



УКРАЇНА

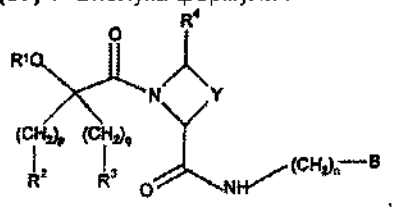
(19) UA (11) 61057 (13) C2

(51) 7 C07D205/04, C07K5/06, A61K31/40,
A61K38/05, A61P7/02МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ІНГІБІТОРИ ТРОМБІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ
ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

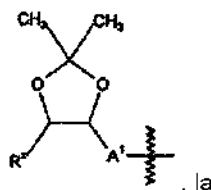
1

2

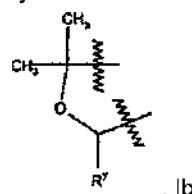
(21) 97126298
(22) 02 07 1996
(24) 17 11 2003
(86) PCT/SE96/00878, 02 07 1996
(31) 9502487-3
(32) 06 07 1995
(33) SE
(31) 9502504-5
(32) 07 07 1995
(33) SE
(31) 9502505-2
(32) 07 07 1995
(33) SE
(31) 9503923-6
(32) 07 11 1995
(33) SE
(31) 9504349-3
(32) 05 12 1995
(33) SE
(31) 9526411 5
(32) 22 12 1995
(33) GB
(46) 17 11 2003, Бюл. №11, 2003р
(72) Густафссон Давід, SE, Нюстрьом Ян-Ерік, SE
(73) АСТРА АКТИЄБОЛАГ, SE
(56) WO 94293336
EP 0648780
(57) 1 Сполука формули I



де p та q незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4,
R¹ - H, 2,3-епоксипропіл, C₁₋₆алкіл (в якому остання група необов'язково заміщена або закінчена од-
ною чи більше гідроксильними групами), структур-
ний фрагмент формули Ia



в якій A¹ - одинарний зв'язок або C₁₋₄алкілен, а R^x -
H або C₁₋₄алкіл при умові, що у ланцюгу R^x-C-C-A¹
не більше шести атомів карбону, або, коли p дорі-
внює 0, разом з R² є структурним фрагментом фо-
рмули Ib



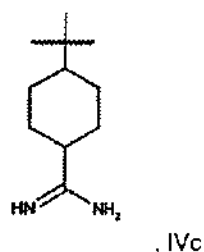
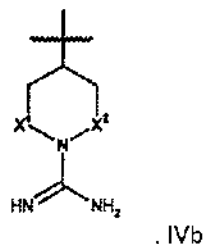
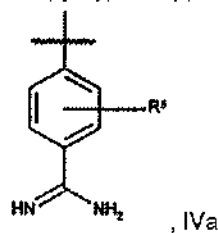
де R^y - H або C₁₋₃алкіл,
R² - H, Si(Me)₃, нафтил, індопіл, CHR²¹R²² або C₁₋₄
алкіл (в якому остання група необов'язково замі-
щена або закінчена одною чи більше гідроксиль-
ними групами або атомами флуора), або C₃-
циклоалкіл чи феніл (в якому останні дві групи
необов'язково заміщені або закінчені одним чи
більше C₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкоксилем, галогеном,
гідрокси-, ціано-, нітро-, метилендіокси-, трифтор-
метильною групами, N(H)R²³, C(O)OR²⁴), або, коли
p дорівнює 0, разом з R¹ є структурним фрагмен-
том формули Ib,
R³ - H, Si(Me)₃, нафтил, індопіл, CHR²⁵R²⁶ або C₁₋₆
алкіл (в якому остання група необов'язково замі-
щена або закінчена одною чи більше гідроксиль-
ними групами або атомами флуора), або C₃-
циклоалкіл чи феніл (в якому останні дві групи
необов'язково заміщені або закінчені одним чи
більше C₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкоксилем, галогеном,
гідрокси-, ціано-, нітро-, метилендіокси-, трифтор-
метильною групами, N(H)R²⁷, C(O)OR²⁸),
R²¹, R²², R²⁵ та R²⁶ незалежно - циклогексил чи
феніл,
R²³ та R²⁷ незалежно - H, C₁₋₄алкіл або C(O)R²⁹,
R²⁴, R²⁸ та R²⁹ незалежно - H або C₁₋₄алкіл,
R⁴ - H або C₁₋₄алкіл,

(13) C2

(11) 61057

(19) UA

Y — C_{1-4} алкілен, необов'язково заміщений C_{1-4} алкілом, гідрокси-, метиленовою або оксогрупами, n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, та
B - структурний фрагмент формул IVa, IVb або IVc



де R^5 - H, галоген або C_{1-4} алкіл, і
 X^1 та X^2 незалежно - одинарний зв'язок чи CH_2 , при умові, що коли R^1, R^2, R^4 - H, p дорівнює 0, Y - $(CH_2)_2$, n дорівнює 1 а

(a) R^3 - незаміщений феніл, і

(i) B - структурний фрагмент формули IVa, а R^5 - H, тоді q не дорівнює 0 чи 1, і

(ii) B - структурний фрагмент формули IVb, а X^1 та X^2 обидва - CH_2 , тоді q не дорівнює 0, і

(b) R^3 - незаміщений циклогексил, B - структурний фрагмент формули IVa, а R^5 - H, тоді q не дорівнює 0,

або фармацевтично придатна її сіль

2 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що n дорівнює 1, коли B - структурний фрагмент формули IVa, IVc або IVb, в яких подальші фрагменти X^1 та X^2 - група CH_2

3 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що n дорівнює 2, коли B - структурний фрагмент формули IVb, в якій X^1 - одинарний зв'язок, а X^2 - одинарний зв'язок чи група CH_2

4 Сполука за п 1 чи 2, яка відрізняється тим, що R^5 - H, коли B - структурний фрагмент формули IVa

5 Сполука за будь-яким з пп 1 - 4, яка відрізняється тим, що R^1 - H

6 Сполука за будь-яким з пп 1 - 5, яка відрізняється тим, що p дорівнює 0

7 Сполука за будь-яким з пп 1 - 6, яка відрізняється тим, що Y — CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $CH_2CH(CH_3)CH_2$, $CH_2C(=O)CH_2$ або $CH_2C(=CH_2)CH_2$

8 Сполука за п 7, яка відрізняється тим, що Y - CH_2 , $(CH_2)_2$ або $CH_2C(=CH_2)CH_2$

9 Сполука за будь-яким з пп 1 - 8, яка відрізняється тим, що R^1 - H, метил, 2,3-дигідроксипропіл або (2,2-диметил-1,3-діоксапан-4-іл)метил

10 Сполука за п 9, яка відрізняється тим, що R^1 - H

11 Сполука за будь-яким з пп 1 - 10, яка відрізняється тим, що q дорівнює 0, 1 чи 2

12 Сполука за п 11, яка відрізняється тим, що q дорівнює 0

13 Сполука за будь-яким з пп 1 - 12, яка відрізняється тим, що R^2 - необов'язково заміщений C_{1-4} алкіл або необов'язково заміщений феніл

14 Сполука за п 13, яка відрізняється тим, що коли R^2 - необов'язково заміщений C_{1-4} алкіл, можливим замісником є гідроксил

15 Сполука за п 14, яка відрізняється тим, що коли гідроксильна група приєднана до атома карбону, останній знаходиться у позиції α по відношенню до атома карбону, до якого приєднана група OR¹

16 Сполука за п 13, яка відрізняється тим, що R^2 - H, метил, гідроксиметил чи етил

17 Сполука за будь-яким з пп 1 - 16, яка відрізняється тим, що R^3 - C_{1-4} алкіл, нафтил, індопіл, необов'язково заміщений циклогексил або необов'язково заміщений феніл

18 Сполука за п 17, яка відрізняється тим, що R^3 - необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений циклогексил

19 Сполука за будь-яким з пп 1 - 18, яка відрізняється тим, що Y — CH_2 або $CH_2C(=CH_2)CH_2$, коли R^1 та R^2 - обидва H, R^3 - незаміщений феніл або незаміщений циклогексил, а q дорівнює 0 чи 1

20 Сполука за будь-яким з пп 1 - 18, яка відрізняється тим, що R^2 - метил, гідроксиметил чи етил, коли R^1 - H, R^3 - незаміщений феніл або незаміщений циклогексил, а q дорівнює 0 чи 1

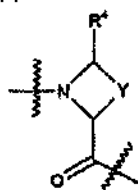
21 Сполука за будь-яким з пп 1 - 20, яка відрізняється тим, що R^3 заміщено одною чи більше гідрокси-, флуор, хлор, метил, метокси-, аміно-, нітро-, трифторметил-, метилендіокси-, етоксиди пропоксигрупами, коли він необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений циклогексил

22 Сполука за п 21, яка відрізняється тим, що R^3 заміщено одною чи більше гідрокси-, моно- або дифлуор, хлор, метил, метокси- або метилендіоксигрупами

23 Сполука за будь-яким з пп 1 - 22, яка відрізняється тим, що Y — CH_2

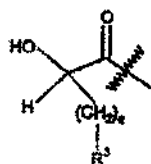
24 Сполука за будь-яким з пп 1 - 23, яка відрізняється тим, що B - структурний фрагмент формули IVa

25 Сполука за будь-яким з пп 1 - 24, яка відрізняється тим, що атом карбону α -амінокислоти у фрагменті



має S-конфігурацію

26 Сполука за будь-яким з пп 1 - 25, яка **відрізняється** тим, що копи R^1 та R^2 - обидва H, а α - атом карбону у фрагменті



має R-конфігурацію

27 Сполука за п 1, яка **відрізняється** тим, що являє собою

Ch-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ch-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-Me)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-OMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3,5-diOMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-OMe,4-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph₂-C(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-OMe,4-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pac,
 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R,S)Pic(цис-4-Me)-Pab,
 Ph(3,4-(-O-CH₂-O-))-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-OMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph(3,5-diOMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(R,S)C(Me)(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(3,5-diMe)(R,S)C(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-NH₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-NH₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph(3-NO₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph(3,4-(-O-CH₂-O-))-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph(3,5-дифлуор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R)C(Me)(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(S)C(Me)C(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(3,4-дифлуор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R,S)Pic(4-метилен)-Pab,
 Ph(3-Cl)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R,S)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R,S)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(R,S)C(CH₂OH)(OH)-C(O)-Aze-Pab, або
 Ph-(R,S)C(CH₂OH)(OH)-C(O)-Pro-Pab

28 Сполука за будь-яким з пп 1 - 27, яка **відрізняється** тим, що її використовують у фармацевтиці

29 Сполука за будь-яким з пп 1 - 27, яка **відрізняється** тим, що її використовують при лікуванні станів, коли потрібне інгібування тромбіну

30 Сполука за будь-яким з пп 1 - 27, яка **відрізняється** тим, що її використовують при лікуванні тромбозу

31 Сполука за будь-яким з пп 1 - 27, яка **відрізняється** тим, що її використовують як антикоагулянт

32 Сполука за будь-яким з пп 1 - 27, яка **відрізняється** тим, що є активним інгредієнтом у виробництві піків для лікування станів, коли потрібне інгібування тромбіну

33 Сполука за п 32, яка **відрізняється** тим, що станом є тромбоз

34 Сполука за будь-яким з пп 1 - 27, яка **відрізняється** тим, що вона є активним інгредієнтом при виробництві антикоагулянтів

35 Сполука за п 1, яка **відрізняється** тим, що незалежно від умов, R^3 - фенол, заміщений одним або більше замісниками, що вибрані з групи, яка включає N(H)R²⁷ та галоген

36 Сполука за п 35, яка **відрізняється** тим, що R^3 - фенол, заміщений N(H)R²⁷ та галогеном

37 Сполука за п 36, яка **відрізняється** тим, що R^3 - фенол, заміщений N(H)R²⁷ та хлором

38 Фармацевтична композиція, що включає сполуку, визначену за будь-яким з пп 1 - 27, чи її фармацевтично придатну сіль у суміші з фармацевтично придатними допоміжними засобами, розріджувачами чи носіями

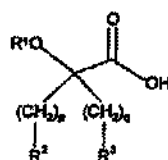
39 Спосіб лікування станів, коли потрібне інгібування тромбіну, при якому призначають особі, що страждає від чи сприйнятлива до таких станів, терапевтично діючу кількість сполуки за будь-яким з пп 1 - 27

40 Спосіб за п 39, який **відрізняється** тим, що станом є тромбоз

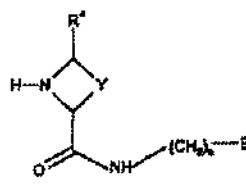
41 Спосіб за п 39, який **відрізняється** тим, що станом є здатність до гіперкоагуляції у крові чи тканинах

42 Спосіб отримання сполуки, визначеної за п 1, при якому проводять

а) взаємодію сполуки формули V

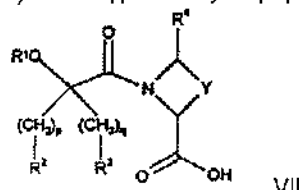


де p, q, R^1 , R^2 та R^3 визначені в п 1, зі сполукою формули VI



де R^4 , Y, n та B визначені в п 1, або

б) взаємодію сполуки формули VII

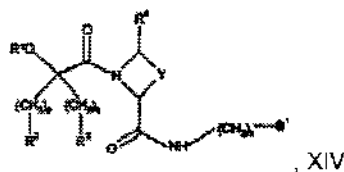


де p, q, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та Y визначені в п 1, зі сполукою формули VIII

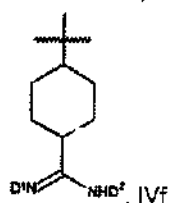
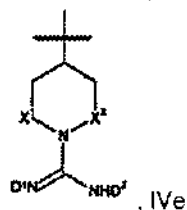
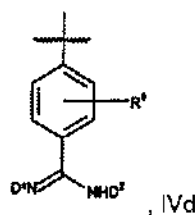
H₂N-(CH₂)_n-B, VIII

де n та B визначені в п 1

43 Сполука формули XIV

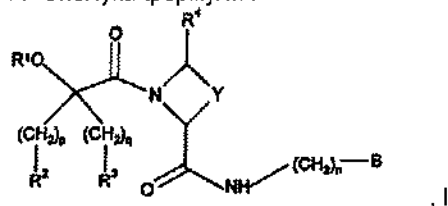


де B^1 - структурний фрагмент формули IVd, IVe або IVf



де D^1 та D^2 - незалежно H або бензилоксикарбоніл, а p , q , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y , n , R^5 , X^1 та X^2 , визначені в п 1 при умові, що D^1 та D^2 обидва не H

44. Сполука формули I



де p та q незалежно дорівнюють 0,

R^1 - H,

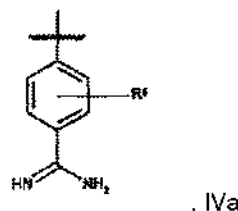
R^2 - H,

R^3 - феніл (в якому остання група заміщена одним чи більше C_1 алкілом, C_1 алкоксилем,

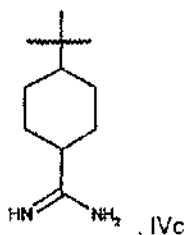
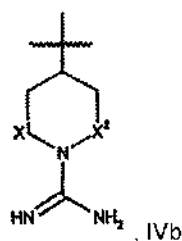
галогеном гідрокси-, ціано-, нітро-, метилendioкси-, трифлуорметильною групами, $N(H)R^{27}$, $C(O)OR^{28}$, R^{27} - H, C_1 алкіл або $C(O)OR^{29}$, R^{28} і R^{29} - незалежно H або C_1 алкіл, R^4 - H або C_1 алкіл,

Y - C_1 залкілен, необов'язково заміщений C_1 алкілом, гідрокси-, метиленовою або оксогрупами, п дорівнює 1 та

B - структурний фрагмент формули IVa



де R^5 - H, галоген або C_1 алкіл,



де X^1 та X^2 незалежно - одинарний зв'язок чи CH_2

Згідно з винаходом запропоновано фармацевтично корисні сполуки, зокрема, конкуруючі інгібітори серинових протеаз, подібних трипсину, особливо, тромбіна, їх використання у медикаментах, фармацевтичні композиції з ними та способи їх синтезу

Коагуляція крові є ключовим процесом, включеним у гемостаз (у т.ч. попередження втрат крові з пошкоджених судин) та тромбоутворення (у т.ч. утворення кров'яних згустків у кров'яній судині чи серці, що згодом призводить до закупорення судини)

Коагуляція відбувається як наслідок серії ензиматичних реакцій. Одною з важливих стадій цього є перетворення проензимного протромбіна в активний ензимний тромбін

Відомо, що тромбін грає центральну роль у коагуляції. Він активує тромбоцити, що призводить до їх агрегації, перетворює фібриноген у мономер

фібрину, який спонтанно полімеризується у полімери фібрину, а також активує фактор XIII, який зшиває полімер з утворенням нерозчинного фібрину. Крім того, тромбін активує фактор V та фактор VIII, що призводить до позитивного зворотного зв'язку при утворенні тромбіна з протромбіна

Можна чекати, що внаслідок інгібрування агрегації тромбоцитів та утворення і зшивання фібрину ефективні інгібітори тромбіна посилюватимуть антитромботичну активність. На додаток, можна сподіватися, що антитромботичну активність, посилюватиме ефективне інгібрування механізму позитивного зворотного зв'язку

Удосконалення інгібіторів тромбіна з низькою молекулярною масою описано Claesson, Blood Coaguf Fibrinol (1994) 5411

Blomback et al (J Clin Lab Invest 24 suppl 107, 59 (1969) показав, що інгібітори тромбіна базуються на амінокислотній послідовності, розта-

шованій навкруги розрізаючої ділянки для фібриногенового $\alpha\alpha$ ланцюга. У дискусії відносно амінокислотної послідовності ці автори вважають, що послідовність Phe-Val-Arg(P9-P2-P1, позначену тут і далі як послідовність P3-P2-P1) повинна бути найефективнішим інгібітором [див. класифікацію субстратної специфічності Schechten@Bergen Biophys Res Commun (1967) 27 157, (1968) 32 898].

Інгібітори тромбіна, що базуються на дипептидильних похідних α, ω -аміноалкілгуанідину у позиції P1, відомі з патенту США №4346078 та міжнародної публікації WO 93/11152. Були також визначені подібні структурно схожі дипептидильні похідні. Наприклад, у міжнародній публікації WO 94/29336 розкрито сполуки, наприклад, з амінометилбензамідинами, циклічними аміноалкіламідинами та циклічними аміноалкілгуанідинами у позиції P1, європейська патентна заявка 0648780 розкриває сполуки, наприклад, з циклічними аміноалкілгуанідинами у позиції P1.

Інгібітори тромбіна, які базуються на пептидильних похідних, що також мають циклічні аміноалкілгуанідини у позиції P1 (наприклад, 3- або 4-амінометил-1-амінопіперидин), відомі з європейських патентних заявок 0488231, 0558046 та 0641779.

Інгібітори тромбіна, які базуються на трипептидильних похідних з аргінінальдегідом у позиції P1, розкрито вперше у європейській патентній заявці 0185390.

Ще пізніше стали відомі пептидильні похідні, що базуються на аргінінальдегіді, і модифіковані у позиції P3. Наприклад, у міжнародній публікації WO 93/18060 розкрито гідроксикислоти, у європейській патентній заявці 0526877 - дезамінокислоти, а у європейській патентній заявці 0542525 - O-метилміндальні кислоти у позиції P3.

Також відомі інгібітори серинових протеаз (наприклад, тромбіна), що базуються на електрофільних кетонах у позиції P1. Наприклад, у європейській патентній заявці 0195212 розкрито пептидил- α -кетоестери та амідни, у європейській патентній заявці 0362002 - флуоралкіламідокетони, у європейській патентній заявці 0364344 - α - β - δ -трикетосполуки, а у європейській патентній заявці 0530167 - похідні α -алкоксикетонів у позиції P1.

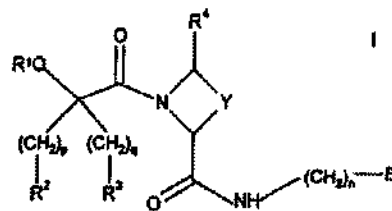
Інші, структурно відмінні інгібітори серинових протеаз, подібних трипсину, що базуються на C-кінцевих похідних боронової кислоти та аргініна та їх ізотіоуроніумових аналогів, відомі з європейської патентної заявки 0293881.

Ще пізніше було розкрито у європейській патентній заявці 0669317, 0686642 та 0648780, а також у міжнародній публікації WO 95/35309, WO 95/23609 та WO 94/29336.

