (pls, 1H), 7,15-7,33 (m, 5H).

4-(tret-butiloksikarbonilaminometil)piridinas

I 10,81 g (100 mmol) 4-aminometilpiridino, ištirpinto 100 ml THF, pridedama 24 g (110 mmol) Boc_2O , tirpinto 70-yje ml THF 20 min. ir 10°C temperatūroje. Tirpalas 4 val. maišomas, jo temperatūrai pasiekiant kambario temperatūrą (reakcijos metu susidariusios netirpios skystojo molio pavidalo nuosėdos parausvėja). Tirpiklis pašalinamas, nuosėdos ištirpinamos EtOAc ir filtruojamos per silikagelį. Išgarinus tirpiklį,

gaunamas rausvas aliejaus pavidalo junginys, kuris paliktas kristalizuojasi. Gautas žaliavinis produktas naudojamas neatlikus tolimesnio valymo.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (s, 9H), 4,32 (d, 2H), 5,05 (pls, 1H (NH)), 7,2 (d, 2H), 8,55 (d, 2H).

4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)benzenas (H-Pab (Z))

(i) 4-cianobenzilazidas

20,23 g (0,31 mol) natrio azido, ištirpinto 50 ml vandens, tirpalo pridedama į 49,15 g (251 mmol) 4-cianobenzilbromido, ištirpinto 200 ml DMF, tirpalą aplinkos temperatūroje. Po egzoterminės reakcijos pabaigos praėjus 1,5 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas 200 ml tolueno (dėmesio: kad būtų išvengta galinčių sprogti azido junginių atsiskyrimo, patartina tolueną pridėti į reakcijos mišinį ankščiau, negu vandenį) ir 500 ml vandens. Vandeninė fazė ekstrahuojama papildomai pridėjus 2x50 ml tolueno. Susidarę organiniai ekstraktai praplaunami 2x50 ml vandens ir sūrymo, ir galiausiai džiovinami (MgSO_4) bei filtruojami. Taip gautas tirpalas naudojamas sekančiame etape.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ 4,4 (s, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,7 (d, 2H).

(ii) 4-amidinobenzilazidas

Vandenilio chlorido dujos yra pučiamos per 250 ml absoliutaus etanolio ir tirpalo (maždaug 200 ml), gauto etape (i), mišinį iki prisotinimo, esant aukštesnei negu -5°C temperatūrai. Palaikius 24 val. 8°C temperatūroje ir išgarinus didžiąją dalį tirpiklio bei susidarius nuosėdoms, kai buvo pridėtas eterio anhidridas, gaunami balti kristalai, kurie atskiriami filtruojant ir ištirpinant 1,8 l amoniako alkoholyje. Po 48 val. pašalinus didžiąją tirpiklio dalį ir pridėjus 200 ml 3,75 M NaOH tirpalo, gaunamos bespalvės 4-amidinobenzilazido kristalų nuosėdos. Kristalai atskiriami filtruojant. Tuo būdu gaunama 22,5 g (iš viso 51%) 4-amidinobenzilazido.

Etilimidatobenzilazido hidrochloridas:

^1H -BMR (500 MHz, CD_3OD); δ 1,6 (t, 3H), 4.5 (s, 2H), 4,65 (q, 2H), 4,8 (pls, 2H), 7,6 (d, 2H), 8.1 (d, 2H)

4-amidinobenzilazidas:

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3); δ 4,3 (s, 2H), 5,7 (pls, 3H), 7,3 (d, 2H), 7,6 (d, 2H).

^{13}C -BMR (125 MHz, CDCl_3): amidino anglis: δ 165,5.

(iii) 4-(benziloksikarbonilamidino)benzilazidas

Etape (ii) gauti kristalai ištirpinami 500 ml metileno chlorido ir gautas tirpalas išdžiovinamas (K_2CO_3), filtruojamas ir pridedama 27 ml (194 mmol) trietilamino. 25 ml benzilchlorformiato lėtai pridedama į maišomą tirpalą, šaldant reakcijos mišinį ledo vonioje. Po 30 min. pridedamas papildomas 2 ml benzilchlorformiato kiekis ir maišoma dar 30 min. Vėliau pridedama vandens ir nustatomas vandens fazės pH 7, naudojant 2M HCl. Organinė fazė išdžiovinama (MgSO_4) ir tirpiklis išgarinamas vakuume. Galiausiai atskiriami bespalviai 4-(benziloksikarbonilamidino)benzilazido kristalai iš eterio/metileno chlorido/heksano.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3); δ 4,4 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,3-7,0 (pls, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H), 7,5 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 9,3-9,6 (pls, 1H).

^{13}C -BMR (125 MHz, CDCl_3): amidino anglis: δ 167,5.

(iv) 4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)benzenas (H-Pab(Z))

26,3 g (100 mmol) trifenilfosfino pridedama kambario temperatūroje į gautą (iii) etape 4-(benziloksikarbonilamidino)-benzilazidą, ištirpintą 160 ml THF. Po 16 val. pridedamas papildomas 6,6 g (25 mmol) trifenilfosfino kiekis ir, prieš pašalinant tirpiklį vakuume, tirpalas laikomas 4 val. Nuosėdos ištirpinamos metileno chloride ir ekstrahuojamos 2M HCl. Vandeninga fazė praplaunama metileno chloridu ir eteriu, po to

pašarminama 3,75 M natrio hidroksido tirpalu. Po ekstrakcijos metileno chloridu, džiovinimo (K_2CO_3) ir tirpiklio pašalinimo vakuume, gaunama 20 g (bendra išeiga, skaičiuojant nuo ciano-benzilbromido, yra 28%) geltono aliejaus, kuris laikui bėgant kietėja.

1H -BMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ 1,2-2,2 (pls, 2H), 3,8 (s, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,2-7,35 (m, 5H), 7,4 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 9,1-9,6 (pls, 1H).

^{13}C -BMR (125 MHz, $CDCl_3$): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,6 ir 168,17.

H-Pig(Z)₂

(i) 4-(tret-butiloksikarbonilaminometil)piperidinas

Į 17,7 g 4-tret-butiloksikarbonilaminometilpiridino, ištirpinto 125 ml MeOH, pridedama 2 g 5%-ų Rh/ Al_2O_3 ir mišinys hidrinamas 0,34 MPa slėgyje per naktį. Apie hidrinimo eigą sprendžiama iš 1H -BMR spektro. Jam nepasibaigus, katalizatorius filtruojamas, tirpiklis pašalinamas vakuume ir nuosėdos ištirpinamos 100 ml acto rūgšties, pridedama 2 g 5%-ų Rh/ Al_2O_3 ir mišinys hidrinamas 0,34 MPa slėgyje 4 dienas. Katalizatorius nufiltruojamas ir didžioji dalis acto rūgšties pašalinama vakuume. Į nuosėdas pridėjus 50 ml vandens, mišinys šarminamas naudojant 5M NaOH, vandens fazė ekstrahuojama 1x200 + 1x100 ml CH_2Cl_2 . Sujungti organiniai sluoksniai praplaunami 25 ml vandens ir išdžiovinami ($MgSO_4$). Išgarinus tirpiklį, gaunama 17,2 g rausvo aliejaus, kuris ištirpinamas 50 ml dietilo eterio. Pridėjus 200 ml pentano, iškrenta nuosėdos, kurias nufiltravus, gaunama 7,7 g rudų miltelių. Išgarinus motininį tirpalą, gaunama 7 g balto aliejaus. Rudi milteliai ištirpinami 100 ml EtOAc ir organinė fazė praplaunama 1x50 ml + 1x25 ml 1 M $KHSO_4$. Sujungta rūgštinė fazė šarminama 2 M NaOH ir ekstrahuojama 1x200 + 1x75 ml EtOAc. Išdžiovinus ir išgarinus susidariusią organinę fazę, gaunama 5,2 g baltų miltelių pavidalo išradimo junginio.

Tokiu pat būdu paveikus baltus miltelius, gautus iš aukščiau minėto motininio tirpalo, susidaro papildomi 3,4 g produkto. Bendra išeiga 40 %.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3 , dviejų rotamerų mišinys, 3:1):

gausesnis rotameras: δ 1,11 (dq, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,49-1,60 (m, 1H), 1,63-1,70 (m, 2H), 2,58 (dt, 2H), 2,93-3,03 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 4,75 (pls, 1H (NH)).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami, esant δ 1,21 (dq) ir 1,91 (dt).

(ii) Boc-Pig(Z)₂

3,34 g (9,33 mmol) N,N'-(dibenziloksikarbonil)metilizo-tiokarbamido pridedama į 2 g (9,33 mmol) 4-(tret-butiloksi-karbonilaminometil)piperidino, ištirpinto 60 ml CH_3CN , tirpalą ir mišinys

maišomas 22 val. 60°C temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos EtOAc. Organinė fazė praplaunama 2x20 ml 1 M KHSO_4 tirpalu, 1x20 ml vandens, 1x20 ml sūrymo ir išdžiovinama (MgSO_4).

Išgarinus tirpiklį ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant petrolio eterio/EtOAc (1/1) eliuentą, gaunama 2,43 g (50%) reikiamo produkto.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): Dėl tarpmolekulinės sąveikos kai kurių registruojamų signalų maksimumai, ypač piperidino žiedo, yra selektyviai praplatėję. Tas itin pasakytina apie CH_2 grupę prie 2-o ir 6-o anglies atomo piperidino žiede, kai gaunamas platus maksimumas, esantis nuo 3,7 iki 4,5 m.d.

δ 1,19-1,31 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,63-1,80 (m, 3H), 2,66-3,05 (m, 4H), 3,7-4,5 (pls, 2H), 4,65 (pls, 1H(NH)), 5,13 (s, 4H), 7,2-7,4 (m, 10H), 10,5 (pls, 1H(NH)).

(iii) H-Pig(Z)₂

163 mg (0,31 mmol) Boc-Pig(Z)₂, ištirpinto 5 ml EtOAc, tirpalo, kuris prisotinamas HCl dujomis, maišoma aplinkos temperatūroje 3 val. 20 min. Tirpiklis išgarinamas, nuosėdos ištirpinamos 30 ml CH_2Cl_2 .

Organinė fazė praplaunama 5 ml 2 M NaOH, 1x5 ml vandens, 1x5 ml

sūrymo ir išdžiovinama (MgSO_4). Išgarinus tirpiklį, gaunama 100 mg (76%) išradimo junginio.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): Dėl tarpmolekulinės sąveikos kai kurių registruojamų signalų maksimumai, ypač piperidino žiedo, yra selektyviai praplatėję. Tas itin pasakytina apie CH_2 grupę prie 2-o ir 6-o anglies atomo piperidino žiede, kai gaunamas platus maksimumas, esantis nuo 3,7 iki 4,5 m.d.

δ 1,18-1,37 (m, 2H), 1,46-1,63 (m, 1H), 1,68-1,83 (m, 2H), 2,57 (d, 2H), 2,86-3,03 (m, 2H), 3,7-4,5 (pls, 2H), 5,13 (s, 4H), 7,2-7,4 (m, 10H).

**4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)cikloheksanas
(H-Pac(Z) x 2HCl).**

(i) N-[N-4-(benziloksikarbonil)amidinobenzil]tret-butyl-karbamatas

1,466 g (6,7 mmol) $(\text{Boc})_2\text{O}$ pridedama į maišomą tirpstančio ledo temperatūros 1,81 g (6,4 mmol) 4-(benziloksikarbonil)amidinobenzilamino ir 1 ml (7,1 mmol) trietilamino, ištirpinto 25 ml metileno chlorido, tirpalą. Po 20 min. pridedama metileno chlorido ir mišinys praplaunamas 5% acto rūgšties ir 10% natrio karbonato tirpalu. Išdžiovinus (magnio sulfatu) ir pašalinus tirpiklį vakuume, gaunamos nuosėdos, kurias galima kristalizuoti iš metileno chlorido/heksano. Išėiga sudaro 1,66 g (68%).

(ii) N-[N-4-amidinobenzil]tret-butylkarbamatas

1,60 g (4,2 mmol) N-[4-(benziloksikarbonil)amidino-benzil-tret-butylkarbamato, 5 ml acto rūgšties ir 160 mg 10% paladžio su medžio anglimi, ištirpinto 50 ml etanolio, mišinys maišomas vandenilio atmosferoje 2 val. Pašalinus katalizatorių filtruojant per celitą ir išgarinus tirpiklį vakuume, gaunamas išradimo junginio acetatas.

(iii) N-[4-amidinocikloheksilmetil]tret-butylkarbamatas

17 mmol N-[4-amidinobenzil]tret-butylkarbamato hidrinama 100 ml metanolio, esant 863 mg 5%-ų rodžiui ant aliuminio 3,4 MPa slėgyje 20 val. Katalizatorius pašalinamas filtruojant, tirpiklis išgarinamas vakuume. Nuosėdos ištirpinamos vandenyje ir tirpalas šarminamas natrio hidroksidu. Po ekstrakcijos metileno chloridu, išdžiovinus susidariusias organines fazes (kalio karbonatu) ir pašalinus tirpiklį vakuume, gaunama 3.8 g (87%) išradimo junginio.

(iv) N-[N-4-(benziloksikarbonil)amidinocikloheksilmetil]tret-butylkarbamatas

0°C temperatūroje 1,25 ml (8,8 mmol) benzilchlorformato pridedama į maišomą 2,04 g (8 mmol) N-[4-amidinocikloheksil]tret-butylkarbamato, 1,23 ml (8,8 mmol) trietilamino ir 197 mg DMAP, ištirpinto 40 ml metileno chlorido, tirpalą. Po 10 min. reakcijos mišinys praskiedžiamas metileno chloridu ir ekstrahuojamas vandeniu, praskiesta acto rūgštimi ir natrio hidrokarbonato tirpalu. Organinė fazė gryninama silikagelio kolonėlėje plaunant metileno chloridu, turinčio didėjantį kiekį etilo acetato, eliuentu. Taip gaunama 2,49 g (80%) išradimo junginio.

(v) 4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)cikloheksanas (H-Pac(Z) x 2HCl).

Vandenilio chlorido dujos praleidžiamos per 2 g (5,1 mmol) N-[4-(benziloksikarbonil)amidinocikloheksilmetil]tret-butylkarbamato, ištirpinto 40 ml etilo acetato, tirpalą. Po 10 min. pridedama metanolio ir, pašalinus dalį tirpiklio vakuume, kristalizuojamas išradimo junginio dihidrochloridas.

**4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)piperidinas
(H-Pig(Z) x HCl)**

(i) 4-(N-tret-butiloksikarbonilaminometil)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)piperidinas (Boc-Pig(Z))

7,8 g (36,4 mmol) 4-(N-tret-butiloksikarbonilaminometil)piperidino ir 8,98 g (40 mmol) N-benziloksikarbonil-S-metilzotiokarbamido sumaišoma 25 ml etanolio. Mišinys 6 val. šildomas 60-70°C temperatūroje ir dviem dienom paliekamas kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos CH₂Cl₂. Organinis sluoksnis praplaunamas du kartus 0,3 M KHSO₄ ir vieną kartą sūrymu. Susidaręs organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄), filtruojamas ir garinamas. Nevalytas produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant eliuento CH₂Cl₂/MeOH laiptinį gradientą (100/0, 97/3, 95/5, 90/10). Taip gaunama 5,22 g (37%) išradimo junginio.

(ii) H-Pig(Z) x HCl (4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)piperidinas

5,22 g (13,5 mmol) Boc-Pig(Z) ištirpinama 100 mL etilo acetato, prisotinto HCl dujų. Mišinys paliekamas vienai valandai, tuomet garinamas. Nuosėdos ištirpinamos vandenyje ir praplaunamos dietilo eterio ir etilo acetato mišiniu. Pašalinus vandens sluoksnį liofilizuojant, gaunama 4,0 g (91%) išradimo junginio.

¹H-BMR (D₂O, 300 MHz): δ 1,40-1,60 (m, 2H), 2,05 (pld, 2H), 2,19 (m, 1H), 3,07 (d, 2H), 3,34 (plt, 2H), 4,08 (pld, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,5-7,63 (m, 5H)

MS m/z 291 (M⁺ + 1)

4-aminoetil-1-benziloksikarbonilamidinopiperidinas (H-Rig(Z))**(i) 1-benziloksikarbonilamidino-4-hidroksietilpiperidinas**

6,2 g (0,028 mol) 4-hidroksietilpiperidino ir 3,6 g (0,028 mol) N-benziloksikarbonil-S-metilzotiokarbamido mišinio, ištirpinto 50 ml acetonitrilo, laikoma per naktį su grįžtamuoju šaldytuvu. Išgarinus ir apdorojus greitosios chromatografijos būdu silikagelio kolonėlėje, naudojant etilo acetato eliuentą, gaunama 3,5 g (41%) išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,1-1,85 (m, 7H), 2,83 (plt, 2H), 4,70 (plt, 2H), 4,18 (pld, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,2-7,5 (m, 5H).

(ii) 1-benziloksikarbonilamidino-4-mesiloksietilpiperidinas

Į ledais atšaldytą 3,50 g (0,0115 mol) 1-benziloksikarbonilamidino-4-hidroksietilpiperidino, 1,15 g (0,0115 mol) trietilamino, ištirpinto metileno chloride ir 10 ml tetrahydro-furano, tirpalą įlašinama 1,30 g (0,0115 mol) mezilo chlorido. Po to reakcijos mišinys maišomas 1 val. Supylus mišinį į vandenį, gaunamas organinis sluoksnis. Vandens sluoksnis ekstrahuojamas metileno chloridu ir susidarę organiniai sluoksniai praplaunami vandeniu, džiovinami (Na_2SO_4) ir garinami. Produktas naudojamas jo nevalant sekančiuose etapuose. Išeiga 4,4 g (100%).

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,15-1,3 (m, 2H), 1,65-1,8 (m, 5H), 2,84 (plt, 2H), 3,01 (s, 3H), 4,20 (pld, 2H), 4,27 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,1-7,5 (m, 7H).

(iii) 4-azidetil-1-benziloksikarbonilamidinopiperidinas

4,4 g (0,0115 mol) nevalyto 1-benziloksikarbonilamidino-4-mesiloksietilpiperidino ištirpinama 100 ml dimetilformamido ir pridedama 4,5 g (0,069 mol) natrio azido. Mišinys kaitinamas 100°C temperatūroje 2,5 val. Tuomet mišinys supilamas į vandenį ir tris kartus ekstrahuojamas etilo acetatu. Susidariusi organinė fazė praplaunama vandeniu,

džiovinama (Na_2SO_4) ir garinama. Nuosėdos chromatografuojamos silikagelyje, naudojant acetato/heptano eliuentą santykiu 1/1. Išėiga 3,0 g (79%).

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (dq, 2H), 1,5-1,8 (m, 5H), 2,85 (dt, 2H), 3,35 (t, 2H), 4,22 (pld, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,9-7,2 (b, 2H), 7,2-7,45 (m, 5H).

(iv) 4-aminoetil-1-benziloksikarbonilamidinopiperidinas

(H-Rig(Z))

Į 30 ml vandens pridedama 0,40 g 10% Pd/C. 1,0 g (0,031 mol) natrio borhidrido ištirpinama 30 ml vandens ir atsargiai pridedama į maišomą ir ledais šaldomą skystojo molio pavidalo Pd/C ir vandenį. 2,9 g (8,8 mmol) 4-azidetil-1-benziloksi-karbonilamidinopiperidino ištirpinama 80 ml tetrahidrofurano ir šis tirpalas sulašinamas į aukščiau minėtą, ledais šaldomą, vandeninį skystąjį molį. Po 4 val. maišymo kambario temperatūroje mišinys vėl atšaldomas ledais ir pridedama 30 ml 2 M HCl. Mišinys filtruojamas per celitą, celitas skalaujamas papildomu kiekiu vandens. Išgarinamas tetrahidrofuranas ir vandeninė fazė praplaunama etilo acetatu. Vandeninė fazė šarminama 2 M NaOH ir ekstrahuojama tris kartus metileno chloridu. Susidariusi organinė fazė praplaunama vandeniu, džiovinama (Na_2SO_4) ir garinama. Produktas naudojamas sekančiuose etapuose daugiau jo nevalant.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,1-1,5 (m, 6H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,73 (pld, 2H), 2,72 (b, 2H), 2,81 (dt, 2H), 4,20 (pld, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,9-7,2 (b, 2H), 7,2-7,5 (m, 5H).

(3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-aminometilpirolidinas (H-(R,S)Nig(Z))

(i) (3RS)-3-hidroksimetilpirolidinas

16,4 g (0,0857 mol) (3RS)-1-benzil-3-hidroksimetil-pirolidino (žr. H-(R,S)Hig(Z) (i) dalies aprašymą) sumaišomas su 1,6 g Pd/C (10%), 5 ml

vandens ir 150 ml etanolio, ir mišinys hidrinamas 0,26 MPa slėgyje per naktį. Nufiltravus per "hyflo" filtrą ir išgarinus tirpiklį, pagal ^1H -BMR spektrą nustatoma, kad reakcija nėra baigta. Tęsiant hidrinimą tris dienas 0,26 MPa slėgyje ir esant 1,6 g Pd/C (10%), ištirpinto 5 ml vandens/150 ml etanolio, yra baigiama redukcija. Nufiltravus per "hyflo" filtrą ir išgarinus tirpiklį, gaunamas produktas.

(ii) (3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-hidroksimetil-pirolidinas

1,01 g (0,01 mol) (3RS)-3-hidroksimetilpirolidino ir 2,29 g (0,011 mol) N-benziloksikarbonil-O-metilizokarbamido ištirpinama (aminas nėra itin tirpus) toluene ir šildoma tris valandas temperatūroje iki 60°C , po to maišoma per naktį kambario temperatūroje. Mišinys garinamas, pagal ^1H -BMR spektrą nustatoma, kad reakcija nėra baigta. Tuomet mišinys ištirpinamas 15 ml acetonitrilo ir kaitinamas tris valandas temperatūroje iki 60°C , vėliau maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpiklis išgarinamas ir mišinys ištirpinamas CH_2Cl_2 , vieną sykį praplaunamas vandeniu, džiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas. Nevalytas produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentą santykiu 95/5, ir gaunama 0,70 g (25%) produkto.

MS m/z 278 ($\text{M}^+ + 1$)

(iii) (3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-meziloksimetil-pirolidinas

0,7 g (2,53 mmol) (3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-hidroksimetilpirolidino ir 0,70 ml (5,05 mmol) trietilamino ištirpinama 15 ml dietilo eterio/ CH_2Cl_2 tirpale (1/1) ir mišinys atšaldomas iki 0°C . Lėtai supilama 0,25 ml (3,29 mmol) metansulfonilo chlorido, ištirpinto 3 ml dietilo eterio, ir reakcijos mišinys maišomas tris valandas 0°C temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos etilo acetate ir ekstrahuojamos 0,3 M KHSO_4 tirpale. Vandens sluoksnis praplaunamas vieną kartą CH_2Cl_2 . Vandens sluoksnis neutralizuojamas, naudojant 10 M NaOH tirpalą ir ekstrahuojamas du kartus CH_2Cl_2 .

Išdžiovinus susidariusį organinį sluoksnį (Na_2SO_4), nufiltravus ir nugarinus, gaunama 0,450 g (50%) išradimo junginio.

(iv) (3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-azidometil-pirolidinas

0,450 g (1,27 mmol) (3RS)-1-(N-benziloksikarbonil-amidino)-3-meziloksimetilpirolidino ir 0,124 g (1,9 mmol) natrio azido ištirpinama 10 ml dimetilformamido ir kaitinama keturias valandas temperatūroje iki 60°C , po to maišoma kambario temperatūroje per naktį. Pridėjus vandens, mišinys ekstrahuojamas du kartus tolueno/etilo acetato tirpalu santykiu 2/1. Susidaręs organinis sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas. Nevalytas produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentą santykiu 95/5 ir gaunama 0,262 g (68%) produkto.

MS m/z 303 ($\text{M}^+ + 1$)

(v) (3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-aminometilpirolidinas (H-(R,S)Nig(Z))

Sumaišoma 32 mg Pd/C (10%) ir 2,6 ml H_2O ir praleidžiama nestipri azoto srovė. Pridedama 98 mg NaBH_4 , ištirpinto 2,6 ml H_2O , po to lėtai pridedama 262 mg (0,87 mmol) (3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-meziloksimetilpirolidino, ištirpinto 7 ml MeOH. Mišinys paliekamas vienai valandai. Pridedama 5 ml 1 M HCl ir mišinys filtruojamas per "hyflo" filtrą. Organinis tirpiklis išgarinamas esant mažesniai slėgiui, likęs vandens sluoksnis praplaunamas vieną kartą etilo acetatu, šarminamas NaOH tirpalu ir ekstrahuojamas kelis kartus CH_2Cl_2 . Išdžiovinus (Na_2SO_4), nufiltravus ir nugarinus susidariusį organinį sluoksnį, gaunama 130 mg (54%) produkto.

MS m/z 277 ($\text{M}^+ + 1$)

(3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-aminoetilpirolidinas**(H-(R,S) Hig(Z))****(i) (3RS)-1-benzil-3-hidroksimetilpirolidinas**

25,2 g (0,1063 mol) (3RS)-1-benzil-2-okso-4-metoksi-karbonilpirolidino lėtai pridedama į skystąjį molį, sudarytą iš 6,22 g ličio aliuminio hidrido, ištirpinto 160 ml dietilo eterio argono atmosferoje. Mišinys maišomas per naktį, tuomet kaitinamas vieną valandą su grįžtamuju šaldytuvu. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir pridedama 0,2 g $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$, o po to, lėtai, nurodyta tvarka pridedama 6 ml vandens, 18 ml 3,75 M NaOH tirpalo ir 6 ml vandens. Išdžiovinus skystąjį molį (nuo vandens pertekliaus) Na_2SO_4 /celitu, nufiltravus ir išgarinus, gaunama 20,3 g produkto.

^1H -BMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,64-1,77 (m, 1H), 1,93-2,07 (m, 1H), 2,27-2,40 (m, 2H), 2,51 (dd, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,67 (dd, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H).

(ii) (3RS)-1-benzil-3-chlormetilpirolidinas

Į virinamą tirpalą, sujungtą su grįžtamuju šaldytuvu, kuriame yra 15,3 g (0,08 mol) (3RS)-1-benzil-3-hidroksimetilpirolidino, ištirpinto 220 ml CHCl_3 , lėtai pridedama 330 ml tionilo chlorido, ištirpinto 60 ml CHCl_3 , po to virinama su grįžtamuju šaldytuvu dar valandą. Mišinys garinamas ir nuosėdos ištirpinamos vandenyje. Vandens sluoksnis praplaunamas etilo acetatu, po to šarminamas 0,2 M NaOH tirpalu. Vandens sluoksnis ekstrahuojamas tris kartus etilo acetatu ir susidaręs organinis sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas. Taip gaunama 16,8 g produkto.

^1H -BMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,55 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,48-2,64 (m, 3H; iš ten 2,58 (t, 2H)), 2,73 (dd, 1H), 3,51 (d, 2H), 3,60 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H)

(iii) (3RS)-1-benzil-3 cianometilpirolidinas

16,8 g (0,08 mmol) (3RS)-1-benzil-3-chlormetilpirolidino ir 5,88 g (0,12 mmol) natrio cianido ištirpinama 250 ml dimetilo sulfoksido. Mišinys maišomas 2 dienas 60°C temperatūroje ir vieną savaitę kambario temperatūroje. Pridedama vandens ir mišinys ekstrahuojamas tris kartus etilo acetatu. Susidaręs organinis sluoksnis praplaunamas sūrymu, išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas. Taip gaunama 14,7 g (92%) produkto.

^1H -BMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,55 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,35 (dd, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,44-2,59 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,73 (dd, 1H), 3,61 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H).

(iv) (3RS)-1-benzil-3-aminoetilpirolidinas

14,7 g (0,0734 mol) (3RS)-1-benzil-3-chlormetil-pirolidino, ištirpinto 220 ml dietilo eterio, lėtai pridedama į skystąjį molį, sudarytą iš 2,94 g ličio aliuminio hidrido, ištirpinto 74 ml dietilo eterio argono atmosferoje. Mišinys maišomas per naktį, po to į jį pridedama 6 ml vandens, 18 ml 3,75 M NaOH tirpalo ir 6 ml vandens. Išdžiovinus skystąjį molį (nuo vandens pertekliaus) Na_2SO_4 /celitu, nufiltravus siurbiant ir nugarinus, gaunama 14,84 g (99%) produkto.

^1H -BMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,41 (m, 1H), 1,51 (q, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H; iš ten 2,05 (dd, 1H)), 2,18 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,55-2,73 (m, 3H), 2,80 (neryškus t, 1H), 3,58 (neryškus d, 2H), 7,15-7,4 (m, 5H).

(v) (3RS)-1-benzil-3-(N-tret-butiloksikarbonilaminoetil)-pirolidinas

14,84 g (0,0726 mol) (3RS)-1-benzil-3-aminoetil-pirolidino, 72,6 ml 1M NaOH tirpalo, 76 ml vandens ir 145 ml THF mišinį pridedama 17,44 g (0,08 mol) di-tret-butildikarbonato ir šis mišinys maišomas per naktį. Tirpalas koncentruojamas ir ekstrahuojamas tris kartus etilo acetatu. Susidaręs organinis sluoksnis praplaunamas sūrymu, išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas. Nevalytas produktas gryninamas

greitosios chromatografijos būdu, naudojant eliuento $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ laiptinį gradientą (95/5, 90/10). Taip gaunama 14,69 g (80%) produkto.

^1H -BMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,25-1,65 (m, 12H; iš ten 1,40 (s, 9H)), 1,90-2,25 (m, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,80 (neryškus t, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 4,60 (pls, NH), 7,15-7,35 (m, 5H).

(vi) (3RS)-3-(N-tret-butiloksikarbonilaminoetil)pirolidinas

3,1 g (0,01 mol) (3RS)-1-benzil-3-(N-tret-butiloksi-karbonilaminoetil)pirolidino hidrinama 0,28 MPa slėgyje, esant 0,6 g Pearlman'o katalizatoriui ($\text{Pd}(\text{OH})_2$), 40 ml etanolio (95%) per naktį.

Nufiltravus katalizatorių per celitą ir išgarinus tirpiklį iš ^1BMR spektro nustatoma, kad reakcija nėra baigta. Todėl pridedama dar 0,6 g Pearlman'o katalizatoriaus, ištirpinto 40 ml etanolio (95%), ir mišinys veikiamas H_2 atmosferoje, esant 0,28 MPa slėgiui. Nufiltravus katalizatorių per celitą ir išgarinus tirpiklį, gaunama 2,18 g produkto.

MS m/z 214 (M^+)

(vii) (3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-aminoetil-pirolidinas (H-(R,S)Hig(Z))

2,18 g (0,0102 mmol) (3RS)-3-(N-tret-butiloksikarbonil-aminoetil)pirolidino ir 2,18 g (0,0125 mol) N-benziloksi-karbonil-S-metilizotiokarbamido ištirpinama 30 ml tolueno ir šildoma 60-70°C temperatūroje 8 val., po to vieną dieną maišoma kambario temperatūroje. Pridedama 0,3 M KHSO_4 tirpalo ir vandens sluoksnis praplaunamas tolueno ir etilo acetato mišiniu, po to paliekama 2 dienoms, per kurias Boc grupė pasišalina. Rūgštinė vandens fazė šarminama ir ekstrahuojama 4 kartus CH_2Cl_2 . Susidaręs organinis sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas, garinamas ir gaunama 2,0 g (51%) išradimo junginio.

^1H -BMR (CDCl_3 , 330 K, 300 MHz): δ 1,45-1,7 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 3,00 (neryškus t, 1H), 3,33 (neryškus q, 1H), 3,45-3,80 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,72 (pls, 2NH), 7,15-7,45 (m, 5H).

**(4RS)-1,3-diazo-2-tosilimino-4-aminoetilcikloheksanas
(H-(R,S)Itp(Ts))**

(i) (4RS)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-karboksicikloheksanas

Gaunama pagal metodą, aprašytą Journal of Org. Chem., p.46, 1971.

(ii) (RS)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-hidroksimetilcikloheksanas

12,9 g (345 mmol) LiAlH_4 atsargiai pridedama į atvėsintą skystąjį molį (ledo vonios temperatūros), sudarytą iš 9,9 g (33 mmol) (4RS)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-karboksicikloheksano, ištirpinto 330 ml sauso THF. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys apdorojamas pagal Fieser & Fieser, pvz., pridedant į mišinį 12,9 g vandens, 38,7 g 3,75 M NaOH, 12,9 g vandens, Na_2SO_4 , CH_2Cl_2 , celito ir filtruojant. Išgarinus tirpiklį, gaunama 7,0 g (75%) reikiamo produkto.

MS m/z 284 ($\text{M}^+ + 1$)

(iii) (4RS)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-meziloksimetilcikloheksanas

2,9 ml (37,1 mmol) atsargiai pridedama į atvėsintą (ledo vonios temperatūros) skystąjį molį, sudarytą iš 7,0 g (24,7 mmol) (4RS)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-hidroksicikloheksano, ištirpintą 6,9 ml (49,4 mmol) trietilamino ir 125 ml CH_2Cl_2 . Po vienos val. 15 min. pridedama vandens ir organinė fazė atskiriama, išdžiovinama (Na_2SO_4), filtruojama ir garinama. Taip gaunamas išradimo junginys.

MS m/z 362 ($\text{M}^+ + 1$).

(iv) (4RS)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-cianometilcikloheksanas

8,9 g (24,7 mmol) (4RS)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-meziloksimetilcikloheksano ir 1,3 g (27,2 mmol) NaCN ištirpinama 75 ml DMSO. Po 60 val. maišymo 40°C temperatūroje papildomai pridedama

0,31 g (6 mmol) NaCN ir tirpalas maišomas 65°C temperatūroje tris valandas. Pridėjus 150 vandens iš tirpalo išsiskiria kristalinės nuosėdos. Jas nufiltravus ir išdžiovinus, gaunama 5,4 g (75%) reikiamo produkto.

MS m/z 293 ($M^+ + 1$)

(4RS)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-aminoetilcikloheksanas (H-(R,S)Itp(Ts))

935 mg $LiAlH_4$ atsargiai pridedama į atvėsintą skystąjį molį (ledo vonios temperatūros), sudarytą iš 2,4 g (8,2 mmol) (4RS)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-cianometilcikloheksano, ištirpinto 90 ml THF. Po 2 val. maišymo pridedama 1 g H_2O , 3 g 3,75 M NaOH, 1 g H_2O , Na_2SO_4 , celito ir CH_2Cl_2 . Mišinį nufiltravus ir pašalinus tirpiklį vakuumu, gaunama 2,2 g (90%) reikiamo produkto.

1H -BMR (500 MHz, MeOD); δ 1,52-1,71 (m, 3H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H, iš dalies sutampa su tirpiklio signalu), 3,44-3,53 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).

(4S)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-aminoetilcikloheksanas (H-(S)Itp(Ts))

Gaunama tuo pačiu būdu, kaip ir H-(R,S)Itp(Ts), esant pradiniam junginiui optiškai grynai diaminosviesto rūgščiai.

1H -BMR (300,13 MHz, $CDCl_3$); δ 0,97-1,15 (s platus, 1H), 1,48-1,69 (m, 3H), 1,84-1,95 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,68-2,82 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,22-3,44 (m, 2H), 3,45-3,58 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,72 (d, 2H).

^{13}C -BMR (300,13 MHz, $CDCl_3$); δ guanidino anglis 154,05.

H-Aze-OEt x HCl

Gaunama tuo pačiu būdu, kaip ir H-Pic-OEt x HCl, esant pradiniam junginiui H-Aze-OH (žr. žemiau).

H-Aze-OMe x HCl

Gaunama pagal procedūrą, aprašytą Seebach D. ir kt. leidinyje Liebigs Ann. Chem., p.687, 1990.

H-Pab(Z) x HCl

Gaunama pridedant 5 M druskos rūgštis, ištirpintos izopropanolyje, 1 molio ekvivalentą į nevalytą H-Pab(Z), ištirpinto EtOH (apie 1 g/10 ml), tirpalą, kuriame H-Pab(Z) x HCl tuojau pat iškrenta į nuosėdas. Nufiltravus, nuosėdos praplaunamos 2 kartus šaltu EtOH ir išdžiovinamos. Taip gaunama beveik kiekybinė išradimo junginio išeiga.

H-Pic-OEt x HCl

4,0 g (0,031 mol) L-pipekolino rūgštis įmaišoma į 100 ml absoliutaus etanolio ir per šį tirpalą atsargiai praleidžiama HCl dujų burbulų srovė, kol tirpalas pasidaro skaidrus. Atšaldžius tirpalą ledo vonioje, į jį per 15 min. sulašinama 17 ml tionilo chlorido. Pašalinus ledo vonią, tirpalas virinamas 2,5 val. su grįžtamuoju šaldytuvu. Išgarinus tirpiklį, gaunama produkto hidrochloridas.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 1,33 (t, 3H), 1,8-2,1 (m, 5H), 2,3-2,5 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 1H), 3,5-3,7 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,44 (q, 2H).

H-(R,S)betaPic-OMe x HCl

2,0 g (15,5 mmol) nipekotino rūgštis, ištirpintos 8 ml metanolio, mišinys atšaldomas ledo vonioje ir pridedama 2,76 g (23,2 mmol) tionilo chlorido. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos nedideliame kiekyje metanolio, pridedama dietilo eterio, ir balti H-(RS)betaPic-OMe x HCl kristalai iškrenta į nuosėdas. Filtruojant išskiriama 2,57 g (92%) kristalų.

Boc-(R)Cgl-OH

32,6 g (0,13 mol) Boc-(R)-Pgl-OH ištirpinama 300 ml metanolio ir pridedama 5 g $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$. Tirpalas hidrinamas 3 dienas nuo 5,2 iki 2,8

MPa slėgyje. Nufiltravus ir išgarinus tirpiklį, iš BMR spektro matoma, kad yra susidarę maždaug 25% išradimo junginio metilo esterio. Nevalyta medžiaga ištirpinama 500 ml THF ir pridedama 300 ml vandens bei 20 g LiOH. Mišinys maišomas per naktį ir išgarinamas THF. Likusi vandeninė fazė rūgštinama KHSO_4 ir tris kartus ekstrahuojama etilo acetatu.

Susidaręs organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir garinamas. Taip gaunama 28,3 g (83%) reikiamo produkto.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,9-1,7 (m, 2OH), 4,0-4,2 (m, 1H), 5,2 (d, 1H).

Boc-(R)Cgl-OSu

Į 2,01 g (7,81 mmol) Boc-(R)Cgl-OH ir 1,83 g (15,6 mmol) HOSu, ištirpinto 25 ml CH_3CN , ledu atšaldytą tirpalą pridedama 1,69 g (8,2 mmol) DCC ir reakcija vykdoma iki bus pasiekta kambario temperatūra. Po 3 dienas trunkančio maišymo nufiltruojamas į nuosėdas iškritęs DCU ir išgarinamas tirpiklis. Nuosėdos ištirpinamos EtOAc ir organinė fazė praplaunama H_2O , KHSO_4 , NaHCO_3 , sūrymu ir išdžiovinama (Na_2SO_4). Išgarinus tirpiklį, gaunamas išradimo junginys.

Boc-(R)Cha-OSu

Acetonitrile (maždaug 2,5 ml/mmol rūgšties) ištirpinama Boc-(R)Cha-OH (1 ekv.), HOSu (1,1 ekv.) ir DCC ar CME-CDI (1,1 ekv.) ir maišoma per naktį kambario temperatūroje. Nuosėdos, susidariusios reakcijos metu nufiltruojamos, tirpiklis išgarinamas ir produktas išdžiovinamas vakuume. (Reakcijoje naudojant CME-CDI, nuosėdos, išgarinus CH_3CN , yra ištirpinamos EtOAc ir organinė fazė praplaunama vandeniu ir išdžiovinama). Išgarinus tirpiklį, gaunamas išradimo junginys.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3 , 2 rotamerai santykiu maždaug 1:1): 0,85-1,1 (m, 2H), 1,1-1,48 (m, 4H), 1,5-1,98 (m, 16H; iš ten 1,55 (pls, 9H)), 2,82(pls, 4H), 4,72 (pls, 1H, gausesnis rotameras), 4,85 (pls, 1H, mažesnę dalį sudarantis rotameras).

Boc-(R)Hoc-OH

3,2 g (11,46 mmol) Boc-(R)Hop-OH (žr. aukščiau) ištirpinama metanolyje (75 ml). Pridedama 0,5 g rodžio ant aktyvuoto aliuminio oksido ($\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$) ir gautas mišinys maišomas 18 val. vandenilio atmosferoje 0,41 MPa slėgyje. Nufiltravus katalizatorių per "hyflo" filtrą ir išgarinus tirpiklį, gaunama beveik kiekybinė produkto išeiga.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (m, 2H), 1,08-1,33 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,60-1,74 (m, 6H), 1,88 (pls, 1H), 4,27 (pls, 1H).

Boc-(R)Hoc-OSu

Gaunama taip pat, kaip ir Boc-(R)Cha-OSu atveju, pradedant nuo Boc-(R)Hoc-OH.

Boc-(R)Pro(3-(S)Ph)-OH

Gaunama pagal metodą, aprašytą J.Y.L. Chung ir kt. leidinyje Journal of Organic Chemistry, No 1, pp. 270-275, 1990.

Boc-(R)Cgl-Aze-OH**(i) Boc-(R)Cgl-Aze-OMe**

Į maišomą 3,86 g (15 mmol) Boc-(R)Cgl-OH, 2,27 g (15 mmol) H-Aze-OMe x HCl ir 2,75 g (22,5 mmol) DMAP, ištirpinto 40 ml CH_3CN 5°C temperatūroje, mišinį pridedama 3,16 g (16,5 mmol) EDC. Reakcijos mišinys maišomas 48 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas, nuosėdos ištirpinamos 150 ml EtOAc ir 20 ml H_2O . Atsiskyręs organinis sluoksnis praplaunamas 2x20 ml 0,5M KHSO_4 , 2x10 ml NaHCO_3 (sotaus), 1x10 ml H_2O , 1x10 ml sūrymo ir išdžiovinama (MgSO_4). Išgarinus tirpiklį, gaunama 4,91 g (92%) išradimo junginio, kuris sekančiame etape naudojamas daugiau jo nevalant.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3 , 0,1 g/ml): gausėsnis rotameras, 0,83-1,35 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,47-1,84 (m, 6H), 2,18-2,27 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,94-4,06 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,68 (dd, $J=9,1$, $J=5,1$, 1H), 5,09 (d, $J=9,2$, 1H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero išskiriami maksimumai: 2,27-2,35 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,80-3,87 (m, 1H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,92 (d, $J=9,2$, 1H), 5,21 (dd, $J=9,1$, $J=5,1$, 1H).

(ii) Boc-(R)Cgl-Aze-OH

Boc-(R)Cgl-Aze-OMe hidrolizė vykdoma pagal procedūrą, aprašytą Boc-(R)Cha-Pic-OEt (žr. žemiau). Produktas kristali-zuojamas iš EtOH/acetono/vandens (1/1/3,95), išeiga 80%.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,85-1,3 (m, 5H), 1,40 (s, 9H), 1,5-1,9 (m, 6H), 1,95-2,2 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 5,16 (pld, 1H).

Boc-(R)Cgl-Pic-OH

(i) Boc-(R)Cgl-Pic-OMe

1,0 ml pivaloilo chlorido (8,1 mmol) pridedama į Boc-(R)Cgl-OH (2,086 g, 8,1 mmol), trietilamino (1,13 ml, 8,1 mmol), ištirpinto toluene (25 ml) ir DMF (5 ml), tirpalą. Po to, ledo vonios temperatūroje pridedamas H-Pic-OMe x HCl (1,46 g, 8,1 mmol) ir trietilamino (1,13 ml, 8,1 mmol), ištirpinto DMF (5 ml), mišinys. Reakcijos mišinys paliekamas lėtai sušilti iki kambario temperatūros ir po 24 val. jis praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas toluenu. Praplovus 0,3 M KHSO_4 , 10%-ų Na_2CO_3 ir sūrymu bei išgarinus vakuume tirpiklį, gaunama 2,52 g (81%) bespalvio aliejaus, kuris naudojamas daugiau jo nevalant.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3 , 2 rotamerai santykiu 5:1) δ 0,8-1,8 (m, 25H), 2,25 (d, 1H), 2,75 (t, 1H, mažesnę dalį sudarantis rotameras),

3,3 (t, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 4,3 (t, 1H, mažesnę dalį sudarantis rotameras), 4,5-4,6 (m, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,30 (d, 1H).

