

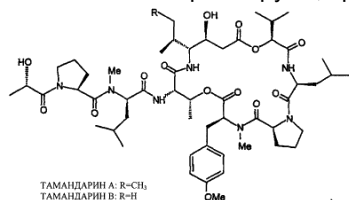
Chemical structure of a cyclic peptide (cyclodecapeptide) with various side chains labeled:

- L-Pro⁵
- NMe-L-Tyr⁶
- L-Leu⁴
- L-Thr¹
- L-Pro⁸
- Pyr⁷ (пиперидин)
- NMe-D-Leu⁷
- Iat² (исотатин)
- Hip³ (α -(α -гидроксиизовалерил) проноил)

The structure is divided into two main regions by brackets at the bottom:

- Ядро диаминиона (Diamine core)
- Амфипат (Amphipathic)

Нещодавно описана споріднена структура дидемнінів, що одержали назву тамандарини [Fenical, W. et al, J. Org. Chem., 2000, 65, 782-792], виділених з неідентифікованих сполук асцидій сімейства дидемнідових. Знайдено, що ці молекули відрізняються тільки наявністю гідроксізовалеріанової кислоти (Hiv³), замість гідроксізовалерилпропіонової кислоти (Hip³). Вказані сполуки описані як високо активні протівірусні, протипухлинні та імунотропні пептиди.



Введення сполуки або композицій за даним винаходом, можна здійснювати будь-яким відповідним способом, таким як внутрішньовенне вливання, пероральний прийом препаратів, внутрішньоочеревинне або внутрішньовенне введення. Заявники вважають за краще використати час вливання до 24 годин, більш бажано, 2-12 годин і, найбільш переважно, 2-6 годин. Короткий час вливання, що дозволяє проводити лікування, не залишаючи в лікарні на ніч, особливо бажаний. Однак, при необхідності, вливання може тривати 12-24 години або навіть довше. Вливання можна виконувати з відповідними інтервалами, скажемо в 2-4 тижні. Фармацевтичні композиції, що містять сполуки за винаходом, можуть

доставлятися за допомогою ліпосомального або наносферного інкапсулювання, в складах уповільненого вивільнення або іншими стандартними способами доставки.

Точна доза сполуки змінюється в залежності від конкретного складу, способу застосування, конкретного місцезнаходження, реципієнта і карциноми або пухлини, що вимагає лікування. Інші фактори, такі як вік, маса тіла, стать, дієта, час введення, швидкість екскреції, стан реципієнта, лікарські комбінації, реакції чутливості і важкість захворювання, також повинні братися до уваги. Введення можна здійснювати безперервно або періодично в межах максимальної допустимої дози.

Сполуки за даним винаходом можуть бути використані з іншими лікарськими засобами для забезпечення комбінованої терапії. Додаткові ліки можуть входити до складу тієї ж композиції, або передбачатися у вигляді окремої композиції для введення в той же момент часу або в інший час. Ідентичність додаткових ліків спеціально не обмежується, і відповідні приклади включають:

а) ліки з антимітотичною дією, особливо ті, які мають мішенню елементи цитоскелету, включаючи модулятори мікротрубочок, такі як таксанові лікарські засоби (такі як таксол, паклітаксел, таксотер, доцетаксел), подофілотоксини або алкалоїди барвінку (вінкристин, вінбластин);

б) антиметаболітні лікарські засоби, такі як 5-фторурацил, цитарабін, гемцитабін, аналоги пурину, такі як пентостатин, метотрексат);

с) алкілюючі агенти, такі як азотисті сполуки гірчиці (такі як циклофосфамід або іфосфамід);

д) ліки, націлені на ДНК, такі як антрациклінові ліки: адриаміцин, доксорубіцин, фарморубіцин або епірубіцин;

е) лікарські засоби, націлені на топоізомеразу, такі як етопозид;

ф) гормони і агоністи або антагоністи гормонів, такі як естрогени, антиестрогени (тамоксифен і споріднені сполуки) і андрогени, флутамід, лейпрорелін, гозерелін, ципротрон або октреотид;

г) ліки, націлені на трансдукцію сигналу в пухлинних клітинах, включаючи похідні антитіл, такі як герцептин;

h) алкілюючі лікарські засоби, такі як ліки на основі платини (цис-платин, карбонплатин, оксаліплатин, параплатин) або нітрозосечовини;

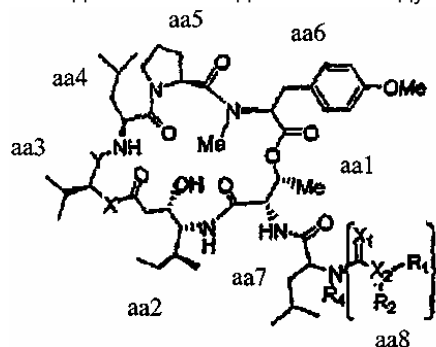
і) лікарські засоби, що потенційно впливають на метастази пухлин, такі як інгібітори матричної металопротеїнази;

j) засоби генової терапії і антисенсорні засоби;

к) терапевтичні засоби на основі антитіл; і

l) інші біологічно активні сполуки морського походження, особливо ектейнасцидини, такі як ET-743.

Один з аспектів даного винаходу стосується сполук формули:



де:

X незалежно означає $-C(R)_2-$, $-O-$, $-S-$ або $-NR-$, де R незалежно означає H або органічну групу, вибрану з алкільної групи, алкенільної групи, арильної групи, аралкільної групи і їх заміщених похідних, які заміщені однією або більше гетероциклічною групою, алкоксигрупою, гідроксигрупою, меркаптогрупою, необов'язково захищеною аміногрупою, гуанідиногрупою або галогеновою групою;

X_2 незалежно означає CR, O (і R_2 відсутній), S (і R_2 відсутній) або N, де R незалежно означає H або органічну групу, вибрану з алкільної групи, алкенільної групи, арильної групи, аралкільної групи і їх заміщених похідних, які заміщені однією або більше гетероциклічною групою, алкоксигрупою, гідроксигрупою, меркаптогрупою, необов'язково захищеною аміногрупою, гуанідиногрупою або галогеновою групою;

Y означає $-(COR')_nCO-$, де n дорівнює 0 або 1 і R' означає органічну групу, вибрану з алкільної групи, алкенільної групи, арильної групи, аралкільної групи і їх заміщених похідних, які заміщені однією або більше гетероциклічною групою, алкоксигрупою, гідроксигрупою, меркаптогрупою, необов'язково захищеною аміногрупою, гуанідиногрупою або галогеновою групою;

X_1 означає O або S;

кожний з R_1 , R_2 і R_4 незалежно означає Н або органічну групу, вибрану з амідогрупи $RCONH-$ або ацильної групи $RCO-$, де R означає, як вказано, алкільну групу, алкенільну групу, арильну групу, аралкільну групу і заміщені похідні, які заміщені однією або більше гетероциклічною групою, алкоксигрупою, гідроксигрупою, меркаптогрупою, необов'язково захищеною аміногрупою, гуанідиногрупою або галогеновою групою, і R_1 або R_2 , коли X_2 означає N , і R_4 додатково можуть означати $-SO_2R$, де R приймає вищезгадані значення;

або R_1 і R_2 можуть утворювати з X_2 необов'язково N -заміщений пролін, N -заміщений пролін aa8 має формулу



де R_3 незалежно означає Н або органічну групу, вибрану з групи RSO_2- або ацильної групи $RCO-$, де R приймає вказані значення, або R_3 означає алкільну групу, алкенільну групу, арильну групу, аралкільну групу і заміщені похідні, які заміщені однією або більше карбонільною групою, гідроксигрупою, меркаптогрупою, необов'язково захищеною аміногрупою, гуанідиногрупою або галогеновою групою;

або R_1 і R_2 можуть утворювати з X_2 циклоалкільну, арильну або гетероциклічну групу, необов'язково заміщену однією або більше групами R_3 ;

або R_1 , R_2 , X_2 , R_4 і азот, що несе R_4 , можуть утворювати оксадіазспіроалкан, N -заміщений групою R_5 , де R_5 незалежно означає Н або органічну групу, вибрану з групи RSO_2- або ацильної групи $RCO-$, де R означає, як вказане, алкільну групу, арильну групу, аралкільну групу і заміщені похідні, які заміщені однією або більше карбонільною групою, алкоксигрупою, гідроксигрупою, меркаптогрупою, аміногрупою, гуанідиногрупою або галогеновою групою;

або aa8 є заміщеним органічною групою, вибраною з групи RSO_2- або ацильної групи $RCO-$, де R означає, як вказане, алкільну групу, арильну групу, аралкільну групу і заміщені похідні, які заміщені однією або більше карбонільною групою, алкоксигрупою, гідроксигрупою, меркаптогрупою, аміногрупою, гуанідиногрупою або галогеновою групою;

і їх фармацевтично прийнятних солей.

Переважають сполуки включають ті сполуки, в яких X означає $-NR-$, де R приймає вказані значення. Більш переважно, X означає $-NH-$ або $-NMe-$, і найбільш бажано, щоб X означав $-NH-$.

Інші переважні сполуки включають ті сполуки, в яких X означає $-O-$.

Група Y переважно означає $-COR'CO-$, де R^1 означає алкільну групу, особливо, де R' означає $-CHCH_3-$.

Інші переважні сполуки включають ті сполуки, в яких Y означає $-CO-$.

У зв'язку з вказаними перевагами переважним класом сполук є той клас, де X означає $-NH-$ або $-O-$ і Y означає $-COCHCH_3CO-$ або $-CO-$.

Переважає R_4 означає метил.

Переважає X_1 означає $=O$.

Переважає X_2R_1 означає необов'язково заміщену аралкілоксигрупу, таку як бензілоксигрупу.

Інші переважні сполуки включають ті сполуки, в яких X_2R_1 означає необов'язково заміщену аміногрупу, більш переважно, ті, в яких X_2R_1 означає групу $-NHR_1$ де R_1 означає необов'язково заміщену алкільну групу, алкенільну групу, арильну групу або аралкільну групу, особливо, алкільну групу або арильну групу, таку як фенільна група або бутильна група.

Додаткові переважні сполуки включають ті сполуки, в яких X_2R_1 означає необов'язково заміщену алкільну групу, особливо, де X_2R_1 означає пропільну групу, ізопропільну групу, пентильну групу або групу біотину.

Групу переважних сполук представляють ті сполуки, в яких $-C(=X_2)R_1R_2$ утворює необов'язково, заміщену ацильну групу амінокислоти. Відповідною необов'язково заміщеною ацильною групою амінокислоти є необов'язково заміщений пролін або необов'язково заміщений гліцин, або необов'язково заміщений валін, і, більш конкретно, необов'язково заміщений пролін означає необов'язково заміщений норвалінпролін, необов'язково заміщений аланінпролін, Вос-пролін, необов'язково заміщений алкіл пролін, або необов'язково заміщений гліцин означає гетероциклічно заміщений гліцин, або необов'язково заміщений валін означає валін, Вос-валін або алкілвалін. Переважно необов'язково заміщений пролін означає норвалінпролін, Z-норвалінпролін, аланінпролін, Z-аланінпролін, Вос-аланінпролін, ізобутирилпролін або необов'язково захищений D-лактилпролін, або гетероциклічно заміщений гліцин означає кумаринілгліцин, або необов'язково заміщений валін означає валін, Вос-валін або ізобутирилвалін.

Ще одна група переважних сполук включає ті сполуки, в яких X_1 означає S і X_2R_1 означає групу $-NHR_1$, де R_1 означає необов'язково заміщену алкільну групу, алкенільну групу, арильну групу або аралкільну групу. R_1 переважно означає алкільну групу або арильну групу, більш бажано, фенільну групу або бутильну групу.

R_1 і R_2 можуть утворювати з X_2 гетероциклічну групу, необов'язково заміщену однією або більше групами R_3 . Наприклад, гетероциклічною групою може бути кумарин.

Переважні сполуки включають ті сполуки, в яких aa8 заміщений органічною групою RSO_2 , де R приймає вказані значення, такі як метил.

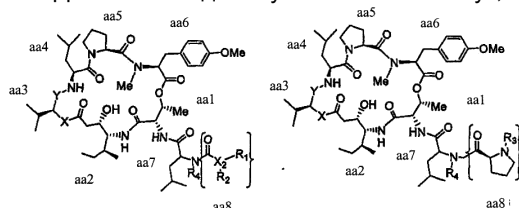
R_1 , R_2 , X_2 , R_4 і азот, що несе R_4 , можуть утворювати оксадіазаспіроалкан, N-заміщений R_5 , де R_5 означає H. N-заміщений оксадіазаспіроалкан переважно означає 6-окса-1,7-діазаспіро[4,4]нонан.

Приклади сполук за даним винаходом включають:

3-(Air)-Z-дидемнін A,
8-[фенілсечовина]дидемнін A,
8-[бутилсечовина]дидемнін A,
3-[val]-8-[ізобутирил]аплідин,
9-[норвалін]аплідин,
3-[Hiv]-9-[ізобутирил]аплідин,
3-[Val]-9-[ізобутирил]аплідин,
3-[hiv]-8-[ізобутирил]дидемнін A,
3-[Hiv]-9-[Ala]аплідин,
3-[Hiv]-9-[Nva]аплідин,
8-[фенілтіосечовина]дидемнін A,
8-[кумарин]дидемнін A,
8-[бутилтіосечовина]дидемнін A,
3-[Hiv]-9-[D-Lac]аплідин,
8-[метилсульфоніл]дидемнін A,
3-[val]-Z-дидемнін A,
3-[Hiv]-8-[Val]дидемнін A,
3-[Hiv]-8-[бутирил]аплідин,
3-[val]дидемнін A,
3-[Hiv]дидемнін A,
Z-дидемнін A,
9-[Z-Nva]аплідин,
3-[Hiv]-9-[Z-ala]аплідин,
8-[Gly]-9-[кумарин]дидемнін A,
8-[біотин]дидемнін A,
3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-[Boc]аплідин,
3-[Hiv]-Z-дидемнін A,
3-[Hiv]-9-[Z-Nva]аплідин,
7,8-[спіро]-9-[pyr]аплідин,
3-[Hiv]-9-[Iac(OTBDMS)]аплідин,
3-[Hiv]-9-[Boc-Ala]аплідин,
7,8-[спіро]-9-[Boc]аплідин,
3-[Hiv]-8-[Boc-Val]аплідин,
8-[Val]-9-[ізобутирил]дидемнін A,
3-[Hiv]-8-[гексаноїл]дидемнін A,
3-[Val]-9-[Lac(OTBDMS)]аплідин,
3-[Air]дидемнін A,
3-[Hiv]-9-[D-Lac(OTBDMS)]аплідин,
7,8-[спіро]-9-[ізобутирил]аплідин,
3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-(Pyr)аплідин,
3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-[ізобутирил]аплідин,
3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-[акрилоїл]амплідин
або [Air]3-аплідин.



Даний винахід стосується також сполук, що мають наступні формули:



Формула I
і споріднених структур.

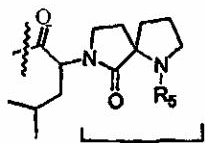
Формула II

За одним з особливо переважних варіантів виконання даний винахід стосується способу синтезу з утворенням $aa3=[Hiv]^3$ або $[Val]^3$, або $[Aip]^3$, що є складовою частиною ряду надзвичайно ефективних і рідких протипухлинних засобів, розроблених і заявлених для клінічних випробувань, після того, як вони стали доступними в адекватних кількостях, і їх найпростіших ізомерів, в яких переставлені амінокислотні залишки. Вказаний спосіб є енантіо- і стереорегульованим і швидким, що володіє перевагами стандартних способів методик синтезу у фазі розчину.

Переважний варіант даного винаходу описується формулою I, де $aa3$ незалежно означають α -амінокислоти L або D конфігурації. Якщо використовується, X незалежно означає C, O, S або NR; де R незалежно означає H або органічну групу, вибрану з групи, що включає алкільну групу, арильну групу, аралкільну групу і їх похідні, заміщені гідроксигрупою, меркаптогрупою, аміногрупою, гуанідиногрупою, галогеновою групою. Де R найбільш переважно містить приблизно від 1 до 12 атомів вуглецю, більш переважно, приблизно від 1 до 8 атомів вуглецю і, ще більш бажано, приблизно від 1 до 6 атомів вуглецю, найбільш переважно, 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Метил, етил і пропіл, включаючи ізопропіл, є особливо переважними алкільними групами в сполуках за даним винаходом. Де $aa3$ найбільш переважно означає α -(α' -гідроксізовалерил)пропіоніл (Hir), (X=O, Y=COCHCH₃CO-)серію A, або α -(α' -аміноізовалерил)пропіоніл (Aip) (X=NH, Y=COCHCH₃CO-)серію N або валін (X=NH, Y=CO-)серію V, або α -гідроксізовалерил (X=O-, Y=CO-)серію H, або N-метилвалін (X=NMe, Y=CO-)серію M. Де $aa8$ незалежно означають α -амінокислоти L або D конфігурації, якщо використовуються; де X_2 незалежно означає CR, O (і R₂ відсутній), S (і R₂ відсутній) або N, де R незалежно означає H або органічну групу, вибрану з групи, що включає алкеніл, алкільну групу, арильну групу, аралкільну групу і їх похідні, заміщені гідроксигрупою, меркаптогрупою, аміногрупою, гуанідиногрупою, галогеновою групою, де кожний з R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно означає H або органічну групу, вибрану з групи, що включає алкільну групу, арильну групу, аралкільну групу і їх похідні, заміщені гідроксигрупою, меркаптогрупою, аміногрупою, гуанідиногрупою, галогеновою групою. $aa8$ може також бути проліновим залишком, як в формулі II. Де R₃ незалежно означає H або органічну групу, вибрану з групи, що включає алкільну групу, арильну групу, аралкільну групу і їх похідні, заміщені гідроксигрупою, меркаптогрупою, аміногрупою, гуанідиногрупою, галогеновою групою.

Де R₃ найбільш переважно може означати піровиноградну кислоту, аралкілосикарбонільну групу або амінокислоту, або пептиди. Алкільні групи переважно мають приблизно від 1 до 12 атомів вуглецю, більш переважно, приблизно від 1 до 8 атомів вуглецю, ще більш бажано, приблизно від 1 до 6 атомів вуглецю, і, найбільш переважно, 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Метил, етил і пропіл, включаючи ізопропіл, є особливо переважними алкільними групами в сполуках за даним винаходом. Як використано тут, термін алкіл, якщо не указано особливо, відноситься як до циклічних, так і нециклічних груп, якщо навіть циклічні групи складаються, щонайменше, з трьох вуглецевих членів циклу. Переважні амінокислоти означають захищений або незахищений D або L гліцин, валін, лейцин, ізолейцин, фенілаланін, тирозин, триптофан, метіонін, цистеїн, аспартат, аспарагін, глутамінову кислоту, глутамін, лізин, аргінін, пролін, серин, треонін, гістидин і гідроксипролін. Переважні пептиди можуть бути складені з вищезгаданих амінокислот.

Крім того, $aa8$ і R₄ можуть бути пов'язані через похідні 6-оксо-1,7-діазаспіро[4,4]нонану структури:



похідні 6-оксо-1,7-діазаспіро[4,4]нонан

де R₅ найбільш переважно може означати піровиноградну кислоту, аралкілосикарбонільну групу або амінокислоту, або пептиди. Алкільні групи переважно мають приблизно від 1 до 12 атомів вуглецю, більш переважно, приблизно від 1 до 8 атомів вуглецю, ще більш бажано, приблизно від 1 до 6 атомів вуглецю, і, найбільш переважно, 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Метил, етил і пропіл, включаючи ізопропіл, є особливо переважними алкільними групами в сполуках за даним винаходом. Як використано тут, термін алкіл, якщо не указано особливо, відноситься як до циклічних, так і нециклічних груп, якщо навіть циклічні групи складаються, щонайменше, з трьох вуглецевих членів циклу. Переважні амінокислоти означають захищений або незахищений D або L-гліцин, валін, лейцин, ізолейцин, фенілаланін, тирозин, триптофан, метіонін, цистеїн, аспартат,

аспарагін, глутамінову кислоту, глутамін, лізин, аргінін, пролін, серин, треонін, гістидин і гідроксипролін.

Переважаючі пептиди можуть бути складені з вищезгаданих амінокислот.

Як використано тут, термін "органічна група" означає вуглеводневу групу, що поділяється на аліфатичну групу, циклічну групу або комбінацію з аліфатичної і циклічної груп (наприклад, ароматичні групи). В контексті даного винаходу, термін "аліфатична група" означає насичений або ненасичений лінійний або розгалужений вуглеводень. Вказаний термін використовується, наприклад, як такий, що охоплює алкільну, алкенільну і алкінільну групи. Термін "алкільна група" означає насичену лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, що включає, наприклад, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, гептил, додецил, октадецил, аміл, 2-етилгексил, 2-метилбутил, 5-метилгексил і тому подібні. Термін "алкенільна група" означає ненасичену, лінійну або розгалужену вуглеводневу групу з однією або більше подвійними вуглець-вуглецевими зв'язками, таку як вінільна група. Термін "алкінільна група" означає ненасичену, лінійну або розгалужену вуглеводневу групу з однією або більше потрійними вуглець-вуглецевими зв'язками. Термін "циклічна група" означає замкнену в кільце вуглеводневу групу, що поділяється на аlicyclicну групу, ароматичну групу або гетероциклічну групу. Термін "алициклічна група" означає циклічну вуглеводневу групу, що володіє характеристиками, що додають їй схожість з аліфатичними групами. Термін "ароматична група" або "арильна група" означає моно- або поліциклічну ароматичну вуглеводневу групу. Термін "гетероциклічна група" означає замкнену в кільце вуглеводневу групу, в якій один або більше атоми циклу означають елемент, що відрізняється від вуглецю (наприклад, азот, кисень, сірку і т.д.).

Переважаючі алкоксигрупи в сполуках за даним винаходом включають групи, що мають один або більше кисневих містків і приблизно від 1 до 12 атомів вуглецю, більш переважно, приблизно від 1 до 8 атомів вуглецю, ще бажаніше, приблизно від 1 до 6 атомів вуглецю, і найбільш переважно 1, 2, 3 або 4 атомів вуглецю.

Відповідні гетероароматичні групи в сполуках за даним винаходом містять один, два або три гетероатоми, вибраних з атомів N, O або S, і включають, наприклад, кумариніл, включаючи 8-кумариніл, хінолініл, включаючи 8-хінолініл, піридиніл, піразиніл, піримідил, фурил, піроліл, тієніл, тіазоліл, оксазоліл, імідазоліл, індоліл, бензофураніл і бензотіазол. Відповідні гетероалициклічні групи в сполуках за даним винаходом містять один, два або три гетероатоми, вибраних з атомів N, O або S, і включають, наприклад, групи: тетрагідрофураніл, оцетатгідропіраніл, піперидиніл, морфоліно і піролідиніл.

Відповідні карбоциклічні арильні групи в сполуках за даним винаходом включають одно- або поліядерні сполуки, що включають поліядерні сполуки, які містять окремі і/або конденсовані арильні групи. Типові карбоциклічні арильні групи містять 1-3 окремих або конденсованих цикли і приблизно від 1 до 18 атомів вуглецю у циклі. Особливо переважні карбоциклічні арильні групи включають феніл, включаючи заміщений феніл, такий як 2-заміщений феніл, 3-заміщений феніл, 2,3-заміщений феніл, 2,5-заміщений феніл, 2,3,5-заміщений і 2,4,5-заміщений феніл, де один або більше фенільних замісників означають електропритягальну групу, таку як галоген, ціано, нітро, алаканойл, сульфініл, сульфоніл і тому подібні; нафтил, включаючи 1-нафтил і 2-нафтил; дифеніл; фенантрин і антрацил.

Необов'язково захищені аміногрупи можуть бути захищені із застосуванням відомих для вказаної мети груп. Відповідні захисні групи для амінів включають карбамати, аміді і інші захисні групи, такі як алкіл-, арилалкіл-, сульфо- або галоген- арилалкіл-, галогеналкіл-, алкілсилілалкіл-, арилалкіл-, циклоалкілалкіл-, алкіл арилалкіл-, гетероциклоалкіл-, нітроарилалкіл-, ациламіноалкіл-, нітроарилдітіоарилалкіл-, дициклоалкілкарбоксамідоалкіл-, циклоалкіл-, алкеніл-, арилалкеніл-, нітроарил алкеніл-, гетероциклоалкеніл-, гетероцикло-, гідроксигетероцикло-, алкілдітіо-, алкокси- або галоген-, або алкілсульфініларилалкіл; гетероциклоацил- і інші карбамати, і алаканойл-, галогеналаканойл-, арилалаканойл-, алкеноїл-, гетероциклоацил-, ароїл-, арилароїл-, галогенароїл-, нітроароїл- і інші аміді, а також алкіл, алкеніл, алкілсилілалкоксилалкіл, алкоксилалкіл, ціаноалкіл, гетероциклічний, алкоксиларилалкіл, циклоалкіл, нітроарил, арилалкіл, алкокси- або гідроксиларилалкіл і багато які інші групи. Такі групи можуть бути необов'язково заміщені вищезгаданими замінюваними групами.

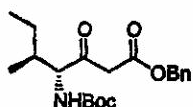
При посиланні тут на заміщені групи в сполуках за даним винаходом маєтись на увазі конкретний радикал, який може бути заміщений за одним або більше наявним положенням однієї або більше відповідними групами, наприклад, галогеном, таким як фтор, хлор, бром і йод; ціано; гідроксильною; нітро; азидо; алаканойлом, таким як C1-6 алканойльна група, така як ацил і тому подібні; карбоксамідо; алкільними групами, включаючи алкільні групи приблизно з 1-2 атомами вуглецю або 1-6 атомами вуглецю, і більш переважно, 1-3 атомами вуглецю; алкенільною або алкінільною групами, включаючи групи, що мають одну

або більше ненасичених зв'язків і приблизно 2-12 вуглецевих або 2-6 вуглецевих атомів; алкоксигрупами, включаючи вказані групи, що мають один або більше кисневих містків і приблизно 1-12 атомів вуглецю або 1-6 атомів вуглецю; арилокси, таким як фенокси; алкілтіогрупами, включаючи вказані групи, що мають одну або більш простих тіоефірних зв'язків і приблизно 1-12 атомів вуглецю або 1-6 атомів вуглецю; алкілсульфінільними групами, включаючи вказані радикали, що мають один або більше сульфінільних зв'язків і приблизно 1-12 атомів вуглецю або 1-6 атомів вуглецю; алкілсульфінільними групами, включаючи вказані радикали, що мають один або більше сульфонільних зв'язків і приблизно 1-12 атомів вуглецю або 1-6 атомів вуглецю; аміноалкільними групами, такими як групи, що мають один або більше атоми N і приблизно 1-12 атомів вуглецю або 1-6 атомів вуглецю; карбоциклоарилом з 6 або більш атомами, зокрема, фенілом (наприклад, R є заміщеним або незаміщеним дифенільним радикалом); і аралкілом, таким як бензил.

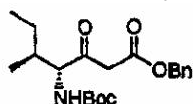
Як добре відомо з даної області техніки, висока міра заміщення не тільки допустима, але часто доцільна. Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути заміщені. З метою спрощення термінології, що використовується в даному описі, терміни "група" і "радикал" застосовуються для того, щоб розрізняти хімічні групи, передбачені для заміщення або які можуть бути заміщені, і відповідні групи, для яких не передбачається заміщення або які можуть не бути заміщеними таким чином. Таким чином, у разі використання терміну "група" для опису хімічного замісника мається на увазі незаміщена група і ця група з атомами O, N або S, наприклад, в ланцюгу, а також як карбонільна група або інше стандартне заміщення. Коли використовують термін "радикал" для опису хімічної сполуки або замісника, мається на увазі, що він включає тільки незаміщену хімічну структуру. Наприклад, мається на увазі, що вираз "алкільна група" включає не тільки насичені вуглеводневі алкільні замісники з повністю відкритим ланцюгом, такі метил, етил, пропіл, ізобутил і тому подібні, але також алкільні замісники, що несуть додаткові замісники, відомі з рівня техніки, такі як гідрокси, алкокси, аміно, карбоксил, карбоксамідо, атоми галогенів, ціано, нітро, алкілсульфоніл і так далі. Таким чином, "алкільна група" включає прості ефірні групи, галогеналкіли, спирти, тіоли, карбоксил, аміни, гідроксialкіли, сульфоалкіли і так далі. З іншого боку, вираз "алкільний радикал" обмежується включенням тільки насичених вуглеводневих алкільних замісників з повністю відкритим ланцюгом, таких як метил, етил, пропіл, ізобутил і тому подібне.

Інші аспекти даного винаходу стосуються способів синтезу.

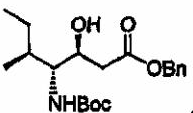
Спосіб передбачає одержання фрагмента дидемніну, що має структуру



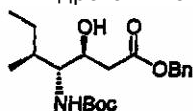
спосіб включає поєднання Boc-D-allo-Ileu-OH з літієнолятом бензилацетату. Карбонільна група фрагмента дидемніну формули;



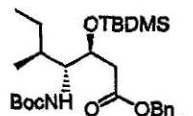
може бути відновлена з одержанням фрагмента дидемніну формули:



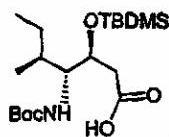
Гідроксильна група сполуки формули:



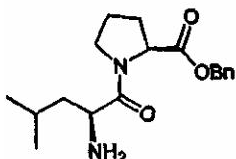
може бути захищена з одержанням фрагмента дидемніну, що має структуру



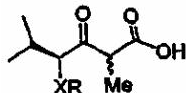
Подальше зняття захисної групи з групи складного бензилового ефіру дає фрагмент дидемніну, що має структуру



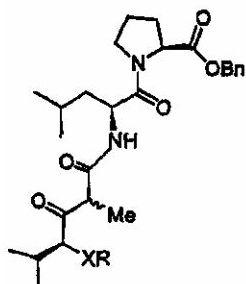
Інший спосіб за даним винаходом для одержання фрагмента дидемніну включає поєднання першого реагенту, що має структуру



і другого реагенту, що має структуру

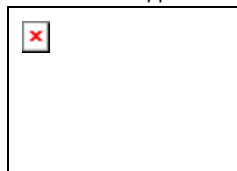


що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру

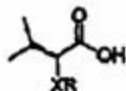


де X вибирають з групи, що включає -O- і -NH-; де R означає амінозахисну групу і де R означає гідроксизахисну групу. Зручно, коли X означає -O- і R означає трет-бутилідиметилсиліл або X означає -NH- і R означає Boc.

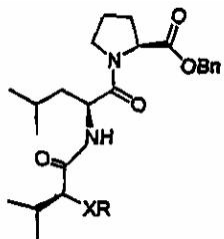
Інший спосіб за даним винаходом для одержання фрагмента дидемніну включає поєднання першого реагенту, що має структуру



і другого реагенту, що має структуру

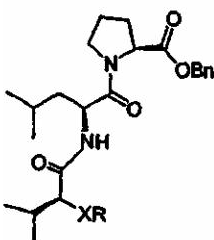


що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру

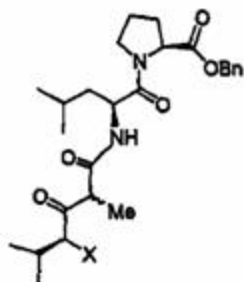


де X вибирають з групи, що включає -O-, NMe і -NH-; де R означає амінозахисну групу і де R означає H. Зручно, коли X означає -O- і R означає H; або X означає -NH- і R означає Boc; або X означає -NMe- і R означає Boc.

Спосіб за даним винаходом включає гідроліз фрагмента дидемніну формули:

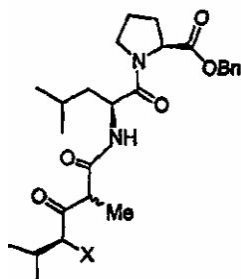


що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру

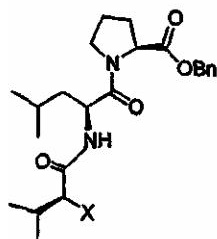


де X вибирають з групи, що включає -OH і -NH₂.

Ще один спосіб включає гідроліз фрагмента дидемніну

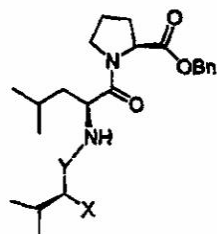


що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру

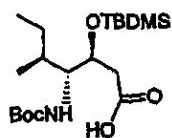


де X вибирають з групи, що включає -NH₂ і -NHMe.

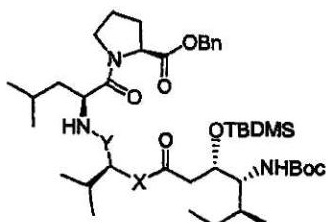
Розроблений ще один спосіб одержання фрагмента дидемніну, спосіб включає поєднання першого реагенту, що має структуру



і другого реагенту, що має структуру

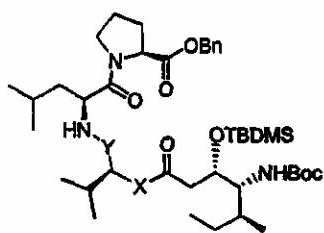


що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру

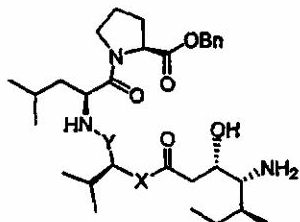


де X вибирають з групи, що включає -O-, -NMe і -NH-; де Y означає - (COCHCH₃)_nCO-, де n дорівнює 0 або 1.

Спосіб, який відрізняється тим, що включає гідроліз фрагмента дидемніну

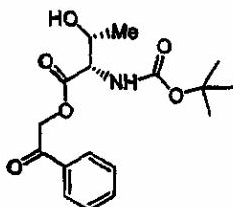


що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру

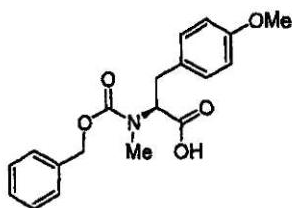


де X вибирають з групи, що включає -O- і -NH-; де Y означає $-(COCHCH_3)_nCO-$; де n дорівнює 0 або 1.

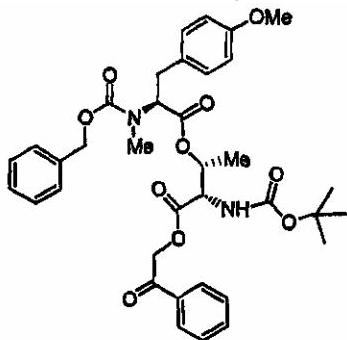
Даним винаходом представлений ще один спосіб одержання фрагмента дидемніну, спосіб включає поєднання першого реагенту, що має структуру



і другого реагенту, що має структуру

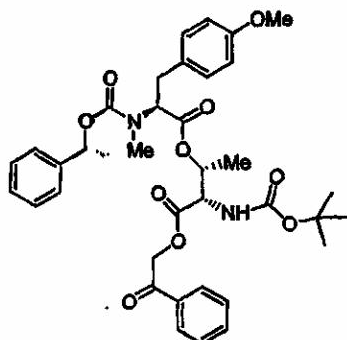


що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру

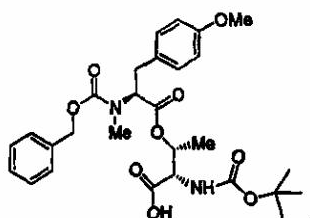


..