Однак, залишається необхідність ефективного інгібування таких серинових протеаз, подібних трипсину, як тромбін. Це особливо необхідно для сполук, що придатні для орального застосування і селективні при інгібуванні тромбіну, сильнішому, ніж інших серинових протеаз. Можна чекати, що сполуки, які виявлятимуть конкурентноспроможність по відношенню до інгібування тромбіна, бу-

дуть особливо корисними як антикоагулянти і тому придатні при терапевтичному лікуванні тромбозу та відповідних розпадів.

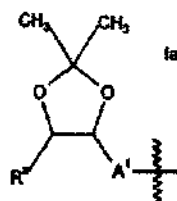
Згідно з винаходом запропоновано сполуки формули I,



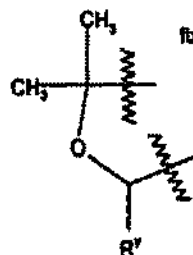
в якій

p та q незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4,

R^1 - H, 2,3 - епоксипропіл, C_{1-6} алкіл (в якому остання група за вибором заміщена або закінчена одною чи більше гідроксильними групами), структурний фрагмент формули Ia



в якій A^1 - ординарний зв'язок або C_{1-4} алкілен, а R^X - H або C_{1-4} алкіл при умові, що у ланцюгу R^X -C-C- A^1 не більше шости атомів карбона, або, коли p дорівнює 0, разом з R^2 є структурним фрагментом формули Ib,



де R^Y - H або C_{1-3} алкіл,

R^2 - H, Si(Me)₃, нафтил, індопіл, CHR²¹R²² або C_{1-4} алкіл (в якому остання група за вибором заміщена або закінчена одною чи більше гідроксильними групами або атомами флуора), або C_{3-8} циклоалкіл чи феніл (в якому останні дві групи за вибором заміщені або закінчені одним чи більше C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксилем, галогеном гідрокси-, ціано-, нітро-, метилендіокси-, трифторметильною групами, N(H)R²³, C(O)OR²⁴), або, коли p дорівнює 0, разом з R^1 є структурним фрагментом формули Ib,

R^3 - H, Si(Me)₃, нафтил, індопіл, CHR²⁵R²⁶ або C_{1-6} алкіл (в якому остання група за вибором заміщена або закінчена одною чи більше гідроксильними групами або атомами флуора), або C_{3-8} циклоалкіл чи феніл (в якому останні дві групи за вибором заміщені або закінчені одним чи більше

C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксилем, галогеном, гідрокси-, ціано-, нітро-, метилendioкси-, трифторметильною групами, $N(H)R^{27}$, $C(O)OR^{28}$,

R^{21} , R^{22} , R^{25} та R^{26} незалежно - циклогексил чи феніл,

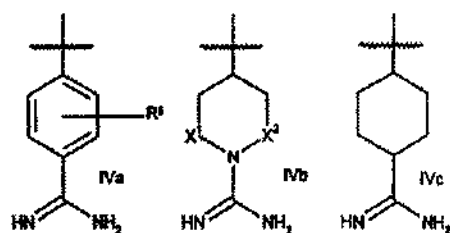
R^{23} та R^{27} незалежно - H, C_{1-4} алкіл або $C(O)R^{29}$,

R^{24} , R^{28} та R^{29} незалежно - H або C_{1-4} алкіл,

R^4 - H або C_{1-4} алкіл,

Y - C_{1-4} алкілен, за вибором заміщений C_{1-4} алкілом, гідрокси-, метиленовою або оксогрупами, n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, та

B - структурний фрагмент формул IVa, IVb або IVc



де R^5 - H, галоген або C_{1-4} алкіл, і

X^1 та X^2 незалежно - ординарний зв'язок чи CH_2 ,

при умові, що коли R^1 , R^2 , R^4 - H, n дорівнює 0, Y - $(CH_2)_3$, n дорівнює 1 а

(a) R^3 - незаміщений феніл, і

(i) B - структурний фрагмент формули IVa, а R^5 - H, тоді q не дорівнює 0 чи 1, і

(ii) B - структурний фрагмент формули IVb, а X^1 та X^2 обидва CH_2 , тоді q не дорівнює 0, і

(b) R^3 - незаміщений циклогексил, B - структурний фрагмент формули IVa, а R^5 - H, тоді q не дорівнює 0,

або фармацевтично придатна її сіль (тут і далі позначені як "сполуки згідно з винаходом")

Сполуки згідно з винаходом можуть виявляти таутомерію. Усі таутомерні форми та їх суміші включено у рамки винаходу

Сполуки згідно з винаходом можуть також мати один чи більше асиметричних атомів карбона і тому можуть виявляти оптичну та/або діастереоізомерію. Усі діастереомери виділити розділенням рацемічних чи інших сумішей сполук, використовуючи звичайні способи, наприклад, фракційну кристалізацію або високоефективну рідинну хроматографію. З іншого боку, бажані оптичні ізомери можна отримати реакцією придатних оптично активних вихідних матеріалів в умовах, що не призводять до рацемізації чи епімерізації, або дериватизацією, наприклад, з гомотеральною кислотою з наступним відділенням діастереомерних естерів звичайними засобами (наприклад, високоефективною рідинною хроматографією, хроматографією на оксиді силіцію). Усі стереомери включено у рамки винаходу

Алکیلні групи R^1 , R^x , R^y , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{23} , R^{24} , R^{27} , R^{28} та R^2 можуть бути, а R^2 , R^3 та Y можуть бути заміщеними, циклоалکیلні групи R^2 та R^3 можуть бути, а алкоксигрупи R^2 та R^3 можуть бути заміщеними, бути лінійними чи розгалуженими, насиченими чи ненасиченими. Алкіленові гру-

пи A^1 та Y можуть бути насиченими чи ненасиченими

Галогенові групи, якими може бути R^5 , і якими R^2 та R^3 можуть бути заміщеними, включають флуор, хлор, бром та йод

Хвиляста лінія на атомі карбона у фрагментах формул Ia, Ib, IVa, IVb та IVc означає положення зв'язку фрагмента

Абревіатури наведено у кінці заявки

Коли B є структурним фрагментом формул IVa, IVc або IVb, в останній з яких X^1 та X^2 - групи CH_2 , бажані згідно з винаходом сполуки включають ті, в яких n дорівнює 1

Коли B є структурним фрагментом формули IVb, в якій X^1 - ординарний зв'язок, а X^2 - ординарний зв'язок чи група CH_2 , бажані згідно з винаходом сполуки включають ті, в яких n дорівнює 2

Коли B є структурним фрагментом формули IVa, і бажані згідно з винаходом сполуки включають ті, в яких R^5 - H

Бажані сполуки формули I включають такі, в яких

R^1 - H, метил, 2,3-дигідроксипропіл, або (2,2-диметил-1,3-діоксалан-4-іл)метил, n дорівнює 0,

R^2 - H, за вибором заміщений C_{1-4} алкіл або за вибором заміщений феніл, q дорівнює 0, 1 чи 2,

R^3 - C_{1-4} алкіл, нафтил, індопіл, за вибором заміщений циклогексил, або за вибором заміщений феніл,

Y - CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $CH_2CH(CH_3)CH_2$, $CH_2C(=O)CH_2$ або $CH_2C(-CH_2)CH_2$, R^4 - H

Коли R^2 - C_{1-4} алкіл, бажані замісники по вибору включають гідроксигрупу. Бажано, щоб гідроксигрупу було приєднано до α -атома карбона по відношенню до атома карбона, поєднаного з групою OR¹

Більш бажані сполуки згідно з винаходом включають ті, в яких

R^1 - H, метил,

R^2 - H, метил, гідроксиметил чи етил,

q дорівнює 0,

R^3 - за вибором заміщений циклогексил або за вибором заміщений феніл,

Y - CH_2 , $(CH_2)_2$ або $CH_2C(=CH_2)CH_2$

Коли обидва R^1 та R^2 - H, R^3 - незаміщений циклогексил або незаміщений феніл, а q дорівнює 0 чи 1, бажані сполуки згідно з винаходом включають ті, в яких Y - CH_2 або $CH_2C(-CH_2)CH_2$

Коли R^1 - H, R^3 - незаміщений циклогексил або незаміщений феніл, а q дорівнює 0 чи 1, бажані сполуки згідно з винаходом включають ті, в яких R^2 - метил, гідроксиметил чи етил

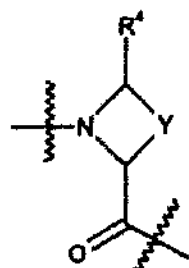
Коли R^3 - циклогексил або феніл, бажані замісники за вибором включають гідрокси-, флуор, хлор, метил, метокси-, аміно-, нітро-, трифторметил-, метилendioкси-, етокси та пропoxисигрупи. За-місники, що заслуговують особливої уваги, включають гідрокси-, моно- та дифлуор, хлор, метил, метокси- та метилendioксигрупи

Особливо бажані сполуки згідно з винаходом включають ті, в яких

Y - CH_2 ,

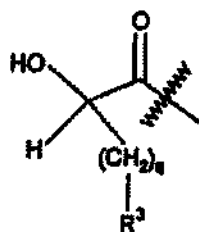
B - структурний фрагмент формули IVa

Бажаними сполуками згідно з винаходом є такі, в яких атом карбона α -амінокислоти у фрагменті



має S-конфігурацію. Хвиляві лінії на атомах нітрогена та карбона на вищенаведеному фрагменті позначають місце приєднання фрагмента.

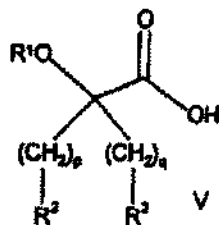
Коли обидва R^1 та R^2 - H, а р дорівнює 0, бажані сполуки згідно з винаходом включають ті, в яких α -атом карбона у фрагменті



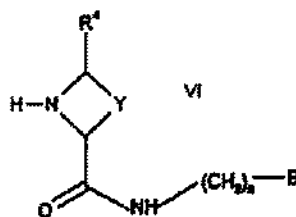
має R-конфігурацію. Хвиляві лінії на атомі карбона на вищенаведеному фрагменті позначають місце приєднання фрагмента. Бажаними сполуками згідно з винаходом є

Ch-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ch-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-Me)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-OMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3,5-diOMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-OMe,4-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph₂-(R)C(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-OMe,4-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pac,
 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R,S)Pic(цис-4-Me)-Pab,
 Ph(3,4-(O-CH₂-O))-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-OMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph(3,5-diOMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(R,S)C(Me)(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(3,5-diMe)-(R,S)C(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-NH₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph(3-NH₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph(3-NO₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph(3,4-(O-CH₂-O))-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph(3,5-дифлюор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(O-CH(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R)C(Me)(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(S)C(Me)(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph(3,4-дифлюор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab,
 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R,S)Pic(4-метилпен)-Pab,
 Ph(3-Cl)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R,S)C(O-CH(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Aze-Pab,
 Ph-(R,S)C(O-CH(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Pro-Pab,

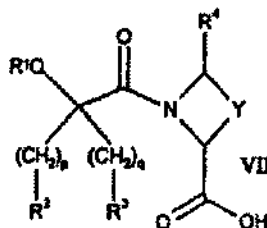
Ph-(R,S)C(CH₂OH)(OH)-C(O)-Aze-Pab, та
 Ph-(R,S)C(CH₂OH)(OH)-C(O)-Pro-Pab
 Згідно з винаходом також запропоновано спосіб виготовлення сполук формули I, який включає (а) взаємодію сполуки формули V



в якій р, q, R^1 , R^2 та R^3 позначено вище, зі сполукою формули VI,



в якій R^4 , Y, n та B позначено вище, або (б) взаємодію сполуки формули VII



в якій р, q, R^1 , R^2 , R^4 , R^3 та Y позначено вище, зі сполукою формули VIII,

H₂N-(CH₂)_n-B VIII

в якій n та B позначено вище, у присутності, наприклад, сполучаючої системи(наприклад, оксалілхлорид у DMF, EDC, DCC або TBTU), придатної основи(наприклад, піридина, DMAP чи DIPEA) та придатного органічного розчинника(наприклад, дихлорметану, ацетонітрилу чи DMF)

Сполуки формули V є у вільному продажу, добре відомі з літератури, або їх можна виготовити відомими способами

Наприклад, сполуки формули V, в яких обидва R^1 та R^2 - H, р та q дорівнюють 0, R^3 - нафтил або феніл, що заміщено за вибором одним чи більше C₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкоксилем, галогеном гідрокси-, ціано-, нітро-, метилендіокс-, трифторметильною групами, N(H) R^{27} або C(O)OR²⁸, можна приготувати реакцією альдегіда формули IX

R^{3a} CHO IX

де R^{3a} - нафтил або феніл, що заміщено за вибором одним чи більше C₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкоксилем, галогеном гідрокси-, ціано-, нітро-, метилендіокс-, трифторметильною групами, N(H) R^{27} або C(O)OR²⁸, а R^{27} та R^{28} позначено ви-

ще, з

(i) сполукою формули X

$R''CN$

X

де R'' - H або $(CH_3)_3Si$, при підвищеній температурі (наприклад, вищою за кімнатну, але нижчою за $100^\circ C$) у присутності придатного органічного розчинника (наприклад, хлороформа) та при необхідності - придатної каталітичної системи (наприклад, хлорида бензіламонія) з наступним гідролізом у присутності придатної основи (наприклад, NaOH),

(ii) хлороформом при, наприклад, підвищеній температурі (наприклад, вищою за кімнатну, але нижчою за $100^\circ C$) у присутності придатного органічного розчинника (наприклад, хлороформа) та при необхідності - придатної каталітичної системи (наприклад, хлорида бензіламонія) з наступним гідролізом у присутності придатної основи (наприклад, NaOH),

(iii) сполукою формули XI,



де M - Mg чи U, з наступним окиснювальним розщеплюванням (наприклад, озонолізом або з осмієм чи рутенієм як каталізаторами) в умовах, добре відомих спеціалістам, або

(iv) трис(метилтіо)метаном в умовах, добре відомих спеціалістам, з наступним гідролізом у присутності придатної основи

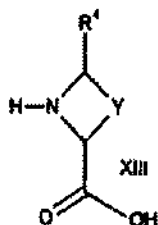
Сполуки формули V, в яких обидва R^1 - H, R^2 - CH_2OH , p та q дорівнюють 0, а R^3 - нафтил або феніл, що замінено за вибором одним чи більше C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксилем, галогеном, гідрокси-, ціано-, нітро-, метилendioкси-, трифторметильною групами, $N(H)R^{27}$ або $C(O)OR^{28}$, можна приготувати реакцією сполуки формули XII,



XI

де R^{3a} - визначено вище, з гіпохлоритом натрія при, наприклад, кімнатній температурі у присутності придатного розчинника, наприклад води

Сполуки формул VI та VII є у вільному продажу, добре відомі з літератури, або їх можна виготовити відомими способами. Наприклад, сполуки формули VI можна виготовити стандартним пептидним сполученням сполуки формули XIII,



XIII

В якій R^4 та Y визначено вище, з вищенаведеною сполукою формули VIII, у таких умовах, які позначені для синтезу сполуки формули I. Аналогічно, сполуку формули VII можна виготовити стандартним пептидним сполученням сполуки формули XIII, описаної вище зі сполукою формули V, визначеної вище, у таких, наприклад, умовах, що описані вище для синтезу сполуки формули I

Сполуки формул VIII, IX, X, XI, XII та XIII є у вільному продажу, добре відомі з літератури, або їх можна виготовити відомими способами. Наприклад, сполуки формули VIII можна виготовити стандартним пептидним сполученням сполуки формули XIII,

дуже відомі з літератури, або їх можна виготовити відомими способами. Замісники у фенільній групі сполук формул V, VII, IX та XII можна ввести способами, добре відомими спеціалістам

Сполуки згідно з винаходом можуть бути виділені з реакційної суміші у звичайні способи

Спеціалістам повинно бути ясно, що вище описаний спосіб може потребувати захисту протектуючими групами

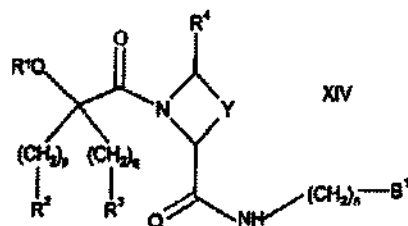
Функціональні групи, які бажано захищати, включають гідроксильну, аміно-, амідино-, гуанідино- та карбоксильні. Придатні для захисту гідроксила групи включають триалкілсиліл та діарилалкілсиліл (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл) та тетрагідропіраніл. Придатним для захисту гідроксильних груп, що приєднані до сусідніх атомів карбона, є O'-ізопропіліден. Придатними для захисту аміно-, амідино- та гуанідино-груп є трет-бутилоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Нітроген амідино- та гуанідино-груп може бути моно- чи дипротектованим. Придатні для захисту карбоксильної групи включають C_{1-4} алкільні чи бензильні естери

Протектування та депротектування можуть бути здійснені до чи після сполучення. Зокрема, сполуки згідно з винаходом можна виготовити у спосіб, що включає сполучення N-ацилованої амінокислоти або N-протектованої амінокислоти. При використанні протектованої амінокислоти ацильну групу можна додавати після сполучення та депротектування атома нітрогена тоді можна здійснити стандартними способами після цього

Протекторні групи можна видаляти способами, добре відомими спеціалістам, а також описаними нижче

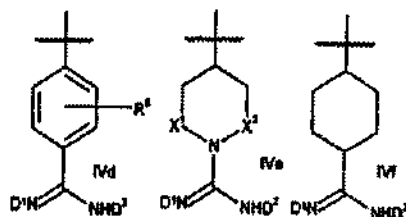
Деякі протектовані інтермедіати формули I, в яких атоми нітрогена амідина та гуанідина у групі B протектовані, і які можуть бути одержаними до фінального депротектування при приготуванні сполук згідно з винаходом, є новими сполуками

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано сполуку формули XIV,



XIV

в якій B¹ - структурний фрагмент формул IVd, IVe або IVf



D¹ та D² незалежно - H або бензилкарбоніл, а p, q, R¹, R², R³, R⁴, Y, n, R⁵, X¹ та X², за умови, що разом D¹ та D² не можуть бути H

Хвилясті лінії на атомах карбона фрагментів формул IVd, IVe або IVf позначають положення зв'язку фрагмента

Використання протекторних груп повністю описано у ["Protective Groups in Organic Chemistry", видання J W F McOmie, plenum Press (1973), а також "Protective Groups in Organic Synthesis" другого видання, T W Green & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991)]

Спеціалістами повинно бути оцінено, що хоч такі протектовані похідні сполук формули I можуть не виявляти фармакологічної активності самі по собі, при оральному чи парентеральному вживанні, внаслідок метаболізму в організмі з них утворюються сполуки згідно з винаходом, які є фармакологічно активними. Тому такі похідні можна описувати як "проліки". Усі проліки сполук формули I включено у рамки винаходу. Протектовані похідні сполук формули I, що особливо корисні як проліки, включають сполуку формули XIV

Сполуки згідно з винаходом корисні, оскільки виявляють фармакологічну активність. Тому їх визначають як фармацевтичні

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано використовувати сполуки згідно з винаходом як фармацевтичні

Зокрема, сполуки згідно з винаходом можуть бути інгібіторами тромбіна, як продемонстровано, наприклад, у нижчеописаних тестах

Тому можна чекати, що сполуки згідно з винаходом будуть корисними при станах, що вимагають інгібування тромбіна

Сполуки згідно з винаходом були так визначені при лікуванні або профілактиці тромбоза та гіперздатності до кров'яної та тканинної коагуляції у тварин, включаючи людину

Сполуки згідно з винаходом були далі індиковані при лікуванні станів, при яких небажаний надлишок тромбіна без ознак гіперздатності до коагуляції, наприклад, таких нейродегенеративних захворювань, як хвороба Альцгеймера

Зокрема, хворобливі стани, що можуть бути згадані, включають лікування та/або профілактику венозного тромбоза та емболії легень, артеріального тромбозу (наприклад, нестабільна стенокардія при інфаркті міокарда, приступи, викликані тромбозом, та периферійний артеріальний тромбоз) та системну емболію, звичайно передсердя при артеріальному фібриляції або лівого шлуночка після трансмурального інфаркта міокарда

Більш того, можна чекати, що сполуки згідно з винаходом матимуть застосування у профілактиці перезакрутки (тобто тромбоза) після тромболітичного, черезшкірного транспорожнинного ангиопластики, операцій коронарного шунтування, мікрохірургії та судинної хірургії взагалі

Інші індикації включають лікування та профілактику розсіяної внутрішньосудинної коагуляції, обумовленої бактеріями, попітравмами, інтоксикацією або будь-якою іншою причиною, антикоагулянтну обробку, коли кров контактує з такими чужинними поверхнями у тілі, як судинні шунти, катетери