(ii) Boc-(R)Cgl-Pic-OH

Gaunama pagal Boc-(R)Cha-Pic-OEt hidrolizės procedūrą (žr. žemiau), naudojant produktą, minėtą aukščiau skirsnyje (i). Produktas kristalizuojamas iš diizopropilo eterio ir heksano.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3 , 2 rotamerai santykiu 5:1) δ 0,8-1,8 (m, 25H), 2,3 (d, 1H), 2,8 (t, 1H, mažesnę dalį sudarantis rotameras), 3,3 (t, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,4 (t, 1H, minor), 4,5-4,6 (m, 1H), 5,1 (s, 1H, mažesnę dalį sudarantis rotameras), 5,3 (d, 1H), 5,40 (d, 1H).

Boc-(R)Cgl-Pro-OH

3,59 g (31,24 mmol) L-prolino sumaišoma su 20 ml vandens ir 1,18 g (29,7 mmol) natrio hidroksido. Į mišinį pridedama 2,8 g (7,8 mmol) Boc-(R)Cgl-OSu, ištirpinto 10 ml DMF. Kad pagerėtų tirpumas, papildomai pridedama 30 ml DMF ir reakcijos mišinys maišomas 3 dienas. Išgarinus tirpiklį, pridedama vandens. Vandens fazė praplaunama etilo acetatu, rūgštinama 0,3 M KHSO_4 tirpalu ir ekstrahuojama tris kartus etilo acetatu. Organinė fazė vieną kartą praplaunama vandeniu ir vieną kartą sūrymu, išdžiovinama (Na_2SO_4), filtruojama ir garinama. Taip gaunama 2,3 g (83%) produkto.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,89-2,17 (m, 23H), 2,37 (m, 1H), 3,55 (q, 1H), 3,90 (pls, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,52 (pls, 1H), 5,22 (pls, 1H(NH)).

Boc-(R)Cha-Aze-OH

Gaunama taip pat, kaip ir Boc-(R)Cha-Pic-OH atveju, pradedant gavimą nuo Boc-(R)Cha-OH ir H-Aze-OEt x HCl (žr. žemiau).

Boc-(R)Cha-Pro-OH

H-(S)Pro-OH (680 mmol) ištirpinama 0,87 M natrio hidroksido (750 ml). Boc-(R)Cha-OSu (170 mmol), ištirpinto DMF (375 ml), sulašinama per 20 min. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val. Mišinys rūgštinamas (2M KHSO₄) ir ekstrahuojamas tris kartus etilo acetatu. Organiniai sluoksniai sujungiami ir praplaunami tris kartus vandeniu ir vieną kartą sūrymu. Išdžiovinus natrio sulfatu ir išgarinus tirpiklį, ištirpinus sirupo pavidalo aliejų dietilo eteryje, išgarinus tirpiklį ir galiausiai išdžiovinus produktą vakuume, gaunama beveik kiekybinė baltų Boc-(R)Cha-Pro-OH miltelių išeiga.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃, dviejų rotamerų mišinys 9:1) δ 0,8-1,05 (m, 2H), 1,05-1,55 (m, 15H; iš ten 1,5 (pls, 9H)), 1,55-1,8 (m, 5H), 1,8-2,15 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 5,06 (m, 1H);

Mažesnę dalį sudarančio rotamero išskiriami signalai: δ 2,27 (m), 3,58 (m), 4,33 (m), 5,0 (m).

Boc-(Me)(R)Cha-Pro-OSu**(i) Boc-(Me)(R)Cha-Pro-OH**

Gaunama taip pat, kaip ir Boc-(R)Cha-Pro-OH, pradedant gavimą nuo Boc-(Me)(R)Cha-OSu ir H-Pro-OH.

(ii) Boc-(Me)(R)Cha-Pro-OSu

Gaunama taip pat, kaip ir Boc-(R)Cha-OSu, pradedant gavimą nuo Boc-(Me)(R)Cha-Pro-OH.

Boc-(R)Cha-Pic-OH**(ia) Boc-(R)Cha-Pic-OEt**

6,3 g (0,023 mol) Boc-(R)Cha-OH ištirpinama 150 ml CH₂Cl₂. Tirpalas atšaldomas ledo vonioje ir pridedama 6,3 g (0,047 mol) N-

hidroksibenzotriazolo ir 11,2 g (0,0265 mol) CME-CDI. Ledo vonia pašalinama po 15 min. ir reakcijos mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas, nuosėdos ištirpinamos 150 ml DMF ir atšaldomos ledo vonioje. Pridedama 4,1 g (0,021 mol) H-Pic-OEt x HCl, ir, pridedant N-metilmorfolino, nustatomas pH apie 9. Ledo vonia pašalinama po 15 min. ir reakcijos mišinys maišomas 3 dienas. Tirpiklis išgarinamas, nuosėdos ištirpinamos etilo acetate ir praplaunamos praskiestu KHSO_4 (vand.), NaHCO_3 (vand.) ir vandeniu. Išdžiovinus organinį sluoksnį (Na_2SO_4) ir jį nugarinus, gaunama 7,7 g (89%) Boc-(R)Cha-Pic-OEt, kuris naudojamas toliau jo nevalant.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3 , 2 rotamerai santykiu 3:1) d 0,7-1,0 (m, 2H), 1,1-1,9 (m, 29H; iš ten 1,28 (t, 3H)), 1,45 (pls, 9H), 2,01 (pld, 1H, gausesnis rotameras), 2,31 (pld, 1H), 2,88 (plt, 1H, mažesnę dalį sudarantis rotameras), 3,30 (plt, 1H, gausesnis rotameras), 3,80 (pld, 1H, gausesnis rotameras), 4,15-4,3 (m, 2H), 4,5-4,7 (m, 2H, mažesnę dalį sudarantis rotameras), 4,77 (plq, 1H, gausesnis rotameras), 4,90 (pld, 1H, mažesnę dalį sudarantis rotameras), 5,28 (pld, 1H, gausesnis rotameras), 5,33 (pld, 1H, gausesnis rotameras).

(ib) Boc-(R)Cha-Pic-OMe

400 μl (3,23 mmol) pivaloilo chlorido pridedama į maišomą 875 mg (3,22 mmol) Boc-(R)Cha-OH ir 450 μl (3,23 mmol) trietilamino, ištirpintų 10 ml tolueno ir 2 ml DMF, mišinį. Po 45 min. 596 mg (3,32 mmol) metil-(S)-pipekolato hidrochlorido ir 463 μl (3,32 mmol) trietilamino, ištirpintų 5 ml DMF, mišinys pridedamas į susidariusį skystąjį molį. Po 2 val. pridedama 100 μl (0,72 mmol) trietilamino ir maišoma dar 18 val. Į reakcijos mišinį pridėjus vandens ir tolueno, organinė fazė praplaunama 0,3 M KHSO_4 , 10% Na_2CO_3 ir sūrymu. Išdžiovinus (MgSO_4) ir pašalinus tirpiklį vakuume, gaunama 1,16 g išradimo junginio.

(ii) Boc-(R)Cha-Pic-OH

5,6 g (0,014 mol) Boc-(R)Cha-Pic-OEt sumaišoma su 100 ml THF, 100 ml vandens ir 7 g LiOH. Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. THF išgarinamas ir vandeninis tirpalas rūgštinamas

KHSO_4 vandeniniu tirpalu ir ekstrahuojamas tris kartus etilo acetatu.

Susidaręs organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir garinamas. Taip gaunama 4,9 g (94%) Boc-(R)Cha-Pic-OH, kuris naudojamas sekančiuose etapuose jo daugiau nevalant. Junginys gali būti kristalizuotas iš diizopropilo eterio/heksano.

Metilo esteris, susidaręs aukščiau minėtoje (ib) procedūroje, gali būti hidrolizuotas, atliekant tokią pačią, kaip ir etilo esterio atveju, procedūrą, aprašytą skirsnyje (ii).

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3 , 2 rotamerai santykiu 3,5:1) δ 0,8-1,1 (m, 2H), 1,1-2,1 (m, 27H; iš ten 1,43 (s, 9H, gausesnis rotameras), 1,46 (s, 9H, mažesnę dalį sudarantis rotameras)), 2,33 (pld, 1H), 2,80 (plt, 1H, mažesnę dalį sudarantis rotameras), 3,33 (plt, 1H, gausesnis rotameras), 3,85 (pld, 1H, gausesnis rotameras), 4,57 (pld, 1H, mažesnę dalį sudarantis rotameras), 4,68 (m, 1H, mažesnę dalį sudarantis rotameras), 4,77 (plq, 1H, gausesnis rotameras), 5,03 (pls, 1H, mažesnę dalį sudarantis rotameras), 5,33 (pld, 1H, gausesnis rotameras), 5,56 (m, 1H, gausesnis rotameras).

Boc-(R)Cha-(R,S)betaPic-OH

(i) Boc-(R)Cha-(R,S)betaPic-OMe

0,9 ml (7,3 mmol) pivaloilo chlorido pridedama į 2,0 g (7,3 mmol) Boc-(R)Cha-OH ir 0,81 ml (7,3 mmol) 4-N-metilmorfolino, ištirpinto 20 ml acetonitrilo, tirpalą. Po 1 val. ir 30 min. maišymo pridedama 1,3 g (7,3 mmol) H-(R,S)betaPic-OMe x HCl ir 1,62 ml (14,6 mmol) 4-N-metilmorfolino ir reakcijos mišinys maišomas 24 val. Išgarinus tirpiklį, nuosėdos ištirpinamos toluene ir nedideliame kiekyje dietilo eterio. Praplovus 0,3 M KHSO_4 ir KHCO_3 tirpalu, ir išdžiovinus (Na_2SO_4), tirpiklis pašalinamas vakuume. Išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant heptano/etilo acetato (7/3) eliuentą, gaunama 2,4 g (83%) reikiamo produkto.

(ii) Boc-(R)Cha-(R,S)betaPic-OH

Kambario temperatūroje 2,35 g (5,9 mmol) Boc-(R)Cha-(R,S)betaPic-OMe ištirpinama 35 ml THF ir pridedama 2,1 g LiOH, ištirpinto 35 ml vandens. Po 5 val maišymo THF pašalinamas vakuume. Vandeninė fazė rūgštinama 2M KHSO₄ ir ekstrahuojama etilo acetatu, išdžiovinama Na₂SO₄ ir garinama. Taip gaunama 2,0 g (89%) produkto.

Boc-(R)Cha-Val-OH

(i) Boc-(R)Cha-Val-OMe

3,1 ml (25 mmol) pivaloilo chlorido pridedama aplinkos temperatūroje į maišomą 6,75 g (25 mmol) Boc-(R)Cha-OH ir 3,5 ml (25 mmol) trietilamino, ištirpintų 50 ml DMF, mišinį. Po 3 val. pridedama 4,16 g (25 mmol) valino metilo esterio hidrochlorido, ištirpinto 50 ml DMF, ir 3,5 ml trietilamino. Po maišymo per naktį pridedami keli kristalai DMAP ir reakcijos mišinys kaitinamas 5 min. temperatūroje iki 50°C. Tirpiklis pašalinamas vakuume ir į nuosėdas pridedama eterio ir tolueno. Praplovus 0,3 M KHSO₄ ir 10% Na₂CO₃, po to išdžiovinus (MgSO₄) ir pašalinus tirpiklį vakuume, gaunamos nuosėdos, kurios apdorojamos chromatografiškai, naudojant tolueno/etilo acetato eliuentą. Išradimo junginio išeiga 6,99 g (73%).

(ii) Boc-(R)Cha-Val-OH

8,73 g (23 mmol) Boc-(R)Cha-Val-OMe ir 5,6 g (230 mmol) ličio hidroksido, ištirpintų 75 ml THF ir 75 ml vandens, mišinys maišomas 4 val. THF pašalinamas vakuume ir likęs tirpalas praskiedžiamas vandeniu ir išekstrahuojamas eteriu. Parūgštinus 2M KHSO₄ ir ekstrahavus etilo acetatu, po to išdžiovinus (MgSO₄) ir išgarinus tirpiklį vakuume, gaunama 8,15 g (96%) išradimo junginio.

Boc-(R)Hoc-Aze-OH**(i) Boc-(R)Hoc-Aze-OEt**

Kambario temperatūroje 1,0 g (3,5 mmol) Boc-(R)Hoc-OH ir 0,95 g (7,0 mmol) HOBt ištirpinama 15-oje ml CH_2Cl_2 . Tirpalas atšaldomas ledo vonioje ir pridedama 0,77 g (4,0 mmol) EDC. Ledo vonia pašalinama ir reakcijos mišinys maišomas 3 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas, nuosėdos ištirpinamos 20 ml DMF. Pridedama 0,58 g (3,5 mmol) H-(R)Aze-OH ir N-metilmorfolino pridėjimu nustatomas tirpalo pH apie 9. Reakcijos mišinys maišomas vieną dieną. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp vandens ir tolueno. Organinė fazė atskiriama ir praplaunama 0,3 M KHSO_4 , praskiedžiama KHCO_3 sūrymu, išdžiovinama Na_2SO_4 ir garinama. Apdorojus greitosios chromatografijos būdu (1% EtOH, ištirpinto CH_2Cl_2 , ir heptano/EtOAc eliuentas), gaunama 0,35 g (25%) reikiamo produkto.

(ii) Boc-(R)Hoc-Aze-OH

Kambario temperatūroje 0,65 g (1,6 mmol) Boc-(R)Hoc-Aze-OEt ištirpinama 10 ml THF ir pridedama 0,59 g LiOH, ištirpinto 10 ml vandens. Po 24 val. maišymo pridedama 2M KHSO_4 ir THF pašalinamas vakuumu. Vandeningą fazę parūgštinus didesniu kiekiu 2M KHSO_4 ir išekstrahavus etilo acetatu, išdžiovinus Na_2SO_4 ir nugarinus, gaunama 0,5 g (85%) išradimo junginio.

Boc-(R)Hoc-Pro-OH

Gaunama taip pat, kaip ir Boc-(R)Cha-Pro-OH atveju, pradedant nuo Boc-(R)Hoc-OSu.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,80-0,94 (m, 2H), 1,05-1,36 (m, 7H), 1,36-1,48 (pls, 9H), 1,48-1,78 (m, 7H), 1,98-2,14 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,52 (pld, 1H), 5,26 (pld, 1H), mažesnę dalį sudarančio rotamero signalai registruojami: δ 1,92, 2,25, 3,58, 4,20 ir 4,93.

Boc-(R)Hoc-Pic-OH**(i) Boc-(R)Hoc-Pic-OMe**

Gaunama tokiu pačiu būdu, kaip ir Boc-(R)Cha-Pic-OEt (žr. aukščiau), pradedant gavimą nuo Boc-(R)Hoc-OH ir H-Pic-OMe x HCl.

(ii) Boc-(R)Hoc-Pic-OH

Gaunama tokiu pačiu būdu, kaip ir Boc-(R)Cha-Pic-OH (žr. aukščiau), pradedant gavimą nuo Boc-(R)Hoc-Pic-OMe.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,82-0,97 (m, 2H), 1,10-1,36 (m, 7H), 1,36-1,50 (pls, 9H), 1,50-1,82 (m, 11H), 2,35 (pld, 1H) 3,28 (plt, 1H), 3,85 (pld, 1H) 4,63 (m, 1H), 5,33 (pls, 1H), 5,44 (pld, 1H), mažesnę dalį sudarančio rotamero signalai registruojami: δ 1,88, 2,80, 4,25, 4,55 ir 4,97.

Boc-(R)Pro-Phe-OH**(i) Boc-(R)Pro-Phe-OMe**

1,12 g (9,29 mmol) pivaloilchlorido pridedama į 2,0 g (9,29 mmol) Boc-(R)Pro-OH ir 0,94 g (9,29 mmol) trietilamino, ištirpinto 70 ml tolueno/DMF (5/2), tirpalą ir reakcijos mišinys maišomas 30 min. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0°C ir į jį pridedamas 2,0 g (9,29 mmol) H-Phe-OMe ir 0,94 g trietilamino, ištirpinto 40 ml DMF, mišinys ir susidaręs mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas toluenu ir organinė fazė praplaunama 3x50 ml 0,3 M KHSO_4 , 1x50 ml vandens ir išdžiovinama (Na_2SO_4). Išgarinus tirpiklį, gaunamas išradimo junginys, kuris toliau jo nevalant yra naudojamas sekančiame etape.

(ii) Boc-(R)Pro-Phe-OH

4,0 g (10,6 mmol) Boc-(R)Pro-Phe-OMe ir 8,93 g (21,3 mmol) $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$, ištirpinto 140 ml vandens/THF (1/1), mišinys intensyviai

maišomas per naktį kambario temperatūroje. THF išgarinamas ir vandens fazė parūgštinama 1M KHSO_4 ir ekstrahuojama 3x75 ml EtOAc. Susidaręs organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas (Na_2SO_4). Nufiltravus ir išgarinus tirpiklį, gaunamos nuosėdos, kurias išgryninus kristalizuojant diizopropilo eteryje, gaunama 2,329 g (60%) baltų kietų kristalų pavidalo išradimo junginio.

Boc-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-OH

(i) Boc-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-OBn

Kambario temperatūroje 0,84 ml NMM ir 2,92 g CME-CDI pridedama į 1,61 g Boc-(R)Pro(3-(S)Ph)-OH, 1,65 g H-Pro-OBn x HCl ir 0,75 g HOBt, ištirpino 11 ml DMF, tirpalą ir reakcijos mišinys maišomas tris dienas. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos 300 ml EtOAc. Organinė fazė praplaunama 2x100 ml H_2O , 2x100 ml 1M KHSO_4 , 3x100 ml 1M NaOH, 3x100 ml H_2O ir išdžiovinama (MgSO_4). Išgarinus tirpiklį, gaunama 2,53 g aliejaus, kurį išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97/3) eliuentą, gaunama 2,11 g (88%) išradimo junginio.

(ii) Boc-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-OH

0,94 g Boc-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-OBn ištirpinama 70 ml EtOH ir hidrinama 3,5 val., esant 0,42 g 5%-ų Pd/C katalizatoriui. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį, gaunamas baltų kristalų pavidalo išradimo junginys.

Boc-(R)Tic-Pro-OH

Gaunama pagal procedūrą, aprašytą P.D.Gesellchen ir R.T.Shuman Europos patente EP Nr.0.479.489-A2.

BnOOC-CH₂-NH-CO-CH₂-Br

2-bromacto rūgštis (5 mmol), ištirpintos 10 ml CH₂Cl₂ ir dicikloheksilkarbodiimido (5 mmol) pridedama į p-TsOH x H-Gly-OBn (5 mmol) ir trietilamino (5 mmol), ištirpintų 10 ml CH₂Cl₂, tirpalą. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį ir nufiltruojamas. Organinė fazė plaunama du kartus 0,2 M KHSO₄, 0,2 M NaOH, sūrymu ir išdžiovinama. Po garinimo ir greitosios chromatografijos būdu, naudojant (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) gaunamas reikiamas junginys.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3,89 (s, 2H), 4,05-4,11 (d, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,06 (pls, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H).

Boc-(R)Cgl-Ile-OH

Gaunama tokiu pačiu būdu, kaip ir Boc-(R)Cgl-Pro-OH naudojant H-Ile-OH vietoj H-Pro-OH, esant išeigai 91%.

Boc-(R)Phe-Phe-OH**(i) Boc-(R)Phe-Phe-OMe**

Boc-(R)Phe-OH (18,8 mmol; Bachem Feinchemicalien AG gamybos), Phe-OMe (20,7 mmol) ir 4-dimetilaminopiridinas (37,7 mmol) ištirpinami 30 ml acetonitrilo. Tirpalas atšaldomas iki ledo vandens temperatūros ir pridedama 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (24,5 mmol). Pašalinus šaldymo vonią, reakcijos mišinys maišomas per naktį. Tuomet tirpiklis pašalinamas, esant sumažintam slėgiui, ir nuosėdos ištirpinamos 50 ml etilo acetato. Po organinės fazės ekstrakcijos vienodais kiekiais (po 50 mL) 0,5 M kalio hidrosulfato, 1 M natrio bikarbonato ir galiausiai vandens, tirpiklio išgarinimo gaunama 7,5 g Boc-(R)Phe-Phe-OMe (94%), kuris toliau nevalant naudojamas sekančiame etape.

(ii) Boc-(R)Phe-Phe-OH

Boc-(R)Phe-Phe-OMe (16,4 mmol) ištirpinama 40 ml tetrahidrofurano ir tuojau pridedama ličio hidroksido (32,8 mmol), ištirpinto 20 ml vandens. Reakcijos mišinys maišomas 3,5 val., po to tirpiklis pašalinamas esant mažesniai slėgiui. Nuosėdos ištirpinamos 50 ml etilo acetato ir ekstrahuojamos 50-ia ml 0,5 M kalio sulfato, vėliau 50 ml vandens. Pašalinus tirpiklį, esant mažesniai slėgiui, gaunama 8,0 g amorfinio kietos medžiagos pavidalo Boc-(R)Phe-Phe-OH.

$^1\text{H-BMR}$ (200 MHz, d-CHCl_3); δ 7,4-6,7 (m; 10H), 5,7-4,2 (m, 6H), 1,34 (s, 9H).

HO-CH₂-COOBn

Gaunama pagal procedūrą, aprašytą Lattes A. ir kt. leidinyje Bull. Soc. Chim. France., No11, pp. 4018-4023, 1971.

Benzil-2-(orto-nitrobenzensulfoniloksi)acetatas (2-NO₂)Ph-SO₂-OCH₂-COOBn

1,66 g (10 mmol) benzilglikolato ištirpinama 25 ml CH_2Cl_2 ir 25 ml dietilo eterio. Mišinį atšaldžius iki 0°C, pridedama 2,8 ml (20 mmol) trietilamino. Palaikant 0°C temperatūrą, mažais kiekiais per 15 min. pridedama 2,44 g (11 mmol) ortonitrobenzensulfonilchlorido. Skystojo molio masė maišoma 0°C temperatūroje 50 min., tuomet pridedama 20 ml vandens ir 30 ml CH_2Cl_2 . Fazės atskiriamos ir organinė fazė praplaunama 20 ml 1 M HCl ir 20 ml H_2O , išdžiovinama (Na_2SO_4), filtruojama ir garinama vakuume, ir gaunama 3,34 g nuosėdų, kurias paveikus greitosios chromatografijos būdu, naudojant heptano/EtOAc (2/1) eliuentą, gaunama 1,18 g (34%) išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4,92 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,83 (m, 5H), 7,76 (m, 3H), 8,16 (dd, 1H).

Benzil-2-(para-nitrobenzensulfoniloksi)acetatas (4-NO₂)Ph-SO₂-OCH₂-COOBn

Gaunama taip, kaip aprašyta aukščiau benzil-2-(orto-nitrobenzensulfoniloksi)acetato atveju. Išgarinus tirpiklį, gaunamas pakankamai grynas kristalinio pavidalo galutinis junginys (išeiga 64%), todėl jį galima naudoti daugiau nevalant.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4,79 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 8,10 (d, 2H), 8,30 (d, 2H).

Tfo-CH₂COOMe

10,09 ml (60 mmol) trifluormetansulfonilgšties anhidrido, ištirpinto CH₂Cl₂, sulašinama per 25 min. 0°C temperatūroje į 4,05 ml (50 mmol) metilglikoliato ir 4,04 ml (50 mmol) piridino, ištirpinto CH₂Cl₂, (iš viso 62,5 ml), mišinį ir po to maišoma 0°C temperatūroje 1 val. Praplovus 0,3 M KHSO₄ ir prisotinus Na₂CO₃, išdžiovinus (Na₂SO₄) ir nufiltravus, išgarinus tirpiklį vakuumu, gaunama 9,94 g (90%) išradimo junginio.

Tfo-CH₂COOEt

Gaunama taip pat, kaip ir Tfo-CH₂COOMe, pradedant gavimą nuo etilglikoliato.

Tfo-CH₂COOⁿBu

Gaunama taip pat, kaip ir Tfo-CH₂COOMe, pradedant gavimą nuo butilglikoliato.

Tfo-CH₂COOBn

Gaunama taip pat, kaip ir Tfo-CH₂COOMe, pradedant gavimą nuo HO-CH₂COOBn.

Tfo-CH₂COOⁿHex**(i) HO-CH₂COOⁿHex**

I 215 mg (2,82 mmol) glikolio rūgšties, ištirpintos 12,8 ml CH₃CN, pridedama 719 mg (3,39 mmol) 1-heksilo jodido ir 429 mg (2,82 mmol) DBU. Po maišymo per naktį ir virinimo su grįžtamuoju šaldytuvu 4 val. tirpiklis išgarinamas, pridedama etilacetato ir 1 M KHSO₄ ir atskiriamos fazės. Praplovus organinį sluoksnį sūrymu, išdžiovinus (MgSO₄), nufiltravus ir išgarinus vakuumu, gaunama 333 mg (74%) produkto.

(ii) Tfo-CH₂COOⁿHex

Gaunama taip pat, kaip ir Tfo-CH₂COOMe, pradedant gavimą nuo HO-CH₂COOⁿHex.

H-Mig(Z) (3-aminoetil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)azetidinas

(i) 3-aminometil-1-benzhidrilazetidinas gaunamas, remiantis skelbiamu literatūroje aprašymu, žr. A.G. Anderson, Jr., ir R. Lok, leidinyje *J. Org. Chem.*, v.37, p.3953, 1972.

(ii) 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminometil)-1-benzhidril-azetidinas

I 3,50 g (13,9 mmol) 3-aminometil-1-benzhidrilazetidino, ištirpinto 45 ml THF, tirpalą pridedama 0,56 g (13,9 mmol) NaOH, ištirpino 45 ml H₂O. Atšaldžius reakcijos mišinį iki 0°C, pridedama 3,03 (13,9 mmol) ditret-butildikarbonato. Po kelių minučių šaldymo vonia pašalinama ir mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. THF išgarinamas ir nuosėdos ekstrahuojamos 3x45 ml dietilo eteriu. Susidaręs organinis sluoksnis praplaunamas sūrymu, išdžiovinamas Na₂SO₄ ir filtruojamos. Išgarinus tirpiklį, gaunama 4,6 g (94%) išradimo junginio.

(iii) 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminometil)azetidinas

3,4 g (9,6 mmol) 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminometil)-1-benzhidrilazetidino ištirpinama 170 ml MeOH ir hidrinama per naktį, esant 0,30 g $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ir 5 MPa. Po to, katalizatorius nufiltruojamas ir tirpiklis išgarinamas. Nevalytas produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/9, po to MeOH (prisotintas NH_3 dujų)/ CH_2Cl_2 , 1/9 eliuventus. Taip gaunama 1,2 g (67%) išradimo junginio.

(iv) 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminometil)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)azetidinas (Boc-Mig(Z))

0,9 g (4,8 mmol) 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminometil)-azetidino ir 1,3 g (6,3 mmol) N-benziloksikarbonil-O-metilizo-karbamido sumaišoma 6,5 ml tolueno ir šildoma 72 val. temperatūroje iki 70°C , tuomet paliekama kambario temperatūroje dar 72 val. Nugarinus ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant EtOAc ir po to MeOH (prisotintas NH_3 dujų)/ CH_2Cl_2 , 1/9 eliuventus, gaunama 0,67 g (38%) baltų miltelių pavidalo išradimo junginio.

(v) 3-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)azetidinas (H-Mig(Z))

0,67 g (1,85 mmol) Boc-Mig(Z) ištirpinama 10 ml EtOAc, prisotinto HCl (dujų), ir maišoma 10 min. kambario temperatūroje. Tuomet sulašinama 10 ml prisotinto KOH (vand.) tirpalo. Atskyrus sluoksnius, vandeninė fazė ekstrahuojama 3x8 ml EtOAc. Susidarę organiniai sluoksniai praplaunami sūrymu, išdžiovinami Na_2SO_4 ir garinami. Taip gaunama 0,43 g (89%) išradimo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2,55-2,65 (m, 1H), 2,84 (d, 2H), 3,66 (dd, 2H), 4,03 (dd, 2H) 5,07 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H). MS m/z 263 ($\text{M}^+ + 1$)

3-aminoetil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)azetidinas (H-Dig(Z))

(i) 3-karboksilinės rūgšties-1-benzhidrilazetidinas gaunamas, remiantis skelbiamu literatūroje aprašymu, žr. A.G. Anderson, Jr., ir R. Lok, leidinyje *J. Org. Chem.*, v.37, p.3953, 1972.

(ii) 3-hidroksimetil-1-benzhidrilazetidinas

Kambario temperatūroje į 4,9 g (130,2 mmol) LiAlH_4 , ištirpinto 30 ml THF, suspensiją lėtai pridedama 8,7 g (32,5 mmol) 3-karboksilinės rūgšties-1-benzhidrilazetidino, ištirpinto 80 ml sauso THF. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 3,5 val. Hidridinio reagento perteklius hidrolizuojamas atsargiai pridedant, tuo pačiu metu šaldant, NH_4Cl (vand.). Gautas želatinos pavidalo mišinys nufiltruojamas ir filtratas praplaunamas kelis kartus THF. Išgarinus tirpiklį, gaunama 7,1 g (86%) blyškiai gelsvos spalvos kristalinio išradimo junginio.

(iii) 3-metansulfonatmetil-1-benzhidrilazetidinas

4,50 g (39,2 mmol) metansulfonilchlorido pridedama į 6,62 g (26,1 mmol) 3-hidroksimetil-1-benzhidrilazetidino, ištirpinto 50 ml sauso piridino, tirpalą 0°C temperatūroje. Reakcijos mišinys maišomas 1 val. ir, po to, patalpinamas nakčiai į šaldytuvą. Reakcijos mišinys supilamas į ledo ir H_2O mišinį. Surinkus nuosėdas, praplovus jas H_2O ir išdžiovinus vakuume, gaunama 7,75 g (89,5%) išradimo junginio.

(iv) 3-cianometil-1-benzhidrilazetidinas

Į 7,75 g (23,4 mmol) 3-metansulfonatmetil-1-benzhidrilazetidino, ištirpinto 50 ml DMF, tirpalą pridedama 3,44 g (70,0 mmol) NaCN , ištirpinto 10 ml H_2O , tirpalas. Mišinys šildomas 20 val. 65°C temperatūroje, atšaldomas ir supilamas į ledo ir vandens mišinį. Surinkus nuosėdas, praplovus H_2O ir išdžiovinus vakuume, gaunama 5,7 g (93%) išradimo junginio.

(v) 3-aminoetil-1-benzhidrilazetidinas

Kambario temperatūroje 5,7 g (21,7 mmol) 3-cianometil-1-benzhidrilazetidino lėtai pridedama į 2,9 g (76,0 mmol) LiAlH_4 , ištirpinto 80 ml sauso THF, suspensiją. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 4 val. Hidridinio reagento perteklius hidrolizuojamas atsargiai pridedant, tuo pačiu metu šaldant, NH_4Cl (vand.). Gautas želatinos

pavidalo mišinys nufiltruojamas ir filtratas praplaunamas kelis kartus THF. Tirpiklis išgarinamas, nuosėdos ištirpinamos dietilo eteryje, praplaunamos sūrymu ir išdžiovinamos Na_2SO_4 . Išgarinus tirpiklį, gaunama 5,0 g (87%) išradimo junginio.

(vi) 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminoetil)-1-benzhidril-azetidinas

Išradimo junginys gaunamas iš 3-aminoetil-1-benzhidril-azetidino pagal procedūrą, tinkamą gauti 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminoetil)-1-benzhidrilazetidinui. Išeiga 6,5 g (95%).

(vii) 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminoetil)azetidinas

Išradimo junginys gaunamas iš 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminoetil)-1-benzhidrilazetidino pagal procedūrą, tinkamą gauti 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminometil)azetidinui. Išeiga 1,2 g (70%).

(viii) 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminoetil)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)azetidinas (Boc-Dig(Z))

Išradimo junginys gaunamas iš 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminoetil)azetidino pagal procedūrą, tinkamą gauti 3-(N-tret-butiloksikarbonilaminoetil)-1-(N-benziloksikarbonil amidino)azetidinui. Išeiga 0,090 g (34%).

(ix) 3-aminoetil-1-(N-benziloksi-karbonilamidino)azetidinas (H-Dig(Z))

0,589 g (1,56 mmol) Boc-Dig(Z) ištirpinama 10 ml EtOAc, prisotintu HCl (duj.), ir maišoma 10 min. kambario temperatūroje. Sulašinama 10 ml prisotinto KOH (vand.) tirpalo. Atskyrus sluoksnius, vandeninė fazė ekstrahuojama 3x8 ml EtOAc. Susidarę organiniai sluoksniai praplaunami sūrymu, išdžiovinami Na_2SO_4 ir garinami. Taip gaunama 0,415 g (96%) išradimo junginio.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,60 (dt, 2H), 2,52-2,54 (m, 3H), 3,53 (pls, 2H), 4,0 (plt, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,17-7,31 (m, 5H).

Gavimo pavyzdžiai**Pavyzdys 1****HOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab****(i) Boc-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)**

Į maišomą 3,40 g (10 mmol) Boc-(R)Cgl-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 5,13 g DMAP (42 mmol), ištirpintą 120 ml CH₃CN, mišinį pridedama 3,18 g H-Pab(Z) x HCl (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"). Po 2 val. maišymo kambario temperatūroje mišinys ataušinamas iki -8⁰C ir pridedama 2,01 g (10,5 mmol) EDC. Mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros ir vėl maišoma 47 val. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos 200 ml EtOAc. Organinė fazė praplaunama 1x50 ml vandens, 1x50 ml + 2x25 ml 0,5 M KHSO₄, 2x25 ml NaHCO₃ (prisotintu), 1x50 ml vandens ir išdžiovinama. Išgarinus tirpiklį, gaunama 5,21 g (86%) išradimo junginio.

¹H-BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,8-1,9 (m, 20H; iš ten 1,30 (s, 9H), 2,35-2,6 (m, 2H), 3,74 (plt, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,25-4,4 (m, 2H), 4,45-4,6 (m, 1H, rotamerai), 4,75-5,0 (m, 1H, rotamerai), 5,08 (pld, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,15-7,35 (m, 5H), 7,41 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,21 (m, 1H).

(ii) H-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)

Į šaltą (ledo vonios temperatūros) 18,8 g HCl (duj.), ištirpinto 195 ml EtOAc, tirpalą pridedama 4,69 g (7,743 mmol) Boc-(R)Cgl-Aze-Pab(Z) kartu su 40 ml EtOAc. Reakcijos mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros ir maišomas 30 min. Į skaidrų tirpalą pridėjus 140 ml Et₂O, susidaro nuosėdos. Reakcijai leidžiama vykti kambario temperatūroje dar 1 val. 40 min. Nuosėdos nufiltruojamos, greitai praplaunamos Et₂O ir išdžiovinamos vakuume. Nuosėdos ištirpinamos 50 ml vandens ir šarminamos, naudojant 15 ml 2 M NaOH. Šarminė vandens

fazė ekstrahuojama 1x100 ml + 1x50 ml CH_2Cl_2 . Susidaręs organinis sluoksnis praplaunamas 1x20 ml vandens, 1x20 ml sūrymo ir išdžiovinamos (MgSO_4). Išgarinus tirpiklį, gaunama 3,44 g (88%) išradimo junginio.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,8-2,0 (m, 11H), 2,51 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 3,07 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,53 (dd, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 7H), 7,45 (d, 2H), 8,51 (d, 2H).

(iii) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$

1,13 g (2,2 mmol) H-(R)Cgl-Aze-Pab(Z), 0,9 g (2,6 mmol) benzil-2-(orto-nitrobenzensulfoniloksi)acetato $((2\text{-NO}_2)\text{Ph-SO}_2\text{-OCH}_2\text{-COOBn})$ (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,99 g (5,6 mmol) K_2CO_3 ir 113 ml CH_3CN sumaišoma ir kaitinama 60°C aliejaus vonioje 3 val. Tirpiklis išgarinamas vakuume. Pridedama EtOAc ir mišinys praplaunamas vandeniu, organinė fazė ekstrahuojama 1 M KHSO_4 ir ši vandens fazė praplaunama EtOAc. Rūgšti vandens fazė šarminama 1 N NaOH iki pH daugiau 8 ir ekstrahuojama EtOAc. Organinę fazę praplovus vandeniu, išdžiovinus (Na_2SO_4), nufiltravus ir nugarinus vakuume, gaunama 1,17 g nuosėdų, kurias du kartus apdorojus greitosios chromatografijos būdu, naudojant iš pradžių eliuentą $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3\text{-prisotintas})$ santykiu 95/5, o po to eliuentą dietileterį/ $\text{MeOH}(\text{NH}_3\text{-prisotintas})$ santykiu 9/1, gaunama 0,525 g (36%) išradimo junginio.

Alkilinimą taip pat galima atlikti, naudojant benzil-2-(para-nitrobenzensulfoniloksi)acetatą $((4\text{-NO}_2)\text{Ph-SO}_2\text{-OCH}_2\text{-COOBn})$ (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), pagal aukščiau aprašytą procedūrą ir gauti išradimo junginį, esant 52% išeigai.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,85-2,15 (m, 11H), 2,48 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,88 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 10H), 7,45 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,42 (m, 1H).

(iva) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

20 mg (0,031 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$

ištirpinama 5 ml metanolio. Pridedama keli lašai chloroformo ir 5% Pd/C, ir mišinys hidrinamas atmosferos slėgyje 1 val. Nufiltravus ir išgarinus, produktas yra liofilizuojamas ir gaunama 11 mg (72%) išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 1,0-2,0 (m, 11H), 2,10 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 4,09 (d, 1H), 4,4-4,55 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,89 (d, 2H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (75,5 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,3; 167,9; 169,9 ir 172,4.

(ivb) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$

$\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$ ištirpinama EtOH (99%) ir hidrinama atmosferos slėgyje 5 val., esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių per "cellite" filtrą ir išgarinus tirpiklį, gaunama 97%-ų išeigos išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, CD_3OD , dviejų ratamerų mišinys): gausėnis rotameras: δ 1,00-1,12 (m, 1H), 1,13-1,34 (m, 4H), 1,55-1,70 (m, 3H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,94-2,02 (pld, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,95-3,10 (AB-sistema plus d, 3H), 4,18-4,25 (plq, 1H), 4,28-4,32 (plq, 1H), 4,43-4,60 (AB-sistema, 2H), 4,80-4,85 (dd, 1H), 7,48-7,54 (d, 2H), 7,66-7,71 (d, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai: δ 0,95 (m), 1,43 (m), 2,24 (m), 2,84 (d), 3,96 (m), 4,03 (m), 7,57 (pld), 7,78 (pld).

$^{13}\text{C-BMR}$ (125 MHz, CD_3OD): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 168,0; 173,0; 176,3 ir 179,0.

Pavyzdys 2**HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab x 2 HCl**

(i) H-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)

Gaunama taip, kaip aprašyta Pavyzdžio 1 dalyje (ii), paveikiant gautą hidrochloridą baze, kad susidarytų laisva bazė.

(ii) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)

0,19 g (0,38 mmol) H-(R)Cgl-Aze-Pab(Z) ir 70 mg (0,43 mmol) benzilakrilato ištirpinama 2 ml izopropanolio. Mišinys paliekamas 6 dienoms. Išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant eliuentą CH₂Cl₂/THF santykiu 8/2, gaunama 0,12 g (48%) išradimo junginio.

¹H-BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,8-1,9 (m, 10H), 1,95 (pld, 1H), 2,4-2,6 (m, 4H), 2,7-2,8 (m, 3H; iš ten 2,79 (d, 1H)), 4,13 (m, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,97 (dd, 1H), 5,09 (dd, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,25-7,4 (m, 10H), 7,47 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,61 (plt, 1H).

(iii) HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab x 2 HCl

0,10 g (0,15 mmol) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab(Z) ištirpinama 10 ml etanolio ir hidrinama, esant 5% Pd/C, atmosferos slėgyje 1 val. Tirpalas nufiltruojamas, išgarinamas ir nevalytas produktas gryninamas RPLC būdu, naudojant eliuentą CH₃CN/0,1 M NH₄OAc santykiu 1/4. Gautą produktą liofilizavus, paveikus koncentruotos HCl pertekliumi ir dar kartą liofilizavus, gaunama 31 mg dihidrochlorido druskos.

¹H-BMR (300 MHz, D₂O): δ 0,8-2,1 (m, 11H), 2,38 (m, 1H), 2,7-2,9 (m, 3H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,98 (d, 1H), 4,35-4,55 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,04 (dd, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,83 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai:

δ 167,2; 167,8; 172,3 ir 175,5.

Pavyzdys 3

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab x 2 HCl}$

(i) Boc-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)

2,3 g (6,49 mmol) Boc-(R)Cgl-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 2,38 g (19,47 mmol) DMAP ir 1,84 g (6,49 mmol) H-Pab(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") sumaišoma 30 ml acetonitrilo. Mišinys atšaldomas iki -15°C ir pridedama 1,31 g (6,81 mmol) EDC. Mišinio temperatūrai pasiekus kambario temperatūrą, mišinys maišomas per naktį. Po garinimo nuosėdos ištirpinamos etilo acetate ir 0,3 M KHSO_4 tirpale. Rūgštinė vandens fazė ekstrahuojama tris kartus etilo acetatu. Organinė fazė praplaunama du kartus 0,3 M KHSO_4 tirpalu, du kartus NaHCO_3 tirpalu, ir kartą sūrymu, išdžiovinama (Na_2SO_4), filtruojama ir garinama. Gautas produktas gryninamas silikagelio kolonėlėje greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato eliuentą. Gaunama 1,77 g (44%) produkto.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,9-1,49 (m, 14H), 1,5-2,1 (m, 9H), 2,37 (pls, 1H), 3,53 (q, 1H), 3,94 (pls, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,43 (pls, 2H), 4,65 (d, 1H), 5,09 (pls, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,18-7,4 (m, 5H), 7,45 (d, 2H), 7,62 (pls, 1H), 7,81 (m, 2H).

(ii) H-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)

1,45 g (2,34 mmol) Boc-(R)Cgl-Pro-Pab(Z) ištirpinama 75 ml HCl prisotinto etilo acetato. Mišinys palaikomas 10 min. kambario temperatūroje. Išgarinus tirpiklį, gaunama 1,3 g produkto dihidrochlorido druskos.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O): δ 1,0-1,45 (m, 5H), 1,58-2,2 (m, 9H), 2,3-2,5 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,5-4,66 (m, 3H), 5,49 (s, 2H), 7,45-7,7 (m, 7H), 7,87 (d, 2H).

Aminas gaunamas ištirpinus dihidrochloridą 0,1 M NaOH tirpale ir išekstrahavus vandens fazę tris kartus etilo acetatu. Praplovus organinę fazę vieną kartą sūrymu, išdžiovinus (Na_2SO_4), nufiltravus ir išgarinus, gaunama 1,19 g (97%) išradimo junginio.