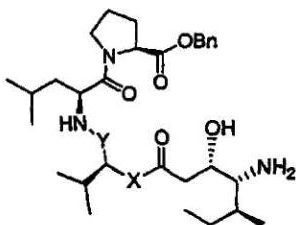
Спосіб за даним винаходом включає зняття захисної групи з групи складного бензильового ефіру фрагмента дидемніну формули



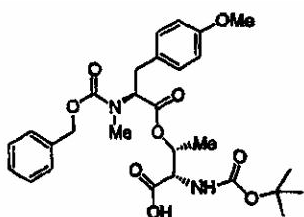
що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру



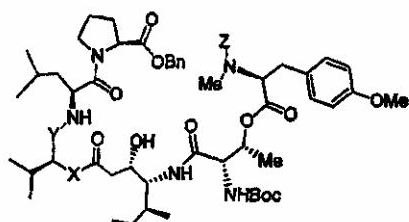
Згідно з даним винаходом спосіб одержання фрагмента дидемніну включає поєднання першого реагенту, що має структуру



і другого реагенту, що має структуру

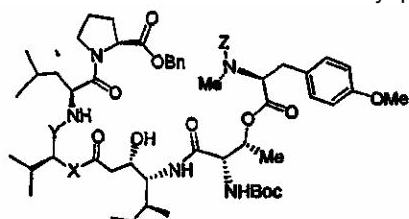


що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру

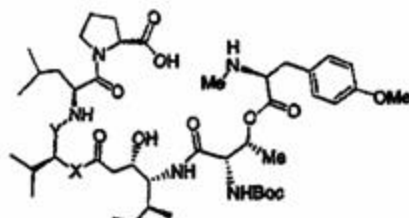


де X вибирають з групи, що включає -O- і -NH-; де Y означає $-(COCHCH_3)_nCO-$; де n дорівнює 0 або 1.

Спосіб включає зняття захисту фрагмента дидемніну

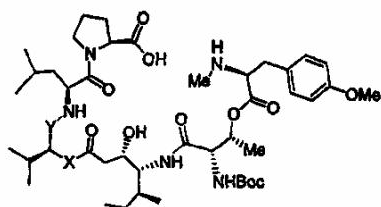


що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру

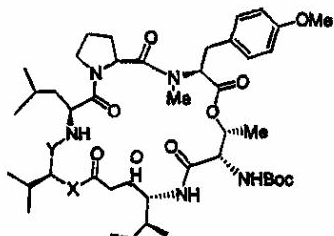


де X вибирають з групи, що включає -O- і -NH-; де Y означає $-(COCHCH_3)_nCO-$; де n дорівнює 0 або 1.

Ще один спосіб за даним винаходом для одержання фрагмента дидемніну включає циклізацію фрагмента формули:

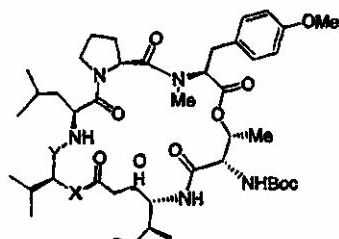


що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру

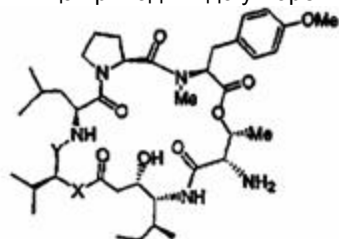


де X вибирають з групи, що включає -O- і -NH-; де Y означає -(COCHCH₃)_nCO-; де n дорівнює 0 або 1.

Спосіб включає гідроліз аналога дидемніну

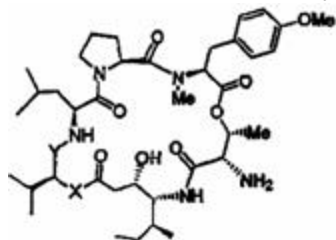


що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру

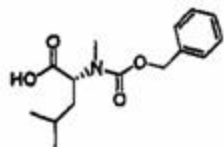


де X вибирають з групи, що включає -O- і -NH-; де Y означає -(COCHCH₃)_nCO-; де n дорівнює 0 або 1.

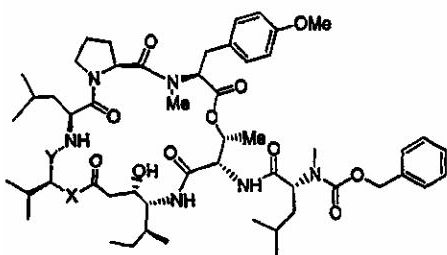
Додатково розроблений спосіб одержання аналога дидемніну, спосіб включає поєднання першого реагенту, що має структуру



і другого реагенту, що має структуру

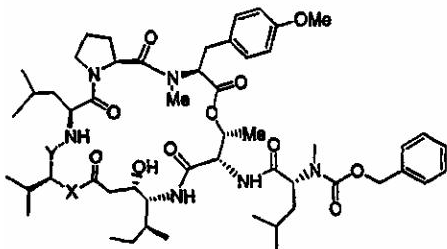


що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру

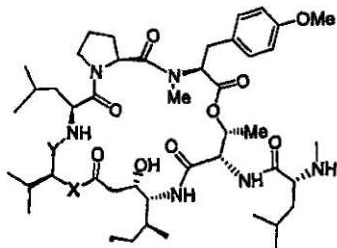


де X вибирають з групи, що включає -O- і -NH-; де Y означає: $-(COCHCH_3)_nCO-$; де n дорівнює 0 або 1.

Ще один спосіб включає зняття захисту фрагмента дидемніну формули:

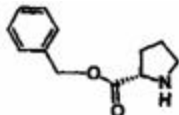


що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру



де X вибирають з групи, що включає -O- і -NH-; де Y означає $-(COCHCH_3)_nCO-$; де n дорівнює 0 або 1.

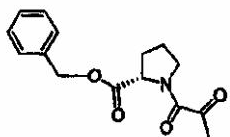
Спосіб одержання фрагмента дидемніну включає поєднання фрагмента дидемніну, що має структуру



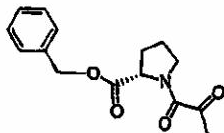
і другого реагенту, що має структуру



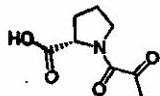
що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру



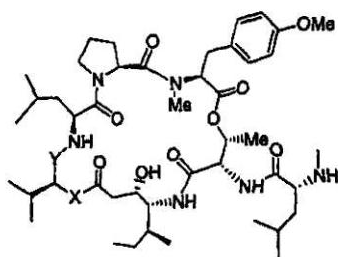
Інший спосіб включає зняття захисту фрагмента дидемніну формули:



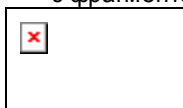
що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру



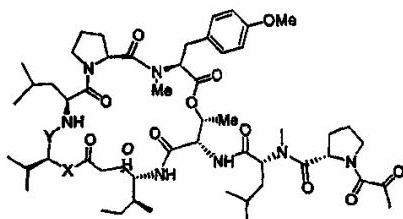
Спосіб за даним винаходом для одержання аналога дидемніну включає поєднання аналога дидемніну формули:



з фрагментом

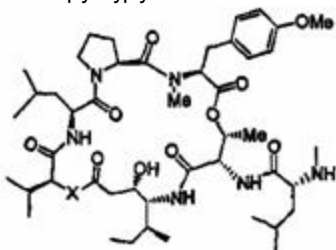


що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру



де X вибирають з групи, що включає -O- і -NH-; де Y означає $(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO-}$; де n дорівнює 0 або 1.

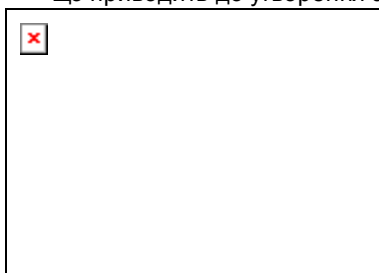
Спосіб одержання аналога дидемніну включає поєднання аналога дидемнії що має структуру:



і фрагмента, що має структуру

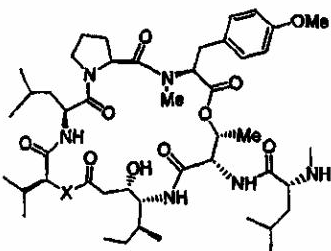


що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру

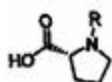


де X вибирають з групи, що включає -O- і -NH-, і R означає ізопропіл; де X означає -O- і R означає н-пропіл і R означає н-пентил.

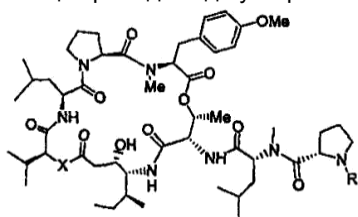
Спосіб за даним винаходом для одержання аналогу дидемніну включає поєднання аналога дидемніну, що має структуру:



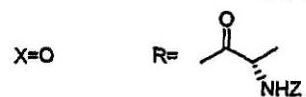
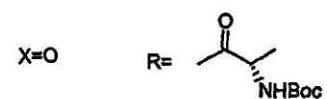
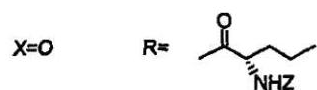
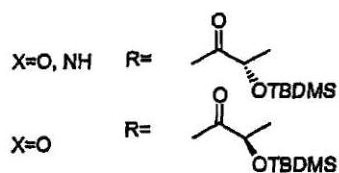
і фрагмента, що має структуру



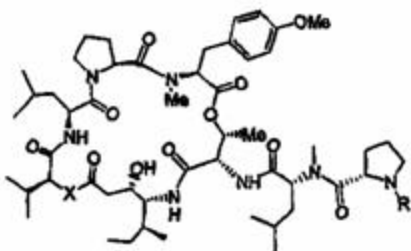
що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру



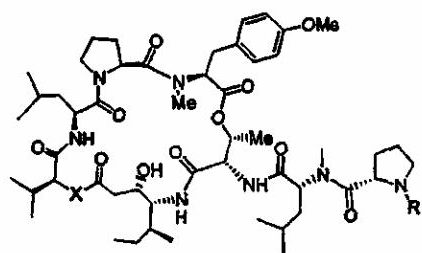
де:



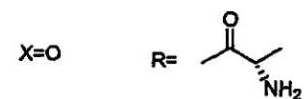
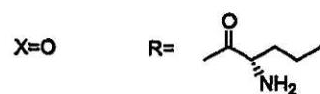
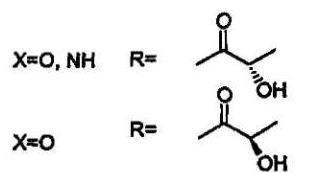
Спосіб за даним винаходом включає зняття захистів аналога дидемніну



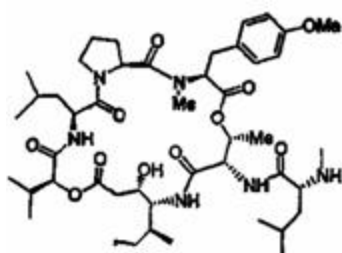
що приводить до утворення фрагмента дидемніну, що має структуру



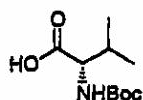
де:



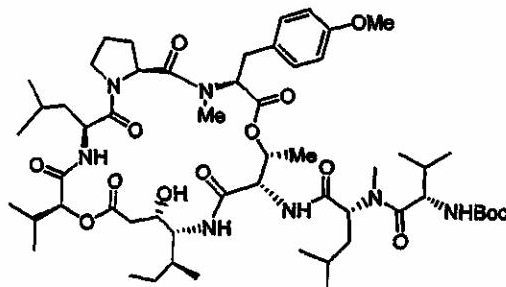
Розроблений спосіб одержання аналога дидемніну, що включає поєднання аналога дидемніну, що має структуру



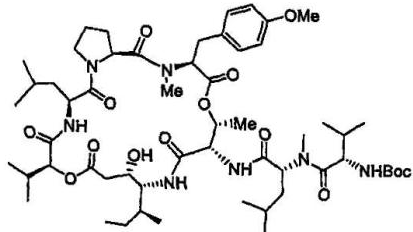
і фрагмента, що має структуру



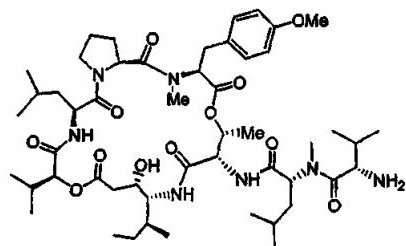
що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру



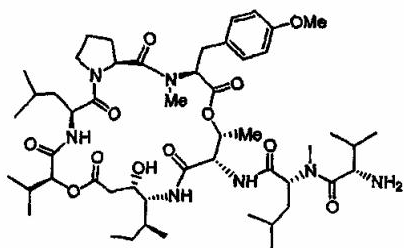
Спосіб додатково включає зняття захисту аналога дидемніну



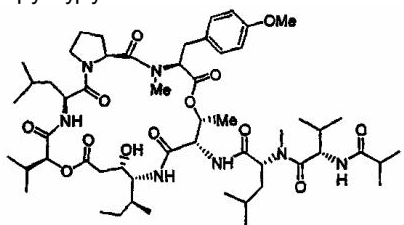
що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру



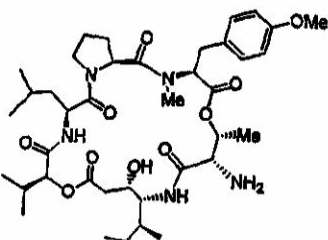
Розроблений спосіб одержання аналога дидемніну, що включає поєднання аналога дидемніну



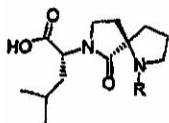
і ізобутирилхлориду, що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру



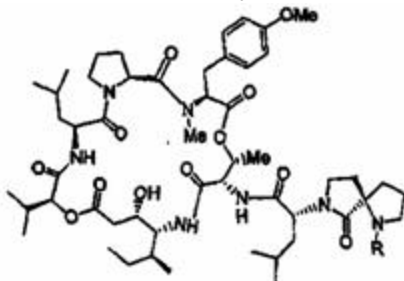
Розроблений спосіб одержання аналога дидемніну, що включає поєднання аналога дидемніну, що має структуру



і фрагмента, що має структуру

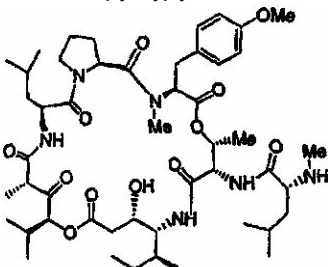


що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру

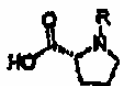


де R означає Вос, ізобутирил, пірувіл або акрилоїл.

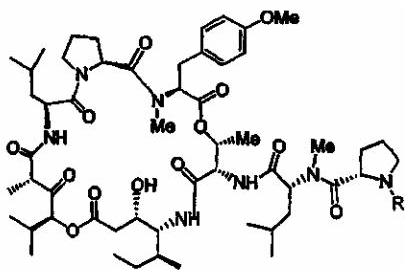
Спосіб одержання аналога дидемніну включає поєднання аналога дидемніну, що має структуру



і фрагмента, що має структуру

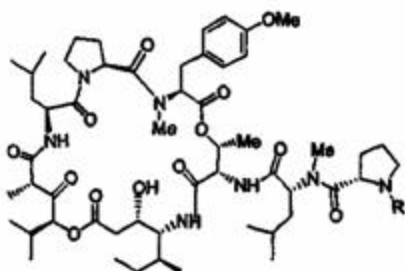


що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру

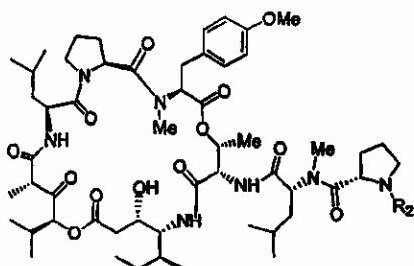


де R означає SO_2Me або Z-Nva.

Розроблений спосіб за даним винаходом, що включає зняття захисту аналога дидемніну

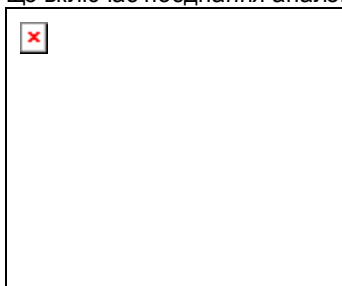


що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру

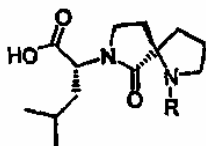


де R_2 означає Nva.

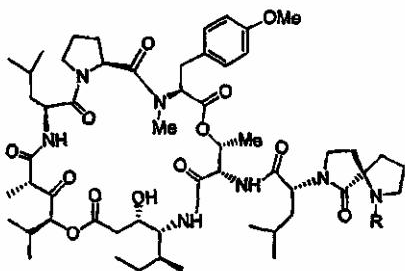
Складовою частиною даного винаходу є спосіб одержання аналога дидемніну, що включає поєднання аналога дидемніну, що має структуру



і фрагмента, що має структуру

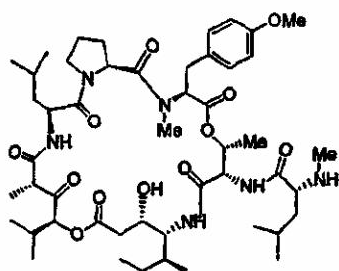


що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру

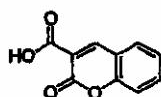


де R означає Boc, ізобутирил або пірувил.

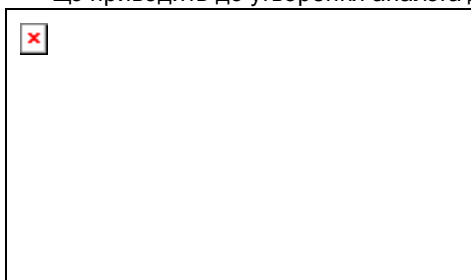
Спосіб одержання аналога дидемніну включає поєднання аналога дидемніну, що має структуру



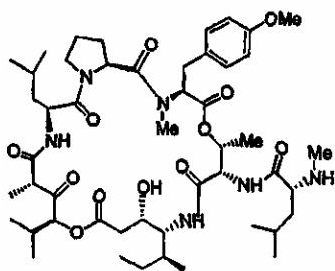
і фрагмента, що має структуру



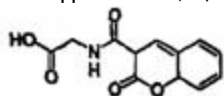
що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру



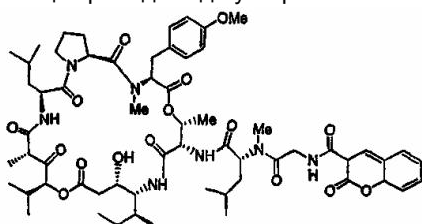
Розроблений спосіб одержання аналога дидемніну, що включає поєднання аналога дидемніну, що має структуру



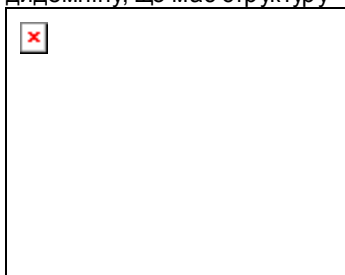
і фрагмента, що має структуру



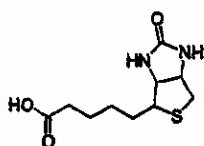
що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру



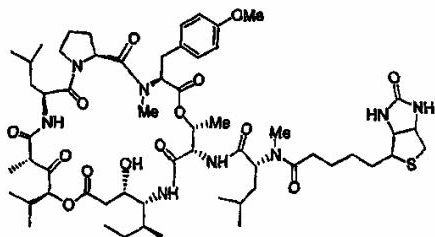
Спосіб одержання аналога дидемніну, що включає поєднання аналога дидемніну, що має структуру



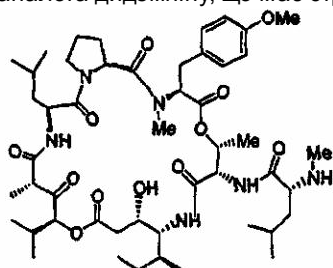
і фрагмента, що має структуру



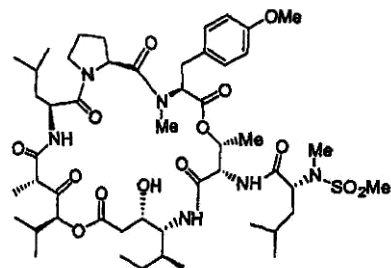
що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру



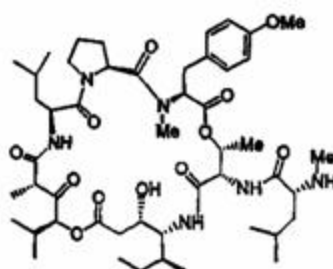
Розроблений спосіб одержання аналога дидемніну, що включає поєднання аналога дидемніну, що має структуру



і метилсульфонілхлориду, що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру

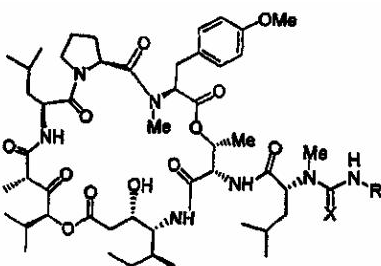


Спосіб одержання аналога дидемніну, включає поєднання аналога дидемніну, що має структуру



і фрагмента, що має структуру
 $X=C=N-R$

що приводить до утворення аналога дидемніну, що має структуру



де X означає O і S, де R означає бутил і феніл.

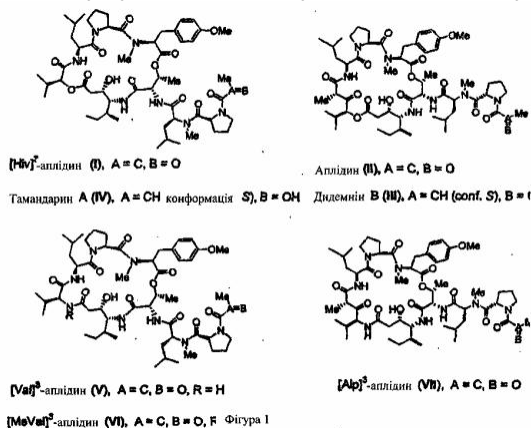
Потрібно розуміти, що всі вказані способи є такими, що ілюструють даний винахід, і, за бажанням, можуть бути модифіковані. Зокрема, інші захисні групи можуть бути застосовані для захисту аміногруп або гідроксигруп. Інші реагенти можуть бути використані для введення намічених груп. За бажанням, можна

варіювати замісники при конкретному втіленні загальної формули сполук за даним винаходом і приклади переважних значень замісників. Модифіковані способи є складовою частиною даного винаходу.

Для того, щоб даний опис в необхідному об'ємі включав всі розкриті пріоритетних заявок на патент і для забезпечення права заявлені пріоритети відповідно до дат подання, заявники включають в опис як посилання зміст [патентних заявок GB 0016148.9 і GB 0103750.6].

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані синтетичними способами. Описані тут способи синтезу аплідину і похідних можуть також бути використані для синтезу широкого ряду дидемнінів.

Структури деяких сполук приведені на Фігурі 1:



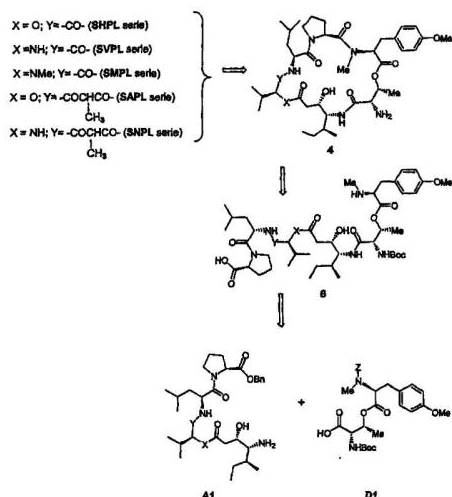
Похідні aa3-аплідину є синтетичними циклічними депсипептидами, структурно подібними аплідину (сполуці II) (aa3=Hir, відомому також як дегідродидемнін B), який є природним дидемніном, виділеним зі сполук асцидій *Aplidium albicans* (фігура 1). Одержані молекули відрізняються наявністю гідроксізовалеріанової кислоти (Hiv) (сполука I), або валіну (сполука V), або метилваліну (сполука VI), або α-(α'-аміноізовалерил)пропіонілу (Aip) (сполук VII), замість гідроксізовалерилпропіонної (Hir) (II) ланки, яка присутня у всіх інших сполуках природного походження, що відносяться до класу дидемніну. Подібність цих двох структур нещодавно також була виявлена при порівнянні дидемніну B (сполука III), найбільш добре відомого члена вказаного класу депсипептидів, і нового циклічного депсипептиду, виділеного з неідентифікованих сполук бразильської асцидії сімейства дидемнідових: тамандарину A (сполука IV). Сполуки I, V, VI і VII є неприродними похідними дидемніну.

Структурна гомологія між III і IV відбивається також на відповідній їм біологічній активності. При зіставленні обох сполук показано, що IV зберігає такі ж рівні протипухлинної активності *in vitro* в клонотичних випробуваннях, а також інгібуючі властивості відносно біосинтезу білка, і є трохи більш активним *in vitro*, ніж III проти карциноми підшлункової залози. Однак, сполука IV не виявляє абсолютно ніякої специфічності відносно якого-небудь типу пухлин NCI 60-клітинної панелі. Показано, що дидемнін B токсичний при дозах, близьких до доз, необхідних для терапевтичного застосування, і, схоже, що IV швидше є токсином широкого спектра, ніж селективним агентом.

[Hiv]³- аплідін (I), навпаки, володіє тими ж перевагами, що виявлені для аплідину (II) у відношенні дидемніну B (III), тобто є більш специфічним відносно солідних пухлин, таких як пухлина товстої кишки, хондросаркома або остеосаркома, згідно з MTS випробуванням. Навпаки, [Val]³-аплідін (V) і [MeVal]³-аплідін (VI) є новими сполуками, що володіють високим рівнем протипухлинної активності *in vitro*. Нарешті, сполуки V, VI і VII викликають, очевидно, в порівнянні з вихідним аплідіном, підвищене утворення водневих зв'язків на активній ділянці, і, таким чином, являють собою більш активні сполуки. Додатково, існуюча заміна амідного зв'язку складноефірним зв'язком може підвищувати стабільність циклодепсипептидного ядра.

Тут описаний основний загальний синтез різних серій похідних аплідину. Як приклад на фігурі 2 приведений ретросинтетичний аналіз.

Ключові стадії включають ефективну макроциклізацію лінійних попередників 6, зручний стереоселективний синтез 1st-aa3-Leu-Pro ланки (A1) і правого фрагмента D1. Заклучна сполука макроциклу 4 з різними бічними ланцюгами дає aa3-aa8-аплідін і похідні. Надійність даного синтетичного підходу успішно доведена при розробці практичного синтезу аплідину II (aa3=Hir).



Фігура 2

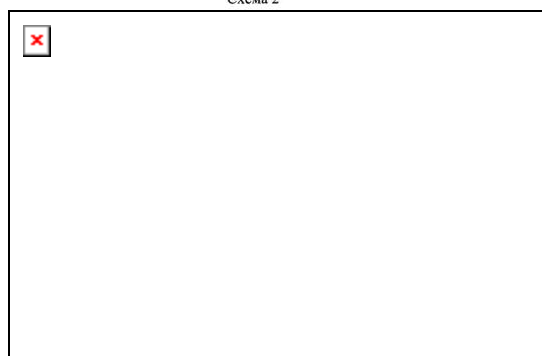
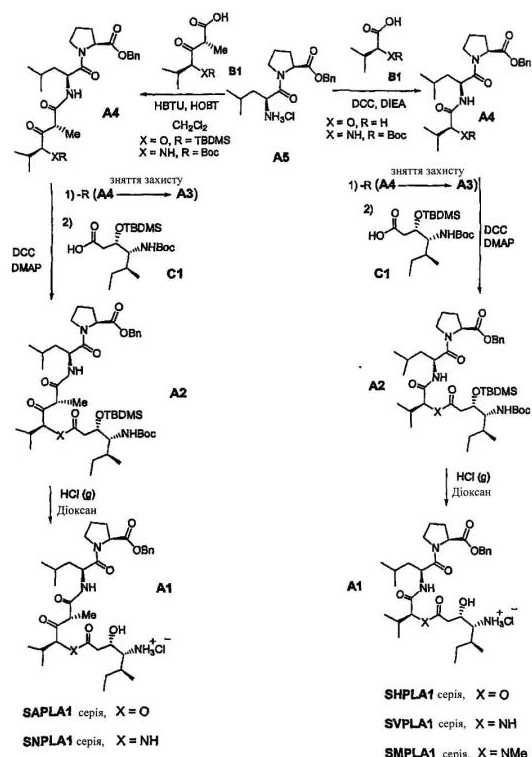
Утворення макроциклічного ядра є основною ключовою стадією у всіх серіях. У колишніх синтезах дидемнінів досягнута успішна циклізація всіх чотирьох можливих амідних зв'язків. Однак, в даній роботі, утворення зв'язку N(Me)-O(Me)-Tyr і Pro вибрано як момент макроциклізації, що засновано на попередніх розробках, пов'язаних із загальним синтезом аплідину II [G. Jou, I. Gonzalez, F. Albericio, Chem. 1997, 62, 354-366 і патент ES-2102322].



Макроциклічне ядро цільової молекули розділяється на ліву ланку тетрапептиду Ist-aa3-Leu-Pro A1 і дипептид Boc-Thr-(Z-NMe-O(Me)-Tyr)-OH D1.

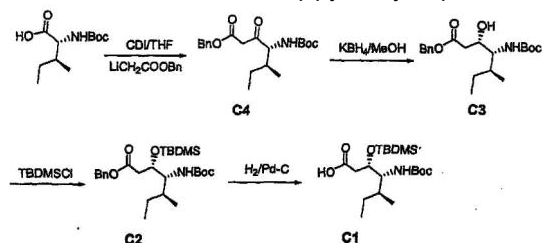
Синтез правого фрагмента дипептиду D1 вже описаний. Однак синтез, схематично зображений схемою 1, дозволяє одержувати даний проміжний продукт в кілограмових масштабах. Кислотну функціональність Boc-Thr(OH)-OH захищають фенацилбромідом, що дає безпосередньо спирт D3, який естерифікують за допомогою Z-N(Me)-O(Me)-Tyr-OH, використовуючи DCC в присутності DMAP, одержуючи D2. Видалення фенацильної групи за допомогою Zn в оцтовій кислоті дає чистий фрагмент D1.

Одержання попередника A1 для різних серій схематично зображене на схемі 2. Для серій SHPL, SVPL і SMPL перша стадія поєднання Leu-Pro-OBzl (A5) і кислоти (B1), що промислово випускається, дає безпосередньо спирт A3, готовий для наступної взаємодії з ізолатином (C1). Для синтезу SAPL і SNPL серій, спосіб відрізняється від вищезгаданого тим, що B1 означає складний β-кетоефір, синтезований з $[\alpha-(\alpha'-\text{гідроксіізовалерил})\text{пропіонової}]$ і $[\alpha-(\alpha'-\text{аміноізовалерил})\text{пропіонової}]$ кислоти, відповідно. Синтез фрагмента B2 (SAPL і SNPL серії) схематично зображений на схемі 3. Гідрогеноліз з перетворенням B2 в B1 здійснюють безпосередньо перед (в одному реакторі) реакцією поєднання з A5.



Одержання повного фрагмента A1 залежить від доступності частини, що являє собою ізоостатин, який одержують з непротеїногенного амінозахищеного Вос-D-алоізолейцину (C5) у великих кількостях. Синтетичний спосіб одержання C1 схематично зображений на схемі 4.

Активация карбоксильної функціональності Вос-D-allo-Ile карбонілдімідазолом з подальшою конденсацією літієнолятом бензилацетату дає складний β-кетоефір (C4). Стереоселективне відновлення за допомогою KBH₄ в метанолі дає C3. Захист повторної гідроксильної групи у вигляді простого ефіру TBDMS (C2) і гідрогеноліз складного бензильового ефіру, що утворився, дають ізоостатин (C1).



Подальші стадії одержання сполук I, II, V і VII зображені на схемі 5.

Зв'язування фрагментів A1 і D1 з HBTU/HOBt дає лінійний попередник типу 7. Гідрогеноліз Cbz і бензильної захисних груп протікає чисто і спокійно з Pd(OH)₂, що дає 6. Стадія макроциклізації із застосуванням HATU/HOAt дає проміжний продукт 5 з хорошим виходом (75%). Хлористий водень в діоксані використовують для розщеплення Вос-захисної групи, що приводить до аміну 4. Вказану сполуку зв'язують з Z-NMe-D-Leu-OH, одержуючи 3, яку піддають гідрогенолізу під впливом Pd-C. Одержану сполуку 2 зв'язують з Prg-Pro-OH бічним ланцюгом, використовуючи DIPCDI, що дає відповідні сполуки.

Цікаво, що попередники типу 2, що є аналогами у всіх вищезгаданих відношеннях дидемніну А, служать вихідними блоками, що використовуються в синтезі для побудови деяких сполук вказаного класу, що розглядаються, оскільки N-кінцева, вільна вторинна аміногрупа є ділянкою приєднання різних ацильних груп до циклічного депептиду.

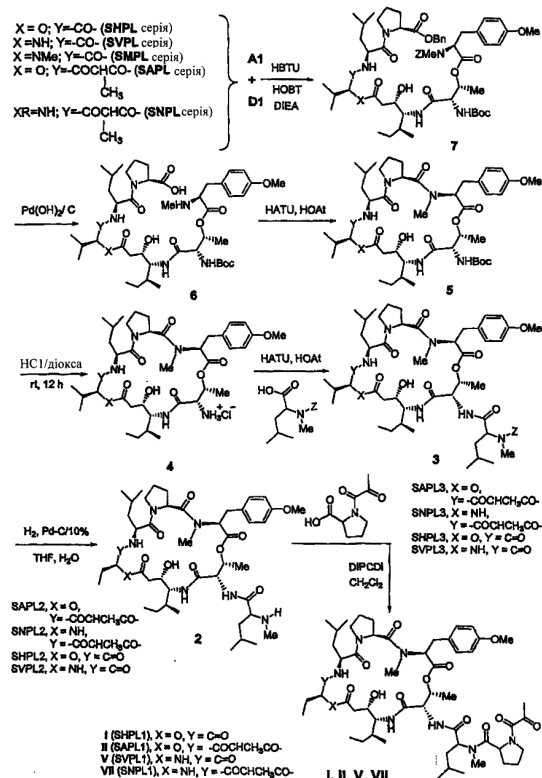


Схема 5

Більш ранніми дослідженнями [Rinehart et al J. Med. Chem, 1996, 39, 2819-2834] також виявлено, що ацильні похідні дидемніну А (dA) 3 активні як вихідні сполуки 2. Для серії aa3 заявниками також виявлена активність в сполуках 3.

У таблицях 1 і 2 приведені значення IC_{50} , знайдені для сполук 1.

Таблиця 1

Цитотоксичність сполук типу [aa3]-аплідин IC_{50} (молярна)

Сполука/серія	P388	A549	HT29	MEL28
Аплідин (II)/SAPL1	1,80E-10	1,80E-10	4,50E-10	4,50E-10
[Hiv] ³ -аплідин(I)/SHPL1	4,74E-10	4,74E-10	4,74E-10	4,74E-10
[Val] ³ -аплідин(V)/SVPL1	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10
[Aip] ³ -аплідин(VII)/SNPL1		9,01E-10	9,01E-10	

Методика: за Berjeron et al, Biochem and Bioph Res, Comm., 1984, 121, 3, 848-854.