та стенти, механічні та біологічні протези клапанів або будь-яких таких інших медичних пристроїв зовні тіла, як штучне серце-легені, що застосовують при серцево-судинній хірургії, та гемодіалізатор

На додаток до такої дії на процеси коагуляції відомо, що тромбін активує велике число клітин (таких, як нейтрофіли, фібробласти, ендотеліальні клітини та клітини гладких м'язів). Тому сполуки згідно з винаходом можуть також бути корисними при лікуванні чи профілактиці ідіопатії та синдрому юнацького респіраторного дистресу, легеневого фіброзу, обумовленого лікуванням радіацією чи хіміотерапією, септичного шоку, сепсису, запалень, які включають без обмеження водянку, такий гострий чи хронічний атеросклероз, як коронарно-артеріальні розлади, церебрально-артеріальні розлади, порушення кровообігу, а також рестеноз після черезшкірної транспорожнинної ангиопластики

Сполуки згідно з винаходом, що інгібують трипсин та/або тромбін, можуть також бути корисними при лікуванні панкреатиту

Далі згідно з винаходом запропоновано спосіб лікування станів, що потребують інгібування тромбіна, який включає вживання терапевтично активної кількості зазначеної сполуки формули I або її фармацевтично придатної солі особою, що страждає від такого стану, чи сприйнятлива до нього

Сполуки згідно з винаходом у нормі можна застосовувати орально, черезшкірно, через ротову порожнину, ректально, дермально, через трахею, бронхи, будь-яким іншим парентеральним шляхом або інгаляціями у формі фармацевтичних препаратів, що включають активний інгредієнт у вигляді вільної основи або фармацевтично придатної солі приєднання нетоксичної органічної чи неорганічної кислоти у формі фармацевтично придатної дози

Сполуки згідно з винаходом можна також комбінувати з будь-яким таким антитромботичним агентом з іншим механізмом дії, як антитромботичні агенти, ацетилсаліцилова кислота, тиклопідин, клопидогрель, тромбоксановий рецептор та/або інгібітори синтетики, антагоністи фібриногенного рецептора, простагліцинові міметики та інгібітори фосфодіестерази

Сполуки згідно з винаходом можна крім того комбінувати з таким тромболітиком, як активатор тканинного плазмогена (природний чи синтетичний), стрептокіназа, урокіназа, проурокиназа, неізолюований стрептокіназний плазмогенний активаторний комплекс (НСПАК), плазміногенний активатор слизових залоз тварин тощо для лікування тромботичних розладів, особливо, інфаркту міокарда

Далі згідно з винаходом, таким чином, запропоновано фармацевтичні рецептури, що включають зазначену сполуку формули I або її фармацевтично придатну сіль у суміші з фармацевтично придатним допоміжним засобом, розріджувачем чи носієм

Придатною добовою дозою сполуки згідно з винаходом при терапевтичному лікуванні людини є приблизно 0,001 - 100 мг/кг маси тіла при пероральному вживанні та 0,001 - 50 мг/кг при парентеральному застосуванні

Сполуки згідно з винаходом мають перевагу, що полягає у можливості їх більшої ефективності, меншій токсичності, більшій подовженості дії, ширших межах активності, більшим потенційним можливостям, меншій побічній дії, більшій легкості засвоєння, або можуть мати інші корисні фармакологічні властивості у порівнянні з раніше відомими сполуками

Біологічні випробування

А Визначення часу скипання тромбіну(ЧТ) 100μл буферованого розчину з pH 7,4 тромбіну людини(Т 6769 Sigma Chem Co) та 100μл розчину інгібітора інкубували протягом 1 хвилини. Потім додали 100μл поєднаної з нормальним цитратом плазми людини і визначали час скипання на автоматичному пристрої(KC 10, Amelung)

Будували залежність часу скипання у секундах від концентрації інгібітора і інтерполяцією визначали IK_{50} ЧТ

IK_{50} ЧТ - концентрація інгібітора, що подвоює час скипання тромбіна для плазми людини

Б Визначення часу упередження активованого тромбопластину(ЧУАТ) ЧУАТ визначали у поєднаній з нормальним цитратом плазми з реагентом PTT на Automated 5 виробництва Stago 10μл розчину інгібітора було додано до 90μл плазми, а далі реагент і розчин хлориду кальцію, ЧУАТ у суміші визначали на аналізаторі коагуляції KC 10(Amelung) згідно з інструкцією виробника реагента. Будували залежність часу скипання у секундах від концентрації інгібітора у плазмі і інтерполяцією визначали IK_{50} ЧУАТ

IK_{50} ЧУАТ - концентрація інгібітора у плазмі людини, що подвоює час упередження активованого тромбопластину

В Визначення часу тромбіну in vivo Інгібування тромбіну при оральному чи парентеральному вживанні сполук згідно з винаходом у притомних паціюках, що за добу чи дві до експерименту були опоряджені катетером для отримання зразків крові з сонної артерії. У день експерименту зразки крові у фіксований час після вживання сполуки відбирали у пластикові туби, що містили 1 частину 0,13M розчину цитрату натрію та частин крові. Туби центрифугували для отримання плазми, бідної тромбоцитами. Плазму використовували для визначення часу тромбіну, як описано нижче

100μл поєднаної з цитратом плазми паціюків розбавляли 100μл 0,9% сольового розчину, початок коагуляції плазми викликали додаванням 100μл буферованого розчину з pH 7,4 тромбіну людини(Т 6769 Sigma Chem Co) Час скипання визначали на автоматичному пристрої(KC 10, Amelung)

При вживанні сполуки формули XIV концентрацію інгібітора тромбіну придатної активності формули I у плазмі паціюків оцінювали використовуючи калібровочну криву, що відноситься до залежності часу тромбіну у поєднаній з цитратом плазми паціюків від відомої концентрації відповідного "активного" інгібітора тромбіна у сольовому розчині

Г Визначення часу тромбіну у сечі in vivo Притомних паціюків розміщували на 24 години у клітинах для вивчення метаболізму з наступним

оральним вживанням сполуки згідно з винаходом Час тромбіну визначали у зібраній сечі як описано далі

100μл поєднаної з цитратом плазми паціюків інкубували з концентрованою сечею паціюків або у сольовому розчині, початок коагуляції плазми викликали додаванням 100μл буферованого розчину з pH 7,4 тромбіну людини(Т6769 Sigma Chem Co) Час скипання визначали на автоматичному пристрої(KC 10, Amelung)

При вживанні сполуки формули XIV концентрацію інгібітора тромбіну придатної активності формули у сечі паціюків оцінювали використовуючи калібровочну криву, що відноситься до залежності часу тромбіну у поєднаній з цитратом плазми паціюків від відомої концентрації відповідного "активного" інгібітора тромбіна у концентрованій сечі паціюків(або у сольовому розчині) За загальною виробкою сечі паціюків протягом 24 годин і визначений концентрації вищезгаданого активного інгібітора у сечі розраховували кількість екскретованого активного інгібітора

Винахід ілюстровано наступними прикладами

Загальний експериментальний спосіб Мас-спектри знімали на тричі квадрупольному мас-спектрометрі Finnigan MAT TSQ 700, опорядженому електроємнісною поверхнею(FAB-MS) та мас-спектрометрі VG Platform II, опорядженому електроємнісною поверхнею(LC-MS) 1H ЯМР та ^{13}C ЯМР-виміри було виконано на спектрометрах BRUKER ACP 300 та Varian UNITY plus 400 та 500, які працюють на 1H частотах 300,13, 399,6 та 499,82МГц, відповідно, та ^{13}C частотах 75,46, 100,58 та 125,69МГц, відповідно

Приклад 1 Ch-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl

(i) Boc-Aze-OH 13,5г(70ммоль) EDC додали при кімнатній температурі до суміші 5,777г(57ммоль) L-азетидин-2-карбонової кислоти(H-Aze-OH) та 6,04г(57ммоль) карбоната натрію у 50мл води та 100мл THF Через 60 годин THF було видалено у вакуумі і суміш розбавили водою та підкислено 2M розчином підросульфату калія Екстрагуванням метиленхлоридом з наступною сушкою(сульфатом магнія) та випарюванням розчинника отримано залишок, який кристалізували з суміші метиленхлоридтексан, одержуючи 10,87г(95%) безбарвних кристалів

1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 4,85-4,7(c,1), 4,0-3,75(m,2), 2,65-2,35(m,2), 1,4(c,9)

(ii) Boc-Aze-Pab(Z) 13,5г(70ммоль) EDC додали при кімнатній температурі до суміші 19,87г(54ммоль) Boc-Aze-OH з вище наведеної операції(i), 18,31г(57ммоль) H-Pab(Z) x HCl, виготовленого у спосіб, описаний у міжнародній публікації WO 94/29336, та 9,9г(81ммоль) DMAP у 270мл ацетонітрила Через 16 годин розчинник було видалено у вакуумі і замінено етилацетатом Суміш промили водою та водним розчином лимонної кислоти Органічний шар сушили(сульфатом магнія) та видаляли у вакуумі розчинник з отриманням залишку, з якого після кристалізації з суміші метиленхлорид, толуол, дізпропіловий етер, петролейний етер одержано 17,83г Boc-Aze-Pab(Z)

1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 7,85-7,75(d,1), 7,45-

7(м, 7), 5,2(с, 2), 4,7(т, 1), 4,6-4,4(м, 2), 3,95-3,8("к", 1), 3,8-3,3(к, 1), 2,5-2,3(м, 2), 1,4(с, 9)

(iii) H-Aze-Pab(Z) 2,44г(5,2ммоль) Вос-Aze-Pab(Z) з вищенаведеної операції(ii), розчинили у суміші 10мл трифлуороцтової кислоти та 10мл метиленхлорида. Через 30 хвилин розчинник та трифлуороцтову кислоту було видалено у вакуумі, а залишок розчинено у метиленхлориді. Органічну фазу промивали 10% розчином карбоната натрія та сушили(карбонатом калію). Видаленням у вакуумі розчиннику отримали залишок, з якого після кристалізації з метиленхлориду одержано 1,095г(57%) H-Aze-Pab(Z) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР(300МГц, CDCl₃) δ 7,85-7,75(д, 2), 7,45-7,25(м, 7), 5,2(с, 2), 4,5(с, 2), 4,3(д, 1), 3,65(к, 1), 3,4-3,3(м, 1), 2,7-2,5(м, 1), 2,4-2,2(м, 1)

(iv) Ch-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab виготовлено згідно зі способом, описаним Kelly & LaCour(Synth Comm 22 859 (1992)). До розчину 0,30г(1,9ммоль) (R,S)-гексагідроміндаліної кислоти, каталітичної кількості DMAP та 0,31г(3,9ммоль) піридину у метиленхлориді було по краплям додано 0,42г(3,9ммоль) TMSCl. Суміш перемішували 4 години при кімнатній температурі, потім охолодили до 0°C і додали каталітичну кількість DMF(3 краплі з 2мл піпетки) і 0,25г(2,0ммоль) оксалілхлориду. Суміш перемішували 1 годину при до 0°C, додали суміш 0,67г(1,8ммоль) H-Aze-Pab(Z) з вищенаведеної операції (iii) та 0,50г(6,3ммоль) піридину, дали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. До суміші додали 6мл 10% розчину лимонної кислоти у метанолі і через 30 хвилин вилили її у ділітельную воронку, розбавили 30мл етилацетату та екстрагували водну фазу етилацетатом. Сполучені органічні шари промивали насиченим розчином гідрокарбонату, далі розсолом і сушили сульфатом натрія. Після випарювання та флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші метиленхлорид-метанол(від 99 : 1 до 92 : 8) в якості елюента було отримано 60мг(6%) потрібної сполуки.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,0-1,9(м, 11H), 2,4-2,7(м, 2H), 3,80(д, 1H), 4,05-4,25(м, 1H), 4,3-4,5(м, 2H), 4,85-5,0(м, 1H), 5,18(с, 2H), 7,1-7,5(м, 7H), 7,65-7,8(м, 2H), 7,86(бт, 1H, меншої частини діастереомеру та/або ротамеру), 8,33(бт, 1H, більшої частини діастереомеру та/або ротамеру)

¹³C ЯМР (750МГц, CDCl₃) амідіновий та карбонільний карбони δ 174,8, 170,6, 168,0 та 164,5

(v) Ch-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab х HCl 60мг(0,12ммоль) Ch-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab з вищенаведеної операції(iv), розчинили у 5мл етанолу та додали 5%Pd/C та 0,1мл концентрованої HCl. Суміш підрували при атмосферному тиску 2 години. Після фільтрування та випарювання продукт було очищено RPLC з використанням(0,005M NH₄OAc, 0,005M HOAc) CH₃CN 4 : 1 в якості елюента. Після сушіння сублімацією було додано водну HCl і розчин висушували сублімацією. Вихід потрібного продукту 15мг(31%)

¹H ЯМР (300МГц, D₂O) δ 0,7-2,0(м, 11H), 2,25-2,4(м, 1H), 2,65-2,9(м, 1H), 3,79(д, 1H, меншої частини), 4,03(д, 1H, більшої частини), 4,05-4,15(м, 2H, меншої частини), 4,35-4,45(м, (бт), 2H, більшої частини), 4,5-4,6(м, 2H), 5,20(м, 1H, меншої частини,

сигнал більшої частини перекриває сигнал HOD), 7,5-7,65(м, 2H), 7,75-7,85(м, 2H)

¹³C ЯМР (750МГц, CDCl₃) амідіновий та карбонільний карбони(діастереомерів та/або ротамерів) δ 176,3, 175,4, 6, 173,7, 173,3, 167,2 та 167,0

Приклад 2 Ch-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab х HCl

(i) Ch-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Підтитильну сполуку було виготовлено способом згідно з прикладом 1(iv), з 0,60г(3,8ммоль) (R)-гексагідроміндаліної кислоти з виходом 0,15г(10%)

(ii) Ch-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab х HCl Титульну сполуку було виготовлено способом згідно з прикладом 1(v), з 0,12г(0,24ммоль) Ch-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з операції(i) з виходом 52мг(54%)

¹H ЯМР (300МГц, D₂O) δ 0,7-2,0(м, 11H), 2,25-2,4(м, 1H), 2,6-2,9(м, 1H), 3,79(д, 1H, меншої частини), 4,02(д, 1H, більшої частини), 4,05-4,15(м, 2H, меншої частини), 4,35-4,45(м, (бт), 2H, більшої частини), 4,5-4,6(м, 2H), 5,19(м, 1H, меншої частини, сигнал більшої частини перекриває сигнал HOD), 7,5-7,65(м, 2H), 7,75-7,85(м, 2H)

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) амідіновий та карбонільний карбони(діастереомерів та/або ротамерів) δ 171,9, 170,2, 169,8 та 163,8

Приклад 3 Et₂CH(OH)-C(O)-Aze-Pab х HCl

(i) H-Aze-Pab(Z) х 2HCl Підтитильну сполуку було виготовлено реакцією Вос-Aze-Pab(Z) способом згідно з прикладом 1(ii), з EtOAc, насиченим HCl. Реакційну суміш випарювали через півгодини з отриманням H-Aze-Pab(Z) х 2HCl з кількісним виходом

(ii) Et₂CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Суміш 0,13г(0,80ммоль) діетилгліколевої кислоти, 0,39г(0,88ммоль) H-Aze-Pab(Z) х 2HCl, 0,28г(0,88ммоль) TBUTU у 15мл DMF охолодили на льодяній бані та додали до реакційної суміші 0,41г(3,2ммоль) DIPEA, після чого перемішували протягом ночі. Отриману суміш виливали у 500мл води та тричі екстрагували етилацетатом. Сполучену органічну фазу промивали водним гідрокарбонатом натрію та водою та випарювали. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі з метиленхлоридом THP в якості елюента. Вихід 30мг(8%)

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,04(бт, 1H), 7,77(д, 2H), 7,40(д, 2H), 7,35-7,2(м, 5H), 5,17(с, 2H), 4,90(м, 1H), 4,46(дд, 1H), 4,39(дд, 1H), 4,3-4,2(м, 2H), 2,66(м, 1H), 2,44(м, 1H), 1,8-1,5(м, 4H), 0,9-0,75(м, 6H)

(iii) Et₂CH(OH)-C(O)-Aze-Pab х HCl Титульну сполуку було виготовлено способом згідно з прикладом 1(v), з 30мг(0,063ммоль) Et₂CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з операції(ii) з виходом 19мг(79%)

¹H ЯМР (300МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю ротамерів) δ 7,80(д, 2H), 7,65-7,5(м, 2H), 5,43(м, 1H, меншої частини ротамеру), 4,90(м, 1H, більшої частини ротамеру), 4,6-4,5(м, 3H), 4,11(м, 1H, ротамеру), 3,70(м, 1H, ротамеру), 2,8-2,55(м, 1H), 2,35-2,15(м, 1H), 1,9-1,6(м, 4H), 1,0-0,75(м, 6H)

¹³C ЯМР (75МГц, D₂O) амідіновий та карбонільний карбони(ротамерів) δ 178,3, 177,4, 175,0, 173,5, 167,2

Приклад 4 Ph₂CH(OH)-C(O)-Aze-Pab х HCl

(i) Et₂CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Підтитильну

сполуку було виготовлено способом згідно з прикладом 3(ii), з 0,18г(0,80ммоль) бензилової кислоти Вихід 0,16г (35%)

¹H ЯМР (300МГц, D₂O) δ 7,93 (bt, 1H), 7,71(д, 2H), 7,54-7,15(м, 17H), 5,14(с, 2H), 4,89(м, 1H), 4,57(м, 1H), 4,48(дд, 1H), 4,35(дд, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,44(м, 1H), 2,44(м, 1H), 2,23(м, 1H)

(ii) Ph₂CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl Титульну сполуку було виготовлено згідно з прикладом 1(v), з 0,16г(0,28ммоль) Ph₂CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції(i) з виходом 90мг(68%)

¹H ЯМР (400МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю ротамерів) δ 7,65-7,55(м, 2H), 7,4-7,1(м, 12H), 5,13(м, 1H, меншої частини ротамеру), 4,77(м, 1H, більшої частини ротамеру), 4,43(д, 1H), 4,40(д, 1H), 4,12(м, 1H, більшої частини ротамеру), 4,05-3,9(м, 1H, плюс 1H меншої частини ротамеру), 2,55(м, 1H, меншої частини ротамеру), 2,39(м, 1H, більшої частини ротамеру), 2,08(м, 1H)

¹³C ЯМР (75МГц, D₂O) амідиний та карбонільний карбони(ротамерів) δ 175,7, 174,9, 174,6, 173,4, 167,1

Приклад 5 n-C₆H₁₃(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl

(i) n-C₆H₁₃(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Підтитульну сполуку було виготовлено способом згідно з прикладом 3(ii), з 0,13г(0,80ммоль) (R,S)-2-гідроксіоктанової кислоти Вихід 0,25г(61%)

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,24 (шт, 1H, одного діастереомера), 7,89 (шт, 1H, одного діастереомера), 7,8-7,75 (м, 2H), 7,4-7,45 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 5H), 5,18 (с, 2H), 4,95-4,85 (м, 1H), 4,55-4,35 (м, 2H), 4,2-4,0 (м, 3H), 2,8-2,65 (м, 1H), 2,6-2,4 (м, 1H), 2,0-1,2 (м, 10H), 0,9-0,8 (м, 3H)

(ii) n-C₆H₁₃(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl Цільову сполуку було виготовлено способом згідно з прикладом 1(v), з 0,14г(0,28ммоль) n-C₆H₁₃(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 88мг (78%)

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 7,7-7,6 (м, 2H), 7,45-7,3 (м, 2H), 5,03 (м, 1H, одного діастереомеру), 4,74 (м, 1H, одного діастереомеру з перекриванням з сигналом води), 4,45-4,35 (м, 2H), 4,3-4,1 (м, 2H), 4,0-3,8 (м, 1H), 2,65-2,45 (м, 1H), 2,3-2,1 (м, 1H), 1,6-0,9(м, 10H), 0,75-0,65 (м, 3H)

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) амідиний та карбонільний карбони (діастереомерів та ротамерів) δ 176,8, 176,4, 176,0, 173,5, 173,3, 173,2, 167,2

Приклад 6 Ph(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab

(i) Ph(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,12г(0,8ммоль) (R)-міндальної кислоти Сирий продукт(0,315г) очищали флеш-хроматографією на силікагелі з етилацетатом THF (4 6) в якості елюента Вихід 0,128г (32%) у вигляді білого порошка чистоти 91,2% (HPLC)

¹H ЯМР (499,803МГц, CDCl₃) δ 8,14 (т, 1H), 7,72 (д, H), 7,42 (д, 2H), 7,33 (т, 4H), 7,28 (м, 3H), 7,22 (д, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,92 (с, 1H), 4,79 (дд, 1H), 4,54 (широкий с, 1H), 4,39 (д, 2H), 4,00 (к, 1H), 3,53 (к, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 2,19 (широкий с, 1H)