(iii) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$

0,340 g (0,65 mmol) $\text{H-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$ sumaišoma su 0,125 g (0,65 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-OTf}$ (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,299 g (2,17 mmol) K_2CO_3 , ištirpinto 4 ml dichlormetano, ir viriname su grįžtamuju šaldytuvu pusę valandos. Po to, reakcijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir organinis sluoksnis praplaunamas vieną kartą vandeniu ir sūrymu, išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas. Gautas produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ gradientą (iš pradžių santykis 97/3, po to 95/5). Taip gaunama 299 mg mišinio (įvertinama plonasluoksnės chromatografijos (TLC) metodo pagalba), susidedančio iš dviejų produktų. Toliau mišinys gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento acetato/toluolo gradientą (9/1, 93/7, 95/5, 100/0). Gaunama 46 mg (9%) $\text{(BnOOC-CH}_2\text{)}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$, kuris iš kolonėlės išsiplauna pirmas, ir 133 mg (31%) reikiamo produkto $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$, išsiplovusio vėliau.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$: δ 0,9-1,3 (m, 5H), 1,4-2,1 (m, 9H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,20-3,37 (AB-sistema, centruota prie δ 3,29, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 4,29-4,57 (ABX-sistema, centruota prie δ 4,43, 2H), 4,62 (d, 1H), 4,91 (neryškus singletas, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,75 (pls, NH), 7,1-7,5 (m, 12H), 8,7-8,8 (m, 2H+NH), 9,45 (pls, NH).

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): $(\text{BnOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$: δ 0,68-0,9 (m, 2H), 1,0-1,3 (m, 3H), 1,43 (pld, 1H), 1,55-2,0 (m, 7H), 2,05 (pld, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,25-3,48 (m, 2H), 3,55-3,79 (AB-sistema, centruota prie d 3,67, 4H), 4,38-4,58 (ABX-sistema, centruota prie d 4,48, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,82-4,98 (AB-sistema, centruota prie d 4,91, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,66 (pls, NH), 7,1-7,5 (m, 17H), 7,75 (d, 2H), 7,80 (t, NH), 9,37 (pls, NH).

^{13}C -BMR (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglių atomai: δ 164,7; 168,1; 171,5; 172,3 ir 172,6

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

0,133 g (0,20 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$ sumaišoma su 0,060 g 5% Pd/C, 1 ml HCl tirpalu ir 10 ml etanolio. Mišinys veikiamas vandenilio dujų atmosfera vieną valandą. Nufiltravus per "hyflo" filtrą ir išgarinus tirpiklį bei du kartus liofilizavus vandeninyje, gaunama 93 mg (90%) produkto.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O): δ 1,0-1,45 (m, 5H), 1,5-2,1 (m, 9H), 2,2-2,4 (m, 1H), 3,55-3,85 (m, 4H; iš ten 3,79 (s, 2H)), 4,23 (d, 1H), 4,33-4,57 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,69 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 166,9; 167,2; 169,1; 174,5.

Pavyzdys 4

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$

0,406 g (0,782 mmol) $\text{H-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 3) ištirpinama 3 ml etanolio ir pridedama 132 μl (0,861 mmol) benzilakrilato. Reakcijos mišinys maišomas tris dienas kambario temperatūroje. Mišinį

nugarinus ir gautą produktą išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ gradientą (95/5 ir 90/10), gaunama 0,399 g (75%) produkto.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,8-1,0 (m, 1H), 1,0-1,3 (m, 4H), 1,35-2,2 (m, 9H), 2,3-2,6 (m, 4H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,4-3,6 (m, 2H), 4,25-4,52 (ABX-sistema, centruota prie δ 4,40, 2H), 4,64 (dd, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,2-7,38 (m, 10H), 7,43 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,7; 167,9; 171,3; 172,7 ir 175,4.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

0,261 g (0,383 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$ sumaišoma su 0,075 g 5% Pd/C, 1 ml HCl tirpalu ir 10 ml etanolio. Mišinys hidrinamas atmosferos slėgyje dvi valandas. Nufiltravus per "hyflo" filtrą ir išgarinus tirpiklį bei du kartus liofilizavus vandeninyje, gaunama 0,196 g (96%) produkto.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O): δ 1,17-1,40 (m, 5H), 1,60-1,92 (m, 5H), 1,92-2,2 (m, 4H), 2,32-2,48 (m, 1H), 2,81 (t, 2H), 3,11-3,36 (ABX₂-sistema, centruota prie δ 3,24, 2H), 3,63-3,90 (m, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,42-4,63 (m, 3H), 7,54 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,0; 167,30; 174,6 ir 174,7.

Pavyzdys 5

$(\text{HOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

46 mg (0,056 mmol) $(\text{BnOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 3) sumaišomas su 25 mg 5% Pd/C, 0,7 ml 1M HCl tirpalu ir 7 ml etanolio. Mišinys hidrinamas atmosferos slėgyje vieną valandą. Nufiltravus

per "hyflo" filtrą ir išgarinus tirpiklį bei du kartus liofilizavus vandeninyje, gaunama 25 mg (77%) produkto.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O): δ 1,0-1,4 (m, 5H), 1,45-2,2 (m, 9H), 2,25-2,45 (m, 1H), 3,53-3,84 (m, 2H), 3,84-4,22 (AB-sistema, centruota prie δ 4,03, 4H), 4,26 (d, 1H), 4,35-4,6 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,1; 167,3; 170,6 ir 174,5.

Pavyzdys 6

H-(R)Cgl-Pic-Pab x 2 HCl

(i) Boc-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)

0,478 g (2,49 mmol) EDC pridedama, esant -18°C , į maišomą 0,875 g (2,37 mmol) Boc-(R)Cgl-Pic-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 1,22 g (9,97 mmol) DMAP ir 0,706 g (2,49 mmol) H-Pab(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto mišinyje iš 30 ml acetonitrilo ir 1 ml DMF, mišinį. Per porą valandų mišiniui sušilus iki kambario temperatūros vėl maišoma 48 val. Tirpiklis pašalinamas vakuume ir nuosėdos ištirpinamos 50 ml etilo acetato. Tirpalas praplaunamas 15 ml vandens, 3x15 ml 0,3 M KHSO_4 , 2x15 ml Na_2CO_3 tirpalu ir vandeniu.

Pašalinus tirpiklį, gaunamos nuosėdos, kurios gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato/heptano eliuentą santykiu 9/1. Išeiga 0,96 g (64%).

(ii) H-(R)Cgl-Pic-Pab(Z)

Vandenilio chlorido dujos pučiamas per 0,56 g (0,88 mmol) Boc-(R)Cgl-Pic-Pab(Z), ištirpinto 25 ml etilo acetato, tirpalą. Po poros minučių tirpale iškrinta kristalų nuosėdos. Tirpiklis pašalinamas vakuume ir pridedama 50 ml etilo acetato. Praplovus 2x15 ml 2M natrio hidroksido tirpalu ir ekstrahavus vandens fazę 25-iais ml etilo acetato, po to

išdžiovinus (natrio sulfatu) susidariusius ekstraktus ir pašalinius vakuume tirpiklius, gaunama 0,448 g (95%) reikiamo produkto.

(iii) H-(R)Cgl-Pic-Pab x 2 HCl

98 mg (0,18 mmol) H-Cgl-Pic-Pab(Z), ištirpinto 5 ml 95% etanolio ir 1 ml vandens, tirpalas maišomas vandenilio atmosferoje 4 val., esant 5% Pd/C. Mišinys nufiltruojamas ir pridedama 0,3 ml 1M druskos rūgšties. Pašalinius etanolį vakuume ir nuosėdas liofilizavus, gaunama 70 mg (81%) reikiamo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1,00-1,56 (m, 7H), 1,56-1,94 (m, 9H), 2,32 (pld, 1H), 3,32-3,45 (m, 1H), 3,90 (pld, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 5,10-5,20 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,2; 170,5 ir 173,4.

Pavyzdys 7

HOOC-CH₂-(R,S)CH(COOH)-(R)Cgl-Pic-Pab x 2 HCl

(i) BnOOC-CH₂-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cgl-Pic-Pab(Z)

350 mg (0,66 mmol) H-(R)Cgl-Pic-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 6) ir 233 mg dibenzilmaleato, ištirpinto 2,5 ml etanolio, mišinys laikomas kambario temperatūroje 4 dienas. Pašalinius etanolį vakuume ir išgryninus nuosėdas greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato/heptano eliuentą santykiu 9/1, gaunama 0,108 mg produkto.

(ii) HOOC-CH₂-(R,S)CH(COOH)-(R)Cgl-Pic-Pab x 2 HCl

105 mg (0,13 mmol) BnOOC-CH₂-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cgl-Pic-Pab(Z), ištirpinto 5 ml 95% etanolio ir 1 ml vandens, hidrinama 5 val., esant 5% Pd/C. Pridėjus 0,3 ml 1M druskos rūgšties, mišinys

nufiltruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuume. Ištirpinus nuosėdas vandenyje ir liofilizavus, gaunama 54 mg (73%) reikiamo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, CD_3OD , dviejų diastereomerų 5/4 mišinys):
 δ 1,10-1,16 (m, 7H), 1,60-2,04 (m, 9H), 2,23-2,42 (m, 1H), 2,93-3,15 (m, 2H), 3,30-3,42 (m, 1H, dalinai paslėptas MeOD maksimumo), 3,71-3,95 (m, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 3H), 5,10-5,20 (m, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,70-7,81 (m, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai:
 δ 167,1; 168,95; 169,6 ir 173,1.

MS m/z 516 ($\text{M}^+ + 1$).

Pavyzdys 8

H-(R)Cha-Aze-Pab x 2 HCl

(i) Boc-(R)Cha-Aze-Pab(Z)

409 mg (2,13 mmol) EDC pridedama, esant -18°C , į maišomą 0,72 g (2,03 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 1,04 g (8,53 mmol) DMAP ir 604 mg (2,13 mmol) H-Pab(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") mišinį, ištirpintą 20 ml acetonitrilo. Per naktį mišinys sušyla iki kambario temperatūros, po to tirpiklis pašalinamas vakuume. Nuosėdos ištirpinamos 40 ml etilo acetato ir organinė fazė praplaunama paeiliui 10 ml vandens, 3x10 ml 0,3M KHSO_4 , 2x10 ml Na_2CO_3 -NaCl vandeniniu tirpalu, ir galiausiai 10 ml sūrymo. Išdžiovinus (Na_2SO_4) ir pašalinus vakuume tirpiklį, gaunamos nuosėdos, kurios gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato/metanolio eliuentą santykiu 9/1. Taip gaunama 645 mg (51%) išradimo junginio.

(ii) H-(R)Cha-Aze-Pab(Z)

Vandenilio chlorido dujos pučiamos per 640 mg (1,03 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-Pab(Z), ištirpinto 25 ml etilo acetato, tirpalą. Po poros minučių iš TLC analizės nustatoma, kad reakcija pasibaigusi. Vakuume pašalinus vandenilio chlorido dujų perteklių, mišinys praskiedžiamas 50 ml etilo acetato. Praplovus 2x15 ml Na_2CO_3 vandeniniu tirpalu, vandens fazė ekstrahuojama 15 ml etilo acetato. Susidarę organiniai ekstraktai praplaunami vandeniu ir išdžiovinami (Na_2CO_3) ir tirpiklis pašalinamas vakuume. Taip gaunama 513 mg (96%) H-(R)Cha-Aze-Pab(Z).

(iii) H-(R)Cha-Aze-Pab x 2 HCl

76 mg (0,15 mmol) H-(R)Cha-Aze-Pab(Z) ištirpinama 5 ml 95% etanolio ir 1 ml vandens, hidrinama 4 val. atmosferos slėgyje, esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių, pridėjus 0,4 ml 1 M druskos rūgšties ir išgarinus tirpiklį vakuume, gaunamos nuosėdos, kurios ištirpinamos 2 ml vandens. Po liofilizacijos gaunama 57 mg (85%) produkto.

^1H -BMR (500 MHz, D_2O , 2 rotamerai, mišinys 3:1): δ 1,02-1,20 (m, 2H), 1,22-1,92 (m, 11H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 4,25 (plt, 1H), 4,40 (dq, 1H), 4,53 (dq, 1H), 4,65 (s, 2H), 5,05-5,10 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,88 (d, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero išskiriamų signalų cheminiai poslinkiai: δ 0,57 (m), 0,85 (m), 2,95 (m), 4,06 (dq), 4,17 (dq), 4,63 (s), 5,33 (m), 7,70 (d), 7,93 (d).

^{13}C -BMR (125 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,2; 170,4 ir 172,8.

Pavyzdys 9**HOOC-CH₂-(R)Cha-Aze-Pab x 2 HCl****(i) BnOOC-CH₂-(R)Cha-Aze-Pab(Z)**

0,119 g (0,52 mmol) benzilbromacetato pridedama į 0,27 g (0,52 mmol) H-(R)Cha-Aze-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 8) ir 0,158 g (1,14 mmol) K₂CO₃, ištirpinto 5,2 ml acetonitrilo, mišinį ir kaitinama 1 val.

temperatūroje iki 60°C aliejaus vonioje. Tirpiklis pašalinamas ir pridedama etilo acetato bei vandens. Fazės atskiriamos ir organinė fazė praplaunama sūrymu ir išdžiovinama (Na₂SO₄). Po garinimo vakuume, gaunama 0,344 g nuosėdų, kurios gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant, pirma, etilo acetato eliuentą, o po to, etilo acetato/tetrahidrofurano/NH₃-prisotinto metanolio eliuentą santykiu 60/5/2. Taip gaunama 0,163 g reikiamo produkto.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,7-1,0 (m, 2H), 1,05-2,05 (m, 11H), 2,35-2,55 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 1H), 3,15-3,32 (m, 3H), 3,95-4,05 (t, 2H), 4,4 ir 4,5 (ABX-sistema, 2H), 4,8-4,95 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,2-7,5 (m, 12H), 7,7-7,85 (d, 2H), 8,3-8,45 (t, 1H).

¹³C-BMR (75 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,5; 167,8; 170,7; 171,9 ir 175,9.

(ii) HOOC-CH₂-(R)Cha-Aze-Pab x 2 HCl

0,163 g (0,243 mmol) BnOOC-CH₂-(R)Cha-Aze-Pab(Z), ištirpinto 5,5 ml etanolio (99,5%) ir 0,7 ml druskos rūgšties (1 N), hidrinama 4 val., esant 0,17 g 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį, po to ištirpinus vandenyje ir liofilizavus, gaunama 107 mg (85%) išradimo junginio.

¹H-BMR (500 MHz, CD₃OD, dviejų rotamerų mišinys): gausesnis rotameras: δ 0,95-1,95 (m, 13H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,6-2,75 (m,

^1H), 3,5-3,75 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 4,36-4,43 (m, 1H), 4,43-4,5 (m, 1H), 4,58-4,65 (m, 1H), 4,83-4,88 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 2,2-2,3 (m), 3,95-4,05 (m), 5,1-5,17 (m), 7,6-7,67 (m).

^{13}C -BMR (75 MHz, CD_3OD): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 168,2; 169,8; 168,9 ir 172,3.

Pavyzdys 10

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOH)-(R)Cha-Aze-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$

230 mg (0,443 mmol) H-(R)Cha-Aze-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 8) ir 144 mg (0,487 mmol) dibenzilmaleato, ištirpinto 1,5 ml 95% etanolyje, mišinys maišomas kambario temperatūroje 5 dienas. Išgarinus etanolį vakuume, nuosėdos gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato/metanolio eliuentą santykiu 95/5, gaunama 54 mg (15%) produkto.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOH)-(R)Cha-Aze-Pab}$

49 mg (0,06 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$, ištirpinto 5 ml 95%-ų etanolio ir 1 ml vandens, hidrinama 4,5 val., esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių išgarinus tirpiklį vakuume, gaunamos nuosėdos, kurios ištirpinamos 2 ml vandens ir 0,2 ml 1 M druskos rūgšties. Po liofilizacijos gaunama 32 mg (93%) produkto.

Išradimo junginio, esančio D_2O , ^1H -BMR spektras rodo dvi kreives stipriai persiklojančių signalų, kuriuos skleidžia du diastereomerai. Spektre taip pat galima išskirti mažesnę dalį sudarančio rotamero, užimančio maždaug 15%, rezonansinius maksimumus.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O): δ 1,03-2,00 (m, 13H), 2,32-2,53 (m, 1H), 2,72-2,96 (m, 1H), 3,06-3,28 (m, 2H), 4,10-4,55 (m, 4H), 4,62 (pls, 2H), 5,00-5,10 (m, 1H), 7,55-7,68 (m, 2H), 7,80-7,94 (m, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 0,65 (m), 0,80 (m), 4,00 (m), 5,24 (m), 5,35 (m).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,2; 169,0; 171,0; 172,3 ir 174,1.

Pavyzdys 11

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOH)Cha-Aze-Pab/a x 2 HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOBn)-(R)Cha-Aze-Pab(Z)/a}$

2,0 g (3,8491 mmol) $\text{H-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 8) ir 1,37 g dibenzilmaleato, ištirpinto 10 ml 95%-ų etanolio, mišinys maišomas 4 dienas kambario temperatūroje. Pašalinus etanolį vakuumu, nuosėdos gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato/metanolio eliuentą santykiu 98/2, gaunama 1,024 g (32%) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$. Du diastereomerai atskiriami RPLC būdu, naudojant $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\text{M NH}_4\text{OAc}$ eliuentą santykiu 65/35. Šis diastereomeras iš kolonėlės išsiplauna pirmas. Pašalinus vakuumu acetonitrilą, vandens fazė ekstrahuojama tris kartus etilo acetatu. Organinė fazė praplaunama vieną kartą vandeniu, išdžiovinama (Na_2SO_4), filtruojama ir garinama. Taip gaunama 0,352 g išradimo junginio gryno stereoizomero forma.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Aze-Pab/a 2 x HCl}$

350 mg (0,43 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOBn)-(R)Cha-Aze-Pab(Z)/a}$ (diastereomero, minėto aukščiau (i)), ištirpinto 15 ml 95%-ų etanolio ir 3 ml vandens, hidrinama 4,5 val., esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį vakuumu, gaunamos nuosėdos, kurios

ištirpinamos 5 ml vandens ir 1,0 ml 1 M druskos rūgšties. Po liofilizacijos gaunama 214 mg (87%) produkto gryno stereoizomero forma.

^1H -BMR (300 MHz, MeOD, dviejų rotamerų mišinys): δ 0,85-1,93 (m, 13H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,88 (dd, 2H), 3,92 (t, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 4,30-4,43 (m, 1H), 4,56 (AB-sistema, 2H), 4,76-4,86 (m, 1H, iš dalies uždengtas tirpiklio signalo), 7,59 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 0,70; 2,95; 3,82; 4,00; 5,08 ir 7,83.

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 166,9; 168,8; 171,7; 172,3 ir 173,8.

Pavyzdys 12

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Aze-Pab/b x 2 HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOBn)-(R)Cha-Aze-Pab(Z)/b}$

Išradimo junginys gaunamas pagal aukščiau aprašytą Pavyzdyje 11 procedūrą junginiui $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$ gauti. Šis diastereomeras iš kolonėlės išsiplauna pirmas. Išeiga 0,537 g.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Aze-Pab/b x 2 HCl}$

530 mg (0,65 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOBn)-(R)Cha-Aze-Pab(Z)/b}$, ištirpinto 15 ml 95% etanolio ir 3 ml vandens, hidrinama 5 val., esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį vakuume, gaunamos nuosėdos, kurios ištirpinamos 6 ml vandens ir 1,0 ml 1 M druskos rūgšties. Po liofilizacijos gaunama 290 mg (78%) produkto.

^1H -BMR (300 MHz, MeOD, dviejų rotamerų mišinys): δ 0,86-1,90 (m, 13H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,14-4,24 (m, 1H),

4,36-4,62 (m, 3H), 4,78-4,86 (m, 1H iš dalies uždengtas tirpiklio signalo), 7,57 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 0,78; 2,92; 3,82; 5,36 ir 7,80.

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 166,8; 169,0; 172,0; 172,4 ir 175,2.

Pavyzdys 13

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pab x 2 HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$

182 mg (0,35 mmol) H-(R)Cha-Aze-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 8) ir 62,5 mg (0,385 mmol) benzilakrilato, ištirpinto 1,5 ml 95% etanolio, mišinys maišomas 4 dienas kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas vakuume, nuosėdos gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato/metanolio eliuentą santykiu 9/1. Taip gaunama 200 mg (84%) išradimo junginio.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pab x 2 HCl}$

195 mg (0,29 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$, ištirpinto 10 ml 95% etanolio ir 2 ml vandens, hidrinama 4 val., esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį vakuume, gaunamos nuosėdos, kurios ištirpinamos 2 ml vandens ir 0,4 ml 1 M druskos rūgšties. Po liofilizacijos gaunama 130 mg (86%) produkto.

^1H -BMR (500 MHz, CD_3OD): δ 0,98-1,27 (m, 2H), 1,30-1,90 (m, 11H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,77 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 4,10 (t, 1H), 4,17-4,25 (m, 1H), 4,40-4,49 (m, 1H), 4,55 (AB, 2H), 4,83-4,90 (m, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

^{13}C -BMR (125 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai:
 δ 167,0; 168,9; 172,4 ir 174,6.

Pavyzdys 14

$\text{HOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pab x 2 HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$

Mišinys iš 0,212 g (0,408 mmol) $\text{H-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 8), 0,124 (0,89 mmol) K_2CO_3 ir 0,128 g (0,049 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-Br}$ (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 6 ml acetonitrilo, maišomas dvi valandas 50°C temperatūroje. Išgarinus tirpiklį, nuosėdos ištirpinamos vandenyje ir etilo acetate. Vandens sluoksnis ekstrahuojamas du kartus etilo acetatu ir susidaręs organinis sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento etilo acetato/tetrahidrofurano gradientą (85/15, 4/1, 7/3). Taip gaunama 0,190 g (64%) išradimo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,75-2,1 (m, 13H), 2,43(m, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,0-3,15 (m, 2H; iš ten 3,05 (d, 1H)), 3,89-4,18 (m, 5H), 4,8-4,98 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,2-7,47 (m, 12H), 7,72 (t, NH), 7,86 (d, 2H), 8,14 (pls, NH), 8,31 (dd, NH), 9,42 (pls, NH).

^{13}C -BMR (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,5; 168,7; 169,22; 169,83; 171,7 ir 175,5.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pab x 2 HCl}$

0,19 g (0,26 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$ sumaišoma su 0,075 g 5% Pd/C, 1,5 ml 1 N HCl tirpalu, 3 ml vandens ir 17 ml etanolio ir gautas mišinys hidrinamas atmosferos slėgyje

vieną valandą. Nufiltravus katalizatorių, išgarinus tirpiklį ir liofilizavus vandenyje, gaunama 144 mg (97%) išradimo junginio.

^1H -BMR (D_2O , 300 MHz, du rotamerai 4:1): δ 0,88-1,88 (m, 13H), 2,25-2,42 (m, 1H), 2,63-2,89 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,99 (neryškus dubletas, 2H), 4,16 (t, 1H), 4,28 (q, 1H), 4,41 (q, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,98 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 0,50 (plq), 0,77 (plq), 5,21 (dd), 7,56 (d) ir 7,81 (d).

^{13}C -BMR (D_2O , 75 MHz): anglies ir amidino anglies atomai: δ 166,8; 166,9; 168,6; 172,3 ir 173,4.

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ : 166,6; 169,6 ir 172,0.

Pavyzdys 15

H-(R)Cha-Pro-Pab x 2 HCl

(i) Boc-(R)Cha-Pro-Pab(Z)

0,135 ml (1,1 mmol) pivaloilo chlorido pridedama kambario temperatūroje į maišomą 0,155 ml (1,1 mmol) trietilamino ir 405 mg (1,1 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 5 ml DMF, mišinį. Po 3 val. pridedama 340 mg (1,1 mmol) H-Pab(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 5 ml DMF, ir toliau maišoma per naktį. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilo acetato/toluolo tirpalu (1/1). Organinę fazę išdžiovinus (MgSO_4) ir pašalinus vakuume tirpiklį, gaunamos nuosėdos, kurios gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato eliuentą. Išeiga 309 mg (49%).

(ii) H-(R)Cha-Pro-Pab(Z)

Vandenilio chlorido dujos pučiamos kambario temperatūroje per 1,246 g (2 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-Pab(Z), ištirpinto 20 ml etilo acetato, tirpalą, kol jį prisotins. Po 30 min. pridedama natrio karbonato tirpalo (10%) ir atsiskyręs organinis sluoksnis išdžiovinamas (K_2CO_3). Džiovinimo reagentą praplovus metileno chloridu ir išgarinus tirpiklį iš susidariusių organinių sluoksnių, gaunama 1,11 g (100%) išradimo junginio.

(iii) H-(R)Cha-Pro-Pab x 2 HCl

100 mg (0,19 mmol) H-(R)Cha-Pro-Pab(Z), ištirpinto 15 ml etanolio, hidrinama 1,5 val., esant 38 mg 10% Pd/C. Praskiedus reakcijos mišinį distiliuotu vandeniu ir nufiltravus katalizatorių, po to pašalinus etanolį vakuume ir liofilizavus, gaunami bespalviai išradimo junginio milteliai. Galiausiai, ištirpinus druskos rūgštyje, peptidas paverčiamas dihidrochloridu, po to liofilizavus, gaunama 90 mg (100%) išradimo junginio.

1H -BMR (300 MHz, D_2O): δ 1,0-2,0 (m, 13H), 2,0-2,3 (m, 3H), 2,3-2,5 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,3-4,5 (t, 1H), 4,5-4,6 (m, 3H), 7,4-7,6 (m, 3H), 7,6-7,9 (m, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,2; 170,0 ir 174,9.

Pavyzdys 16**HOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab x 2 HCl**(i) BnOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab(Z)

268 mg (0,5 mmol) H-(R)Cha-Pro-Pab(Z) (žr Pavyzdį 15), 90 μ l (0,55 mmol) benzilbromacetato ir 181 mg (1,3 mmol) K_2CO_3 , ištirpinto 2 ml acetonitrilo, mišinys homogenizuojamas ultragarsu 2,5 val., esant

40°C temperatūrai. Mišinį nufiltravus per "hyflo" ir pašalinus tirpiklį vakuume, gaunamos nuosėdos, kurios gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato eliuentą. Taip gaunama 194 mg (57%) išradimo junginio.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

194 mg (0,28 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$, ištirpinto 10 ml etanolio, hidrinama 3 val., esant 77 mg 10% paladžio ant medžio anglies katalizatoriui. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir katalizatorius pašalinamas filtruojant. Išgarinus etanolį vakuume ir liofilizavus, gaunamos baltos nuosėdos. Pridėjus druskos rūgšties ir gautą tirpalą liofilizavus, gaunama 115 mg (68%) reikiamo produkto.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 1,0-1,2 (m, 2H), 1,2-1,5 (m, 3H), 1,5-2,0 (m, 8H), 2,0-2,3 (m, 3H), 2,3-2,5 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 3H), 4,4-4,7 (m, 4H), 7,5-7,7 (d, 2H), 7,7-7,9 (d, 2H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,1; 168,2; 169,3; 174,6.

Pavyzdys 17

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(Me)(R)Cha-Pro-Pab}$

(i) $\text{Boc-(Me)(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$

Į 0,8 g (1,67 mmol) $\text{Boc-(Me)(R)Cha-Pro-OSu}$ (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 3 ml DMF, tirpalą pridedamas 0,562 g (1,85 mmol) H-Pab(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 3 ml DMF, tirpalas. Gautą tirpalą pH nustatomas 8-9, naudojant N-metilmorfoliną, po to tirpalas maišomas kambario temperatūroje 2 dienas. Tirpalas supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas 3x25 ml etilo acetato. Organinis tirpalas praplaunamas 1 M KH_2SO_4 tirpalu, 10%-ų NaHCO_3

tirpalu, vandeniu ir sūrymu, ir išdžiovinamas (Na_2SO_4). Išgarinus tirpiklį, gaunama 0,65 g (60%) gelsvai baltų išradimo junginio miltelių.

(ii) Me-(R)Cha-Pro-Pab(Z)

0,60 g (0,92 mmol) Boc-(Me)(R)Cha-Pro-Pab(Z), ištirpinto 50 ml EtOH, tirpalas prisotinamas HCl, esant 0°C temperatūrai, ir laikomas per naktį šaldytuve. Gautas tirpalas garinamas iki sausumo, ir nuosėdos ištirpinamos Na_2CO_3 tirpale, ekstrahuojamos 3x25 ml etilo acetato. Ekstraktą praplovus sūrymu ir nugarinus, gaunama 0,4 g (79%) balto pūkuotų miltelių junginio.

^1H -BMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,8-1,0 (m, 2H), 1,1-1,4 (m, 5H), 1,4-1,55 (m, 1H), 1,6-1,9 (m, 10H), 1,9-2,05 (m, 2H), 2,05-2,2 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,4-2,5 (m, 1H), 3,28 (dd, 1H), 3,41 (q, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,61 (d, 1H), 5,2 (s, 2H), 7,2-7,45 (m, 7H), 7,72 (t, 1H), 7,79 (d, 2H).

(iii) BnOOC-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab(Z)

0,40 g (0,73 mmol) Me-(R)Cha-Pro-Pab(Z), 0,17 g BnOOC-CH₂Br ir 0,20 g (2 ekv.) K_2CO_3 , sugrūsto 15 ml CH_3CN , mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Gautas mišinys garinamas, pridedama etilo acetato, po to mišinys praplaunamas vandeniu ir sūrymu, išdžiovinamas (Na_2SO_4), ir garinamas. Nevalytas produktas (0,69 g) gryninamas greitosios chromatografijos būdu (eliuentas $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10/1) ir gaunama 0,39 g (77%) šviesaus labai klampaus aliejaus.

(iv) HOOC-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab

0,39 g (0,56 mmol) BnOOC-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab(Z), ištirpinto 30 ml EtOH, tirpalą pridedama 0,1 g Pd/C (10%), ir viskas hidrinama atmosferos slėgyje. Po tirpalo filtravimo ir garinimo likusi sirupo pavidalo medžiaga liofilizuojama ir gaunama 0,25 g (95%) baltų kristalinių miltelių pavidalo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0,85-1,1 (m, 2H), 1,1-1,4 (m, 6H), 1,5-1,85 (m, 9H), 1,9-2,05 (m, 3H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,15-2,3 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 3,32 (d, 1H), 3,55-3,75 (m, 2H), 3,95-4,1 (m, 2H), 4,35-4,5 (m, 3H), 7,55 (d, 2H), 7,72 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, CD_3OD): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 168,4; 171,5; 174,7 ir 175,1.

Pavyzdys 18

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab x 2 HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$

Mišinys iš 149 mg (0,28 mmol) $\text{H-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 15) ir 66 mg (0,4 mmol) benzilakrilato, ištirpinto 1,5 ml etanolio, laikomas 36 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas vakuume, nuosėdos gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato eliuentą. Gaunama 124 mg (64%) reikiamo produkto.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab x 2 HCl}$

124 mg (0,18 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$, ištirpinto 10 ml etanolio, hidrinama 1 val., esant 55 mg 10% Pd/C. Katalizatorius nufiltruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuume. Nuosėdas ištirpinus druskos rūgštyje ir gautą tirpalą liofilizavus, gaunama 87 mg (79%) išradimo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O): δ 1,0-2,0 (m, 13H), 2,0-2,2 (m, 3H), 2,2-2,4 (m, 1H), 2,7-2,8 (t, 2H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,5-3,7 (m, 1H), 3,7-3,9 (m, 1H), 4,3-4,6 (m, 4H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,76-7,8 (m, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,0; 168,3 ir 174,6 (Dviejų anglies atomų signalai persikloja).

Pavyzdys 19**HOOC-CH₂-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab x 2 HCl****(i) BnOOC-CH₂-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab(Z)**

Į 274 mg (0,5 mmol) Me-(R)Cha-Pro-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 17), ištirpinto 5 ml EtOH (99%), tirpalą pridedama 97,3 mg (0,6 mmol) benzilakrilato ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 72 val. pridedama dar 16,2 mg (0,1 mmol) benzilakrilato ir toliau maišoma 24 val. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant CH₂Cl₂/MeOH(NH₃-prisotintas) eliuentą santykiu 95/5. Gaunama 198 mg (56%) išradimo junginio.

¹H-BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,8-2,0 (keli m, 16H), 2,14 (s, 3H), 2,24-2,33 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,36-4,44 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,03 (neryškus s, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,25-7,37 (m, 10H), 7,43 (d, 2H), 7,64 (t, 1H(NH)), 7,81 (d, 2H).

¹³C-BMR (125 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,7; 167,9; 171,7; 172,3 ir 172,6.

(ii) HOOC-CH₂-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab x 2 HCl

Į 198 mg (0,27 mmol) BnOOC-CH₂-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab(Z), ištirpinto 10 ml EtOH ir 1 ml 1 M HCl, tirpalą pridedama 60 mg 5% Pd/C (turinčio 50% vandens pagal svorį) ir mišinys hidrinamas 4 val. atmosferos slėgyje. Katalizatorius nufiltruojamas ir tirpiklis išgarinamas. Ištirpinus likusį aliejų vandenyje ir liofilizavus, gaunamas išradimo junginys.

¹H-BMR (500 MHz, D₂O): δ 1,08-1,2 (m, 2H), 1,2-1,42 (m, 4H), 1,68-1,91 (m, 5H), 1,93-2,08 (m, 2H), 2,09-2,26 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,60 (neryškus pls, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,61 (pls, 2H), 4,64 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,97 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai:

δ 167,2; 167,8 ir 174,5. Greičiausia, du maksimumai yra persikloję.

Pavyzdys 20

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pro-Pab/a x 2 HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$

0,50 g (0,94 mmol) $\text{H-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 15) ir 0,28 g (0,94 mmol) dibenzilmaleato, ištirpinto 20 ml EtOH, mišinys laikomas 5 dienas kambario temperatūroje. Išgarinus tirpiklį ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentą, gaunama 0,15 g (19%) diastereomerinio mišinio.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,7-2,1 (m, 17H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,5-2,8 (m, 2H), 3,2-3,7 (m, 4H), 4,46 (d, 1H), 4,65 (pld, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,9-5,1 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,1-7,4 (m, 15H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H).

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pro-Pab/a x 2 HCl}$

0,15 g (0,18 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$, ištirpinto 5 ml etanolio, mišinys hidrinamas 1 val. atmosferos slėgyje, esant 5% Pd/C, ir gaunama $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOH)-(R)Cha-Pro-Pab}$. Du diastereomerai atskiriami RPLC būdu, naudojant $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M NH}_4\text{OAc}$ eliuentą santykiu 15/85, po to liofilizuojama druskos rūgštyje. Pastarasis diastereomeras išsiplauna iš kolonėlės pirmas. Išeiga 19 mg (18%).

^1H -BMR (500 MHz, D_2O , dviejų rotamerų mišinys) gausesnis rotameras: δ 1,0-2,0 (m, 15H), 2,15 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 3,00 (pld, 1H), 3,05 (pld, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,97 (pls, 1H), 4,5-4,7 (m, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,87 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai:
 δ 167,2; 168,3; 173,8; 174,8 ir 178,2.

Pavyzdys 21

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pro-Pab/b x 2 HCl}$

Išradimo junginys gaunamas pagal procedūrą junginiui $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOH)-(R)Cha-Pro-Pab}$ gauti, aprašytą Pavyzdyje 20. Šis diastereomeras išsiplauna iš kolonėlės po pirmojo. Išėiga 19 mg (18%).

^1H -BMR (500 MHz, D_2O , dviejų rotamerų mišinys) gausesnis rotameras: δ 1,0-2,0 (m, 14H), 2,15-2,25 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 3,11 (pld, 1H), 3,19 (pld, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,03 (pls, 1H), 4,5-4,7 (m, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,84 (d, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 7,66 (d) ir 7,91 (d).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai:
 δ 167,3; 168,5 ir 174,7. Du maksimumai yra greičiausiai persikloję.

Pavyzdys 22

$\text{HOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab x 2 HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$

0,246 g (0,460 mmol) $\text{H-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 15), 0,140 g (1,01 mmol) K_2CO_3 ir 0,145 g (0,506 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-Br}$ (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") sumaišoma 6 ml acetoneitrilo. Mišinys maišomas 2 val. 30 min. 50°C temperatūroje, tirpiklis išgarinamas, nuosėdos paskirstomos tarp vandens ir etilo acetato. Sluoksniai atskiriami ir vandens sluoksnis dar kartą ekstrahuojamas etilo

acetatu. Susidariusį organinį sluoksnį išdžiovinus (Na_2SO_4), nufiltravus ir išgarinus, gaunama 0,350 g aliejaus. Nevalytas produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ gradientą (97/3, 95/5, 92,5/7,5), gaunama 0,227 g (67%) išradimo junginio.

^{13}C -BMR (75 MHz, CDCl_3): δ 25,0; 26,0; 26,2; 26,4; 26,7; 32,4; 34,2; 34,4; 40,8; 40,9; 42,9; 46,7; 50,5; 58,4; 60,2; 67,0; 67,2; 127,5; 127,8; 128,2; 128,3; 128,4; 128,5; 128,6; 128,6; 134,1; 135,2; 137,0; 142,6; 164,7; 168,9; 169,3; 170,4; 172,2; 175,0.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

0,089 g (0,12 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$ sumaišoma su 30 mg 5% Pd/C ir ištirpinama 10 ml acto rūgšties. Mišinys hidrinamas atmosferos slėgyje pusantros valandos. Nufiltravus katalizatorių per "hyflo" ir liofilizavus esant 1 ml 1 N druskos rūgšties, gaunama 0,058 g (82%) reikiamo produkto.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O): δ 0,9-2,2 (m, 16H), 2,25-2,47 (m, 1H), 3,55-3,7 (m, 1H), 3,7-4,1 (m, 5H), 4,42 (t, 1H), 4,48-4,6 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 166,8; 167,1; 168,2; 173,6 ir 174,6.

Pavyzdys 23

$\text{EtOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha Pro-Pab} \times \text{HOAc}$

(i) $\text{EtOOC-CH=CH-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$

H-(R)Cha-Pro-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 15) (275 mg, 0,51 mmol) veikiamas 20 val. 20°C temperatūroje K_2CO_3 (141 mg, 1,02 mmol) tirpalu ir $\text{BrCH}_2\text{=CHCOOEt}$ (108 mg, 0,56 mmol), ištirpintu CH_3CN (10 ml).

Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos EtOAc (5 ml)/H₂O (2ml). Atskyrus organinį sluoksnį, išdžiovinus (Na₂SO₄) ir sukonzentravus, gaunama 397 mg aliejaus, kuris gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant EtOAc/heptano eliuentą santykiu 1/4. Gaunama 252 mg (77%) išradimo junginio.

¹H-BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,8-1,05 (m, 2H), 1,1-1,45 (m, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,5-1,9 (m, 8H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,1-2,15 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 3,0 ir 3,15 (du d, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,15 (q, 2H), 4,3 (d, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,85 (d, 1H), 6,75 (dt, 1H), 5,3-5,4 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

¹³C-BMR (75,0 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 165,7; 171,2 ir 175,7 (Du maksimumai, greičiausiai, persikloja).

(ii) EtOOC-CH₂-CH₂-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab x HOAc

EtOOCCH=CHCH₂-(R)Cha-Pro-Pab(Z) (250 mg, 0,38 mmol) ištirpinama etanolyje ir hidrinama maždaug 2 val., esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį vakuume bei išgryninus RPLC būdu, naudojant CH₃CN/0,1 M NH₄OAc eliuentą, yra gaunama 70 mg (36%) reikiamo produkto.

¹H-BMR (500 MHz, CD₃OD): δ 0,9-1,05 (m, 2H), 1,15-1,55 (m, 5H), 1,25 (t, 3H), 1,6-1,85 (m, 7H), 1,95-2,6 (m, 8H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (q, 2H), 4,45 (m ir d, 2H), 4,55 (d, 1H), 7,55 ir 7,75 (du d, 4H).

¹³C-BMR (75,0 MHz, CD₃OD): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 168,3; 173,2; 174,6 ir 174,9.

Pavyzdys 24**Ph(4-COOH)-SO₂-(R)Cha-Pro-Pab x HCl****(i) Ph(4-COOH)-SO₂-(R)Cha-Pro-Pab(Z)**

64 mg (0,32 mmol) 4-chlorsulfonilbenzoinės rūgšties pridama ledo vonios temperatūroje į 156 mg (0,29 mmol) H-(R)Cha-Pro-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 15) ir 59 mg (0,58 mmol) trietilamino, ištirpinto 4 ml metileno chlorido. Mišinio temperatūrai lėtai pakilus iki kambario temperatūros, mišinys praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas (Na₂SO₄). Pašalinus tirpiklį vakuumu ir išgryninus nuosėdas greitosios chromatografijos būdu, naudojant eliuventus etilo acetatą/metanolį santykiu 9/1, o po to metileno chloridą/metanolį santykiu 3/1, gaunama 82 mg (39%) produkto.

(ii) Ph(4-COOH)-SO₂-(R)Cha-Pro-Pab x HCl

80 mg (0,11 mmol) Ph(4-COOH)-SO₂-(R)Cha-Pro-Pab(Z) hidrinama EtOH tirpale, esant 5% Pd/C. Katalizatorius nufiltruojamas ir tirpiklis išgarinamas. Nevalyta medžiaga gryninama RPLC būdu, naudojant CH₃CN/0,1 M NH₄OAc eliuentą (1/4), ir galiausiai, liofilizuojant druskos rūgštyje, paverčiama hidrochloridu. Taip gaunama 21 mg (29%) produkto.

¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD, dviejų rotamerų mišinys): δ 0,45-1,82 (m, 13H), 1,90-2,30 (m, 4H), 2,95-4,16 (keletas m, bendras 3H), 4,35-4,68 (m, 3H), 7,54 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H), 8,05-8,22 (m, 2H).

¹³C-BMR (75 MHz, CD₃OD): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 168,4; 173,4; 173,9 ir 174,2.

MS m/z 584 (M⁺ +1)

Pavyzdys 25**H-(R)Cha-Pic-Pab x 2 HCl**

(i) Boc-(R)Cha-Pic-Pab(Z)

Į 7,11 g (18,6 mmol) Boc-(R)Cha-Pic-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 9,07 g (74,2 mmol) DMAP ir 5,26 g (18,6 mmol) H-Pab(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpintų 200 ml DMF, mišinį pridedama 3,57 g (18,6 mmol) EDC, esant -15°C temperatūrai. Per naktį temperatūrai leidžiama pakilti iki 20°C . Tirpiklis pašalinamas vakuume, pridedama vandens ir tolueno. Organinė fazė praplaunama vandeniu, 1 M KHSO_4 , 10%-ų Na_2CO_3 ir sūrymu. Išdžiovinus (MgSO_4) ir išgarinus tirpiklį vakuume, gaunama 13,63 g nuosėdų, kurias apdorojus silikagelio kolonėlėje greitosios chromatografijos pagalba, naudojant etilo acetato/tolueno eliuentą santykiu 2/1, gaunama 9,5 g (79%) išradimo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,7-1,0 (m, 2H), 1,0-2,2 (m, 25H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,9-3,1 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,3 (dd, 1H), 4,4-4,6 (m, 2H), 5,1 (s, 2H), 5,1-5,3 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 5H), 7,35 (d, 2H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,75 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 156,8; 164,6; 168,2; 170,0 ir 173,4.

(ii) H-(R)Cha-Pic-Pab(Z)

Vandenilio chlorido dujos pučiamos kambario temperatūroje per 9,5 g (14,7 mmol) Boc-(R)Cha-Pic-Pab(Z), ištirpinto 100 ml etilo acetato, tirpalą, kol jį prisotins. Po 10 min. pridedama natrio karbonato tirpalo (10%), atsiskyręs organinis sluoksnius išdžiovinamas (K_2CO_3) ir tirpiklis pašalinamas vakuume. Gaunamas išradimo junginys.

^1H -BMR (500 MHz, CD_3OD): δ 0,85-1,05 (m, 2H), 1,15-1,90 (m, 16H), 2,25-2,35 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,80-3,90 (d, 1H), 3,90-4,0 (m, 1H), 4,4-4,5 (du d, 2H), 4,7 (pl s, 5H), 5,15 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,25-7,45 (m, 7H), 7,85 (d, 2H).