P388= лімфома миші. A549= карцинома легкої людини. HT-29= карцинома ободової кишки людини. MEL-28 - меланома людини.

Таблиця 2

Значення IC_{50} (молярна) для сімейства аплідину

Солідні пухлини	Лінія	Дидемнін В 9USAPL1 III	Аплідин SAPL1 II	[Hiv] ³ Аплідин SHPL1 I
Сечовий міхур	5637	2,50E-08	3,59E-08	9,02E-08
Молочна залоза	MX-1	1,54E-06	1,67E-07	N/A
Ободова або товста кишка	HT-29	8,07E-08	6,87E-07	1,02E-08
Шлунок	Hs746t	6,60E-09	2,52E-08	7,16E-08
Печінка	SK-HEP-1	9,21E-08	9,44E-08	2,65E-07
НДРЛ	A549	1,21E-04	2,40E-05	N/A
Яєчник	SK-OV-3	1,63E-07	7,20E-08	-
Підшлункова залоза	PANC-1	1,52E-10	1,7E-07	-
Глотка	FADU	9,79E-08	7,29E-08	3,71E-08
Передміхурова залоза	PC-3	9,00E-08	5,13E-07	-

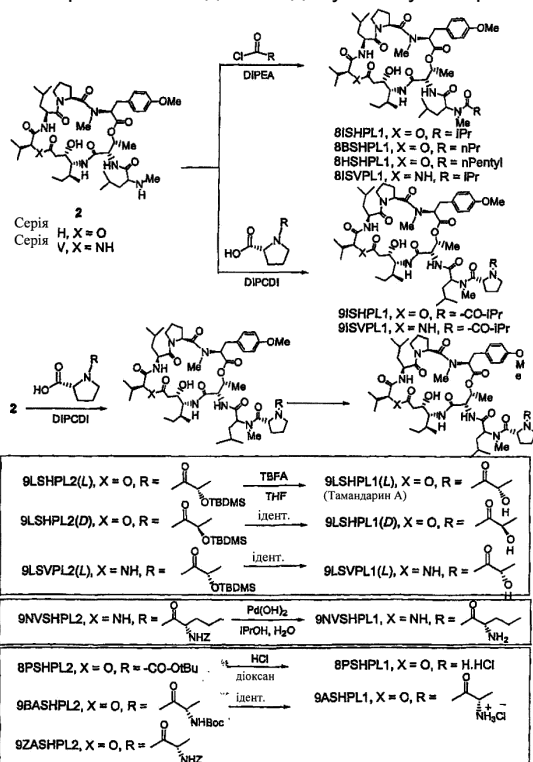
Передміхурова залоза	DU-145	-	-	N/A
Передміхурова залоза	LNCA-P	-	-	1,46E-08
Нирки	786-0	2,90E-07	8,31E-08	-
ДРЛ	NCI-H187	-	-	N/A
Ретінобластома	Y-79	-	-	-
Меланома	Mel-28	-	-	4,86E-07
Фібросаркома	SW694	3,28E-06	1,49E-06	N/A
Хондросаркома	CHSA	-	-	3,45E-09
Остеосаркома	OSA-FH	-	-	5,89E-09
ALL (промієлоцитарний лейкоз)	HL-60	144E-07	7,89E-08	N/A
ALL (гострий лімфобластичний)	Molt3	5,45E-07	5,95E-07	1,77E-06
CML (хронічний мієлогенний)	K562	3,31E-06	5,72E-07	5,21E-07
ALL (В-клітинний)	CCRF-SB	6,55E-07	4,72E-07	-
Лейкоз (волохато-В-клітинний)	Mo-B	-	-	-
Лейкоз (плазмоклітинний)	ARH-77	-	1,78E-07	-
Лімфома (Т-клітинна)	H9	2,13E-07	5,25E-07	N/A
Лімфома (Т-клітин шкіри)	Hut 78	3,56E-08	4,47E-08	-
Лімфома (що не диференціюється)	MC116	8,84E-09	9,21E-07	3,82E-07
Лімфома (В-клітин Беркїтта)	RAMOS	-	-	-
Лімфома (гістіоцитарна)	U-937	1,87E-07	5,62E-07	-
Лімфома (В-клітинна)	MoB	-	-	-
Лімфома (асцит Беркїтта)	P3HR1	5,58E-08	5,34E-08	-
Методика:		MTT	MTT	MTS (нова)

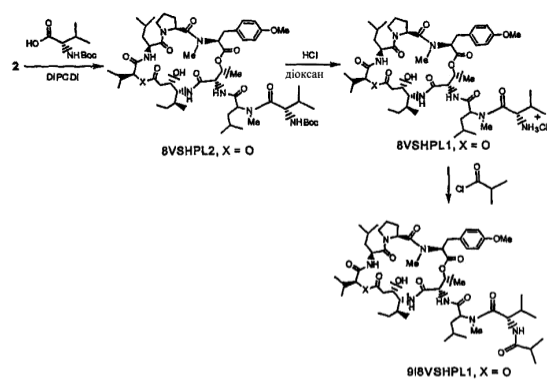
N/A = не активний

Одержані тут сполуки приведені на схемах 5 і 6. Вказані сполуки включають N^α-пропіоніл-[aa]³-dA, N^α-бутирил-[aa]³-dA, N^α-ізобутирил-[aa]³-dA і N^α-пентаноїл-[aa]³-dA.

Одержані аналоги, що мають два ацильних замісники після N-кінців aa3-dA ядра, для вивчення впливу структурних факторів на специфічність відносно деяких пухлин. Одержані діацильні сполуки, ізобутирил-Pro-OH, О-ізобутирил-Лас-Pro-OH, N-бензил-Aia-Pro-OH, і конденсовані зі сполуками типу 2 DIPCDI способом, що дає, відповідно, після зняття захисту і очищення, [aa]³-[ізобутирил]⁹-аплідін, [О-ізобутирил-Лас]⁹-аплідін, [Aia]⁹-аплідін.

Переважні похідні аплідину: сполуки серій: H, V





Сполуки також зв'язують, одержуючи активні сполуки:

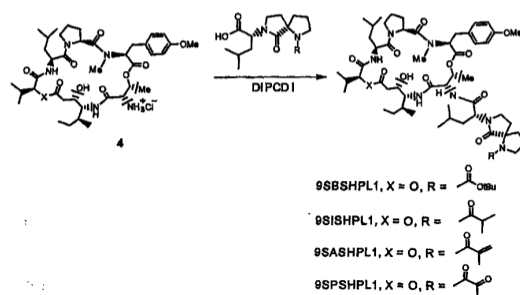


Схема 6

Синтез спіроциклічних фрагментів схематично представлений на схемі 7. Синтез виходить з раніше описаної сполуки 8. Посилання: а) Seebach, D. et al. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 5390-5398. б) Genin, M. J. et al. J. Org. Chem, 1993, 58, 2334-2337.

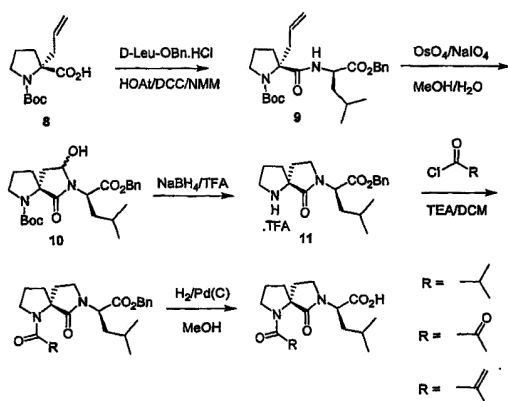
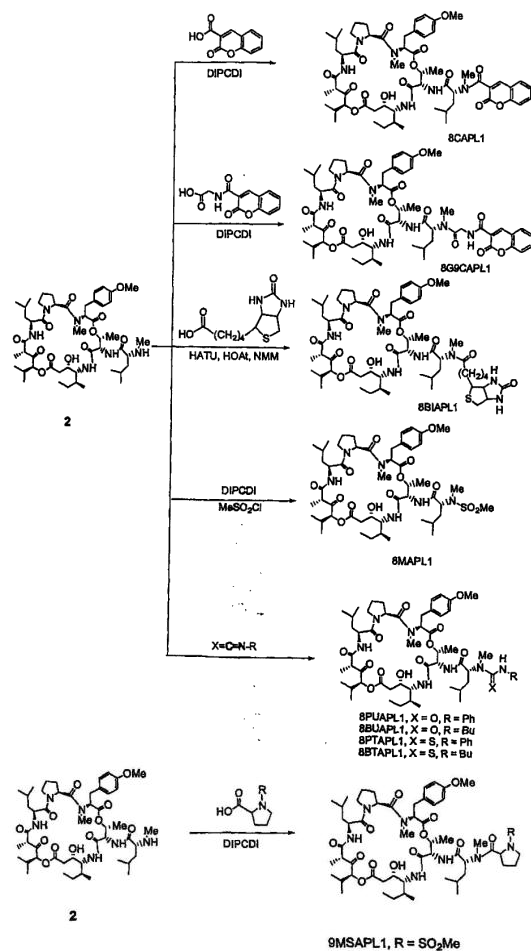


Схема 7

Переважає похідні аліліну: сполуки серії А



Спіросполуки також зв'язують, як в попередніх серіях, одержуючи активні сполуки:

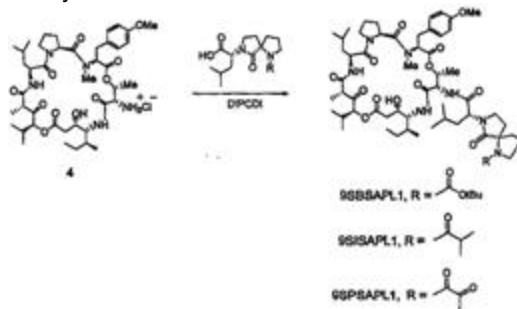


Схема 8

Таблиця 3

Цитотоксичність похідних аплідину IC₅₀ (молярна)

Серія	Опис	Мол. М	P388	AS49
SNPL3	3-[Aip]-Z-дидемнін А	1076		9,29E-11
8PUSAPL1	8-[фенілсечовина]дидемнін А	1062		9,42E-11
8BUSAPL1	8-[бутилсечовина]дидемнін А	1062		9,59E-11
8ISVPL1	3-[val]-8-[ізобутирил]аплідин	956		1,05E-10
9NVSAPL1	9-[норвалін]аплідин	1139		4,39E-10
9ISHPL1	3-[Hiv]-9-[ізобутирил]аплідин	1054		4,74E-10
9ISVPL1	3-[Val]-9-[ізобутирил]аплідин	1053		4,75E-10
8ISHPL1	3-[hiv]-8-[ізобутирил]дидемнін А	957		5,22E-10
9ASHPL1	3-[Hiv]-9-[Ala]аплідин	1091		9,16E-10
8PSHPL2	3-[Hiv]-8-[Boc-Pro]дидемнін А	1084		9,22E-10
9NVSHPL1	3-[Hiv]-9-[Nva]аплідин	1083		9,23E-10
8PTSAPL1	8-[фенілтіосечовина]дидемнін А	1078		9,27E-10
8CSAPL1	8-[кумарин]дидемнін А	1062		9,41E-10

8BTSAPL1	8-[бутилгіосечовина]дидемнін А	1058		9,45E-10
9LSHPL(L)	3-[Hiv]-9-[L-Lac]аплідин(Тамандарин А)	1056		9,47E-10
9LSHPL(D)	3-[Hiv]-9-[D-Lac]аплідин	1056		9,47E-10
9LSVPL(L)	3-[Val]-9-[Lac]аплідин	1055		9,48E-10
8MSAPL1	8-[метилсульфоніл]дидемнін А	1021		9,79E-10
SVPL3	3-[val]-Z-дидемнін А	1020	9,8E-10	9,8E-10
8PSHPL1	3-[Hiv]-8-[Pro]дидемнін А	984		1,01E-09
8VSHPL1	3-[Hiv]-8-[Val]дидемнін А	986		1,01E-09
8BSHPL1	3-[Hiv]-8-[бутирил]аплідин	957		1,04E-09
SVPL2	3-[val]дидемнін А	886	1,1E-09	1,13E-09
SHPL2	3-[Hiv]дидемнін А	886	1,1E-09	1,13E-09
SAPL3	Z-дидемнін А	1077	9,3E-09	2,32E-09
9NVSAPL2	9-[Z-Nva]аплідин	1273	7,9E-09	3,93E-09
9ZASHPL2	3-[Hiv]-9-[Z-ala]аплідин	1189		4,21E-09
SAPL2	Дидемнін А	943	5,30E-09	4,24E-09
8G9CSAPL1	8-[Gly]-9-[кумарин]дидемнін А	1172		4,26E-09
8BISAPL1	8-[біотин]дидемнін А	1169		4,27E-09
9BSHPL1	3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-[Boc]аплідин	1096		4,56E-09
SHPL3	9-[Hiv]-Z-дидемнін А	1021	4,9E-09	479E-09
9NVSHPL2	3-[Hiv]-9-[Z-Nva-Pro]аплідин	1217		8,22E-09
9SPSA PL1	7,8-[спіро]-9-[pyr]аплідин	1122		8,55E-09
9LSHPL2(L)	3-[Hiv]-9-[lac(OTBDMS)]аплідин	1170		8,55E-09
9BASHPL2	3-[Hiv]-9-[Boc-Ala]аплідин	1155		8,65E-09
9SBSAPL1	7,8-[спіро]-9-[Boc]аплідин	1152		8,68E-09
8VSHPL2	3-[Hiv]-8-[Boc-Val]аплідин	1086		9,21E-09
8V9ISHPL1	8-[Val]-9-[ізобутирил]дидемнін А	1056		9,46E-09
8HSHPL1	3-[Hiv]-8-[гексаноїл]дидемнін А	985		1,01E-08
9LSVPL2(L)	3-[Val]-9-[Lac(OTBDMS)]аплідин	1169		1,02E-08
SNPL2	3-[Aip]дидемнін А	942		1,06E-08
9LSHPL2(D)	3-[Hiv]-9-[D-Lac(OTBDMS)]аплідин	1170		8,55E-08
9SISAPL1	7,8-[спіро]-9-[ізобутирил]аплідин	1122		8,91E-08
9SPSHPL1	3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-[Pyr]аплідин	1066		9,38E-08
9SISHPL1	3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-[ізобутирил]аплідин	1066		9,38E-08
9SASHPL1	3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-[акриноїл]аплідин	1064		9,39E-08
SNPL3	3-[Aip]-2-дидемнін А	9,29E-11		
8PUSAPL1	8-[фенілсечовина]дидемнін А	9,42E-11		
8BUSAPL1	8-[бутилсечовина]дидемнін А	9,59E-11		
8ISVPL1	3-[val]-8-[ізобутирил]аплідин	1,05E-10		
9NVSAPL1	9-[норвалін]аплідин	4,39E-10		
9ISHPL1	3-[Hiv]-9-[ізобутирил]аплідин	4,74E-10		
9ISVPL1	3-[Val]-9-[ізобутирил]аплідин	4,75E-10		
8ISHPL1	3-[Hiv]-8-[ізобутирил]дидемнін А	5,22E-10		
9ASHPL1	3-[Hiv]-9-[Ala]аплідин	9,16E-10		
8PSHPL2	3-[Hiv]-8-[Boc-Pro]дидемнін А	9,22E-10		
9NVSHPL1	3-[Hiv]-9-[Nva]аплідин	9,23E-10		
8PTSAPL1	8-[фенілтіосечовина]дидемнін А	9,27E-10		
8CSAPL1	8-[кумарин]дидемнін А	9,41E-10		
8BTSAPL1	8-[бутилгіосечовина]дидемнін А	9,16E-10		
9LSHPL1(L)	3-[Hiv]-9-[L-Lac]аплідин(Тамандарин А)	9,47E-10		
9LSHPL1(D)	3-[Hiv]-9-[D-Lac]аплідин	9,47E-10		
9LSVPL1(L)	3-[Val]-9-[Lac]аплідин	9,48E-10		
8MSAPL1	8-[метилсульфоніл]дидемнін А	9,79E-10		
SVPL3	3-[Val]-2-дидемнін А	9,8E-10	9,8E-10	9,8E-10
8PSHPL1	3-[Hiv]-8-[Pro]дидемнін А	1,01E-09		
8VSHPL1	3-[Hiv]-8-[Val]дидемнін А	1,01E-09		
8BSHPL1	3-[Hiv]-8-[бутирил]аплідин	1,04E-09		
SVPL2	3-[val]дидемнін А	1,13E-09	1,13E-09	1,13E-09
SHPL2	3-[Hiv]дидемнін А	1,13E-09	1,13E-09	
SAPL3	Z-Дидемнін А	4,64E-09	4,64E-09	
9NVSAPL2	9-[Z-Nva]аплідин	3,93E-09	3,93E-09	3,93E-09
9ZASHPL2	3-[Hiv]-9-[Z-ala]аплідин	4,21E-09		
SAPL2	Дидемнін А	8,48E-09	1,13E-09	
8G9CSAPL1	8-[Gly]-9-[кумарин]дидемнін А	4,26E-09		
8BISAPL1	8-[біотин]дидемнін А	4,27E-09		
9BSHPL1	3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-[Boc]аплідин	4,56E-09		
SHPL3	3-[Hiv]-Z-дидемнін А	4,9E-09	4,9E-09	4,9E-09
9NVSHPL2	3-[Hiv]-9-[Z-Nva]аплідин	8,22E-09		
9SPSA PL1	7,8-[спіро]-9-[pyr]аплідин	8,9E-09		
9LSHPL2(L)	3-[Hiv]-9-[lac(OTBDMS)]аплідин	8,55E-09		
9BASHPL2	3-[Hiv]-9-[Boc-Ala]аплідин	8,65E-09		
9SBSAPL1	7,8-[спіро]-9-[Boc]аплідин	8,68E-09		
8VSHPL2	3-[Hiv]-8-[Boc-Val]аплідин	9,21E-09		
8V9ISHPL1	8-[Val]-9-[ізобутирил]дидемнін А	9,46E-09		
8HSHPL1	3-[Hiv]-8-[гексаноїл]дидемнін А	1,01E-08		
9LSVPL2(L)	8-[Val]-9-[Lac(OTBOMS)]аплідин	8,55E-09		

SNPL2	3-[Aip]дидемнін А	1,06E-08		
9LSHPL2(D)	3-[Hiv]-9-[Lac(OTBDMS)]аплідин	8,55E-08		
9SISAPL1	7,8-[спіро]-9-[ізобутирил]аплідин	8,91E-08		
9SPSHPL1	3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-[Pyr]аплідин	9,38E-08		
9SISHPL1	3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-[ізобутирил]аплідин	9,38E-08		
9SASHPL1	3-[Hiv]-7,8-[спіро]-9-[акрилоїл]аплідин	9,39E-08		

Спіро = [(5R)-1-(замісник в позиції 9)-7-[(1R)-1-карбокси-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонан]⁷⁻⁹

(1) Дана сполука описана в літературі: [Joe Org. Chem. 2000, 65, 782-792]. Їх синтез опублікований до їх відкриття (j): [Org. Lett., 2000, vol.07 No.0, A-D].

Методика: по Bejeron et al, Biochem and Bioph Res. Comm., 1984, 121, 3, 848-854

388 = лімфома миші. A549= карцинома легкої людини. HT-29= карцинома ободової кишки людини, MEL-28 - меланома людини. DU145 - карцинома передміхурової залози людини.

388= Murine lymphoma. A549 - human lung carcinoma. HT-29 - human colon carcinoma. MEL-28 - human melanoma. DU145= human prostate carcinoma

Список позначень

Різні

AA	Амінокислота
Ist	Ізостатин
Hip	Гідроксізовалерилпропіонов а кислота
Hiv	Гідроксізовалеріанов а кислота
Aip	Аміноізовалерилпропіонов а кислота
Lac	Молочна кислота
LC	Рідинна хроматографія (PX)
HPLC	Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ)
TLC	Тонкошарова хроматографія (ТШХ)
M.p.	Температура плавлення (т.пл.)
Rt	Час утримання
Quant.	Кількісний вихід (кільк.)
ESI-MS	Маса-спектр іонізаційного електророзпилення

Захисні групи

Bn	Бензил
Boc	Бутилоксикарбоніл
TBDMS	Бутилдиметилсиліл
Z	Бензилоксикарбоніл
Rac	Фенілацетил

Розчинники

THF	Тетрагідрофуран (ТГФ)
Hex	Гексан
ACN	Ацетонітріл
DCM	Дихлорметан
EtOAc	Етилацетат
DMF	Диметилформамід (ДМФ)
MTBE	Метил-трет-бутиловий ефір
Et ₂ O	Діетиловий ефір
t-BuOH	трет-Бутанол
TFA	Трифтороцтова кислота
MeOH	Метанол
EtOH	Етанол
IPA	Ізопропанол

Реагенти

GDI	1,1'-Карбонілдіімідазол
HOBT	1-Гідроксибензотріазол
HBTU	N-оксид N-[(1 H-Бензотріазол-1-іл)(диметил аміно)метиле]-N-метанамонійгексафторфосфату
BOP-Cl	Хлорангідрид біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти
HATU	N-оксид N-[(диметиламіно)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-1-ілметиле]-N-метилметанамонійгексафторфосфату
HOAt	1-Гідрокси-7-аза-бензотріазол
DCC	Дициклогексилкарбодіімід
DIPCDI	N,N'-Діізопропілкарбодіімід
TBAF	Тетрабутиламонійфторід
AcOH	Оцтова кислота
p-TsOH	p-толуолсульфонова кислота
DMAP	4-Диметиламінопіридин
NMM	N-Метилморфолін
DIPEA	Діізопропілетиламін
TEA	Триетиламін

TFA Трифтороцтова кислота

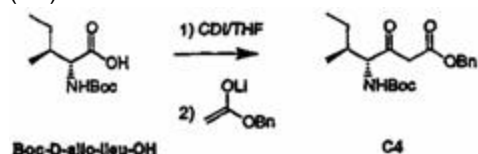
Загальна методика

Всі роботи виконують в інертній атмосфері аргону. Всі розчинники мають реагентну чистоту (використовуються для обробки) або ВЕРХ чистоту (використовуються як розчинник для реакції або очищення). Безводні розчинники використовують безпосередньо в тому вигляді, в якому вони поступають в продаж. Тетрагідрофуран свіже переганяють перед застосуванням для видалення стабілізатора. Всі інші реагенти є сполуками найбільшої доступної чистоти, що промислово випускаються. Аналітичну тонкошарову хроматографію (ТШХ) здійснюють на алюмінієвих пластинах з силікагелем Merck'a (60, F254), заздалегідь покритих флуоресцентним індикатором. Візуалізацію здійснюють, використовуючи ультрафіолетове світло (254нм), фосфомолібденову кислоту (5% м/о) в 95% етанолі або ванілін. Протонний або вуглецевий спектр магнітного резонансу (^1H , ^{13}C -ЯМР) знімають на Varian-300 (300МГц) спектрометрі з Фур'є-перетворенням, і хімічні зсуви виражають в мільйонних частках (м.ч.) відносно CHCl_3 як внутрішнього стандарту (7,26 м.ч. для ^1H і 77,0 для ^{13}C). Мультиплети позначені як синглет (с), дублет (д), дублет дублетів (дд), дублет триплетів (дт), триплет (т), квартет (кв), мультиплет (м) і уширений синглет (уш.с), і константи взаємодії (J) виражені в Гц. Оптичне обертання (в градусах) вимірюють за допомогою Jasco P1020 поляриметра. Мас-спектр іонізаційного розпилення електронів (ESI-MS) одержують на Hewlett Packard Series 1100 MSD. Elemental. Флеш хроматографію на колонці виконують на E. Merck силікагелі 60 (240-400 меш) або RP C18 (40-63мкм), використовуючи системи розчинників, вказані в окремих експериментах.

Наступні методики описують синтез проміжних сполук, одержаних на основі аплідину (SAPL), [Aivf-аплідин (SNPL), [Hivf-аплідин (SHPL), [Valf-аплідин (SVPL) і [MeValf-аплідин (SMPL).

Приклад 1

Синтез Бензил(4R,5S)-4-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-метил-3-оксогептаноату (C4)

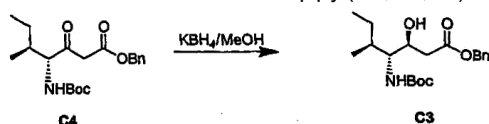


До розчину Boc-D-allo-leu-OH (15,26г, 65,9ммоль) в сухому ТГФ (200мл) при 0°C в атмосфері аргону додають CDI (16,04г, 98,96ммоль). Через 15хв. суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 16год. Одержаний розчин охолоджують до -78°C і додають через канюлю до розчину, що добре перемішується, бензиллітієноляту, охолодженого до -78°C (625мл, 0,37М), [одержаному додаванням краплями розчину бензилацетату (33,34мл) в ТГФ (165мл) до розчину літійдіізопропіламіду (0,36М) в ТГФ/гекс. 3:1 (642мл) при -78°C]. Температуру потрібно підтримувати < -75°C. Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 60хв. Потім суміші дають нагрітися до -10°C (30хв.), знову охолоджують до -78°C і гасять насиченим водн. хлоридом амонію (200мл), після чого екстрагують DCM (3×500мл) при кімнатній температурі. Об'єднані екстракти промивають послідовно водн. нас. NaHCO_3 (500мл) і насиченим розчином солі (200мл). Сушіння (Na_2SO_4) з подальшим видаленням розчинника дає масло, яке наносять на діоксид кремнію C18 і заповнюють доверху LC-RPC18 (Lichroprep RFC-18 (40-60 мікрон) колонку. Елюювання з використанням градієнта $\text{ACN-H}_2\text{O}$ (60-100% ACN) дає продукт C4 у вигляді безбарвного масла (16,7г, 70%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -20,0 (с 1, CHCl_3), ТШХ: $R_f=0,32$ (Merck, RP-C18, $\text{ACN-H}_2\text{O}$ 7:3).

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,77 (д, 3H), 0,94 (т, 3H), 1,25 (с, 9H), 1,60 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 4,47 (дд, 1H), 5,00 (д, 1H), 5,18 (с, 2H), 7,35 (уш.с, 5H).

Приклад 2

Синтез бензильового ефіру (3S,4R,5S)-N-(трет-бутоксикарбоніл)ізоостатичну (C3)



C4 (16,7г, 45,9ммоль) розчиняють в метанолі (690мл) при 0°C. До розчину, що перемішується, додають боргидрид калію (7,43г, 137,8ммоль) і через 30хв. реакцію гасять водн. HCl (0,1Н), до рН4, і суміш екстрагують DCM (300мл). Екстракт промивають послідовно водн. NaHCO_3 (100мл, нас.) і насиченим розчином солі (100мл). Сушіння (Na_2SO_4) з подальшим видаленням розчинника дає спирт C3 (15,7г, 93%) у вигляді безбарвного масла. $R_f=0,45$ (гекс, -EtOAc 2:1); $[\alpha]_{\text{D}}=-9,5$ (с 0,76, CHCl_3); $R_f=0,45$ (EtOAc-гекс. 1:2).

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,81 (д, 3H), 0,90 (т, 3H), 1,20 (м, 1H), 1,36 (м, 1H),

1,40 (с, 9H), 1,90 (м, 1H), 2,55 (дд, 1H), 2,70 (дд, 1H), 3,20 (д, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 4,40 (д, 1H), 5,18 (с, 2H), 7,40 (уш.с, 5H).

Приклад 3

Синтез Вос-(3S,4R,5S)-Ist(TBDMS)-OBn (C2)



C3

C2

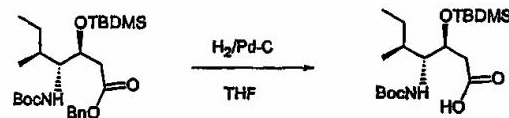
До розчину C3 (15,7г, 42,9ммоль) в сухому ДМФ (65мл) при 0°C додають імідазол (8,77г, 128,8ммоль), DMAP (1,57г, 12,81ммоль) і TBDMS-Cl (19,42г, 128,8ммоль). Реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури протягом ночі, потім розподіляють між Et₂O (200мл) і послідовно водн. HCl (100мл, 0,1н), водн. NaHCO₃ (100мл, нас.) і насиченим розчином солі (50мл). Після сушіння (Na₂SO₄) і видалення розчинника залишок очищують флеш РХ (силікагель, гекс), одержуючи C2 (19,96г, 97%).

[α]_D²⁰=10,6 (с 1,01, CHCl₃); R_f=0,73 (EtOAc-Гекс. 1:2).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,15 (с, 6H), 0,82 (с, 9H), 0,85 (д, 3H), 0,89 (т, 3H), 1,18 (м, 1H), 1,35 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,77 (м, 1H), 2,45 (дд, 1H), 2,60 (дд, 1H), 3,62 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 4,40 (д, 1H), 5,05 (д, 1H), 5,15 (д, 1H), 7,40 (уш.с, 5H).

Приклад 4

Синтез Вос-(3S,4R,5S)-Ist(TBDMS)-OH (C1)



C2

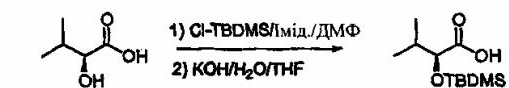
C1

До розчину C2 (10,48г, 21,8ммоль) в ТГФ (110мл), дегазованого і продюого аргонном, додають Pd/C 10% (2,096г, 20 масових %). Суміш перемішують в атмосфері H₂ (1атм.) протягом 16год., потім фільтрують через 0,45мм тефлоновий фільтр і концентрують при зниженому тиску, одержуючи 7,8г безбарвного масла. Безбарвні кристали (6г, 70%) одержують після кристалізації в ACN при -20°C. [α]_D²⁰ 1,8 (с 0,594, DCM) [Літ. [α]_D²⁰ 1,74 (с 2,64, CHCl₃). Synthesis, 1991, 294]; R_f=0,45 (Merck HPTLC, RP-C18, ACN-H₂O 8:2).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,18 (с, 6H), 0,82 (с, 9H), 0,85 (д, 3H), 0,89 (т, 3H), 1,10-1,20 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,80 (м, 1H), 2,50 (м, 2H), 3,58 (м, 1H), 4,11 (м, 1H).

Приклад 5

Синтез (2S)-2-трет-Бутил(диметил)силілокси-3-метилмасляної кислоти (SAPLB4)



(S)-2-Гідрокси-3-метилмасляна кислота

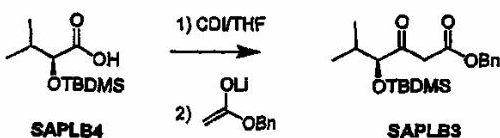
SAPLB4

До розчину, що перемішується, (S)-2-гідрокси-3-метилмасляної кислоти (21,12г, 181,9ммоль) в ДМФ (91мл) при 0°C в атмосфері аргону додають імідазол (27,24г, 400,11ммоль) і DMAP (6,94г, 54,56ммоль). Через 5хв. додають трет-бутилдиметилхлорсилан (60,31г, 400,11ммоль). Суміші дають нагрітися до 23°C і перемішують протягом ночі. Сиру реакційну суміш розподіляють між Et₂O (250мл) і водн. HCl (250мл, 0,1н). Органічну фазу промивають послідовно водн. NaHCO₃ (250мл, нас.) і насиченим розчином солі (250мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи біссилільований продукт у вигляді ясно-жовтого масла. Розчин вказаного продукту в ТГФ (100мл) додають краплями (10хв.) до охолодженого (0°C) розчину KOH (30,47г, 543ммоль) в ТГФ/H₂O (543мл: 181мл). Через 40хв. реакційну суміш розподіляють між H₂O (300мл) і Et₂O (500мл). Водну фазу розподіляють між охолодженою (0°C) водн. HCl (200мл, 3н) і EtOAc (5×250мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи SAPLB4 у вигляді ясно-жовтого масла (38,38г, 91%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,02 (м, 6H), 0,90 (м, 15H), 2,08 (м, 1H), 4,06 (д, 1H).

Приклад 6

Синтез Бензил-(4S)-4-трет-бутил(диметил)силілокси-5-метил-3-оксогоксаноату (SAPLB3)



SAPLB4

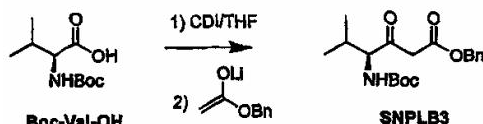
SAPLB3

До розчину (S)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-метилмасляної кислоти (15,31г, 65,9ммоль) в сухому ТГФ (200мл) при 0°C в атмосфері аргону додають CDI (16,04г, 98,96ммоль). Через 15хв. суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 16год. Одержаний розчин охолоджують до -78°C і додають через канюлю до розчину бензиллітійеноляту (625мл, 0,37М), що добре перемішується, охолодженого до -78°C, [одержаному додаванням краплями розчину бензилацетату (33,34мл) в ТГФ (165мл) до розчину літїїдіізопропіламіду (0,36М) в ТГФ/гекс. 3: 1 (642мл) при -78°C]. Температуру потрібно підтримувати <-75°C. Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 60хв. Потім суміші дають нагрітися до -10°C (30хв.), знову охолоджують до -78°C і гасять водн. хлоридом амонію (200мл, нас), після чого екстрагують DCM (3×500мл) при кімнатній температурі. Об'єднані екстракти промивають послідовно водн. NaHCO₃ (500мл, нас.) і насиченим розчином солі (200мл). Сушіння (Na₂SO₄) з подальшим видаленням розчинника дає масло, яке наносять шаром на діоксид кремнію C18 і заповнюють зверху LC-RPC18 [Lichroprep RPC-18 (40-60 мікрон) колонку. Елюювання з використанням градієнта ACN-H₂O (60-100% ACN)] дає SAPLB3 у вигляді безбарвного масла (16,1г, 70%). [α]_D -25,0 (с 0,5, MeOH); R_f=0,32 (Merck, RP-C18, ACN-H₂O 7:3).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,02 (м, 6H), 0,92 (м, 15H), 1,92 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,38 (д, 1H), 5,17 (д, 1H), 5,20 (д, 1H), 7,35 (уш.с, 5H).

Приклад 7

Синтез Бензил-(4S)-4-трет-бутоксикарбоніламіно-5-метил-3-оксогексаноату (SNPLB3)



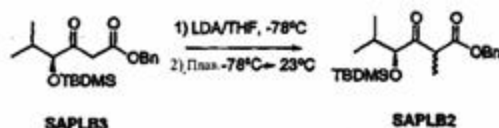
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPLB3, з Boc-Val-OH (10г, 46,0ммоль) одержують вказану в заголовку сполуку, після очищення флеш РХ (силікагель, градієнт гекс. - EtOAc 10:1-5:1), у вигляді масла (6,9г, 43%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,77 (д, J=7, 3H), 0,98 (д, J=7, 3H), 1,44 (с, 9H), 2,22 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 4,31 (м, 1H), 5,03 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 7,34 (уш.с, 5H).

ESI-МС Розрах. для C₁₉H₂₇NO₅: 349,19. Знайдено (m/z): 372,1 (M+Na)⁺.