¹³C ЯМР (125,688МГц, COCl₂) амідиний та карбонільний карбони δ 173,1, 170,3, 168,1, 164,5

(ii) Ph(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab 107мг(0,214ммоль) Ph(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z)

з попередньої операції (i) розчинили у суміші THF вода (2 1), додали 37 Pd/C (4мол%) і підрували 8 годин Розчин фільтрували та випарювали досуха Отриманий білий порошок додавали у 20мл води, підкисленої 0,42мл 1,0 М HCl (2 еквіваленти) Отриманий розчин промивали 5мл етилацетату та 10мл діетилового етера та двічі сушили сублімацією Вихід 72мг (84%) у вигляді білого порошка чистоти 91% (HPLC)

¹H ЯМР (399,968МГц, D₂O) δ 7,57 (т, 2H), 7,36 (д, 1H), 7,32 (с, 3), 7,27 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 5,17 (с, 1H, більшої частини), 5,09 (с, 1H, меншої частини), 5,00 (дд, 1, меншої частини), 4,38 (с, 2, більшої частини), 4,20 (дд, 2H, більшої частини), 3,98 (дд, 2H, меншої частини), 3,97 (м, 1H, більшої частини), 3,75 (дд, 1H), 2,68 (с, 1H, меншої частини), 2,65 (м, 1H, меншої частини), 2,35 (м, 1H, більшої частини), 2,12(м, 1H, більшої частини), 2,03(м, 1H, меншої частини)

¹³C ЯМР (111,581МГц, D₂O) амідиний та карбонільний карбони 5 174,5, 173,2, 172,5, 172,4

Приклад 7 Ph(4-CF₃)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl

(i) Ph(4-CF₃)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,19г (0,88ммоль) (R,S)-4-трифлуорметилміндальної кислоти з очисткою флеш-хроматографією на силікагелі з метиленхлоридом THF (6 4) як елюентом Вихід у вигляді білого порошка 0,13г (26%)

¹H ЯМР (300МГц, D₂O) δ 9,6-9,2 (ш, 1H), 8,24 (шт, 1H, діастереомера), 7, 9 (шт, 1H, діастереомера), 7,7-7,1 (м, 13H), 5,16 (с, 2H), Н), 5,07 (с, 1H, діастереомера), 4,98 (с, 1H, діастереомера), 4,80 (м, 1H), 4,5-4,2 (м, 2H), 4,1-3,5 (м, 2H), 2,5-2,2 (м, 2H)

¹³C ЯМР (75МГц, COCl₂) амідиний та карбонільний карбони (діастереомерів) δ 173,3, 172,4, 170,3, 168,3, 164,4

(ii) Ph(4-CF₃)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(v), з 133мг (0,23ммоль) Ph(4-CF₃)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 77мг (70%) у вигляді білого кристалічного порошка

¹H ЯМР (300МГц, D₂O) δ 8,84 (м, 1H, діастереомеру/ротамеру), 8,73 (м, 1H, діастереомеру/ротамеру), 8,52 (м, 1H, діастереомеру/ротамеру), 7,8-7,4 (м, 8H), 5,46, 5,44, 5,30, 5,20 (синглети, 1H, діастереомерів/ротамерів), 4,96 (м, 1H, діастереомеру/ротамеру з перекриванням з сигналом HOD), 4,8-4,0 (м, 4H), 2,65-2,45 (м, 1H), 2,9-2,5 (м, 1H), 2,4-2,1 (м, 1H)

¹³C ЯМР (75МГц, D₂O) амідиний та карбонільний карбони (діастереомерів та ротамерів) δ 173,6, 173,3, 173,1, 173,0, 172,9, 167,0

Приклад 8 Ph(4-OMe)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl

(i) Ph(4-OMe)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,18г (1,0ммоль) (R,S)-4-метоксиміндальної кислоти з очисткою флеш-хроматографією на силікагелі з етилацетатом метанолом (95 5) як елюентом Вихід у вигляді білого порошка 27мг (17%)

Співвідношення діастереомерів 85 15, сигнали

від діастереомеру, якого більше

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,19 (м, 1H), 7,80 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,4-7,2 (м, 7H), 7,13 (д, 2H, меншої частини ротамеру), 6,90 (д, 2H, більшої частини ротамеру), 6,82 (д, 2H, меншої частини ротамеру), 5,21 (с, 2H), 4,9-4,85 (м, 2H, з цього синглет при 4,89 (1H)), 4,6-4,4 (м, 2H), 4,02 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,55 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,32 (м, 1H)

¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) амідіновий та карбонільний карбони δ 173,6, 170,3, 167,8, 164,6

ii) Ph(4-Ome)(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(v), з 27мг (0,05ммоль) Ph(4-OMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 15мг (68%) у вигляді білого порошка

Співвідношення діастереомерів 85/15, сигнали від діастереомеру, якого більше

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 7,7-7,6 (м, 2H), 7,5-7,3 (м, 4H), 7,18 (д, 2H, ротамеру), 6,97 (д, 2H, ротамеру), 6,9-6,85 (м, 2H, ротамеру), 5,19 (с, 1H, ротамеру), 5,14 (с, 1H, ротамеру), 5,01 (м, 1H, ротамеру), 4,76 (м, 1H, ротамеру), 4,48 (с, 1H, ротамеру), 4,3-3,7 (м, 7H, з цього 2 синглету при 3,78, 3,77 (3H)), 2,73 (м, 1H, ротамеру), 2,46 (м, 1H, ротамеру), 2,3-2,0 (м, 1H)

¹³C ЯМР (75МГц, D₂O) амідіновий та карбонільний карбони (ротамерів) δ 175,5, 174,1, 173,3, 173,1, 167,1, 167,0

Приклад 9 Ph(4-OH)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl

(i) Ph(4-OH)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,34г (2,0ммоль) (Я,5)-4-гідроксиміндаліної кислоти з очисткою флеш-хроматографією на силікагелі з етилацетатом етанолом (9/1) як елюентом. Вихід у вигляді білого порошка 18мг (17%)

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,70 (д, 2H, меншої частини діастереомеру/ротамеру), 7,64 (д, 2H, більшої частини діастереомеру/ротамеру), 7,5-7,0 (м, 7H), 6,82 (д, 2H, більшої частини діастереомеру/ротамеру), 6,67 (д, 2H, меншої частини діастереомеру/ротамеру), 6,43 (д, 2H, більшої частини діастереомеру/ротамеру), 5,30, 5,26, 5,22, 5,21 (синглети, 2H, діастереомерів/ротамерів), 4,95-4,8 (м, 2H), 4,15-4,05 (м, 2H), 4,0-4,0-3,7 (м, 2H), 2,7-2,5 (м, 2H)

(ii) Ph(4-OH)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(v), з 94мг (0,18ммоль) Ph(4-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 37мг (49%) у вигляді білого порошка

¹H ЯМР (600МГц, D₂O) δ 7,76, 7,72, 7,71, 7,68, 7,52, 7,47, 7,40, 7,35, 7,25, 7,19, 7,11, 6,97, 6,82, 6,76, 6,73, 6,71 (дублети, 8H, діастереомерів/ротамерів), 5,19 (с, 1H, діастереомеру/ротамеру), 5,17 (с, 1H, діастереомеру/ротамеру), 5,14 (с, 1H, діастереомеру/ротамеру), 5,01 (м, 1H, діастереомеру/ротамеру), 4,88 (м, 1H, діастереомеру/ротамеру), інші сигнали таких протонів перекриваються з сигналами HOD, 4,6-3,8 (м, 4H), 2,77 (м, 1H, діастереомеру/ротамеру), 2,62 (м, 1H, діастереомеру/ротамеру), 2,49 (м, 1H, діастереомеру/ротамеру), 2,3-2,1 (м, 1H)

ру/ротамеру), 2,3-2,1 (м, 1H)

¹³C ЯМР (75МГц, D₂O) амідіновий та карбонільний карбони (діастереомерів/ротамерів) δ 175,9, 174,8, 174,3, 173,3, 173,2, 172,9, 167,1

Приклад 10 Ph-CH₂-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl

(i) Ph-CH₂-((R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,25г (1,5ммоль) (H)-фенілмопочної кислоти. Після очистки флеш-хроматографією на силікагелі з елюентом CH₂Cl₂/THF (6/4) отримано 0,28г (36%) продукту

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 8,19 (м, 1H), 7,72 (д, 2H), 7,43 (д, 2H), 7,4-7,1 (м, 10H), 5,19 (с, 2H), 4,73 (м, 1H), 4,45-4,25 (м, 2H), 4,19 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,0-2,9 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,14 (м, 1H)

¹³C ЯМР (125МГц, COCl₂) амідіновий та карбонільний карбони δ 174,5, 170,2, 167,9, 164,3

(ii) Ph-CH₂-((R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(v), з 0,22г (0,43ммоль) Ph-CH₂-((R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 101,5мг (57%) у вигляді білого порошка

¹H ЯМР (600МГц, D₂O) δ 7,73 (д, 2H, більшої частини ротамеру), 7,62 (д, 2H, меншої частини ротамеру), 7,5-7,4 (м, 2H), 7,4-7,2 (м, 5H), 7,10 (м, 2H, меншої частини ротамеру), 4,71 (м, 1H, більшої частини ротамеру), 4,5-4,4 (м, 2H), 4,34 (м, 1H, меншої частини ротамеру), 4,14 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 2H, більшої частини ротамеру), 2,9-2,7 (м, 2H, меншої частини ротамеру), 2,65-2,5 (м, 1H, меншої частини ротамеру), 2,5-2,3 (м, 1H, більшої частини ротамеру), 2,3-2,1 (м, 1H)

¹³C ЯМР (75МГц, D₂O) амідіновий та карбонільний карбони (ротамерів) δ 175,9, 175,0, 173,7, 173,2, 167,1, 166,8

Приклад 11 Ch-(R)CH(OH)-C(O)-Pis-Pab

Вос-Pis-OH виготовлено згідно з M. Bodanszky & A. Bodanszky ("The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag), використовуючи THF замість діоксану

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 5,0-4,8 (шир д, 1H), 4,0 (шир с, 1H), 3,0 (шир д, 1H), 2,20 (д, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,5-1,3 (с+м, 13H)

(ii) Вос-Pis-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(ii), з 2,02г (8,8ммоль) Вос-Pis-OH з попередньої операції (i), отримано 1,59г (44%) продукту

FAB-MS m/z 495 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,83 (д, 2H), 7,43 (д, 2H), 7,36-7,11 (м, 5H), 6,52 (шс, NH), 5,20 (с, 2H), 4,81-4,72 (м, 1H), 4,61-4,34 (м, 2H), 4,10-3,90 (м, 1H), 2,70-2,64 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 1H), 1,7-1,3 (м, 14H)

(iii) H-Pis-Pab(Z) x 2HCl 1,59г (3,25ммоль) Вос-Pis-Pab(Z) з попередньої операції (ii) розчинили у 100мл етилацетату, насиченого HCl. Через пігвоні реакційну суміш випарили, одержавши потрібну сполуку з кількісним виходом

FAB-MS m/z 395 (M+1)⁺

¹H ЯМР (300МГц, D₂O) δ 7,82 (д, 2H), 7,63-7,41 (м, 7H), 5,47 (с, 2H), 4,69-4,49 (AB-система з центром на δ 4,59, 2H), 4,03 (дд, 1H), 3,52 (шд,

1H), 3,10 (дт, 1H), 2,29 (дд, 1H), 2,08-1,61 (м, 5H)

(iv) H-Pic-Pab(Z) отримали розчиненням дихлорида з попередньої операції (iii) у 2M NaOH з наступним екстрагуванням CH_2Cl_2 та випарюванням органічного розчинника

(v) Ch-(R)CH(OH)-C(O)-Pic-Pab(Z) отримали способом за прикладом 3(ii), з 0,152г (0,96ммоль) (R)-гексагідроміндальної кислоти та 0,417г (1,06ммоль) H-Pic-Pab(Z) з попередньої операції (iv) За допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з елюентом, спочатку етилацетатом толуолом (3/2), потім етилацетатом одержали 90мг (18%) проміжного продукту

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,82 (д, 2H), 7,5-7,2 (м, 7H), 6,63 (т, X-частина ABX-системи, NH), 5,21 (с, 2H), 5,14(д, 1H), 4,46 (ABX-система, 2H), 4,26 (гадано-с, 1H), 3,61 (шд, 1H), 3,52 (шд, 1H), 3,06 (дт, 1H), 2,30 (шд, 1H), 1,92-1,0 (м, 14H), 0,95-0,8 (м, 1H)

^{13}C ЯМР (75МГц, COCl_2) амідиновий та карбонільний карбони δ 174,8, 170,3, 167,8, 164,6

(vi) Ch-(R)CH(OH)-C(O)-Pic-Pab x HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(v), з 59мг (0,11ммоль) Ch-(R)CH(OH)-C(O)-Pic-Pab(Z) з попередньої операції (v) з виходом 19мг (40%) у вигляді білого порошка

FAB-MS m/z 401 ($M+1$)⁺

^1H ЯМР (400МГц, D_2O), спектр ускладнено наявністю ротамерів δ 7,91-7,72 (м, більшої та меншої частини ротамеру, 2H), 7,58 (д, 2H, меншої частини ротамеру), 7,53 (д, 2H, більшої частини ротамеру), 5,17 (гадано шс, 2H, більшої частини ротамеру), 4,66-4,28 (м, 3H), 3,96 (шд, 1H, більшої частини ротамеру), 3,26 (шт, 1H, більшої частини ротамеру), 3,05-2,88 (м, 1H, меншої частини ротамеру), 2,39-2,20 (м, 1H), 2,0-0,75 (м, 16H)

^{13}C ЯМР (75МГц, MeOD) амідиновий та карбонільний карбони δ 175,86, 173,20, 168,53

Приклад 12 Ch-CH₂ (R)CH(OH)-C(O)-Pic-Pab x HCl

(i) Ch-CH₂ (R)CH(OH)-C(O)OH Розчин 2,57г фенолмопочної кислоти та 0,75г родія на алюмінії у 170мл метанолу гідрували в атмосфері H_2 при тиску 3 атмосфери 2 доби. Суміш фільтрували та випарювали досуха, отримуючи продукт з кількісним виходом

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 4,23 (ш дд, 1H), 3,24 (гадано с, OH), 1,68 (шд, 1H), 1,63-1,43 (м, 6H), 1,43-1,31 (м, 1H), 1,21-1,0 (м, 3H), 0,95-0,75 (м, 2H)

(ii) Ch-CH₂-(R)CH(OH)-C(O)-Pic-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(iv), з 353мг (0,76ммоль) H-Pic-Pab(Z) x 2HCl з попередньої операції (ii) прикладу 11, та 159мг (0,91ммоль) Ch-CH₂-(R)CH(OH)-C(O)OH з попередньої операції (i) цього прикладу. За допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з елюентом етилацетатом-толуолом (7/3) одержали 92мг (22%) продукту

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,72 (д, 2H), 7,46-7,1 (м, 7H), 6,90 (т, NH), 5,18 (с, 2H), 5,07(д, 1H), 4,45 (шд, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,73-3,47 (м, 2H), 3,10 (шт, 1H), 2,24 (шд, 1H), 2,15-2,0 (м, 1H), 1,90 (шд, 1H), 1,80-1,05 (м, 12H), 1,05-0,75 (м, 3H)

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) амідиновий та карбонільний карбони δ 175,88, 170,43, 168,04, 164,58

(iii) Ch-CH₂ (R)CH(OH)-C(O)-Pic-Pab x HCl cc

^{13}C ЯМР (75МГц, D_2O) амідиновий та карбонільний карбони (ротамерів) δ 177,10, 173,88, 173,07, 167,24

Приклад 13 Ph-(R)CH(OMe)-C(O)-Aze-Pab x HCl

(i) H-Aze-OMe x HCl 200мл MeOH охолодили до -40°C у атмосфері аргону. По краплям додали 47,1г (0,396ммоль) тїонілхлориду і суміш перемішували при -10°C 35 хвилин. Додали 10,0г (0,099 ммоль) H-Aze-OH і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Далі реакційну суміш випарювали, одержуючи 16,1г (100%) потрібної сполуки

^1H ЯМР (400МГц, COCl_2) δ 5,12-5,24 (м, 1H), 4,08-4,29 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,65-2,87 (м, 2H)

(ii) Ph-(R)CH(OMe)-C(O)-Aze-OMe Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(ii), з 0,80г (3,6ммоль) R(-)- α -метоксифенілоцтової кислоти та 0,55г (3,6ммоль) H-Aze-OMe x HCl з попередньої операції (i) цього прикладу. Одержали 0,32г (34%) продукту

^1H ЯМР (300МГц, COCl_2) 7,29-7,48 (м, 5H), 4,71-5,08 (м, 2H), 3,92-4,31 (м, 2H), 3,69-3,83 (м, 3H), 3,19-3,46 (м, 3H), 2,135-2,65 (м, 2H)

(iii) Ph-(R)CH(OMe)-C(O)-Aze-OH До розчину 0,32г (1,2ммоль) Ph-(R)CH(OMe)-C(O)-Aze-OMe з попередньої операції (ii) у 10мл THF додали розчин 0,071г (1,7ммоль) монодрату хлориду літію у 6мл води. Реакційну суміш перемішували 3 години і далі випарювали. Залишок розчиняли у воді і екстрагували толуолом. рН водного шару доводили до 3 водною HCl з наступною екстракцією етилацетатом (4-разовою). Сполучені органічні шари випарювали, отримуючи 0,28г (92%) потрібної сполуки

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,30-7,50 (м, 5H), 5,18 (с, 2H), 4,95-5,10 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,10-4,35 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,40-2,80 (м, 2H)

(iv) Ph-(R)CH(OMe)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(ii), з 0,36г (1,0ммоль) H-Pab(Z) x HCl та 0,25г (1,0ммоль) Ph-(R)CH(OMe)-C(O)-Aze-OH з попередньої операції (iii) цього прикладу. Одержали 0,39г (76%) продукту у вигляді білого порошка

^1H ЯМР (300МГц, COCl_2) δ 8,29 (м, 1H), 7,77 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,4-7,2 (м, 10H), 3,1 5,22 (с, 2H), 4,93 (м, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,44 (м, 2H), 4,15 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,69 (м, 1H), 2,42 (м, 1H)

(v) Ph-(R)CH(OMe)-C(O)-Aze-Pab x HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(v), з 0,15г (0,29ммоль) Ph-(R)CH(OMe)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (iv) Одержано 50,4мг (41%) продукту у вигляді білого порошку

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,8-7,6 (м, 2H), 7,6-7,4 (м, 2H), 7,4-7,1 (м, 5H), 4,6-4,4 (м, 2H), 4,3-4,0 (м, 2H), 3,29 (с, 3, 2,75-2,5 (м, 1H), 2,4-2,1 (м, 1H)

Приклад 14 Ph-(3-OMe)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl

(i) Ph-(3-OMe)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,27г (1,5ммоль) (R,S)-3-метоксиміндальної кислоти. Одержали 0,34г (43%) продукту. Співвідношення діастереомерів 1/1

FAB-MS m/z 531 ($M+1$)⁺

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3), δ 8,14 (м, 1H, діас-

тереомеру), 7,87 (м, 1H, діастереомеру), 7,8-7,0 (м, 10H), 6,9-6,7 (м, 3H), 5,16 (с, 2H), 4,96 (с, 1H, діастереомеру), 4,88 (с, 1H, діастереомеру), 4,85-4,7 (м, 1H), 4,4-4,2 (м, 2H), 4,05-3,9 (м, 1H), 3,71 (с, 3H, діастереомеру), 3,71 (м, 1H, діастереомеру), 3,66 (с, 3H, діастереомеру), 3,58 (м, 1H, діастереомеру), 2,5-2,35 (м, 1H), 2,32 (м, 1H, діастереомеру), 2,20 (м, 1H, діастереомеру)

¹³C ЯМР (75МГц, COCl₂) амідинний та карбонільний карбони (діастереомерів) δ 173,9, 173,0, 170,5, 170,4, 168,3, 168,2, 164,5

(ii) Ph-(3-OMe)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl Цільову сполуку було виготовлено рпособом за прикладом 1(v), з 0,23г (0,43ммоль) Ph-(3-OMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) Одержано 126мг (67%) продукту Співвідношення діастереомерів 1:1

FAB-MS m/z 397 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O), спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів та деякими забрудненнями δ 7,6-7,1 (м, 5H), 6,9-6,6 (м, 3H), 5,2-4,7 (м, 1-2H), 4,4-3,7 (м, 4-5H), 3,63 (с, 3H, діастереомеру/ротамеру), 3,55 (м, 1H, діастереомеру/ротамеру), 2,5-2,3 (м, 1H), 2,2-2,0 (м, 1H)