(iii) H-(R)Cha-Pic-Pab x 2 HCl

55 mg (0,1 mmol) H-(R)Cha-Pic-Pab(Z), ištirpinto 5 ml etanolio ir 0,45 ml 1 M druskos rūgšties mišinyje, hidrinama 1,5 val., esant 33 mg 10% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį vakuumu, gaunamos nuosėdos, kurios gryninamos RPLC būdu, naudojant 0,1M $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{CH}_3\text{CN}$ eliuentą. Išvalytas peptidas galiausiai paverčiamas dihidrochloridu, ištirpinus jį druskos rūgštyje ir po to liofilizavus. Gaunama 17 mg (35%) išradimo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O , du rotamerai, mišinys santykiu 3:1): δ 1,0-2,0 (m, 18H), 2,33 (d, 1H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,4-4,8 (m, 3H), 5,15-5,25 (m, 1H), 7,5-7,7 (m, 2H), 7,8-8,0 (m, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 0,5-0,7 (m) ir 3,0-3,1 (m).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,3; 171,6 ir 173,6.

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 170,6 ir 172,4.

Pavyzdys 26**HOOC-CH₂-(R)Cha-Pic-Pab x 2 HCl**(i) BnOOC-CH₂-(R)Cha-Pic-Pab(Z)

742 mg (1,35 mmol) H-(R)Cha-Pic-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 25), 230 ml (1,45 mmol) benzilbromacetato ir 558 mg (4 mmol) K_2CO_3 , ištirpinto 4 ml acetonitrilo, mišinys homogenizuojamas ultragarsu 40 min. 40°C temperatūroje. Pašalinus tirpiklį ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu nuosėdas, gaunama 720 mg (77%) reikiamo produkto.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,8-1,0 (m, 2H), 1,1-1,9 (m, 16H), 2,1-2,4 (pl s, 1 arba 2H), 2,4 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,80 (du d, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,3 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 12H), 7,8 (d, 2H).

^{13}C -BMR (125 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,5; 167,9; 170,5; 173,4 ir 175,5.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

509 mg (0,73 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$, ištirpinto 25 ml etanolio, hidrinama 4 val., esant 259 mg 10% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį vakuumu, gaunamos nuosėdos, kurios ištirpinamos distiliuotame vandenyje. Pridėjus druskos rūgšties ir galiausiai liofilizavus tirpalą, gaunama 281 mg (79%) išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, D_2O , rotamerų mišinys santykiu 4:1): gausesnis rotameras: δ 1,0-2,0 (m, 18H), 2,25-2,40 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,8-3,95 (m, 3H), 4,55-4,65 (du d, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,55-7,75 (m, 2H), 7,8-8,0 (m, 2H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (125 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,3; 169,9; 170,3 ir 173,5.

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 166,9; 169,2; 172,0.

Pavyzdys 27

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pic-Pab/a} \times 2 \text{ HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$

592 mg (1,1 mmol) $\text{H-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 25) ir 332 mg (1,1 mmol) dibenzilmaleato, ištirpinto 1 ml etanolio, mišinys laikomas savaitę kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas vakuumu ir nuosėdos gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant metanolio/metileno chlorido eliuentą. Gaunama 275 mg (30%) diastereomerinio mišinio.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pic-Pab/a} \times 2 \text{ HCl}$

275 mg $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$, ištirpinto 20 ml 95%-ų etanolio, hidrinama 18 val., esant 75 mg 10% Pd/C. Mišinys filtruojamas per "hyflo" ir tirpiklis pašalinamas vakuumu. Pridėjus vandens ir liofilizavus, gaunama 166 mg $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOH)-(R)Cha-Pic-Pab}$. Du diastereo-merai atskiriami RPLC būdu, naudojant $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M } \text{NH}_4\text{OAc}$ eliuentą santykiu 1/4, po to liofilizuojami druskos

rūgštyje. Šis diastereomeras išsiplauna iš kolonėlės pirmasis. Išeiga 9 mg.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, D_2O , dviejų rotamerų mišinys): δ 1,0-2,0 (m, 18H), 2,25-2,4 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4 (t, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,05 (t, 1H), 4,5-4,7 (m, 3H), 5,2 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 4,0 (t) ir 7,7 (d).

Pavyzdys 28

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pic-Pab/b x 2 HCl}$

Išradimo junginys gaunamas vykdant tą pačią procedūrą, kaip aprašyta $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOH)-(R)Cha-Pic-Pab}$ atveju Pavyzdyje

27. Šis diastereomeras išsiplauna iš kolonėlės po pirmojo.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, D_2O , dviejų rotamerų mišinys): δ 1,0-2,0 (m, 18H), 2,25-2,4 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,5 (t, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,5-4,7 (m, 3H), 5,15 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,8 (d, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 4,35 (s), 7,65 (d) ir 7,9 (d).

Pavyzdys 29

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab x 2 HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$

851 mg (1,55 mmol) H-(R)Cha-Pic-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 25) ir 269 mg (1,71 mmol) benzilakrilato, ištirpinto 5 ml etanolio, mišinys laikomas kambario temperatūroje 40 val. Pašalinus tirpiklį vakuumu ir išgryninus nuosėdas greitosios chromatografijos būdu, naudojant metileno chlorido/metanolio eliuentą, gaunama 812 mg (74%) produkto.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,8-1,0 (m, 2H), 1,1-1,9 (m, 16H), 2,3-2,5 (m, 3H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 4,3 (dd, 1H), 4,6 (dd, 1H), 4,95-5,05 (du d, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,3 (m, 1H), 6,5-6,9 (pl s, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,2-7,5 (m, 12H), 7,75-7,85 (d, 2H), 9,3-9,7 (pl s, 1H).

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

780 mg (1,1 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$,

ištirpinto 25 ml etanolio, hidrinama 4 val., esant 306 mg 15% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį vakuumu, nuosėdos ištirpinamos druskos rūgštyje. Gautą tirpalą liofilizavus, gaunama 481 mg (78%) išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 0,95-1,1 (m, 2H), 1,15-1,9 (m, 16H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,7-2,8 (t, 2H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 4,4-4,6 (m, 3H), 5,15 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,8-7,9 (m, 2H), 8,6-8,7 (m, 1H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (125 MHz, CD_3OD): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 170,6; 175,9; 179,5 ir 183,5.

Pavyzdys 30

$\text{HOOC-CO-(R)Cha-Pic-Pab} \times \text{HOAc}$

(i) $\text{EtOOC-CO-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$

0,12 g etiloksalilo chlorido pridedama kambario temperatūroje į 0,42 g (0,77 mmol) $\text{H-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 25) ir 0,21 g (1,5 mmol) K_2CO_3 , ištirpinto 10 ml CH_3CN , mišinį. Po dviejų valandų pridedamas papildomas 0,07 g (0,5 mmol) etiloksalilo chlorido kiekis. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpiklis pašalinamas vakuumu, nuosėdos ištirpinamos CH_2Cl_2 ir praplaunamos vandenyje. Išgarinus ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant tolueno/etilo acetato santykiu 1/2, δ po to CH_2Cl_2 /metanolio eliuventus, gaunama 0,21 g (42%) produkto.

(ii) $\text{HOOC-CO-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$

0,21 g (0,32 mmol) $\text{EtOOC-CO-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$ ištirpinama 3 ml THF ir pridedama 0,17 g (4,2 mmol) LiOH, ištirpinto 3 ml vandens. Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje ir tuomet supilamas į etilo acetato ir vandens tirpalą. Fazės atskiriamos ir organinė fazė ekstrahuojama KHCO_3 tirpalu. Vandeninga fazė rūgštinama 0,5 M HCl (pH

1) ir ekstrahuojama CH_2Cl_2 , išdžiovinama Na_2SO_4 ir išgarinama. Taip gaunama 80 mg produkto.

(iii) $\text{HOOC-CO-(R)Cha-Pic-Pab} \times \text{HOAc}$

$\text{HOOC-CO-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$ hidrinama EtOH tirpale, esant 5% Pd/C. Katalizatorius nufiltruojamas ir tirpiklis išgarinamas. Nuosėdas išgryninus RPLC būdu, gaunamas išradimo junginys.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 0,8-1,0 (m, 2H), 1,1-1,75 (m, 15H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,13-2,2 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 4,32, 4,44 (AB, 2H), 4,71-4,77 (m, 1H), 4,98-5,02 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,1-8,15 (m, 1H), 8,22-8,27 (m, 1H), 9,32 (platus s), 9,90 (platus s). Vieno iš protonų (3,25) atsakas yra iš dalies uždengiamas tirpiklio signalo.

MS m/z 486 ($\text{M}^+ + 1$).

Pavyzdys 31

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CO-(R)Cha-Pic-Pab}$

(i) $\text{MeOOC-CH}_2\text{-CO-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$

0,39 g (0,72 mmol) $\text{H-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 25) ir 0,9 g (0,8 mmol) monometilmalonato ištirpinama 40 ml CH_2Cl_2 ir pridedama 0,16 g (0,8 mmol) DCC. Tirpalas maišomas kambario temperatūroje per naktį. Iškritęs į nuosėdas DCU nufiltruojamas, filtratas praplaunamas 0,3 M KHSO_4 ir KHCO_3 tirpalais bei išdžiovinamas (Na_2SO_4). Išgarinus tirpiklį ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant tolueno/etilo acetato (1/3) eliuentą, gaunama 0,27 g (58%) reikiamo produkto.

(ii) $\text{MeOOC-CH}_2\text{-CO-(R)Cha-Pic-Pab}$

90 mg (0,14 mmol) $\text{MeOOC-CH}_2\text{-CO-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$ ištirpinama 10 ml etanolio ir hidrinama 5 val., esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį, gaunama 50 mg (70%) išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0,85-1,1 (m, 2H), 1,1-1,9 (m, 16H), 2,35-2,45 (m, 1H), 3,2-3,4 (m, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,4-4,55 (s, 3H), 5,15-5,25 (m, 1H), 7,4-7,55 (m, 2H), 7,7-7,85 (m, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, CD_3OD): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 168,2; 168,7; 170,0; 172,4 ir 174,6.

MS m/z 514 ($\text{M}^+ + 1$)

(iii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-CO-(R)Cha-Pic-Pab}$

Kambario temperatūroje į 0,14 g (0,27 mmol) $\text{MeOOC-CH}_2\text{-CO-(R)Cha-Pic-Pab}$, ištirpinto 5 ml metanolio, tirpalą pridedama 2 ml 0,5 M NaOH. Pamaišius 5 val. pridedama vandens ir metanolis pašalinamas vakuume. Vandens sluoksnis liofilizuojamas. Tirpios medžiagos ekstrahuojamos iš netirpių neorganinių druskų absoliučiu etanoliu. Išgarinus etanolį, likusi kietoji medžiaga suspenduojama vandenyje ir filtruojant gaunama 70 mg (52%) išradimo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,8-1,0 (m, 2H), 1,0-1,9 (m, 16H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,58, 2,86 (AB, 2H), 3,8-3,95 (m, 1H), 4,2-4,5 (m, 2H), 4,7-4,85 (m, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,2-8,3 (m, 1H), 9,3-9,4 (m, 1H), 9,90 (platus s, 3H). Vieno iš protonų (3,21) atsakas yra iš dalies uždengiamas tirpiklio signalo.

^{13}C -BMR (75 MHz, DMSO-d_6): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 165,8; 168,8; 169,9; 172,2 ir 172,4.

MS m/z 500 ($\text{M}^+ + 1$)

Pavyzdys 32

$\text{MeOOC-CH}_2\text{-CO-(R)Cha-Pic-Pab}$

Žr. Pavyzdžio 31 (ii) skirsnį.

Pavyzdys 33

$\text{H}_2\text{N-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab}$

(i) $\text{H}_2\text{N-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$

40°C temperatūroje bandant alkilinti homogenizuojant ultragarsu 455 mg (0,83 mmol) $\text{H-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 25), kai esama 80 mg (0,86 mmol) chloracetamido, ištirpinto 3 ml acetonitrilo, ir

395 mg (2,86 mmol) kalio karbonato, paaiškėjo, kad reakcija vyksta itin vangiai. Net pridėjus 230 mg (2,6 mmol) ličio bromido, reakcija nepagreitėja. Tačiau, jei pridedama ličio jodido ir šildoma homogenizuojant ultragarsu, gaunama nedidelių produkto kiekių, ką patvirtina plonasluoksnė chromatografija (TLC). Apdorojus pridedant vandens, išekstrahavus etilo acetatu/toluenu, išdžiovinus organinę fazę (MgSO_4) ir pašalinus tirpiklį vakuume, gaunamos nuosėdos, kurias išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ eliuentą, gaunama 118 mg (24%) reikiamo produkto.

(ii) $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cha-Pic-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

118 mg (0,2 mmol) $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cha-Pic-Pab}(\text{Z})$, ištirpinto 10 ml 95% etanolio, hidrinama 2 val., esant 143 mg 10% Pd/C. Mišinys praskiedžiamas distiliuotu vandeniu ir druskos rūgštimi, ir filtruojamas per "hyflo" filtrą. Liofilizavus, gaunama 26 mg (24%) reikiamo produkto.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0,9-1,1 (m, 2H), 1,1-1,9 (m, 16H), 2,3 (d, 1H), 3,4 (t, 1H), 3,6 (AB-sistema, 2H), 3,8 (d, 2H), 4,35 (t, 1H), 4,5 (s, 2H), 5,2 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,8 (d, 2H).

Pavyzdys 34

Boc-(R)Cha-Pic-Pab

10 mg (0,015 mmol) Boc-(R)Cha-Pic-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 25), ištirpinto 5 ml etanolio, hidrinama 4 val., esant 38 mg 10% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį vakuume, δ po to ištirpinus nuosėdas vandenyje ir liofilizavus, gaunama 7,6 mg (95%) produkto.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0,9-1,1 (m, 2H), 1,1-1,9 (m, 16H), 2,4 (d, 1H), 3,25 (t, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,5 (AB-sistema, 2H), 4,5-4,6 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Pavyzdys 35**Ac-(R)Cha-Pic-Pab x HCl**

(i) Ac-(R)Cha-Pic-Pab(Z)

0,06 g (0,8 mmol) acetilo chlorido pridedama kambario temperatūroje į 0,37 g (0,68 mmol) H-(R)Cha-Pic-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 25) ir 0,19 g (1,35 mmol) K_2CO_3 , ištirpinto 10 ml CH_3CN , mišinį. Pamašius dar 30 min. kambario temperatūroje, tirpiklis pašalinamas vakuume. Nuosėdos ištirpinamos CH_2Cl_2 ir praplaunamos vandeniu. Išgarinus ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento $CH_2Cl_2/MeOH$ gradientą (99,9/0,1; 99,8/0,2; 99,6/0,4; 99,2/0,8 ir 98,4/1,6), gaunama 0,24 g (60%) produkto.

(ii) Ac-(R)Cha-Pic-Pab x HCl

Ac-(R)Cha-Pic-Pab(Z) hidrinamas atmosferos slėgyje, esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį, nevalyta medžiaga gryninama RPLC būdu, naudojant $CH_3CN/0,1\ M\ NH_4OAc$ eliuentą (35/65). Išradimo junginys gaunamas pašalinus tirpiklį ir paveikus NH_4OAc pertekliumi bei liofilizavus 1M druskos rūgštis.

1H -BMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0,85-1,1 (m, 2H), 1,15-2,0 (m, 19H), 2,35-2,47 (m, 1H), 3,2-3,33 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,46; 4,57 (ABX, 2H), 5,16-5,22 (m, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,23 (m, 1H). Vieno iš protonų atsakas yra visiškai uždengiamas tirpiklio signalo.

^{13}C -BMR (75 MHz, CD_3OD): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 168,3; 172,5; 173,8; 175,1.

MS m/z 456 ($M^+ + 1$).

Pavyzdys 36**Me-SO₂-(R)Cha-Pic-Pab x HCl**(i) Me-SO₂-(R)Cha-Pic-Pab(Z)

48 mg (0,42 mmol) metansulfonilo chlorido, ištirpinto 0,5 ml metileno chlorido, tirpalas 0°C temperatūroje pridedamas į maišomą 209

mg (0,382 mmol) H-(R)Cha-Pic-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 25) ir 0,11 ml (0,763 mmol) trietilamino, ištirpinto 5 ml metileno chlorido, tirpalą. Per naktį mišinio temperatūra susilygina su kambario temperatūra. Praplovus vandeniu, po to išdžiovinus (Na_2SO_4) ir išgarinus tirpiklį vakuumė, gaunamos nuosėdos, kurias išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato/metanolio eliuentą (95/5), gaunama 159 mg (67%) produkto.

(ii) $\text{Me-SO}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab} \times \text{HCl}$

150 mg (0,24 mmol) $\text{Me-SO}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$, ištirpinto 5 ml 95% etanolio ir 1 ml vandens, hidrinama 4 val., esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių, pridėjus 0,2 ml 1M druskos rūgšties ir išgarinus tirpiklį vakuumė, yra gaunamos nuosėdos, kurias ištirpinus 2 ml vandens ir liofilizavus gaunama 116 mg (86%) produkto.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 0,90-1,10 (m, 2H), 1,15-1,85 (m, 15H), 1,90 (pld, 1H), 2,30 (pld, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,35 (dt, 1H), 3,90 (pld, 1H), 4,45 (AB-sistema, 2H), 4,50-4,55 (m, 1H), 5,13 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (125 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 166,8; 173,0 ir 174,6.

Pavyzdys 37

H-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab $\times$ 2 HCl

(i) Boc-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab(Z)

-18°C temperatūroje į maišomą 1,0 g (2,6 mmol) Boc-(R)Cha-(R,S)betaPic-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 1,28 g (10,5 mmol) DMAP, 0,74 g (2,6 mmol) H-Pab-(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 35 ml DMF, tirpalą pridedama EDC. Per naktį mišinio temperatūrai susilyginus su kambario temperatūra, tirpiklis pašalinamas vakuumė. Nuosėdos ištirpinamos CH_2Cl_2 , po to organinis sluoksnis praplaunamas 0,3M KHSO_4 , KHCO_3 tirpalu ir sūrymu. Išdžiovinus (Na_2SO_4) ir pašalinus tirpiklį, yra gaunamos nuosėdos, kurias išgryninus

greitosios chromatografijos būdu, naudojant heptano/etilo acetato su 4% metanolio eliuentą, gaunama 0,74 g (44%) reikiamo produkto.

(ii) H-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab(Z)

0,68 g (1,05 mmol) Boc-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab(Z) ištirpinama etilo acetate, prisotintame HCl dujų. Tirpalas maišomas 1 val. kambario temperatūroje. Pridėjus vandens tirpalas šarminamas, naudojant K_2CO_3 . Vandens fazė ekstrahuojama etilo acetatu. Tuomet organinė fazė praplaunama vandeniu, išdžiovinama (Na_2SO_4). Po garinimo gaunama 0,5 g (87%) reikiamo produkto.

(iii) H-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab x 2 HCl

65 mg (0,19 mmol) H-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab(Z) ištirpinama 7 ml etanolio ir hidrinama 4 val., esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių, išgarinus tirpiklį ir liofilizavus 1 M druskos rūgštis ir vandenyje, gaunama 41 mg (71%) produkto.

1H -BMR (300 MHz, D_2O , 2 diastereomerai 4/5, ir rotamerai): δ 0,8-2,16 (m,), 2,5-2,77 (m, 3H), 3,13-3,43 (m, 3H), 3,68-3,94 (m, 1H), 4,18-4,41 (m, 1H), 4,41-4,52 (m, 3H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,72-7,83 (m, 2H).

Pavyzdys 38

HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab x 2 HCl

(i) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab(Z)

0,21 g (0,38 mmol) H-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 37) ištirpinama 2 ml etanolio. Pridedama 0,68 g (0,42 mmol) benzilakrilato ir tirpalas maišomas 5 dienas. Po garinimo ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant CH_2Cl_2 /MeOH eliuentą santykiu 95/5, gaunama 0,19 g (70%) reikiamo produkto.

(ii) HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab x 2 HCl

170 mg (0,24 mmol) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab(Z) ištirpinama 10 ml etanolio ir hidrinama 4 val., esant 5% Pd/C.

Nufiltravus katalizatorių, išgarinus tirpiklį ir liofilizavus 1 M druskos rūgštis ir vandenyje, gaunama 103 mg (77%) produkto.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O , dviejų diastereomerų mišinys santykiu 4/5 ir rotamerai): δ 0,92-2,03 (m, H), 2,51-2,78 (m, 1H), 3,21-3,52 (m, 1H), 3,88-4,01 (m, 1H), 4,07-4,3 (m, 2H), 4,4-4,71 (m, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,86 (d, 2H).

^{13}C -BMR (300,13 MHz, D_2O , dviejų diastereomerų mišinys santykiu 4/5 ir rotamerai): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,0; 168,0; 168,1; 175,9; 176,0; 176,3; 176,4 ir 178,2.

Pavyzdys 39

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Val-Pab x 2 HCl}$

(i) Boc-(R)Cha-Val-Pab(Z)

-12°C temperatūroje į 3,41 g (9,2 mmol) Boc-(R)Cha-Val-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 2,61 g (9,2 mmol) H-Pab(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 4,5 g (36,8 mmol) DMAP, ištirpinto 50 ml DMF, mišinį pridedama 1,77 g (9,2 mmol) EDC. Per naktį mišinio temperatūrai susilyginus su kambario temperatūra, mišinys praskiedžiamas vandeniu, po to ekstrahuojamas toluenu, eteriu ir etilo acetatu. Sujungtus organinius ekstraktus išdžiovinus (MgSO_4), pašalinus vakuume tirpiklį ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentą, gaunama 2,77 g (47%) reikiamo produkto.

(ii) H-(R)Cha-Val-Pab(Z)

Vandenilio chlorido dujos pučiamos per 2,77 g (4,4 mmol) Boc-(R)Cha-Val-Pab(Z), ištirpinto 75 ml etilo acetato, tirpalą. Po 15 min. pridedama natrio karbonato tirpalo, kol pH bus lygus 10, ir vandens fazė ekstrahuojama etilo acetatu. Išdžiovinus (kalio karbonatu) ir pašalinus tirpiklį vakuume, gaunama 1,8 g (77%) H-(R)Cha-Val-Pab(Z).

(iii) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Val-Pab(Z)}$

326 mg (0,61 mmol) H-(R)Cha-Val-Pab(Z), 105 ml (0,67 mmol) benzilbromacetato ir 252 mg (1,83 mmol) kalio karbonato, ištirpinto 2 ml

acetonitrilo, mišinys homogenizuojamas ultragarsu 2,5 val. 40°C temperatūroje. Kad produktas ištirptų, pridedama dar acetonitrilo ir mišinys nufiltruojamas bei vakuume pašalinamas tirpiklis. Nuosėdos gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant metanolio/metileno chlorido eliuentą. Galiausiai produktas kristalizuojamas iš etilo acetato ir gaunama 124 mg (30%) bespalvių kristalų.

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Val-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

124 mg (0,18 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Val-Pab(Z)}$, ištirpinto 20 ml etanolio, hidrinama 2 val., esant 25 mg 10% Pd/C. Pridedama 10 ml THF ir hidrinama dar 2 val. 50°C temperatūroje. Mišinys filtruojamas per "hyflo", nufiltruota medžiaga praplaunama praskiesta druskos rūgštimi. Organiniai tirpikliai pašalinami iš sujungtų filtratų vakuume. Liofilizavus likusį tirpalą gaunama 55 mg (50%) reikiamo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 0,75-1,4 (m, 12H), 1,5-1,9 (m, 7H), 2,0-2,15 (pls, H), 3,45 (AB-sistema, 2H), 4,1 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 7,5 (s, 2H), 7,7 (s, 2H), 8,9 (s, 1H).

Pavyzdys 40

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Val-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

(i) $\text{H-(R)Cha-(R,S)Val-Pab(Z)}$

Išradimo junginys yra gaunamas jungiant Boc-(R)Cha-Val-OH su H-Pab(Z). Tuo tikslu pivaloilas jungiamas pagal Boc-(R)Cha-Pic-OMe gavimo aprašymą (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"). Boc-(R)Cha-(R,S)Val-Pab(Z) yra gaunamas, pilnai įvykus valino epimerizacijai. Boc apsauginė grupė pašalinama taip pat, kaip ir Boc-(R)Cha-Val-Pab(Z) atveju (žr. Pavyzdį 39). Taip gaunamas išradimo junginys.

(ii) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-(R,S)Val-Pab(Z)}$

1,007 g (1,9 mmol) $\text{H-(R)Cha-(R,S)Val-Pab(Z)}$ ir 308 mg (1,9 mmol) benzilakrilato, ištirpinto 3 ml etanolio, tirpalas laikomas per naktį 40°C temperatūroje. Pašalinus tirpiklį vakuume ir nuosėdas išgryninus

greitosios chromatografijos būdu, naudojant metanolio/metileno chlorido eliuentą santykiu 10/90, gaunama 1,086 g (82%) išradimo junginio.

(iii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Val-Pab x 2 HCl}$

1,086 g (1,6 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-(R,S)Val-Pab(Z)}$

hidrinama 2 valandas 25 ml THF ir 14 ml 0,5 M druskos rūgšties tirpale, esant 223 mg 10% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių per celitą ir pašalinus THF vakuume ir, po to, liofilizavus likusį vandeninį tirpalą, gaunamos nuosėdos, kurių maždaug 300 mg paveikiama HPLC būdu, naudojant 25% acetonitrilo, ištirpinto 0,1 M amonio acetato buferyje, eliuentą. Išradimo junginys yra antrojoje iš dviejų atskirtų pagrindinių frakcijų. Tuo būdu, išskiriama 67 mg išradimo junginio dihidrochlorido.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 1,0-1,15 (m, 12H), 1,2-1,4 (m, 7H), 1,65-1,9 (m, 7H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 3,15-3,2 (m, 1H), 3,3-3,35 (m, 1H), 4,15-4,2 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,55-4,65 (AB-sistema, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,0; 169,8; 173,96 ir 174,04.

Pavyzdys 41

H-(R)Hoc-Aze-Pab x 2 HCl

(i) Boc-(R)Hoc-Aze-Pab(Z)

Gaunama tuo pačiu būdu, kaip aprašyta Boc-(R)Cha-Pic-Pab(Z) gavimo atveju (žr. Pavyzdį 25), pakeitus Boc-(R)Cha-Pic-OH su Boc-(R)Hoc-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"). Nevalytas produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant tolueno/EtOAc eliuentą santykiu 1/6, gaunama 0,32 g (37%) reikiamo produkto.

(ii) H-(R)Hoc-Aze-Pab

Kad būtų gauta 0,23 g (88%) išradimo junginio, Boc-(R)Hoc-Aze-Pab(Z) paveikiamas tuo pačiu būdu, kaip ir Pavyzdžio 25 junginys Boc-(R)Cha-Pic-Pab(Z).

(iii) H-(R)Hoc-Aze-Pab x 2 HCl

20 mg (0,037 mmol) H-(R)Hoc-Aze-Pab(Z) ištirpinama 3 ml etanolio ir hidrinama 4 val. atmosferos slėgyje, esant 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių, išgarinus tirpiklį ir liofilizavus 1 M druskos rūgšties, gaunama 11 mg (63%) produkto.

^1H -BMR (300,13 MHz, D_2O , dviejų rotamerų mišinys 3/1):

gausesnis rotameras: δ 0,9-2,1 (m, 15H), 2,4-2,6 (m, 1H), 2,7-3,0 (m, 1H), 4,1-4,3 (m, 1H), 4,35-4,56 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 5,0-5,11 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,9 (d, 2H). Vieno iš protonų atsakas yra visiškai uždengiamas H-O-D signalo.

Pavyzdys 42**HOOC-CH₂-CH₂-(R)Hoc-Aze-Pab x 2 TFA**(i) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Hoc-Aze-Pab(Z)

0,067 g (0,41 mmol) benzilakrilato pridedama kambario temperatūroje į 0,2 g (0,37 mmol) H-(R)Hoc-Aze-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 41), ištirpinto 2 ml etanolio (95%), tirpalą. Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 5 dienas. Pašalinus tirpiklį vakuumu ir išgryninus nuosėdas greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentą santykiu 96/4, gaunama 0,16 g (62%) reikiamo produkto.

(ii) HOOC-CH₂-CH₂-(R)Hoc-Aze-Pab x 2 TFA

160 mg (0,23 mmol) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Hoc-Aze-Pab(Z)

ištirpinama 10 ml etanolio ir hidrinama atmosferos slėgyje 3 val., esant 5% Pd su medžio anglimi. Nufiltravus katalizatorių, išgarinus tirpiklį, liofilizavus vandenyje ir TFA, gaunama 120 mg (87%) produkto.

^1H -BMR (300,13 MHz, D_2O , du rotamerai santykiu 3/1):

gausesnis rotameras: δ 0,9-1,9 (m, 13H), 1,94-2,16 (m, 2H), 2,38-2,55 (m, 1H), 2,7-2,97 (m, 3H), 3,2-3,44 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,35-4,58 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,0-5,12 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,87 (d, 2H).

^{13}C -BMR (300,13 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,3; 168,7; 172,5 ir 176,6.

Pavyzdys 43**HOOC-CH₂-(R,S)CH(COOH)-(R)Hoc-Pro-Pab x 2 HCl****(i) Boc-(R)Hoc-Pro-Pab(Z)**

Gaunama iš Boc-(R)Hoc-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") taip pat kaip ir Boc-(R)Cha-Pic-Pab(Z) Pavyzdyje 25. Išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato eliuentą, gaunama 0,886 g (58%) išradimo junginio.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,7-0,95 (m, 2H), 0,95-2,1 (m, 27H; iš ten 1,2 (s, 9H)), 2,1-2,4 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 1H), 3,65-3,95 (m, 1H), 4,0-4,2 (m, 1H), 4,2-4,45 (m, 2H), 4,45-4,6 (d, 1H), 5,15 (neryškus pls, 2H), 5,2-5,3 (d, 1H), 7,1-7,4 (m, 7H), 7,65 (m, 1H), 7,7-7,8 (d, 2H), 9,4 (pls, H).

¹³C-BMR (75 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 156,3; 164,6; 168,1; 171,4 ir 172,4.

(ii) H-(R)Hoc-Pro-Pab(Z)

40 ml etilo acetato, prisotinto vandenilio chloridu, pridedama 0°C temperatūroje į 0,82 g (1,266 mmol) Boc-(R)Hoc-Pro-Pab(Z). Temperatūrai laidžiama susilyginti su kambario temperatūra. Po 1,5 val. reakcija nesibaigia, todėl vandenilio chlorido dujos pučiamos per reakcijos mišinį dar 5 min. Tirpiklis išgarinamas, pridedama etilo acetato ir prisotinto natrio karbonato, atskiriamos fazės. Praplovus organinę fazę sūrymu ir išdžiovinus (Na₂SO₄) ir išgarinus tirpiklį vakuumu, gaunamas beveik visos išeigos išradimo junginys.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,75-0,95 (m, 2H), 0,95-2,4 (m, 17H), 3,3-3,55 (m, 2H), 3,55-3,7 (m, 1H), 4,25-4,45 (m, 2H), 4,5-4,6 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,15-7,35 (m, 5H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,7-7,85 (d, 2H).

¹³C-BMR (75 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,5; 167,8; 171,4 ir 175,3.

(iii) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Hoc-Pro-Pab(Z)}$

Į 0,15 g (0,5 mmol) benzilakrilato, ištirpinto 1,5 ml EtOH (99%), pridedama 0,273 g (0,498 mmol) H-(R)Hoc-Pro-Pab(Z) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 dienų. Tirpiklis pašalinamas vakuumu, nuosėdos gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato eliuentą. Gaunama 0,103 g (25%) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Hoc-Pro-Pab(Z)}$.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,75-2,05 (m, 18H), 2,3-2,45 (m, 1H), 2,45-2,8 (m, 3H), 3,15-3,45 (m, 3H), 3,5-3,65 (m, 1H), 4,3-4,5 (m, 2H), 4,55-4,7 (m, 1H), 4,8 (s, 1H), 4,9-5,1 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 13H), 7,4-7,45 (d, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H).

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOH)-(R)Hoc-Pro-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

103 mg (0,122 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Hoc-Pro-Pab(Z)}$, ištirpinto 4 ml etanolio (99,5%) ir 0,3 ml chloroformo, hidrinama 2 val., esant 111 mg 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį, ištirpinus vandenyje ir liofilizavus, hidrinimas nėra baigtas. Todėl hidrinimas tęsiamas dar 5 val., esant etanolui, 1 N HCl ir 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį bei ištirpinus vandenyje ir liofilizavus, yra gaunamas išradimo junginys.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, CD_3OD , dviejų diastereomerų mišinys): δ 0,8-1,0 (m, 2H), 1,1-1,4 (m, 6H), 1,6-1,8 (m, 5H), 1,9-2,15 (m, 5H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,9-3,2 (m, 2H), 3,5-3,65 (m, 1H), 3,7-3,9 (2m, visas 1H), 4,15-4,4 (2m, visas 1H), 4,4-4,6 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,7-7,85 (m, 2H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,9; 168,2; 168,3; 172,8; 173,6; 174,3 ir 174,4. Dviejų diastereomerų atsakai iš dalies persikloja.

Pavyzdys 44 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Hoc-Pic-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

(i) Boc-(R)Hoc-Pic-Pab(Z)

Gaunama iš Boc-(R)Hoc-Pic-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir H-Pab(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") taip pat kaip ir

Boc-(R)Cha-Pic-Pab(Z) Pavyzdyje 25. Išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato eliuentą, gaunama 1,3 g (78%) išradimo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,75-0,95 (m, 2H), 0,95-2,0 (m, 31H (iš ten 1,3 (s, 9H)), 2,4-2,5 (m, 1H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,2-4,25 (m, 2H), 4,45-4,55 (m, 2H), 5,15 (neryškus pls, 3H), 5,25-5,3 (m, 1H), 7,0 (pls, 1H), 7,15-7,5 (m, 7H), 7,7-7,85 (d, 2H), 9,45 (pls, 1H).

^{13}C -BMR (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 156,6; 164,7; 168,1; 170,0 ir 173,0.

(ii) H-(R)Hoc-Pic-Pab(Z)

100 ml etilo acetato, prisotinto vandenilio chloridu, pridedama 0°C temperatūroje į 1,3 g (1,96 mmol) Boc-(R)Hoc-Pic-Pab(Z). Temperatūrai susilyginus su kambario temperatūra, tirpiklis išgarinamas po 40 min., pridedama etilo acetato ir prisotinto natrio karbonato, atskiriamos fazės. Praplovus organinę fazę sūrymu ir išdžiovinus (Na_2SO_4) bei išgarinus tirpiklį vakuumu, gaunama 0,85 g (77,5%) produkto.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,75-0,95 (m, 2H), 1,05-2,3 (m, 25H), 3,0-3,15 (m, 1H), 3,6-3,75 (m, 2H), 4,25-4,4 (m, 2H), 5,15 (neryškus pls, 3H), 7,05-7,2 (d, 2H), 7,2-7,35 (m, 4H), 7,35-7,4 (d, 1H), 7,6-7,8 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,5; 167,9; 170,8 ir 175,7.

(iii) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Hoc-Pic-Pab(Z)}$

0,171 g (0,748 mmol) benzilbromacetato pridedama į 0,4 g (0,712 mmol) H-(R)Hoc-Pic-Pab(Z) ir 0,217 g (1,57 mmol) K_2CO_3 , ištirpinto 7 ml acetonitrilo, mišinį. Mišinys šildomas aliejaus vonioje, esant temperatūrai iki 60°C , aliejaus vonioje 1 val. Tirpiklis pašalinamas ir pridedama etilo acetato ir vandens. Atskyrus fazes, organinė fazė praplaunama sūrymu ir išdžiovinama (Na_2SO_4). Išgarinus vakuumu, gaunama 0,626 g nuosėdų, kurias išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato eliuentą, gaunami 2 produktai. Pirmas

išsiplovęs iš kolonėlės junginys yra $(\text{BnOOC-CH}_2)_2(\text{R})\text{Hoc-Pic-Pab}(\text{Z})$ (0,28 g), antras - yra išradimo junginys (0,27 g).

$\text{BnOOC-CH}_2-(\text{R})\text{Hoc-Pic-Pab}(\text{Z})$:

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,7-0,95 (m, 2H), 1,0-1,75 (m, 18H), 2,3-2,5 (m, 1 ar 2H), 2,9-3,05 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,35-3,5 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 1H), 4,35-4,55 (ABX-sistema, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,15 (neryškus s, 3H), 5,25-5,3 (m, 1H), 7,1-7,45 (m, 12H), 7,7-7,8 (d, 2H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,6; 167,9; 170,5; 173,4 ir 175,0.

(iv) $\text{HOOC-CH}_2-(\text{R})\text{Hoc-Pic-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

259 mg (0,365 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2-(\text{R})\text{Hoc-Pic-Pab}(\text{Z})$, ištirpinto 7,8 ml etanolio (99,5%), ir 1,2 ml druskos rūgšties (1 N) hidrinama 4 val., esant 280 mg 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį bei ištirpinus vandenyje ir liofilizavus, yra gaunama 170 mg (83%) išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,4-1,85 (m, 20H), 1,85-2,2 (m, 1H), 2,9-3,2 (m, 1H), 3,4-3,9 (m, 3H), 4,05-4,3 (m, 2H), 4,3-5,05 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 2H), 7,4-7,7 (m, 2H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,8; 168,6; 169,6 ir 172,3.

Pavyzdys 45

$(\text{HOOC-CH}_2)_2-(\text{R})\text{Hoc-Pic-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

(i) $(\text{BnOOC-CH}_2)_2(\text{R})\text{Hoc-Pic-Pab}(\text{Z})$

Išradimo junginys yra gaunamas alkilinant H-(R)Hoc-Pic-Pab(Z), kaip aprašyta Pavyzdyje 44.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,7-0,95 (m, 2H), 0,95-1,95 (m, 18H), 2,35-2,5 (m, 1H), 2,9-3,05 (m, 1H), 3,5-3,85 (m, 6H), 4,35-4,55 (m, 2H), 4,9 (2s, 4H), 5,2 (s, 2H), 5,25-5,35 (m, 1H), 7,1-7,45 (m, 16H), 7,5-7,65 (m, 1H), 7,7-7,85 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,7; 167,9; 170,5; 172,0 ir 172,4.

(ii) $(\text{HOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Hoc-Pic-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

153 mg (0,178 mmol) $(\text{BnOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Hoc-Pic-Pab(Z)}$, ištirpinto 4,5 ml etanolio (99,5%) ir 0,5 ml druskos rūgšties (1 N), hidrinama 3,5 val., esant 150 mg 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį bei ištirpinus vandenyje ir liofilizavus, yra gaunama 109 mg (99%) $(\text{HOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Hoc-Pic-Pab}$ dihidrochlorido. Šis nevalytas produktas (80% grynumo) gryninamas RPLC būdu, naudojant $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M NH}_4\text{OAc}$ eliuentą santykiu 1/4. Pašalinus tirpiklį ir paveikus NH_4OAc pertekliumi ir liofilizavus, esant produktui 1 M HCl, gaunamas išradimo junginys.

^1H -BMR (500 MHz, D_2O , dviejų rotamerų mišinys): gausesnis rotameras: δ 0,95-2,15 (m, 20H), 2,25-2,35 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,95-4,25 (m, 5H), 4,6-4,65 (m, 2H), 4,92-5,01 (m, 1H), 5,15-5,20 (m, 1H), 7,58-7,63 (d, 2H), 7,84-7,89 (d, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami δ 0,7-0,85 (m), 2,35-3,45 (m), 3,05-3,15 (m), 4,47-4,55 (m), 4,55-4,6 (m), 4,65-4,7 (m), 7,63-7,67 (d), 7,89-7,95 (d).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 168,20; 169,70; 170,20 ir 172,71.

Pavyzdys 46

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

(i) Boc-(R)Pro-(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z)

Į 570 mg (1,5 mmol) Boc-(R)Pro-(3-(S)Ph)-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 425 mg (1,5 mmol) H-Pab(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 733 mg (6 mmol) DMAP, ištirpintų 25 ml $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}$ santykiu 1,5/1, tirpalą pridedama 310 mg (1,62 mmol) EDC ir mišinys maišomas 23 val. kambario temperatūroje. Išgarinus didžiąją dalį tirpiklio, į gautas nuosėdas pridedama 50 ml vandens. Vandens fazė

ekstrahuojama 1x75 ml ir 2x50 ml EtOAc. Susisdariusi organinė fazė praplaunama 1x20 ml + 1x10 ml 1M KHSO₄, 1x15 ml NaHCO₃ (vand.), 3x15 ml vandens, 1x15 ml sūrymo ir išdžiovinama (MgSO₄). Nufiltravus ir išgarinus tirpiklį, gaunama 670 mg aliejaus, kurį išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant EtOAc eliuentą, gaunama 529 mg (55%) išradimo junginio.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (s, 9H), 1,53-1,88 (m, 3H), 2,1-2,31 (m, 3H), 2,52 (q, 1H), 3,58-3,77 (m, 4H), 4,31 (d, 1H), 4,35 ir 4,47 (ABX-sistema, 2H), 4,65 (dd, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,1-7,37 (m, 10H), 7,42 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,0 (t, 1H (NH)).

¹³C-BMR (75 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 154,6; 164,6; 168,1; 171,1 ir 171,3.

(ii) H-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z)

529 mg (0,81 mmol) Boc-(R)Pro-(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z) ištirpinama 15 ml EtOAc/HCl(duj., prisotintas) kambario temperatūroje ir maišoma 3 val. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos 70 ml CH₂Cl₂, organinė fazė praplaunama 1x10 ml 2M NaOH, 1x10 ml vandens, 1x10 ml sūrymo ir išdžiovinama (MgSO₄). Nufiltravus ir išgarinus tirpiklį, gaunama 403 mg (90%) baltų miltelių pavidalo išradimo junginio.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,44-1,57 (m, 1H), 1,62-1,86 (m, 2H), 1,96-2,35 (m, 3H), 2,45 (q, 1H), 3,05-3,35 (m, 4H), 3,83 (pld, 1H), 4,25-4,45 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,16-7,37 (m, 10H), 7,42 (d, 2H), 7,66 (t, 1H, (NH)), 7,77 (d, 2H).

¹³C-BMR (75 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,4; 167,9; 171,1 ir 173,0.

(iii) BnOOC-CH₂-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z)

200 mg (0,36 mmol) H-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z), 105 mg (0,46 mmol) Br-CH₂COOBn ir 125 mg (0,90 mmol) K₂CO₃, ištirpinto 10 ml CH₃CN, mišinys šildomas temperatūroje iki 50°C 1 val. 30 min. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos 70 ml EtOAc. Organinė fazė praplaunama 10 ml vandens ir išdžiovinama (MgSO₄). Nufiltravus ir

išgarinus tirpiklį, gaunama 260 mg aliejaus. Nevalytas produktas yra gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3\text{-prisotintas})$ gradientą (95/5, po to 9/1). Taip gaunama 182 mg (72%) baltos kietos medžiagos pavidalo išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,43-1,82 (m, 3H), 1,96-2,13 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,26-2,43 (m, 2H), 3,02-3,14 (m, 2H), 3,24-3,51 (m, 4H), 3,83 (d, 1H), 4,29-4,46 (ABX-sistema, centruota prie 4,37; 2H), 4,58 (dd, 1H), 4,97-5,1 (AB-sistema, centruota prie 5,03, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,16-7,38 (m, 15H), 7,43 (d, 2H), 7,5-7,8 (m, 3H, vienas NH).

$^{13}\text{C-BMR}$ (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,5; 167,9; 171,15; 171,2 ir 172,7.