Приклад 8

Синтез Бензил-(2RS,4S)-4-трет-бутил(диметил)силілокси-2,5-диметил-3-оксогексаноату (SAPLB2)

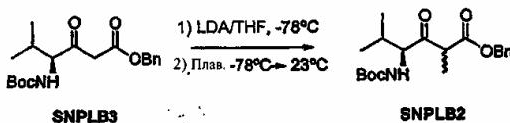


Складний ефір SAPLB3 (15,12г, 41,43ммоль) в сухому ТГФ (43мл) додають краплями до розчину літїїдіізопропіламіну при -78°C [одержаному додаванням краплями бутиллітію (1,6М розчин в гекс; 31,12мл, 49,79ммоль) до діізопропіламіну (7,26мл, 51,86ммоль) в сухому ТГФ (83мл) в атмосфері Ar при -78°C протягом 30хв.]. Суміш перемішують протягом 0,5год. і потім додають йодметан (52,11мл, 829,8ммоль). Суміші дають нагрітися до 23°C і потім перемішування продовжують протягом 24год. Додають додаткову кількість йодметану (2,61мл, 42ммоль) і суміш перемішують ще 24год. або до зникнення вихідного матеріалу. Потім суміш розподіляють між водн. NH₄Cl (50мл, нас.) і EtOAc (2×200мл). Органічний шар промивають послідовно водн. NaHCO₃ (100мл, нас.), насиченим розчином солі (100мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують, одержуючи жовте масло (12г). Чистий продукт (SAPLB2) одержують після очищення шляхом РХ на діоксиді кремнію при градієнті гекс-Et₂O 100:0-100:2 у вигляді діастереомерної суміші епімерів на C2 (10г, 63%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,01 (с, 3H), 0,02 (с, 3H), 0,91 (м, 15H), 1,30 (д, 3H), 2,01 (м, Н), 4,01 (м, 1H), 5,10 (д, 1H), 5,15 (д, 1H), 7,34 (уш.с, 5H).

Приклад 9

Синтез Бензил-(2RS,4S)-4-трет-бутоксикарбоніламіно-2,5-диметил-3-оксогексаноату (SNPLB2)

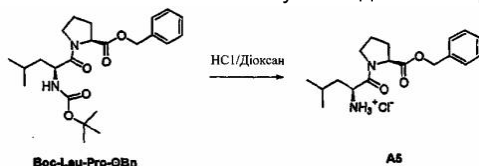


Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPLB2, виходячи з SNPLB3 (10г, 46,0ммоль) одержують вказану в заголовку сполуку, після очищення флеш РХ (силікагель, градієнт гекс.-EtOAc 10:1-5:1), у вигляді діастереомерної суміші епімерів на C2 (4,4г, 62%). R_f=0,4 і 0,37 (діоксид кремнію, гекс./EtOAc 3:1).

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,72 (м, 3H), 0,86 (м, 3H), 1,37 (м, 3H), 1,44 (с, 9H), 2,22 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 4,43 (м, 1H), 5,02 (м, 1H), 5,16 (м, 2H), 7,34 (м, 5H).
ESI-МС Розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_5$: 363,29. Знайдено (m/z): 364,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 10

Синтез Leu-Pro-OBn у вигляді солі-хлорідрату (A5)



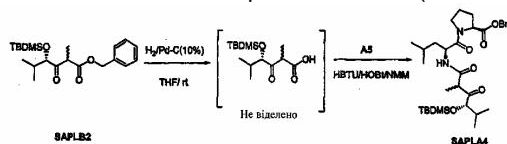
У колбу, що містить Boc-Leu-Pro-OBn (113,8г, 272ммоль), додають розчин хлористого водню в діоксані (209мл, 5,3н) і перемішування продовжують протягом 5год. або до повного перетворення за ТШХ (зникнення вихідного матеріалу: Rf=0,47 (гекс.-EtOAc 2:1, діоксид кремнію). Розчин концентрують при зниженому тиску і одержане масло переганяють з CHCl_3 (3×50мл), CHCl_3 -MTBE (30мл-50мл), MTBE (50мл) і гекс. (50мл). Залишок сушать у вакуумі (16год.) для видалення залишкового HCl, одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. A5 (96,4г, 100%) використовують безпосередньо, без додаткового очищення, на наступній стадії. $[\alpha]_D^{22}$ -85,21 (с=1, CHCl_3).

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,92 (д, J=7,1, 3H), 0,96 (д, J=7,1, 3H), 1,55 (м, 1H), 1,82-2,14 (м, 5H), 2,26 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 4,32 (уш.с, 1H), 4,64 (м, 1H), 5,01 (д, J=11,5, 1H), 5,16 (д, J=11,5, 1H), 7,34 (м, 5H), 8,40 (уш.с, 3H).

ESI-МС Розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: 318,19. Знайдено (m/z): 319,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 11

Синтез TBDMS-Hip-Leu-Pro-OBn (SAPLA4)



У колбу, що містить дегазований розчин SAPLB2 (20г, 52,88ммоль) в ТГФ безв. (158мл), забезпечену трубками для введення-виведення, додають 10% Pd/C (6,0г, 30мас.%) в атмосфері Ar. Потім через суміш пропускають струм водню протягом 8год. або до повного перетворення, згідно ТШХ (зникнення вихідного матеріалу). Через одержану суміш барботують Ar для витіснення водню і суміш фільтрують в атмосфері Ar на воронці з синтерованого скла через шар целіту в охолоджену колбу (-5°C), що містить HOBt (7,17г, 52,88ммоль) і HBTU (21,0г, 55,53ммоль). Додають додаткову кількість ТГФ (158мл) для промивання целіту. До суміші додають (при -5°C) NMM (5,8мл, 52,88ммоль) і, через 5хв., охолоджений (-5°C) свіжоприготований розчин, що містить: A5 (31,96г, 89,81ммоль), NMM (16мл, 145ммоль) і ДМФ (120мл). Реакційній суміші дають нагрітися до к.т. і перемішують 14год. Сиру реакційну суміш фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. До розчину ДМФ, що залишився, додають EtOAc (300мл) і промивають послідовно водн. HCl (200мл, 0,1н), водн. NaHCO_3 (200мл, нас.) і споліскують насиченим розчином солі (300мл). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують. Одержаний матеріал наносять на діоксид кремнію (EtOAc як розчинник) і хроматографують на силікагелі, елюючи при градієнті розчинника EtOAc:гекс. 1:5-1:1, що дає SAPLA4 (26,8г, 78%) у вигляді в'язкого безбарвного масла. Вказаний продукт є 1:1 сумішшю діастереомерів, Rf=0,5 (діоксид кремнію, гекс./EtOAc 1:1, темно-синій/ванілін).

ІЧ (плівка, DCM) 3295, 3060 і 3040, 2957, 2934, 2880, 2858, 1736, 1634, 1528, 1454, 1387, 1252, 1171, 1070 cm^{-1} .

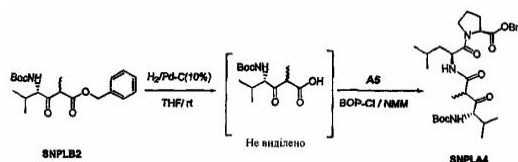
^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,01 (с, 3H), 0,03 (с, 3H), 0,85-0,97 (м, 12H), 0,92 (с, 9H), 0,93 (с, 9H), 1,33 (д, J=7,0, 3H), 1,37 (д, J=7,0, 3H), 2,40-2,65 (м, 3H), 1,92-2,28 (м, 4H), 3,64-3,76 (м, 1H), 4,69-4,82 (м, 1H), 5,05 (д, J=11,8, 1H), 5,20 (д, J=11,8, 2H), 6,73 (д, J=8,9, 1H), 6,98 (д, J=9,0, 1H), 7,34 (уш.с, 5H).

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ -5,24, -4,81, 15,70, 17,43, 17,57, 18,84, 21,48, 21,61, 18,05, 23,28, 24,43, 24,55, 24,76, 25,68, 28,87, 31,36, 31,77, 41,27, 41,67, 48,68, 48,55, 48,89, 58,71, 66,84, 83,84, 83,29, 128,09, 128,47, 135,40, 169,24, 170,67, 170,89, 171,16, 171,20, 209,11, 211,62.

m/z (FAB) 611,5 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 15], 589,5 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 100]; m/z (FABHRMS) 589,369 045, $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ вимагає ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 589,367 291

Приклад 12

Синтез Boc-Aip-Leu-Pro-OBn (SNPLA4)



До дегазованого розчину SNPLB2 (2,3г, 6,32ммоль) в сухому ТГФ (30мл) додають 10% Pd/C (0,74г, 16мас.%) і потім гідрують при атмосферному тиску протягом 5год. 30хв. або до повного перетворення, згідно ТШХ (зникнення вихідного матеріалу). Одержану суміш фільтрують через шар целіту і додають додаткову кількість ТГФ (20мл) для промивання целіту. До відфільтрованого розчину (при -5°C) додають BOP-Cl (1,77г, 6,96ммоль) і NMM (765мкл, 6,91ммоль) і, через 30хв., охолоджений (-5°C) розчин, що містить: A5 (3,15г, 8,85ммоль), NMM (1,88мл, 8,84ммоль) і ДМФ (14мл), одержаний за 10хв. до додавання. Реакційній суміші дають нагрітися до к.т. і перемішують 17год. Сиру реакційну суміш фільтрують і тверді продукти промивають EtOAc (100мл). Об'єднані органічні розчини послідовно промивають водн. KHSO₄ (50мл, 10%), водн. NaHCO₃ (50мл, нас.) і насиченим розчином солі (50мл). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, і одержаний матеріал хроматографують на силікагелі, елюючи при градієнті розчинника EtOAc:гекс. 1:4-1:1, що дає SNPLA4 (750мг, 20%) у вигляді білої твердої речовини. Вказаний продукт є сумішшю діастереомерів. Rf=0,26 і 0,17 (діоксид кремнію, гекс./EtOAc 1:).

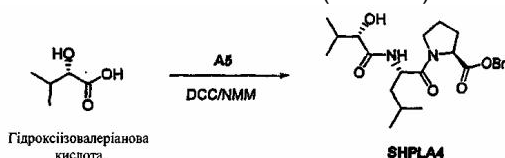
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,74-1,04 (м, 12H), 1,31-1,70 (м, 6H), 1,43 (с, 9H), 2,01 (м, 3H), 2,22 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,77 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,58 (м, 1H), 4,69 (м, 1H), 5,14 (м, 2H), 6,75 (д, J=8,7, 1H), 7,04 (д, J=7, 8, 1H), 7,34 (уш.с, 5H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 16,74, 16,91, 20,22, 21,94, 23,53, 24,80, 25,06, 28,48, 29,14, 41,29, 41,41, 46,98, 49,45, 49,64, 51,26, 59,06, 63,70, 64,27, 67,08, 79,86, 80,10, 128,32, 128,48, 128,74, 135,74, 156,28, 169,15, 169,32, 171,18, 171,91.

ESI-МС Розрах. для C₃₁H₄₇N₃O₇: 573, 34. Знайдено (m/z): 574, 4 [(M+H)]⁺.

Приклад 13

Синтез Hiv-Leu-Pro-OBn (SHPLA4)



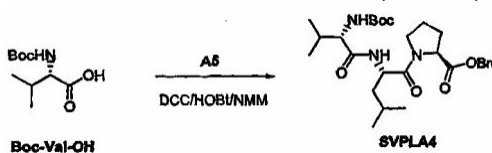
У колбу, що містить A5 (2,06г, 4,78ммоль) в DCM (5мл) при 0°C, додають при перемішуванні NMM (506мг, 5,01ммоль). Через 15хв. додають порціями (2S)-2-гідрокси-3-метилбутанову кислоту (гідроксіізовалеріанову кислоту) (487мг, 4,78ммоль) і DCC (986мг, 4,78ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до 23°C і перемішують 14год. Суспензію розбавляють CHCl₃ (25мл) і розподіляють між водн. HCl (10мл, 1н), водн. NaHCO₃ (10мл, нас.) і насиченим розчином солі (10мл), сушать (Na₂SO₄) і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують флеш РХ (силікагель, градієнт гекс.-EtOAc 1:1-1:3), одержуючи SHPLA4 (1,13г, 80%) у вигляді білої твердої речовини. Rf=0,46 (гекс.-EtOAc 1:2).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,81, (д, J=7,0, 3H) 0,92 (м, 6H), 0,97 (д, J=7,0, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 2,00 (м, 3H), 2,19 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,88 (д, J=4,8, 1H), 4,46 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 5,06 (д, J=12,3, 1H), 5,14 (д, J=12,3, 1H), 7,32 (м, 5H), 7,41 (д, J=8,4, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 15,32, 19,08, 21,38, 23,11, 24,41, 24,69, 28,77, 31,31, 40,54, 46,81, 48,20, 58,82, 66,69, 75,76, 127,93, 128,14, 128,37, 135,28, 171,39, 171,95, 173,94.

Приклад 14

Синтез Boc-Val-Leu-Pro-OBn (SVPLA4)



У колбу, що містить Boc-валін-ОН (652мг, 3ммоль) в DCM (6мл) при 0°C, додають NMM (0,35мл, 3,15ммоль). Після перемішування протягом 15хв., додають порціями A5 (1,065г, 3ммоль), HOBt (405мг, 3,0ммоль) і DCC (650мг, 3,15ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до 23°C і перемішують 14год. Суспензію розбавляють DCM (25мл) і промивають послідовно водн. KHSO₄ (2×10мл, 10%), водн. NaHCO₃ (2×10мл, нас.) і насиченим розчином солі (10мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують флеш РХ (діоксид кремнію, градієнт гекс.-EtOAc 2:1-1:1), одержуючи SVPLA4 (1,48г, 93%) у вигляді білої твердої речовини. Rf=0,57 (гекс.-EtOAc 1:2):

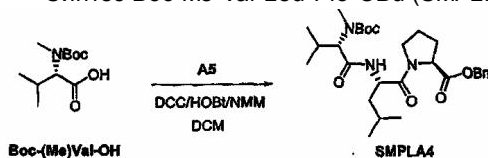
¹H- ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,83-0,95 (м, 12H), 1,2-1,4 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,40-1,51 (м, 1H), 1,60-1,75 (м, 1H), 1,82-2,20 (м, 5H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,91 3,96 (м, 1H), 4,52-4,57 (с, 1H), 4,75-4,77 (м, 1H), 5,04 (уш.с, 1H), 5,05 (д, J=12,3, 1H), 5,17 (д, J=12,3, 1H), 6,60 (д, J=8,4, 1H), 7,26-7,35 (м, 5H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 7,61, 19,19, 21,66, 23,23, 24,43, 24,78, 24,87, 25,55, 28,20, 28,87, 30,91, 33,86, 41,68, 46,73, 48,86, 58,77, 59,74, 66,82, 79,66, 128,08, 128,21, 128,46, 135,47, 155,66, 170,83, 171,33, 171,60.

ESI-МС Розрах. для C₂₈H₄₃N₃O₆: 517,32. Знайдено (m/z): 518,2 [(M+H)]⁺.

Приклад 15

Синтез Boc-Me-Val-Leu-Pro-OBu (SMPLA4)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SVPLA4, виходячи з A5 (1,07мг, 3,00ммоль) і Boc-Me-Val-OH (694мг, 3,00ммоль) вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (1,39г, 87%), після очищення флеш РХ (силікагель, градієнт гекс.-EtOAc 2:1-1:1). Rf=0,51 (гекс.-EtOAc 1:2).

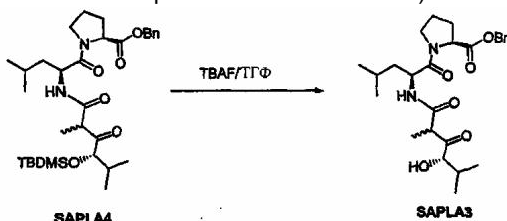
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,83-0,91 (м, 12H), 1,45 (с, 9H), 1,93-2,03 (м, 4H), 2,18-2,22 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 3,40-3,50 (м, 2H) 3,55-3,62 (м, 1H), 3,75-3,85 (м, 1H), 4,00-4,10 (м, 1H), 4,50-4,60 (м, 1H), 4,70-4,82 (м, 1H), 5,07 (д, J=11,2, 1H), 5,24 (д, J=11,2, 1H), 6,20 (м, 0,5H), 6,50 (м, 0,5H), 7,26-7,35 (м, 5H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 18,43, 19,77, 21,53, 23,23, 24,47, 24,77, 25,89, 25,30, 28,85, 41,25, 46,67, 48,51, 58,75, 64,05, 66,79, 128,06, 128,18, 128,44, 135,49, 170,12, 170,80, 171,66.

ESI-МС Розрах. для C₂₉H₄₅N₃O₆: 531,33. Знайдено (m/z): 532,3 (M+H)⁺.

Приклад 16

Синтез Hip-Leu-Pro-OBn iSAPLA3



У колбу, що містить SAPLA4 (15,86г, 26,97ммоль), додають прозорий безбарвний розчин тетрабутиламонійфториду 1М в ТГФ (80,9мл, 80,9ммоль) і суміш енергійно перемішують при к.т. 15хв. (або до повної конверсії за ТШХ). Реакцію гасять додаванням H₂O (4мл) і силікагелю (50г). Сирий матеріал концентрують і очищують флеш РХ (силікагель, град. гекс.:EtOAc 2:1-1:1), одержуючи S API A3 (12,2г, 95%) у вигляді білої твердої речовини (суміш діастереомерів). RfK,36 і 0,29 (діоксид кремнію, гекс.:CHCl₃: IPA; 1:5:1).

ІЧ (плівка, DCM) ν 3450-3293, 3060 і 3040, 2961, 2946, 2883, 2852, 1746, 1632, 1533, 1454, 1357, 1387, 1265, 1173, 1095, 1045, 1018cm⁻¹.

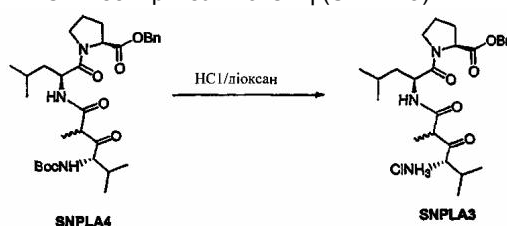
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,71 (д, J=6,8, 3H), 0,81 (д, J=6,6, 3H), 0,88 (д, J=6,5, 3H), 0,91 (д, J=6,5, 3H), 0,94 (д, J=6,5, 3H), 0,99 (д, J=7,1, 3H), 1,07 (д, J=6,5, 3H), 1,36 (д, 6,5, 3H), 1,43-1,52 (м, 2H), 1,60-1,66 (м, 1H), 1,93-2,10 (м, 3H), 2,12-2,23 (м, 2H), 3,53-3,58 (м, 1H), 3,65 (кв, J=7,1, 1H), 3,67-3,73 (м, 1H), 3,89 (кв, J=7,1, 1H), 3,96 (д, J=4,2, 1H), 4,22 (д, J=4,1, 1H), 4,54-4,56 (м, 1H), 4,58-4,62 (м, 1), 4,69-4,73 (м, 1H), 5,1 (д, J=12,1, 1H), 5,18 (д, J=12,1, 1H), 6,57 (д, J=8,5, 1H), 6,63 (д, J=8,5, 1H), 7,28-7,38 (м, 5H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 14,06, 14,26, 15,85, 16,48, 20,07, 20,53, 22,02, 22,25, 25,37, 25,46, 29,45, 29,53, 31,59, 32,09, 41,13, 42,29, 49,93, 50,91, 51,02, 59,52, 67,60, 81,02, 128,78, 1,29,2, 169,48, 171,58, 172,17, 209,76.

m/z (FAB) 497,4 [(M+Na)⁺, 12], 475,5 [(M+H)⁺, 100]; m/z (FABHRMS) 497,263 162, C₂₆H₃₈N₂O₆ вимагає (M+Na)⁺, 497,262 757. Анал. Розрах. для C₂₆H₃₈N₂O₆: C, 65,82; H, 8,02; N, 5,91. Знайдено: C, 65,97; H, 8,18; N, 5,76.

Приклад 17

Синтез Air-Leu-Pro-OBn (SNPLA3)

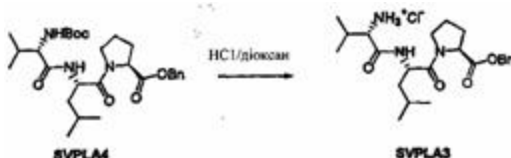


До розчину SNPLA4 (750мг, 1,30ммоль) в діоксані (15мл, безв.) додають розчин хлористого водню в діоксані (39мл, 5,3н) і суміш перемішують 5год. або до повного перетворення за ТШХ (зникнення вихідного матеріалу). Розчин концентрують при зниженому тиску і одержане масло переганяють з CHCl_3 (15мл), МТБЕ (15мл) і гекс. (15мл). Залишок сушать у вакуумі для видалення залишкового HCl , одержують пінисту тверду речовину. SNPLA3 (660мг, кільк.) використовують безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

ESI-МС Розрах. для $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$: 473,29. Знайдено 474,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 18

Синтез Val-Leu-Pro-OBn (SVPLA3)

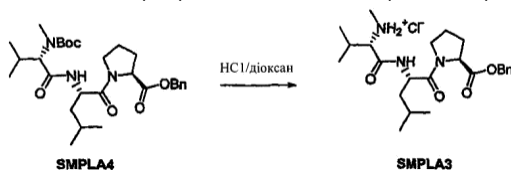


У колбу, що містить SVPLA4 (215мг, 0,41ммоль), додають розчин хлористого водню в діоксані (1,5мл, 5,3н) і суміш перемішують 5год. або до повного перетворення за ТШХ. Розчин концентрують при зниженому тиску і одержане масло переганяють з CHCl_3 (5мл), МТБЕ (5мл) і гекс. (5мл). Залишок сушать у вакуумі для видалення залишкового HCl , одержують пінисту тверду речовину, SVPLA3 (185мг, кільк.) використовують безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,86-0,90 (м, 6H), 1,04 (д, J=6,3, 3H), 1,12 (д, J=6,3, 3H), 1,45-1,55 (м, 1H), 1,60-1,80 (м, 2H), 1,82-2,11 (м, 2H), 2,11-2,25 (м, 1H), 2,25-2,40 (м, 1H), 3,50-3,70 (м, 1H), 3,80-3,95 (м, 2H), 4,52-4,57 (с, 1H), 4,70-4,85 (м, 1H), 5,05 (д, J=12,3, 1H), 5,20 (д, J=12,3, 1H), 7,27-7,37 (м, 5H), 7,91 (м, 1H), 8,62 (уш.с, 2H).
¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 18,57, 18,79, 21,83, 23,11, 24,50, 24,67, 24,90, 25,34, 28,92, 30,23, 33,25, 40,40, 47,04, 49,46, 49,94, 59,26, 60,02, 66,88, 128,16, 128,27, 128,51, 135,48, 167,54, 170,80, 171,94.

Приклад 19

Синтез (Me) Val-Leu-Pro-OBn (SMPLA3)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SVPLA3, виходячи з SMPLA4 (940мг, 1,94ммоль), вказану в заголовку сполуку (828мг, кільк.) одержують у вигляді білої твердої речовини. Вказаний продукт використовують безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

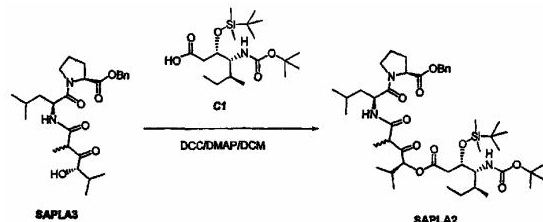
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,93 (д, J=6,3, 6H), 1,07 (д, J=6,3, 3H), 1,21 (д, J=6,3, 3H), 1,47 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 2,00 (м, 3H), 2,23 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,83 (уш.с, 3H), 3,56-3,65 (м, 2H), 3,77 (м, 1H), 4,59 (м, 1H), 4,66 (м, 1H), 5,07 (д, J=12,3, 1H), 5,19 (д, J=12,3, 1H), 7,27-7,38 (м, 5H), 7,90 (м, 1H), 9,11 (м, 0,5 H), 9,61 (м, 0,5 H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 13,98, 18,37, 19,57, 21,33, 22,52, 23,16, 24,74, 28,77, 29,78, 31,54, 32,54, 39,87, 46,75, 50,09, 58,91, 66,85, 122,12, 128,06, 128,24, 128,47, 135,43, 166,22, 170,73, 171,54.

ESI-МС Розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 431,2. Знайдено (m/z): 432,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 20

Синтез Boc-Ist(TBDMS)-Hip-Leu-Pro-OBn (SAPLA2)



До розчину SAPLA3 (12,2г, 25,44ммоль) в безв. DCM (75мл) при -5°C в атмосфері Ar додають порціями DMAP (0,932г, 7,6ммоль), Cl (11,89г, 30,53ммоль) і DCC (6,613г, 32,05ммоль), витримуючи при цьому температуру <-5°C (баня лід-сіль). Реакційну суміш перемішують 14год. при -5°C і потім фільтрують і концентрують. Сирий матеріал переганяють з ACN , охолоджують (-10°C), фільтрують і концентрують знов. Одержаний продукт розчиняють в EtOAc (400мл) і промивають послідовно водн. KHSO_4 (2x200мл, 10%), насиченим розчином солі (200мл), водн. NaHCO_3 (200мл, нас.) і споліскують насиченим розчином солі (200мл). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4) і фільтрують і концентрують при

зниженому тиску, одержуючи безбарвне масло, яке хроматографують на силікагелі, елюючи при градієнті розчинника гекс.-EtOAc 3:1-2:1, що дає SAPLA2 (19,35г, 90%) у вигляді білої піни (суміш діастереомерів).

ІЧ (плівка, DCM) ν 3365-3200, 3069, 3038, 2959, 2930, 2882, 2857, 1746, 1688, 1640, 1533, 1456, 1389, 1258, 1171, 1086 см⁻¹.

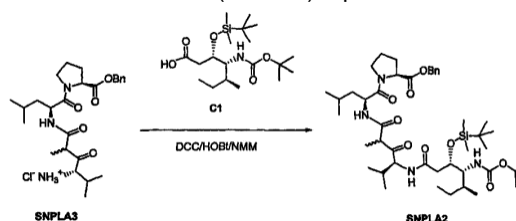
¹H-ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 0,01 (с, 3H), 0,03 (с, 3H), 0,05 (с, 3H), 0,07 (с, 3H), 0,77-1,03 (м, 18H), 0,84 (с, 9H), 0,85 (с, 9H), 1,33 (д, J=7,4, 3H), 1,32-1,36 (м, 2H), 1,49 (д, J=7,5, 3H), 1,38-1,62 (м, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,44 (с, 9H), 1,51-1,77 (м, 1H), 1,88-2,37 (м, 3H), 2,17-2,33 (м, 2H), 2,47-2,74 (м, 2H), 3,34-3,72 (м, 1H), 3,72-3,82 (м, 1H), 3,99-4,40 (м, 1H), 4,03-4,16 (м, 1H), 4,49 (д, J=10,3, 1H), 4,54-4,59 (м, 1H), 4,63-4,70 (м, 2H), 4,75 (д, J=4,5, 1H), 4,77-4,81 (м, 1H), 4,95-5,19 (м, 2H), 5,22 (д, J=5,2, 1H), 5,32 (д, J=10,5, 1H), 6,38 (д, J=10,9, 1H), 6,71 (д, J=7,4, 1H), 6,76 (д, J=8,4, 1H), 8,60 (д, J=9,5, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ -5,05, -4,49, 11,83, 12,03, 13,01, 13,51, 13,83, 14,08, 16,92, 17,10, 17,85, 19,14, 19,65, 21,57, 22,09, 22,96, 23,28, 24,36, 24,60, 24,85, 25,73, 26,97, 27,33, 28,35, 28,46, 28,93, 29,09, 29,65, 34,12, 34,16, 40,45, 40,85, 41,18, 42,20, 46,74, 46,16, 47,99, 48,34, 48,90, 49,42, 57,62, 58,81, 58,96, 60,46, 66,62, 66,88, 68,18, 69,69, 78,98, 79,24, 79,84, 82,95, 128,08-128,49, 135,48 135,61, 155,85, 158,27, 157,44, 168,40, 169,07, 170,65, 170,86, 171,42, 171,79, 203,09 205,97.

m/z (FAB) 846,6 [(M+H)⁺, 15], 746, 6 (100); m/z (FABHRMS) 868,516 630, C₄₆H₇₅N₃O₁₀Si вимагає (M+Na)⁺ 868,511 930

Приклад 21

Синтез Boc-Ist(TBDMS)-Aip-Leu-Pro-OBn (SNPLA2)



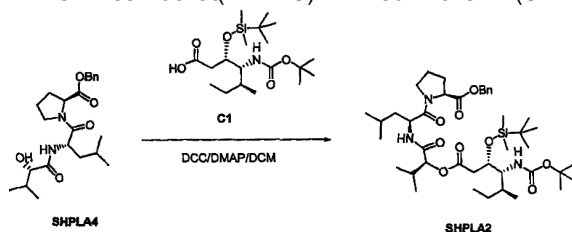
У колбу, що містить SNPLA3 (хлорідрат) (660мг, 1,12ммоль) в DCM (15мл, безв.), при 0°C додають NMM (0,19мл). Через 15хв. додають порціями C1 (632мг, 1,62ммоль), HOBt (266мг, 1,73ммоль) і DCC (331мг, 1,60ммоль). Колбі дають нагрітись до кімнатної температури і перемішування продовжують протягом ночі. Сиру реакційну суміш розподіляють між DCM (50мл) і водн. KHSO₄ (2×20мл, 10%). Органічну фазу промивають послідовно водн. NaHCO₃ (2×20мл, нас.) і насиченим розчином солі (20мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Одержаний білий твердий продукт очищають флеш РХ (силікагель, градієнт гекс. - EtOAc 4:1-1:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (700мг, 73%, суміш діастереомерів).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,05 (с, 3H), 0,08 (с, 3H), 0,09 (с, 3H), 0,68-1,05 (18H, м), 0,87 (9H, с), 1,05-1,85 (12H, м), 1,42 (9H, с), 1,85-2,10 (3H, м), 2,11-2,31 (2H, м), 2,32-2,46 (2H, м), 2,47-2,60 (м, 2H), 3,34-3,90 (2H, м), 3,93-4,30 (2H, м), 4,50-4,89 (6H, м), 4,90-5,12 (2H, м), 5,07 (д, J=12,2, 2H), 5,18 (д, J=12,2, 2H), 5,60 (1H, д, 0-9,7), 5,67 (1H, д, J=10,2), 5,89 (1H, д, J=11,2), 6,56 (1H, д, J=7,3), 6,70 (1H, д, J=8,3), 6,76 (1H, д, J=6,8), 6,94 (д, J=6,8, 1H), 7,01-7,19 (м, 1H), 7,32 (уш.с, 5H), 8,17 (1H, д, J=7,8), 8,28 (д, J=7,8, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₄₅H₇₉N₄O₉Si: 844,54. Знайдено (m/z): 845,5 (M+H)⁺.

Приклад 22

Синтез Boc-Ist(TBDMS)-Hiv-Leu-Pro-OBn (SHPLA2)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPLA2, виходячи з SHPLA4 (850мг, 2,0ммоль) і C1 (935мг, 2,4ммоль) вказану в заголовку сполуку одержують (1,53г, 97%) після очищення флеш РХ (силікагель, градієнт гекс.-EtOAc 3:1-2:1). R_f=0,63 (гекс.-EtOAc 2:1).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) суміш BocNH ротамерів: δ 0,04 (с, 3H), 0,06 (с, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,78-1,04 (м, 18H), 1,10-2,80 (м, 11H), 1,44 (с, 9H), 1,46 (с, 9H), 3,57 (м, 2H), 3,74 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 4,23 (д, J=4,8, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,85 (м, 1H), 4,90 (д, J=10, 1H), 5,05 (м, 1H), 5,20 (д, J=10, 1H), 5,23 (д, J=10, 1H), 6, 64 (д, J=6,4, 1H), 6,88 (д, J=8,6, 1H), 7,32 (м, 5H), 8,54 (д, J=8,3, 1H).

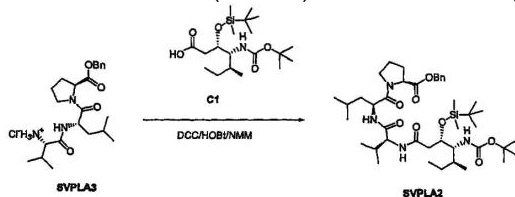
¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ -5,14, -4,58, 11,84, 12,97, 17,78, 17,92, 18,98, 21,05,

23,11, 23,49, 25,61, 26,92, 28,36, 28,70, 30,12, 33,68, 38,72, 42,86, 46,51, 48,18, 58,67, 60,24, 66,52, 71,14, 79,40, 82,66, 127,96, 128,01, 128,33, 135,36, 157,30, 169,92, 171,10, 171,69, 171,97.

ESI-MS: Розрах. для $C_{42}H_{71}N_3O_9$: 789,50. Знайдено 790,5 ($M+H$)⁺.

Приклад 23

Синтез Boc-Ist(TBDMS)-Val-Leu-Pro-OBn (SVPLA2)



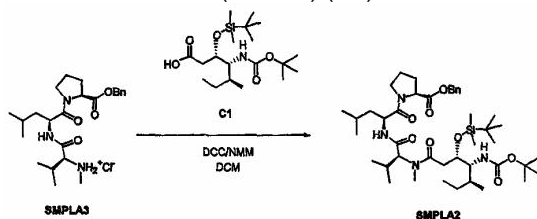
Слідують методиці, розроблені для синтезу SNPLA2, виходячи з SVPLA3 (хлорідрат) (1,2г, 2,64ммоль), C1 (1,23г, 3,17ммоль), DCC (654мг, 3,17ммоль), HOBt (464мг, 3,43ммоль), NMM (0,35мл) і DCM (6мл). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (1,87г, 89%) після очищення флеш РХ (сілікагель, градієнт гекс.-EtOAc 3:1-2:1).

¹H-ЯМР (500мгц, CDCl₃) δ 0,07 (уш.с, 6H), 0,81-0,96 (м, 27H), 1,11-1,38 (м, 3H), 1,39-1,47 (уш.с, 7H), 1,51 (уш.с, 3H), 1,58-1,70 (м, 3H), 1,70-1,84 (м, 1H), 1,86-2,60 (м, 4H), 2,28-2,58 (м, 2H), 3,58-3,62 (м, 1H), 3,62-3,73 (м, 1H), 3,73-3,90 (м, 1H), 4,05-4,12 (м, 1H), 4,13-4,19 (м, 1H), 4,19-4,23 (м, 1H), 4,49-4,54 (м, 1H), 4,77-5,06 (м, 2H), 5,18 (д, J=12,3, 1H), 5,55 (уш.с, 1H), 6,44-6,61 (м, 2H), 7,30-7,35 (м, 5H), 7,94-7,98 (м, 1H).

ESI-MS Розрах. для $C_{42}H_{72}N_4O_8Si$: 788,51. Знайдено (m/z): 789,5 ($M+H$)⁺.