¹³C ЯМР (75МГц, D₂O) амідинний та карбонільний карбони (діастереомерів) δ 175,8, 175,4, 174,8, 174,6, 168,5

Приклад 15 Ph-(3-Me)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) (R,S)-3-метилміндальна кислота Суміш 12,0г (0,1 моль) 3-метилбензальдегіда та 1,23г (0,005моль) хлориду бензилтриетиламонія у 16мл хлороформу перемішали при 56°C По краплям додавали до суміші розчин 25г NaOH у 25мл води Після повного додавання суміш перемішували 1 годину, а далі розбавляли водою до 400мл та екстрагували (3 x 50мл) діетиловим етером рН суміші концентрованою сульфатною кислотою доводили до 1 і екстрагували (6 x 50мл) діетиловим етером Сполучені органічні шари сушили сульфатом магнію та випарювали Сирий продукт перекристалізовували з толуола, отримуючи 8,47г (51%) потрібного продукту

LC-MS m/z 165 (M-1)⁺, 331 (2M-1)⁺

¹H ЯМР (600МГц, CD₃OD) δ 7,10-7,28 (м, 4H), 5,08 (с, 1H), 2,32 (с, 3H)

(ii) Ph-(3-Me)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 3(ii), з 0,22г (1,3ммоль) (R,S)-3-метилміндальної кислоти з попередньої операції (i) Одержали 0,37г (54%) продукту

LC-MS m/z 515 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,11-8,21 (т, NH), 6,97-7,89 (м, 13H), 5,18-5,24 (м, 2H), 4,83-5,00 (м, 2H), 4,37-4,58 (м, 2H), 3,50-4,11 (м, 2H), 2,39-2,71 (м, 2H), 2,27-2,38 (м, 3H)

(iii) Ph-(3-Me)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc Суміш 0,105г (0,20ммоль) Ph-(3-Me)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z), 0,012г (0,20ммоль) оцтової кислоти та 0,14г 5% Pd/C у 12мл етанолу гідрували при атмосферному тиску 6 годин Реакційну суміш фільтрували, фільтрат випарювали Сирий продукт (97мг) розчинили у воді і сублімаційною сушкою отримали липкий продукт, який розчинили у HOAc і знов сублімаційною сушкою

отримали продукт без будь-якого поліпшення Продукт розчинили у воді, пропустили крізь HPLC-фільтр і сублімаційною сушкою отримали 67мг (76%) цільової сполуки

LC-MS m/z 381 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O), 5 6,89-7,72(м, 8H), 4,79-5,23 (м, 2H), 3,76-4,51 (м, 4H), 2,38-2,82 (м, 2H), 2,15-2,27 (м, 3H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідинний та карбонільний карбони (діастереомерів) δ 181,21, 175,43, 174,38, 173,94, 173,23, 172,16, 167,00

Приклад 16 Ph-(3-OEt)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) (R,S)-3-етоксиміндальна кислота 0,712г (4,236ммоль) (R,S)-3-гідроксиміндальної кислоти розчинили у 15мл ацетонітрилу Додали 2,34г (16,94ммоль) K₂CO₃ і по краплям додавали 1,03мл (12,71ммоль) етилодиду Реакційну суміш зі зворотним холодильником гріли 2 години і випарювали Залишок розчиняли у 25мл H₂O та 6мл ацетону і перемішували суміш при кімнатній температурі 3 години Суміш випарювали і отриманий водний шар екстрагували етилацетатом рН водного шару доводили до 2 водним розчином KHSO₄ та додавали воду до розчинення утворених солей Водний розчин тричі екстрагували етилацетатом Сполучений органічний шар промивали водою, сушили Na₂SO₄ та випарювали Залишок обробляли за допомогою RPLC (25% ацетонітрилу 75% 0,1M HOAc) і фракції з потрібним продуктом випарювали Отриманий водний розчин тричі екстрагували етилацетатом Сполучений органічний шар промивали водою, сушили Na₂SO₄ та випарювали Вихід проміжної сполуки 182мг (22%)

LC-MS m/z 195 (M-1)⁺, 391 (2M-1)⁺, 587 (3M-1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD), δ 6,89-7,27(м, 4H), 5,08 (с, 1H), 3,99-4,13 (м, 2H), 1,34-1,40(т, 3H)

(ii) Ph-(3-OEt)-(R S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 3(ii), з 0,178г (0,907ммоль) (R,S)-3-етоксиміндальної кислоти з попередньої операції (i) Одержали 259мг (52%) продукту

LC-MS m/z 545 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 6,77-7,77 (м, 13H), 5,16-5,21 (д, 2H), 4,78-4,99 (м, 2H), 4,27-4,51 (м, 2H), 3,53-4,07 (м, 4H), 2,21-2,60 (м, 2H), 1,29-1,41 (м, 3H)

(iii) Ph-(3-OEt)-(R S)CH(Om-C(O)-Aze-Pab x HQAc Цільову сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 15(ii), з 0,182г (0,33ммоль) Ph-(3-OEt)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (ii) Вихід 157мг (100%)

FAB-MS m/z 411 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OH) δ 7,71-7,79 (м, 13H), 7,49-7,60 (м, 2H), 7,19-7,30 (м, 1H), 6,94-7,02 (м, 2H), 6,81-6,90 (м, 1H), 5,09-5,18 (м, 1H), 4,74-4,81 (м, 1H), 4,39-4,62 (м, 2H), 3,93-4,35 (м, 4H), 2,21-2,60 (м, 2H), 1,29-1,41 (м, 3H)

¹³C ЯМР (100,6МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідинний та карбонільний карбони (діастереомерів) δ 180,68, 174,30, 173,50, 173,07, 172,44, 172,26

Приклад 17 Ph-(3-OPr(n))-(R S)CH(OH)-C(O)-

Aze-Pab x HOAc

(i) (R,S)-3-аліпоксиміндална кислота 0,504г (3,0ммоль) (R,S)-3-гідроксиміндалної кислоти розчинили у 25мл сухого ацетону. Додали 0,907г (7,5ммоль) алілброміду та 1,037г (7,5ммоль) сухого K_2CO_3 і суміш перемішували в атмосфері азоту 16 годин, а потім випарювали. Залишок розчиняли у 25мл води та 6мл ацетону і перемішували суміш 2 години (з наступною обробкою HPLC). Суміш випарювали і отриманий водний шар екстрагували етилацетатом. рН водного шару доводили до 2 водним розчином $KHSO_4$ та тричі екстрагували етилацетатом. Сполучений органічний шар промивали водою, сушили Na_2SO_4 та випарювали. Вихід проміжної сполуки 175мг (28%).

1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ 6,87-7,30 (м, 4H), 5,97-6,10 (м, 1H), 5,26-5,44 (м, 2H), 5,20 (с, 1H), 4,51-4,55 (д, 2H).

(ii) Ph-(3-OCH₂CH=CH₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z). Проміжну сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 3(ii), з 0,167г (0,8ммоль) (R,S)-3-аліпоксиміндалної кислоти з попередньої операції (i). Вихід 260мг (58%) продукту.

1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,17 (т, NH), 6,79-7,87 (м, 13H), 5,94-6,09 (м, 1H), 5,20-5,44 (м, 4H), 4,86-5,02 (м, 2H), 4,32-4,62 (м, 4H), 3,54-4,15 (м, 2H), 2,30-2,74 (м, 2H).

(iii) Ph-(3-OPr(H))-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc. Цільову сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 15(iii), з 0,06г (0,1ммоль) Ph-(3-OPr(izo))-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (ii). Вихід 47мг (97%) продукту.

LC-MS m/z 425 (M+1)⁺, 423 (M-1)⁺

1H ЯМР (500МГц, D_2O) δ 6,70-7,71 (м, 8H), 4,70-5,25 (м, 2H), 3,78-4,53 (м, 6H), 2,05-2,80 (м, 2H), 1,56-1,75 (м, 2H), 0,82-0,95 (м, 3H).

Приклад 18 Ph-(3-OPr(izo))-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) (R,S)-3-ізопропоксиміндална кислота. Проміжну сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 16(i), з 0,70г (4,16ммоль) (R,S)-3-гідроксиміндалної кислоти 5,87г (16,65ммоль) Cs_2CO_3 та 1,25мл г (12,49ммоль) ізопропілдіду. Одержали 62мг (7%) продукту.

LC-MS m/z 209 (M-1)⁺

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 6,81-7,25 (м, 4H), 5,08 (с, 1H), 4,53-4,64 (м, 1H), 1,28-1,32 (д, 6H).

(ii) Ph-(3-OPr(izo))-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z). Проміжну сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 3(ii), з 0,063г (0,3ммоль) (R,S)-3-ізопропоксиміндалної кислоти з попередньої операції (i). Вихід 60мг (34%) продукту.

LC-MS m/z 559 (M+1)⁺

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 6,75-7,79 (м, 13H), 5,18-5,24 (м, 2H), 4,81-4,99 (м, 2H), 4,31-4,58 (м, 3H), 3,97-4,15 (м, 1H), 3,55-3,77 (м, 1H), 2,24-2,64 (м, 2H), 1,23-1,33 (м, 6H).

(iii) Ph-(3-OPr(izo))-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc. Цільову сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 15(iii), з 0,05г (0,090ммоль) Ph-(3-OPr(izo))-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (ii). Вихід 41мг (94%)

LC-MS m/z 425 (M+1)⁺

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 6,81-7,80 (м, 8H), 5,08-5,18 (м, 1H), 4,74-4,80 (м, 1H), 4,53-4,64 (м, 2H), 4,41-4,51 (м, 1H), 3,93-4,35 (м, 2H), 2,23-2,80 (м, 2H), 1,25-1,32 (м, 6H).

^{13}C ЯМР (100,6МГц, D_2O , спектр ускладнено наявністю діастерео-мерів/ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони (діастереомерів) δ 181,10, 173,60, 173,15, 172,48, 166,39.

Приклад 19 Ph-(2-OMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) Ph-(2-OMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z). Проміжну сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 3(ii), з 0,18г (1,0ммоль) (R,S)-2-метоксиміндалної кислоти. Одержали 80мг (17%) продукту.

1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ 8,16-8,22 (т, NH), 6,81-7,85 (м, 13H), 5,16-5,20 (м, 2H), 4,79-4,91 (м, 1H), 4,35-4,49 (м, 2H), 4,02-3,84 (м, 2H), 3,63-3,80 (м, 3H), 3,32-3,56 (м, 1H), 2,21-2,57 (м, 2H).

(ii) Ph-(2-OMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc. Цільову сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 15(ii), з 0,08г (0,15ммоль) Ph-(2-OMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i). Одержано 45мг (71%) продукту.

FAB-MS m/z 397 (M+1)⁺

1H ЯМР (500МГц, D_2O) δ 6,83-7,70 (м, 8H), 4,71-4,97 (м, 1H), 4,34-4,51 (м, 2H), 4,22-3,87 (м, 3H), 3,87-3,75 (м, 3H), 2,74-2,0 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (75,5МГц, D_2O , спектр ускладнено наявністю діастерео-мерів/ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони δ 179,96, 176,28, 174,97, 174,50, 173,44, 173,39, 173,29, 173,10, 167,12.

Приклад 20 Ph-(3,5-діOMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) Ph-(3,5-діOMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z). Проміжну сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 3(ii), з 0,21г (1,0ммоль) (R,S)-3,5-диметоксиміндалної кислоти, виготовленої згідно зі способом, описаним у (Synthesis (1974) 724), Одержали 0,31мг (62%) продукту.

1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,16 (т, NH), 7,17-7,86 (м, 9H), 6,41-6,49 (м, 3H), 5,21-5,24 (д, 2H), 4,84-5,03 (м, 2H), 4,29-4,66 (м, 2H), 4,17-3,87 (м, 8H), 2,32-2,72 (м, 2H).

(ii) Ph-(3,5-діOMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc. Цільову сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 15(ii), з 0,15г (0,27ммоль) Ph-(3,5-діOMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i). Одержано 120мг (100%) продукту.

1H ЯМР (500МГц, D_2O) δ 7,34-7,75 (м, 4H), 6,44-6,66 (м, 3H), 4,67-5,12 (м, 1H), 3,97-4,55 (м, 5H), 3,79 (с, 3H), 3,71-3,74 (м, 3H), 2,14-2,85 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (75,5МГц, D_2O , спектр ускладнено наявністю діастерео-мерів/ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони δ 181,17, 174,85, 173,92, 173,53, 173,09, 172,98, 182,90, 166,77.

Приклад 21 Ph-(3-OMe-4-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) Ph-(3-OMe-4-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z). Проміжну сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 3(ii), з 0,20г

(1,0ммоль) (R,S)-4-гідрокси-3-метоксиміндальної кислоти Одержали 89мг (16%) продукту

LC-MS m/z 547 (M+1)⁺, 545 (M-1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,07-8,15 (м, NH), 6,64-7,86 (м, 12H), 5,20-5,27 (м, 2H), 3,57-5,00(м, 9H), 2,31-2,74 (м, 2H)

(ii) Ph-(3-OMe 4-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab х HOAc Цільову сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 15(iii), з 0,085г (0,16ммоль) Ph-(3-OMe,4-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) Одержано 57мг (78%) продукту

FAB-MS m/z 413 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O), спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів δ 6,66-7,83 (м, 8H), 5,25-4,8 (м, 2H), 4,59-3,88 (м, 4H), 3,68-3,88 (м, 3H), 2,85-2,10 (м, 2H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O), спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів амідинової та карбонільний карбони 5 182,01, 175,56, 174,43, 174,04, 173,20, 173,05, 166,90, 166,85

Приклад 22 Ph-(2-F 5-CF₃)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab х HOAc

(i) Ph-(2-F 5-CF₃)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 3(ii), з 0,3г (1,2ммоль) (R,S)-2-флуор-5-трифлуорметилміндальної кислоти, виготовленої згідно зі способом, описаним у Org Synth Coll 336 Одержали 0,32г (51%) продукту

FAB-MS m/z 587 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,15-7,87 (м, 12H), 5,19-5,30 (м, 2H), 4,87-5,00(м, 1H), 4,36-4,60 (м, 3H), 4,05-4,20 (м, 1H), 3,60-3,73 (м, 1H), 2,32-2,72 (м, 2H)

(ii) Ph-(2-F 5-CF₃)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab х HOAc Цільову сполуку було виготовлено згідно зі способом, описаним у прикладі 15(iii), з 0,15г (0,26ммоль) Ph-(2-F,5-CF₃)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) Одержано 110мг (90%) продукту

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,28-7,83 (м, 7H), 5,43-5,65 (м, 1H), 5,18-4,82 (м, 1H), 4,56-3,97 (м, 4H), 2,85-2,14 (м, 2H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O), спектр ускладнено наявністю діастерео-мерів/ротамерів амідинової та карбонільний карбони δ,173,61, 173,33, 173,06, 172,83, 172,68, 172,62, 166,86, 164,27, 161,15, 160,92

Приклад 23 Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Aze-Pab х HOAc

(i) Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,18г (1,0ммоль) (P,5)-2-гідрокси-2-фенілбутанової кислоти Одержали 79мг (15%) продукту

LC-MS m/z 529 (M+1)⁺, 527 (M-1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, COCl₃) δ 7,27-7,86 (м, 14H), 5,22 (с, 2H), 4,82-4,93 (м, 1H), 4,39-4,57 (м, 2H), 3,84-3,98 (м, 2H), 2,02-2,64 (м, 4H), 0,86-0,93 (м, 3H)

(ii) Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Aze-Pab х HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii), з 0,08г (0,15ммоль) Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) Одержано 62мг (90%) продукту

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 7,27-7,84 (м, 9H), 5,35-4,83 (м, 1H), 4,60-3,89 (м, 4H), 2,40-2,61 (м, 1H), 1,95-2,30 (м, 3H), 0,78-0,95 (м, 3H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O), спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів амідинової та карбонільний карбони δ 182,09, 175,79, 175,48, 173,53, 173,23, 167,05

Приклад 24 Ph-(R,S)C(Me)(OH)-C(O)-Aze-Pab х HOAc

(i) Ph-(R,S)C(Me)(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,2г (1,2ммоль) (R,S)-2-гідрокси-2-фенілпропанової кислоти Одержали 0,17г (31%) продукту

¹H ЯМР (500МГц, COCl₃) δ 8,04-8,14 (м, NH), 7,17-7,80 (м, 14H), 5,20 (с, 2H), 4,76-4,86 (м, 1H), 4,31-4,50 (м, 2H), 3,76-3,94 (м, 2H), 2,19-2,44 (м, 2H), 1,70 (с, 3H)

(ii) Ph-(R,S)C(Me)(OH)-C(O)-Aze-Pab х HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii), з 0,08г (0,16ммоль) Ph-(R,S)C(Me)(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) Одержано 48мг (78%) продукту Співвідношення діастереомерів 85 15

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,30-7,79 (м, 9H), 4,82-3,99 (м, 5H), 2,09-2,74 (м, 2H), 1,70-1,77(м, 3H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O), спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів амідинової та карбонільний карбони δ 176,90, 176,34, 173,89, 173,48, 167,00

Приклад 25 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pac х HOAc

(i) Boc-Aze-QSu Суміш 5г (25ммоль) Boc-Aze-OH та 2,88г (25ммоль) HOSu у 25мл THF охолодили на льодяній бані і додали 4,3мл (25ммоль) EDC, розчин перемішували протягом ночі, потім випарювали і розчиняли у етилацетаті, промивали водним 0,4 М KHSO₄ потім 10% Na₂CO₃, сушили MgSO₄ та випарювали Перекристалізацією з етилацетату петролейного етеру отримали 3,78г (51%) проміжної сполуки

¹H ЯМР (300МГц, D₂O) δ 4,89 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 2,85 (с, 4H), 2,67 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,42 (с, 9H)

(ii) Boc-Aze-Pac(Z) Суміш 0,2мл (1,4ммоль) третиламіна, 0,194г (0,65ммоль) Boc-Aze-OSu та 0,277г (0,63ммоль) H-Pac(Z) х 2HCl у 10мл THF перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім випарювали і залишок розчиняли у етилацетаті Профільтровували крізь брикет броунмлерита та хроматографували на колонці з силікагелем з етилацететом THF (2 1) Елюент випарювали, залишок розчиняли у етилацетаті, промивали водою, сушили MgSO₄ та випарювали, отримуючи 0,250г (81%) проміжної сполуки

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,4-7,2 (м, 5H), 5,05 (с, 2H), 4,55 (шт, 1H), 3,85 (шк, 1H), 3,72 (шк, 1H), 3,2-3,0 (м, 2H), 2,4-2,2 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 1,9-1,7 (м, 4H), 1,5-1,3 (м, 11H, ix с при 1,37, 9H), 1,0-0,8 (м, 2H)

(iii) H-Aze-Pac(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(i), з Boc-Aze-Pac(Z) з попередньої операції (ii) з наступною лужно-екстракційною обробкою

(iv) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Aze-Pac(Z) Про-

міжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(ii), з 0,236г (0,89ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)OH, виготовленого у спосіб, описаний Hamada et al у J Am Chem Soc (1989)111 669, та 0,25г (0,53ммоль) H-Aze-Pac(Z) з попередньої операції (iii), попередньо активованого перемішуванням протягом 30 хвилин у CH₂Cl₂ трифлуороцтовий кислоти (1 l, 10мл) Вихід 160мг (48%)

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,44-7,2 (м, 10H), 5,22 (с, 1H), 5,16-5,06 (м, 2H), 4,90-4,80 (м, 1H), 4,43-3,92 (м, 2H), 3,12-2,88 (м, 2H), 2,60-2,35 (м, 2H), 2,10-1,25 (м, 10H), 0,94-0,84 (м, 9H), 0,15-0,00 (м, 6H)

(v) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pac х HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,16г (0,25ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Aze-Pac(Z) з попередньої операції (iv) з очисткою RPLC Одержано 15мг (14%) продукту

FAB-MS m/z 373(M+1)⁺

Приклад 26 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pig х HOAc

(i) Boc-Aze-Pig(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(ii), з 1,03г (5,12ммоль) Boc-Aze-OH, дивись приклад 1(i), та 0,25г (0,53ммоль) H-Pig(Z) х 2HCl, виготовленого у спосіб, описаний у міжнародній публікації WO 94/29336 Вихід 1,24г (51%)

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,27 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 4,67-4,80 (т, 1H), 4,26-4,16 (д, 2H), 3,86-3,95 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,30-3,11 (м, 2H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,52-2,33 (шс, 1H), 1,83-1,71 (м, 3H), 1,44(с, 9H), 1,29-1,15 (м, 2H)