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab x 2 HCl}$

0,18 g (0,26 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z)}$

sumaišoma su 0,075 g 5% Pd/C, 1,0 ml 1N HCl tirpalu, 1 ml vandens ir 10 ml etanolio ir šis mišinys hidrinamas atmosferos slėgyje vieną valandą. Nufiltravus katalizatorių per "hyflo", išgarinus tirpiklį ir po to du kartus pašalinus vandenį liofilizuojant, gaunama 129 mg nevalyto produkto. Nevalytas produktas gryninamas RPLC būdu, naudojant laiptinį eliuento 0,1 M $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{CH}_3\text{CN}$ gradientą (santykiu 4/1, po to 3/1). Nugarinus, o po to liofilizavus vandens ir 1N HCl tirpalo terpėje, gaunama 70 mg (50%) gryno produkto.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 1,42-1,60 (m, 1H), 1,65-1,83(m, 1H), 1,83-1,98 (m, 1H), 2,03-2,20 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,28-3,40 (m, 1H), 3,55-3,78 (m, 2H), 3,81-3,96 (AB-sistema, centruota prie δ 3,88, 2H), 4,06-4,19 (m, 1H), 4,37-4,61 (AB-sistema, centruota prie δ 4,49; 2H), 4,48 (dd, 1H), 4,70 (d, 1H), 7,35-7,58 (m, 7H), 7,74 (d, 2H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,02; 167,2; 169,3 ir 174,4.

Pavyzdys 47**HOOC-CH₂-CH₂-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab x 2 HCl****(i) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z)**

Į 190 mg (0,34 mmol) H-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 46), ištirpinto 7 ml EtOH (99%), tirpalą pridedama 114 mg (0,70 mmol) benzilakrilato ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Išgarinus tirpiklį ir po to išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento CH₂Cl₂/MeOH(NH₃-prisotintas) gradientą (95/5, po to 9/1), gaunama 202 mg (83%) išradimo junginio.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,5-1,71 (m, 2H), 1,74-1,9 (m, 1H), 1,9-2,05 (m, 1H), 2,2-2,64 (m, 5H), 2,69-2,82 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,18-3,48 (m, 4H), 4,28-4,44 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,48-5,08 (AB-sistema, centruota prie 5,03, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,15-7,37 (m, 15H), 7,44 (d, 2H), 7,75-7,85 (m, 3H, vienas NH).

¹³C-BMR (75 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,6; 168,0; 171,2; 172,5 ir 172,9.

(ii) HOOC-CH₂-CH₂-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab x 2 HCl

0,20 g (0,28 mmol) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z) sumaišoma su 0,075 g 5% Pd/C, 1,0 ml 1N HCl tirpalu, 1 ml vandens ir 10 ml etanolio ir gautas mišinys hidrinamas 1 val. atmosferos slėgyje. Nufiltravus katalizatorių per "hyflo", išgarinus tirpiklį ir po to du kartus pašalinus vandenį liofilizuojant, gaunama 125 mg (79%) išradimo junginio.

¹H-BMR (300 MHz, D₂O): δ 1,44 (m, 1H), 1,65-1,9 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,62 (q, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,27-3,4 (m, 1H), 3,4-3,8 (m, 4H), 4,0-4,15 (m, 1H), 4,35-4,6 (m, 3H), 4,68 (d, 1H), 7,35-7,6 (m, 7H), 7,77 (d, 2H).

¹³C-BMR (75 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 166,2; 167,1; 174,1 ir 174,2.

Pavyzdys 48**HOOC-CH₂-CH₂-(R)Tic-Pro-Pab x 2 HCl****(i) Boc-(R)Tic-Pro-Pab(Z)**

Gaunama tuo pačiu būdu kaip ir Boc-(R)Cha-Pic-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 25) atveju, naudojant Boc-(R)Tic-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") vietoj Boc-(R)Cha-Pic-OH. Išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant iš pradžių heptano/EtOAc eliuentą (4/1), po to EtOAc eliuentą, gaunama 425 mg (37%) išradimo junginio.

¹H-BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (s, 9H), 1,95-2,15 (m, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 4,25-4,4 (du m, 2H), 4,55-4,7 (du m, 2H), 7,15-7,5 (m, 10H), 7,85 (d, 2H).

¹³C-BMR (75,0 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,6; 171,5 ir 171,6 (greičiausia, du maksimumai yra persikloję).

(ii) H-(R)Tic-Pro-Pab(Z)

379 mg (0,59 mmol) Boc-(R)Tic-Pro-Pab(Z) ištirpinama EtOAc, prisotintame HCl dujų, ir maišoma kambario temperatūroje. Išgarinus tirpiklį, gaunama 251 mg (79%) baltų miltelių pavidalo išradimo junginio.

¹H-BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,65-2,15 (du m, 7H), 2,45 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,35-4,55 (m, 2H), 4,75 (d, 1H), 4,9 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,8-7,45 (keli m, 8H), 7,5 ir 7,85 (du d, 4H).

¹³C-BMR (75,0 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 164,5; 171,3 ir 172,7 (greičiausia, du maksimumai yra persikloję).

(iii) BnO₂C-CH₂-CH₂-(R)Tic-Pro-Pab(Z)

H-(R)Tic-Pro-Pab(Z) (140 mg, 0,26 mmol) veikiamas 48 val. 20^oC temperatūroje benzilakrilatu (63 mg, 0,39 mmol), ištirpintu EtOH (1,3 ml). Išgarinus tirpiklį ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant 50% EtOAc/heptano, po to 10% MeOH/EtOAc eliuentus,

gaunama 133 mg (73%) baltos kietos medžiagos pavidalo reikiamo produkto.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,75-2,0 (du m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,4-1,65 (m, 3H), 2,7-2,95 (du m, 4H), 3,05-3,2 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,1 (du d, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,85-7,45 (keletas m, 12H), 7,5 ir 7,9 (du d, 4H).

^{13}C -BMR (75,0 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 171,5; 171,9 ir 172,1 (greičiausia, du maksimumai yra persikloję).

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Tic-Pro-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

125 mg (0,17 mmol) $\text{BnO}_2\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Tic-Pro-Pab(Z)}$

hidrinami, esant 5% Pd/C ir EtOH/HCl tirpikliui. Nufiltravus katalizatorių ir liofilizavus, gaunama 73 mg (77%) baltų miltelių pavidalo išradimo junginio.

^1H -BMR (500 MHz, D_2O): δ 2,1-2,35 (du m, 3H), 2,6 (m, 1H), 2,95-3,1 (m, 2H), 3,25-3,5 (du m, 2H), 3,65 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,15-7,6 (trys m, 4H), 7,6-7,85 (du d, 4H).

^{13}C -BMR (75,0 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 166,9; 167,1 ir 174,3 (greičiausia, du maksimumai yra persikloję).

Pavyzdys 49

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pig} \times 2 \text{ HCl}$

(i) $\text{Boc-(R)Cgl-Aze-Pig(Z)}_2$

Į 0,623 g (1,83 mmol) Boc-(R)Cgl-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,816 g (1,92 mmol) H-Pig(Z)_2 (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 0,89 g (7,3 mmol) DMAP, ištirpinto 10 ml dichlormetano, mišinį pridedama 0,368 g (1,92 mmol) EDC ir mišinys maišomas per naktį. Mišinys praskiedžiamas ir praplaunamas 0,3 M KHSO_4 tirpalu ir vieną kartą sūrymu. Organinis sluoksnius išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas. Gaunama 1,4 g nevalyto produkto,

kuris gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato eliuentą. Gaunama 0,3 g (22%) gryno produkto.

(ii) H-(R)Cgl-Aze-Pig(Z)₂

0,3 g (0,4 mmol) Boc-(R)Cgl-Aze-Pig(Z)₂ sumaišoma su 10 ml dichlormetano ir 2,5 ml trifluoracto rūgšties. Mišinys maišomas pusantros valandos. Išgarinus tirpiklį, gautos nuosėdos ištirpinamos dichlormetane ir du kartus praplaunamos 0,2 M NaOH tirpalu. Susisdaręs organinis sluoksnis dar kartą ekstrahuojamas dichlormetanu. Išdžiovinus (Na₂SO₄), nufiltravus ir nugarinus susidariusį organinį sluoksnį gaunama 0,24 g (93%) produkto.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃, 339K): δ 0,9-1,9 (m, 15H), 1,94 (pld, 1H), 2,37-2,52 (m, 1H), 2,65-2,8 (m, 1H), 2,9-3,08 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,05-4,28 (m, 4H), 4,86 (dd, 1H), 5,16 (s, 4H), 7,2-7,42 (m, 10H), 7,98 (pls, NH),

(iii) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pig(Z)₂

0,231 g (0,36 mmol) ištirpinama 2 ml etanolio ir pridedama 61 ul(0,40 mmol) benzilakrilato. Reakcijos mišinys maišomas penkias dienas kambario temperatūroje. Mišinys garinamas ir nevalytas produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento CH₂Cl₂/MeOH gradientą (95/5, 90/10). Gaunama 0,218 g (75%) gryno produkto.

¹H-BMR (500 MHz, CDCl₃, 335K): δ 0,93(plq, 1H), 1,02-1,85 (m, 14H), 1,94 (pld, 1H), 2,33-2,5 (m, 3H), 2,58-2,77 (m, 2H), 2,79-3,02 (m, 4H), 3,17 (t, 2H), 4,0-4,25 (m, 4H), 4,86 (dd, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,12 (s, 4H), 7,2-7,4 (m, 15H), 8,03 (pls, NH), 10,35 (pls, NH),

(iv) HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pig x 2 HCl

0,218 g (0,27 mmol) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pig(Z)₂ sumaišoma su 0,10 g 5% Pd/C, 1 ml 1M HCl tirpalu, 1 ml vandens ir 10 ml etanolio ir gautas mišinys hidrinamas 1 val. atmosferos slėgyje. Nufiltravus katalizatorių per "hyflo", išgarinus tirpiklį ir du kartus liofilizavus vandenyje, gaunama 134 mg (95%) išradimo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O): δ 1,0-1,4 (m, 7H), 1,55-2,05 (m, 9H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,61-2,76 (m, 1H), 2,88 (t, 2H), 3,08 (plt, 2H), 3,19 (d, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,83 (pld, 2H), 3,95 (d, 1H), 4,29-4,49 (m, 2H), 4,90 (dd, 1H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 156,4; 167,6; 172,1 ir 174,7.

Pavyzdys 50

HOOC-CH₂-(R)Cgl-Pro-Pig x 2 HCl

(i) Boc-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)₂

-15°C temperatūroje 0,568 g (2,96 mmol) EDC pridedama į 1 g (2,82 mmol) Boc-(R)Cgl-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 1,197 g (2,82 mmol) H-Pig(Z)₂ (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 1,38 g (11,28 mmol) DMAP, ištirpinto acetonitrile, mišinį. Temperatūra per naktį susilygina su kambario temperatūra. Išgarinus tirpiklį vakuume, pridedama metileno chlorido ir 1M KHSO_4 . Fazės atskiriamos ir organinė fazė praplaunama prisotintu NaHCO_3 tirpalu, vandeniu ir sūrymu, išdžiovinama (Na_2SO_4) ir išgarinami tirpikliai. Gautos nuosėdos (2,033 g) gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato eliuentą. Tuo būdu gaunami du produktai: 720 mg (34%) išradimo junginio, kuris išsiplauna iš kolonėlės pirmas, ir 775 mg (44%) Boc-(R)Cgl-Pro-Pig(Z), susidarančio praradus vieną iš Z-apsauginių grupių.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3); Kai kurie signalai, ypač piperidino žiedo, yra išskirtinai platesni dėl tarpmolekulinės sąveikos procesų. Tas itin ryškus 2- ir 6-CH₂ grupėse piperidino žiede, kurioms būdingas platus maksimumas nuo 3,5 iki 4,5 m.d.

δ 0,85-2,1 (m, 19H), 2,3-2,45 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, mažesnę dalį sudarantis rotameras), 3,8-3,93 (m, 1H), 3,97-4,1 (m, 1H), 4,52-4,62 (d, 1H), 5,1 (neryškus pls, 5H), 7,12-7,41 (m, 10H).

^{13}C -BMR (75 MHz, CDCl_3): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 155,2; 156,3; 171,0 ir 172,1.

(ii) H-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)₂

720 mg (0,946 mmol) Boc-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)₂ ištirpinama 35 ml TFA/CH₂Cl₂ santykiu 1/4 ir maišoma 30 min. Išgarinus tirpiklį vakuumė, pridedama etilo acetato ir 2 M NaOH. Organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu ir sūrymu, išdžiovinamas (Na₂SO₄), tirpiklis išgarinamas vakuumė. Taip gaunamas išradimo junginys.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃); Kai kurie signalai, ypač piperidino žiedo, yra išskirtinai platesni dėl tarpmolekulinės sąveikos procesų. Tas itin ryšku 2- ir 6-CH₂ grupėse piperidino žiede, kurioms būdingas platus maksimumas nuo 3,5 iki 4,5 m.d.

δ 0,8-2,15 (m, 19H), 2,22-2,4 (m, 1H), 2,75-2,98 (m, 2H), 2,98-3,18 (m, 2H), 3,18-3,35 (m, 1H), 3,35-3,5 (kvart., 1H), 3,5-3,7 (m, 1H), 4,42-4,58 (d, 1H), 5,1 (s, 4H), 7,1-7,5 (m, 10H).

¹³C-BMR (75 MHz, CDCl₃): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 154,96; 171,31; 174,82.

(iii) BnOOC-CH₂-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)₂

0,298 g (0,999 mmol) BnOOC-CH₂-OTf (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") pridedama į 0,64 g (0,999 mmol) H-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)₂ ir 0,531 g (2,996 mmol) K₂CO₃, ištirpinto 6,4 ml acetonitrilo, mišinį ir virinama su grįžtamuoju šaldytuvu. Po 1 val. 20 min. mišinys praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas (Na₂SO₄) ir tirpiklis išgarinamas vakuumė. Gaunama 729 mg nuosėdų, kurios gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato elientą. Taip gaunami du produktai: 120 mg (BnOOC-CH₂)₂-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)₂, kuris iš kolonėlės išsiplauna pirmas, ir 142 mg (18%) išradimo junginio.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃); Kai kurie signalai, ypač piperidino žiedo, yra išskirtinai platesni dėl tarpmolekulinės sąveikos procesų. Tas itin ryšku 2- ir 6-CH₂ grupėse piperidino žiede, kurioms būdingas platus maksimumas nuo 3,5 iki 4,6 m.d.

δ 0,94-2,27 (m, 19H), 2,28-2,43 (m, 1H), 2,8-2,98 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,06-3,15 (d, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 4H), 4,5-4,61 (d, 1H), 5,1 (s, 6H), 7,1-7,6 (m, 15H), 10,52 (pls, 1H).

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig} \times 2 \text{ HCl}$

142 mg (0,176 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)}_2$

hidrinama 2 val., esant 0,88 ml 1 M druskos rūgšties, 10 ml etanolio (99,5%) ir 180 mg 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių per "hyflo" ir "millipore" filtrus, po to išgarinus tirpiklį vakuumu ir liofilizavus, gaunama 95 mg $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig} \times 2 \text{ HCl}$. Ši nevalyta medžiaga (79% grynumo) valoma RPLC pagalba, naudojant $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\text{M NH}_4\text{OAc}$ eliuentą santykiu 15/85. Liofilizavimo metu pašalinus tirpiklį ir HN_4OAc perteklių, pavertus hidrochloridu ištirpinant 1M druskos rūgšties tirpale, ir po to liofilizavus, gaunamas išradimo junginys.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 1,1-1,35 (m, 6H), 1,63-2,14 (m, 13H), 2,26-2,36 (m, 1H), 3,01-3,23 (m, 4H), 3,49-3,62 (kvart., 2H), 3,62-3,77 (m, 2H), 3,77-3,88 (neryškus d, 2H), 4,18-4,32 (d, 1H), 4,37-4,5 (m, 1H).

Pavyzdys 51

H-(R)Cha-Aze-Pig $\times 2 \text{ HCl}$

(i) $\text{Boc-(R)Cha-Aze-Pig(Z)}_2$

I gerai maišomą 86 mg (0,243 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 100 mg (0,236 mmol) H-Pig(Z)_2 (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 115 mg (0,944 mmol) DMAP, ištirpinto 5 ml CH_3CN , mišinį pridedama 50 mg (0,260 mmol) EDC ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val. Tirpiklis išgarinamas, nuosėdos ištirpinamos 70 ml EtOAc ir organinė fazė praplaunama 3x5 ml 1M KHSO_4 , 1x5 ml NaHCO_3 , 3x5 ml H_2O , 1x5 ml sūrymo ir išdžiovinama (MgSO_4). Nufiltravus ir išgarinus tirpiklį, gaunama 141 mg aliejaus. Nevalytas produktas gryninamas greitosios chromatografijos (36 g SiO_2) būdu, naudojant laiptinį eliuento $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ gradientą (97/3, po to 95/5), gaunama 43 mg (24%) išradimo junginio.

(ii) H-(R)Cha-Aze-Pig(Z)₂

Vandenilio chlorido dujos pučiamos 5 min. per 43 mg (0,0565 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-Pig(Z)₂, ištirpinto 10 ml etilo acetato. Išgarinus tirpiklį vakuume, pridedama 0,1 M NaOH tirpalo. Atskyrus fazes, organinė fazė praplaunama vandeniu ir sūrymu, ir išdžiovinama (Na₂SO₄). Išgarinus tirpiklį, gaunama 38 mg medžiagos, kuri gryninama greitosios chromatografijos būdu, naudojant 10% NH₃-prisotinto metanolio, ištirpinto etilo acetate, eliuentą, gaunama 28 mg reikiamo produkto.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃); Kai kurie signalai, ypač piperidino žiedo, yra išskirtinai platesni dėl tarpmolekulinės sąveikos procesų. Tas itin ryšku 2- ir 6-CH₂ grupėse piperidino žiede, kurioms būdingas platus maksimumas nuo 3,5 iki 4,5 m.d.
δ 0,75-1,85 (m, 18H), 2,35-2,53 (m, 1H), 2,62-2,78 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,0-3,28 (m, 2H), 3,28-3,37 (m, 1H), 3,97-4,18 (m, 2H), 4,8-4,9 (m, 1H), 5,1 (s, 4H), 7,2-7,45 (m, 9H), 8,05-8,15 (m, 1H).

(iii) H-(R)Cha-Aze-Pig x HCl

28 mg (0,042 mmol) H-(R)Cha-Aze-Pig(Z)₂, ištirpinto 2 ml etanolio (99,5%), ir 0,13 ml druskos rūgšties (1 N) hidrinama 4 val., esant 35 mg 5% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį vakuume, po to ištirpinus vandenyje ir liofilizavus, gaunama 12 mg (60%) H-(R)Cha-Aze-Pig dihidro-chlorido.

¹H-BMR (500 MHz, 300 K, CD₃OD); Kai kurie signalai, ypač piperidino žiedo, yra išskirtinai platesni dėl tarpmolekulinės sąveikos procesų. Tas itin ryšku 2- ir 6-CH₂ grupėse piperidino žiede, kurioms būdingas platus maksimumas nuo 3,7 iki 4,5 m.d.
δ 0,75-2,1 (m, 18H), 2,2-2,35 (m, 1H), 2,62-2,75 (m, 1H), 3,0-3,12 (t, 2H), 3,12-3,23 (d, 2H), 3,85-3,95 (d, 2H), 3,95-4,0 (dd, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 4,72-4,78 (m, 1H).

¹³C-BMR (75 MHz, CD₃OD): guanidinas: δ 157,6; karbonilo anglies atomai: δ 170,0 ir 172,6.

Pavyzdys 52**HOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pac x 2 HCl****(i) Boc-(R)Cgl-Aze-Pac(Z)**

0°C temperatūroje į 0,47 g (1,4 mmol) Boc-(R)Cgl-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,40 g (1,4 mmol) H-Pac(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 0,67 g (5,5 mmol) DMAP, ištirpinto 5 ml acetonitrilo, tirpalą pridedama 0,27 g EDC. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį ir po to praskiedžiama etilo acetatu. Tirpalas praplaunamas KHSO₄ (vand.) ir NaHCO₃ (vand.), džiovinamas (Na₂SO₄), filtruojamas ir garinamas. Išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato ir, po to, etilo acetato/metanolio eliuventus santykiu 98/2, gaunama 0,25 g (30%) išradimo junginio, kaip mišinio, sudaryto iš 1,4-cis- ir trans-produktų molekulės Pac dalies atžvilgiu.

¹H-BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,8-2,0 (m, 29H; iš ten 1,45 (s, 9H)), 2,15 ir 2,34 (m, 1H, izomerai), 2,45-2,7 (m, 2H), 3,0-3,4 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,25-7,45 (m, 5H), 7,8-7,9 (m, 1H), 9,2-9,5 (m, 1H).

(ii) H-(R)Cgl-Aze-Pac(Z) x HCl

0,25 g (0,41 mmol) Boc-(R)Cgl-Aze-Pac(Z) ištirpinama 100 ml etilo acetato ir atšaldoma ledo vonioje. Vandenilio chlorido dujos 5 minutes pučiamos per tirpalą ir išgarinamas tirpiklis.

¹H-BMR (300 MHz, MeOD): δ 0,8-2,0 (m, 22H), 2,05-2,35 (m, 1H), 2,4-2,55 (m, 1H), 2,6-2,75 (m, 1H), 3,00 (d, 1H), 3,05 ir 3,37 (multipletai, izomerai 0,6 H ir 0,4 H, atitinkamai), 3,15-3,3 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 2H), 4,88 (dd, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,2-7,45 (m, 5H), 8,0-8,15 (m, 1H).

(iii) BnO₂C-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pac(Z)

0,17 g (0,33 mmol) H-(R)Cgl-Aze-Pac(Z) x HCl, 0,11 g (0,37 mmol) benziltrifiloksiacetato ir 0,14 g (1,0 mmol) K₂CO₃, ištirpinto 5 ml acetonitrilo, mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 dienas. Nevalyta medžiaga gryninama greitosios chromatografijos būdu,

naudojant eliuentą EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH santykiu 95/20/5. Gaunama 70 mg (32%).

¹H-BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,85-2,3 (m, 20H), 2,48 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,05-3,25 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 5,1-5,2 (m, 4H), 5,9-6,3 (m, 1H), 7,25-7,5 (m, 10H), 8,00 ir 8,08 (platūs tripletai, 1H, izomerai).

(iv) HO₂C-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pac x 2 HCl

70 mg (0,11 mmol) BnO₂C-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pac(Z)

ištirpinama 5 ml etanolio ir pridedama 5% Pd/C ir 0,1 ml konc. HCl. Atmosferos slėgyje mišinys hidrinamas 1 valandą. Po filtravimo ir garinimo produktas gryninamas preparatyvinės RPLC būdu, naudojant 0,1M NH₄OAc/CH₃CN eliuentą santykiu 4/1. Pavertus druską hidrochloridu ir liofilizavus, išradimo junginys gaunamas kaip mišinys, sudarytas iš 1,4-cis- ir trans-izomerų molekulės Pac dalies atžvilgiu, santykiu 45/55. Išeiga: 40 mg (74%).

¹H-BMR (500 MHz, D₂O): δ 1,1-2,1 (m, 20H), 2,32 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,8-3,95 (m, 2H), 4,04 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,93 (m, 1H).

¹³C-BMR (125 MHz, D₂O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 167,7; 172,0; 174,9 ir 175,2.

Pavyzdys 53

H-(R)Cha-Pro-Pac x 2 HCl

(i) Boc-(R)Cha-Pro-Pac(Z)

0°C temperatūroje 211 mg (1,1 mmol) EDC pridedama į maišomą 0,4 g (1,1 mmol) H-Pac(Z) x 2 HCl (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,4 g (1,1 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 0,55 g DMAP, ištirpinto 7 ml acetonitrilo, tirpalą. Reakcijos mišinys maišomas 0°C temperatūroje 1 val., po to 2 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas vakuume, nuosėdos praskiedžiamos etilo acetatu ir vandeniu. Organinė fazė praplaunama acto rūgštimi,

vandeniu ir natrio hidrokarbonato tirpalu bei išdžiovinama (MgSO_4). Pašalinus tirpiklį vakuumu, gaunamos nuosėdos, kurios gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato eliuentą. Gaunama 196 mg (27%) išradimo junginio.

(ii) H-(R)Cha-Pro-Pac(Z)

Vandenilio chlorido dujos pučiamos per 196 mg Boc-(R)Cha-Pro-Pac(Z), ištirpinto 25 ml etilo acetato, tirpalą. Po 10 min. reakcijos mišinys praskiedžiamas metileno chloridu ir pridedama natrio hidroksido tirpalo. Vandeninė fazė ekstrahuojama kelis kartus metileno chloridu ir susidarę organiniai sluoksniai džiovinami (K_2CO_3), tirpiklis pašalinamas vakuumu. Gaunama 86 mg (52%) išradimo junginio.

(iii) H-(R)Cha-Pro-Pac x 2 HCl

Išradimo junginys gaunamas hidrinant H-(R)Cha-Pro-Pac(Z), ištirpinto etanolyje ir esant 10% Pd/C.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O ; A apytiksliai: 1,4-cis- ir 1,4-trans izomerų mišinys santykiu 1/1 molekulės Pac dalyje): δ 1,15-1,3 (q), 1,6-1,85 (m), 1,9-2,0 (m), 2,0-2,1 (d), 2,1-2,15 (m), 2,15-2,2 (m), 2,65-2,7 (m), 2,7-2,8 (m), 2,95-3,0 (d), 3,15-3,2 (d), 5,4 (s), 7,45-7,55 (m).

Pavyzdys 54

H-(R)Cgl-Ile-Pab x 2 HCl

(i) Boc-(R)Cgl-Ile-Pab(Z)

I maišomą 1,33 g (3,6 mmol) Boc-(R)Cgl-Ile-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 1,12 g (3,9 mmol) H-Pab(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 1,76 g (14,4 mmol) DMAP, ištirpinto 50 ml $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}$ (1/1), mišinį pridedama 0,75 g (3,9 mmol) EDC $+5^\circ\text{C}$ temperatūroje. Reakcijos mišinio temperatūrai susilyginus su kambario temperatūra, mišinys paliekamas 60 val. CH_3CN pašalinamas garinant ir nuosėdos supilamos į 100 ml vandens (susiformuoja gelsvos nuosėdos). Mišinys ekstrahuojamas 2x50 ml EtOAc ir susidariusi organinė fazė praplaunama 2x30 ml NaHCO_3 (sotus), 2x50 ml 0,2 M HCl, 1x50 ml sūrymo ir

išdžiovinama (MgSO_4). Nugarinus ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ eliuentą (85/15), gaunama 510 mg (24%) išradimo junginio.

(ii) H-(R)Cgl-Ile-Pab(Z)

530 mg Boc-(R)Cgl-Ile-Pab(Z) ištirpinama 14 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$, santykiu 2,5/1, ir maišoma 2 val. kambario temperatūroje. Išgarinus tirpiklį ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3\text{-prisotintas})$ eliuentą (95/5), gaunamas išradimo junginys.

(iii) H-(R)Cgl-Ile-Pab x 2 HCl

75 mg (0,14 mmol) H-(R)Cgl-Ile-Pab(Z) hidrinama 6 val. atmosferos slėgyje, esant 10% Pd/C, ištirpinto 5 ml EtOH, turinčio HCl dujų perteklių, kad susidarytų dihydrochloridas. Pridėjus 2 g aktyvuotos medžio anglies ir 20 ml EtOH, po to nufiltravus per celitą, išgarinus tirpiklį ir pašalinus vandenį liofilizuojant, gaunama 50 mg (89%) baltų miltelių pavidalo išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 0,90 (t, 3H), 0,94 (d, 3H), 1,1-2,0 (m, 14H), 3,83 (pls, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,50 (m, 2H), 7,57 (pld, 2H), 7,78 (pld, 2H).

Pavyzdys 55

H-(R)Cgl-Aze-Pab

Atmosferos slėgyje, esant 5% Pd/C, ištirpinto 6 ml EtOH/ H_2O , 6 val. hidrinama 257 mg (5,08 mmol) H-(R)Cgl-Aze-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 1, skirsnį (ii)), po to nufiltruojamas katalizatorius, išgarinamas tirpiklis ir liofilizuojama vandenyje. Gaunama 200 mg (89%) išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 1,0-2,0 (m, 11H), 2,25 (m, 1H), 2,70(m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,77 (m, 2H).

MS m/z 372 ($\text{M}^+ + 1$).

Pavyzdys 56**HOOC-(R,S)CH(Me)-(R)Cha-Pro-Pab x HOAc****(i) BnOOC-(R,S)CH(Me)-(R)Cha-Pro-Pab(Z)**

0,250 g (0,47 mmol) H-(R)Cha-Pro-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 15), ištirpinto 5 ml CH_2Cl_2 , atšaldyta iki -10°C temperatūros ir lėtai pridedama 150 mg (0,48 mmol) $\text{TfOCH}_2\text{COOBn}$ (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 3 ml CH_2Cl_2 . Pridėjus 200 mg (1,45 mmol) kalio karbonato, mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val. Mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 , ekstrahuojamas vandeniu ir išdžiovinamas (MgSO_4). Išgarinus tirpiklį ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentą santykiu 9/1, gaunama 150 mg (46%) išradimo junginio.

(ii) HOOC-(R,S)CH(Me)-(R)Cha-Pro-Pab x HOAc

150 mg (0,2 mmol) BnOOC-(R,S)CH(Me)-(R)Cha-Pro-Pab(Z) hidrinama atmosferos slėgyje 4 val., esant 50 mg 5% Pd/C, ištirpinto 20 ml EtOH. Nufiltravus katalizatorių, išgarinus tirpiklį ir išgryninus RPLC būdu, naudojant $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M NH}_4\text{OAc}$ eliuentą santykiu 1/4, gaunama 35 mg (37%) išradimo junginio.

^1H -BMR (500 MHz, MeOD): δ 1,00 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 5H), 1,5 (m, 1H), 1,6-1,8 (m, 6H), 1,9-2,1 (m, 6H), 2,25 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,5(m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,35-4,6 (m, 3H), 4,9 (m, iš dalies dengiamas HOD linijos, 6H), 7,55 (d, 2H).

Pavyzdys 57**MeOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab x 2 HCl****(i) MeOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)**

0,186 g (0,841 mmol) TfO-CH₂-COOMe (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ištirpinama CH₂Cl₂ ir lėtai pridedama kambario temperatūroje į 0,425 g (0,841 mmol) H-(R)Cgl-Aze-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 1), 0,894 g (5,04 mmol) K₂CO₃, ištirpinto CH₂Cl₂ (iš viso 4,3 ml), mišinį ir maišoma per naktį. Pridėjus dar CH₂Cl₂, mišinys praplaunamas vandeniu ir sūrymu, išdžiovinamas, nufiltruojamas, tirpiklis išgarinamas vakuume. Gaunama 0,51 g nuosėdų, kurios tris kartus gryninamos silikagelio kolonėlėje greitosios chromatografijos būdu, naudojant iš pradžių CH₂Cl₂/THF/MeOH (16/4/1), po to CH₂Cl₂/THF(2%NH₃) (8/2) ir galiausiai dietilo eterio/MeOH(NH₃-prisotintas) (95/5) eliuventus. Taip gaunama 0,324 g (67 %) išradimo junginio.

(ii) MeOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab x 2 HCl

220 mg (0,38 mmol) MeOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab(Z) hidrinama 2 val., esant 1,14 ml 1N HCl, 6,5 ml MeOH ir 300 mg Pd/C. Nufiltravus katalizatorių per "cellite" ir "millipore" filtrus, išgarinus tirpiklį vakuume ir liofilizavus du kartus, gaunama 178 mg (91%) išradimo junginio.

¹H-BMR (500 MHz, D₂O): δ 1,12-1,4 (m, 5H), 1,68-1,81 (m, 2H), 1,81-1,9 (m, 3H), 1,97-2,1 (m, 1H), 2,29-2,4 (m, 1H), 2,68-2,8 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,1 (s, 2H), 4,1-4,5 (d, 1H), 4,36-4,42 (t, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,99-5,04 (m, 1H), 7,65-7,7 (d, 2H), 7,8-7,85 (d, 2H).

¹³C-BMR (75 MHz, MeOD): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 146,78; 167,68; 168,15; 172,29.

Pavyzdys 58**EtOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab x 2 HCl****(i) EtOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)**

0,208 g (0,876 mmol) TfO-CH₂-COOEt (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ištirpinama CH₂Cl₂ ir lėtai pridedama į 0,443 g (0,876 mmol) H-(R)Cgl-Aze-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 1) ir 0,931 g (5,26 mmol) K₂CO₃, ištirpinto CH₂Cl₂ (iš viso 4 ml), mišinį, šaldomą ledo vonioje. Po 2 val. ledo vonia pašalinama ir maišoma kambario temperatūroje dar 2 val. Pridėjus dar CH₂Cl₂ ir praplovus mišinį vandeniu ir sūrymu, išdžiovinus, nufiltravus ir išgarinus tirpiklį vakuume, gaunama 0,51 g nuosėdų, kurios gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant dietilo eterio/MeOH(NH₃-prisotintas) eliuentą (95/5). Taip gaunama 0,387 g (75%) išradimo junginio.

(ii) EtOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab x 2 HCl

395 mg (0,668 mmol) EtOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab(Z) hidrinama 5 val., esant 12 ml EtOH (99,5%) ir 390 mg Pd/C. Nufiltravus katalizatorių per "cellite" ir "millipore" filtrus, išgarinus tirpiklį vakuume ir du kartus liofilizavus, gaunama 281 mg (88%) EtOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab. Pridėjus 2 ekvivalentus 1N HCl tirpalo ir tris kartus liofilizavus, gaunama 288 mg (81%) išradimo junginio.

¹H-BMR (500 MHz, D₂O): δ 1,05-1,48 (m, 8H), 1,6-2,05 (m, 6H), 2,15-2,33 (m, 1H), 2,58-2,79 (m, 1H), 3,89-4,0 (m, 3H), 4,2-4,33 (m, 3H), 4,33-4,44 (m, 1H), 4,44-4,66 (m, 2H), 4,91 (m, 1H (iš dalies uždengtas H-O-D signalu)), 7,54-7,63 (d, 2H), 7,72-7,84 (d, 2H).

Pavyzdys 59 **${}^n\text{BuOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab x HOAc}$** **(i) ${}^n\text{BuOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$**

Gaunama tuo pačiu būdu kaip ir ${}^n\text{HexOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 60, skirsnį (i)), naudojant $\text{TfO-CH}_2\text{-COO}{}^n\text{Bu}$, kaip alkilavimo veiksnį. Nevalytą produktą išgryninus greitosios chromatografijos būdu du kartus, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/1) ir po to CH_2Cl_2 /i-propilalkoholio (90/7) eliuventus, gaunama 324 mg (47%) išradimo junginio.

(ii) ${}^n\text{BuOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab x HOAc}$

Apsauginės grupės nuėmimas vykdomas pagal procedūrą, aprašytą Pavyzdyje 57, skirsnyje (ii). Nevalytą produktą išgryninus RPLC būdu, naudojant CH_3CN (30%), ištirpinto 0,05 M NH_4OAc ir 0,05 M HOAc , eliuentą, gaunama 100 mg (53%) išradimo junginio.

${}^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, MeOD): δ 0,85-2,1 (m, 18H), 2,15-2,37 (m, 1H), 2,58-2,8 (m, 1H), 3,7-5,0 (m, 10H), 4,88-5,0 (iš dalies uždengtas H-O-D signalo), 7,46-7,65 (d, 2H), 7,71-7,78 (d, 2H).

${}^{13}\text{C-BMR}$ (75 MHz, MeOD): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 146,8; 168,12; 168,2; 172,2.

Pavyzdys 60 ${}^n\text{HexOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab x 2 HCl}$ (i) ${}^n\text{HexOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$

0,402 g (1,375 mmol) $\text{TfO-CH}_2\text{-COO}^n\text{Hex}$ (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ištirpinama CH_2Cl_2 ir lėtai pridedama į 0,695 g (1,375 mmol) $\text{H-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$ (žr. Pavyzdį 1), 1,463 (8,25 mmol) K_2CO_3 , ištirpinto CH_2Cl_2 (iš viso 4 ml), mišinį žemesnėje, negu -10°C temperatūroje. Po 1 val. CO_2 -ledo vonia pašalinama ir maišoma kambario temperatūroje dar 45 min. Pridedama dar CH_2Cl_2 ir mišinys praplaunamas vandeniu bei sūrymu, išdžiovinamas, filtruojamas. Išgarinus tirpiklį vakuumu, gaunama 0,828 g nuosėdų, kurios gryninamos du kartus greitosios chromatografijos būdu, naudojant, iš pradžių, dietilo eterio/ $\text{MeOH(NH}_3\text{-prisotintas)}$ eliuentą santykiu 95/5, ir po to, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{/MeOH(NH}_3\text{-prisotintas)}$ eliuentą santykiu 95/5. Taip gaunama 0,42 g (47%) išradimo junginio.

(ii) ${}^n\text{HexOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z) x 2 HCl}$

1,5 val. trunkantis 400 mg (0,617 mmol) ${}^n\text{HexOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$ hidrinimas, esant 12 ml THF ir 400 mg Pd/C, neleidžia visiškai pašalinti apsaugą. Hidrinimas baigiamas po 4 val., esant 1,7 ml 1N HCl, 12 ml MeOH ir 340 mg Pd/C. Nufiltravus katalizatorių per "cellite" ir "millipore" filtrus, išgarinus tirpiklį vakuumu ir du kartus liofilizavus, gaunama 287 mg (79%) išradimo junginio.

${}^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, MeOD): δ 0,8-2,13 (m, 22H), 2,13-2,31 (m, 1H), 2,61-2,81 (m, 1H), 3,93-4,15 (m, 3H), 4,15-4,37 (m, 3H), 4,37-4,7 (m,

3H), 4,88-5,0 (m, 1H (iš dalies uždengtas H-O-D signalo)), 7,52-7,69 (d, 2H), 7,75-7,9 (d, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai:
 δ 146,84; 167,67; 167,84; 172,17.

Pavyzdys 61

H-(R)Cgl-Pro-Pac x 2 HCl

(i) Boc-(R)Cgl-Pro-Pac(Z)

377 mg (1,97 mmol) EDC pridedama 0°C temperatūroje į maišomą 708 mg (1,95 mmol) Boc-(R)Cgl-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 714 mg (2,0 mmol) H-Pac(Z) x HCl (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 1,078 g (8,8 mmol) DMAP, ištirpinto 12,5 ml acetonitrilo, tirpalą. Per naktį reakcijos mišinio temperatūra susilygina su kambario temperatūra. Tirpiklis pašalinamas vakuume ir nuosėdos, iš pradžių, gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant 10% metanolio, ištirpinto metileno chloride, eliuentą, po to gryninamas RPLC pagalba. Išskiriamos dvi frakcijos (51 mg ir 150 mg), kurių MS $m/z = 626$ ($M + 1$).

(ii) H-(R)Cgl-Pro-Pac(Z)

Vandenilio chlorido dujos pučiamos per 141 mg (0,22 mmol) Boc-(R)Cgl-Pro-Pac(Z), ištirpinto 50 ml etilo acetato, tirpalą. Po 15 min. pridedama 10% natrio karbonato tirpalo ir organinė fazė atskiriama ir išdžiovinama (K_2CO_3). Išgarinus tirpiklį, gaunama 71 mg (61%) produkto.

(iii) H-(R)Cgl-Pro-Pac x 2 HCl

71 mg (0,14 mmol) H-(R)Cgl-Pro-Pac(Z) ir nedidelė mentelė 10% Pd/C, ištirpinto 10 ml etanolio hidrinama 2 val. kambario temperatūroje atmosferos slėgyje. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus

tirpiklį vakuume. Nuosėdas ištirpinus 50 ml vandens ir 0,6 g 1M druskos rūgšties. Liofilizavus, gaunama 38 mg (58%) išradimo junginio.

MS m/z 392 (M + 1).

Pavyzdys 62

HOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-Pac x HOAc

(i) BnOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-Pac(Z)

84 mg (0,15 mmol) H-(R)Cha-Pro-Pac(Z) (žr. Pavyzdį 53, skirsnį (ii)), viena mentelė kalio karbonato ir 47 mg TfOCH₂-COOBn (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 3 ml metileno chlorido, mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Nufiltravus reakcijos mišinį ir išgarinus tirpiklį vakuume, gaunamos nuosėdos, kurios gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato/metileno chlorido/metanolio eliuentą santykiu 95/20/5. Išskiriama 29 mg reikiamo produkto.

(ii) HOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-Pac x HOAc

29 mg BnOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-Pac(Z) ir 37 mg 10% Pd/C, ištirpinto 5 ml etanolio, mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje atmosferos slėgyje. Reikiamas junginys gaunamas nufiltravus katalizatorių, pašalinus tirpiklį ir išgryninus RPLC būdu.

MS m/z = 464 (M + 1).

Pavyzdys 63**HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Pro-Pac**(i) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Pro-Pac(Z)

0,35 g (0,64 mmol) H-(R)Cgl-Pro-Pac(Z) (žr. Pavyzdį 61, skirsnį (ii)), 124 mg (0,76 mmol) benzilakrilato ir 280 ul (2 mmol) trietilamino, ištirpinto 1 ml etanolio, laikoma kambario temperatūroje 3 dienas. Pašalinus tirpiklį ir išgryninus HPLC būdu, gaunama 18 mg (4%) išradimo junginio.

(ii) HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Pro-Pac

18 mg BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Pro-Pac(Z) ir nedidelė mentelė 10% Pd/C, ištirpintų EtOH, hidrinama 2 val. kambario temperatūroje atmosferos slėgyje. Nufiltravus, išgarinus tirpiklį vakuumu ir ištirpinus vandenyje bei liofilizavus, gaunama 7 mg (78%) išradimo junginio. MS m/z = 464 (M + 1).

Pavyzdys 64**HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Aze-Pac**

(i) Boc-(R)Cha-Aze-Pac(Z)

0,4 g (1,38 mmol) H-Pac(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas", H-Pac(Z) x 2 HCl gavimą), 0,5 g (1,41 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 0,67 g (5,5 mmol) DMAP, ištirpinto 20 ml acetonitrilo, tirpalas sumaišomas 0°C temperatūroje su 0,26 g (1,4 mmol) EDC, ištirpinto 15 ml acetonitrilo. Reakcijos mišinys laikomas per naktį kambario temperatūroje, po to tirpiklis pašalinamas vakuumu. Nuosėdos paskirstomos tarp etilo acetato ir vandens. Vandens fazė dar kartą ekstrahuojama etilo acetatu ir susidariusios organinės fazės

praplaunamos natrio hidrosulfato tirpalu, natrio karbonato tirpalu, sūrymu ir išdžiovinamos (natrio sulfatu). Išgarinus tirpiklį, gaunama 0,54 g (63%) išradimo junginio.

(ii) H-(R)Cha-Aze-Pac(Z)

Vandenilio chlorido dujos pučiamos per 0,54 g (0,9 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-Pac(Z), ištirpinto etilo acetate, tirpalą. Tirpalas laikomas per naktį šaldytuve, po to tirpiklis pašalinamas vakuume ir nuosėdos ištirpinamos etilo acetate. Tirpalas praplaunamas vandeniniu natrio hidrokarbonato tirpalu, vandeniu ir sūrymu ir išdžiovinamas (natrio sulfatu). Pašalinus tirpiklį, gaunama 0,35 g (77%) produkto.

(iii) BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Aze-Pac(Z)

180 mg (0,33 mmol) H-(R)Cha-Aze-Pac(Z) ir 53 mg (0,33 mmol) benzilakrilato, ištirpinto etanolyje, tirpalas laikomas 60 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas vakuume, nuosėdos ištirpinamos etilo acetate. Tirpalas praplaunamas kalio hidrosulfato tirpalu natrio hidrokarbonato tirpalu bei sūrymu. Išdžiovinus (natrio sulfatu) ir pašalinus tirpiklį vakuume, gaunamos nuosėdos, kurias išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant 10% metanolio, ištirpinto metileno chloride, eliuentą, gaunama 150 mg (66%) išradimo junginio.

(iv) HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Aze-Pac x 2 HCl

115 mg BnOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Aze-Pac(Z) ir 67 mg 10% Pd/C, ištirpinto 10 ml etanolio, mišinys hidrinamas 1,5 val. kambario temperatūroje atmosferos slėgyje. Nufiltravus, po to pašalinus tirpiklį vakuume ir nuosėdas ištirpinus vandenyje ir 1,5 ml 1M druskos rūgšties tirpale, gaunamas tirpalas, kurį liofilizavus gaunama 30 mg (33%) išradimo junginio.