Приклад 24

Синтез -Boc-Ist(TBDMS)-(Me)Val-Leu-Pro-OBn (SMPLA2)



У колбу, що містить SMPLA3 (хлорідрат) (176мг, 0,138ммоль) в DCM (2мл, безв.), при 0°C додають NMM (41мкл, 0,38ммоль). Через 15хв. додають порціями C1 (176мг, 0,46ммоль) і DCC (93мг, 0,46ммоль). Колбі дають нагрітися до кімнатної температури і перемішування продовжують протягом ночі. Реакційну суміш розподіляють між DCM (10мл) і водн. KHSO₄ (2×5мл, 10%). Органічну фазу промивають послідовно водн. NaHCO₃ (2×5мл, нас.) і насиченим розчином солі (5мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Одержаний білий твердий продукт очищують флеш РХ (діоксид кремнію, градієнт гекс.-EtOAc 3:1-2:1), одержуючи SMPLA2 (127мг, 42%) у вигляді білої твердої речовини. Rf=0,51 (гекс.-EtOAc 1:1).

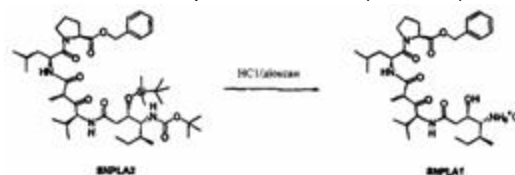
¹H-ЯМР (300Мгц, CDCl₃) δ -0,08 (с, 3H), 0,05 (с, 3H), 0,75-0,86 (м, 27H), 1,00-1,43 (м, 11H), 1,52-1,65 (м, 1H), 1,68-1,80 (м, 1H), 1,83-2,01 (м, 3H), 2,08-2,24 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 3,50-3,57 (м, 3H), 3,71-3,76 (м, 1H), 4,29 (м, 1H), 4,47-4,63 (м, 4H), 5,01 (д, J=12,9, 1H), 5,11 (д, J=12,9, 1H), 6,41 (д, J=7,8, 0,5 H), 6,62 (д, J=7,8, 1H), 7,01 (д, J=7,8, 0,5 H), 7,23-7,28 (м, 5H).

¹³C-ЯМР (75Мгц, CDCl₃) δ 11,56, 13,57, 13,98, 17,83, 18,87, 19,46, 21,77, 22,94, 23,11, 24,50, 24,71, 24,80, 25,64, 25,76, 25,97, 27,29, 28,18, 28,75, 30,40, 34,18, 39,28, 40,85, 46,58, 48,61, 57,03, 58,65, 62,26, 66,63, 69,21, 78,72, 127,93, 128,05, 128,11, 128,33, 135,42, 155,91, 169,76, 170,48, 171,56, 172,01.

ESI-MS Розрах. для $C_{43}H_{74}N_4O_8Si$: 802,53. Знайдено (m/z): 825,5 ($M+Na$)⁺.

Приклад 25

Синтез Ist-Hip-Leu-Pro-OBn (SAPLA1)

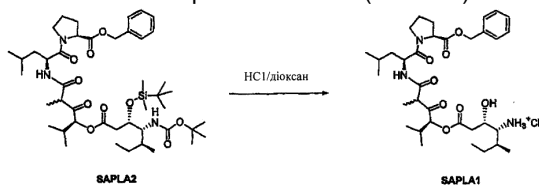


До розчину, що містить SAPLA2 (19,32г, 22,8ммоль) в безв. діоксані (78мл), додають розчин соляної кислоти в безводному діоксані (4,2н, 220мл, 924ммоль). Одержаний розчин перемішують при 21°C протягом 4,30год. або до повного зникнення вихідного матеріалу (ТШХ). Потім розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в DCM (25мл) і концентрують для видалення залишкового HCl. Одержаний залишок сушать у вакуумі до повного видалення

слідів вільного HCl (3год.), одержуючи 17,3г SAPLA1 (15,1г, кільк.) у вигляді білої піни (суміш діастереомерів).

Приклад 26

Синтез Ist-Aip-Leu-Pro-OBn (SNPLA1)



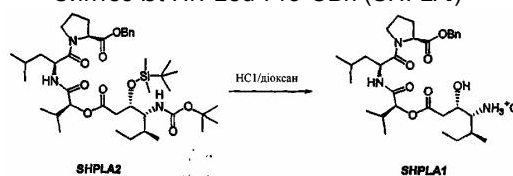
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPLA1, виходячи з SNPLA2 (700мг, 0,82ммоль) одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (545мг, кільк.), після осадження Et₂O (суміш діастереомерів),

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,86-1,04 (м, 18H), 1,02-1,22 (м, 3H), 1,23-1,58 (м, 5H), 1,60-1,80 (м, 2H), 1,82-2,01 (м, 3H), 2,24 (м, 2H), 2,40-2,85 (м, 2H), 3,24 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,70-4,05 (м, 2H), 4,46 (м, 2H), 4,47-4,75 (м, 2H), 5,10 (уш.с, 2H), 7,34 (уш.с, 5H), 7,98 (уш.с, 1H), 8,10 (уш.с, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₃₄H₅₄N₄O₇: 630,40. Знайдено (m/z): 631, 4 (M+H)⁺.

Приклад 27

Синтез Ist-Hiv-Leu-Pro-OBn (SHPLA1)



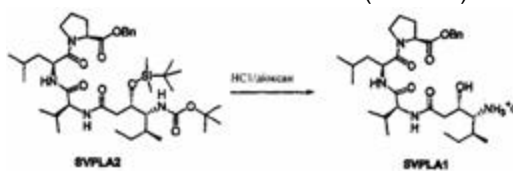
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPLA1, виходячи з SHPLA2 (1,53г, 1,94ммоль) одержують вказану в заголовку сполуку (1,12г, кільк.) у вигляді білої твердої речовини після осадження Et₂O.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,86-1,04 (м, 18H), 1,10-1,22 (м, 3H), 1,42 (м, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,97 (м, 3H), 2,24 (м, 2H), 2,83 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 3,34 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 4,56 (м, 2H), 4,75 (м, 1H), 5,04 (д, J=11, 1H), 5,18 (д, J=11, 1H), 7,34 (уш.с, 5H), 8,21 (уш.с, 3H).

ESI-МС Розрах. для C₃₁H₄₉N₃O₇: 575, 36. Знайдено (m/z): 576,3 (M+H)⁺.

Приклад 28

Синтез Ist-Val-Leu-Pro-OBn (SVPLA1)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPLA1, виходячи з SVPLA2 (1,87г, 2,36ммоль) одержують вказану в заголовку сполуку (1,40г, кільк.) у вигляді білої твердої речовини після осадження Et₂O.

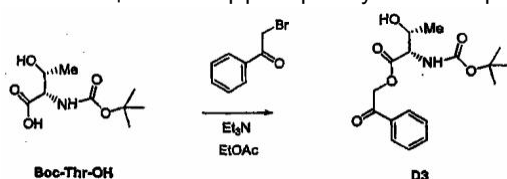
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,01 (м, 15H), 1,01-1,10 (м, 3H), 1,20-1, 79 (м, 5H), 1,81-2,05 (м, 4H), 2,05-2,15 (м, 2H), 2,50-2,68 (м, 2H), 2,82-3,1 (м, 1H), 3,20-3,35 (м, 1H), 3,50-3,70 (м, 1H), 3,80-3,90 (м, 1H), 4,18-4,30 (м, 1H), 4,35-4,45 (м, 1H), 4,45-4,55 (м, 1H), 4,60-4,70 (м, 1H), 5,02 (д, J=12,3, 1H), 5,15 (д, J=12,3, 1H), 7,28-7,38 (м, 5H), 7,5 (уш.с, 1H), 7,9 (уш.с, 3H), 8,15 (уш.с, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 10,81, 14,67, 18,29, 19,32, 21,48, 23,14, 24,48, 24,76, 25,81, 30,29, 33,41, 40,31, 46,96, 49,35, 59,14, 59,94, 60,67, 66,94, 128,11, 128,32, 128,54, 135,32, 171,58, 171,74, 171,80, 172,57.

ESI-МС Розрах. для C₃₁H₅₀N₄O₆: 574,35. Знайдено (m/z): 575,3 (M+H)⁺.

Приклад 29

Фенациловий ефір N-трет-бутилоксикарбонілтреоніну (D3)



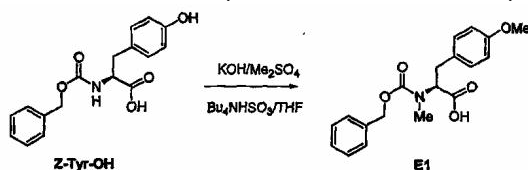
До суспензії, що перемішується, Boc-Thr-OH (21,91г, 0,1моль) в EtOAc (200мл) при 0°C додають TEA (14мл, 0,1моль) і бромацетофенон (19,0г, 0,1моль). Реакційній суміші дають нагрітися до 20°C, перемішують 2 дні і потім розбавляють EtOAc (500мл). Після промивання послідовно водн. HCl (200мл, 0,1 н), H₂O (100мл), водн. NaHCO₃ (200мл, 1н) і насиченим розчином солі (200мл) і сушіння (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, залишок порошкують з Et₂O і фільтрують.

Одержаний твердий продукт сушать в темряві, одержуючи D3 (28,6г, 85%). $R_f=0,55$ (гекс.-EtOAc 1:1, діоксид кремнію); т.пл.=114,2°С; $[\alpha]_D^{22} -29,4$ (с 2, EtOAc).

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 1,31 (д, J=6,6, 3H), 1,46 (с, 9H), 3,77 (уш.д, OH), 4,44 (дд, J=9,6, 1H), 4,6 (кв, 1H), 5,34 (д, J=16,5, 1H), 5,37 (уш.д, OH) 5,68 (д, J=16,8, 1H), 7,51 (т, 2H), 7,65 (т, 1H), 7,92 (дд, 2H).

Приклад 30

N-Бензилоксикарбоніл-N,O-диметил-L-тирозин (E1)

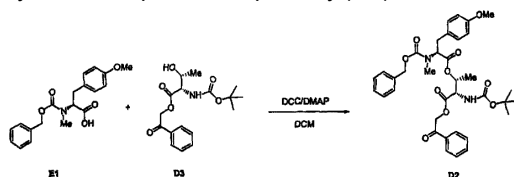


До розчину, що перемішується, Z-Tyr-OH (63,24г, 200ммоль) в ТГФ (900мл) при 0°С додають порціями тонко подрібнену KOH (112,72г, 2 моль) з подальшим додаванням тетрабутиламонійбісульфату (6,36г, 10 масових %). Потім додають краплями за 30хв. диметилсульфат (127,2мл, 1,33ммоль), витримуючи реакційну суміш при температурі нижче 4°С. Реакційну суміш перемішують додатково 30хв. і додають H_2O (950мл). Після перемішування протягом 5год. при 0°С реакційну суміш розбавляють діетиловим ефіром (1500мл), водний шар відділяють і органічний шар екстрагують водн. NaHCO_3 (2×500мл, нас.). Об'єднані водні шари підкислюють до pH1 за допомогою водн. 1М KHSO_4 і екстрагують EtOAc (5 до 500мл). Органічні шари об'єднують, сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують. Залишок осаджують діетиловим ефіром і фільтрують, одержуючи E1 у вигляді білої твердої речовини (53,85г, 78%).

$[\alpha]_D^{22} -57,16$ (с 2,23 CHCl_3) (літ. $[\alpha]_D -48$ (с=2,23 CHCl_3) JACS, 112, 21, 1990).

Приклад 31

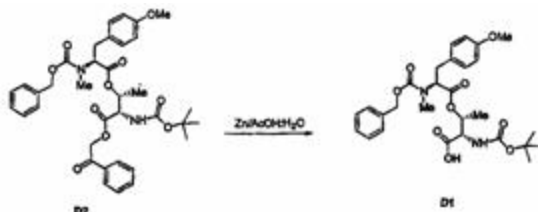
Фенілацетилний ефір O-(бензилоксикарбоніл-N,O-диметил-L-тирозил)-N-[трет-бутилоксикарбоніл-L-треоніну (D2)



До розчину D3 (33,72г, 100ммоль) в DCM при 0°С додають DMAP (3,66г, 30ммоль) і E1 (34,33г, 100ммоль). Після перемішування протягом 10хв. при 0°С додають DCC (22,7г, 100ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Потім суміш фільтрують і фільтрат концентрують досуха. Залишок переганяють з ACN (100мл), знову фільтрують і фільтрат концентрують. Залишок розчиняють в EtOAc (200мл) і розподіляють послідовно між водн. KHSO_4 (100мл, 10%), водн. NaHCO_3 (100мл, нас.) і насиченим розчином солі (100мл). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують. Залишок очищують флеш РХ (сілікагель, градієнт EtOAc-гекс. 1:4-1:2) одержуючи D2 (65,5г, 98%). $[\alpha]_D^{22} -39,56$ (с 1,06 CHCl_3); $R_f=0,55$ (EtOAc:гекс. 1:1).

Приклад 32

O-(Бензилрксикарбоніл-N,O-диметил-L-тирозил)-N-трет-бутилоксикарбоніл-L-треонін (P1)



До гомогенного розчину D2 (24,49г, 38,4ммоль) у водн. AcOH (211мл, 90%) при 0°С додають порошкоподібний Zn (18,65г, 288,3ммоль). Одержану суміш перемішують при 0°С протягом 3год. до зникнення вихідного матеріалу (за ТШХ).

Реакційну суміш фільтрують через целіт і промивають EtOAc (200мл). Фільтрат концентрують при зниженому тиску і залишок переганяють з Et_2O (200мл) і фільтрують. Фільтрат розподіляють послідовно між водн. KHSO_4 (100мл, 10%) і насиченим розчином солі (100мл). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4) і концентрують, одержуючи масло, яке очищують флеш РХ (Lichroprep RPC18, ACN: H_2O 1:1 (800мл, потім 7:3 (600мл)), одержуючи D1 (15,53г, 74%) у вигляді білої твердої речовини. $[\alpha]_D^{24} -27,6$ (с 2,187, DCM); літ. $[\alpha]_D -20,5$ (с 2, DCM), JOC, 62, 2, 1997. $R_f=0,58$ [ACN/ H_2O (7:3)].

ІЧ (плівка, DCM) ν 3400, 3050, 2900, 1715, 1613, 1514, 1456, 1402, 1368, 1248,

1165, 1061, 1036 cm^{-1} .

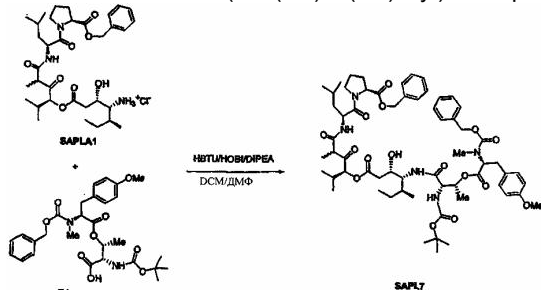
^1H -ЯМР (200мгц, CDCl_3) δ 1,29 (д, $J=6,5$, 3H), 1,45 (с, 9H), 2,74 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,76-3,31 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,42-4,52 (м, 1H), 4,66-4,83 (м, 1H), 5,01-5,16 (м, 2H), 5,30-5,53 (м, 2H), 6,72-6,81 (м, 2H), 6,95-7,09 (м, 2H), 7,35 (уш.с, 5H).

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 16,44, 16,82, 28,23, 31,71, 31,97, 33,82, 33,68, 55,14, 56,87, 56,75, 60,39, 60,58, 67,51, 67,76, 71,83, 72,47, 80,40, 113,91, 127,59, 128,69, 129,77, 136,42, 156,00, 156,19, 156,71, 158,31, 159,47, 169,78.

m/z (FAB) 567,1 $[(M+\text{Na})^+]$, 46], 545,1 $[(M+\text{H})^+]$, 7], 445,1(100); m/z (FABHRMS) 567,233 280, $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8$, вимагає $(M+\text{Na})^+$ 567,231 851.

Приклад 33

Синтез Boc-Thr(Z-N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Hip-Leu-Pro-OBn (SALP7)



У колбу, що містить HBTU (9,079г, 23,9ммоль), HOBt (3,490г, 22,8ммоль), SAPLA1 (15,258г, 22,8ммоль) і B1 (12,417г, 22,8ммоль), вводять через канюлю в атмосфері Ar при -5°C розчин безв. DCM (296мл) і безв. ДМФ (148мл). Після 5хв. перемішування додають краплями за допомогою шприца DIPEA (15,9мл, 91,2ммоль), витримуючи температуру нижче -5°C . Одержану реакційну суміш перемішують 21 год. при -5°C . Додають MTBE (300мл) і KHSO_4 (200мл, 10%) і суміш, що утворилася, фільтрують і концентрують до 300мл. Додають додаткову кількість MTBE (200мл), шари розділяють і органічну фазу послідовно обробляють водн. KHSO_4 (200мл, 10%), насиченим розчином солі (200мл), водн. NaHSO_4 (200мл, нас.) і споліскують насиченим розчином солі (200мл). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4) і концентрують при зниженому тиску, одержуючи жовте масло (30 г). Масло розчиняють в MTBE і обробляють гекс. при перемішуванні. Осаджується твердий продукт, додають додаткову кількість гекс. Твердий продукт фільтрують, одержуючи SAPL7 (18,33г, 69% вихід) у вигляді білої твердої речовини. Вказаний продукт є сумішшю двох діастереомерів. $R_f=0,80$ і $0,59$ (гекс.:EtOAc 1:2).

ІЧ (плівка, DCM) ν 3350, 2961, 2927, 2893, 1744, 1688, 1638, 1514, 1454, 1368, 1304, 1248, 1171, 1067, 1036 cm^{-1} .

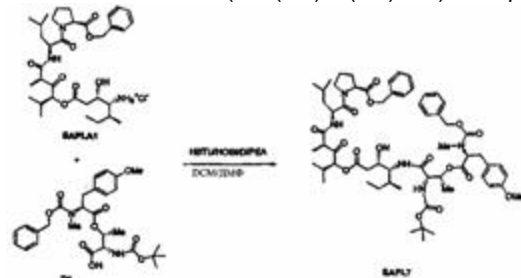
^1H -ЯМР (500мгц, CDCl_3) δ 0,74-0,92 (м, 18H), 1,05-1,15 (м, 2H), 1,18-1,20 (м, 2H), 1,23 (д, $J=6,8$, 3H), 1,25 (д, $J=6,8$, 3H), 1,29 (д, $J=6,9$, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,45 (с, 9H), 1,50-1,66 (м, 3H), 1,89-2,02 (м, 4H), 2,17-2,25 (м, 2H), 2,37-2,42 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,84-2,93 (м, 2H), 3,17-3,25 (м, 1H), 3,53-3,59 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,88-3,98 (м, 4H), 4,49 (д, $J=3,1$, 1H), 4,51 (д, $J=3,1$, 1H), 4,53-4,57 (м, 1H), 4,68-4,72 (м, 1H), 4,96-4,99 (м, 1H), 5,02-5,33 (м, 4H), 5,02 (д, $J=3,2$, 1H), 5,23 (д, $J=3,1$, 1H), 5,26-5,33 (м, 1H), 5,47 (1д, $J=9,5$, 1H), 6,74 (д, $J=7,8$, 2H), 6,77 (д, $J=7,7$, 2H), 7,08 (д, $J=7,7$, 2H), 7,17 (д, $J=7,5$, 1H), 7,21 (д, $J=9,5$, 1H), 7,23-7,36 (м, ЮН), 7,75 (д, $J=7,9$, 1H), 7,79 (д, $J=8,2$, 1H).

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 11,95, 13,27, 15,16, 16,47, 17,33, 18,79, 21,28, 23,65, 24,65, 24,72, 27,09, 28,08, 28,93, 31,20, 31,32, 33,62, 33,98, 38,38, 41,01, 47,12, 49,38, 54,96, 55,17, 57,89, 58,83, 60,01, 60,16, 67,18, 71,05, 71,32, 80,34, 81,24, 113,89, 127,51, 128,59, 129,69, 129,77, 135,52, 136,77, 156,93, 158,27, 169,87, 170,62, 171,15, 171,85, 172,39, 204,88.

m/z (FAB) 1181,2 $[(M+\text{Na})^+]$, 20], 1159,2 $[(M+\text{H})^+]$, 80], 1059,2 (100). Анал. Розрах. $\text{C}_{62}\text{H}_{87}\text{N}_5\text{O}_{16}$: C, 64,30; H, 7,502; N, 6,05. Знайдено: C, 64,14; H, 7,66; N, 5,95.

Приклад 34

Синтез Boc-Thr(Z-N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Aip-Leu-Pro-OBn (SNPL7)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SALP7, виходячи з SNPLA1 (150мг, 0,22ммоль) і D1 (122мг, 0,22ммоль), вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (130мг, 51%), після очищення флеш РХ

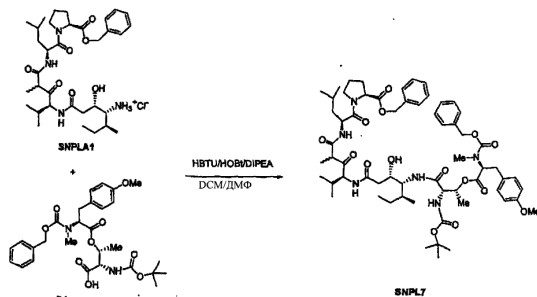
(силікагель, градієнт гекс.-ЕеОAc 2:1-1:3) (суміш діастереомерів).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,74-1,03 (м, 18H), 1,16-1,37 (м, 10H), 1,45 (с, 9H), 1,68 (м, 3H), 1,99 (м, 4H), 2,22 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,84-3,10 (м, 2H), 3,19 (м, 1H), 3,51-3,69 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,72-4,02 (м, 3H), 4,18 (м, 1H), 4,50-4,73 (м, 4H), 5,00-5,27 (м, 5H), 5,49 (м, 2H), 6,54 (д, J=9,2, 1H), 6,78 (д, J=6,8, 2H), 7,02 (д, J=6,8, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,23-7,36 (м, 10H), 7,52 (д, J=6,8, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₆₂H₈₈N₆O₁₅: 1156, 63. Знайдено 1158,3 (M+H)⁺.

Приклад 35

Синтез Boc-Thr(Z-N(Me)-OrMe)-Tyr-Ist-Hiv-Leu-Pro-OBn (SHPL7)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL7, виходячи з SHPLA1 (1,12г, 1,94ммоль) і SAPLD1 (544,6мг, 1,94ммоль), вказану в заголовку сполуку (1,045г, 61%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення флеш РХ (силікагель, градієнт гекс.-ЕтОAc 1:1-1:2). Rf=0,46 (гекс.-ЕтОAc 1:2).

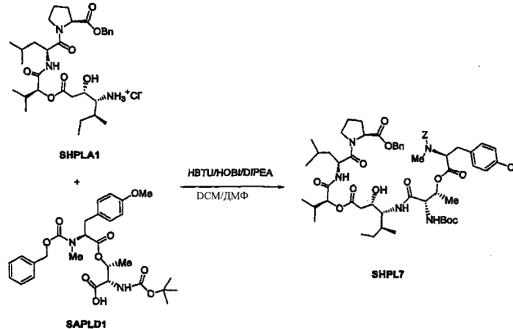
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,74-1,02 (м, 18H), 1,20 (м, 5H), 1,40 (м, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,62 (м, 2H), 1,82-2,20 (м, 3H), 2,20 (м, 2H), 2,50 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,90 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,79 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 4,06 (м, 2H), 4,40 (м, 2H), 4,82 (м, 2H), 4,94 (м, 1H), 4,98 (м, 1H), 5,08 (м, 1H), 5,28 (м, 3H), 5,56 (д, J=6,2, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 6,98 (д, J=6,5, 1H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,34 (м, 10H), 7,52 (д, J=6,2, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,27, 13,77, 13,95, 16,75, 17,46, 18,31, 20,78, 20,96, 23,09, 24,35, 24,53, 26,74, 27,93, 28,63, 30,17, 33,76, 39,06, 40,01, 46,69, 48,17, 54,89, 57,04, 57,68, 58,65, 60,20, 60,60, 66,74, 67,08, 68,31, 70,30, 78,49, 79,90, 113,62, 127,36, 127,70, 128,14, 128,18, 128,31, 129,64, 135,19, 136,31, 155,86, 156,61, 158,09, 169,77, 170,70, 171,06, 171,17, 173,78.

ESI-МС Розрах. для C₅₉H₈₃N₅O₁₅: 1101,59. Знайдено 1102,7 (M+H)⁺.

Приклад 36

Синтез Boc-Thr(Z-N(Me)-O(Me)-Tyr-Ist-Val-Leu-Pro-OBn (SVPL7)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL7, виходячи з SVPLA1 (1,44г, 2,37ммоль) і D1 (1,29г, 2,37ммоль), вказану в заголовку сполуку (1,96г, 75%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення флеш РХ (силікагель, градієнт гекс.-ЕтОAc 2:1-1:3). Rf=0,56 (ЕтОAc).

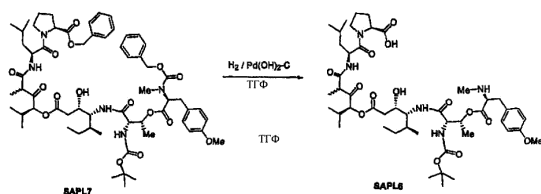
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,83-0,95 (м, 15H), 1,0-1,22 (м, 4H), 1,23-1,44 (м, 9H), 1,60-1,65 (м, 1H), 1,87-2,01 (м, 4H), 2,09-2,20 (м, 3H), 2,77 (уш.с, 8H), 2,84-3,01 (м, 1H), 3,17-3,24 (м, 1H), 3,51-3,60 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3-80-3,90 (м, 2H), 4,03-4,15 (м, 1H), 4,25-4,40 (м, 2H), 4,40-4,52 (м, 1H), 4,70-4,80 (м, 2H), 5,00-5,26 (м, 4H), 5,34-5,36 (м, 1H), 5,58 (м, 1H), 6,75 (д, 2H, J=7,8), 6,96-7,09 (м, 1H), 7,04 (д, 2H, J=8,1), 7,04-7,12 (м, 1H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,18-7,30 (м, 10H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,43, 13,63, 17,17, 18,35, 19,21, 21,40, 23,23, 24,49, 24,67, 26,87, 28,10, 28,79, 30,48, 32,11, 33,84, 38,47, 40,37, 41,22, 46,80, 48,61, 55,04, 56,88, 57,95, 58,75, 59,25, 60,82, 66,87, 67,33, 69,40, 70,50, 76,44, 80,45, 113,58, 127,51, 127,74, 127,88, 128,10, 128,25, 128,33, 128,46, 128,72, 129,64, 129,77, 135,35, 136,37, 156,77, 158,29, 169,83, 170,57, 171,3, 171,4, 172,81.

ESI-МС Розрах. для C₅₉H₈₄N₆O₁₄: 1100, 60. Знайдено (m/z): 1101,7 (M+H)⁺.

Приклад 37

Синтез Boc-Thr(WMe)-O(Me)-Tyr-Ist-Hip-Leu-Pro-OH (SAPL6)



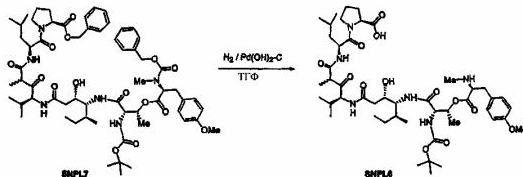
До розчину SAPL7 (18,33г, 15,8ммоль) в ТГФ (без стабілізатора, 500мл), дегазованого і продютого аргоном, додають $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (20% Pd, 7,33г, 40% м/м). Суміш перемішують в атмосфері H_2 (1атм) протягом 20год., потім фільтрують через 0,45мм тефлоновий фільтр і концентрують при зниженому тиску, одержуючи білу тверду речовину. Додають толуол (30мл) і знову концентрують при зниженому тиску і глибокому вакуумі, одержуючи SAPL6 (14,78г, кільк.) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (500мгц, CDCl_3) δ 0,79-1,08 (м, 18H), 1,09-1,18 (м, 3H), 1,26 (уш.с, 3H), 1,29 (д, $J=1,1$, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,50-1,66 (м, 3H), 1,84-1,94 (м, 1H), 1,90-2,28 (м, 4H), 2,35-2,50 (м, 4H), 2,30-2,35 (м, 1H), 2,44-3,18 (м, 4H), 2,60 (м, 3H), 3,53-3,61 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,88-4,07 (м, 4H), 4,12-4,72 (м, 4H), 5,18-5,24 (м, 1H), 5,24 (уш.с, 1H), 6,84 (д, $J=7,9$, 2H), 7,08 (д, $J=8,0$, 2H), 7,13 (д, $J=8,2$, 1H), 7,18 (д, $J=8,2$, 1H), 7,62-7,68 (уш.с, 1H).

m/z (FAB) 972,7 $[(M+K)^+]$, 934,9 $(M)^+$, 100].

Приклад 38

Синтез Boc-Thr(N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Aip-Leu-Pro-OH (SNPL6)



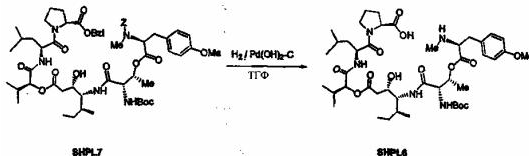
До розчину SNPL7 (130мг, 0,11ммоль) в суміші IPA:H₂O (2:1, 4мл: 2мл), дегазованого і продютого аргоном, додають $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (20% Pd, 45мг, 35% м/м).

Суміш перемішують в атмосфері H_2 (1атм.) протягом 20год., потім фільтрують через 0,45мм тефлоновий фільтр і концентрують при зниженому тиску, одержуючи білу тверду речовину. Додають IPA (10мл) і знову концентрують при зниженому тиску і глибокому вакуумі, одержуючи SNPL6 (100мг, кільк.) у вигляді білої твердої речовини.

ESI-МС Розрах. для $\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{N}_6\text{O}_{13}$: 932,55. Знайдено 934,0 $(M+H)^+$.

Приклад 39

Синтез Boc-Thr(N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Hiv-Leu-Pro-OH (SHPL6)

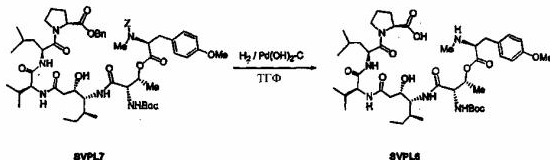


Слідують методиці, розробленій для синтезу SAPL6, виходячи з SHPL7 (1,045г, 0,95ммоль). Вказану в заголовку сполуку (825мг, 99%) одержують у вигляді білої твердої речовини.

ESI-МС Розрах. для $\text{C}_{44}\text{H}_{71}\text{N}_5\text{O}_{13}$: 877,50. Знайдено 878,5 $(M+H)^+$.

Приклад 40

Синтез Boc-Thr(N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Val-Leu-Pro-OH (SVPL6)



Слідують методиці, розробленій для синтезу SAPL6, виходячи з SVPL7 (250мг, 0,23ммоль). Вказану в заголовку сполуку (195мг, 97%) одержують у вигляді білої твердої речовини.

ESI-МС Розрах. для $\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{N}_6\text{O}_{12}$: 876,56. Знайдено m/z : 877,5 $(M+H)^+$.

Приклад 41

Синтез цикло-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Boc-Thr)-Ist-Hip-Leu-Pro-OH(SAPL5)



У охолоджений (-5°C) 5л реактор, забезпечений механічною мішалкою, що містить ACN (3,2л), додають в атмосфері Ar при перемішуванні HATU (14,436г, 37,9ммоль) і HOAt (5,254г, 38,6ммоль). Додають SAPL6 (14,77г, 15,8ммоль), розчинений в ACN (500мл). NMM (3,65мл, 33,18ммоль) додають краплями за допомогою шприца, підтримуючи температуру нижче -5°C. Одержаній реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують 20год. Розчинник упарюють при зниженому тиску. Сирий продукт переганяють з EtOAc (500мл) і розчин фільтрують для видалення осаду. Розчин промивають послідовно водн. KHSO₄ (2×500мл), насиченим розчином солі (500мл), водн. NaHCO₃ (500мл, нас.) і споліскують насиченим розчином солі (500мл). Органічну фазу сушать, (Na₂SO₄) і концентрують при зниженому тиску, одержуючи жовту тверду речовину (17,52г), яку очищають флеш-хроматографією (PX) (силікагель, град.гекс.:EtOAc 3:1-1:1), одержуючи SAPL5 (9,83г, 68%) у вигляді білої твердої речовини. Rf=0,60 (гекс.:EtOAc 1:3). [α]_D -209,4 (с 0,3, CHCl₃).

ІЧ (плівка, DCM) ν 3343, 2961, 2927, 2893, 1734, 1640, 1514, 1454, 1368, 1302, 1248, 1167, 1018 cm⁻¹.

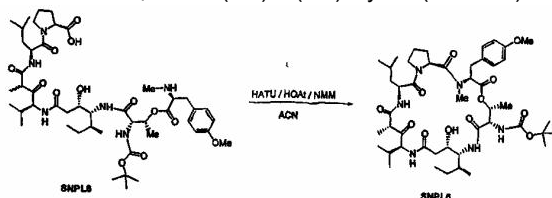
¹H-ЯМР (500мгц, CDCl₃) δ 0,78 (д, J=7,1, 3H), 0,85 (д, J=7,0, 3H), 0,87 (д, J=7,0, 3H), 0,89-0,93 (м, 9H), 1,10-1,20 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,4, 3H), 1,30 (д, J=6,9, 3H), 1,36 (м, 2H), 1,40 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,48-1,72 (м, 2H), 1,72-1,78 (м, 1H), 1,83-1,88 (м, 1H), 2,01-2,17 (м, 3H), 2,27-2,29 (м, 1H), 2,47-2,53 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,93 (уш.с, 1H), 3,14-3,19 (м, 2H), 3,34-3,37 (дд, J₁=14,8, J₂=4,1, 1H), 3,54-3,56 (дд, J₁=10,5, J₂=4,1, 1H), 3,58-3,63 (м, 1H), 3,68-3,72 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,94-3,98 (м, 1H), 3,98 (кв, J=7,5, 1H), 4,07-4,11 (3д, J=3,8, 1H), 4,57-4,61 (м, 2H), 4,77-4,81 (м, 1H), 4,97-4,98 (кв, J=3,5, 1H), 5,02 (д, J=10,5, 1H), 5,18 (д, J=4,2, 1H), 6,81 (д, J=8,5, 2H), 7,05 (д, J=8,5, 2H), 7,19 (д, J=10,2, 1H), 7,64 (д, J=10,1, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,56, 14,68, 14,97, 15,27, 16,61, 18,45, 20,64, 23,50, 24,71, 24,78, 26,92, 27,73, 27,94, 31,55, 33,94, 33,94, 38,27, 38,52, 40,64, 46,86, 49,54, 49,65, 55,16, 55,19, 55,84, 57,12, 65,96, 67,30, 71,00, 80,27, 81,41, 114,02, 130,22, 158,53, 168,30, 169,31, 170,12, 170,29, 171,20, 172,38, 204,51.

m/z (FAB) 938,9 [(M+Na)⁺, 55], 916,9 [(M+H)⁺, 100]; m/z (FABHRMS) 916,532 120, C₄₇H₇₃N₅O₁₃ вимагає (M+Na)⁺=916, 528 300.