(ii) H-Aze-Pig(Z) х 2HCl 1,2г (2,53ммоль) Boc-Aze-Pig(Z) з попередньої операції (i) перемішували у 75мл етилацетату, насиченого HCl, при кімнатній температурі протягом 1 години, потім випарювали і залишок розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Водний шар сушили сублімацією, отримуючи 1,085г (96%) цільової сполуки

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD) δ 7,48-7,32 (м, 5H), 5,28 (с, 2H), 5,05-4,99 (т, 1H), 4,16-4,08 (д, 2H), 3,99-3,91 (м, 3H), 3,25-3,13 (м, 4H), 2,88-2,79 (м, 1H), 2,57-2,47 (м, 1H), 1,96-1,82(м, 3H), 1,26-1,40 (м, 2H)

(iii) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Aze-Pac(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 25(iv), з 0,401г (1,5ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)OH та 0,672г (1,5ммоль) H-Aze-Pig(Z) з попередньої операції (iii) Вихід 350мг (46%)

LC-MS m/z 508 (M+1)⁺, 530 (M+Na)⁺

(iv) Ph-(R)CH(O)-C(OH)-Aze-Pig(Z) х HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,1г (0,197ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Aze-Pig(Z) з попередньої операції (iii) з очисткою RPLC Одержано 81мг (95%) продукту

LC-MS m/z 374 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,25-7,50 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,65-4,75 (м, 1H), 4,25-4,35 (м, 1H), 3,80-4,00 (м, 3H), 2,85-3,50 (м, 4H), 2,05-2,50 (м, 2H), 1,75-1,90 (м, 3H), 1,15-1,30(м, 2H)

Приклад 27 Ph-(R)CHOH)-C(O)-Pro-(R S)Hig х HOAc

(i) H-(R S)Hig х 2HCl Проміжну сполуку було

виготовлено способом за прикладом 3(1), з Boc-(R,S)Hig(Z), виготовленого у спосіб, описаний у міжнародній публікації WO 94/29336

(ii) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Pro-OBn Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(ii), з 2,0г (8,26ммоль) підрохлорида бензильового естера L-проліна та 2,0г (7,51ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)OH, виготовленого у спосіб, описаний Hamada et al у J Am Chem Soc (1989) 111 669 Вихід 2,0г (59%)

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,55 (м, 10H), 5,45 (с, 1H), 4,45-4,55 (м, 1H), 3,70-3,82 (м, 1H), 3,05-3,15 (м, 1H), 1,65-2,15 (м, 4H), 1,83-1,71 (м, 3H), 0,85-1,05(м, 9H), 0,00-0,22 (м, 6H)

(iii) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Pro-OH Суміш 1,9г (4,19ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Pro-OBn з попередньої стадії (ii) та 0,21г 10% Pd/C у 80мл етанолу підрували при атмосферному тиску 3 години, фільтрували крізь броміліперит і фільтрат випарювали Вихід потрібної сполуки 1,36г (0,91%)

LC-MS m/z 362 (M-1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD) δ 7,20-7,50 (м, 5H), 5,45 (с, 1H), 4,30-4,40 (м, 1H), 3,30-3,70 (м, 2H), 1,75-2,30 (м, 4H), 0,85-1,00(м, 9H), 0,00-0,20 (м, 6H)

(iv) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Pro-(R S)Hig(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 25(iv), з 0,36г (1,0ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Pro-OH з попередньої операції (iii) та 0,36г (1,0ммоль) H-(R,S)Hig х 2HCl з попередньої операції (i) Вихід сирого продукту, який використовували без подальшої очистки у наступній операції, 0,63г

LC-MS m/z 838(M+1)⁺

¹³C ЯМР (100,5МГц, COCl₂) амідинний та карбонільний карбони δ 171,57, 171,20, 163,79, 159,22

(v) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Pro-(R S)Hig(Z) Суміш 0,63г (1ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Pro-(R,S)Hig(Z) з попередньої операції (iv) та 10мл 20% розчину TFA у дихлорметані перемішували 3 години при кімнатній температурі pH реакційної суміші доводили до 9 водним K₂CO₃ і послідовно екстрагували її дихлорметаном. Поєднаний органічний шар сушили сульфатом натрію і випарювали. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем(40г) з елюентом 100мл дихлорметану, 100мл дихлорметан етанол (95/5) та 300мл дихлорметан етанол (9/1) Вихід проміжної сполуки 138мг (26%)

LC-MS m/z 522(M+1)⁺

¹³C ЯМР (100,5МГц, COCl₂) амідинний та карбонільний карбони δ 172,21, 171,20, 163,64, 159,11

(vi) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Pro-(R S)Hig х HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,071г (0,14ммоль) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Pro-(R S)Hig(Z) з попередньої операції (v) Одержано 49мг (80%) продукту

LC-MS m/z 388(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) δ 7,32-7,56 (м, 5H), 5,37-5,52 (м, 1H), 4,32-4,64 (м, 1H), 3,57-3,75 (м, 2H), 3,24-3,56 (м, 4H), 2,89-3,15 (м, 2H), 1,25-2,80 (м, 9H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони δ 181,92, 174,92, 173,69, 173,03

Приклад 28 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Pro-Dig x HOAc

(i) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Pro-Dig(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 25(iv), з 0,23г (0,808ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Pro-OH, див приклад 27(iii), та 0,14г (0,507ммоль) H-Dig(Z), див міжнародну публікацію WO 94/29336 Вихід сирого продукту, який використовували без подальшої очистки у наступній операції, 318мг

LC-MS m/z 622(M+1)⁺

(ii) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Pro-Dig(Z) До 0,315г (0,506ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-Pro-Dig(Z) з попередньої операції (i) було при 0°C додано 8мл 20% розчину трифлуороцтової кислоти у дихлорметані, суміш 2 години перемішували при кімнатній температурі рН реакційної суміші доводили до 8 водним K₂CO₃ і екстрагували її дихлорметаном Органічний шар промивали водним NaCl, сушили сульфатом натрію і випарювали 250мг сирого продукту очищали флеш-хроматографією на колонці з силкагелем з елюентом дихлорметан метанол (9/1) Вихід проміжної сполуки 180мг (70%)

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃), δ 7,25-7,39 (м, 10H), 5,32-5,37 (шс, 1H), 5,08-5,19 (м, 2H), 4,40-4,49 (м, 1H), 4,21-4,35 (м, 2H), 3,87-4,03 (м, 2H), 3,71-3,79 (м, 2H), 3,18-3,32 (м, 2H), 3,00-3,10 (м, 1H), 2,61-2,73 (м, 1H), 2,14-2,24 (м, 1H), 1,62-2,07 (м, 8H)

(iii) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Pro-Dig x HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,14г (0,276ммоль) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-Pro-Dig(Z) з попередньої операції (ii) Одержано 112мг (94%) продукту

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,27-7,44 (м, 5H), 5,34 (с, 1H), 4,29-4,35 (м, 1H), 4,17-4,25 (м, 2H), 3,75-3,83 (м, 2H), 3,63-3,73 (м, 1H), 3,25-3,34 (м, 1H), 3,08-3,23 (м, 2H), 2,79-2,90 (м, 1H), 1,71-2,10 (м, 6H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, CD₃OD) амідиновий та карбонільний карбони δ 174,79, 173,26, 158,16

Приклад 29 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R чи S)Pіc(цис-4-Me)-Pab x HOAc та Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(S чи R)Pіc(цис-4-Me)-Pab x HOAc

(i) (R,S)-N-Вос-Pіc(цис-4-Me)-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(ii), з 0,88г (4,1ммоль) (R,S)-N-Вос-Pіc(цис-4-Me)-OH, виготовленого у спосіб, описаний Shuman et al, J Org Chem (1990) 55 738 Вихід 405мг (19%)

FAB-MS m/z 509(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, COCl₂), δ 7,25-7,90 (м, 9H), 5,20 (с, 2H), 4,45-4,50 (м, 2H), 4,30-4,40 (м, 1H), 3,15-3,70 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 4H), 1,45(с, 9H), 1,30-1,15 (м, 1H), 0,90-1,05 (м, 3H)

(ii) H-(R,S)Pіc(цис-4-Me)-Pab(Z) 0,40г (0,79ммоль) (R,S)-N-Вос-Pіc(цис-4-Me)-Pab(Z) з операції (i) розчинили у 5мл дихлорметану, додали 5мл трифлуороцтової кислоти і суміш перемішували 0,5 години, потім випарювали і залишок розчиняли у дихлорметані, промивали водним Na₂CO₃, сушили сульфатом магнія та випарювали Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на

колонці з силкагелем з елюентом дихлорметан метанол (95/5) та дихлорметан метанол (9/1) Вихід проміжної сполуки 300мг (94%)

FAB-MS m/z 409(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD) δ 7,25-7,85 (м, 9H), 5,15 (с, 2H), 4,35-4,45 (м, 2H), 2,55-3,60 (м, 3H), 1,85-2,05 (м, 1H), 1,35-1,65 (м, 2H), 0,90-1,20 (м, 5H)

(iii) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pіc(цис-4-Me)-Pab(7) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,290г (0,71ммоль) H-(R,S)Pіc(цис-4-Me)-Pab(Z) з попередньої операції (ii) та 0,189г (0,71ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)OH, виготовленого у спосіб, описаний Hamada et al у J Am Chem Soc (1989) 111 669 Вихід сирого продукту, який без очистки використовували у наступній операції, 0,40г

(iv) Ph-(P)CH(OH)-C(O)-(R,S)Pіc(цис-4-Me)-Pab(Z) 0,40г сирого Ph-(P)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pіc(цис-4-Me)-Pab(Z) з попередньої операції (iii) обробляли 3 години 20% розчином трифлуороцтової кислоти у дихлорметані Суміш випарювали і залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силкагелем з елюентом дихлорметан метанол (95/5) та дихлорметан метанол (98/2, 95/5, 9/1) Вихід проміжної сполуки 45мг (11%)

(v) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R чи S)Pіc(цис-4-Me)-Pab x HOAc та Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(S чи R)Pіc(цис-4-Me)-Pab x HOAc Суміш 0,045г (0,083ммоль) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R,S)Pіc(цис-4-Me)-Pab(7) з попередньої операції (iv) та 0,06г 5% Pd/C у 8мл етанолу підрували 2,5 години при атмосферному тиску Реакційну суміш фільтрували і фільтрат випарювали Сирий продукт подавали препаративній RPLC (0,1 M NH₄OAc, 30% ацетонітрил), при цьому відбувалося розділення діастереомерів Вихід сполуки 29A з співвідношенням діастереомерів >99/1 - 7мг, а сполуки 29B з співвідношенням діастереомерів 98/2 - 11мг

Сполука 29A

LC-MS m/z 409(M+1)⁺, 407(M-1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,20-7,80 (м, 9H), 5,65 (с, 2H), 4,65-5,35 (м, 1H), 4,40-4,55 (м, 2H), 3,85-4,00 (м, 1H), 3,65-3,75 (м, 1H), 2,65-3,15 (м, 2H), 2,05-2,20 (м, 1H), 1,05-1,75 (м, 2H), 0,70-0,90(м, 3H)

Сполука 29B

LC-MS m/z 409(M+1)⁺, 407(M-1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,25-7,80 (м, 9H), 4,55-5,75 (м, 2H), 4,35-4,50 (м, 3H), 3,75-3,85 (м, 1H), 2,70-2,80 (м, 1H), 1,80-2,20 (м, 1H), 0,70-1,70 (м, 8H)

Приклад 30 Ph-(CH₂)₂-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl

(м, 1H), 2,62-2,86 (м, 2H), 2,29-2,57 (м, 2H), 1,80-1,98 (м, 2H)

(ii) Ph-(CH₂)₂-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl
Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(v) з 0,112г (0,212ммоль) Ph-(CH₂)₂-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) Одержано 77мг (84%) продукту

LC-MS m/z 395(M+1)⁺, 393(M-1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,77-7,77 (м, 9H), 4,73-5,19 (м, 1H), 4,40-4,62 (м, 2H), 3,92-4,34 (м, 3H), 2,48-2,84 (м, 3H), 2,09-2,33 (м, 1H), 1,85-2,05 (м, 2H)

¹³C ЯМР (100,6МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю ротамерів) амідиний та карбонільний карбони δ 175,66, 174,80, 172,56, 172,49, 166,14, 165,87

Приклад 31 2-нафтил-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) (R,S)-2-нафтилгліколева кислота Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(i), з 15,6г (100ммоль) 2-нафталъдепда з виходом 12,37г (61%)

LC-MS m/z 201 (M-1)⁺, 403(2M-1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD) δ 7,43-7,98 (м, 7H), 5,29-5,35 (м, 1H)

(ii) 2-нафтил-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z)
Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,162г (0,8ммоль) (B,8)-2-нафтилгліколевої кислоти з попередньої операції (i) з виходом 266мг (80%)

LC-MS m/z 551(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,18-7,91 (м, 16H), 4,86-5,26 (м, 3H), 4,05-4,60 (м, 3H), 3,52-3,78 (м, 2H), 2,24-2,73 (м, 2H)

(iii) 2-нафтил-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc
Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,266г (0,48ммоль) 2-нафтил-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (ii) Одержано 202мг (88%) продукту

LC-MS m/z 417(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD) δ 7,28-7,96 (м, 11H), 5,30-5,40 (м, 1H), 3,95-4,82 (м, 5H), 2,09-2,59 (м, 2H)

Приклад 32 3-індопіл-CH₂-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) 3-індопіл-CH₂-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z)
Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,21г (1,0ммоль) (R,S)-3-(3-індопіл)молочної кислоти з виходом 220мг (45%)

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 6,57-7,80 (м, 14H), 5,24 (с, 2H), 4,59-4,83 (м, 1H), 4,19-4,51 (м, 3H), 3,69-3,99 (м, 2H), 3,03-3,38 (м, 2H), 2,31-2,56 (м, 2H)

(ii) 3-індопіл-CH₂-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc
Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(ii) з 0,11г (0,20ммоль) 3-індопіл-CH₂-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) Одержано 75мг (80%) продукту

FAB-MS m/z 420(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,00-7,75 (м, 9H), 4,61-4,71 (м, 1H), 3,74-4,51 (м, 5H), 3,00-3,28 (м, 2H), 1,95-2,42 (м, 2H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідиний та карбонільний карбони δ 179,38, 176,19, 175,56,

173,06, 166,78

Приклад 33 (CH₃)₂CH-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) (CH₃)₂CH-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z)
Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,12г (1,0ммоль) (R)-2-гідроксізолаверіанової кислоти з виходом 68мг (16%)

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,25-8,40 (т, NH), 7,15-7,90 (м, 9H), 5,20 (с, 2H), 4,85-4,95 (м, 1H), 4,30-4,55 (м, 2H), 4,05-4,25 (м, 2H), 3,75-3,90 (м, 1H), 1,65-2,75 (м, 3H), 0,70-1,05 (м, 6H)

(ii) (CH₃)₂CH-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc
Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,13г (0,27ммоль) (CH₃)₂CH-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) Одержано 13мг (23%) продукту

¹H ЯМР (300МГц, D₂O) δ 7,45-7,80 (м, 4H), 4,85-5,25 (м, 1H), 4,30-4,40 (м, 1H), 3,80-4,10 (м, 2H), 2,60-2,80 (м, 1H), 2,20-2,35 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 1H), 0,70-1,00 (м, 6H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю ротамерів) амідиний та карбонільний карбони δ 182,37, 176,34, 175,38, 173,84, 173,26, 167,16

Приклад 34 (CH₃)₂CH-(CH₂)₂-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc
(i) (CH₃)₂CH-(CH₂)₂-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z)
Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,12г (0,88ммоль) (R,S)-ізолейцинової кислоти з виходом 150мг (36%)

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,15-7,80 (м, 9H), 5,20 (с, 2H), 4,85-4,95 (м, 1H), 4,35-4,55 (м, 2H), 3,85-4,20 (м, 3H), 2,40-2,80 (м, 2H), 1,75-2,10 (м, 1H), 1,20-1,55 (м, 2H), 0,75-1,00 (м, 6H)

(ii) (CH₃)₂CH-(CH₂)₂-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc
Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,13г (0,27ммоль) (CH₃)₂CH-(CH₂)₂-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) Одержано 110мг (100%) продукту

(ii) (CH₂)₂CH-(CH₃)₂-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc
Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,13г (0,27ммоль) (CH₃)₂CH-(CH₂)₂-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) Одержано 110мг (100%) продукту

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 7,36-7,69 (м, 2H), 7,37-7,46 (м, 2H), 4,72-5,12 (м, 1H), 4,40-4,46 (м, 2H), 4,17-4,31 (м, 2H), 3,90-4,02 (м, 1H), 2,50-2,69 (м, 1H), 2,11-2,27 (м, 1H), 1,12-1,72 (м, 3H), 0,61-0,85 (м, 6H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідиний та карбонільний карбони δ 176,97, 176,80, 176,61, 176,19, 173,84, 173,38, 173,28, 173,17, 173,10, 166,78, 182,02

Приклад 35 Ph(3-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HCl

(i) Вос-Pro-Pab(Z) x HCl
Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(ii), з 10,2г (47,4ммоль) Вос-Pro-OH та 15,9г (49,8ммоль) H-Pab(Z) x HCl з виходом 21,74г (95,5%)

FAB-MS m/z 481 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 8,0-7,8 (м, 2H), 7,5-7,25 (м, 7H), 5,17 (с, 2H), 4,6-4,15 (м, 3H), 3,6-

3,35 (м, 2H), 2,3-2,1 (м, 1H), 1,8-2,1 (м, 3H), 1,3-1,5 (два широких синглети ротамерів Вос, 9H), 0,75-1,00 (м, 6H)

(ii) H-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(i) з Вос-Pro-Pab(Z) x HCl з попередньої операції (i) з наступною лужно-екстракційною обробкою

(iii) Ph(3-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,25г (1,5ммоль) (R,S)-3-гідроксиміндальної кислоти та 0,63г (1,65ммоль) H-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (ii) з виходом 51мг (6%)

FAB-MS m/z 531 (M+1)⁺

(iv) Ph(3-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(v) з 0,05г (0,094ммоль Ph(3-OH)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (iii) Одержано 30мг (74%) продукту

FAB-MS m/z 387 (M+1)⁺

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідиний та карбонільний карбони δ 175,36, 175,13, 172,92, 167,13

Приклад 36 Ph(3,5-діОМе)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc

(i) Ph(3,5-діОМе)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,08г (0,38ммоль) (R,S)-3,5-диметоксиміндальної кислоти, виготовленої способом, описаним у Synthesis (1974) 724, та 0,16г (0,42ммоль) H-Pro-Pab(Z), див приклад 35(ii) з виходом 61мг (28%)

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃), δ 7,70-7,80 (т, NH), 7,08-7,50 (м, 9H), 8,30-6,50 (м, 3H), 5,20 (с, 2H), 5,00-5,10 (м, 1H), 4,25-4,70 (м, 3H), 3,60-3,80 (м, 6H), 3,35-3,55 (м, 1H), 2,95-3,25 (м, 1H), 1,70-2,25 (м, 4H)

(ii) Ph(3,5-діОМе)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,06г (0,10ммоль Ph(3,5-діОМе)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 35мг (72%) продукту

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,23-7,80 (м, 4H), 6,41-6,65 (м, 3H), 5,35-5,45 (м, 1H), 4,35-4,60 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,10-3,75 (м, 5H), 1,70-2,35 (м, 4H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідиний та карбонільний карбони δ 175,28, 175,05, 174,03, 173,46, 172,80, 172,73, 167,11, 166,95

Приклад 37 Ph(3-ОМе)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc

(i) Ph(3-ОМе)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,27г (1,5ммоль) (R,S)-3-метоксиміндальної кислоти та 0,57г (1,5ммоль) H-Pro-Pab(Z), див приклад 35(ii), з виходом 158мг (20%)

FAB-MS m/z 545 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃), δ 7,77-7,84 (м, 2H), 7,01-7,48 (м, 8H), 8,80-6,91 (м, 3H), 5,20-5,24 (м, 2H), 5,06-5,11 (м, 1H), 4,30-4,72 (м, 3H), 3,68-3,79 (м, 3H), 3,38-3,57 (м, 1H), 2,91-3,17 (м, 1H), 1,68-2,31 (м, 4H)

(ii) Ph(3-ОМе)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x

HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,06г (0,11ммоль) Ph(3-ОМе)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 39мг (75%) продукту

LC-MS m/z 411 (M+1)⁺, 409 (M-1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 6,81-7,84 (м, 8H), 6,41-6,65 (м, 3H), 5,47 (с, 1H), 4,35-4,59 (м, 3H), 3,60-3,88 (м, 4H), 3,07-3,29 (м, 1H), 1,74-2,37 (м, 4H)