MS m/z 464 (M + 1).

Pavyzdys 65**HOOC-CH₂-(R)Cha-Aze-Pig x 2 HCl****(i) Boc-(R)Cha-Aze-Pig(Z)**

Temperatūroje, žemesnėje negu minus 15°C, 0,249 g (1,298 mmol) EDC pridedama į 0,473 g (1,236 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,404 g (1,236 mmol) H-Pig(Z) x HCl (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 0,604 g (4,94 mmol) DMAP, ištirpinto 13,5 ml DMF, mišinį. Per naktį temperatūra susilygina su kambario temperatūra. Išgarinus tirpiklį vakuume, yra pridedama EtOAc ir 2M KHSO₄. Fazės atskiriamos ir organinė fazė praplaunama prisotintu Na₂CO₃ ir sūrymu. Pakartojus ekstrahavimo procedūrą, išdžiovinus (Na₂SO₄), nufiltravus ir išgarinus tirpiklius, gaunama 0,612 g nuosėdų, kurios gryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant EtOAc/MeOH eliuentą santykiu 9/1. Taip gaunama 407 mg (53%) išradimo junginio.

(ii) H-(R)Cha-Aze-Pig(Z)

0,4 g (0,638 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-Pig(Z) ištirpinama 24,4 ml TFA/CH₂Cl₂ santykiu 1/4, maišoma 30 min. ledo vonioje ir 30 min. kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas vakuume ir pridedama EtOAc ir sotaus Na₂CO₃ tirpalo. Atskyrus fazes ir praplovus organinę fazę vandeniu ir sūrymu, išdžiovinus (Na₂SO₄), nufiltravus ir išgarinus tirpiklį vakuume, gaunama 336 mg (100%) išradimo junginio.

(iii) BnOOC-CH₂-(R)Cha-Aze-Pig(Z)

89 ml (0,562 mmol) BnOOC-CH₂-Br lėtai pridedama į 0,296 g (0,562 mmol) H-(R)Cha-Aze-Pig(Z) ir 0,171 g (1,236 mmol) K₂CO₃, ištirpintų 6 ml CH₃CN, mišinį, kaitinamą temperatūroje iki 60°C aliejaus vonioje. Po 1 val. 45 min. tirpiklis išgarinamas, pridedama EtOAc. Mišinį

praplovus vandeniu, išdžiovinus (NaSO_4), nufiltravus ir išgarinus tirpiklį vakuume, gaunama 346 mg nuosėdų, kurios išgryninamos greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}/\text{MeOH}$ eliuentą santykiu 8/2/1. Taip gaunama 297 mg (78%) išradimo junginio.

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pig} \times 2 \text{ HCl}$

243 mg (0,36 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pig(Z)}$

hidrinama 2 val., esant 1,7 ml 1N HCl, 10 ml EtOH (99,5%) ir 300 mg Pd/C. Nufiltravus katalizatorių per "cellite" ir "millipore" filtrą, po to išgarinus tirpiklį vakuume ir du kartus liofilizavus, gaunama 166 mg (88%) išradimo junginio.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, D_2O); δ 0,6-1,9 (m, 18H), 2,1-2,27 (m, 1H), 2,52-2,76 (m, 1H), 2,82-3,2 (m, 4H), 3,46-3,61 (m, 1H), 3,61-3,81 (m, 2H), 3,81-4,0 (m, 2H), 4,0-4,24 (m, 2H), 4,24-4,4 (m, 1H).

Pavyzdys 66

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig} \times 2 \text{ HCl}$

(i) $\text{Boc-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$

Į 0,3495 g (0,95 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,464 g (3,8 mmol) DMAP, 0,310 g (0,95 mmol) $\text{H-Pig(Z)} \times \text{HCl}$ (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 5 ml CH_2Cl_2 , mišinį pridedama 0,192 g (1 mmol) EDC ir gautas mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Mišinys garinamas ir nuosėdos ištirpinamos etilo acetate. Organinė fazė praplaunama du kartus 0,3 M KHSO_4 ir kartą sūrymu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas. Nevalytą produktą išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$

gradientą santykiu 100/0, 97/3, 95/5, 90/10, gaunama 307 mg išradimo junginio.

(ii) H-(R)Cha-Pro-Pig(Z)

0,306 g (0,48 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-Pig(Z) ištirpinama 30 ml HCl tirpalo, prisotinto etilo acetatu. Mišinys paliekamas pusei valandos. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos CH_2Cl_2 . Organinis sluoksnis praplaunamas du kartus 0,2 M NaOH tirpalu. Susidariusį vandens sluoksnį vieną kartą ekstrahavus CH_2Cl_2 , o susidariusį organinį sluoksnį išdžiovinus (Na_2SO_4), nufiltravus ir nugarinus, gaunama 257 mg (99%) išradimo junginio.

(iii) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$

0,256 g (0,473 mmol) H-(R)Cha-Pro-Pig(Z), 0,144 g (1,04 mmol) K_2CO_3 ir 82 μl (0,521 mmol) benzilbromacetato, ištirpinto 6 ml acetonitrilo, mišinys kaitinamas 60°C temperatūroje maišant dvi valandas. Tirpiklis išgarinamas, nuosėdos ištirpinamos CH_2Cl_2 , praplaunamos vieną kartą vandeniu ir vieną kartą sūrymu, išdžiovinamos (Na_2SO_4), filtruojamos ir tirpiklis išgarinamas. Nevalytą produktą išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ gradientą santykiu 97/3, 95/5, 90/10, gaunama 0,2 g produkto (sprendžiant pagal RPLC duomenis, 90% grynumo). Galutinis gryninimas atliekamas chromatotono ("Harrison research", modelis 7924T) 2 mm silicio dioksido plokštelėje su $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentu (95/5). Tuo būdu gaunama 0,158 g (48%) grynojo produkto.

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig} \times 2 \text{ HCl}$

0,158 g (0,227 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$ sumaišoma su 0,075 g Pd/C (5%), 1,0 ml 1N HCl tirpalu ir 10 ml etanolio. Mišinys hidrinamas atmosferos slėgyje vieną valandą. Nufiltravus per celitą ir išgarinus tirpiklį bei po to du kartus liofilizavus vandenyje, gaunama 119 mg (97%) produkto.

^1H -BMR (D_2O , 300 MHz): δ 0,95-1,44 (m, 7H), 1,52 (m, 1H), 1,60-2,20 (m, 13H), 2,39 (m, 1H), 3,07-3,32 (m, 4H), 3,68 (m, 1H), 3,77-4,02 (m, 5H; iš ten 3,98 (s, 2H), 4,44-4,58 (m, 2H).

^{13}C -BMR (D_2O , 75 MHz): guanidino ir karbonilo anglies atomai: δ 156,5; 168,3; 169,6; 174,5.

Pavyzdys 67

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig x 2 HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$

0,297 g (0,55 mmol) $\text{H-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$ (žr. Pavyzdį 66, skirsnį (ii)) ištirpinama 2 ml etanolio ir pridedama 90 μl (0,59 mmol) benzilakrilato. Reakcijos mišinys maišomas 4 dienas kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas ir nevalyto produkto gryninamas atliekamas chromatografiškai chromatotronu ("Harrison research", modelis 7924T) 2 mm silicio dioksido plokštelėje, naudojant laiptinį eliuento $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ gradientą santykiu 95/5, 90/10. Gaunama 0,338 g (87%) išradimo junginio.

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig x 2 HCl}$

0,238 g (0,227 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$ sumaišoma su 0,120 g Pd/C (5%), 1,2 ml 1N HCl tirpalu ir 15 ml etanolio. Mišinys hidrinamas vieną valandą atmosferos slėgyje. Nufiltravus katalizatorių per celitą ir išgarinus tirpiklį bei du kartus liofilizavus vandenyje, gaunama 178 mg (95%) produkto.

^1H -BMR (D_2O , 300 MHz): δ 0,82-1,45 (m, 8H), 1,45-2,15 (m, 13H), 2,29 (m, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,9-3,4 (m, 6H), 3,57 (bq, 1H), 3,67-3,87 (m, 3H), 4,25-4,43 (m, 2H).

^{13}C -BMR (D_2O , 75 MHz): guanidino ir karbonilo anglies atomai: δ 156,3; 168,2; 174,3; 174,6.

MS m/z 479 ($\text{M}^+ + 1$).

Pavyzdys 68

$(\text{HOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig x 2 HCl}$

120 mg (0,126 mmol) $(\text{BnOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)}_2$ (žr. Pavyzdį 50, skirsnį (iii)) hidrinama 4 val., esant 0,75 ml 1N HCl, 7 ml EtOH (99,5%) ir 150 mg Pd/C. Nufiltravus katalizatorių per "cellite" ir "millipore" filtrus, išgarinus tirpiklį vakuumu ir liofilizavus, gaunama 66 mg (90%) išradimo junginio.

^1H -BMR (500 MHz, D_2O): δ 1,05-1,38 (m, 7H), 1,53-1,64 (d, 1H), 1,64-2,14 (m, 11H), 2,27-2,39 (m, 1H), 3,03-3,28 (m, 4H), 3,58-3,70 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,8-3,9 (d, 2H), 4,07-4,22 (m, 2H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,38-4,5 (m, 1H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 156,28; 166,73; 170,14; 174,01.

Pavyzdys 69

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(HOOC-CH}_2\text{)-(R)Cha-Pro-Pig x 2 HCl}$

(i) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(BnOOC-CH}_2\text{)-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$

Į šaltą (ledo vonios temperatūros) 100 mg (0,14 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$ (žr. Pavyzdį 67, skirsnį (i)) ir 80 mg (0,57 mmol) kalio karbonato, ištirpinto 4 ml CH_2Cl_2 , mišinį atširgiai pridedama 64 mg (0,21 mmol) $\text{Tfo-CH}_2\text{-COOBn}$, ištirpinto 1 ml CH_2Cl_2 ,

tirpalo. Reakcijos mišinys paliekamas 0°C temperatūroje 30 min., po to per 2 val. leidžiama mišinio temperatūrai susilyginti su kambario temperatūra, tuomet 30 min. virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu ir galiausiai paliekamas kambario temperatūroje per naktį. Išgarinus tirpiklį, po to išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant CH₂Cl₂/MeOH eliuentą (97/3), gaunama 65 mg (54%) išradimo junginio.

(ii) HOOC-CH₂-CH₂-(HOOC-CH₂)-(R)Cha-Pro-Pig x 2 HCl

65 mg (0,08 mmol) BnOOC-CH₂-CH₂-(BnOOC-CH₂)-(R)Cha-Pro-Pig(Z) ištirpinama 10 ml EtOH/1M HCl (9/1) ir hidrinama 3 val. atmosferos slėgyje, esant 10% Pd/C. Nufiltravus katalizatorių, išgarinus tirpiklį ir liofilizavus vandenyje, gaunama 40 mg (97%) baltų miltelių pavidalo išradimo junginio.

¹³C-BMR (125 MHz, MeOD): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 157,5; 167,2; 169,1; 173,7 ir 174,1.

Pavyzdys 70

HOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-(R,S)ltp x 2 HCl

(i) Boc-(R)Cgl-Aze-(R,S)ltp(Ts)

400 mg (1,17 mmol) Boc-(R)Cgl-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 366 mg (1,23 mmol) H-(R,S)ltp(Ts) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 286 mg (2,34 mmol) DMAP ištirpinama CH₃CN (6 ml) ir atšaldoma iki 5°C. Pridedama 236 mg (1,23 mmol) EDC ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Pašalinamas CH₃CN ir nuosėdos ištirpinamos MeOH/EtOAc/H₂O. Atsiskyręs organinis sluoksnius praplaunamas K₂CO₃ (sot.), 2M KHSO₄, sūrymu ir išdžiovinamas (Na₂SO₄). Išgarinus tirpiklį gaunama kieta balta medžiaga, 688 mg (85%).

MS m/z 620 (M⁺ + 1).

(ii) H-(R)Cgl-Aze-(R,S)ltp(Ts)

Ištirpinus 500 mg (0,8 mmol) Boc-(R)Cgl-Aze-(R,S)ltp(Ts) 50 ml CH_2Cl_2 , per tirpalą maždaug 4 min. pučiamos HCl dujos. Po 45 min. tirpiklis išgarinamas ir gautas produktas ištirpinamas EtOAc/MeOH/ H_2O ir rūgštinis tirpalas šarminamas 2M NaOH (vand.) iki pH, lygaus 8-9. Organinis sluoksnis atskiriamas ir išdžiovinamas (Na_2SO_4). Išgarinus tirpiklį gaunama 425 mg (100%) baltos spalvos kietos medžiagos pavidalo išradimo junginio.

MS m/z 520 ($\text{M}^+ + 1$).

(iii) BnOOC- CH_2 -(R)Cgl-Aze-(R,S)ltp(Ts)

400 mg (0,77 mmol) H-(R)Cgl-Aze-(R,S)ltp(Ts), 325 mg (0,92 mmol) benzil-2-(para-nitrobenzensulfoniloksi)acetato (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 235 mg (1,7 mmol) K_2CO_3 maišoma 5 ml CH_3CN 45°C temperatūroje. Po kelių valandų susijungia tik 25%, todėl temperatūra pakeliama iki 60°C ir papildomai pridedama benzil-2-(para-nitrobenzensulfoniloksi)-acetato. Reakcijos mišinys maišomas 48 val. (pradinių medžiagų ir produkto santykis 25/63), tuomet nustoja. Išgarinus tirpiklį, į nuosėdas pridedama EtOAc/ H_2O . Fazės atskiriamos ir vandens fazė praplaunama du kartus EtOAc ir tuomet susidaręs organinis sluoksnis praplaunamas K_2CO_3 (sot.), 2M KHSO_4 , H_2O ir išdžiovinamas (Na_2SO_4). Tai duoda, pašalinus ekstrahuojant rūgštinį KHSO_4 , apie 340 mg, kurie gryninami RPLC. Taip gaunama 34 mg (7%) išradimo junginio.

MS m/z 668 ($\text{M}^+ + 1$).

(iv) HOOC- CH_2 -(R)Cgl-Aze-(R,S)ltp x 2 HCl

34 mg (0,05 mmol) BnOOC- CH_2 -(R)Cgl-Aze-(R,S)ltp(Ts) ištirpinama 5 ml THF ir į reakcijos indą su sauso ledo šaldytuvu pridedama distiliuojant 40 ml NH_3 (duj.). Pridėjus Na druskos, tirpalas nusidažo tamsiai mėlyna spalva. Reakcijos mišinys maišomas 5 min., po

to reakcija sustabdoma pridedant 50 μ l HOAc. Pašalinus sauso ledo šaldytuvą, išgarinamas NH_3 (skyst.). Į nuosėdas pridedant H_2O ir HOAc, nustatomas jų pH, lygus 7. Liofilizavus ir išgryninus RPLC būdu, gaunamos kelios frakcijos, kurios analizuojamos FAB-MS pagalba. Dviejose frakcijose esama reikiamo junginio, liofilizavus, esant 2,2 ekv. 1M HCl, gaunami 3 mg (10%).

MS m/z 424 ($\text{M}^+ + 1$).

Pavyzdys 71

HOOC-CH₂-(R)Cha-Aze-(R,S)Itp

(i) Boc-(R)Cha-Aze-(R,S)Itp(Ts)

169 mg (0,5 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 155 mg (0,52 mmol) H-(R,S)Itp(Ts), 122 mg (1 mmol) DMAP ištirpinama 2,5 ml CH_3CN tirpale ir atšaldoma iki 5°C temperatūros. Pridedama EDC x HCl (115 mg, 0,6 mmol) ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tuomet pridedama dar (0,5 ekv.) H-(R,S)Itp(Ts) ir EDC. Reakcijos mišinys maišomas dar vieną naktį ir yra veikiamas tokiu būdu, kaip aprašyta aukščiau Boc-(R)Cgl-Aze-(R,S)Itp(Ts) (žr. Pavyzdį 70) atveju. Gaunama 260 mg nevalyto produkto. Gryninant RPLC būdu gaunama 180 mg (57%) išradimo junginio.

MS m/z 634 ($\text{M}^+ + 1$).

(ii) H-(R)Cha-Aze-(R,S)Itp(Ts)

180 mg (0,28 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-(R,S)Itp(Ts) ištirpinama 20 ml CH_2Cl_2 , ir HCl dujos pučiamos per tirpalą maždaug 4 min. Po 45 min. tirpiklis pašalinamas garinant ir gautas produktas ištirpinamas CH_2Cl_2 , praplaunamas 2M NaOH tirpalu, gaunant pH, lygų 8-9. Fazės

atskiriamos ir organinė fazė išdžiovinama (Na_2SO_4) ir nugarinama. Taip gaunami 163 mg (maždaug 100%).

MS m/z 534 ($\text{M}^+ + 1$).

(iii) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-(R,S)Itp(Ts)}$

80 mg (0,15 mmol) $\text{H-(R)Cha-Aze-(R,S)Itp(Ts)}$, 45 mg (0,33 mmol) K_2CO_3 ir 39 mg (0,17 mmol) $\text{Br-CH}_2\text{COOBn}$ maišoma 15 ml CH_3CN tirpale 2,5 val. 60°C temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos $\text{EtOAc/H}_2\text{O}$. Fazės atskiriamos ir organinė fazė praplaunama 10% citrinos rūgštimi ir išdžiovinama (Na_2SO_4). Išgarinus tirpiklį gaunama 171 mg nevalyto produkto, kurį išgryninus RPLC būdu gaunama 53 mg (52%) išradimo junginio.

MS m/z 681 ($\text{M}^+ + 1$).

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-(R,S)Itp}$

$\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-(R,S)Itp(Ts)}$ (50 mg, 0,07 mmol) veikiamas taip pat, kaip ir $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-(R,S)Itp(Ts)}$ (žr. Pavyzdį 70, skirsnį (iv)). Taip gaunamas produktų mišinys, kurio gryninimas RPLC duoda 12 mg mišinio, sudaryto iš išradimo junginio ir jo redukuotos formos mišinio santykiu 1:1. Pastarosios masė 439 (m/z).

MS m/z 438 ($\text{M}^+ + 1$).

Pavyzdys 72

H-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp x 2 HCl

(i) $\text{Boc-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp(Ts)}$

Kambario temperatūroje 2,1 g (5,5 mmol) Boc-(R)Cha-Pic-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 1,0 g (8,2 mmol) DMAP ir 1,7 g (5,8 mmol) H-(R,S)Itp(Ts) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ištirpinama 40 mL

acetonitrilo. Pamašius kelias minutes pridedama 1,1 g (5,8 mmol) EDC ir maišoma dar 60 val. Išgarinus tirpiklį vakuume, nuosėdos ištirpinamos CH_2Cl_2 , praplaunamos vandeniu, 0,3M KHSO_4 ir KHCO_3 (vand.) ir išdžiovinamos (Na_2SO_4). Išgarinus tirpiklį ir nufiltravus per silikagelį, gaunama 2,43 g (67%) produkto.

MS m/z 661 ($\text{M}^+ + 1$).

(ii) Boc-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp

2,4 g (3,6 mmol) Boc-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp(Ts) ištirpinama 15 mL THF, ir NH_3 (dujų.) kondensuojamos inde, po to pridedama Na. Reakcija sustabdoma po 5 min. pridedant acto rūgšties ir išgarinama NH_3 bei THF.

Liofilizavus nuosėdas, esančias vandens terpėje, ir išgryninus RPLC pagalba, naudojant $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\text{M } \text{NH}_4\text{OAc}$ eliuentą santykiu 6/4, gaunama 0,93 g (51%) reikiamo produkto.

MS m/z 507 ($\text{M}^+ + 1$).

(iii) H-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp x 2 HCl

50 mg (0,099 mmol) Boc-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp ištirpinama kambario temperatūroje etilo acetate, prisotintame HCl dujų. Po 2 val. maišymo tirpiklis pašalinamas vakuume. Liofilizavus nuosėdas, esančias vandens terpėje, tris kartus, yra gaunama 35 mg (74%) reikiamo produkto.

MS m/z 407 ($\text{M}^+ + 1$).

Pavyzdys 73**HOOC-CH₂-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp x 2 HCl****(i) Boc-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp(Z)**

Kambario temperatūroje 0,84 g (1,66 mmol) Boc-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp (žr. Pavyzdį 72) ištirpinama 10 mL CH₂Cl₂ ir 10 mL 0,5M NaOH tirpaluose. Sulašinama 0,29 mL (1,82 mmol) Z-Cl. Po 3 val. maišymo fazės atskiriamos ir organinė fazė praplaunama vandeniu ir išdžiovinama, naudojant Na₂SO₄. Išgarinus ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato/heptano eliuentą santykiu 9/1, gaunama 0,5 g (47%) reikiamo produkto.

MS m/z 641 (M⁺ +1).

(ii) H-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp(Z)

0,5 g (0,78 mmol) Boc-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp(Z) ištirpinama kambario temperatūroje etilo acetate, prisotintame HCl. Pridedama vandens ir mišinys šarminamas K₂CO₃ tirpalu. Atskiriamos fazės. Vandens fazė ekstrahuojama CH₂Cl₂, ir organinė fazė praplaunama vandeniu. Tuomet susidariusi organinė fazė išdžiovinama (Na₂SO₄). Išgarinus tirpiklį gaunama 0,3 g (71%) reikiamo produkto.

MS m/z 541 (M⁺ +1).

(iii) BnOOC-CH₂-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp(Z)

0,29 g (0,5 mmol) H-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp(Z) ir 0,15 g (1 mmol) K₂CO₃ pridedama į 25 mL acetonitrilo. Pridedama 154 mg (0,6 mmol) benzilbromacetato ir mišinys maišomas 4 val. 50°C temperatūroje. Nugarinus ir išgryninus RPLC pagalba (acetonitrilo/0,1M NH₄OAc eliuentas santykiu 70/30), gaunama 200 mg reikiamo produkto.

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp} \times 2 \text{ HCl}$

200 mg $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp(Z)}$ ištirpinama etanolyje. Pridedamas nedidelis šaukštelis 10% Pd su medžio anglimi ir mišinys hidrinamas 4 val. Nufiltravus per "hyflo" filtrą, išgarinus tirpiklį ir liofilizavus iš vandens, gaunama 53 mg reikiamo produkto.

$^1\text{H-BMR}$ (300,13 MHz, D_2O): δ 1,0-2,35 (persiklojantis m, 22H), 3,28-3,51 (m, 5H), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,75-4,03 (m, 3H), 5,03-5,14 (s platus, 1H), Vieno iš protonų atsakas yra iš dalies uždengtas H-O-D signalo.

MS m/z 465 ($\text{M}^+ + 1$).

Pavyzdys 74

H-(R)Cgl-Pro(R,S)-Hig x 2 HCl

(i) Boc-(R)Cgl-Pro(R,S)-Hig(Z)

Į 1,0 (2,95 mmol) Boc-(R)Cgl-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 1,44 g (11,8 mmol) DMAP, 1,12 g (3,25 mmol) H-(R,S)Hig(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 15 ml CH_2Cl_2 , mišinį pridedama 0,62g (3,2 mmol) EDC ir mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos etilo acetate. Du kartus praplovus organinį sluoksnį 0,3M KHSO_4 tirpalu, iš organinio sluoksnio atsiskiria aliejus. Etilo acetato sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir filtruojamas. Aliejaus ir vandens sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 . Organinis sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir sujungiamas su EtOAc faze, aprašyta aukščiau. Garinama ir gryninama chromatotrone ("Harrison research", modelis 7924T) 2 mm silicio dioksido plokštelėje, naudojant eliuento $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ laiptinį gradientą (97/3, 95/5, 90/10). Tuo būdu gaunama 1,1 g (59%) išradimo junginio.

(ii) H-(R)Cgl-Pro(R,S)-Hig x 2 HCl

81 mg (0,13 mmol) Boc-(R)Cgl-Pro(R,S)-Hig(Z) ištirpinama 50 ml etilo acetato, prisotinto HCl, tirpale. Mišinys paliekamas vienai valandai, garinamas ir nuosėdos ištirpinamos 10 ml etanolio. Pridėjus 40 mg Pd/C (5%), 1 ml vandens ir 0,5 ml 1M HCl tirpalo, mišinys hidrinamas per naktį atmosferos slėgyje. Nufiltravus katalizatorių per celitą ir išgarinus tirpiklį, po to liofilizavus 3 kartus iš vandens gaunama išradimo junginio 75% išeiga.

^1H -BMR (D_2O , 300 MHz): δ 0,95-1,35 (m, 5H), 1,50-2,45 (m, 15H), 3,02 (plt, 1H), 3,1-3,8 (m, 7H), 4,13 (d, 1H), 4,38 (pld, 1H).

^{13}C -BMR (D_2O , 75 MHz): guanidino ir karbonilo anglies atomai: δ 154,8; 168,9; 174,4.

MS m/z 393 ($\text{M}^+ + 1$).

Pavyzdys 75**HOOC-CH₂-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig x 2 HCl**

(i) H-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig(Z)

1 g (1,6 mmol) Boc-(R)Cgl-Pro(R,S)-Hig(Z) (žr. Pavyzdį 74, skirsnį (i)) ištirpinama 100 ml etilo acetato, prisotinto HCl, tirpale ir mišinys paliekamas vienai valandai. Mišinys garinamas ir nuosėdos ištirpinamos CH_2Cl_2 . Organinis sluoksnis praplaunamas du kartus 0,2M NaOH tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas. Gaunama 0,825 g (98%) išradimo junginio.

(ii) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig(Z)}$

0,442 g (0,839 mmol) $\text{H-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig(Z)}$, 0,256 g (1,85 mmol) K_2CO_3 ir 145 μl (0,521 mmol) benzilbromacetato sumaišoma 12-oje ml THF. Mišinys maišomas vieną valandą 40°C temperatūroje ir per naktį kambario temperatūroje. Išgarinus tirpiklį nuosėdos ištirpinamos CH_2Cl_2 ir vieną kartą praplaunamos vandeniu ir sūrymu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas, nevalytas produktas gryninamas chromatotrone ("Harrison research", modelis 7924T) 2 mm silicio dioksido plokštelėje, naudojant eliuento $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ laiptinį gradientą (97/3, 95/5, 90/10). Tuo būdu gaunama 0,165 g (29%) išradimo junginio.

(iii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig} \times 2 \text{ HCl}$

0,165 g (0,25 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig(Z)}$ sumaišoma su 0,050 g Pd/C (5%), 0,7 ml 1M HCl tirpalo ir 10 ml etanolio. Mišinys hidrinamas 4 val. atmosferos slėgyje. Nufiltravus katalizatorių pro celitą ir išgarinus tirpiklį, po to liofilizavus du kartus vandenyje, gaunama 0,1 g (75%) produkto.

$^1\text{H-BMR}$ (D_2O , 300 MHz): δ 1,05-1,45 (m, 5H), 1,55-2,5 (m, 15H), 3,08 (plt, 1H), 3,2-4,05 (m, 9H), 4,30 (d, 1H), 4,44 (m, 1H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (D_2O , 75 MHz): guanidino ir karbonilo anglies atomai: δ 154,9; 167,2; 169,4; 174,1.

Pavyzdys 76**H-(R)Cha-Pro-(R,S)Hig x 2 HCl**

(i) Boc-(R)Cha-Pro-(R,S)Hig(Z)

Į 0,72 g (1,95 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,95 g (7,8 mmol) DMAP, 0,74 g (2,14 mmol) 82% grynumo H-(R,S)Hig(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 10 ml CH_2Cl_2 , pridedama 0,486 g (2,54 mmol) EDC ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 dienas. Mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir praplaunamas vandeniu, du kartus 0,3M KHSO_4 tirpalu ir kartą sūrymu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas, nevalytas produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentą santykiu 95/5. Gaunama 0,450 g (33%) produkto.

(ii) H-(R)Cha-Pro-(R,S)Hig x 2 HCl

50 mg (0,078 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-(R,S)Hig(Z) ištirpinama 20-yje ml etilo acetato, prisotinto HCl. Mišinys paliekamas vienai valandai, garinamas ir nuosėdos ištirpinamos 10 ml etanolio. Pridėjus 20 mg Pd/C (5%) ir 3 ml 1 M HCl tirpalo mišinys hidrinamas 2 val. atmosferos slėgyje. Katalizatorių nufiltravus per celitą ir išgarinus tirpiklį, liofilizavus du kartus vandenyje, gaunama 28 mg (76%) išradimo junginio.

^1H -BMR (D_2O , 300 MHz): δ 0,9-1,6 (m, 6H), 1,6-2,5 (m, 16H), 3,09 (t, 1H), 3,31 (t, 1H), 3,37-3,74 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 4,35-4,47 (m, 2H).

^{13}C -BMR (D_2O , 75 MHz): guanidino ir karbonilo anglies atomai: δ 154,9; 169,8; 174,5.

Pavyzdys 77**H-(R)Cgl-Aze-Rig x 2 HCl****(i) Boc-(R)Cgl-Aze-Rig(Z)**

Į 0,50 g (1,6 mmol) H-Rig(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,59 g (1,6 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,84 g (6,9 mmol) dimetilaminopiridino, ištirpinto 30 ml acetonitrilo ir 5 ml dimetilformamido, tirpalą pridedama 0,33 g (1,7 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimido hidrochlorido. Mišinys maišomas 3 dienas, tuomet garinamas ir paskirstomas tarp vandeninio kalio hidrosulfato ir metileno chlorido tirpalų. Metileno chlorido sluoksnis praplaunamas vandeniniu natrio bikarbonatu ir vandeniu, išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir garinamas. Nevalyta medžiaga filtruojama siurbiant per silikagelio su metileno chlorido/metanolio santykiu 9/1 tarpiklį ir garinama. Taip gaunama 0,78 g (76%) reikiamo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,8-1,9 (m, 27H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,78 (plt, 2H), 3,15-3,4 (m, 2H), 3,80 (plt, 1H), 4,0-4,4 (m, 4H), 4,75 (plt, 1H), 4,97 (pld, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,1-7,4 (m, 7H), 7,74 (b, 1H).

(ii) H-(R)Cgl-Aze-Rig(Z) x 2 HCl

Kolba su 0,76 g (1,2 mmol) Boc-(R)Cgl-Aze-Rig(Z), ištirpinto 50 ml etilo acetato, atšaldomas ledo vonioje. Sausos HCl dujos pučiamos per tirpalą 5 min. Išgarinus tirpalą gaunama 0,74 g (100%) baltų miltelių pavidalo produkto dihidrochlorido.

^1H -BMR (300 MHz, MeOD): δ 1,1-2,0 (m, 18H), 2,23 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 3,15-3,45 (m, 4H), 3,72 (pld, 1H), 3,9-4,0 (pld, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H).

(iii) H-(R)Cgl-Aze-Rig x 2 HCl

Kolba su 20 mg H-(R)Cgl-Aze-Rig(Z) tirpalu ir nedideliu kiekiu Pd/C (5%) hidrinama 1 val. atmosferos slėgyje. Mišinys filtruojamas per celitą ir garinamas. Liofilizavus nuosėdas, esant keliems lašams konc. HCl, gaunama 8 mg (52%) produkto.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O): δ 1,1-2,0 (m, 18H), 2,37 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,08 (plt, 2H), 3,39 (plt, 2H), 3,8-4,0 (m, 3H), 4,35-4,5 (m, 2H), 4,90 (m, 1H).

^{13}C -BMR (75,5 MHz, D_2O): guanidino ir karbonilo anglies atomai: δ 172,2; 169,4; 156,4.

Pavyzdys 78**HOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Rig x 2 HCl**(i) BnOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Rig(Z)

0,20 g (0,33 mmol) H-(R)Cgl-Aze-Rig(Z) (žr. Pavyzdį 77), 0,13 g kalio karbonato, 80 mg natrio jodido, 10 ml tetrahidrofurano ir 10 ml acetonitrilo mišinys kaitinamas 60°C temperatūroje 10 val. Tirpikliai išgarinami ir nevalyta medžiaga gryninama greitosios chromatografijos būdu silikagelio kolonėlėje, naudojant metileno chlorido/metanolio eliuentą santykiu 92/8. Gaunama 0,13 g (58%).

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,9-2,1 (m, 18H), 2,45 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,88 (d, 1H), 3,2-3,5 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 4,0-4,25 (m, 3H), 4,85 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,9-7,2 (b, 2H), 7,2-7,5 (m, 10H), 7,95 (m, 1H).

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Rig} \times 2 \text{ HCl}$

0,12 g (0,18 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Rig(Z)}$, 5 ml etanolio, 3-jų lašų konc. druskos rūgšties ir nedidelio kiekio 5% Pd/C mišinys hidrinamas 1 val. atmosferos slėgyje. Mišinys filtruojamas per celitą ir garinamas. Nuosėdas liofilizavus, vandenyje gaunama 91 mg (98%) produkto.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 1,1-1,9 (m, 17H), 2,00 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,83 (pld, 2H), 3,89 (dd, 2H), 4,00 (d, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,87 (m, 1H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (125,8 MHz, D_2O): guanidino ir karbonilo anglies atomai: δ 171,8; 169,6; 167,7; 156,3.

Pavyzdys 79 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Rig} \times 2 \text{ HCl}$ (i) $\text{Boc-(R)Cha-Pro-Rig(Z)}$

0,25 g (0,82 mmol) 4-aminoetil-1-benziloksikarbonilamidinopiperidino (H-Rig(Z)) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,32 g (0,82 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,40 g (3,3 mmol) dimetilaminopiridino, ištirpinto 10 ml acetonitrilo ir 2 ml dimetilformamido, tirpalą pridedama 0,165 g (0,86 mmol) N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilkarbodiimido hidroklorido. Reakcijos mišinys maišomas 3 dienas, tuomet garinamas ir paskirstomas tarp vandeninio kalio hidrosulfato ir metileno chlorido tirpalo. Metileno chlorido sluoksnis praplaunamas vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu, išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir garinamas. Iš BMR spektro duomenų nustatčius pakankamą nevalyto produkto kiekį, šis, turintis tam tikrą dimetilformamido kiekį, naudojamas sekančiame etape daugiau jo negryninant.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,8-2,2 (m, 32H; iš ten 1,41 (s, 9H)), 2,34 (m, 1H), 2,77 (plt, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,05-7,4 (m, 7H).

(ii) H-(R)Cha-Pro-Rig(Z)

Kolba su nevalytu produktu, Boc-(R)Cha-Pro-Rig(Z), ištirpintu 100 ml etilo acetato, atšaldoma ledo vonioje. Sausos HCl dujos pučiamos per tirpalą 5 min., po to tirpalas garinamas, kad būtų pašalintas HCl perteklius. Produktas ištirpinamas vandenyje ir ekstrahuojamas du kartus etilo acetatu, siekiant pašalinti dimetilformamidą, susidariusį ankstesniame etape. Vandeninė fazė pašarminama NaHCO_3 (vand.) ir ekstrahuojama du kartus metileno chloridu. Susidariusi organinė fazė praplaunama vandeniu, džiovinama (Na_2SO_4) ir garinama. Po dviejų etapų gaunama 0,37 g (81%).

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,8-2,4 (m, 24H), 2,82 (plt, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,42 (plq, 1H), 3,70 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,49 (pld, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,9-7,5 (m, 8H).

(iii) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Rig(Z)}$

0,18 g (0,32 mmol) H-(R)Cha-Pro-Rig(Z), kalio karbonato pertekliaus ir 10 ml acetonitrilo mišinys kaitinamas 60°C temperatūroje 2 val. Išgarinus tirpiklius, nevalyta medžiaga gryninama greitosios chromatografijos būdu silikagelio kolonėlėje, naudojant metileno chlorido/metanolio eliuentą santykiu 95/5. Išeiga 0,20 g (88%).

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,8-2,1 (m, 23H), 2,37 (m, 1H), 3,1-3,5 (m, 7H), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 5,1 (m, 4H), 6,9-7,5 (m, 13H).

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Rig} \times 2 \text{ HCl}$

0,15 g (0,21 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Rig(Z)}$, 10 ml etanolio, 4 lašai konc. HCl tirpalo ir nedidelio kiekio 5% Pd/C mišinys hidrinamas 1 val. atmosferos slėgyje. Mišinys filtruojamas pro celitą ir garinamas. Nuosėdos liofilizuojamos vandenyje ir gaunama 95 mg (64%) produkto.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 0,85-2,1 (m, 23H), 2,30 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,85-4,0 (m, 3H), 4,03 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,50 (m, 1H).

$^{13}\text{C-BMR}$ (125,8 MHz, D_2O): guanidino ir karbonilo anglies atomai: δ 174,0; 168,9; 168,1; 157,5.

Pavyzdys 80

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Rig} \times 2 \text{ HCl}$

(i) $\text{Boc-(R)Cha-Aze-Rig(Z)}$

0,25 g (0,82 mmol) 4-aminoetil-1-benziloksikarbonilamidinopiperidino (H-Rig(Z)) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,31 g (0,86 mmol) Boc-(R)Cha-Aze-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,40 g (3,3 mmol) dimetilaminopiridino, ištirpinto 10 ml acetonitrilo ir 2 ml dimetilformamido, tirpalą pridedama 0,17g (0,86 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimido hidroklorido. Reakcijos mišinys maišomas 3 dienas, tuomet garinamas ir paskirstomas tarp vandeninio kalio hidrosulfato ir metileno chlorido tirpalo. Metileno chlorido sluoksnis praplaunamas vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu, išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir garinamas. Nevalytas produktas, turintis tam tikrą dimetilformamido kiekį, naudojamas sekančiame etape daugiau jo negryninant.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,85 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 1,1-1,75 (m, 26H; iš ten 1,41 (s, 9H)), 1,82 (pld, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,77 (plt, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,03 (q, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,1-7,4 (m, 7H), 7,65 (m, 1H).

(ii) H-(R)Cha-Aze-Rig(Z)

Kolba su nevalytu produktu, Boc-(R)Cha-Aze-Rig(Z), ištirpintu 100 ml etilo acetato, atšaldoma ledo vonioje. Sausos HCl dujos pučiamos per tirpalą 5 min., po to tirpalas garinamas, kad būtų pašalintas HCl perteklius. Produktas ištirpinamas vandenyje ir ekstrahuojamas du kartus etilo acetatu, siekiant pašalinti dimetilformamidą, susidariusį ankstesniame etape. Vandeninė fazė pašarminama NaHCO_3 (vand.) ir ekstrahuojama du kartus metileno chloridu. Susidariusi organinė fazė praplaunama vandeniu, išdžiovinama (Na_2SO_4) ir garinama. Po dviejų etapų gaunama 0,31 g (70%).

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,8-1,9 (m, 20H), 2,48 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,85 (plt, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 4,05 (q, 1H), 4,1-4,25 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,2-7,45 (m, 5H), 7,93 (m, 1H).

(iii) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Rig(Z)}$

0,31 g (0,57 mmol) H-(R)Cha-Aze-Rig(Z) ir 93 mg (0,57 mmol) benzilakrilato, ištirpinto 5 ml etanolio, tirpalas laikomas kambario temperatūroje savaite. Po garinimo išgryninus greitosios chromatografijos būdu silikagelio kolonėlėje, naudojant metileno chlorido/metanolio eliuentą santykiu 94/6, gaunama 0,20 g (49%) produkto.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,8-1,0 (m, 2H), 1,1-1,8 (m, 18H), 2,48 (m, 1H), 2,54 (plt, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,81 (plt, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 4,04 (q, 1H), 4,1-4,2 (m, 3H), 4,84 (dd, 1H), 5,05-5,15 (m, 4H), 7,0-7,5 (m, 12H), 8,03 (m, 1H).

(iv) $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Rig x 2 HCl}$

Išradimo junginys gaunamas ir gryninamas taip pat, kaip aprašoma Pavyzdyje 80, iš 0,20 g (0,28 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Rig(Z)}$.

Gaunama 30 mg (19%) dihidrochlorido.

$^1\text{H-BMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,0-1,9 (m, 20H), 2,33 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 4H), 3,85 (pld, 2H), 3,92 (m, rotameras), 4,14 (t, 1H), 4,17 (m, rotameras), 4,31 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 5,18 (m, rotameras).

$^{13}\text{C-BMR}$ (125,8 MHz, D_2O): guanidino ir karbonilo anglies atomai: δ 175,4; 171,8; 168,8; 156,3.

Pavyzdys 81

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-(S)ltp x 2 Hcl}$

(i) $\text{Boc-(R)Cha-Pro-(S)ltp(Ts)}$

Kambario temperatūroje 0,87 g (2,36 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,78 g (4,72 mmol) DMAP ir 0,70 g (2,36 mmol) H-(S)ltp(Ts) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ištirpinama 12-oje mL acetonitrilo. Pamaišius 20 min. pridedama 0,59 g (3,07 mmol) EDC. Po 18 val. tirpiklis pašalinamas vakuume ir nuosėdos ištirpinamos CH_2Cl_2 , praplaunamos vandeniu, citrinos rūgštimi (10%), KHCO_3 vandeniniu tirpalu, vandeniu ir išdžiovinamos (Na_2SO_4). Po garinimo gaunama 1,74 g (išeiga mažiau 100%, apie 60% grynumo) reikiamo produkto, kuris sekančiame etape naudojamas daugiau jo negryninant.

FAB-MS: $m/z = 647 (\text{M}^+ + 1)$

(ii) H-(R)Cha-Pro-(S)Itp(Ts)

Boc apsauginė grupė pašalinama taip, kaip ir Boc-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp(Z) atveju (žr. Pavyzdį 72, skirsnį (ii)). Gaunama 0,75 g (81%) išradimo junginio.

FAB-MS: $m/z = 547 (M^+ + 1)$

(iii) BnOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-(S)Itp(Ts)

0,75 g (1,37 mmol) H-(R)Cha-Pro-(S)Itp(Ts), 0,38 g (2,74 mmol) K₂CO₃ pridedama į 15 mL acetonitrilo. Pridedama 0,39 g (1,65 mmol) benzilbromacetato ir mišinys maišomas 50°C temperatūroje 2 val. Išgarinus tirpiklį ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant etilo acetato/metanolio eliuentą santykiu 95/5, gaunama 530 mg reikiamo produkto.

FAB-MS: $m/z = 695 (M^+ + 1)$

(iv) HOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-(S)Itp x 2 HCl

0,53 g (0,76 mmol) BnOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-(S)Itp(Ts) ištirpinama 15 mL THF. NH₃ (duj.) kondensuojamos kolboje ir pridedama Na (metal.). Reakcija sustabdoma po 30 min., pridėjus acto rūgšties, NH₃ ir THF išgarinami. Nuosėdos liofilizuojamos vandenyje ir nevalytas produktas gryninamas RPLC pagalba, naudojant acetonitrilo/0,1M HOAc eliuentą santykiu 15/85. Liofilizavus vandeniniame HCl tirpale, gaunama 0,25 g (61%) reikiamo produkto.

¹H-BMR (500,13 MHz, D₂O); δ 0,9-2,09 (persiklojantis m, 2 OH), 2,22-2,35 (m, 1H), 3,2-3,36 (m, 4H), 3,44-3,62 (persiklojantis m, 2H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,87-3,99 (m, 2H), 4,33-4,48 (persiklojantis m, 2H).

¹³C-BMR (500,13 MHz, D₂O); guanidino ir karbonilo anglies atomai: δ 154,3; 168,1; 169,0 ir 174,2.

Pavyzdys 82**H-(R)Cha-Pro-(R,S)Nig x 2 HCl****(i) Boc-(R)Cha-Pro-(R,S)Nig(Z)**

174 mg (0,471 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 229 mg (1,87 mmol) DMAP, 130 mg (0,471 mmol) H-(R,S)Nig(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") sumaišoma 2-uose ml CH_2Cl_2 ir pridedama 117 mg (0,61 mmol) EDC ir mišinys maišomas keturias dienas. Mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir praplaunamas vandeniu, du kartus 0,3 KHSO_4 tirpalu ir vieną kartą sūrymu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir garinamas, ir nevalytas produktas du kartus gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant, pirmą kartą, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentą santykiu 95/5, o antrą - $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentą santykiu 97/3. Gaunama 0,104 g (35%) išradimo junginio.