Приклад 42

Синтез цикло-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Boc-Thr)-Ist-Aip-Leu-Pro(SNPL5)



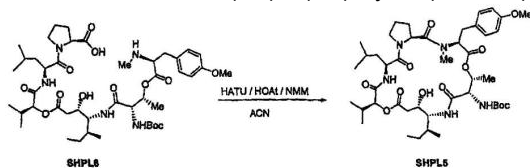
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL5, виходячи з SNPL6 (100мг, 0,11ммоль), вказану в заголовку сполуку (40мг, 57%) одержують у вигляді білої твердої речовини після флеш PX (силікагель, EtOAc:гекс. 4:1 - чистий EtOAc). Rf=0,4 (EtOAc).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,76 (д, J=6,8, 3H), 0,83-0,96 (м, 15H), 1,10-1,20 (м, 1H), 1,25 (д, J=6,4, 3H), 1,27 (д, J=6,3, 3H), 1,32 (д, J=6,8, 3H), 1,41 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,50-1,70 (м, 2H), 1,99-2,31 (м, 5H), 2,61 (с, 3H), 2,91-3,04 (м, 1H), 3,11-3,37 (м, 2H), 3,48-3,64 (м, 3H), 3,69-3,81 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,18 (м, 2H), 4,46-4,67 (м, 3H), 4,81 (т, J=10,7, 1H), 5,01 (м, 1H), 6,85 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,33 (д, J=8,7, 1H), 7,65 (д, J=9,2, 1H), 7,86 (д, J=10,7, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₄₇H₇₄N₆O₁₂ 914,54. Знайдено (m/z) 915, 5 (M+H)⁺.

Приклад 43

Синтез UHioio-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Boc-Thr)-Ist-Hiv-Leu-Pro (SHPL5)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL5, виходячи з SHPL6 (2,45г, 2,78ммоль) вказану в заголовку сполуку (2,1г, 88%) одержують у вигляді білої твердої речовини після кристалізації DCM/н-гептан (1:3). Rf=0,33 (гекс.:EtOAc 1:3).

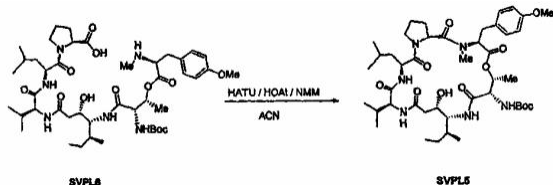
^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,82-1,04 (м, 18H), 1,19 (м, 5H), 1,41 (с, 9H), 1,42 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 2,00-2,22 (м, 3H), 2,44 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,95 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,96 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,61 (м, 1H), 4,87 (м, 1H), 4,94 (м, 1H), 5,03 (м, 1H), 6,84 (д, $J=8,3$, 2H), 7,07 (д, $J=8,3$, 2H), 7,54 (д, $J=7,3$, 1H), 7,69 (д, $J=6,4$, 1H).

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 11,38, 14,57, 15,15, 18,11, 18,45, 20,67, 23,40, 24,70, 26,91, 27,89, 30,20, 33,57, 33,90, 38,51, 39,07, 46,62, 48,13, 55,16, 56,05, 56,23, 56,94, 65,67, 68,60, 71,13, 79,41, 80,01, 113,97, 129,69, 130,25, 155,75, 158,49, 168,51, 169,57, 170,24, 170,94, 171,06, 173,59.

ESI-МС: Розрах. для $\text{C}_{44}\text{H}_{69}\text{N}_5\text{O}_{12}$ 859,49. Знайдено (m/z) 860,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 44

Синтез цикло-(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Boc-Thr)-Ist-Val-Leu-Pro (SVPL5)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL5, виходячи з SVPL6 (90мг, 0,1ммоль), 30мг (35%) вказаної в заголовку сполуки одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення флеш РХ (діоксид кремнію, градієнт гекс.-EtOAc від 1:4 до 1:10). Rf=0,35 (EtOAc).

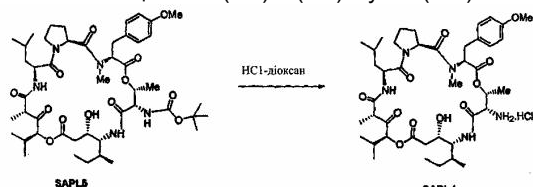
^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,85-1,00 (м, 18H), 1,14-1,38 (м, 8H), 1,44 (с, 9H), 1,57 (м, 2H), 1,76-1,95 (м, 2H), 2,01-2,21 (м, 2H), 2,33 (дд, $J_1=7,3$, $J_2=14,7$, 1H), 2,53 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,17 (дд, $J_1=10,7$, $J_2=14,7$, 1H), 3,35 (дд, $J_1=4,4$, $J_2=14,2$, 1H), 3,56 (дд, $J_1=3,9$, $J_2=10,3$, 1H), 3,59-3,77 (м, 4H), 3,78 (с, 3H), 4,06 (дт, $J_1=3,9$, $J_2=9,3$, 1H), 4,33 (дд, $J_1=2,9$, $J_2=9,3$, 1H), 4,38 (дд, $J_1=6,8$, $J_2=10,3$, 1H), 4,58 (дд, $J_1=5,4$, $J_2=7,3$, 1H), 4,79 (т, $J=10,3$, 1H), 4,98 (д, $J=9,3$, 1H), 5,03 (дд, $J_1=2,4$, $J_2=6,3$, 1H), 6,81 (уш.с, 1H), 6,84 (д, $J=8,3$, 2H), 7,08 (д, $J=8,3$, 2H), 7,24 (д, $J=9,8$, 1H), 7,54 (д, $J=9,8$, 1H).

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 11,48, 14,50, 15,20, 18,86, 19,44, 21,03, 23,-64, 24,83, 24,96, 26,97, 28,01, 28,135, 30,21, 33,53, 33,96, 38,56, 38,61, 41,05, 41,66, 46,84, 48,53, 55,24, 55,51, 56,31, 57,14, 59,75, 65,85, 70,60, 80,52, 114,11, 129,75, 130,33, 156,77, 158,67, 168,53, 170,21, 170,29, 170,73, 171,02, 174,34.

ESI-МС Розрах. для $\text{C}_{44}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_{11}$: 858,51. Знайдено (m/z): 859,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 45

Синтез цикло-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Thr)-Ist-Hip-Leu-Pro (SAPL4)

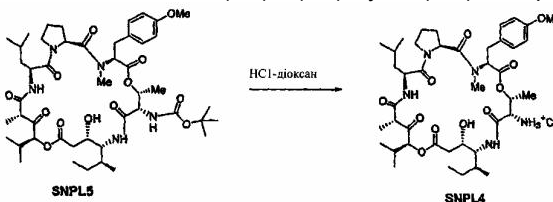


У колбу, що містить SAPL5 (8,79г, 9,6ммоль) в безв. діоксані (93мл), додають розчин соляної кислоти в безв. діоксані (5,3н, 122мл, 647ммоль). Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 8год. або до повного зникнення вихідного матеріалу. Після завершення взаємодії розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок розбавляють CHCl_3 (100мл) і знову концентрують. Пінистий сирий продукт упарюють спільно з CHCl_3 /гекс, що дає SAPL4 (8,17г, 100% вихід) у вигляді білої твердої речовини.

m/z (FAB) 838,3 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 28], 816,3 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100].

Приклад 46

Синтез цикло-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Thr)-Ist-Aip-Leu-Pro (SNPL4)

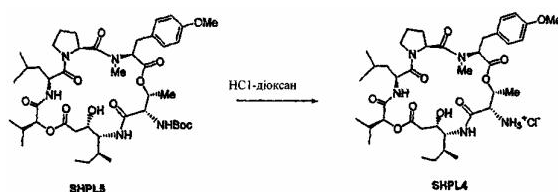


Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL4, виходячи з SNPL5 (40мг, 43ммоль), вказану в заголовку сполуку (36мг, кільк.) одержують у вигляді білої твердої речовини після осадження Et_2O .

ESI-МС: Розрах. для $\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{N}_5\text{O}_{11}$ 815,47. Знайдено m/z 825,5 (M) $^+$.

Приклад 47

Синтез цикло-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Thr)-Ist-Hiv-Leu-Pro (SNPL4)

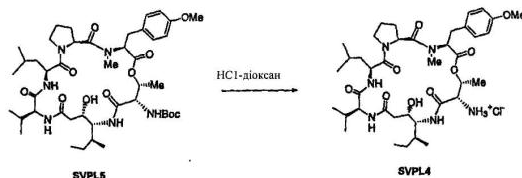


Слідують методиці, розробленій для синтезу SAPL4, виходячи з SHPL5 (500мг, 0,58ммоль). Вказану в заголовку сполуку (440мг, кільк.) одержують у вигляді білої твердої речовини після осадження Et₂O.

ESI-МС: Розрах. для C₄₂H₆₅N₅O₁₁ 759,44. Знайдено m/z 760,4 (M+H)⁺.

Приклад 48

Синтез цикло-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Thr)-Ist-Val-Leu-Pro (SVPL4)



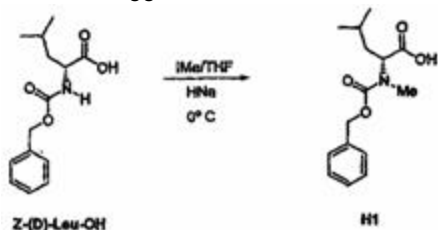
Слідують методиці, розробленій для синтезу SAPL4, виходячи з SVPL5 (25мг, 29мкмоль). Вказану в заголовку сполуку (22мг, кільк.) одержують у вигляді білої твердої речовини після спільного упарювання з MTBE.

ESI-МС Розрах. для C₃₉H₆₂N₆O₉: 758,5. Знайдено (m/z): 759,5 [(M+H)]⁺.

Приклад 49

Z-N-Метил-Р-лейцин (HI)

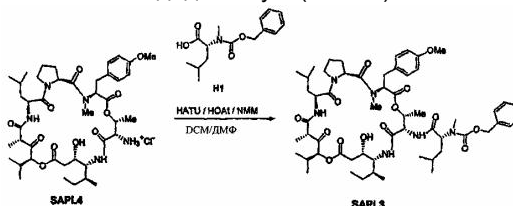
Ref: Coggins, Benoiton, N. L. Can. J. Chem 1971, 49, 1968.



До розчину, що перемішується, Z-D-Leu-OH (10,32г, 38,9ммоль) в безв. ТГФ (120мл) при 0°C в атмосфері Ar додають краплями через шприц йодметан (8,55мл, 136,1ммоль). Потім гідрид натрію (4,80г, 120,6ммоль, 60% дисперсія в мінеральному маслі) додають порціями, підтримуючи температуру при 0°C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24год. Сліди розчинника видаляють при зниженому тиску і залишок розчиняють в EtOAc (120мл) і екстрагують водн. NaHCO₃ (300мл, нас). Водну фазу промивають EtOAc (2×100мл). Водну фазу охолоджують, додають тверду лимонну кислоту до pH1-2 і розчин екстрагують EtOAc (4×250мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують. Продукт кристалізують в EtOAc-гептан (1:3), одержуючи HI (7,84г, 72%) у вигляді білої твердої кристалічної речовини. Т.пл.:71-72°C. [α]_D²⁵ +23 (с 1, EtOH).

Приклад 50

Синтез Z-дидемніну А (SAPL3)



У колбу, що містить HATU (8,76г, 23,0ммоль), HOAt (3,17г, 23,1ммоль) SAPL4 (7,09г, 15,8ммоль) і HI (3,486г, 12,5ммоль), додають безв. DCM (100мл) і безв. ДМФ (50мл) в атмосфері Ar і розчин перемішують при -5°C (крижана баня). NMM (2,3мл, 21,0ммоль) додають краплями через шприц, підтримуючи температуру при -5°C. Одержану реакційну суміш перемішують при -5°C протягом 2год., потім залишають нагріватися до кімнатної температури ще на 14год. Розчинник упарюють при зниженому тиску. Сирий продукт переганяють з EtOAc (100мл) і розчин фільтрують для видалення деякої кількості осаду. Розчин промивають послідовно водн. KHSO₄ (2×100мл, 10%), насиченим розчином солі (100мл), водн. NaHCO₃ (100мл, нас.) і споліскують насиченим розчином солі (100мл). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄) і концентрують при зниженому тиску, одержуючи жовтий твердий продукт, який очищують флеш РХ (силікагель, градієнт гекс.:EtOAc 2:1 - 1:1), що дає SAPL3 (7,98г, 89% вихід) у вигляді білої твердої речовини. R_f=0,18 (гекс./EtOAc 1:1).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,79-1,00 (м, 24H), 1,10-2,25 (м, 10H), 1,18 (д, J=6,3,

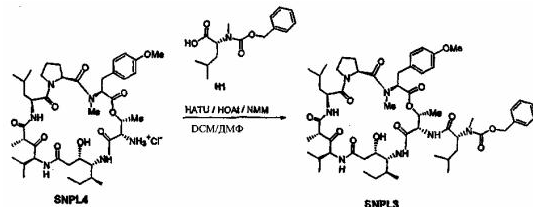
3H), 1,25 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,8, 3H), 2,28-2,34 (м, 1H), 2,49 (дд, J₁=10,7, J₂=17,0, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,95 (м, 1H), 3,02-3,24 (м, 2H), 3,31-3,40 (дд, J₁=3,9, J₂=14,1, 1H), 3,53-3,64 (м, 2H), 3,65-3,75 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,92-4,20 (м, 3H), 4,58 (т, J=4,8, 1H), 4,75-4,85 (м, 3H), 5,00 (м, 1H), 5,12-5,26 (м, 3H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 6,86 (уш.с, 1H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,21-7,44 (м, 6H), 7,92 (д, J=8,3, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,57, 14,05, 15,18, 16,73, 18,52, 20,83, 22,62, 22,96, 23,66, 24,55, 24,81, 25,03, 25,28, 26,90, 27,86, 28,95, 31,28, 31,81, 33,91, 34,02, 38,51, 38,61, 47,03, 49,61, 55,21, 55,38, 55,50, 57,28, 66,10, 67,65, 67,93, 70,47, 81,44, 114,09, 127,83, 128,46, 129,74, 130,29, 158,60, 168,36, 169,59, 170,28, 171,20, 172,22, 204,80.

ESI-МС Розрах. для C₅₇H₈₄N₆O₁₄ 1076,60. знайдено m/z 1077,6 (M+H)⁺.

Приклад 51

Синтез [Air]³-2-дидемніну А (SNPL3)



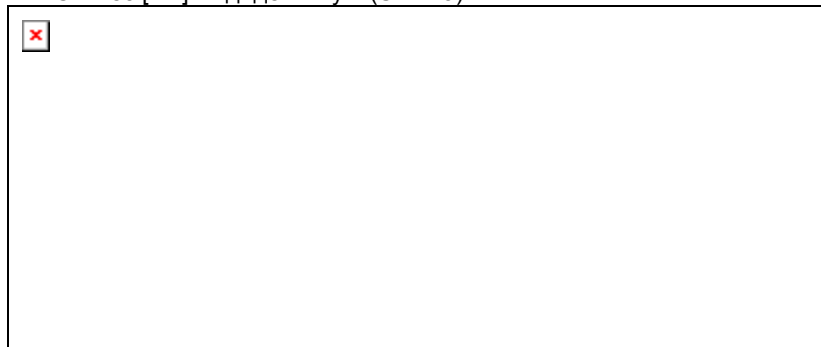
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL3, виходячи з SNPL4 (35мг, 41мкмоль) і Н1 (17мг, 61мкмоль), вказану в заголовку сполуку (36мг, 81%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення флеш РХ (силікагель, градієнт гекс.-EtOAc від 1:4 до чист. EtOAc). Rf=0,30 (EtOAc).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,74 (д, J=6,3, 3H), 0,80-1,00 (м, 21H), 1,10-2,25 (м, 10H), 1,21 (д, J=5,8, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,3, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 3,12-3,25 (дд, J₁=11,2, J₂=14,1, 1H), 3,27-3,36 (дд, J₁=4,3, J₂=14,1, 1H), 3,52-3,63 (м, 3H), 3,69-3,81 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,09 (м, 3H), 4,47-4,63 (м, 3H), 4,76-4,92 (м, 2H), 5,00 (м, 1H), 5,08 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 6,85 (д, J=8,3, 2H), 6,97 (д, J=6,97, 1H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,35 (уш.с, 5H), 7,48 (д, J=8,3, 1H), 7,67 (д, J=8,3, 1H), 7,87 (д, J=10,2, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₇H₈₅N₇O₁₃: 1075,62. Знайдено m/z 1076,6 (M+H)⁺.

Приклад 52

Синтез [Hiv]³-Z-дидемніну А (SHPL3)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAFL3, виходячи з SNPL4 (116мг, 0,15ммоль) і Н1 (63мг, 0,23ммоль), вказану в заголовку сполуку (86мг, 52%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення флеш РХ (силікагель, градієнт гекс.-EtOAc від 1:1 до 1:2). Rf=0,27 (гекс.-EtOAc 1:2).

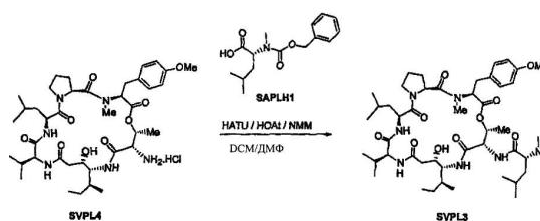
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,80-1,08 (м, 24H), 1,18 (м, 3H), 1,21 (м, 4H), 1,58 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 1,80-2,42 (м, 6H), 2,56 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,88 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,60 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,83 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,58 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,84 (м, 1H), 4,92 (д, J=3,8, 1H), 5,00 (м, 1H), 5,20 (м, 2H), 6,65 (д, J=6,3, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,34 (м, 5H), 7,50 (д, J=6,7, 1H), 7,75 (д, J=7,2, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,58, 14,21, 15,39, 17,64, 18,63, 20,74, 21,88, 22,84, 23,48, 24,22, 24,75, 27,05, 27,84, 29,34, 29,99, 33,42, 33,86, 35,81, 38,52, 39,37, 46,63, 48,14, 55,13, 55,47, 55,53, 55,87, 56,92, 65,68, 67,72, 68,60, 70,61, 79,09, 113,95, 127,71, 127,86, 128,35, 129,63, 130,22, 158,48, 168,46, 169,36, 169,84, 170,29, 170,93, 171,00, 173,73.

ESI-МС Розрах. для C₅₄H₈₀N₆O₁₃ 1020,58. Знайдено m/z 1021,5 (M+H)⁺.

Приклад 53

интез [Val]³-Z-дидемніну А (SVPL3)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL3, виходячи з SVPL4 (20мг, 25мкмоль) і SAPLH1 (11мг, 37,5мкмоль), вказану в заголовку сполуку (19мг, 72%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення флеш РХ (силікагель, градієнт гекс.-EtOAc від 1:1 до 1:5). Rf=0,44 (EtOAc).

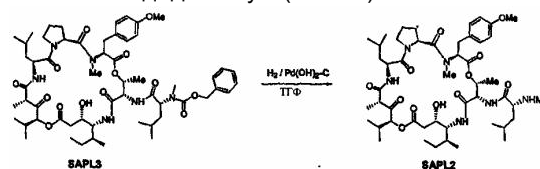
^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,85-1,06 (м, 21H), 1,10-1,4 (м, 5H), 1,16 (д, J=6,6, 3H), 1,50-1,63 (м, 6H), 1,72-1,87 (м, 2H), 1,88-2,40 (м, 6H), 2,58 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 3,17 (дд, $J_1=10,5$, $J_2=14,2$, 1H), 3,36 (дд, $J_1=3,9$, $J_2=14,2$, 1H), 3,43 (уш.с, 1H), 3,51-3,72 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 3,98-4,16 (м, 1H), 4,40-4,47 (м, 2H), 4,58 (дд, $J_1=5,7$, $J_2=7,8$, 1H), 4,67-4,85 (м, 2H), 4,80-5,09 (м, 1H), 5,16 (д, J=12,4, 1H), 5,24 (д, J=12,4, 1H), 6,84 (д, J=8,4, 1H), 6,90-6,94 (уш.с, 1H), 7,09 (д, J=8,4, 1H), 7,28-7,50 (м, 6H).

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 11,99, 14,37, 15,70, 18,55, 19,82, 21,40, 21,99, 22,81, 23,17, 23,98, 24,62, 25,00, 25,24, 27,28, 28,26, 29,93, 30,23, 33,58, 34,10, 36,16, 38,78, 41,98, 47,10, 48,79, 54,73, 55,45, 56,62, 57,40, 59,51, 66,02, 68,18, 70,37, 71,03, 114,30, 128,00, 128,27, 128,72, 129,86, 130,56, 136,49, 158,28, 158,85, 168,75, 169,27, 170,40, 170,75, 171,04, 173,91, 175,03.

ESI-МС Розрах. для $\text{C}_{54}\text{H}_{81}\text{N}_7\text{O}_{12}$: 1019,59. Знайдено (m/z): 1020,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 54

Синтез дидемніну А (SAPL2)



До розчину SAPL3 (6,59г, 6,1ммоль) в ТГФ (без стабілізатора, 262мл), дегазованого і продютого аргонном, додають $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (20%, 3,29г, 50% м/м). Суміш перемішують в атмосфері H_2 (1атм.) протягом 20год., потім фільтрують через 0,45мм тефлоновий фільтр і концентрують при зниженому тиску, одержуючи білу тверду речовину. Додають CHCl_3 (2×25мл) і суміш знову концентрують при зниженому тиску, одержуючи SAPL2 (5,51г, 96%) у вигляді білої твердої речовини. Rf=0,22 (CHCl_3 -трет-BuOH 90:10).

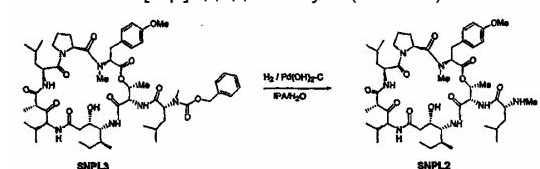
^1H -ЯМР (500мГц, CDCl_3) δ 0,82-0,92 (м, 24H), 1,11-1,19 (м, 1H), 1,22 (д, J=6,9, 3H), 1,32 (д, J=6,8, 3H), 1,30-1,35 (м, 1H), 1,35-1,63 (м, 6H), 1,71-1,81 (м, 2H), 1,93-2,07 (м, 1H), 2,07-2,18 (м, 2H), 2,28-2,34 (м, 1H), 2,49-2,52 (дд, $J_1=11$, $J_2=10,5$, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,72 (уш.с, 3H), 2,79 (уш.с, 3H), 2,86-2,94 (уш.с, 1H), 2,72-2,79 (уш.д, J=10,5, 1H), 3,15-3,18 (дд, $J_1=14,5$, $J_2=10,5$, 1H), 3,33-3,36 (дд, $J_1=14,5$, $J_2=4,5$, 1H), 3,54-3,57 (дд, $J_1=10,5$, $J_2=4,5$, 1H), 3,56-3,61 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,96-4,00 (м, 1H), 4,03-4,08 (м, 1H), 4,11-4,80 (уш.с, 1H), 4,56-4,62 (м, 1H), 4,68-4,81 (м, 3H), 4,99-5,01 (кв, J=3,5, 1H), 5,16 (уш.с, 1H), 6,83 (д, J=8,5, 2H), 6,95 (уш.с, 1H), 7,07 (д, J=8,5, 2H), 7,21-7,25 (уш.с, 1H), 7,95 (уш.с, 1H).

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 11,55, 14,95, 15,26, 16,82, 18,56, 20,89, 22,00, 23,08, 23,76, 24,58, 24,85, 25,10, 27,12, 29,35, 29,35, 29,65, 29,69, 31,36, 33,96, 34,14, 38,51, 38,64, 40,14, 55,38, 55,56, 57,31, 66,17, 67,85, 70,58, 80,96, 80,98, 81,57, 114,12, 130,33, 158,63, 168,41, 169,33, 169,70, 170,38, 171,24, 172,28, 172,28, 172,93, 204,83.

m/z (FAB) 944,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 100].

Приклад 55

Синтез $[\text{Air}]^3$ -дидемніну А (SNPL2)



До розчину SNPL3 (33мг, 35мкмоль) в суміші IPA/ H_2O (2мл:1мл), дегазованого і продютого аргонном, додають $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (20%, 20мг, 60% м/м). Суміш перемішують в атмосфері H_2 (1атм.) протягом 20год., потім фільтрують через 0,45мм тефлоновий фільтр і концентрують при зниженому тиску, одержуючи білу тверду речовину. Додають IPA (2×5мл) і розчин знову концентрують при зниженому тиску, одержуючи SNPL2 (32мг, 97%) у вигляді білої твердої речовини.

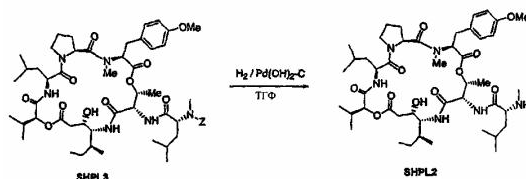
^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,78 (д, J=6,8, 3H), 0,82-0,92 (м, 21H), 1,11-2,58 (м, 21H), 2,41 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,75-3,00 (м, 4H), 3,15-3,18 (дд, $J_1=10,7$, $J_2=14,7$, 1H),

3,33-3,36 (дд, $J_1=14,5$, $J_2=4,2$, 1H), 3,51-3,78 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,92 (м, 1H), 4,01-4,20 (м, 2H), 4,50 (т, $J=4,8$, 1H), 4,59 (т, $J=6,3$, 1H), 4,75-4,91 (м, 2H), 5,05 (м, 1H), 6,84 (д, $J=8,3$, 2H), 7,07 (д, $J=8,3$, 2H), 7,70 (д, $J=5,8$, 1H), 7,78 (д, $J=9,7$, 1H), 7,89 (д, $J=6,3$, 1H), 8,14 (д, $J=7,8$, 1H).

ESI-МС Розрах. для $C_{49}H_{79}N_7O_{11}$ 941,58. знайдене m/z 942,7 ($M+H$)⁺.

Приклад 56

Синтез [Hiv]³-дидемніну А (SHPL2)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL2, виходячи з SHPL3 (86мг, 0,08ммоль), вказану в заголовку сполуку (73мг, 97%) одержують у вигляді білої твердої речовини. $R_f=0,36$ ($CHCl_3/MeOH$ 95:5).

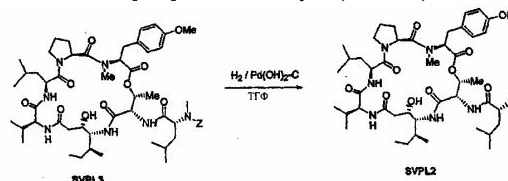
¹H-ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 0,82-1,02 (м, 24H), 1,12-2,42 (м, 16H), 2,54 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,95 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,52-3,90 (м, 5H), 3,78 (с, 3H), 4,04 (м, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,57 (м, 1H), 4,88 (м, 1H), 4,91 (д, $J=5,3$, 1H), 5,22 (м, 1H), 6,84 (д, $J=8,3$, 2H), 7,07 (д, $J=8,3$, 2H), 7,54 (д, $J=9,2$, 1H), 7,60 (д, $J=9,4$, 1H), 8,68 (д, $J=6,2$, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, $CDCl_3$) δ 11,78, 14,07, 16,13, 17,90, 18,56, 20,98, 21,74, 22,94, 23,60, 24,44, 24,78, 25,06, 27,17, 27,92, 30,09, 33,34, 33,89, 38,71, 40,30, 46,86, 48,22, 54,99, 55,23, 56,97, 57,21, 65,81, 68,53, 70,37, 79,47, 114,03, 129,76, 130,29, 158,57, 168,18, 169,40, 169,86, 170,20, 170,92, 174,16.

ESI-МС Розрах. для $C_{46}H_{74}N_6O_{11}$ 886,54. Знайдено m/z 887,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 57

Синтез [Val]³-дидемніну А (SVPL2)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL2, виходячи з SVPL3 (19мг, 18мкмоль), вказану в заголовку сполуку (16мг, 97%) одержують у вигляді білої твердої речовини. $R_f=0,36$ ($CHCl_3/MeOH$ 95:5).

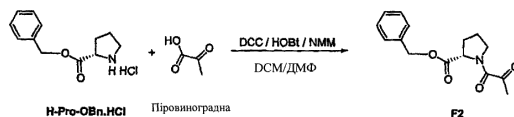
¹H-ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ -0,82-1,02 (м, 21H), 1,85-1,32 (м, 9H), 1,42-1,83 (м, 7H), 1,87-2,23 (м, 8H), 2,34 (уш.с, 3H), 2,60 (уш.с, 1H), 2,85 (дд, $J_1=5,7$, $J_2=7,8$, 1H), 3,16 (дд, $J_1=10,8$, $J_2=14,2$, 1H), 3,37 (дд, $J_1=4,2$, $J_2=14,2$, 1H), 3,48 (уш.с, 1H), 3,57-3,68 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 3,95-4,15 (м, 2H), 4,45-4,52 (м, 2H), 4,61 (дд, $\Delta=4,8$, $J_2=7,8$, 1H), 4,77 (т, $J=9,9$, 1H), 5,02-5,15 (м, 1H), 6,84 (д, $J=8,4$, 1H), 7,09 (д, $J=8,4$, 1H), 7,59-7,62 (м, 2H), 7,78-7,81 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (75МГц, $CDCl_3$) δ 11,98, 14,46, 16,14, 18,50, 19,83, 21,50, 22,55, 22,81, 22,95, 23,46, 23,98, 27,33, 28,27, 28,33, 29,94, 33,71, 34,16, 38,94, 41,93, 42,11, 45,72, 47,18, 48,94, 53,64, 55,03, 55,50, 56,72, 57,55, 59,22, 59,56, 66,16, 70,71, 114,36, 118,53, 120,85, 130,02, 130,58, 168,71, 169,74, 170,23, 171,18, 175,10.

ESI-МС Розрах. для $C_{46}H_{75}N_7O_{10}$ 885,56. Знайдено (m/z): 856,5 ($M+H$)⁺.

Приклад 58

Синтез Pvr-Pro-OBn (T2)



До розчину N-Pro-OBn.HCl (10,0г, 41,3ммоль) в безв. ДМФ (50мл) при 0°C в атмосфері Ar, NMM (4,55мл, 43,8ммоль) додають краплями через шприц, підтримуючи температуру при 0°C. Потім порціями додають HOBT (18,98г, 124ммоль). Через 15хв. пірвіноградну кислоту (8,61г, 97,79ммоль), розчинену в безв. DCM (10мл), додають краплями через шприц, підтримуючи температуру нижче 3°C. Нарешті, DCC (22,17г, 107,46ммоль), розчинений в DCM (80мл), додають краплями за допомогою компенсаційної лійки. Суміші дають нагрітися до кімнатної температури (2год.) і перемішують ще 12год. Реакційну суміш фільтрують для видалення осаду і розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в EtOAc (500мл) і промивають послідовно водн. $KHSO_4$ (100мл, 10%), водн. $NaHCO_3$ (400мл, нас), насиченим розчином солі (400мл), сушать (Na_2SO_4) і фільтрують. Залишки розчинника відганяють при зниженому тиску і залишок переганяють з ACN (100мл), охолоджують до -30°C протягом 2год. і фільтрують для видалення надлишку N, N-дициклогексилкарбаміду. Одержане коричневе масло

(15,82г) очищують флеш РХ (силикагель, град гекс. - гекс.:EtOAc 2:1), що дає F2 (9,06г, 66% вихід) у вигляді білої твердої речовини. Rf=0,25 (гекс.:EtOAc 2:1).

ІЧ (плівка, DCM) ν 3035, 2956, 2884, 1744, 1717, 1645, 1499, 1443, 1383, 1352, 1273, 1175, 1092 cm^{-1} .

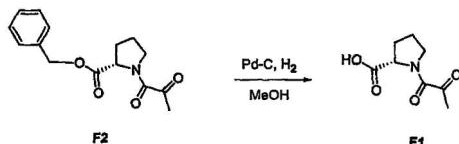
^1H -ЯМР (200мгц, CDCl_3) δ 1,75-2,40 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,45-3,82 (м, 2H), 4,52-4,61 (м, 1H), 4,88-4,97 (м, 1H), 5,14-5,15 (м, 2H), 5,17-5,20 (м, 2H), 7,34 (уш.с, 5H).

^{13}C -ЯМР (50мгц, CDCl_3) δ 22,11, 25,22, 26,5, 27,10, 28,53, 31,48, 47,53, 44,81, 59,76, 67,02, 67,31, 128,11, 128,64, 135,24, 170,1, 170,2, 198,0.

m/z (CI) 293 $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$, 100]. Анал. Розрах. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 65,44; H, 6,22; N, 5,08. Знайдено: C, 65,04; H, 6,01; N, 5,11.

Приклад 59

Синтез Pvr-Pro-OH (F1)



Розчин F2 (8,63г, 31,34ммоль) і паладію на активованому вугіллі (10%, 86мг, 10% м/м) в дегазованому MeOH (125мл) вміщують в реактор Парра для роботи при високому тиску і продувають газоподібним азотом (2×30фунт/кв. дюйм). Реакційну суміш ізолюють в атмосфері водню (30фунт/кв. дюйм) і перемішують при 23°C протягом 4,5год. Суміш фільтрують через 0,45мкм тефлоновий фільтр і концентрують при зниженому тиску. Залишок (6,29 г) наносять на SiO_2 і заповнюють зверху колонку (LC 5,5×10,0см) і елюють гекс.:EtOAc 1:2, одержуючи F1 (4,64г, 80%) у вигляді білої твердої речовини. Rf=0,22 (гекс.:EtOAc 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ -92,4 (с 0,12, CHCl_3). Т.пл. 67-69°C.

ІЧ (плівка, DCM) ν 3450-3000, 2961-2870, 1719, 1643, 1615, 1452, 1354, 1205, 1175, 1094, 1018 cm^{-1} .

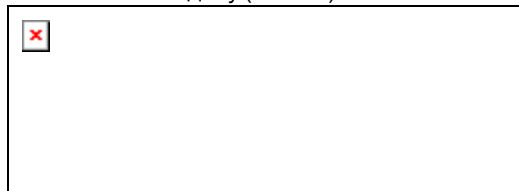
^1H -ЯМР (200мгц, CDCl_3) δ 1,85-2,45 (м, 4H), 2,43 і 2,47 (с, 3H), 3,42-3,85 (м, 2H), 4,52-4,61 (м, 1H), 4,88-4,97 (м, 1H), 7,21-7,40 (уш.с, 1H).

^{13}C -ЯМР (75Мгц, CDCl_3) δ 22,03, 25,23, 26,48, 27,00, 28,23, 31,44, 47,57, 48,37, 59,61, 59,39, 162,47, 162,52, 175,04, 176,29, 197,18.

m/z (CI) 220 $[(\text{M}+\text{N}_2\text{H}_7)^+]$, 15], 203 $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$, 100], 186 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 16]. Анал. Розрах. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 51,88; H, 5,99; N, 7,56. Знайдено: C, 52,13; H, 5,85; N, 7,65.

Приклад 60

Синтез аплідину (SAPL1)



До охолодженого (3°C) розчину F1 (4,908г, 26,5ммоль) в безв. DCM (40мл), додають, в атмосфері азоту, розчин DIPCDI (1,806мг, 14,3ммоль) в DCM (10мл) і розчин перемішують при 3°C 60хв. Потім розчин SAPL2 (5,0г, 5,3ммоль) в DCM (50мл) переносять за допомогою канюлі в перший розчин під тиском азоту. Після 90 год. (4 днів) при вказаній температурі додають водн. HCl (50мл, 0,1 н) і реакційну суміш перемішують 15хв. Потім органічний шар декантують і розподіляють між KHSO_4 (50мл, 5%), водн. NaHCO_3 (50мл, 5%) і насиченим розчином солі (25мл). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Одержану ясно-жовту тверду речовину очищують флеш РХ (Lichroprep RP-18, 40-63 мкм, градієнт MeOH:H₂O:TFA від 70:30:0,1 до 90:10:0,1), що дає SAPL1 (5,4г, 93%) (суміш ротамерів). Rf=0,40 і 0,28 (DCM:AcOEt, 2:3), 0,52 і 0,45 (CHCl_3 -MeOH, 9,5:0,5); $[\alpha]_D^{20}$ -95,9 (с 1,8, CHCl_3).