Приклад 38 Ph(3,4-(O-CH₂-O)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) Ph(3,4-(O-CH₂-O)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,20г (1,0ммоль) (R,S)-3,4-метилendioксиміндальної кислоти, виготовленої способом, описаним у Synthesis (1974) 724, з виходом 220мг (44%)

¹H ЯМР (400МГц, ацетон-d₆) δ 6,68-8,12 (м, 12H), 5,94-6,05 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,81-5,12 (м, 6H), 2,30-2,54 (м, 2H)

(ii) Ph(3,4-(O-CH₂-O)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,11г (0,20ммоль) Ph(3,4-(O-CH₂-O)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 72мг (76%) продукту

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 6,64-7,80 (м, 7H), 5,91-6,01 (м, 2H), 4,80-5,24 (м, 2H), 3,88-4,57 (м, 4H), 2,11-2,84 (м, 2H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідиний та карбонільний карбони δ 176,03, 175,70, 175,07, 174,82, 168,86

Приклад 39 Ph(3-ОМе-4-ОН)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc

(i) Ph(3-ОМе-4-ОН)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,40г (2,0ммоль) (R,S)-4-гідрокси-3-метоксиміндальної кислоти та 0,76г (2,0ммоль) H-Pro-Pab(Z), див приклад 35(ii), з виходом 132мг (12%)

FAB-MS m/z 561 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃), δ 6,62-7,84 (м, 12H), 5,20-5,25 (м, 2H), 4,15-5,08 (м, 3H), 3,42-3,84 (м, 4H), 2,91-3,25 (м, 1H), 1,66-2,37 (м, 4H)

(ii) Ph(3-ОМе-4-ОН)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,048г (0,09ммоль) Ph(3-ОМе-4-ОН)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 23мг (55%) продукту

FAB-MS m/z 427 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 6,72-7,83 (м, 7H), 5,42 (с, 1H), 4,38-4,68 (м, 3H), 3,55-4,10 (м, 4H), 3,09-3,29 (м, 1H), 1,72-2,37 (м, 4H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O) амідиний та карбонільний карбони δ 175,12, 173,25, 167,09

Приклад 40 Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc

(i) Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,36г (2,0ммоль) (P,S)-2-гідрокси-2-фенілбутанової кислоти та 0,76г (2,0ммоль) H-Pro-Pab(Z), див приклад 35(ii), з виходом 57мг (5%)

FAB-MS m/z 543 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃), δ 7,24-7,88 (м, 14H),

5,23 (с, 2H), 4,48-4,81 (м, 3H), 2,98-3,25 (м, 2H), 1,49-2,32 (м, 6H), 0,85-0,95 (м, 3H)

(ii) Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc
Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(ii) з 0,055г (0,1ммоль) Ph-(R,S)C(Et)(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 34мг (72%) продукту

FAB-MS m/z 409(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 7,33-7,82 (м, 9H), 4,38-4,60 (м, 3H), 3,19-3,71 (м, 2H), 1,54-2,34 (м, 6H), 0,73-0,90 (м, 3H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастерео-мерів/ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони δ 182,05, 176,42, 175,73, 175,59, 174,70, 174,47, 167,18

Приклад 41 Ph(3-5-диMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) (R,S)-3-5-диметилміндальна кислота Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(i) з 5,0г (37ммоль) 3,5-диметилбензальдегіда з виходом 2,8г (42%)

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,05 (с, 2H), 6,94 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 2,28 (с, 6H), 0,73-0,90 (м, 3H)

(ii) Ph(3-5-диMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z)
Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,27г (1,5ммоль) (R,S)-3,5-диметилміндальної кислоти з виходом 403мг (51%)

FAB-MS m/z 529(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 8,85-7,88 (м, 12H), 5,22-5,26 (м, 2H), 4,84-5,03 (м, 2H), 4,43-4,62 (м, 2H), 3,57-4,13 (м, 2H), 2,25-2,74 (м, 8H)

(iii) Ph(3-5-диMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc
Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,102г (0,194ммоль) Ph(3,5-диMe)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (ii) з виходом 74мг (84%) продукту

FAB-MS m/z 395(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 8,76-7,82 (м, 7H), 4,80-5,27 (м, 2H), 3,87-4,62 (м, 4H), 2,20-2,87 (м, 8H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастерео-мерів/ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони δ 182,07, 175,60, 174,49, 174,37, 173,96, 173,23, 173,09, 173,05, 172,93, 166,98, 166,90

Приклад 42 Ph(3-NH₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) Ph(3-NO₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z)
Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,30г (1,5ммоль) (R,S)-3-нітроміндальної кислоти з виходом 400мг (48%)

LC-MS m/z 545(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,16-8,22 (м, 13H), 5,18-5,23 (м, 2H), 4,85-5,15 (м, 2H), 4,08-4,60 (м, 3H), 3,65-3,81 (м, 1H), 2,31-2,71 (м, 2H)

(ii) Ph(3-NH₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc
Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,102г (0,19ммоль) Ph(3-NO₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 74мг (89%) продукту

LC-MS m/z 382(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 6,58-7,82 (м, 8H), 4,80-5,25 (м, 2H), 3,60-4,60 (м, 4H), 2,12-2,88 (м, 2H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони δ 181,96, 175,27, 174,25, 173,84, 173,19, 173,01, 166,93

Приклад 43 Ph(3-NO₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

0,030г (0,27ммоль) анізолу та 0,138г (0,92ммоль) трифлуорметансульфонові кислоти додали до суміші 0,100г (0,18ммоль) Ph(3-NO₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z), див операцію 42(i) та 10мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішували 10 хвилин при кімнатній температурі. Додавали воду, доводячи pH розчину до 9 розчином Na₂CO₃. Видаляли під вакуумом дихлорметан і залишковий водний шар екстрагували тричі по 5мл діетиловим етером з наступною сушкою сублімацією. Сирий продукт піддавали препаративній RPLC з одержанням після сушки сублімацією 62мг (60%) цільового продукту

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 7,38-8,31 (м, 8H), 4,83-5,50 (м, 2H), 4,03-4,57 (м, 4H), 2,17-2,86 (м, 2H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастерео-мерів/ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони δ 181,5, 173,84, 173,39, 173,15, 173,04, 172,96, 172,80, 166,85

Приклад 44 Ph(3-NH₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc

(i) Ph(3-NO₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z)
Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,30г (1,5ммоль) (R,S)-3-нітроміндальної кислоти та 0,75г (1,65ммоль) H-Pro-Pab(Z) x 2HCl з виходом 0,61г (73%)

LC-MS m/z 560(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,26-8,23 (м, 13H), 5,20-5,28 (м, 3H), 4,33-4,73 (м, 3H), 3,46-3,68 (м, 1H), 2,92-3,14 (м, 1H), 1,79-2,33 (м, 4H)

(ii) Ph(3-NH₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc
Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,104г (0,19ммоль) Ph(3-NO₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 64мг (76%) продукту

LC-MS m/z 396(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 6,74-7,82 (м, 8H), 5,34-5,40 (м, 1H), 4,35-4,58 (м, 3H), 3,09-3,78 (м, 2H), 1,75-2,35 (м, 4H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони δ 182,04, 175,38, 175,18, 173,12, 173,04, 167,07

Приклад 45 Ph(3-NO₂)-(R чи S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc

Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,117г (0,21ммоль) Ph(3-NO₂)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z), див операцію 44(i). Деякі фракції було концентровано і отримано 23мг (45%) сполуки зі співвідношенням діастереомерів > 99 : 1

LC-MS m/z 424(M-1)⁺, 426(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,31-8,35 (м, 8H), 5,50-5,71 (м, 1H), 3,64-4,57 (м, 4H), 3,24-3,32 (м, 1H), 1,76-2,42 (м, 4H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони δ 175,21, 173,98, 172,58, 172,18, 167,12, 166,82

(Перші фракції було концентровано з отриманням епімера вищевказаної сполуки зі співвідношенням діастереомерів > 99 : 1)

Приклад 46 Ph(3,4-(-O-CH₂-O)-)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc (i) Ph(3,4-(-O-CH₂-O)-)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,20г(1,0ммоль) (R,S)-3,4-метипендіоксиміндальної кислоти, виготовленої способом, описаним у Synthesis (1974) 724, та 0,35г(0,91ммоль) H-Pro-Pab(Z) x 2HCl, див приклад 35(ii), з виходом 80мг(16%)

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 6,69-7,89(м, 12H), 5,91-6,04(м, 2H), 4,30-5,28(м, 2H), 3,00-3,61(м, 6H), 1,95-2,35(м, 4H)

(ii) Ph(3,4-(-O-CH₂-O)-)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,08г(0,14ммоль) Ph(3,4-(-O-CH₂-O)-)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції(i) з виходом 48мг(73%) продукта

FAB-MS m/z 425(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 6,81-7,85(м, 7H), 5,90-6,05(м, 2H), 5,33-5,44(м, 1H), 4,37-4,90(м, 3H), 3,62-3,77(м, 1H), 3,13-3,28(м, 1H), 1,80-2,36(м, 4H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) аміднової та карбонільної карбони δ 175,37, 175,09, 173,86, 173,66, 173,08, 173,00, 167,03

Приклад 47 Ph(3,5-дифлуор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc

(i) Ph(3,5-дифлуор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,28г(1,5ммоль) (R,S)-3,5-дифлуорміндальної кислоти та 0,75г(1,65ммоль) H-Pro-Pab(Z) x 2HCl, див приклад 35(ii) з виходом 0,42г(51%)

LC-MS m/z 549(M-1)⁺, 551(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 6,72-7,84(м, 12H), 5,22(с, 2H), 5,08(с, 1H), 4,34-4,73(м, 3H), 3,41-3,60(м, 1H), 2,96-3,19(м, 1H), 1,80-2,34(м, 4H)

(ii) Ph(3,5-дифлуор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,104г(0,19ммоль) Ph(3,5-дифлуор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції(i) з виходом 79мг(88%)

LC-MS m/z 415(M-1)⁺, 417(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 6,86-7,80(м, 7H), 5,50(с, 1H), 3,58-4,72(м, 4H), 3,19-3,32(м, 1H), 1,80-2,37(м, 4H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) аміднової та карбонільної карбони δ 181,87, 175,21, 174,98, 174,12, 172,57, 172,12, 171,97, 167,10, 165,24

Приклад 48 Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(OH)-CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) Ph-(R)CH(OH)-C(O)OBn 3,0г(19,7ммоль) (P)-міндальної кислоти розчинили у 50мл DMF і додали 3,21г(9,86ммоль) карбонату цезію Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі Суміш розбавили 200мл води і водний шар екстрагували етилацетатом Після відділення органічний шар промивали розсопом NaCl, сушили Na₂SO₄ та випарювали Вихід проміжної сполуки 4,2г(88%)

LC-MS m/z 265(M+Na)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,17-7,44(м, 10H), 5,12-5,27(м, 3H)

(ii) Ph-(R)CH(O-CH₂CH=CH₂)-C(O)OBn Суміш 1,0г(4,13ммоль) Ph-(R)CH(OH)-C(O)OBn з попередньої операції(i), 0,1г(0,83ммоль) сульфату магнію та 2,58г(11,2ммоль) оксиду аргентума(I) у 25мл петролейного етеру(т кип 40 - 60°C) перемішували при кімнатній температурі у темряві під шаром азоту По краплям додавали 0,75г(6,19ммоль) алілброміда, а далі двома порціями 2,58г(11,2ммоль) оксиду аргентума(I) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого фільтрували кризь броунмілерит і фільтрат випарювали, отримуючи 1,143г(98%) проміжної сполуки

¹H ЯМР (400МГц, COCl₂) δ 7,20-7,50(м, 10H), 5,89-5,99(м, 1H), 5,09-5,31(м, 4H), 4,99(с, 1H), 4,03-4,11(м, 2H)

(iii) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(OH)-CH₂OH)-C(O)OBn Суміш 0,74г(2,62ммоль) Ph-(R)CH(O-CH₂CH=CH₂)-C(O)OBn з попередньої операції(ii), 0,425г(3,15ммоль) N-метилморфолін-N-оксиду та 0,0027г(0,01ммоль) тетраоксиду осмію у 10мл суміші(2 : 1) вода-ацетон перемішували при кімнатній температурі 2 доби Додали 1,5г(7,88ммоль) піросульфту натрію і суміш перемішували 1 годину, після чого фільтрували кризь броунмілерит і фільтрат випарювали, отримуючи 0,51г(62%) проміжної сполуки

¹H ЯМР (400МГц, COCl₂) δ 7,16-7,44(м, 10H), 5,09-5,20(м, 2H), 4,96(с, 1H), 3,55-3,97(м, 5H)

(iv) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(O-CH(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)OBn 0,51г(1,61ммоль) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(OH)-CH₂OH)-C(O)OBn з попередньої операції (iii) розчинили у 20мл ацетону Додали 0,007г(0,037ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти і перемішували при кімнатній температурі 24 години Після додавання 0,09г карбонату калію реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 1 годину, після чого фільтрували кризь броунмілерит і фільтрат випарювали, отримуючи 0,559г(97%) проміжної сполуки

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,18-7,48(м, 10H), 5,01-5,21(м, 3H), 4,27-4,40(м, 1H), 4,02-4,11(м, 1H), 3,76-3,90(м, 2H), 1,34-1,41(м, 6H)

(v) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(O-CH(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)OH 0,183г(0,51ммоль) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(O-CH(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)OBn з попередньої операції (iv) розчинили у 10мл етанолу, додали 0,09г5% Pd/C і підрували суміш при атмосферному тиску 1 годину, після чого фільтрували кризь броунмілерит і фільтрат випарювали, отримуючи 0,137г(100%) проміжної сполуки

LC-MS m/z 265(M-1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,28-7,48(м, 5H), 4,97(с, 1H), 4,25-4,35(м, 1H), 4,01-4,09(м, 1H), 3,72-3,84(м, 1H), 3,43-3,65(м, 2H), 1,30-1,37(м, 6H)

(vi) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(O-CH(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,165г(0,62ммоль) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(O-CH(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)OH з попередньої операції (v) з виходом 0,20г(52%)

LC-MS m/z 613(M-1)⁺, 615(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,88(м, 14H),

5,22(с, 2H), 4,87-4,95(м, 2H), 3,40-4,54(м, 9H), 2,36-2,76(м, 2H), 1,22-1,42(м, 6H)

(vii) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab x HOAc Потрібну сполуку було виготовлено способом за прикладом 15 (iii) з 0,20г(0,325ммоль) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (vi) з виходом 0,179г(100%)

LC-MS m/z 479(M-1)⁺, 481(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,33-7,80(м, 9H), 4,81-5,31(м, 2H), 3,94-4,59(м, 6H), 3,25-3,80(м, 3H), 2,16-2,88(м, 2H), 1,29-1,44(м, 6H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідинний та карбонільний карбони δ 181,99, 173,12, 172,93, 172,18, 166,84

(viii) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(OH)-CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc 0,094г(0,17ммоль) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab x HOAc з попередньої операції (vii) розчинили у 10мл суміші оцтової кислоти та води(4 : 1), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 24 години. Суміш випарювали і залишок розчиняли у воді та сушили сублімацією з виходом цільової сполуки 85мг(100%)

LC-MS m/z 439(M-1)⁺, 441(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,32-7,78(м, 9H), 4,81-5,28(м, 2H), 3,28-4,56(м, 9H), 2,15-2,90(м, 2H),

¹³C ЯМР (100,6МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідинний та карбонільний карбони δ 179,14, 172,93, 172,89, 172,51, 171,96, 166,54

Приклад 49 Ph-(r)CH(O-CH₂-(R,S)CH(OH)-CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc

(i) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,108г(0,4ммоль) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)OH, див приклад 48(v), та 0,202г(0,46ммоль) H-Pro-Pab(Z) x 2HCl, див приклад 35(ii), з виходом 0,10г(40%)

LC-MS m/z 627(M-1)⁺, 629(M+1)⁺, 651(M+Na)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,23-7,87(м, 14H), 5,03-5,27(м, 3H), 3,34-4,64(м, 10H), 1,71-2,39(м, 4H), 1,23-1,41(м, 6H)

(ii) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Pro-Pab x HOAc Потрібну сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,100г(0,159ммоль) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 85мг(96%)

LC-MS m/z 493(M-1)⁺, 495(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,30-7,82(м, 9H), 5,22-5,38(м, 1H), 4,32-4,62(м, 4H), 4,01-4,11(м, 1H), 3,22-3,83(м, 5H), 1,78-2,22(м, 4H), 1,33-1,44(м, 6H)

¹³C ЯМР (100,6МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідинний та карбонільний карбони δ 181,47, 174,74, 173,53, 171,64, 171,50, 171,00, 170,94, 166,58

(iii) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(OH)-CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc Потрібну сполуку було виготовлено способом за прикладом 48(vii) з 0,038г(0,069ммоль) Ph-(R)CH(O-CH₂-(R,S)CH(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Pro-Pab x HOAc з попередньої операції (ii) з виходом цільової сполуки 35мг(98%)

LC-MS m/z 453(M-1)⁺, 455(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,30-7,82(м, 9H), 5,20-5,38(м, 1H), 3,18-4,60(м, 10H), 1,70-2,38(м, 4H)

¹³C ЯМР (100,6МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідинний та карбонільний карбони δ 180,26, 174,74, 173,47, 171,80, 171,26, 166,61

Приклад 50 Ph-(R чи S)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab x HOAc та Ph-(S чи R)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) Ph-(R,S)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)OH Потрібну сполуку було виготовлено способом за прикладом 48(iv) з 3,5г(20,35ммоль) α-гідрокситропової кислоти, виготовленої згідно з Guthry et al, Can J Спет (1991) 69 1904, з виходом проміжної сполуки 3,37г(74%)

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,30-7,65(м, 5H), 4,95(д, 1H), 4,10(д, 1H), 1,70(с, 3H), 1,50(с, 3H)

(ii) Ph-(S,R)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,25г(1,12ммоль) Ph-(R,S)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)OH з попередньої операції (i) з виходом 0,30г(53%)

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,20-7,90(м, 14H), 5,22(с, 2H), 3,70-5,10(м, 7H), 2,15-2,75(м, 2H), 1,40-1,65(м, 6H)

(iii) Ph-(R чи S)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab x HOAc та Ph-(S чи R)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab x HOAc Суміш 0,30г(0,53ммоль) Ph-(S,R)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (ii), 0,30г(0,47ммоль) формату амонію 3 крапель мурашиної кислоти та 0,30г 5% Pd/C у 10мл метанола перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували крізь бромілітерит і фільтрат випарювали. Сирий продукт(0,29г) піддавали препаративній RPLC. Окремі фракції було концентровано з виходом 80мг(35%) сполуки 50А з співвідношенням діастереомерів > 99 : 1. Подальші фракції було концентровано з виходом 80мг(35%) сполуки 50Б з співвідношенням діастереомерів 98 : 2

Сполука 50А

LC-MS m/z 437(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,28-7,85(м, 9H), 3,70-4,95(м, 7H), 2,10-2,55(м, 2H), 1,55(с, 3H), 1,50(с, 3H)

Сполука 50Б

LC-MS m/z 437(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,25-7,80(м, 9H), 3,70-5,00(м, 7H), 2,25-2,45(м, 2H), 1,60(с, 3H), 1,48(с, 3H)

Приклад 51 Ph-(R чи S)C(OH)((CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl та Ph-(S чи R)C(OH)((CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl

(i) Ph-(R чи S)C(OH)((CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab x HCl 0,060г(0,12ммоль) Ph-(R чи S)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂))-C(O)-Aze-Pab x HOAc(сполука 50А з прикладу 50) розчинили у суміші 4мл оцтової кислоти та 1мл води. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім 6 годин при 90°C. Додавали 1мл концентрованої HCl і перемішували 5 хвилин при кімнатній температурі. Оцтову кислоту та HCl видаляли у вакуумі в присутності толуолу та етанолу, залишок речовини у 4мл води та сушили сублімацією. Сирий про-

дукт(0,29г) піддавали препаративній RPLC, з одержанням цільової сполуки з виходом 9мг(16%)

LC-MS m/z 395(M-1)⁺, 397(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,20-7,85(м, 9H), 3,90-4,70(м, 5H), 3,30-3,70(м, 2H), 2,00-2,85(м, 2H)

(ii) Ph-(S чи R)C(OH)((CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab х HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за попередньою операцією (i) з 0,060(0,12ммоль) Ph-(S чи R)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Aze-Pab х HOAc (сполука 50Б з прикладу 50) з виходом 22мг(40%)

LC-MS m/z 397(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,20-7,85(м, 9H), 3,90-4,75(м, 6H), 3,50-3,60(м, 1H), 2,10-2,50(м, 2H)

Приклад 52 Ph-(R чи S)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Pro-Pab х HOAc та Ph-(S чи R)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Pro-Pab х HOAc

(i) Ph-(S,R)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,25г(1,12ммоль) Ph-(R,S)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)OH, див приклад 50(i) з виходом 0,19г(32%)