MS m/z 627 ($\text{M}^+ + 1$)

(ii) H-(R)Cha-Pro-(R,S)Nig x 2 HCl

10 mg (0,016 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-(R,S)Nig(Z) ištirpinama 15 ml etilo acetato, prisotinto HCl. Mišinys paliekamas 0,5 valandos. Mišinys garinamas ir nuosėdos ištirpinamos 6 ml etanolio ir 8 mg 5% Pd/C ir pridedama 0,1 ml 1M HCl tirpalo, po to mišinys hidrinamas atmosferos slėgyje 1,5 val. Nufiltravus per "hyflo" ir išgarinus tirpiklį gaunama 4 mg išradimo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, D_2O): δ 0,9-1,58 (m, 6H), 1,58-2,45(m, 13H), 2,65 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,4-3,73 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 4,34-4,49 (m, 2H).

^{13}C -BMR (75 MHz, D_2O): guanidino ir karbonilo anglies atomai: δ 155,1; 169,9 ir 174,8.

Pavyzdys 83

H-(R)Pro-Phe-Pab x 2 HCl

(i) Boc-(R)Pro-Phe-Pab(Z)

Į 1,2 g (3,31 mmol) Boc-(R)Pro-Phe-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 1,70 g (13,91 mmol) DMAP, ištirpinto 40 ml CH_3CN kambario temperatūroje, mišinį pridedama 0,98 g (3,35 mmol) H-Pab(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), ištirpinto 1 ml DMF. Po 2 val. maišymo reakcijos mišinys atšaldomas iki -18°C temperatūros ir dalimis pridedama 0,66 g (3,48 mmol) EDC, ir reakcijos mišinys paliekamas per naktį kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos 100 ml EtOAc ir praplaunamos 1x30 ml vandens, 3x30 ml 0,3M KHSO_4 , 1x30 ml Na_2CO_3 , 1x30 ml vandens ir išdžiovinamos. Išgarinus tirpiklį, po to išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentą santykiu 95/5, gaunama 0,691 g (38%) išradimo junginio.

(ii) H-(R)Pro-Phe-Pab(Z)

0,673 g Boc-(R)Pro-Phe-Pab(Z) ištirpinama 30 ml EtOAc ir tirpalas kelioms minutėms prisotinamas HCl dujomis (tirpale iškrinta baltos kieto pavidalo nuosėdos). Tirpiklis ir HCl perteklius išgarinamas ir į nuosėdas pridedama 60 ml EtOAc. Organinė fazė praplaunama 2x20 ml 2M NaOH tirpalu. Skalavimo vanduo ekstrahuojamas 1x25 ml EtOAc, gautas ekstraktas sujungiamas su kitu EtOAc kiekiu ir susidariusi organinė fazė praplaunama vandeniu, džiovinama ir garinama. Taip gaunama 560 mg (98%) reikiamo produkto.

^1H -BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,5-1,74 (m, 3H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 1H), 3,0-3,2 (ABX-sistema centruota 3,1, 2H), 3,62 (dd, 1H), 4,3-4,45 (ABX-sistema centruota 4,37, 2H), 4,58 (q, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,96 (plt, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H), 7,46 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,12 (d, 1H).

(iii) H-(R)Pro-Phe-Pab x 2 HCl

200 mg H-(R)Pro-Phe-Pab(Z) ištirpinama 10 ml 95% EtOH bei 2 ml vandens ir mišinys hidrinamas 5 val., esant 5% Pd/C atmosferos slėgyje. Nufiltravus katalizatorių ir pridėjus 1 ml 1M HCl, po to nugarinus ir liofilizavus vandenį, gaunama 88% išradimo junginio išeigos.

^1H -BMR (500 MHz, CD_3OD): δ 1,51-1,59 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,20-3,33 (m, 3H, iš dalies uždengtas tirpiklio maksimumo), 4,27 (m, 1H), 4,43-4,54 (AB-sistema centruota 4,48, 2H), 4,75-4,81 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 7,2-7,3 (m, 5H), 7,45 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

^{13}C -BMR (125 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 166,7; 170,1 ir 173,4.

Pavyzdys 84

HOOC-CH₂-(R)Pro-Phe-Pab x 2 HCl

(i) BnOOC-CH₂-(R)Pro-Phe-Pab(Z)

Į skystojo molio pavidalo mišinį, sudarytą iš 244 mg (0,463 mmol) H-(R)Pro-Phe-Pab(Z) (žr. Pavyzdį 83%) ir 159,9 mg (1,157 mmol) K_2CO_3 , ištirpinto 8 ml DMF/ CH_3CN (5/3), pridedama 127,2 mg (0,555 mmol) benzilbromacetato, ištirpinto 2 ml DMF, ir gautas mišinys maišomas 1,5 val.

60°C temperatūroje ir per naktį kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos 50 ml EtOAc, praplaunamos 2x20 ml vandens ir išdžiovinamos (Na_2SO_4). Išgarinus tirpiklį ir išgryninus greitosios chromatografijos būdu, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eliuentą santykiu 9/1, gaunama 176 mg (56%) baltos kietos medžiagos pavidalo išradimo junginio.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,45-1,80 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,92-3,28 (m, 6H), 4,3-4,5 (ABX-sistema centruota $\delta = 4,4$, 2H), 4,60 (dd, 1H), 5,10 (neryškus s, 2H), 5,2 (neryškus s, 2H), 7,1-7,4 (m, 15H), 7,43 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,932 (d, 1H).

(ii) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Pro-Phe-Pab} \times 2 \text{ HCl}$

170 mg (0,252 mmol) $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Pro-Phe-Pab(Z)}$ ištirpinama 12 ml EtOH/vandens santykiu 5/1 ir hidrinama 4,5 val., esant 5% Pd/C atmosferos slėgyje. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus tirpiklį bei liofilizavus nuosėdas vandeniniame HCl, tirpale gaunamas išradimo junginys.

^1H -BMR (500 MHz, CD_3OD): δ 1,62 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H, iš dalies uždengtas tirpiklio maksimumo), 3,80 (m, 1H), 4,08-4,19 (AB-sistema centruota $\delta = 4,19$, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,45-4,58 (AB-sistema centruota $\delta = 4,50$, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,45 (d, 2H), 7,75 (D, 2H).

^{13}C -BMR (125 MHz, D_2O): amidino ir karbonilo anglies atomai: δ 166,8; 169,1; 169,5 ir 173,2.

Pavyzdys 85**H-(R)Phe-Phe-Pab****(i) Boc-(R)Phe-Phe-Pab(Z)**

Boc-(R)Phe-Phe-OH (16,4 mmol) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), PaB(Z)-HCl (18,0 mmol) ir 4-dimetilaminopiridinas (24,6 mmol) ištirpinami 50 ml acetonitrilo. Tirpalas atšaldomas iki ledo vandens temperatūros ir pridedama 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (21,3 mmol). Pašalinus šaldymo vonią, reakcijos mišinys maišomas per naktį. Tirpiklis išgarinamas žemesniame slėgyje, nuosėdos ištirpinamos 50 mL etilacetato ir gautas tirpalas ekstrahuojamas 50-ia mL vandens. Boc-(R)Phe-Phe-Pab(Z), iškritęs į nuosėdas dviejų fazių mišinyje, filtruojamas ir praplaunamas vandeniu. Po 24 val. truncančio džiovinimo vakuume, esant 45°C, gaunama 8,7 g (78%) produkto.

$^1\text{H-BMR}$ (200 MHz, d-CHCl_3 ir $\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$); δ 8,35-7,0 (m, 19H), 4,63 (t, 1H), 4,3-4,1 (m, 1H), 3,40-2,70 (m, 6H), 1,30 (s, 9H).

(ii) H-(R)Phe-Phe-Pab(Z)

Boc-(R)Phe-Phe-Pab(Z) (10,3 mmol) įmaišomas į 70 mL etilo acetato ir pridedama 31 mL 3,3M etilo acetato/HCl. Skystojo molio pavidalo mišinys maišomas 4 val., po to nufiltruojamas H-(R)Phe-Phe-Pab(Z) hidrochloridas ir kelis kartus praplaunamas etilo acetatu. Druska ištirpinama 50 mL metilenchlorido, 50 mL 1M kalio karbonato ir maždaug 5 mL etanolio mišinyje. Sujungus organinį sluoksnį ir išgarinus tirpiklį žemesniame slėgyje, gaunama 5,0 g H-(R)Phe-Phe-Pab(Z) (84%).

^1H -BMR (200 MHz, d_6 -DMSO); δ 9,1 (s, 2H), 8,59 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,4-7,0 (m, 17H), 5,09 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,1-2,7 (m, 4H).

(iii) H-(R)Phe-Phe-Pab(Z) (0,42 mmol) ištirpinama 10 mL tetrahidrofurano ir 1 mL vandens. Į tirpalą įdedama paladžio su medžio anglimi (42 mg) ir gautas mišinys hidrinamas 2 dienas Parr kratytuve, esant 45 psi vandenilio slėgiui. Visiškai sureagavus vandeniliui, mišinys praskiedžiamas metanolio ir katalizatorius nufiltruojamas. Išgarinus tirpiklus, gaunama nevalyto H-(R)Phe-Phe-Pab, kuris gryninamas chromatografiškai, naudojant neutralų aliuminio oksidą (70-230 mišinys) ir metileno chlorido/metanolio/amonio hidroksido eliuentą santykiu 80/20/2. Taip gaunama 76 mg (41%) išradimo junginio.

^1H -BMR (200 MHz, d_6 -DMSO); δ 7,61 (d, 2H), 7,4-7,0 (m, 12H), 4,64 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,13 (t, 1H), 3,1-2,8 (m, 4H).

Pavyzdys 86

HOOC-CO-(R)Phe-Phe-Pab

(i) MeOOC-CO-(R)Phe-Phe-Pab(Z)

H-(R)Phe-Phe-Pab(Z) (0,87 mmol) (žr. Pavyzdį 85, skirsnį (ii)) ištirpinamas 10 mL tetrahidrofurano. Tirpalas atšaldomas ledo ir vandens vonioje ir pridedama trietilamino (1,73 mmol), po to metiloksaliichlorido (0,95 mmol). Pašalinus šaldymo vonią, reakcijos mišinys maišomas 18 val. aplinkos temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir ekstrahuojamas vandeniu. Sujungus organinę fazę ir išgarinus tirpiklį žemesniame slėgyje, gaunama 0,45 g (78%) MeOOC-CO-(R)Phe-Phe-Pab(Z), kuris, daugiau jo negryninant,

naudojamas sekančiame etape. TSP-MS spektriniai duomenys: m/z 664 (skaiciuota MH^+ ($C_{37}H_{38}N_5O_7$) 664).

(ii) $HOOC-CO-(R)Phe-Phe-Pab(Z)$

$MeOOC-CO-(R)Phe-Phe-Pab(Z)$ (0,68 mmol) ištirpinamas 4 mL tetrahidrofurano ir 2 mL vandens. Pridedama ličio hidroksido (2,6 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,5 val. Užsibaigus hidrolizei, reakcijos mišinys praskiedžiamas 25 mL vandens ir rūgštinamas pridedant 0,5 mL acto rūgšties. Nuosėdos nufiltruojamos ir praplaunamos kelis kartus vandeniu. Po 24 val. džiovinimo vakuume, esant $45^{\circ}C$ temperatūrai, gaunama 0,40 g nevalyto $HOOC-CO-(R)Phe-Phe-Pab(Z)$. Nevalytas produktas įmaišomas į 10 mL etanolio ir 1 mL vandens. Tirpalas virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu ir, nufiltravus netirpų išradimo junginį, gaunama 0,23 g $HOOC-CO-(R)Phe-Phe-Pab(Z)$ (41% po dviejų etapų).

1H -BMR (200 MHz, d_6 -DMSO); δ 8,62 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,4-6,9 (m, 17H), 5,10 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,2-2,6 (m, 4H).

(iii) $HOOC-CO-(R)Phe-Phe-Pab$

$HOOC-CO-(R)Phe-Phe-Pab(Z)$ (0,20 mmol) įmaišoma į 20 mL tetrahidrofurano ir 5 mL vandens. Į tirpalą įdedama paladžio su medžio anglimi (52 mg) ir mišinys hidrinamas 2 dienas Parr kratytuve, esant 45 psi vandenilio slėgiui. Visiškai sureagavus vandeniliui, mišinys praskiedžiamas 40 mL metanolio ir katalizatorius nufiltruojamas. Išgarinus tirpiklius, gaunama 50 mg išradimo junginio (49%).

1H -BMR (200 MHz, d_6 -DMSO); δ 9,2 (s), 8,78 (d), 8,60 (m), 7,91 (m), 7,79 (d, 2H), 7,35-6,8 (m, 12H), 4,6-4,0 (m, 4H), 3,0-2,6 (m, 4H).

Pavyzdys 87**HOOC-CH₂-(R)Phe-Phe-Pab****(i) BnOOC-CH₂-(R)Phe-Phe-Pab(Z)**

H-(R)Phe-Phe-Pab(Z) (0,87 mmol) (žr. Pavyzdį 85, skirsnį (ii)) ir kalio karbonatas (2,6 mmol) įmaišomas į 10 mL acetonitrilo. Į mišinį pridedama jodbenzilacetato (0,95 mmol) ir tirpalas kaitinamas iki 30°C temperatūros ir toje temperatūroje maišomas 2 dienas. Užsibaigus alkilinizacijai, tirpiklis pašalinamas ir nuosėdos ištirpinamos 10 mL etilo acetato. Tirpalas nedelsiant ekstrahuojamas 10 mL vandens ir susidariusioje organinėje fazėje išradimo junginys išskirta į nuosėdas. BnOOC-CH₂-(R)Phe-Phe-Pab(Z) nufiltruojamas, džiovinamas vakuumu 24 val., esant 45°C. Gaunama 177 mg (28%) BnOOC-CH₂-(R)Phe-Phe-Pab(Z).

¹H-BMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, 2H), 7,5-7,1 (m, 22H), 6,55 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,3-2,6 (m, 7H).

(ii) BnOOC-CH₂-(R)Phe-Phe-Pab(Z)

BnOOC-CH₂-(R)Phe-Phe-Pab(Z) (0,32 mmol) įmaišomas į 30 mL tetrahidrofurano ir 3 mL vandens. Į tirpalą įdedama paladžio ant medžio anglies (41 mg) ir mišinys hidrinamas 2 dienas Parr kratytuve, esant 45 psi vandenilio slėgiui. Visiškai sureagavus vandeniliui, mišinys praskiedžiamas 40 mL vandens ir katalizatorius nufiltruojamas. Išgarinus tirpiklį gaunama 95 mg išradimo junginio (59%). TSP-MS spektriniai duomenys: m/z 502 (skaičiuota MH⁺ (C₂₈H₃₂N₅O₄) 502).

Pavyzdys 88**H-(R)Cha-Pro-Mig****(i) Boc-(R)Cha-Pro-Mig(Z)**

Į maišomą 0,344 g (0,93 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,245 g (0,93 mmol) H-Mig(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 0,227 g (1,86 mmol) DMAP, ištirpinto 10 mL CH_3CN , mišinį -10°C temperatūroje pridedama 0,232 g (1,21 mmol) EDC. Mišinio temperatūra susilygina su kambario temperatūra ir mišinys laikomas 5 dienas. CH_3CN išgarinamas ir nuosėdos ištirpinamos EtOAc ir praplaunamos H_2O , vandeniniu Na_2HCO_3 tirpalu ir sūrymu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas Na_2SO_4 ir garinamas. Nevalytas produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento EtOAc/MeOH gradientą nuo 95/5 iki 90/10. Taip gaunama 0,340 g (60%) išradimo junginio.

(ii) H-(R)Cha-Pro-Mig(Z)

0,34 g (0,55 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-Mig(Z) ištirpinama 8 mL EtOAc, prisotinto HCl dujomis ir maišoma 10 min. kambario temperatūroje. Sulašinama 10 mL sotaus vandeninio KOH tirpalo. Atskyrus sluoksnius, vandeninė fazė ekstrahuojama 3x8 mL EtOAc. Sujungus organinius sluoksnius, praplovus juos sūrymu, išdžiovinus Na_2SO_4 ir nugarinus, gaunama 0,286 g (100%) išradimo junginio.

(iii) H-(R)Cha-Pro-Mig

0,050 g (0,132 mmol) H-(R)Cha-Pro-Mig(Z) ištirpinama 3 mL MeOH ir hidrinama per naktį atmosferos slėgyje, esant 10% Pd/C. Tirpalą nufiltravus per celitą ir išgarinus tirpiklį, gaunama 0,040 g (80%) išradimo junginio.

^1H -BMR (500 MHz, MeOD): δ 0,92-1,02 (m, 2H), 1,18-1,47 (m, 6H), 1,66-1,73 (m, 4H), 1,84-2,04 (m, 4H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,95-2,98 (m, 1H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,75-3,78 (m, 1H), 3,85-3,89 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 3H), 4,34-4,37 (m, 1H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami: δ 3,4; 3,7; 4,13-4,16; 4,3.

MS m/z 379 ($M^+ + 1$).

Pavyzdys 89

H-(R)Cha-Pro-Dig

(i) Boc-(R)Cha-Pro-Dig(Z)

Į maišomą 0,280 g (0,76 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-OH (žr. "Pradinių medžiagų gavimas"), 0,210 g (0,76 mmol) H-Dig(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") ir 0,186 g (1,52 mmol) DMAP, ištirpinto 8 mL CH_3CN , mišinį -10°C temperatūroje pridedama 0,189 g (0,99 mmol) EDC. Mišinio temperatūra susilygina su kambario temperatūra ir mišinys laikomas 4 dienas. CH_3CN išgarinamas, ir nuosėdos ištirpinamos EtOAc ir praplaunamos H_2O , vandeniniu Na_2HCO_3 tirpalu ir sūrymu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas Na_2SO_4 ir garinamas. Nevalytas produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu, naudojant laiptinį eliuento EtOAc/MeOH gradientą nuo 95/5 iki 90/10. Taip gaunama 0,210 g (44%) išradimo junginio.

(ii) H-(R)Cha-Pro-Dig(Z)

0,210 g (0,33 mmol) Boc-(R)Cha-Pro-Dig(Z) ištirpinama 8 mL EtOAc, prisotinto HCl dujomis, ir maišoma 10 min. kambario temperatūroje. Sulašinama 8 mL sotaus vandeninio KOH tirpalo. Atskyrus sluoksnius, vandeninė fazė ekstrahuojama 3x8 mL EtOAc. Sujungus organinius sluoksnius,

praplovus sūrymu, išdžiovinus Na_2SO_4 ir nugarinus, gaunama 0,146 g (83%) išradimo junginio.

(iii) H-(R)Cha-Pro-Dig

0,046 g (0,087 mmol) H-(R)Cha-Pro-Dig(Z) ištirpinama 3 mL MeOH ir hidrinama per naktį atmosferos slėgyje, esant 10% Pd/C. Tirpalą nufiltravus per celitą ir išgarinus tirpiklį, gaunama 0,040 g (100%) išradimo junginio.

^1H -BMR (500 MHz, MeOD): δ 0,90-1,04 (m, 2H), 1,10-1,47 (m, 6H), 1,66-1,74 (m, 4H), 1,78-2,05 (m, 4H), 2,13-2,21 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 1H), 2,94-2,99 (m, 1H), 3,15-3,29 (m, 1H), 3,44-3,57 (m, 2H), 3,65-3,87 (m, 3H), 4,07-4,25 (m, 3H), 4,35-4,39 (m, 2H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami: δ 4,29-4,32.

MS m/z 393 ($M^+ + 1$).

Pavyzdys 90

H-(R)Cha-Aze-Dig

(i) Boc-(R)Cha-Aze-Dig(Z)

Išradimo junginys gaunamas iš Boc-(R)Cha-Aze-OH ir H-Dig(Z) (žr. "Pradinių medžiagų gavimas") pagal Boc-(R)Cha-Pro-Dig(Z) gavimo procedūrą. Gaunama 0,253 g (54%).

(ii) H-(R)Cha-Aze-Dig(Z)

Išradimo junginys gaunamas iš Boc-(R)Cha-Aze-Dig(Z) pagal Boc-(R)Cha-Pro-Dig(Z) gavimo procedūrą. Gaunama 0,210 g (100%).

(iii) H-(R)Cha-Aze-Dig

0,060 g (0,117 mmol) H-(R)Cha-Aze-Dig(Z) ištirpinama 3 mL MeOH ir hidrinama per naktį atmosferos slėgyje, esant 10% Pd/C. Tirpalą nufiltravus per celitą ir išgarinus tirpiklį, gaunama 0,042 g (95%) išradimo junginio.

^1H -BMR (500 MHz, MeOD): δ 0,91-1,02 (m, 2H), 1,18-1,48 (m, 6H), 1,66-1,90 (m, 8H), 2,15-2,17 (m, 1H), 2,66-2,68 (m, 1H), 2,80-2,83 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 2H), 4,01-4,04 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 2H), 4,48-4,49 (m, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H).

Mažesnę dalį sudarančio rotamero skiriamieji signalai registruojami: δ 2,25; 2,6; 4,3; 4,67.

MS m/z 379 ($\text{M}^+ + 1$).

Farmacinių preparatų pavyzdžiai

Išradimo junginius galima paruošti kietų dozuočių, skirtų vartoti per burną, pavidalu, kaip antai, paprastų tablečių, padengtų tablečių ar modifikuoto patekimo tablečių; skystų ar kietų-pusiau kietų dozuočių, vartojamų per tiesiąją žarną; liofilizuotų medžiagų ar skysčių, kaip antai, emulsijų ar suspensijų, vartojamų parenteraliai; skystų, kietų ar pusiau kietų dozuočių, vartojamų vietiškai; padidinto slėgio aerozolių ar drėgnų įkvepiamųjų miltelių, vartojamų inhaliacijoms per burną ar nosį.

Pavyzdys P1**Tabletės vartoti per burną**

1000 tablečių yra gaminama iš šių sudedamųjų dalių:

Veiklusis junginys	100 g
Laktozė	200 g
Polivinilo pirolidonas	30 g
Mikrokristalinė celiuliozė	30 g
Magnio stearatas	6 g

Veiklioji sudėtinė dalis ir laktozė yra sumaišoma su vandeniniu polivinilo pirolidono tirpalu. Mišinys išdžiovinamas ir sumalamas iki granulių. Tuomet įmaišoma mikrokristalinė celiuliozė ir po to magnio stearatas. Mišinys talpinamas į tablečių presavimo mašiną, gaminančią po 1000 tablečių, kurių kiekvienoje esama 100 mg veikliosios sudėtinės dalies.

Pavyzdys P2**Tirpalas vartoti parenteraliai**

Tirpalas yra gaminamas iš šių sudedamųjų dalių:

Veiklusis junginys	5 g
Natrio chloridas injekcijoms	6 g
Natrio hidroksidas naudojamas nustatyti pH nuo 5 iki 7.	
Tirpalas papildomas vandeniu injekcijoms iki 1000 ml.	

Veiklioji sudėtinė dalis ir natrio chloridas yra ištirpinami vandenyje. Tirpalo pH nustatomas nuo 3 iki 9, naudojant 2M NaOH, ir tirpalas išpilstomas į sterilias ampules.

Pavyzdys P3**Tabletės vartoti per burną**

1. Veiklusis junginys	150 g
2. Natrio aliuminio silikatas	20 g
3. Parafinas	120 g
4. Mikrokristalinė celiuliozė	20 g
5. Hidroksipropilo celiuliozė	5 g
6. Natrio stearilo fumaratas	3 g

Sudėtinės dalys 1-4 yra sumaišomos ir pridedama 5-osios sudėtinės dalies vandeninis tirpalas. Mišinys išdžiovinamas, sumalamas ir įmaišoma 6-oji sudėtinė dalis. Tada mišinys presuojamas tablečių mašinoje.

Pavyzdys B6

Įkvepiamieji milteliai

Veiklusis junginys disperguojamas reaktyviniame malūne į daleles, tinkamas inhaliacijai (masės diametras mažiau negu 4 μm).

100 mg disperguotų miltelių pripildoma į miltelių dozavimo inhaliatorių (Turbohaler®). Inhaliatorius turi dozavimo skyrių, skirstantį 1 mg dozes.

Biologiniai tyrimai

Trombinu skatinamo krešėjimo laiko (TT) nustatymas

100 μl žmogaus trombino (T 6769, Sigma Chem Co), ištirpinto buferiniame tirpale, pH 7,4, ir 100 μl tirpalo su inhibitoriumi yra inkubuojama 1 min. Po to pridedama 100 μl normalios citratu paveiktos žmogaus plazmos ir automatinio prietaisu (KC 10, Amelung) matuojamas krešėjimo laikas.

Nubrėžus krešėjimo laiko (sekundės) priklausomybę nuo inhibitoriaus koncentracijos, interpoliacijos būdu nustatoma $\text{IC}_{50}^{\text{TT}}$.

$\text{IC}_{50}^{\text{TT}}$ - inhibitoriaus koncentracija, kuriai esant trombinu skatinamas krešėjimo laikas žmogaus plazmoje pailgėja dvigubai.

Tromboplastino dalinės aktyvacijos laiko (APTT) nustatymas

APTT yra nustatomas normalioje citratu paveiktoje žmogaus plazmoje, naudojant reagentą PTT (Automated 5, pagaminta Stago). Pridėjus į plazmą inhibitoriaus (10 μl tirpalo su inhibitoriumi į 90 μl plazmos) pagal

reagento gamintojo instrukcijas, gautame mišinyje yra nustatomas APPT koaguliacijos analizatoriaus (KC 10, Amelung) pagalba. Nubrėžus krešėjimo laiko (s) priklausomybę nuo esančio plazmoje inhibitoriaus koncentracijos, interpoliacijos būdu randama IC_{50}^{APTT} .

IC_{50}^{APTT} . - inhibitoriaus koncentracija, kuriai esant plazmoje dvigubai pailgėja tromboplastino dalinės aktyvacijos laikas.

Trombino slopinimo laiko nustatymas ex vivo

Trombino slopinimo laikas tiriamas įvedant junginius per burną aktyvioms žiurkėms, kurioms prieš dvi dienas pritaistas kateteris kraujo pavyzdžių paėmimui iš miego arterijos. Eksperimento dieną kraujo pavyzdžiai, įvedus junginius, imami nustatytu laiku į plastmasinį mėgintuvėlį, talpinantį 1 dalį natrio citrato tirpalo (0,13 mol/L) ir 9 dalis kraujo. Mėgintuvėliai centrifuguojami, siekiant iš plazmos pašalinti trombocitus. Taip gauta plazma naudojama trombino slopinimo laikui įvertinti (žr. žemiau).

100 μ l citratu apdorotos žiurkių plazmos praskiedžiama 100 μ l (0,9%) fiziologiniu tirpalu, po to, pridėjus žmogaus trombino (T 6769, Sigma Chem Co, JAV), ištirpinto buferiniame tirpale (pH 7,4; 100 μ l), sukelia koaguliacija. Krešėjimo laikas matuojamas automatinio prietaisu (KC 10, Amelung, Vokietija).

Plazmos kalikreino slopinimo pastoviosios K_i nustatymas

Pastovioji K_i randama chromogeninio substrato metodo pagalba, naudojant centrifuginį analizatorių "Cobas Bio", pagamintą Roche (Bazelis, Šveicarija). Liekamasis fermentinis aktyvumas, po žmogaus plazmos kalikreino inkubacijos su skirtingų koncentracijų testuojamuoju junginiu, yra nustatomas matuojant trijų skirtingų koncentracijų substratų optinės absorbcijos pokyčius, esant 405 nm 37°C temperatūrai.

Žmogaus plazmos kalikreinas (E.C.3.4.21.34, Chromogenix AB, Molndal, Švedija), 250 μ l, 0,4 nkat/ml, esančio buferiniame tirpale (0,05 mol/l Tris-HCl, pH 7,4, 0,15 l, nustatoma NaCl), ir 5 g/l (cat no 810033, ICI Biochemicals Ltd, High Wycombe, Bucks, D.Britanija) jaučio albumino

inkubuojama 300 s kartu su 80 μ l testuojamojo junginio, ištirpinto 0,15 mol/l NaCl, tirpalo, kuriame yra 10 g/l albumino. Šiame etape pridedama 10 μ l vandens. Po to pridedama 40 μ l kalikreino substrato (S-2302, Chromogenix AB, vandeninė koncentracija 1,25, 2,0 arba 4,0 mmol/l) ir dar 20 μ l vandens, ir išmatuojamas absorbcijos pokytis.

K_i reikšmė nustatoma iš Dixon'o grafikų, t.y. inhibitoriaus koncentracijos priklausomybių nuo dydžio $1/(\Delta A/\text{min})$ grafikuose, kur reikšmės, esant skirtingoms koncentracijoms, sudaro tieses, susikertančias taške $x = -K_i$.

SUTRUMPINIMAI

Ac	-	acetilas
Aze	-	azetidin-2-karboksilo rūgštis
betaPic	-	piperidin-3-karboksilo rūgštis
Boc	-	tret-butiloksikarbonilas
Boc-Dig(Z)	-	3-(N-tret-butiloksikarbonilaminoetil)- 1-(N-benziloksikarbonilamidino)azetidinas
Boc-Mig(Z)	-	3-(N-tret-butiloksikarbonilaminometil)- 1-(N-benziloksikarbonilamidino)azetidinas
Boc-Pig(Z)	-	4-(N-tret-butiloksikarbonilaminometil)-1- (N-benziloksikarbonilamidino)piperidinas
Boc-Pig(Z) ₂	-	4-(N-tret-butiloksikarbonilaminometil)-1- (N,N'-dibenziloksikarbonilamidino)piperidinas
Bn	-	benzilas
Bu	-	butilas
Cgl	-	cikloheksilglicinas
Cha	-	β-cikloheksilalaninas
CME-CDI	-	1-cikloheksil-3-(2-morfolinetil)karbodiimido- meta-p-toluensulfonatas
DBU	-	1,8-diazobiciklo[5,4,0]undek-7-enas
DCC	-	dicikloheksilkarbodiimidas
DCU	-	dicikloheksilkarbamidas
DMAP	-	N,N-dimetilaminopiridinas
DMF	-	dimetilformamidas
DMSO	-	dimetilsulfoksidas
EDC	-	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido

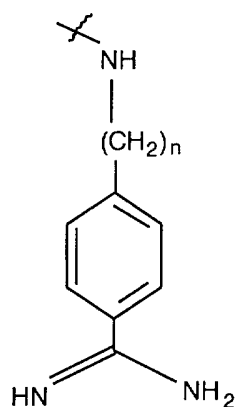
		hidrochloridas
Et	-	etilas
EtOAc	-	etilo acetatas
EtOH	-	etanolis
Gly	-	glicinas
HCl	-	druskos rūgštis
Hex	-	heksilas
HOAc	-	acto rūgštis
HOBt	-	N-hidroksibenzotriazolas
Hoc	-	homocikloheksilalaninas
Hop	-	homofenilalaninas
HOSu	-	N-hidroksisukcinimidas
H-Dig(Z)	-	3-aminoetil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)- azetidinas
H-Dig	-	3-aminoetil-1-amidinoazetidinas
H-(R,S)Hig(Z)	-	(3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3- aminoetilpirolidinas
H-(R,S)Hig	-	(3RS)-1-amidino-3-aminoetilpirolidinas
H-Hig	-	1-amidino-3-aminoetilpirolidinas
H-(R,S)ltp(Ts)	-	(4RS)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-aminoetil- cikloheksanas
H-(R,S)ltp	-	(4RS)-1,3-diazo-2-imino-4-aminoetil- cikloheksanas
H-(S)ltp(Ts)	-	(4S)-1,3-diazo-2-tozilimino-4-aminoetil- cikloheksanas
H-(S)ltp	-	(4S)-1,3-diazo-2-imino-4-aminoetil- cikloheksanas

H-ltp	-	1,3-diazo-2-imino-4-aminoetil- cikloheksanas
H-Mig(Z)	-	3-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)- azetidinas
H-Mig	-	3-aminometil-1-amidinoazetidinas
H-(R,S)Nig(Z)	-	(3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3- aminometilpirolidinas
H-(R,S)Nig	-	(3RS)-1-amidino-3-aminometilpirolidinas
H-Nig	-	1-amidino-3-aminometilpirolidinas
H-Pab	-	1-amidino-4-aminometilbenzoenas
H-Pab(Z)	-	4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino) benzolas
H-Pac	-	1-amidino-4-aminometilcikloheksanas
H-Pac(Z)	-	4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino) cikloheksanas
H-Pig	-	4-aminometil-1-amidinopiperidinas
H-Pig(Z)	-	4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino) piperidinas
H-Pig(Z) ₂	-	4-aminometil-1-(N,N'-dibenziloksikarbonil- amidino)piperidinas
H-Rig(Z)	-	4-aminoetil-1-benziloksikarbonilamidino- piperidinas
H-Rig	-	4-aminoetil-1-amidinopiperidinas
Me	-	metilas
MeOH	-	metanolis
Mpa	-	megapaskalis

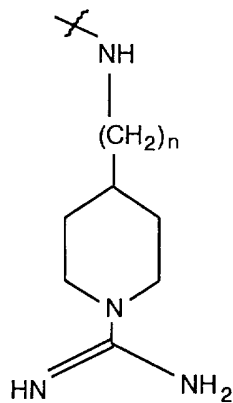
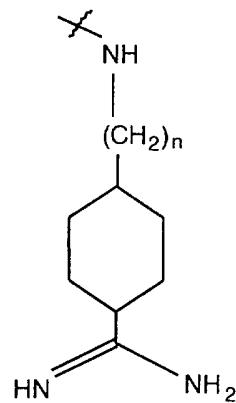
Ms	-	mezilas
NMM	-	N-metilmorfolinas
Pd/C	-	paladis ant medžio anglies
Pgl	-	fenilglicinas
Phe	-	fenilalaninas
Pic	-	pipekolino rūgštis
Pro	-	prolinas
RPLC	-	priešingos fazės aukštos skiriamosios gebos skystinė chromatografija
sūrymas	-	sotus vandeninis NaCl tirpalas
Tf	-	trifluormetilsulfonilas
TFA	-	trifluoracto rūgštis
THF	-	tetrahidrofuranas
Tic	-	1-karboksi-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinas
Ts	-	tozilas
Val	-	valinas
val.	-	valanda(os)
vand.	-	vandeninis
Z	-	benziloksikarbonilas.

Priešdėliai n, s, i ir t turi įprastas reikšmes: normalus, izo, antrinis ir tretinis. Amino rūgščių stereoizomerai pagal nutylėjimą žymimi (S), jeigu nepažymėta kitaip.

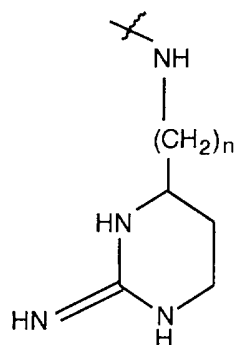
SUTRUMPINIMAI (tęsinys, vingiuotos linijos prie azoto atomų žymi fragmento jungties padėtį žemiau pateiktose struktūrinėse formulėse).



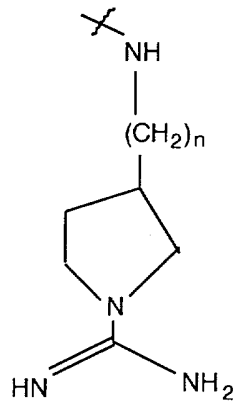
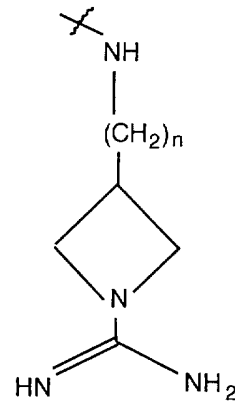
Pab (n=1)

Pig (n=1)
Rig (n=2)

Pac (n=1)

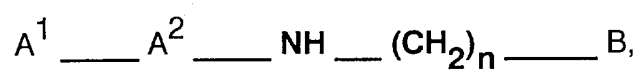


ltp (n=2)

Nig (n=1)
Hig (n=2)Mig (n=1)
Dig (n=2)

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

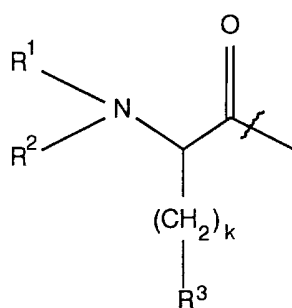
1. Junginys, apibūdinamas bendraja formule,



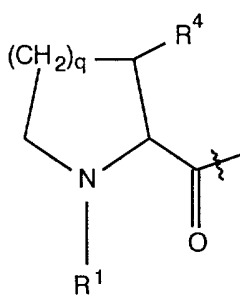
Formulė I

kurioje

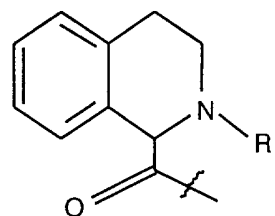
A^1 yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIa, IIb, IIc, IId ar IIe;



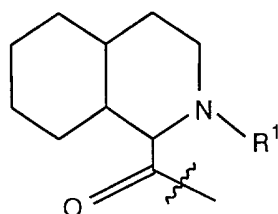
IIa



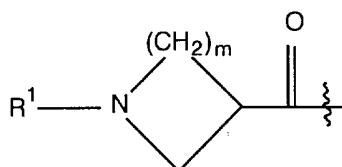
IIb



IIc



IId



IIe

kuriuose

k yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 arba 4;

m yra sveikasis skaičius 1, 2, 3 arba 4;

q yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, arba 3;

R^1 yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba $R^{11}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo grupės atžvilgiu, ir alfa-pakaitas yra grupė $R^{17}-(CH_2)_p$, kur p yra 0, 1 ar 2 ir R^{17} yra metilas, fenilas, OH, $COOR^{12}$, $CONHR^{12}$, kur R^{12} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir R^{11} yra H ar alkilo2 grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, arba

R^1 yra $Ph(4-COOR^{12})-CH_2-$, kur R^{12} apibrėžtas aukščiau, arba

R^1 yra $R^{13}-NH-CO$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{13} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $-CH_2COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{12}OOC-CH_2-OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{14}SO_2$ -, $Ph(4-COOR^{12})-SO_2$ -, $Ph(3-COOR^{12})-SO_2$ -, $Ph(2-COOR^{12})-SO_2$ -, kur R^{12} yra apibrėžta aukščiau, ir R^{14} yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-R^{15}$, kur R^{15} esti alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-CO-OR^{15}$, kur R^{15} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $-CO-(CH_2)_p-COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, ir p yra sveikasis skaičius 0, 1, ar 2, arba

R^1 yra $-CH_2PO(OR^{16})_2$, $-CH_2SO_3H$ ar $-CH_2-(5-(1H)-tetrazolilas)$, kur R^{16} yra, kiekvienu atveju atskirai, H, metilas ar etilas;

R^2 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $R^{21}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{21} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų;

R^3 yra alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkilo grupė gali būti prisijungusi arba ne vieną ar daugiau fluoro atomų, arba

R^3 yra ciklopentilo, cikloheksilo ar fenilo grupė, kuri gali būti pakeista arba ne alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^3 yra fenilo grupė, pakeista OR^{31} grupe, kur R^{31} yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir k esti 0, 1, arba

R^3 yra 1-naftilo ar 2-naftilo grupė ir k yra 0, 1, arba

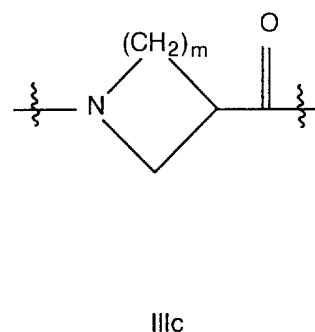
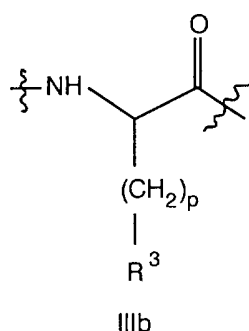
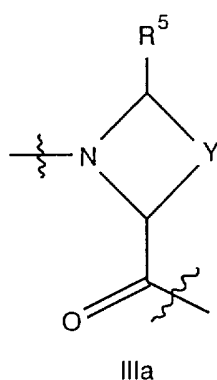
R^3 yra cis- ar trans-dekalino grupė ir k yra 0, 1, arba

R^3 yra 4-piridilas, 3-pirolidilas ar 3-indolilas, kuris gali būti pakeistas arba ne OR^{31} grupe, kur R^{31} apibrėžta aukščiau ir k yra 0, 1, arba

R^3 yra $Si(Me)_3$ ar $CH(R^{32})_2$, kur R^{32} yra cikloheksilo ar fenilo grupė;

R^4 yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, cikloheksilo ar fenilo grupė;

A^2 yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIIa, IIIb ar IIIc,



kuriose

p yra sveikasis skaičius 0, 1 arba 2;

m yra sveikasis skaičius 1, 2, 3 arba 4;

Y yra metileno grupė, arba

Y yra etileno grupė ir susidaręs 5-naris žiedas gali turėti arba neturėti vieną ar du fluoro atomus, hidroksigrupę ar oksogrupę 4-oje padėtyje, ar gali būti arba nebūti neprisotintas, arba

Y yra $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-$, turinčiomis funkcinę grupę su heteroatomais 4-oje padėtyje, arba

Y yra n-propileno grupė ir susidaręs 6-naris žiedas gali turėti arba neturėti 5-oje padėtyje fluoro atomą, hidroksigrupę ar oksogrupę, turėti du fluoro atomus vienoje iš padėčių, 4-oje ar 5-oje, ar būti neprisotintas 4-oje ar 5-oje padėtyje, ar turėti 4-oje padėtyje alkilo grupę, sudarytą iš 1-4 anglies atomų, arba

Y yra $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$, arba

Y yra $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

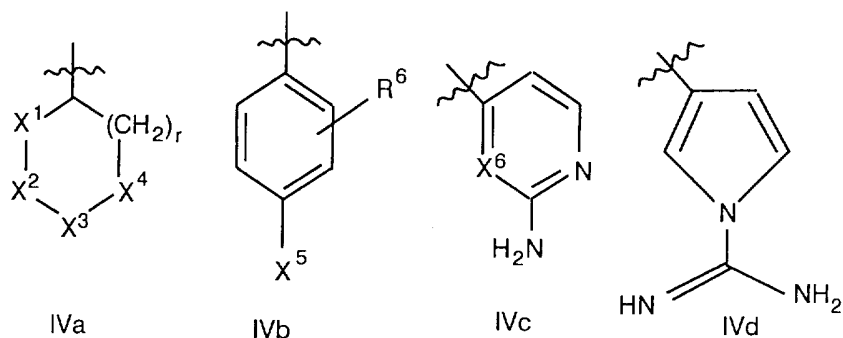
R^3 yra apibrėžta aukščiau;

R^5 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^5 yra $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}^{51}$, kur p yra 0, 1 arba 2, ir R^{51} yra H arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų;

n yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 arba 4;

B yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IVa, IVb, IVc ar IVd,



kuriuose

r yra sveikasis skaičius 0 ar 1;

X^1 yra CH_2 , NH arba jo nėra;

X^2 yra CH_2 , NH arba $\text{C}=\text{NH}$;

X^3 yra NH, $\text{C}=\text{NH}$, $\text{N}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $\text{CH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $\text{CH}-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ arba $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$;

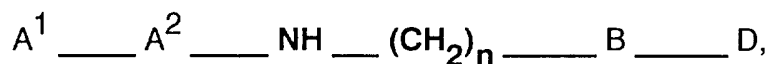
X^4 yra CH_2 arba NH;

X^5 yra $\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ arba $\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$;

X^6 yra CH arba N;

R^6 yra H arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų;
arba jo stereoizomerai, arba fiziologiškai tinkama druska.