^1H -ЯМР (500мгц, CDCl_3) δ 0,84-0,93 (м, 24H), 1,16-1,70 (м, 9H), 1,72-1,81 (м, 1H), 1,81-1,90 (м, 1H), 1,90-2,24 (м, 6H), 2,30-2,39 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,52-2,64 (м, 1H), 2,85 (уш.с, 1H), 2,94 (уш.с, 1H), 3,09 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,15-3,18 (м, 1H), 3,21-3,26 (дд, $J_1=15,8$, $J_2=6,1$, 1H), 3,32-3,36 (дд, $J_1=14,5$, $J_2=4,1$, 1H), 3,54-3,60 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,80-3,87 (м, 1H), 3,96-3,99 (м, 1H), 4,03-4,11 (м, 2H), 4,15-4,23 (2кв, $J=7,5$, 1H), 4,55-4,57 (2д, $J_1=5,5$, $J_2=2,2$, 1H), 4,59-4,62 (т, 1H), 4,56-4,64 (дд, $J_1=6,5$, $J_2=2,5$, 1H), 4,68-4,71 (т, 1H), 4,76-4,81 (т, 1H), 5,10-5,18 (м, 1H), 5,17 (д, $J=3,5$, 1H), 5,18 (д, $J=3,5$, 1H), 5,27-5,31 (м, 2H), 6,82 (д, $J=8,5$, 2H), 6,83 (д, $J=8,5$, 2H), 7,05 (д, $J=8,5$, 2H), 7,06 (д, $J=8,5$, 2H), 7,02 (д, $J=7,1$, 1H), 7,16 (д, $J=9,5$, 1H), 7,17 (д, $J=9,5$, 1H), 7,59 (д, $J=5,5$, 1H), 7,77 (д, $J=9,5$, 1H), 7,83 (д, $J=9,4$, 1H).

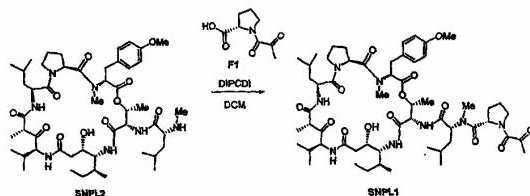
^{13}C -ЯМР (75Мгц, CDCl_3) δ 11,63, 11,68, 14,11, 14,70, 15,26, 15,30, 16,00, 16,20, 16,88, 16,93, 18,62, 18,85, 20,89, 20,94, 21,62, 21,36, 23,44, 23,57, 23,84, 23,93,

24,66, 24,77, 24,85, 25,02, 26,22, 26,34, 27,09, 27,6, 27,06, 27,30, 27,95, 27,99, 29,33, 29,69, 31,31, 31,37, 33,97, 34,06, 36,02, 36,45, 38,68, 38,76, 41,01, 41,15, 47,00, 48,42, 48,48, 48,86, 49,20, 49,51, 54,65, 54,75, 55,26, 55,58, 55,61, 57,14, 57,27, 57,47, 57,79, 66,24, 67,80, 67,99, 70,34, 70,67, 81,0, 81,52, 114,10, 130,31, 156,0, 158,65, 161,1, 161,60, 168,20, 169,53, 169,59, 170,45, 171,25, 171,80, 171,95, 172,26, 172,33, 197,5, 204,80, 204,85.

m/z (FAB) 1132,6 $[(M+Na)^+]$, 42], 1110,8 $[(M+H)^+]$, 100].

Приклад 61

Синтез $[Air]^3$ -аплідину (SNPL1)



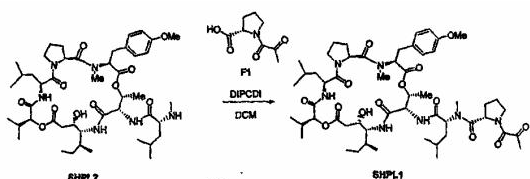
Слідують методиці, розроблені для синтезу SAFL1, виходячи з SNPL2 (10мг, 10,6мкмоль) і F1 (10мг, 54мкмоль). Вказану в заголовку сполуку (8мг, 68%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270 нм, t_R =10,5 і 12,0хв.).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,80-1,03 (м, 24H), 1,11-1,70 (м, 9H), 1,72-1,81 (м, 1H), 1,81-1,90 (м, 1H), 1,90-2,24 (м, 6H), 2,30-2,39 (м, 1H), 2,53 (с, 3H) 2,55 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,52-2,66 (м, 2H), 2,94 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 3,15-3,18 (м, 1H), 3,22-3,31 (дд, $J_1=4,3$, $J_2=15,1$, 1H), 3,54-3,60 (м, 2H), 3,67-3,92 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,98 (м, 1H), 4,13-4,29 (м, 3H), 4,45-4,75 (м, 4H), 4,81 (т, $J=9,7$, 1H), 5,09 (м, 1H), 5,18 (м, 1H), 5,26-5,44 (м, 3H), 6,84 (д, $J=8,3$, 2H), 7,07 (д, $J=8,3$, 2H), 7,30 (д, $J=8,3$, 1H), 7,36 (д, $J=8,3$, 1H), 7,68 (д, $J=9,7$, 1H), 7,87 (д, $J=4,3$, 1H), 8,09 (д, $J=9,7$, 1H), 8,28(д, $J=10,2$, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₇H₈₈N₈O₁₄: 1108,64. Знайдено (m/z): 1110,3 (M+H)⁺.

Приклад 62

Синтез $[Hiv]^3$ -аплідину (SHPL1)



Слідують методиці, розроблені для синтезу SAPL1, виходячи з SHPL2 (72мг, 0,081ммоль) і F1 (75мг, 0,405ммоль). Вказану в заголовку сполуку (68мг, 79%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення флеш РХ (Lichroprep RPC18, градієнт ACN/H₂O/TFA від 70:30:0,5 до 90:10:0,5). $R_f=0,49$ (ACN/H₂O/TFA 90:10:1).

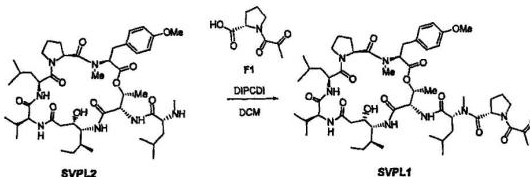
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,80-1,10 (м, 24H), 1,12-1,50 (м, 18H), 1,50-2,30 (м, 6H), 2,42 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,96-3,40 (м, 3H), 3,05 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,63 (м, 5H), 3,78 (с, 3H), 3,90 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,63 (м, 1H), 4,69 (м, 1H), 4,86 (м, 1H), 5,02 (д, $J=4,8$, 1H), 5,09 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 6,83 (д, $J=8,3$, 2H), 6,89 (д, $J=6,3$, 1H), 7,07 (д, $J=8,3$, 2H), 7,29 (д, $J=9,7$, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,43 (д, $J=5,3$, 1H), 7,74 (д, $J=9,7$, 1H), 7,80 (д, $J=10,2$, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 12,06, 14,22, 14,30, 16,49, 16,76, 17,84, 19,17, 21,08, 21,41, 21,54, 22,54, 23,79, 23,94, 24,05, 24,16, 24,82, 24,96, 25,05, 25,98, 26,45, 27,37, 27,57, 28,21, 28,59, 30,31, 30,83, 31,56, 31,62, 33,74, 34,24, 36,02, 36,25, 38,91, 38,96, 39,46, 39,86, 46,92, 48,44, 48,71, 49,06, 54,95, 55,49, 57,16, 57,68, 58,23, 59,13, 66,16, 66,28, 69,10, 70,83, 71,14, 79,12, 114,31, 129,96, 130,12, 130,59, 158,86, 168,69, 168,81, 169,75, 169,82, 170,18, 170,45, 170,52, 170,69, 170,84, 171,21, 171,28, 172,47, 173,17, 174,66, 174,82, 197,63, 201,38.

ESI-МС Розрах. для C₅₄H₈₃N₇O₁₄. 1053,60. Знайдено (m/z): 1054,9 (M+H)⁺.

Приклад 63

Синтез $[Val]^3$ -аплідину (SVPL1)



Слідують методиці, розроблені для синтезу SAPL1, виходячи з SVPL2 (10мг, 11мкмоль) і F1 (10,5мг, 57мкмоль). Вказану в заголовку сполуку (8мг, 69%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP

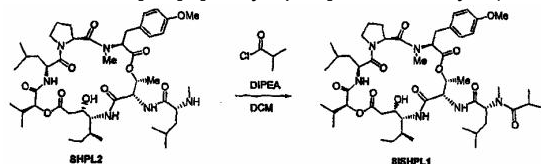
100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=10,9 і 12,3хв.).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,02 (м, 24Н), 1,13-1,38 (м, 9Н), 1,55 (м, 2Н), 1,67-1,81 (м, 4Н), 1,95-2,02 (м, 3Н), 2,10-2,17 (м, 2Н), 2,26-2,39 (м, 2Н), 2,56 (с, 3Н), 2,57 (с, 3Н), 2,58 (с, 3Н), 2,74-2,92 (м, 1Н), 3,10 (с, 3Н), 3,15 (с, 3Н), 3,20 (м, 1Н), 3,36 (дд, J₁=4,4, J₂=14,2, 1Н), 3,49-3,72 (м, 5Н), 3,79 (с, 3Н), 3,97-4,13 (м, 2Н), 4,38 (дд, J₁=4,6, J₂=14,2, 1Н), 4,49 (м, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 4,68-4,81 (м, 2Н), 5,11 (м, 1Н), 5,26-5,30 (м, 1Н), 5,33-5,40 (м, 1Н), 6,84 (д, J=7,8, 2Н), 7,08 (д, J=8,3, 2Н), 7,36-7,52 (м, 2Н), 7,48 (д, J=9,6, 1Н), 7,61 (д, J=6,8, 1Н).

ESI-МС Розрах. для C₅₄H₈₄N₈O₁₃ 1052,62. Знайдено (m/z): 1053,6 (M+H)⁺.

Приклад 64

Синтез [Hiv]³-[ізобутирил]⁸-дидемніну А (8ISHPL1)



До розчину SHPL2 (10мг, 11,2мкмоль) в DCM (200мкл) при 0°C в атмосфері Ar додають DIPEA (3мкл, 16,8мкмоль) і ізобутирилхлорид (1,4мкл, 13,4мкмоль). Після 3 год. при 22°C додають DCM (3мл) і суміш промивають послідовно водн. HCl (2мл, 0,1н), водн. NaHCO₃ (2мл, нас.) і насиченим розчином солі (2мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Очищення залишку шляхом ВЕРХ (HyperPrep PER 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=19хв.) дає вказану в заголовку сполуку (10мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

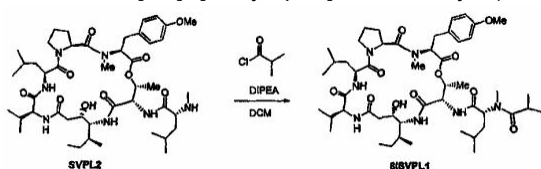
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,10 (24Н, м), 1,13-1,65 (18Н, м), 1,72-2,58 (6Н, м), 2,56 (с, 3Н), 2,89 (с, 3Н), 2,92 (м, 2Н), 3,13 (м, 2Н), 3,36 (дд, J₁=4,6, J₂=15,6, 1Н), 3,54-3,73 (м, 3Н), 3,78 (с, 3Н), 3,91 (м, 2Н), 4,40 (м, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 4,89 (м, 1Н), 4,99 (д, J=5,3, 1Н), 5,03 (м, 1Н), 5,20 (м, 1Н), 6,73 (д, J=9,3, 1Н), 6,84 (д, J=9,6, 2Н), 7,08 (д, J=9,6, 2Н), 7,55 (д, J=8,6, 1Н), 7,82 (д, J=11, 1Н).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,78, 14,63, 15,69, 17,92, 19,03, 19,31, 19,66, 21,03, 22,29, 23,19, 23,85, 24,71, 25,14, 27,27, 28,22, 30,39, 30,51, 31,15, 33,80, 34,25, 35,61, 38,85, 39,63, 46,98, 48,51, 53,29, 53,65, 55,49, 56,01, 56,35, 57,26, 66,07, 69,07, 70,94, 79,33, 114,31, 130,08, 130,60, 158,84, 168,79, 169,75, 170,34, 170,68, 171,36, 171,73, 174,02, 179,84.

ESI-МС Розрах. для C₅₀H₈₀N₈O₁₂: 956,58. Знайдено (m/z): 957,5 (M+H)⁺.

Приклад 65

Синтез [Val]³-[ізобутирил]⁸-дидемніну А (8ISVPL1)



Слідують методиці, розробленій для синтезу 8ISHPL1, виходячи з SVPL2 (20мг, 22,6мкмоль). Вказану в заголовку сполуку (19мг, 88%) одержують після очищення ВЕРХ (HyperPrep PER 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=19хв.).

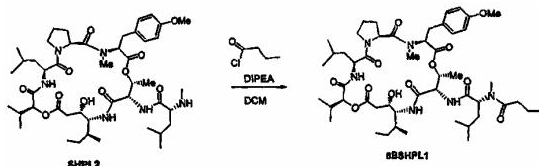
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,81-1,02 (м, 24Н), 1,14-1,38 (м, 5Н), 1,15 (д, J=6,6, 3Н), 1,19 (д, J=6,6, 3Н), 1,38-1,80 (м, 7Н), 1,80-2,40 (м, 6Н), 2,57 (с, 3Н), 2,58-2,64 (м, 1Н), 2,85-2,92 (м, 1Н), 2,93 (с, 3Н), 3,16 (дд, J₁=10,5, J₂=14,4, 1Н), 3,36 (дд, J₁=4,5, J₂=14,4, 1Н), 3,39 (уш.с, 1Н), 3,56 (дд, 1Н, J=4,5, 10,8), 3,59-3,72 (м, 3Н), 3,78 (с, 3Н), 4,01 (тд, J₁=3,3, J₂=10,2, 1Н), 4,39-4,47 (м, 2Н), 4,58 (дд, J₁=5,7, J₂=7,5, 1Н), 4,79 (т, J=9,9, 1Н), 5,03-5,14 (м, 2Н), 6,84 (д, J=8,4, 2Н), 7,04 (д, J=7,8, 1Н), 7,08 (д, J=8,4, 1Н), 7,36 (д, J=9,0, 1Н), 7,45 (д, J=10,2, 1Н), 7,51 (д, J=10,2, 1Н).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 180,24, 175,10, 173,18, 171,14, 170,72, 170,42, 169,38, 168,73, 158,87, 130,60, 130,02, 114,33, 71,31, 70,50, 66,11, 59,47, 57,42, 56,56, 55,51, 54,93, 53,84, 48,83, 47,13, 41,94, 38,94, 35,67, 34,17, 33,63, 31,32, 31,10, 29,96, 28,32, 27,25, 25,30, 25,05, 24,82, 24,01, 23,22, 21,42, 19,88, 19,72, 11,25, 18,51, 15,60, 14,32, 11,96.

ESI-МС Розрах. для C₅₀H₈₁N₇O₁₁: 955,60. Знайдено 956,8 (M+H)⁺.

Приклад 66

Синтез [Hiv]³-[бутирил]⁸-дидемніну А (8BSHPL1)



Слідують методиці, розробленій для синтезу 8ISHPL1, виходячи з SHPL2 (10мг, 11,2мкмоль). Вказану в заголовку сполуку (9мг, 84%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=18,6хв.).

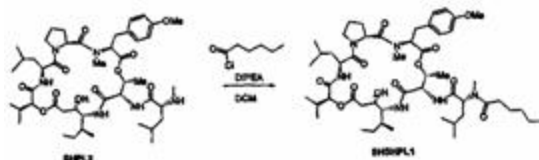
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,10 (м, 24Н), 1,11-1,72 (м, 18Н), 1,75-2,51 (м, 6Н), 2,56 (с, 3Н), 2,84 (с, 3Н), 2,92 (м, 2Н), 3,15 (м, 2Н), 3,35 [дд, J₁=5,0, J₂=15,6, 1Н), 3,54-3,77 (м, 3Н), 3,79 (с, 3Н), 3,91 (м, 2Н), 4,40 (м, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 4,89 (м, 1Н), 4,98 (д, J=6,0, 1Н), 5,04 (м, 1Н), 5,20 (м, 1Н), 6,78 (д, J₁=9,6, 1Н), 6,84 (д, J₁=9,6, 2Н), 7,08 (д, J₁=9,6, 2Н), 7,54 (д, J₁=9,6, 1Н), 7,82 (д, J₁=10,6, 1Н).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,82, 14,15, 14,55, 15,72, 17,96, 18,67, 19,01, 21,05, 22,37, 23,13, 23,84, 24,71, 25,14, 27,30, 28,21, 29,92, 30,38, 30,63, 33,78, 34,25, 35,69, 35,97, 38,85, 39,61, 46,98, 48,52, 53,27, 55,49, 55,99, 56,25, 57,27, 66,07, 69,07, 70,96, 79,40, 114,31, 130,08, 130,59, 158,85, 168,78, 169,73, 170,42, 170,64, 171,36, 171,65, 174,07, 175,79.

ESI-МС Розрах. для C₅₀H₈₀N₅O₁₂: 956,60. Знайдено (m/z): 957,8 (M+H)⁺.

Приклад 67

Синтез [NiV]³-[гексаноїл]⁸-дидемніну А (8BSHPL1)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 8ISHPL1, виходячи з SHPL2 (10мг, 11,2мкмоль), вказану в заголовку сполуку (9мг, 82%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=27,8хв.).

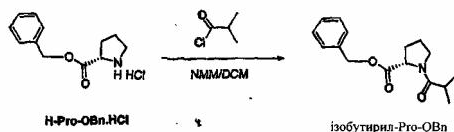
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,10 (м, 24Н), 1,11-1,72 (м, 22Н), 1,80-2,51 (м, 6Н), 2,56 (с, 3Н), 2,84 (с, 3Н), 2,93 (м, 2Н), 3,14 (м, 2Н), 3,35 [дд, J₁=4,4, J₂=14,1, 1Н), 3,54-3,76 (м, 3Н), 3,79 (с, 3Н), 3,91 (м, 2Н), 4,41 (м, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 4,88 (м, 1Н), 4,98 (д, J₁=5,3, 1Н), 5,03 (м, 1Н), 5,19 (м, 1Н), 6,76 (д, J₁=8,7, 1Н), 6,84 (д, J₁=8,7, 2Н), 7,08 (д, J₁=8,7, 2Н), 7,51 (д, J₁=8,8, 1Н), 7,81 (д, J₁=9,7, 1Н).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,59, 13,94, 14,34, 15,49, 17,73, 18,77, 20,81, 22,14, 22,46, 22,90, 23,60, 24,47, 24,69, 24,90, 27,08, 27,97, 30,14, 30,40, 31,54, 33,53, 33,76, 34,02, 35,47, 38,62, 39,40, 46,76, 48,28, 53,04, 55,26, 55,78, 55,90, 57,04, 65,84, 68,82, 70,72, 79,17, 114,07, 129,84, 130,36, 158,61, 168,54, 169,51, 170,15, 170,41, 171,12, 171,42, 173,86, 175,75.

ESI-МС Розрах. для C₅₂H₈₄N₆O₁₂: 984,61. Знайдено (m/z): 985,8 (M+H)⁺.

Приклад 68

Синтез ізобутирил-Pro-OBn

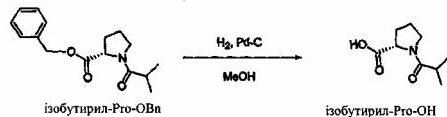


До розчину H-Pro-OBn.HCl (500мг, 2,07ммоль) в DCM (10мл) при 0°C додають в атмосфері аргону NMM (680мкл, 6,21ммоль). Через 10хв. додають ізобутирилхлорид (240мкл, 2,27ммоль), реакційній суміші дають нагрітися до 20°C і перемішують 5год. Суміш фільтрують і фільтрат промивають послідовно водн. HCl (15мл, 1н) г водн. NaHCO₃ (10мл, нас.) і насиченим розчином солі (10мл), потім сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи 560мг (98%) вказаної в заголовку сполуки. R_f=0,42 (гекс: EtOAc 1:1).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,20-1,40 (2д, 6Н), 1,90-2,35 (м, 4Н), 2,35 (кв, 1Н), 3,40-3,80 (м, 2Н), 4,30 (м, 1Н), 5,20 (м, 2Н), 7,40 (м, 5Н).

Приклад 69

Синтез ізобутирил-Pro-OH



До розчину ізобутирил-Pro-OBn (430мг, 1,56ммоль) в дегазованому MeOH додають Pd/C (10%) (43мг, 10% м/м) і потім послідовно продувають сильним струменем Ar і пробують водень. Суміш перемішують в атмосфері H₂ 14год. і

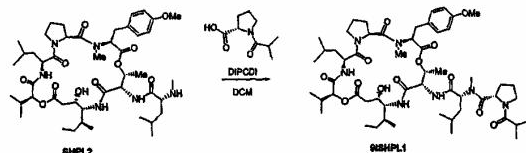
потім дегазують і фільтрують. Розчин концентрують і залишок кристалізують МТВЕ/гекс, одержуючи 140мг (48%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 1,20 (м, 6H), 1,90-2,10 (м, 3H), 2,50 (м, 1H), 2,70 (кв, 1H), 3,40-3,70 (м, 2H), 4,60 (дд, 1H).

ESI-МС Розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 185,11. Знайдено (m/z): 186,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 70

Синтез $[\text{Hsv}]^3$ -[ізобутирил] 9 -аплідину (9ISHPL1)



До розчину ізобутирил-Pro-OH (10мг, 54мкмоль) в DCM (150мкл) при 0°C додають DIPCdI, (5мкл, 32мкмоль). Перемішування продовжують 60хв. і потім суміш переносять в колбу, що містить SHPL2 (10мг, 11,2 моль) в DCM (150л). Після 4год. при 2-4°C суміш розбавляють DCM (2мл) і промивають послідовно водн. HCl (1мл, 0,1н), водн. NaHCO_3 (1мл, нас.) і насиченим розчином солі (1мл), органічну фазу сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують. Залишок очищують ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/ H_2O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250x21мм, при 270нм, t_R =13 і 14хв.), що дає 9ISHPL1 (9мг, 72%) у вигляді білої твердої речовини.

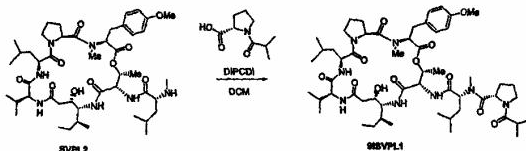
^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,82-1,10 (м, 24H), 1,12-1,50 (м, 18H), 1,52-2,70 (м, 10H), 2,56 (с, 3H), 3,00-3,44 (м, 4H), 3,08 (с, 3H), 3,55-3,72 (м, 5H) 3,78 (с, 3H), 4,00 (м, 3H), 4,26 (м, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,86 (м, 1H), 5,02 (д, J=5,3, 1H), 5,30 (м, 2H), 6,84 (д, J=9,0, 2H), 7,07 (д, J=9,0, 2H), 7,29 (д, J=11,0, 1H), 7,80 (д, J=9,0, 1H); 7,88 (д, J=11, 1H).

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 12,04, 14,44, 16,91, 17,94, 18,96, 19,03, 19,15, 21,07, 21,59, 23,87, 24,10, 24,89, 25,08, 26,04, 27,54, 28,21, 28,87, 30,33, 31,61, 32,64, 33,77, 34,24, 36,19, 39,07, 39,33, 39,81, 46,87, 47,52, 48,45, 54,74, 55,49, 56,20, 57,08, 58,50, 66,41, 69,13, 71,48, 79,16, 114,27, 130,30, 130,59, 158,80, 168,55, 169,88, 170,86, 171,06, 171,22, 173,63, 174,92, 176,19.

ESI-МС Розрах. для $\text{C}_{55}\text{H}_{87}\text{N}_7\text{O}_{13}$: 1053,64. Знайдено (m/z): 1054,6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 71

Синтез $[\text{Val}]^3$ -[ізобутирил] 9 -аплідину (9ISVPL1)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9ISHPL1, виходячи з SVPL2 (10мг, 11,2мкмоль), вказану в заголовку сполуку (9мг, 77%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/ H_2O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250x21мм, при 270нм, t_R =15,3хв.).

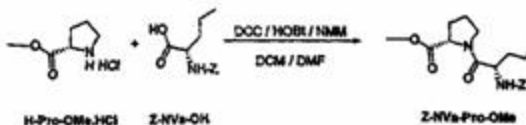
^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,82-1,01 (м, 24H), 1,14-1,37 (м, 12H), 1,148-2,35 (м, 8H), 2,55 (с, 3H), 2,57-2,68 (м, 1H), 2,77-2,83 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 3,19-3,23 (м, 1H), 3,35-3,41 (м, 2H), 3,52-3,56 (м, 1H), 3,58-3,70 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,03-4,13 (м, 1H), 4,33-4,35 (м, 1H), 4,44-4,48 (м, 1H), 4,55-4,66 (м, 2H), 4,70-4,83 (м, 1H), 5,35-5,39 (м, 2H), 6,82 (д, J=8,4, 2H), 7,06 (д, J=8,4, 2H), 7,25 (уш.с, 2H), 7,37 (д, 10,5, 1H), 7,46 (д, J=8,7, 1H), 7,60 (д, J=9,3, 1H), 8,07 (уш.с, 1H).

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 12,10, 14,44, 16,84, 18,63, 18,95, 19,92, 21,31, 21,61, 23,91, 24,05, 24,86, 25,00, 25,30, 26,06, 27,41, 28,33, 28,93, 30,00, 31,76, 32,65, 33,59, 31,16, 36,21, 39,17, 41,71, 42,19, 47,08, 47,57, 48,88, 54,37, 54,65, 55,50, 56,15, 57,33, 58,70, 59,33, 66,45, 70,92, 71,54, 114,29, 130,28, 130,59, 158,82, 168,41, 170,08, 170,52, 170,69, 171,03, 172,65, 173,80, 175,68, 176,42.

ESI-МС Розрах. для $\text{C}_{55}\text{H}_{88}\text{N}_8\text{O}_{13}$: 1052, 65. Знайдено (m/z): 1053,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 72

Синтез Z-NVa-Pro-OMe



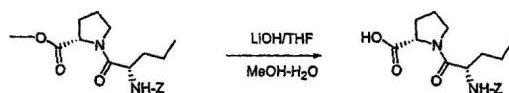
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу F2, з Z-NVa-OH (261мг, 1,04ммоль), H-Pro-OMe.HCl (156,6мг, 0,94ммоль), вказану в заголовку сполуку (315мг, 87%) одержують у вигляді безбарвного масла після очищення РХ-діоксид кремнію (гекс.-EtOAc, градієнт 3:1-1:1). R_f =0,42 (гекс.-EtOAc 1:1).

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 0,97 (т, J=6,9, 2H), 1,44 (секст., J=7,5, 2H), 1,53-1,65

(м, 1H), 1,68-1,77 (м, 1H), 1,82-2,09 (м, 3H), 2,17-2,24 (м, 1H), 3,43-3,80 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 4,45-4,55 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 5,51 (д, J=8,4, 1H), 7,32-7,35 (м, 5H).

Приклад 73

Синтез NVa-Pro-OH



Z-NVa-Pro-OMe

Z-NVa-Pro-OH

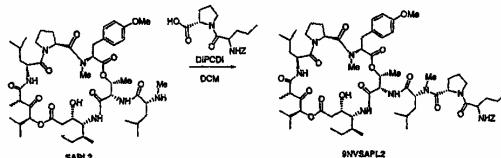
До розчину 2-NVa-Pro-OMe (36мг, 99мкмоль) в суміші ТГФ і MeOH (130мл:130мл) при 0°C додають води. LiOH (130мл, 15% м/м). Після 6 год. перемішування реакційну суміш розподіляють між H₂O (3мл) і діетиловим ефіром (3×2мл). Органічну фазу екстрагують потім NaHCO₃ (3×2мл). Об'єднані водні фази нейтралізують (pH=5) водн. HCl (0,1н) і екстрагують Et₂O (3×3мл). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (36мг, кільк.) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,96 (т, J=6,9, 2H), 1,41 (секст., J=7,4, 2H), 1,53-1,65-1,77 (м, 2H), 1,82-2,10 (м, 3H), 2,17-2,24 (м, 1H), 3,52-3,81 (м, 2H), 4,45-4,58 (м, 2H), 5,07 (уш.с, 2H), 5,81 (д, J=8,4, 1H), 7,30-7,35 (м, 5H), 7,41 (уш.с, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₁₈H₂₄N₂O₅: 348,17. Знайдено (m/z): 349,2 (M+H)⁺.

Приклад 74

Синтез [ZNVa-Pro]⁹-аплідину (9NVSAPL2)



SAPL2

9NVSAPL2

Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL1, виходячи з SAPL2 (18мг, 19мкмоль) і Z-NVa-Pro-OH (34мг, 97мкмоль), вказану в заголовку сполуку (16мг, 66%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PER 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=29хв.).

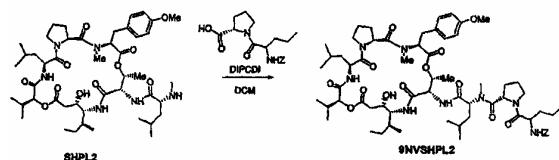
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,84-0,96 (м, 27H), 1,12-1,85 (м, 19H), 2,00-2,25 (м, 7H), 2,30-2,40 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,62 (дд, J₁=10,5, J₂=17,7, 1H), 2,93 (д, 4,2, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,14-3,20 (м, 1H), 3,28-3,34 (м, 2H), 3,50-3,67 (м, 4H), 3,77-3,80 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,82-3,91 (м, 1H), 4,00-4,17 (м, 2H), 4,27 (дд, J₁=6,3, J₂=13,2, 1H), 4,43-4,51 (м, 2H), 4,58-4,63 (м, 1H), 4,69-4,75 (м, 1H), 4,77-4,82 (м, 1H), 5,07 (д, 1H, J=12,9, 2H), 5,13 (д, J=12,9, 1H), 5,32-5,41 (м, 2H), 6,07 (д, J=8,7, 1H), 6,83 (д, J=8,4, 2H), 7,06 (д, J=8,4, 2H), 7,17 (д, J=9,9, 1H), 7,32 (м, 5H), 7,83 (д, J=9,0, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,68, 13,74, 14,56, 15,24, 16,39, 16,85, 18,61, 20,94, 21,26, 23,34, 23,70, 24,76, 24,90, 25,02, 26,00, 27,17, 27,81, 28,54, 31,29, 31,40, 33,30, 33,85, 33,86, 36,19, 38,62, 38,84, 41,31, 46,91, 47,21, 49,38, 49,49, 52,50, 54,96, 55,24, 55,25, 56,50, 57,17, 57,96, 62,53, 66,40, 67,93, 70,64, 81,37, 114,04, 127,89, 127,77, 128,32, 129,97, 130,29, 136,84, 156,72, 158,55, 168,48, 169,36, 169,58, 170,52, 171,27, 171,71, 172,54, 173,22, 205,08.

ESI-МС Розрах. для C₆₇H₁₀₀N₈O₁₆: 1277,3. Знайдено (m/z): 1273,7 (M+H)⁺.

Приклад 75

Синтез [Hiv]³-[Z-NVa-Pro]⁹-аплідину (9NVSHPL2)



SHPL2

9NVSHPL2

Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL1, виходячи з SHPL2 (10мг, 11,2ммоль) і Z-NVa-Pro-OH (20мг, 56мкмоль), вказану в заголовку сполуку (8мг, 60%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PER 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270 нм, t_R=26,7хв.).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,10 (м, 24H), 1,12-1,80 (м, 22H), 1,82-2,35 (м, 6H), 2,42 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,96-3,38 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 3,48-3,72 (м, 5H), 3,78 (с, 3H), 3,88 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,68 (м, 2H), 4,87 (м, 1H), 5,02 (д, J₁=5,3, 1H), 5,08 (м, 2H), 5,28 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 6,10 (д, J=8,3, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,31 (м, 6H), 7,72 (д, J=4,3, 1H), 7,78 (д, J=8,7, 1H).

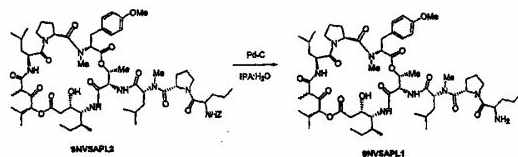
¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 12,06, 13,88, 14,22, 16,85, 17,76, 18,89, 19,18, 21,12, 21,47, 23,72, 23,98, 25,08, 26,25, 27,57, 28,15, 28,79, 30,32, 31,61, 33,45, 33,72, 34,07, 35,95, 38,92, 39,59, 39,90, 46,87, 47,44, 48,46, 52,76, 55,21, 55,49, 56,77, 57,17, 58,37, 66,41, 66,65, 69,22, 71,14, 79,07, 114,24, 127,87, 128,00, 128,56, 130,25,

130,55, 157,00, 158,79, 168,82, 169,86, 170,36, 170,58, 170,77, 171,30, 171,86, 173,28, 174,94.

ESI-МС Розрах. для $C_{64}H_{96}N_8O_{15}$: 1216,7. знайдено m/z 1217,5 ($M+H$)⁺.

Приклад 76

Синтез [Nva-Pro]⁹-аплідину (9NVSAPL1)



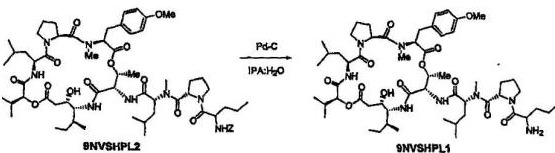
Дезаговану суміш 9NVSAPL2 (10мг, 7,8мкмоль) і Pd/C (10%, 5мг) в IPA:H₂O (0,2мл:0,1мл) насичують (і витримують при 1атм.) газоподібним воднем при перемішуванні протягом 14год. Потім суміш фільтрують (тефлон, 0,45мкм) і концентрують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,8мг, кільк.) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,85-0,95 (м, 27H), 1,18-1,51 (м, 18H), 1,50-2,45 (м, 7H), 2,59-2,83 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,57-2,80 (м, 3H), 2,81-2,95 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,15-3,40 (м, 3H), 3,52-3,79 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 4,45-4,52 (м, 1H), 4,61-4,65 (м, 1H), 4,70-4,85 (м, 2H), 5,17 (д, J=3,3, 1H), 5,36-5,39 (м, 2H), 6,84 (д, J=8,1, 2H), 7,86 (д, J=8,7, 2H), 7,19 (д, J=10,2, 1H), 7,82 (д, J=9,0, 1H), 7,80-7,85 (м, 1H).

EST-МС Розрах. для $C_{59}H_{40}N_8O_{14}$: 1138,69. Знайдено (m/z): 1193,7 ($M+H$)⁺.