FAB-MS m/z 585(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,20-7,95(м, 14H), 5,25(с, 2H), 5,10-5,20(м, 1H), 4,32-4,70(м, 3H), 3,65-3,95(м, 2H), 3,00-3,25(м, 1H), 1,30-2,35(м, 10H)

(ii) Ph-(R чи S)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Pro-Pab х HOAc та Ph-(S чи R)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Pro-Pab х HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 50(iii) з 0,37г(0,63ммоль) Ph-(S,R)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (i) Окремі фракції було концентровано з виходом 120мг сполуки 52А з співвідношенням діастереомерів > 99 1 Подальші фракції було концентровано з виходом 120мг сполуки 52Б з співвідношенням діастереомерів 98 2

Сполука 52А

LC-MS m/z 451(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,25-7,80(м, 9H), 4,35-5,05(м, 4H), 3,80-3,95(м, 1H), 3,60-3,65(м, 1H), 3,00-3,10(м, 1H), 2,10-2,20(м, 1H), 1,75-1,90(м, 3H), 1,55(с, 3H), 1,45(р, 3H)

Сполука 52Б

LC-MS m/z 451(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,25-7,80(м, 9H), 4,40-5,10(м, 4H), 3,30-3,80(м, 3H), 1,75-2,20(м, 4H), 1,50-1,55(м, 6H)

Приклад 53 Ph-(R чи S)C(OH)((CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab х HCl та Ph-(S чи R)C(OH)((CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab х HCl

(i) Ph-(R чи S)C(OH)((CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab х HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 51(i) з 0,060(0,12ммоль) Ph-(R чи S)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Pro-Pab х HOAc (сполука 52А з прикладу 52) з виходом 2мг(2%)

LC-MS m/z 409(M-1)⁺, 411(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,20-7,85(м, 9H), 4,40-4,60(м, 3H), 4,05-4,30(м, 1H), 2,95-3,90(м, 3H), 1,60-2,20(м, 4H)

(ii) Ph-(S чи R)C(OH)((CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab х HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 51(ii) з 0,060г(0,12ммоль) Ph-(S чи R)C(-O-C(CH₃)₂-O-CH₂)-C(O)-Pro-Pab х HOAc (сполука 50Б з прикладу 50) з виходом 1мг(1%)

LC-MS m/z 409(M-1)⁺, 411(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,25-7,85(м, 9H), 4,40-4,65(м, 3H), 4,05-4,20(м, 1H), 3,25-3,75(м, 3H), 1,40-2,20(м, 4H)

Приклад 54 Ph-(R)CMe(OH)-C(O)-Pro-Pab х HCl

(i) Ph-(R)CMe(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,20г(1,2ммоль) (R)-(-)-2-гідрокси-2-фенілпропіонової кислоти та 0,50г(1,1ммоль) H-Pro-Pab(Z) х 2HCl, див приклад 35(ii) з виходом 0,13г(22%)

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,18-7,87(м, 14H), 5,25(с, 2H), 4,37-4,61(м, 3H), 3,03-3,19(м, 2H), 1,54-2,17(м, 7H)

(ii) Ph-(R)CMe(OH)-C(O)-Pro-Pab х HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(v) з 0,13г(0,25ммоль) Ph-(R)CMe(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 94мг(89%)

FAB-MS m/z 395(M-1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,37-7,91(м, 9H), 4,33-4,61(м, 3H), 3,15-4,01(м, 2H), 1,72-2,33(м, 7H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю ротамерів) амідіновий та карбонільний карбони δ 176,06, 175,49, 174,88, 166,90

Приклад 55 Ph-(S)CMe(OH)-C(O)-Pro-Pab х HCl

(i) Ph-(S)CMe(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,20г(1,2ммоль) (R)-(+)-2-гідрокси-2-фенілпропіонової кислоти та 0,50г(1,1ммоль) H-Pro-Pab(Z) х 2HCl, див приклад 35(ii) з виходом 0,19г(33%)

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,20-7,77(м, 14H), 5,22(с, 2H), 4,53-4,58(м, 1H), 4,32-4,44(м, 2H), 3,13-3,38(м, 2H), 1,53-2,04(м, 7H)

(ii) Ph-(S)CMe(OH)-C(O)-Pro-Pab х HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(v) з 0,13г(0,25ммоль) Ph-(S)CMe(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 80мг(82%)

FAB-MS m/z 395(M-1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ 7,35-7,84(м, 9H), 4,47-4,63(м, 3H), 3,30-3,70(м, 2H), 1,60-2,29(м, 7H)

¹³C ЯМР (75,5МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю ротамерів) амідіновий та карбонільний карбони δ 175,58, 175,23, 174,79, 167,07

Приклад 56 Ph(3,4-дифлуор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab х HCl

(i) Ph(3,4-дифлуор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,20г(1,06ммоль) (R,S)-3,4-дифлуорміндаліної кислоти та 0,53г(1,17ммоль) H-Pro-Pab(Z) х 2HCl, див приклад 35(ii) з виходом 0,445г(76%)

LC-MS m/z 549(M-1)⁺, 551(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 6,98-7,74(м, 12H), 5,18-5,21(м, 2H), 5,06-5,01(м, 1H), 4,22-4,58(м, 3H), 3,32-3,58(м, 1H), 2,88-3,12(м, 1H), 1,70-2,12(м, 4H)

(ii) Ph(3,4-дифлуор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab х HCl Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(v) з 0,175г(0,31ммоль) Ph(3,4-дифлуор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (i) з виходом 127мг(88%)

LC-MS m/z 417(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,11-7,86(м, 7H), 5,37(с, 1H), 4,36-5,00(м, 4H), 3,66-3,78(м, 1H), 1,80-2,31(м, 4H)

¹³C ЯМР (100,6МГц, CD₃OD, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідно-вий та карбонільний карбони δ 174,66, 174,40, 171,96, 171,82, 166,48

Приклад 57 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R,S)Pib(4-оксо)-Pab x HOAc

(i) Вос-(R,S)Pib(4-оксо)-OCH₃ Суміш 1,1г(4,25ммоль) Вос-(R,S)Pib(4-гидрокси)-OCH₃, виготовленого способом за Gillard et al J Org Chem (1996) 61 2226, 1,8г(8,5ммоль) PCC та 1,0г порошку молекулярного сита(3А) у 20мл дихлорметану перемішували при кімнатній температурі 4 години. Додали 60мл діетилового етера і профільтрували суміш крізь коротку колонку з силікагелем з елюентом етилацетат гексан(1 : 1) Фільтрат випарювали, отримуючи 1,0г(92%) проміжної сполуки

FAB-MS m/z 258(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 4,75-5,20(м, 1H), 3,55-4,15(м, 5H), 2,40-2,90(м, 4H), 1,30-1,85(м, 9H)

(ii) H-(R,S)Pib(4-оксо)-OCH₃ 0,48г(1,87ммоль) Вос-(R,S)Pib(4-оксо)-OCH₃ з попередньої операції (i) обробляли 4мл 50% розчину трифлуороцтової кислоти у дихлорметані при кімнатній температурі 30 хвилин. Реакційну суміш випарювали, залишок розчиняли у дихлорметані, промивали водним карбонатом натрію, сушили карбонатом калію і випарювали, отримуючи 0,23г(78%) проміжної сполуки

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 3,65-3,80(м, 4H), 3,30-3,40(м, 1H), 2,90-3,00(м, 1H), 2,30-2,70(м, 4H)

(iii) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-оксо)-OCH₃ Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,22г(1,4ммоль) H-(R,S)Pib(4-оксо)-OCH₃ з попередньої операції (ii), та 0,37г(1,4ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)OH, виготовленого у спосіб, описаний Hamada et al у J Am Chem Soc (1989)111 669, з отриманням 0,288г(51%) проміжної сполуки

FAB-MS m/z 408(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,20-7,50(м, 5H), 5,25-5,70(м, 2H), 4,15-4,75(м, 1H), 3,20-3,80(м, 4H), 2,00-2,90(м, 3H), 1,30-1,65(м, 1H), 0,85-1,15(м, 9H), 0,10-0,35(м, 6H)

(iv) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-оксо)-OH Суміш 0,28г(0,69ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-оксо)-OCH₃ з попередньої операції (iii) та 10мл 2М розчину гідроксида літію у THF перемішували при кімнатній температурі 1,5 години. THF видаляли у вакуумі, залишок підкислювали до pH 2,0 2М розчином KHSO₄ та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сушили MgSO₄ та випарювали, з отриманням 0,24г(89%) проміжної сполуки

FAB-MS m/z 392(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,20-7,55(м, 5H), 5,15-5,75(м, 2H), 4,10-4,30(м, 1H), 3,20-3,80(м, 1H), 2,05-3,00(м, 4H), 1,35-1,55(м, 1H), 0,90-1,05(м, 9H), 0,10-0,25(м, 6H)

(v) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-оксо)-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 1(ii), з 0,227г(0,58ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-оксо)-OH з попередньої операції (iv) з виходом 92мг(24%)

FAB-MS m/z 657(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 6,90-7,90(м, 14H), 5,10-5,80(м, 4H), 3,60-4,70(м, 3H), 2,10-3,20(м, 4H), 1,40-1,70(м, 1H), 0,80-1,10(м, 9H), 0,00-0,25(м, 6H)

(vi) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-оксо)-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за вищенаведеною операцією (ii), з 0,227г(0,58ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-оксо)-Pab(Z) з попередньої операції (v) з виходом 61мг 82%)

FAB-MS m/z 543(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 6,95-7,90(м, 14H), 5,00-5,55(м, 4H), 3,95-4,70(м, 2H), 3,20-3,70(м, 2H), 1,20-2,80(м, 4H)

(vii) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R,S)Pib(4-оксо)-Pab x HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(iii) з 0,061г(0,11ммоль) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R,S)Pib(4-оксо)-Pab(Z) з попередньої операції (vi) з виходом 46мг(90%)

LC-MS m/z 407(M-1)⁺, 409(M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 7,20-7,85(м, 9H), 5,00-5,80(м, 2H), 4,35-4,55(м, 2H), 3,40-4,05(м, 2H), 1,80-3,10(м, 4H)

Приклад 58 Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R чи S)Pib(4-метилен)-Pab x HOAc та Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(S чи R)Pib(4-метилен)-Pab x HOAc

(i) Вос-(R,S)Pib(4-метилен)-OCH₃ 2,68г(7,5ммоль) броміда метилтрифенілфосфонія сушили 20 хвилин під вакуумом і суспендували у 20мл сухого THF при 0°C. Додавали по краплям 4,7мл 1,6Н розчину бутиллітію у гексані і розчин перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до -78°C і додавали 1,3г(5,0ммоль) Вос-(R,S)Pib(4-оксо)-OCH₃, див приклад 57(i), продовжували перемішування при -78°C 30 хвилин, а потім ще 2 години при кімнатній температурі. Додавали до суміші хлорид амонія і після відділення водного шару двічі екстрагували його діетиловим етером. Сполучений органічний шар промивали та випарювали, отримуючи сирий продукт, який очищали флеш-хроматографією з елюентом етилацетат/гексан(30 : 70). Отримали 0,27г(95%) проміжної сполуки

FAB-MS m/z 256(M+1)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 4,70-5,10(м, 3H), 3,95-4,15(м, 1H), 3,70(с, 3H), 2,10-3,10(м, 5H), 1,35-1,60(м, 9H)

(ii) H-(R,S)Pib(4-метилен)-OCH₃ 0,48г(1,88ммоль) Вос-(R,S)Pib(4-метилен)-OCH₃ з попередньої операції (i) обробляли 6мл 50% розчину трифлуороцтової кислоти у дихлорметані при кімнатній температурі 40 хвилин. Реакційну суміш випарювали, залишок розчиняли у дихлорметані, промивали водним карбонатом натрію, сушили карбонатом калію і випарювали, отримуючи 0,27г(95%) проміжної сполуки

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 4,70-4,85(м, 2H), 3,75(м, 3H), 3,35-3,45(м, 1H), 3,15-3,25(м, 1H), 2,55-2,70(м, 2H), 2,10-2,30(м, 3H)

(iii) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-метилен)-OCH₃ Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,21г(1,4ммоль) H-(R,S)Pib(4-метилен)-OCH₃ з попередньої операції (ii), та 0,37г(1,4ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)OH, виготовленого у спосіб, описаний Hamada et al у J Am Chem Soc

(1989)111 669, з виходом 0,283г(52%)

FAB-MS m/z 404($M+1$)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃), δ 7,25-7,55(м, 5H), 5,15-5,70(м, 2H), 4,20-4,85(м, 3H), 3,65-3,75(м, 3H), 1,90-3,20(м, 5H), 0,90-1,10(м, 9H), 0,10-0,30(м, 6H)

(iv) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-

метилен)-ОН Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 57(iv), з 0,28г(0,69ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-метилен)-ОСН₃ з операції (iii) з виходом 0,24г(89%)

FAB-MS m/z 390($M+1$)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃), δ 7,15-7,50(м, 5H), 5,15-5,95(м, 2H), 3,55-5,00(м, 3H), 1,75-3,25(м, 5H), 0,85-1,05(м, 9H), 0,10-0,25(м, 6H)

(v) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-

метилен)-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,235г(0,6ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-метилен)-ОН з попередньої операції (iv) та 0,211г(0,86ммоль) H-Pab(Z) x HCl, з виходом 124мг(35%)

FAB-MS m/z 655($M+1$)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃), δ 7,10-7,90(м, 14H), 5,15-5,70(м, 4H), 4,10-5,05(м, 4H), 1,75-3,05(м, 6H), 0,80-1,10(м, 9H), 0,00-0,25(м, 6H)

(vi) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-

метилен)-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 57(vi), з 0,08г(0,12ммоль) Ph-(R)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-метилен)-Pab(Z) з попередньої операції (v) з виходом 60мг(91%)

LC-MS m/z 541($M+1$)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD), δ 7,15-7,90(м, 14H), 5,20-5,80(м, 4H), 4,35-4,90(м, 4H), 3,70-4,15(м, 1H), 3,20-3,40(м, 1H), 1,10-2,90(м, 4H)

(vii) Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(R чи S)Pib(4-

метилен)-Pab x HOAc та Ph-(R)CH(OH)-C(O)-(S чи R)Pib(4-метилен)-Pab x HOAc Суміш 0,035г(0,065ммоль) Ph-(P)CH(OTBDMS)-C(O)-(R,S)Pib(4-метилен)-Pab(Z) з попередньої операції (vi), 0,50г(7,4ммоль) ацетату амонію та 0,20г(3,0ммоль) імідазолу у 5мл метанола перемішували протягом ночі при 60°C Реакційну суміш випарювали і залишок піддавали препаративній RPLC Окремі фракції було концентровано з виходом 1,8мг сполуки 58Б Подальші фракції було концентровано з виходом 7мг сполуки 58А з співвідношенням діастереомерів 98/2

Сполука 58А

LC-MS m/z 405($M-1$)⁺, 407($M+1$)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O), δ 7,15-7,80(м, 9H), 5,65-5,70(м, 1H), 4,80-5,25(м, 1H), 4,45-4,60(м, 2H), 3,60-4,00(м, 2H), 1,30-3,30(м, 6H)

Сполука 58Б

LC-MS m/z 407($M+1$)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O), δ 7,30-7,80(м, 9H), 5,45-5,75(м, 1H), 4,80-5,20(м, 1H), 4,35-4,70(м, 3H), 3,75-3,9(м, 1H), 1,70-3,05(м, 6H)

Приклад 59 Ph-(3-хлор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) (R,S)-3-хлорміндальна кислота Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 15(i), з 7,03г(50ммоль) 3-хлорбензальдегіда з виходом 2г(21%)

LC-MS m/z 185($M-1$)⁺, 370($2M-1$)⁺

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD), δ 7,28-7,51(м, 4H),

5,14(с, 1H)

(ii) Ph-(3-хлор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z)

Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii), з 0,149г(0,8ммоль) (R,S)-3-хлорміндальної кислоти з попередньої операції (i) з виходом 0,30г(70%)

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃), δ 7,08-7,84(м, 13H), 5,18-5,24(м, 2H), 4,86-5,01(м, 2H), 4,02-4,66(м, 3H), 3,57-3,76(м, 1H), 2,30-2,72(м, 2H)

(iii) Ph-(3-хлор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 43 з 0,10г(0,19ммоль) Ph-(3-хлор)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) з попередньої операції (ii) з виходом 55мг(63%)

LC-MS m/z 399($M-1$)⁺, 401($M+1$)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O), δ 7,10-7,85(м, 8H), 4,82-5,37(м, 2H), 3,96-4,79(м, 4H), 2,14-2,85(м, 2H)

¹³C ЯМР (100,6МГц, D₂O, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони δ 174,00, 173,17, 172,83, 172,61, 166,59

Приклад 60 Ph(3-хлор,4-ОН)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc

(i) Ph(3-хлор,4-ОН)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) Проміжну сполуку було виготовлено способом за прикладом 3(ii) з 0,25г(1,23ммоль) (R,S)-3-хлор-4-гідроксиміндальної кислоти та 0,615г(1,35ммоль) H-Pro-Pab(Z) x 2HCl, див приклад 35(ii), з виходом 0,382г(55%)

LC-MS m/z 564($M-1$)⁺

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD), δ 6,80-7,85(м, 12H), 5,16-5,25(м, 3H), 4,35-4,51(м, 3H), 3,45-3,75(м, 1H), 3,07-3,42(м, 1H), 1,72-2,18(м, 4H)

¹³C ЯМР (100,6МГц, CD₃OD, спектр ускладнено наявністю діастереомерів/ротамерів) амідиновий та карбонільний карбони δ 174,62, 174,27, 173,02, 172,88, 170,41, 165,04

(ii) Ph(3-хлор,4-ОН)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab x HOAc Цільову сполуку було виготовлено способом за прикладом 43 з 0,10г(0,177ммоль) Ph(3-хлор,4-ОН)-(R,S)CH(OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) з попередньої операції (i), 3,17мл(48ммоль) трифлуороцтової кислоти та 1,04мл(8,85ммоль) тіоанізолу з виходом 57мг(70%)

LC-MS m/z 431($M+1$)⁺

¹H ЯМР (400МГц, D₂O), δ 6,84-7,86(м, 7H), 5,29-5,42(м, 1H), 4,30-4,68(м, 3H), 3,05-4,05(ц, 2H), 1,70-2,37(м, 4H)

Приклад 61

Цільові сполуки з прикладів 1 - 60 були випробувані на вищеписаний тест А, було визначено, що величини їх ІK₅₀ менше за 0,3μM

Скорочення

aq - водний

Aze - азетидин-2-карбонова кислота,

Boc - трет-бутилоксикарбоніл

Bn - бензил

Bu - бутил

Ch - циклогексил

DCC - дициклогексилкарбодімід

DIPEA - діізопропілетиламін

DMAP - N,N-диметиламінопіридин

DMF - диметилформамід

EDC - 1-(3-диметиламінопропіл)-3-

етилкарбодімід-гідрохлорид

Et - етил

EtOH – етанол
 HOAc - оцтова кислота
 HOSu - N-гідроксисукцинімід
 H-Dig - 1-амідино-3-аміноетилазетидин
 H-Dig(Z) - 3-аміноетил-1-(N-бензилоксикарбоніламідіно)азетидин
 H-Hig - 1-амідино-3-аміноетилпіролідин
 H-Hig(Z) - 3-аміноетил-1-(N-бензилоксикарбоніламідіно)піролідин
 H-Pac - 1-амідино-4-амінометилциклогексан
 H-Pac(Z) - 4-амінометил-1-(N-бензилоксикарбоніламідіно)циклогексан
 H-Pic - піпеколінова кислота
 H-Pig - 1-амідино-3-амінометилпіперидин
 H-Pig(Z) - 3-аміноетил-1-(N-бензилоксикарбоніламідіно)піперидин
 H-Pab - 1-амідино-3-амінометилбензол
 H-Pab(Z) - 3-аміноетил-1-(N-бензилоксикарбоніламідіно)бензол
 PCC - хлорохромат піридиня

HPLC - високоефективна рідинна хроматографія
 Me – метил
 Ph - феніл
 RPLC - високоефективна рідинна хроматографія з оберненою фазою
 Su – сукцинімід
 TBDMS - т-бутилдиметилсиліл
 TBTU - тетрафлуорборат(N,N,N',N'-тетраметил-О-(бензотріазол-1-іл)уронія
 THF - тетрагідрофуран
 THP - тетрагідропіраніл
 TMS - триметилсиліл
 WSCI - водорозчинний карбодімід
 Z - бензил
 Префікси н, в, і та т мають свої звичайні значення нормальний, ізо, вторинний та третинний
 Стереохімія для амінокислот надана без позначки(S), якщо нема іншого