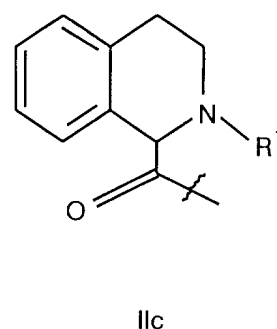
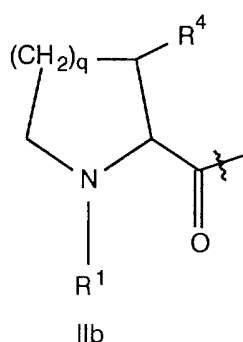
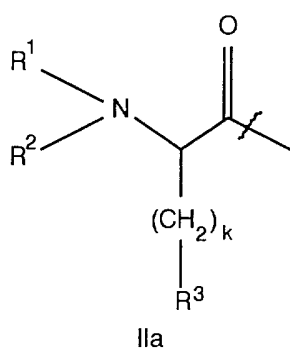
2. Junginys, apibūdinamas bendraja formule

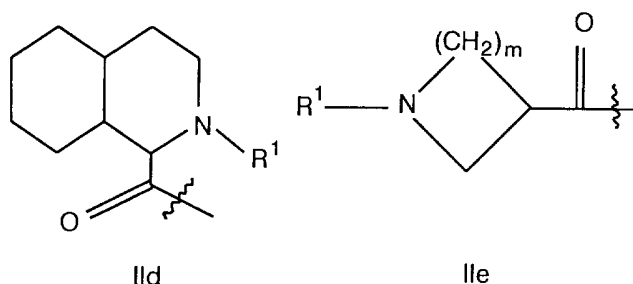


Formulė V

kurioje

A^1 yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIa, IIb, IIc IId ar IIe;





kuriose

k yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 arba 4;

m yra sveikasis skaičius 1, 2, 3 arba 4;

q yra sveikasis skaičius 0, 1, 2 arba 3;

R^1 yra R^{11} OOC-alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo grupės atžvilgiu, ir alfa-pakaitas yra grupė $R^{17}-(CH_2)_p$, kur p yra 0, 1 ar 2 ir R^{17} yra $COOR^{12}$, $CONHR^{12}$, kur R^{12} yra H arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų arba benzilo grupė, ir R^{11} yra H arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, arba benzilo grupė, arba

R^1 yra $Ph(4-COOR^{12})-CH_2$, kur R^{12} apibrėžtas aukščiau, arba

R^1 yra R^{13} -NH-CO-alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{13} yra H arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

$-CH_2COOR^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{12}OOC-CH_2-OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir gali būti pakeista alfa-padėtyje karbonilo atžvilgiu alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{12} apibrėžta aukščiau, arba

R^1 yra $R^{14}SO_2$, $Ph(4-COOR^{12})-SO_2$, $Ph(3-COOR^{12})-SO_2$, $Ph(2-COOR^{12})-SO_2$, kur R^{12} yra apibrėžta aukščiau, ir R^{14} yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba

R^1 yra $-\text{CO}-R^{15}$, kur R^{15} yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba
 R^1 yra $-\text{CO}-\text{OR}^{15}$, kur R^{15} apibrėžta aukščiau, arba
 R^1 yra $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}^{12}$, kur R^{12} apibrėžta aukščiau, ir p yra sveikasis skaičius 0, 1, ar 2, arba

R^2 yra H ar alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ar $R^{21}\text{OOC}-$ alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų ir kur R^{21} yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba benzilo grupė;

R^3 yra alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkilo grupė gali būti prisijungusi arba neprisijungusi vieną arba daugiau fluoro atomų, arba

R^3 yra ciklopentilo, cikloheksilo arba fenilo grupė, kuri gali būti pakeista arba nepakeista alkilo grupe, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^3 yra fenilo grupė, pakeista OR^{31} grupe, kur R^{31} yra H arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir k yra 0, 1, arba

R^3 yra 1-naftilo arba 2-naftilo grupė ir k yra 0, 1, arba

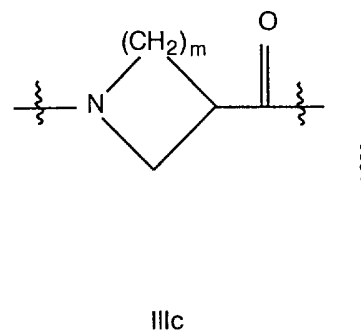
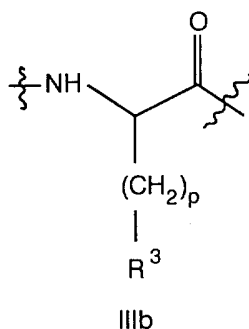
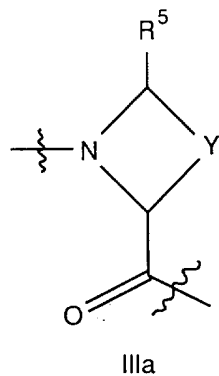
R^3 yra cis- arba trans-dekalino grupė ir k yra 0, 1, arba

R^3 yra 4-piridilas, 3-pirolidilas arba 3-indolilas, kuris gali būti pakeistas arba nepakeistas OR^{31} grupe, kur R^{31} apibrėžta aukščiau ir k yra 0, 1, arba

R^3 yra $\text{Si}(\text{Me})_3$ arba $\text{CH}(\text{R}^{32})_2$, kur R^{32} yra cikloheksilo arba fenilo grupė;

R^4 yra H, alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, cikloheksilo arba fenilo grupė;

A^2 yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IIIa, IIIb ar IIIc,



kuriuose

p yra sveikasis skaičius 0, 1 arba 2;

m yra sveikasis skaičius 1, 2, 3 arba 4;

Y yra metileno grupė, arba

Y yra $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-$, turinčiomis funkcinę grupę su heteroatomais 4-oje padėtyje, arba

Y yra etileno grupė ir susidaręs 5-naris žiedas gali turėti arba neturėti vieną arba du fluoro atomus, hidroksigrupę arba oksogrupę 4-oje padėtyje, ar gali būti arba nebūti neprisotintas, arba

Y yra n-propileno grupė ir susidaręs 6-naris žiedas gali turėti arba neturėti 5-oje padėtyje fluoro atomą, hidroksigrupę arba oksogrupę, turėti du fluoro atomus vienoje iš padėčių, 4-oje arba 5-oje, ar būti neprisotintas 4-oje arba 5-oje padėtyje, ar turėti 4-oje padėtyje alkilo grupę, sudarytą iš 1-4 anglies atomų, arba

Y yra $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$, arba

Y yra $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

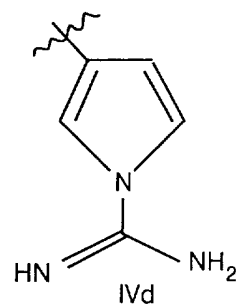
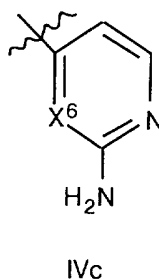
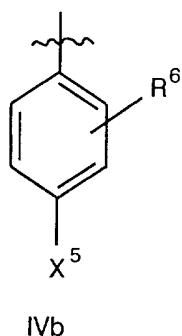
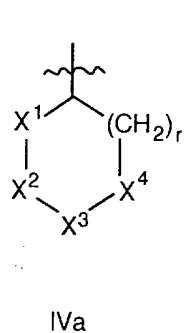
R^3 yra apibrėžta aukščiau;

R^5 yra H arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba

R^5 yra $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}^{51}$, kur p yra 0, 1 ar 2, ir R^{51} yra H arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų;

n yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 arba 4;

B yra struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formulėmis IVa, IVb, IVc arba IVd,



kuriuose

r yra sveikasis skaičius 0 arba 1;

X^1 yra arba nėra CH_2 , NH ;

X^2 yra CH_2 , NH arba $\text{C}=\text{NH}$;

X^3 yra NH , $\text{C}=\text{NH}$, $\text{N}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $\text{CH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $\text{CH}-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ arba $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$;

X^4 yra CH_2 arba NH ;

X^5 yra $\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ arba $\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$;

X^6 yra CH arba N ;

R^6 yra H arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų;

D yra Z arba $(Z)_2$;

Z yra beziloksikarbonilo grupė;

arba jo stereioizomerai, arba fiziologiškai tinkama druska.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A^1 yra formulių IIa arba IIb struktūrinis fragmentas.

4. Junginys pagal vieną arba kelis iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 yra $R^{11}\text{OOC}$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir R^{11} yra H .

5. Junginys pagal vieną arba kelis iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A^2 yra formulės IIIa struktūrinis fragmentas.

6. Junginys pagal vieną arba kelis iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A^2 yra formulės IIIb struktūrinis fragmentas.

7. Junginys pagal vieną arba kelis iš 1-6 punktų, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad B yra formulės IVa struktūrinis fragmentas, kurioje X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $CH-C(NH)-NH_2$, r yra 1, ir n yra 1.

8. Junginys pagal vieną arba kelis iš 1-6 punktų, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad B yra formulės IVa struktūrinis fragmentas, kurioje X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $N-C(NH)-NH_2$, r yra 0 ar 1, ir n yra 1 arba 2.

9. Junginys pagal vieną arba kelis iš 1-6 punktų, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad B yra formulės IVb struktūrinis fragmentas, kurioje X^5 yra $CH-C(NH)-NH_2$ ir R^6 yra H, ir n yra 1.

10. Junginys pagal vieną arba kelis iš 1-6 punktų, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad B yra formulės IVa struktūrinis elementas, kurioje X^1 ir X^3 yra NH, X^2 yra $C=NH$, X^4 yra CH_2 , r yra 1, ir n yra 2.

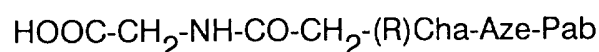
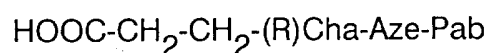
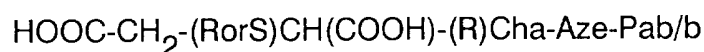
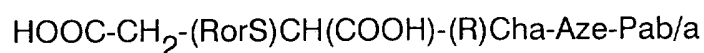
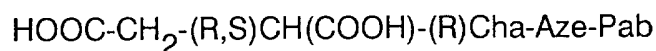
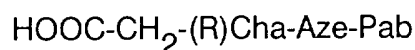
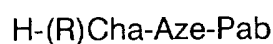
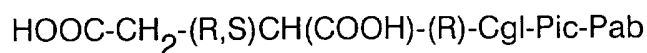
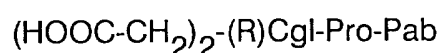
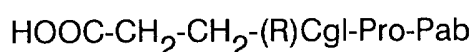
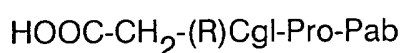
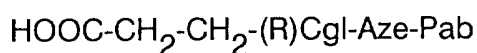
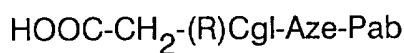
11. Junginys pagal vieną arba kelis iš 1-6 punktų, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad B yra formulės IVa struktūrinis elementas, kurioje X^1 nėra, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $N-C(NH)-NH_2$, r yra 0, ir n yra 1 arba 2.

12. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame n yra 1 ar 2, A^1 yra formulės IIa struktūrinis fragmentas, kurioje k yra 0 arba 1, R^1 yra $R^{11}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų, R^2 yra H, R^3 yra cikloheksilo grupė; A^2 yra formulės IIIa struktūrinis fragmentas, kurioje Y yra metileno grupė, etileno grupė, ar n-propileno grupė ir susidaręs 6-naris žiedas gali turėti arba neturėti 4-oje padėtyje alkilo grupę, sudarytą iš 1-4 anglies atomų, R^5 yra H; B yra formulės IVa struktūrinis fragmentas, kurioje X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $CH-C(NH)-NH_2$ arba $N-C(NH)-NH_2$, r yra 0 arba 1, arba X^1 ir X^3 yra NH,

X^2 yra $C=NH$, X^4 yra CH_2 , r yra 1, arba X^1 nėra, X^2 ir X^4 yra CH_2 , X^3 yra $N-C(NH)-NH_2$, r yra 0.

13. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame n yra 1, A^1 yra formulės IIa struktūrinis fragmentas, kurioje k yra 0 arba 1, R^1 yra $R^{11}OOC$ -alkilas, kur alkilo grupė turi nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir R^2 yra H, R^3 yra cikloheksilo grupė; A^2 yra formulės IIIa struktūrinis fragmentas, kurioje Y yra metileno grupė, etileno grupė, arba n-propileno grupė ir susidaręs 6-naris žiedas gali turėti arba neturėti 4-oje padėtyje alkilo grupę, sudarytą iš 1-4 anglies atomų, R^5 yra H; B yra formulės IVb struktūrinis fragmentas, kurioje X^5 yra $C(NH)-NH_2$ ir R^6 yra H.

14. Junginys, pasirenkamas iš šių junginių:



H-(R)Cha-Pro-Pab

HOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab

HOOC-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab

HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab

HOOC-CH₂-CH₂-(Me)(R)Cha-Pro-Pab

HOOC-CH₂-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pro-Pab/a

HOOC-CH₂-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pro-Pab/b

HOOC-CH₂-NH-CO-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab

EtOOC-CH₂-CH₂-CH₂-(R)Cha-Pro-Pab

Ph(4-COOH)-SO₂-(R)Cha-Pro-Pab

H-(R)Cha-Pic-Pab

HOOC-CH₂-(R)Cha-Pic-Pab

HOOC-CH₂-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pic-Pab/a

HOOC-CH₂-(RorS)CH(COOH)-(R)Cha-Pic-Pab/b

HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Pic-Pab

HOOC-CO-(R)Cha-Pic-Pab

HOOC-CH₂-CO-(R)Cha-Pic-Pab

Me-OOC-CH₂-CO-(R)Cha-Pic-Pab

H₂N-CO-CH₂-(R)Cha-Pic-Pab

Boc-(R)Cha-Pic-Pab

Ac-(R)Cha-Pic-Pab

Me-SO₂-(R)Cha-Pic-Pab

H-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab

HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-(R,S)betaPic-Pab

HOOC-CH₂-(R)Cha-Val-Pab

HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Val-Pab

H-(R)Hoc-Aze-Pab
HOOC-CH₂-CH₂-(R)Hoc-Aze-Pab
HOOC-CH₂-(R,S)CH(COOH)-(R)Hoc-Pro-Pab
HOOC-CH₂-(R)Hoc-Pic-Pab
(HOOC-CH₂)₂-(R)Hoc-Pic-Pab
HOOC-CH₂-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab
HOOC-CH₂-CH₂-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab
HOOC-CH₂-CH₂-(R)Tic-Pro-Pab
HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pig
HOOC-CH₂-(R)Cgl-Pro-Pig
H-(R)Cha-Aze-Pig
HOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pac
H-(R)Cha-Pro-Pac
H-(R)Cgl-Ile-Pab
H-(R)Cgl-Aze-Pab
HOOC-(R,S)CH(Me)-(R)Cha-Pro-Pab
MeOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab
EtOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab
ⁿBuOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab
ⁿHexOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab
H-(R)Cgl-Pro-Pac
HOOC-CH₂-(R)Cha-Pro-Pac
HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cgl-Pro-Pac
HOOC-CH₂-CH₂-(R)Cha-Aze-Pac
HOOC-CH₂-(R)Cha-Aze-Pig

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig}$

$\text{(HOOC-CH}_2\text{)}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{(HOOC-CH}_2\text{)-(R)Cha-Pro-Pig}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-(R,S)Itp}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-(R,S)Itp}$

$\text{H-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-(R,S)Itp}$

$\text{H-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig}$

$\text{H-(R)Cha-Pro-(R,S)Hig}$

H-(R)Cgl-Aze-Rig

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Rig}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Rig}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Rig}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-(S)Itp}$

$\text{H-(R)Cha-Pro-(R,S)Nig}$

H-(R)Cha-Pro-Mig

H-(R)Cha-Pro-Dig

H-(R)Cha-Aze-Dig

arba pasirinktojo junginio stereoizomeras, arba fiziologiškai tinkama druska.

15. Junginys, pasirenkamas iš šių junginių:

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig}$
 $\text{EtOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pac}$
 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig}$

arba pasirinktojo junginio stereoizomeras, arba fiziologiškai tinkama druska.

16. Junginys, pasirenkamas iš šių junginių:

$\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$
 $(\text{BnOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cgl-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOBn)-(R)Cha-Aze-Pab(Z)/a}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(RorS)CH(COOBn)-(R)Cha-Aze-Pab(Z)/b}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(Me)(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$

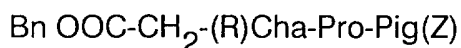
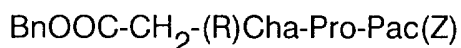
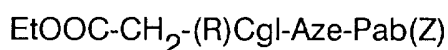
$\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(Me)(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{Ph(4-COOH)-SO}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{Boc-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{EtOOC-CO-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{MeOOC-CH}_2\text{-CO-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{H}_2\text{N-CO-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{Ac-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{Me-SO}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Val-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-(R,S)Val-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Hoc-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R,S)CH(COOBn)-(R)Hoc-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Hoc-Pic-Pab(Z)}$
 $(\text{BnOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Hoc-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Pro(3-(S)Ph)-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Tic-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pig(Z)}_2$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)}_2$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pac(Z)}$
 $\text{BnOOC-(R,S)CH(Me)-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$

$\text{MeOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{EtOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 ${}^n\text{BuOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 ${}^n\text{HexOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pac(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pac(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pac(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Pig(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$
 $(\text{BnOOC-CH}_2)_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2(\text{BnOOC-CH}_2)\text{-(R)Cha-Pro-Pig(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-(R,S)ltp(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-(R,S)Hig(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Rig(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Rig(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(R)Cha-Aze-Rig(Z)}$

arba pasirinktojo junginio stereoizomeras, arba fiziologiškai tinkama druska.

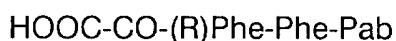
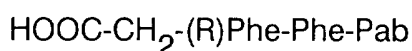
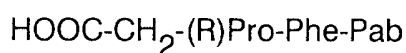
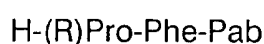
17. Junginys, pasirenkamas iš šių junginių:

$\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pro-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Pab(Z)}$
 $\text{BnOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Pro-Pig(Z)}_2$



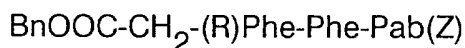
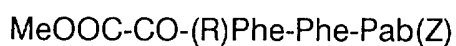
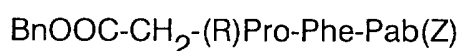
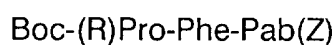
arba pasirinktojo junginio stereoizomeras, arba fiziologiškai tinkama druska.

18. Junginys, pasirenkamas iš šių junginių:



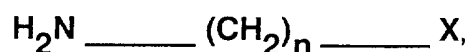
arba pasirinktojo junginio stereoizomeras, arba fiziologiškai tinkama druska.

19. Junginys, pasirenkamas iš šių junginių:



arba pasirinktojo junginio stereoizomeras, arba fiziologiškai tinkama druska.

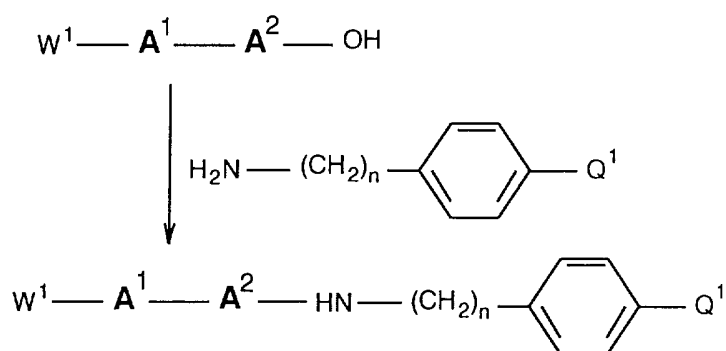
20. Būdas gauti junginį pagal bet kurį iš 1-19 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sujungia apsaugotą N-terminaliniame gale aminorūgštį arba dipeptidą arba aminorūgštį, turint N-terminalinę aminorūgštį, sekančią aminorūgštį prijungia įprastais metodais, su junginiu



kurioje n yra sveikasis skaičius 0, 1, 2, 3 arba 4, X yra B arba B-D, kur B yra apibrėžtas formulėje I ir D yra apibrėžtas formulėje V ar turi guanidiną arba amidiną, apsaugotą prie vieno arba dviejų azoto atomų amino apsaugine grupe, kaip antai, benziloksi-karbonilo, tretinio butiloksikarbonilo arba p-toluensulfonilo grupe, arba X yra į B pernešama grupė, po to atlieka apsauginės grupės(ių) pašalinimą arba N-terminalinio azoto deprotekciją su po to sekančiu N-terminalinio azoto alkiliniu ir, jei reikalinga, atlieka apsauginei grupei pašalinimą žinomais metodais, ir, jei reikalinga, gauna fiziologiškai tinkamą druską, o tais atvejais, kai reakcijos produktas yra stereoizomerų mišinys, juos pagal poreikį išskiria chromatografiškai arba perkristalizuoja ir, jei reikalinga, išskiria atskirą stereoizomerą.

21. Būdas pagal 20 punktą gauti junginį pagal bet kurį iš 1-19 punktų, besiskiriantis tuo, kad:

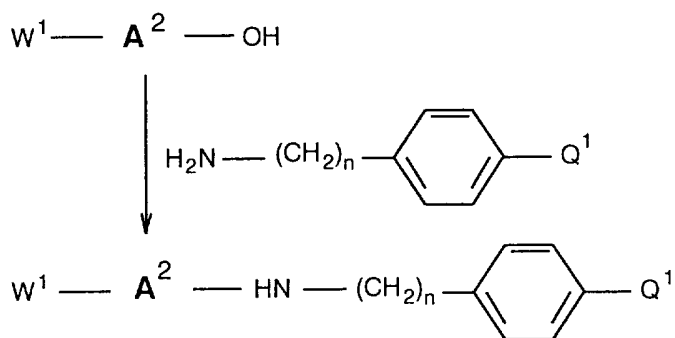
a) (Metodas Ia) Sujungia N-terminaliniame gale apsaugotą dipeptidą, kuris pasirinktas iš apibūdinamų I arba V formulėse A^1 ir A^2 , atliekant įprastą peptidų sujungimą, parodytą lygyje,



kurioje n apibrėžtas formulėje I, W^1 yra N-terminalinio amino apsauginė grupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ir benziloksikarbonilas, ir Q^1 yra $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NW}^2)-\text{NH}-\text{W}^2$, $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-\text{W}^2$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-\text{W}^2$, $-\text{N}(\text{W}^2)-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-\text{W}^2$ arba $-\text{NH}-\text{C}(\text{NW}^2)-\text{NH}-\text{W}^2$, kur W^2

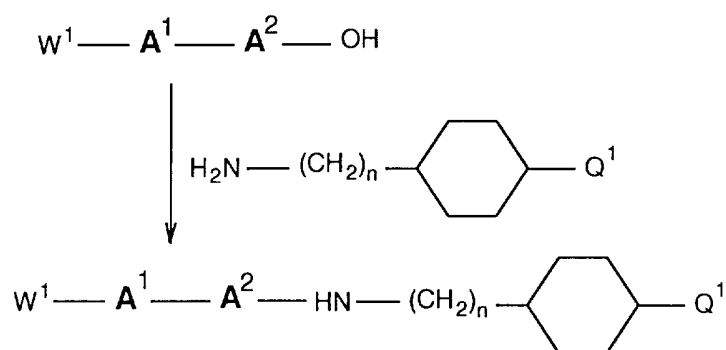
yra amino apsauginė grupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ar benziloksikarbonilas, arba Q^1 yra $-CN$, $-CO-NH_2$ ar $-CS-NH_2$, kur grupę vėliau paverčia amidino grupe, arba Q^1 yra NH_2 arba $NH-W^2$, kur W^2 apibrėžta aukščiau, kur aminogrupę vėliau paverčia guanidino grupe (kai Q^1 yra $-NH-C(NH)-NH_2$), nuimant apsaugą nuo grupės W^2 , kai Q^1 yra $-NH-W^2$ (W^2 šiuo atveju privalo būti ortogonalinė W^1 atžvilgiu), žinomais šioje srityje metodais,

b) (Metodas Ib) Sujungia N-terminaliniame gale apsaugotą aminorūgštį, kuri pasirinkta iš apibūdinamo I arba V formulėse A^2 , atliekant įprastą peptidų sujungimą, parodytą lygtyje,



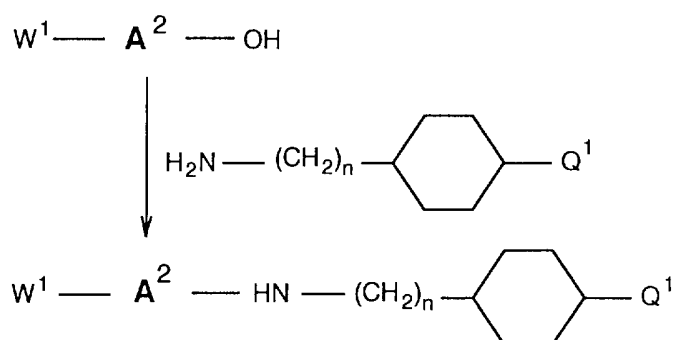
kurioje n , W^1 , ir Q^1 apibrėžta aukščiau, po to nuima apsaugą nuo grupės W^1 ir sujungia su N-terminaline aminorūgštimi apsaugotoje formoje, gaunant apsaugotą peptidą, aprašytą aukščiau skirsnyje "Metodas Ia",

c) (Metodas IIa) Sujungia N-terminaliniame gale apsaugotą dipeptidą, kuris pasirinktas iš apibūdinamų I arba V formulėse A^1 ir A^2 , atliekant įprastą peptidų sujungimą, parodytą lygtyje,



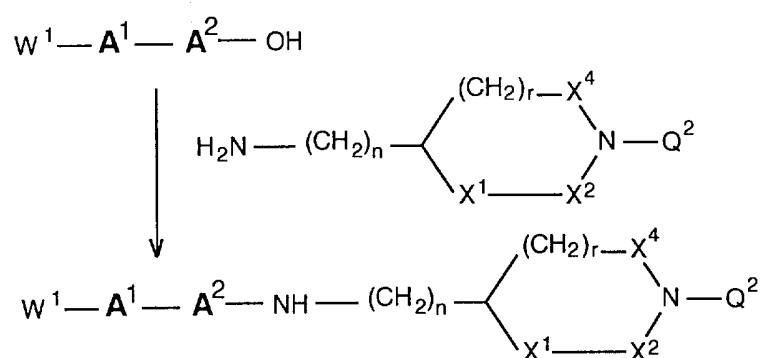
kurioje n apibrėžta formulėje I, W^1 yra N-terminalinė amino apsauginė grupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ir benziloksikarbonilas, Q^1 yra $-C(NH)-NH_2$, $-C(NW^2)-NH-W^2$, $-C(NH)-NH-W^2$, $-NH-C(NH)-NH_2$, $-NH-C(NH)-NH-W^2$, $-N(W^2)-C(NH)-NH-W^2$ arba $-NH-C(NW^2)-NH-W^2$, kur W^2 yra apsauginė aminogrupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ir benziloksikarbonilas, arba Q^1 yra $-CN$, $-CO-NH_2$ arba $-CS-NH_2$, kur grupę vėliau paverčia amidino grupe, arba Q^1 yra NH_2 arba $NH-W^2$, kur W^2 apibrėžta aukščiau, kur aminogrupę vėliau paverčia į guanidino grupę (kai Q^1 yra $-NH-C(NH)-NH_2$), nuimant apsaugą nuo grupės W^2 , kai Q^1 yra $-NH-W^2$ (W^2 šiuo atveju privalo būti ortogonalinė W^1 atžvilgiu), žinomais šioje srityje metodais.

d) (Metodas IIb) Sujungia N-terminaliniame gale apsaugotą aminorūgštį, kuri pasirinkta iš apibūdinamo I arba V formulėse A^2 , atliekant įprastą peptidų sujungimą, parodytą lygtyje,



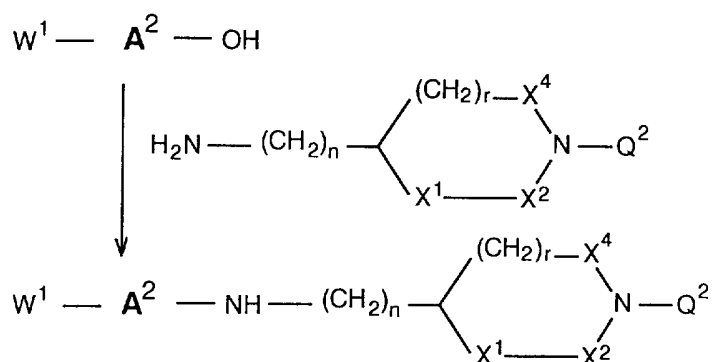
kurioje n , W^1 , ir Q^1 apibrėžta aukščiau, po to nuima apsaugą nuo grupės W^1 ir sujungia su N-terminaline aminorūgštimi apsaugotoje formoje, gaunant apsaugotą peptidą, aprašytą aukščiau skirsnyje "Metodas IIa",

e) (Metodas IIIa) Sujungia N-terminaliniame gale apsaugotą dipeptidą, kuris pasirinktas iš apibūdinamų I arba V formulėse A^1 ir A^2 , atliekant įprastą peptidų sujungimą, parodytą lygtyje,



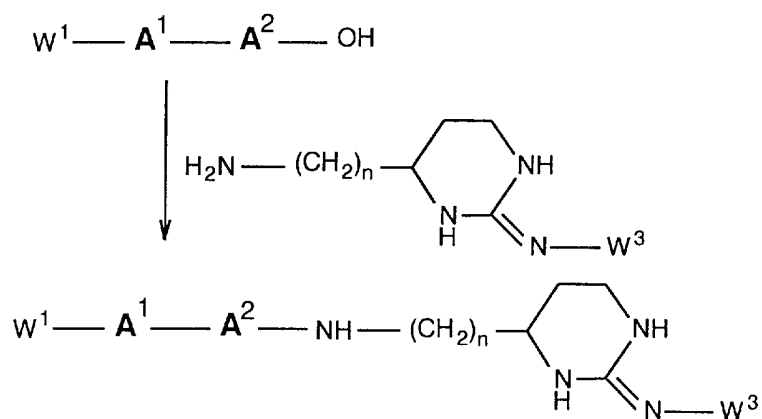
kurioje n yra apibrėžtas formulėje I, ir r yra 0 ar 1, kai X^1 , X^2 ir X^4 yra CH_2 arba r yra 0, kai X^2 ir X^4 yra CH_2 ir X^1 nėra, W^1 yra N-terminalinė amino apsauginė grupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas ir benziloksikarbonilas, ir Q^2 yra $-C(NH)-NH_2$, $-C(NW^2)-NH-W^2$, ar $-C(NH)-NH-W^2$, kur W^2 yra amino apsauginė grupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas arba benziloksikarbonilas, arba Q^2 yra lygi W^2 , kur aminogrupę po apsaugos pašalinimo nuo grupės W^2 (W^2 šiuo atveju privalo būti ortogonalinė W^1 atžvilgiu) vėliau paverčia į guanidino grupę, naudojant neapsaugotą, N-apsaugotą arba N-N' dvigubai apsaugotą guanidinimo reagentą, žinomais šioje srityje metodais,

f) (Metodas IIIb) Sujungia N-terminaliniame gale apsaugotą aminorūgštį, kuri pasirinkta iš apibūdinamo I arba V formulėse A^2 , atliekant įprastą peptidų sujungimą, parodytą lygtyje,



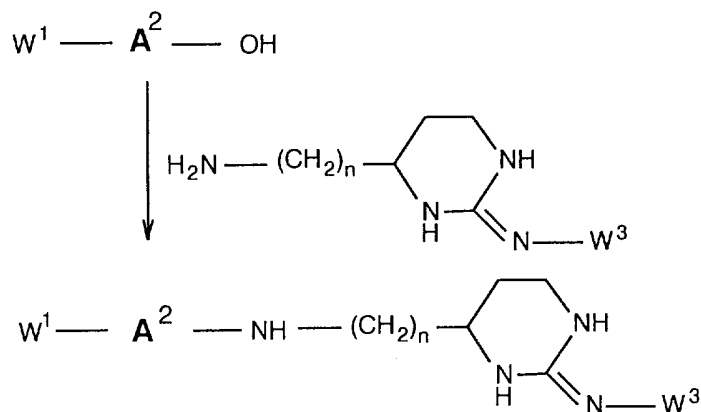
kurioje n , r , X^1 , X^2 ir X^4 , W^1 ir Q^2 apibrėžta aukščiau, po to apsaugą nuima nuo grupės W^1 ir sujungia su N-terminaline aminorūgštimi apsaugotoje formoje, gaunant apsaugotą peptidą, aprašytą aukščiau skirsnyje "Metodas IIIa",

g) (Metodas IVa) Sujungia N-terminaliniame gale apsaugotą dipeptidą, kuris pasirinktas iš apibūdinamų I arba V formulėse A^1 ir A^2 , atliekant įprastą peptidų sujungimą, parodytą lygtyje,



kurioje n yra apibrėžtas formulėje I, W^1 yra N-terminalinė apsauginė aminogrupė, kaip antai, tretinis butiloksikarbonilas arba benziloksikarbonilas, ir W^3 yra H arba amino apsauginė grupė, kaip antai, arilsulfonilas, benziloksikarbonilas ar tretinis butiloksikarbonilas,

h) (Metodas IVb) Sujungia N-terminaliniame gale apsaugotą aminorūgštį, kuri pasirinkta iš apibūdinamo I arba V formulėse A^2 , atliekant įprastą peptidų sujungimą, parodytą lygtyje,



kurioje n , W^1 ir W^3 apibrėžta aukščiau, po to nuima apsaugą nuo grupės W^1 ir sujungia su N-terminaline aminorūgštimi apsaugotoje formoje, gaunant apsaugotą peptidą, aprašytą skirsnyje "Metodas IVa",

ir gauna galutinį junginį priklausomai nuo grupių Q^1 ir Q^2 tipo pagal bet kurį iš šių metodų: apsauginės grupės(ių) pašalinimą (kai Q^1 yra $-C(NH)-NH_2$, $-C(NW^2)-NH-W^2$, $-C(NH)-NH-W^2$, $-NH-C(NH)-NH_2$, $-NH-C(NH)-NH-W^2$, $-N(W^2)-C(NH)-NH-W^2$ ar $-NH-C(NW^2)-NH-W^2$), arba selektyvų apsaugos nuėmimą nuo grupės W^1 (pvz., kai Q^1 arba Q^2 yra $-C(NW^2)-NH-W^2$, $-C(NH)-NH-W^2$, $-NH-C(NH)-NH-W^2$, $-N(W^2)-C(NH)-NH-W^2$ ar $-NH-C(NW^2)-NH-W^2$ (W^2 šiuo atveju privalo būti ortogonalinė W^1) ir po to alkilina N-terminalinį azotą ir, jei reikalinga, pašalina apsaugą.

22. Junginys pagal bet kurį iš 1-19 punktų, skirtas panaudoti kaip vaistinis agentas.

23. Junginys pagal bet kurį iš 1-5 arba 1-17 punktų, skirtas panaudoti kaip antikoaguliantas.

24. Junginys pagal bet kurį iš 1-4, 6-10 arba 18-19 punktų, skirtas panaudoti kaip prieš uždegiminis agentas.

25. Junginys pagal 1-4, 6-10 arba 18-19 punktus, skirtas panaudoti slopinimui kininogenazių žmogaus arba gyvūno organizme.

26. Junginys pagal 1-5 arba 7-17 punktus, skirtas panaudoti kaip antitrombocitinis agentas.

27. Farmacinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį sudaro veiklusis kiekis junginio pagal 1-19 punktus ir vienas arba keli farmaciniai nešikliai.

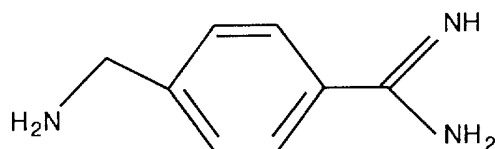
28. Farmacinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį sudaro veiklusis kiekis junginio pagal bet kurį iš 1-5 arba 1-17 punktų ir vienas arba keli farmaciniai nešikliai, skirtas panaudoti kaip antikoaguliantas arba antitrombocitinis agentas.

29. Farmacinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį sudaro veiklusis kiekis junginio pagal bet kurį iš 1-4, 6-10 arba 18-19 punktų ir vienas ar keli farmaciniai nešikliai, skirtas panaudoti kaip prieš uždegiminis reagentas.

30. Panaudojimas junginio pagal bet kurį iš 1-5 arba 7-17 punktų kaip veikliosios sudėtinės dalies farmacinių preparatų, slopinančių trombiną žmogaus arba gyvūno organizme, gamyboje.

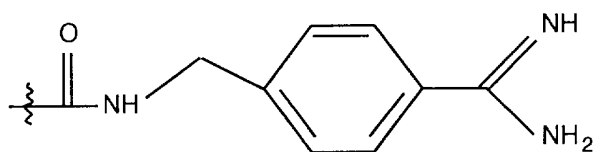
31. Panaudojimas junginio pagal bet kurį iš 1-4, 6-10 arba 18-19 punktų kaip veikliosios sudėtinės dalies farmacinių preparatų, skirtų slopinti kininogenazes žmogaus arba gyvūno organizme, gamyboje.

32. Panaudojimas junginio, apibūdinamo formule,



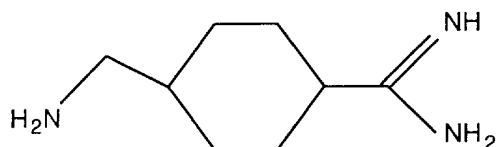
arba šio junginio, turinčio amidino grupę, apsaugotą prie vieno ar dviejų azoto atomų apsaugine grupe, arba jo druskos, kaip pradinės medžiagos peptidinio serino proteazės sintezėje, ypač peptidinio trombino inhibitoriaus ar peptidinio kininogenazių inhibitoriaus sintezėje.

33. Struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule,



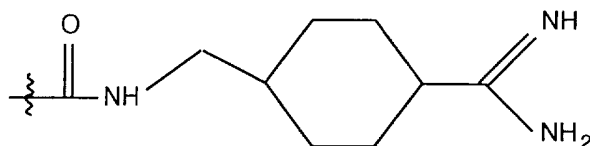
kaip farmaciškai veiklaus junginio struktūrinis elementas, ypač peptidinio junginio.

34. Panaudojimas junginio, apibūdinamo formule,



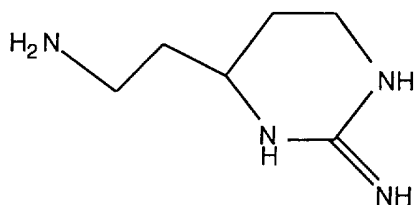
arba šio junginio, turinčio amidino grupę, apsaugotą prie vieno ar dviejų azoto atomų apsaugine grupe, arba jo druskos, kaip pradinės medžiagos trombino sintezėje, ypač peptidinio trombino inhibitoriaus sintezėje.

35. Struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule,



kaip farmaciškai veiklaus junginio struktūrinis elementas, ypač peptidinio trombino inhibitoriaus.

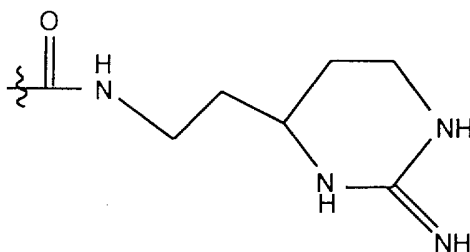
36. Junginys, apibūdinamas formule,



arba šio junginio, turinčio amidino grupę, apsaugotą prie vieno ar dviejų azoto atomų apsaugine grupe, arba jo druskos.

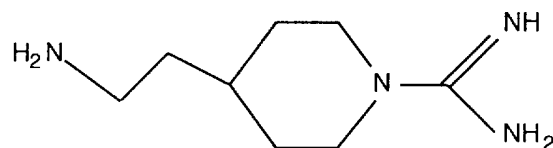
37. Panaudojimas junginio pagal 36 punktą, kaip pradinės medžiagos serino proteazės inhibitoriaus sintezėje.

38. Struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule,



kaip struktūrinis trombino inhibitoriaus elementas, ypač peptidinio trombino inhibitoriaus.

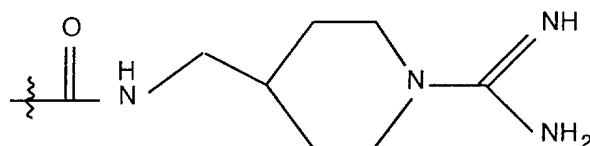
39. Junginys, apibūdinamas formule,



arba šio junginio, turinčio amidino grupę, apsaugotą prie vieno ar dviejų azoto atomų apsaugine grupe, arba jo druskos.

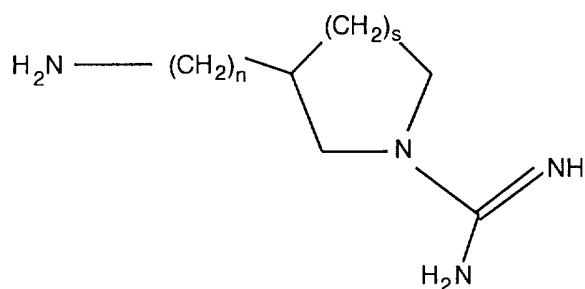
40. Panaudojimas junginio pagal 39 punktą, kaip pradinės medžiagos serino proteazės inhibitoriaus sintezėje.

41. Struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule,



kaip struktūrinis trombino inhibitoriaus elementas, ypač peptidinio trombino inhibitoriaus.

42. Junginys, apibūdinamas formule,

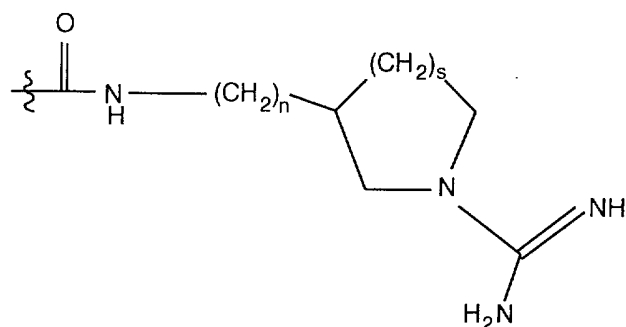


kur n yra 1 ar 2, ir s yra 0 arba 1,

arba šio junginio, turinčio amidino grupę, apsaugotą prie vieno ar dviejų azoto atomų apsaugine grupe, arba jo druskos.

43. Panaudojimas junginio pagal 42 punktą, kaip pradinės medžiagos serino proteazės inhibitoriaus sintezėje.

44. Struktūrinis fragmentas, apibūdinamas formule,



kur n yra 1 ar 2, ir s yra 0 arba 1,

kaip struktūrinis trombino inhibitoriaus elementas, ypač kaip peptidinio trombino inhibitoriaus.

45. Junginys 4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-benzenas arba jo druska arba šis junginys, apsaugotas benziloksikarbonilo grupe prie kito azoto atomo.

46. Junginys 4-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-cikloheksanas arba jo druska arba šis junginys, apsaugotas benziloksikarbonilo grupe prie kito azoto atomo.

47. Junginys 4-aminoetil-1-benziloksikarbonilamidinopiperidinas arba jo druska arba šis junginys, apsaugotas benziloksikarbonilo grupe prie kito azoto atomo.

48. Junginys, kuris yra (3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-aminometilpirolidinas, (3RS)-1-(N-benziloksikarbonilamidino)-3-aminoetilpirolidinas, 3-aminometil-1-(N-benziloksikarbonilamidino) azetidinas, 3-aminoetil-1-(N-benziloksikarbonilamidino)azetidinas, arba jo druska arba šis junginys, apsaugotas benziloksikarbonilo grupe prie kito azoto atomo.