Приклад 77

Синтез [Hiv]³-[Nva-Pro]⁹-аплідину (9NVSHPL1)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9NVSAPL1, виходячи з 9NVSHPL2 (10мг, 8,2мкмоль), вказану в заголовку сполуку (8мг, кільк.) одержують у вигляді білої твердої речовини.

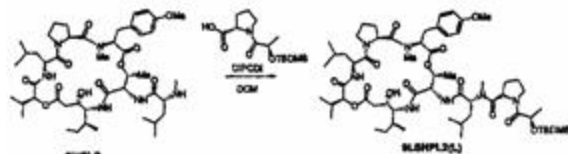
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,10 (м, 30H), 1,12-1,85 (м, 22H), 1,92-2,35 (м, 6H), 2,42 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 3,10-3,45 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 3,50-3,70 (м, 5H), 3,78 (с, 3H), 3,82 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,64 (м, 1H), 4,88 (м, 1H), 5,02 (д, J=5,3, 1H), 5,32 (м, 2H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,38 (д, J=8,7, 1H), 7,60 (д, J=4,3, 1H), 7,80 (д, J=9,3, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 12,03, 14,13, 14,30, 16,80, 17,81, 18,72, 19,15, 21,09, 21,55, 23,73, 23,96, 25,07, 26,16, 27,55, 28,17, 28,72, 29,91, 30,33, 31,52, 33,80, 34,17, 36,00, 38,94, 39,51, 39,84, 46,88, 47,51, 48,45, 55,01, 55,49, 56,91, 57,15, 58,10, 66,37, 69,17, 71,10, 79,12, 114,29, 130,21, 130,57, 158,82, 163,66, 168,91, 169,86, 170,38, 170,75, 170,82, 171,30, 173,22, 174,79.

ESI-МС Розрах. для $C_{56}H_{90}N_8O_{13}$: 1082,66. Знайдено m/z 1083,7 ($M+H$)⁺.

Приклад 78

Синтез [Hiv]³-[L-Lac(OTBDMS)]⁹-аплідину [9LSHPL2(L)]



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL1, виходячи з SHPL2 (10мг, 11,2мкмоль) і (L)-Lac(OTBDMS)-Pro-OH (17мг, 56мкмоль), вказану в заголовку сполуку (9мг, 68%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PER 100 C18, градієнт ACN/H₂O 85:15 - 100:0 в 10хв. (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=30,1хв.).

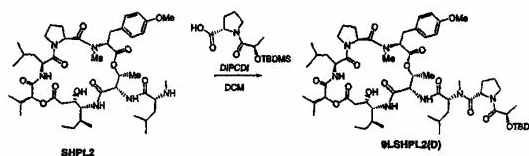
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,08 (с, 3H), 0,10 (с, 3H), 0,82-1,10 (м, 24H), 1,11-1,72 (м, 18H), 1,75-2,51 (м, 6H), 2,41 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 3,00-3,40 (м, 5H), 3,11 (с, 3H), 3,53-3,82 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,91 (м, 2H), 4,02 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,63 (м, 2H), 4,87 (м, 1H), 5,01 (д, J=4,8, 1H), 5,27 (м, 2H), 6,84 (д, J=8,7, 2H), 7,07 (д, J=8,7, 2H), 7,29 (д, J=9,7, 1H), 7,63 (д, J=5,8, 1H), 7,88 (д, J=9,7, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ -4,26, -4,12, 12,04, 14,40, 16,91, 17,97, 19,14, 20,60, 21,11, 21,66, 23,82, 24,11, 24,96, 25,08, 26,11, 26,37, 27,53, 28,18, 28,37, 30,33, 31,69, 33,75, 34,19, 36,23, 39,00, 39,36, 39,81, 46,87, 47,64, 48,45, 54,91, 55,37, 55,48, 56,81, 57,08, 58,37, 66,38, 69,14, 69,89, 71,42, 79,19, 82,66, 114,23, 130,36, 130,59, 158,77, 168,43, 169,86, 170,72, 171,01, 171,21, 172,03, 173,62, 174,91.

ESI-МС Розрах. для $C_{60}H_{99}N_7O_{14}Si$: 1169,7. Знайдено m/z 1170,9 ($M+H$)⁺.

Приклад 79

Синтез [Hiv]³-[D-Lac(OTBDMS)]⁹-аплідину [9LSHPL2(D)]



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL1, виходячи з SHPL2 (10мг, 11,2мкмоль) і (D)-Lac (OTBDMS)-Pro-OH (17мг, 56мкмоль), вказану в заголовку сполуку (9мг, 68%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (Hyper Prep PEP 100 C18, градієнт ACN/H₂O 85:15-100:0 в 10хв. (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=30,4хв.),

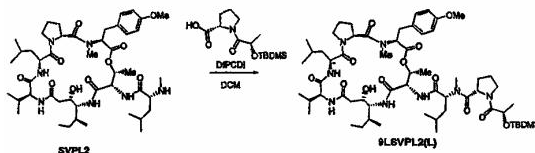
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,03 (м, 3H), 0,06 (м, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,82-1,10 (м, 24H), 1,11-1,72 (м, 18H), 1,75-2,30 (м, 6H), 2,41 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 3,00-3,40 (м, 5H), 3,06 (с, 3H), 3,56 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,90 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 4,17 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,61 (м, 2H), 4,86 (м, 1H), 5,00 (д, J=4,8, 1H), 5,25 (м, 2H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,29 (д, J=9,7, 1H), 7,74 (д, J=5,3, 1H), 7,87(д, J=9,7, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ -4,87, -4,84, 12,04, 14,38, 16,89, 17,94, 19,14, 20,24, 21,08, 21,60, 23,85, 24,12, 24,90, 25,06, 25,13, 26,01, 26,53, 27,53, 27,83, 28,20, 30,33, 31,51, 33,76, 34,20, 36,16, 38,99, 39,35, 39,82, 46,87, 47,02, 48,46, 54,79, 55,42, 55,48, 57,08, 57,18, 58,28, 66,39, 69,11, 71,43, 72,61, 79,18, 114,25, 130,29, 130,59, 158,79, 168,45, 169,86, 170,77, 170,81, 170,97, 171,20, 172,53, 173,67, 174,84.

ESI-МС Розрах. для C₆₀H₉₉N₇O₁₄Si: 1169,7. Знайдено m/z: 1170,8 (M+H)⁺.

Приклад 80

Синтез [Val]³-[L-Lac(OTBDMS)]⁹-аплідину [9LSVPL2(L)]



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL1, виходячи з SVPL2 (10мг, 11,2мкмоль) і (L)-Lac(OTBDMS)-Pro-OH (17мг, 56мкмоль), вказану в заголовку сполуку (9мг, 68%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=17,8хв.).

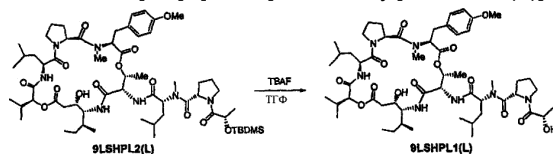
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,14 (с, 6H), 0,71-1,06 (м, 27H), 1,10-1,42 (м, 10H), 1,43-1,84 (м, 8H), 1,85-2,40 (м, 11H), 2,57 (с, 3H), 2,80 (д, J=14,7, 1H), 3,15 (с, 3H), 3,15-3,23 (м, 1H), 3,33-3,42 (м, 2H), 3,54 (дд, J₁=4,2, J₂=10,8, 1H), 3,58-3,69 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,88-3,90 (м, 1H), 4,05-4,12 (уш.т, 1H), 4,32 (уш.с, 1H), 4,43-4,68 (м, 4H), 4,77 (т, J=10,5, 1H), 5,31-5,35 (м, 2H), 6,83 (д, J=8,4, 2H), 7,08 (д, J=8,7, 2H), 7,39 (д, J=9,9, 1H), 7,45 (д, J=9,0, 1H), 7,60 (д, J=10,5, 1H), 7,83 (д, J=4,5, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ -4,67, -4,49, 11,84, 14,13, 16,67, 18,19, 19,68, 20,48, 21,15, 21,40, 23,61, 23,92, 24,72, 24,80, 25,06, 25,88, 26,24, 27,17, 28,04, 28,13, 29,78, 31,57, 33,33, 33,81, 35,99, 38,84, 41,56, 41,95, 46,83, 47,52, 48,68, 54,09, 54,64, 55,26, 56,63, 57,13, 58,36, 59,12, 66,20, 70,10, 70,57, 71,27, 77,20, 114,01, 130,13, 130,36, 158,55, 168,09, 169,76, 170,07, 170,48, 170,77, 172,21, 172,33, 173,58, 175,45.

ESI-МС Розрах. для C₅₉H₄₀N₈O₁₄: 1168,72. Знайдено (m/z): 1169,8 (M+H)⁺.

Приклад 81

Синтез [Hiv]³-[L-Lac]⁹-аплідину [9LSHPL1(L)]: тамандарину А



До розчину 9LSHPL2(L) (16мг, 14мкмоль) в ТГФ (500мкл. безв.) при 0°C в атмосфері Ar додають TBAF (50мкл, 1М в ТГФ). Після 1год. при 22°C суміш концентрують у вакуумі і сирий продукт очищають флеш РХ (силікагель, град. DCM: MeOH 1%-5%), одержуючи вказану в заголовку сполуку (813мг, 88%) у вигляді білої твердої речовини.

Експериментальні дані опубліковані: Fenical, W. et al.f J. Org. Chem. 2000, 65, 782-792.

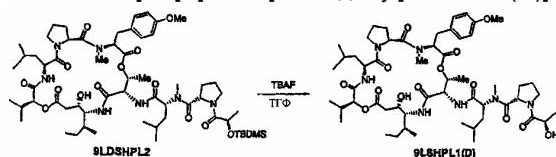
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-0,96 (м, 18H), 1,02 (д, J=3,4, 3H), 1,04 (д, J=3,4, 3H), 1,14-2,28 (м, 14H), 1,24 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,8, 3H), 1,43 (д, J=6,8, 3H), 2,44 (дд, J₁=7,8, J₂=17,1, 1H), 2,58 (с, 3H), 3,00 (уш.с, 1H), 3,10 (с, 3H), 3,14-3,31 (м, 2H), 3,37-3,43 (м, 2H), 3,56-3,72 (м, 5H), 3,79 (с, 3H), 3,90 (т, J=7,8, 1H), 4,02 (дт, J₁=3,4, J₂=9,8, 1H), 4,25 (д, J=3,9, 1H), 4,30 (т, J=6,8, 1H), 4,37 (дд, J₁=7,3, J₂=8,3, 1H), 4,65

(м, 1H), 4,71 (т, J=7,4, 1H), 4,87 (т, J=11,2, 1H), 5,03 (д, J=4, 9, 1H), 5,29 (дд, J₁=3,4, J₂=11,7, 1H), 5,42 (м, 1H), 6,83 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,34 (д, J=9,8, 1H), 7,48 (д, J=5,4, 1H), 7,76 (д, J=9,8, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₄H₈₅N₇O₁₁: 1055,6. Знайдено: 1056,7 (M+H)⁺.

Приклад 82

Синтез [Hiv]³-[D-Lac]⁹-аплідину [9LSHPL1(D)]



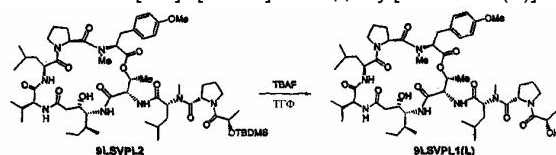
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9LSHPL1(L), виходячи з 9LSHPL2(D) (20мг, 17мкмоль) і TBAF (50мкл, 1М в ТГФ), одержують вказану в заголовку сполуку (14мг, 78%) у вигляді білої твердої речовини, після очищення флеш РХ (силікагель, град. DCM:MeOH 1%-5%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,78-1,08 (м, 18H), 1,02 (д, J=3,9, 3H), 1,04 (д, J=3,4, 3H), 1,10-2,36 (м, 14H), 1,20 (д, J=6,3, 3H), 1,34 (д, J=6,3, 3H), 1,37 (д, J=6,3, 3H), 2,38-2,50 (дд, J₁=7,8, J₂=17,5, 1H), 2,56 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,13-3,20 (м, 1H), 3,22-3,28 (м, 1H), 3,37-3,42 (дд, J₁=3,9, J₂=4,3, 1H), 4,61-4,68 (м, 3H), 3,69-3,76 (м, 3H), 3,77 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,90 (т, J=7,8, 1H), 3,97-4,07 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,41 (кв, J=6,3, 1H), 4,63 (м, 1H), 4,71 (м, 1H), 4,86 (т, J=10,7, 1H), 5,01 (д, J=4,8, 1H), 5,21-5,37 (м, 2H), 6,83 (д, J=8,3, 2H), 7,06 (д, J=8,3, 2H), 7,41 (м, 2H), 7,77 (д, J=9,2, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₄H₈₅N₇O₁₄: 1055,62. Знайдено: 1056,6 (M+H)⁺.

Приклад 83

Синтез [Val]³-[L-Lac]⁹-аплідину [9LSVPL1(L)]



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9LSHPL1, виходячи з 9LSHPL2(D) (5мг, 4,3мкмоль), одержують вказану в заголовку сполуку (4мг, 88%) у вигляді білої твердої речовини, після очищення флеш РХ (силікагель, град. DCM:MeOH 1%-5%).

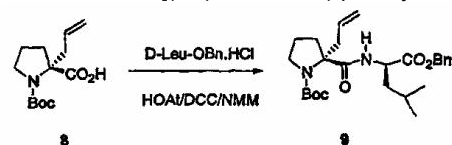
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,02 (м, 18H), 1,16-1,42 (м, 4H), 1,32 (д, J=3,0, 3H), 1,40 (д, J=6,6, 3H), 1,56-1,83 (м, 8H), 1,95-2,34 (м, 11H), 2,58 (с, 3H), 2,84 (д, J=14,7, 1H), 3,15 (с, 3H), 3,15-3,23 (м, 1H), 3,36-3,42 (м, 1H), 3,55 (дд, J₁=9,0, J₂=10,5, 2H), 3,64-3,66 (м, 3H), 3,95 (дд, J₁=3,3, J₂=9,9, 1H), 4,08 (тд, J₁=7,5, J₂=17,1, 1H), 4,32 (уш.с, 1H), 4,41 (дд, J₁=6,6, J₂=9,9, 1H), 4,48 (дд, J₁=5,1, J₂=10,5, 1H), 4,61 (дд, J₁=6,0, J₂=6,6, 1H), 4,69-4,80 (м, 2H), 5,29-5,35 (м, 1H), 5,57 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,1, 2H), 7,08 (д, J=8,7, 2H), 7,37 (д, J=3,9, 1H), 7,40 (д, J=5,4, 1H), 7,60 (д, J=10,8, 1H), 7,72 (д, J=3,9, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₄H₈₆N₈O₁₃: 1054,63. Знайдено: 1055,8 (M+H)⁺.

Синтез спіро[4,4]нонанового фрагмента:

Приклад 84

Синтез N-[(2R)-2-аліл-N-(трет-бутоксикарбоніл)пропіл]D-лейцину (9)



До охолодженого (0°C) розчину 8 (1,53г, 6ммоль) в безв. DCM (33мл) в атмосфері аргону додають: HOAt (980мг, 1,2ммоль), D-Leu-OBn.pTsOH (2,65г, 12ммоль), NMM (1,21г, 12ммоль) і DCC (1,48г, 7,2ммоль). Суміш перемішують 2год. при 0°C і потім 12год. при к.т.; додають додаткову кількість D-Leu-OBn.pTsOH (0,66г, 3ммоль) і NMM (0,30г, 3ммоль) і суміш перемішують ще 3год. Суміш фільтрують і розчинник концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в EtOAc (30мл) і промивають послідовно NaHCO₃ (2×25мл, нас), лимонною кислотою (2×25мл, 10%) і насиченим розчином солі (25мл). Органічний розчин сушать (Na₂SO₄) і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують РХ-діоксид кремнію (гекс.-EtOAc, 6:1), одержуючи 9 (2,63г, 96%) у вигляді безбарвного масла. [α]_D²⁰ 12,4° (с 1, MeOH). ВЕРХ [колонка Bondapack C₁₈ (Waters), 10м, 3,9×300мм, витрата: 1мл/хв., при 214нм, елюент CAN/0,05% TFA (40:60)] t_R=9,08хв.].

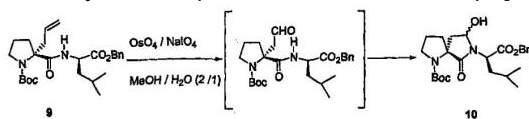
¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,86 (м, 6H), 1,37 (с, 9H), 1,55-1,72 (м, 5H), 2,00 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 5,05-5,11 (м, 4H), 5,63-5,72 (м, 1H), 7,28-7,35 (м, 5H).

¹³C-ЯМР (75МГц, ацетон-d₆) δ 21,6, 22,8, 24,6, 28,3, 34,7, 38,2, 41,3, 49,38, 51,0, 66,9, 69,7, 80,1, 119,1, 128,3, 132,7, 153,9, 172,8.

Посилання, синтез 8: a) Seebach, D. et al. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 5390-5398. b) Genin, M. J. et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2334-2337.

Приклад 85

Синтез (5R,8RS)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-7-[(1R)-1-бензилоксикарбоніл-3-метилбутил]-8-гідрокси-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонону (10)



До розчину 9 (1,56г, 3,42ммоль) в MeOH/H₂O (2:1, 108мл) в атмосфері аргону додають розчин OsO₄ (2,5% м/м, 2,9мл) в трет-бутанолі. Перемішування продовжують ще 10хв. і додають NaIO₄ (2,195г, 10,3ммоль). Після 24год. перемішування реакційну суміш розбавляють H₂O (100мл) і екстрагують BtOAc (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі (50мл), сушать (Na₂SO₄) і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають РХ-діоксид кремнію (гекс. - EtOAc, градієнт 80:20:0:100%), одержуючи діастереомери 10a і 10b (разом: 1,17г, 76%) у вигляді білої твердої речовини.

10a: ВЕРХ [Column Novapack C₁₈ (Waters), 3,9×150мм, Ø=1мл/хв., λ=214нм, елюент: CH₃CN/0,05% TFA, (40/60)] t_R=14,45хв. Т.пл.: 140-141°C. [α]_D²⁰ -4° (с 1, MeOH).

¹H-ЯМР (300МГц, ацетон-d₆) δ 0,90 (м, 6H), 1,29 (с, 9H), 1,64-2,30 (м, 9H); 2,68 [дд, 1H, J₁=6, J₂=13, 1H), 3,37 (м, 2H), 4,51 (дд, 1H), 5,13 (д, J=15, 2H), 5,79 (т, J=5, 2H), 7,40 (м, 5H).

¹³C-ЯМР (75МГц, ацетон-d₆) δ 21,8, 23,8, 24,1, 24,9, 28,5, 39,6, 40,8, 41,5, 48,5, 66,8, 79,4, 79,8, 81,2, 129,1, 129,3, 128,6, 171,7, 172,0.

ESI-МС Розрах. для C₂₅H₃₆N₂O₆: 460,26. Знайдено m/z: 483,4 (M+Na)⁺.

10b: ВЕРХ [Column Novapack C₁₈ (Waters), 3,9×150 мм, Ø=1мл/хв., λ=214нм, елюент: CH₃CN/0,05% TFA, (40/60)] t_R=18,75хв. Т.пл.: 134-135°C. [α]_D²⁰+26 (с 1,2, MeOH).

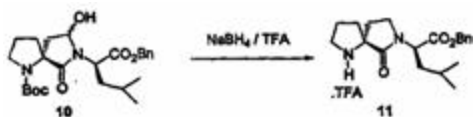
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,90 (6H, м), 1,40 (9H, з), 1,50-2,60 (9H, м), 3,40 (2H, м), 4,20-5,40 (5H, м), 7,40 (5H, м).

¹³C-ЯМР (75МГц, ацетон-d₆) δ 21,3, 23,2, 24,1, 24,9, 28,3, 38,9, 40,2, 42,5, 47,9, 53,2, 66,8, 77,5, 79,4, 80,6, 129,1, 171,2, 174,1.

ESI-МС Розрах. для C₂₅H₃₆N₂O₆: 460,25. Знайдено m/z: 483, 5 (M+Na)⁺.

Приклад 86

Синтез (5R)-7-[(1R)-1-бензилоксикарбоніл-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонону у вигляді трифторацетатної солі (11)



До розчину 10 (430мг, 0,93ммоль) в TFA (10мл) додають NaBH₄ (106мг, 2,8ммоль). Суміш перемішують 2год. і потім реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розподіляють між H₂O (5мл) і DCM (20мл). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄) і концентрують у вакуумі, одержуючи 11 у вигляді оранжового масла (318мг, кільк.). [α]_D²⁰+15 (с 1, MeOH).

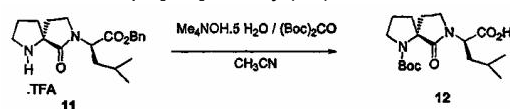
¹H-ЯМР (300МГц, ацетон-d₆) δ 0,91 (м, 6H), 1,50 (м, 1H), 1,66-1,94 (м, 2H), 2,11-2,72 (м, 6H), 3,48-3,72 (м, 4H), 4,74 (дд, J₁=6, J₂=15, 1H), 5,18 (с, 2H), 7,37 (м, 5H).

¹³C-ЯМР (75МГц, ацетон-d₆) δ 21,2, 23,2, 23,9, 25,5, 30,2, 34,6, 38,0, 42,2, 46,6, 53,9, 67,6, 69,6, 129,3, 161,1, 161,6, 170,9, 172,6.

EST-МС Розрах. для C₂₀H₂₈N₂O₃: 344,21. Знайдено m/z: 345,3 (M+H)⁺.

Приклад 87

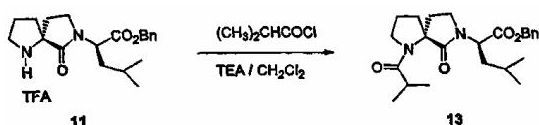
Синтез (5R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-7-[(1R)-1-карбокси-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонону (12)



До розчину 11 (150мг, 0,44ммоль) в ACN (5мл) додають при перемішуванні пентагідрат тетраметиламонійгідроксиду (158мг, 0,87ммоль) і Boc₂O (144мг, 0,66ммоль). Після 6год. додають додаткову кількість TMAN.5 H₂O (158мг) і Boc₂O (192мг). Реакційну суміш перемішують 2 год. і потім розподіляють між H₂O (10мл) і DCM (25мл). Водну фазу ліофілізують і очищають РХ-діоксид кремнію (DCM-MeOH, градієнт 92:8-60:40), одержуючи 12 (100мг, 64%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 88

Синтез (5R)-1-(ізобутирил)-7-[(1R)-1-бензилоксикарбоніл-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонону (13)



До розчину 11 (169мг, 0,49ммоль) в безв. DCM (10мл) при 0°C в атмосфері аргону додають TEA (199мг, 1,96ммоль), DMAP (6мг, 0,049ммоль) і, краплями, ізобутирилхлорид (104мг, 0,98ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують 24 год. Сирий продукт розподіляють між H₂O (10мл) і DCM (10мл). Органічну фазу промивають насиченим розчином солі (10мл), сушать (Na₂SO₄) і концентрують у вакуумі. Чисту сполуку 13 (150мг, 74%) у вигляді білої твердої речовини одержують після РХ-діоксид кремнію (гекс.-EtOAc, градієнт 60:40-0:100).

ВЕРХ [Column Novapack C₁₈ (Waters), 3,9×150мм, Ø=1мл/хв., λ=214нм, елюент: CH₃CN/0,05% TFA, (50/50)] t_R=4,50хв. Т.пл.: 87°C. [α]_D²⁰+9,6 (с 1,4, MeOH).

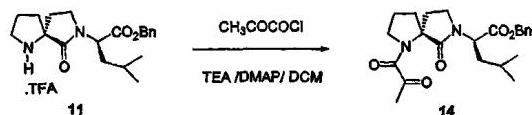
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,90 (2д, J=7, 6H), 1,09-1,12 (2д, 6H), 1,37 (септет, J=6, 1H), 1,61-2,10 (м, 7H), 2,64 (м, 2H), 3,14 (дд, J₁=9, J₂=17, 1H), 3,64 (м, 3H), 4,85 (дд, J₁=5, J₂=10, 1H), 5,14 (д, J=6, 2H), 7,32 (м, 5H).

¹³C-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 18,6, 18,7, 21,2, 23,1, 24,0, 24,8, 29,5, 32,5, 35,7, 37,6, 40,5, 47,8, 52,7, 66,7, 76,3, 170,8, 174,3, 174,9.

ESI-МС Розрах. для C₂₄H₃₄N₂O₄: 414,25. Знайдено m/z: 415,4 (M+H)⁺.

Приклад 89

Синтез (5R)-1-(пірувіл)-7-[(1R)-1-бензилоксикарбоніл-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонанау (14)



Пірувілхлорид одержують за методикою, описаною в літературі [Pansare, S.V.; Gnana R.R. "Asymmetric Allylation and reduction on an Ephedrine-Derived Template: Stereoselective Synthesis of α-Hydroxy Acids i Derivatives" J. Org. Chem. 1998, 63, 4120-4124]. α,α-Дихлорметилметиловий ефір (188мг, 1,57ммоль) додають до піровиноградної кислоти (115мг, 1,31ммоль). Реакційну суміш перемішують 20хв. і одержаний розчин нагрівають до 50-55°C і потім перемішують додатково 30хв. Реакційну суміш залишають охолоджуватися до кімнатної температури і додають DCM (3мл).

До розчину 11 (150мг, 0,33ммоль) в безв. DCM (4мл) при 0°C в атмосфері аргону додають TEA (200мг, 1,98ммоль), DMAP (4мг, 0,033ммоль) і свіжоприготований розчин пірувілхлориду при 0°C. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують 6год. Сирий продукт промивають послідовно лимонною кислотою (5мл, 10%), водн. NaHCO₃ нас. (5мл) і насиченим розчином солі (5мл). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Чисту сполуку 14 (77мг, 56%), у вигляді масла, одержують після РХ-діоксид кремнію (гекс.-EtOAc, 1:3).

ВЕРХ [Column Novapack C₁₈ (Waters), 3,9×150мм, Ø=1мл/хв., λ=214нм, елюент: ACN/0,05% TFA, (50/50)] t_R=5,87 і 6,72хв.

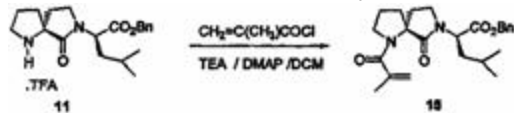
¹H-ЯМР (200мгц, CDCl₃) δ 0,92 і 0,95 (2д, J=6, 6H); 1,42 (м, 1H); 1,61-2,39 (м, 7H), 2,44 (с, 3H), 2,77 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,56-3,78 (м, 2H), 3,92 (м, 1H), 4,67 і 4,85 (дд, J₁=6, J₂=10, 1H), 5,21 (с, 2H), 7,34 (м, 5H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 21,2, 23,0, 24,4, 24,8, 26,4, 29,3, 35,6, 37,3, 40,7, 48,9, 53,0, 66,8, 68,6, 135,0, 166,0, 170,8, 173,0, 198,0.

ESI-МС Розрах. для C₂₃H₃₀N₂O₅: 414,22. Знайдено m/z: 415,4 (M+H)⁺.

Приклад 90

Синтез (5R)-1-(2-метилакрилоїл)-7-[(1R)-1-бензилоксикарбоніл-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонанау (15)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 13, виходячи з 11 (200мг, 0,43ммоль) і метилакрилоїлхлориду (89мг, 0,86ммоль), одержують вказану в заголовку сполуку (70мг, 50%) у вигляді безбарвного масла, після очищення РХ (силікагель, гекс.-EtOAc, 2:1). ВЕРХ [Column Novapack C₁₈ (Waters), 3,9×150мм, Ø=1мл/хв., λ=214нм, елюент: ACN/0,05% TFA, (25/75)]. R_f=6,38хв.

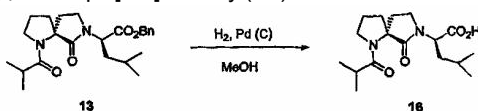
¹H-ЯМР (200мгц, CDCl₃) δ 0,91 (т, J=6, 6H), 1,44 (м, 1H), 1,64-1,93 (м, 5H), 1,93 (с, 3H), 1,96-2,12 (м, 2H), 2,78 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,56-3,68 (м, 3H), 4,80 і 4,77 (2д, J=10, 1H), 5,16 (с, 2H), 5,19 (д, J=9, 2H), 7,32 (м, 5H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 19,8, 21,4, 23,0, 24,2, 24,9, 29,9, 37,1, 37,7, 41,1, 50,2, 53,2, 66,6, 67,4, 116,9, 128,1, 128,3, 128,4, 135,0, 141,7, 170,7, 174,1.

ESI-МС Розрах. для $C_{24}H_{32}N_2O_4$: 412,24. Знайдено m/z : 413,3 ($M+H$)⁺.

Приклад 91

Синтез (5R)-1-(ізобутил)-7-[(1R)-1-карбокси-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонанау (16)



Дегазований розчин 13 (134мг, 0,32ммоль) в метанолі, що містить 10% Pd/C (27мг), гідрують при 16фунт/кв.дюйм протягом 24год. Суміш фільтрують через подушку з целіту і фільтрований розчин концентрують при зниженому тиску, одержуючи 16 (100мг, 95%) у вигляді безбарвного масла. Т.пл. 68-69°C. $[\alpha]_{20}^{D-2^\circ}$ (с 1,1, MeOH).

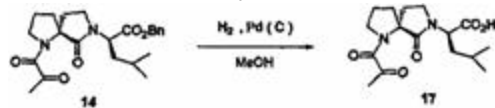
¹H-ЯМР (300МГц, ацетон-d₆) δ 0,87-0,91 (2д, J=7, 6H), 1,09-1,12 (2д, 6H), 1,46 (м, 1H), 1,70 (м, 2H), 1,90-2,10 (м, 5H), 2,49 (м, 1H), 2,70 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,49 (дт, J₁=8, J₂=10, 1H), 3,61-3,75 (м, 2H), 4,71 (дд, J₁=5, J₂=11, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 16,4, 16,6, 21,1/ 23, 0, 24,3, 25,0, 30,8, 32,6, 36,6, 36,9, 40,6, 48,0, 53,4, 67,5, 171,8, 174,2, 176,2.

ESI-МС Розрах. для $C_{17}H_{28}N_2O_4$: 324,20. Знайдено: 323,3 ($M-1$)⁺.

Приклад 92

Синтез (5R)-1-(пірувіл)-7-[(1R)-1-карбокси-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонанау (17)



Дегазований розчин 14 (79мг, 0,26ммоль) в метанолі (20мл), що містить Pd/C (10%, 22мг), гідрують при атмосферному тиску 45хв. Фільтрований розчин концентрують при зниженому тиску, одержуючи 17 (79мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ [Column Novapack C₁₈ (Waters), 3,9×150мм, Ø=1мл/хв., λ=214нм, елюент: ACN/0,05% TFA, (20/80)]. R_t=13,14хв.

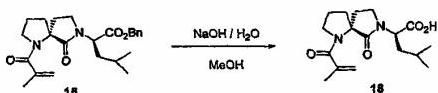
¹H-ЯМР (200мгц, CDCl₃) δ 0,93 (м, 6H), 1,43 (м, 1H), 1,71-2,22 (м, 7H), 2,34 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,74 (м, 1H), 3,31 (м, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,92 (м, 1H), 4,80 (дд, J₁=6, J₂=10, 1H), 7,07 (уш.с, 1H).

¹³C-ЯМР (200мгц, CDCl₃) δ 21,3, 23,2, 24,7, 25,1, 27,1, 29,9, 36,0, 37,0, 41,0, 49,3, 53,6, 69,1, 162,1, 172,7, 173,7, 197,5.

ESI-МС Розрах. для $C_{23}H_{30}N_2O_5$: 324,17, Знайдено m/z : 325,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 93

Синтез (5R)-1-(2-метилакрилоїл)-7-[(1R)-1-карбокси-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонанау (18)



До розчину 15 (65мг, 0,16ммоль) в метанолі (2,5мл) додають водн. NaOH (1,6мл, 1н) і H₂O (1,6мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі 1год. Одержану суміш концентрують при зниженому тиску і залишок розподіляють між H₂O (20мл) і DCM (20мл). Водну фазу підкислюють до pH=2 за допомогою водн. HCl (10мл, 0,1н) і екстрагують DCM (3×20мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі (25мл), сушать (Na₂SO₄) і концентрують при зниженому тиску, одержуючи 18 (44мг, 85%) у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ [Column Novapack C₁₈ (Waters), 3,9×150мм, Ø=1мл/хв., λ=214нм, елюент: ACN/0,05% TFA, (25/75)] R_t=6,38хв.

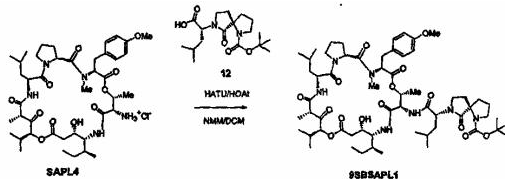
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,86 (д, J=5, 3H), 0,89 (д, J=5, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,55-2,25 (м, 8H), 2,56 (м, 1H), 3,19-3,44 (м, 2H), 3,57-3,67 (м, 2H), 4,78 (д, J=11, 1H), 4,82 (д, J=11, 1H), 5,18 (д, J=6, 2H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 19,5, 21,2, 23,1, 24,2, 25,1, 30,9, 36,5, 37,6, 40,9, 50,5, 53,7, 67,5, 117,5, 140,6, 170,8, 174,2.

ESI-МС Розрах. для $C_{17}H_{26}N_2O_4$: 322,19. Знайдено: 323,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 94

Синтез [(5R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-7-[(1R)-1-карбокси-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонан-7-⁹апілідину (9SBSAPL1)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL3, виходячи з SAPL4 (10мг,

13мкмоль), 12 (5мг, 14мкмоль), HATU (12,4мг), HOAt (4,5мг), NMM (3,3мкл), DCM (140мкл) і ДМФ (70мкл), вказану в заголовку сполуку (11мг, 73%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, R_f=30хв.).

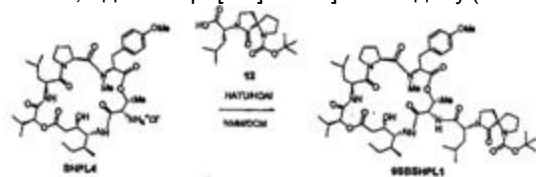
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,85-0,97 (м, 24H), 1,19-1,34 (м, 18H), 1,48 (с, 9H), 1,50-2,20 (м, 6H), 2,32-2,36 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,58-2,72 (м, 2H), 2,97-3,08 (м, 1H), 3,10-3,22 (м, 3H), 3,34 (дд, 1H, J=3,9, 13,8), 3,46-3,79 (м, 6H), 3,79 (с, 3H), 4,03-4,12 (м, 2H), 4,28 (дд, 1H, J=6, 6, 13,2), 4,57-4,63 (м, 2H), 4,79-4,88 (м, 2H), 5,15 (д, 1H, J=3,3), 5,21-5,23 (м, 1H), 6,84 (д, 2H, J=8,4), 7,07 (д, 2H, J=8,7), 7,28 (д, 1H, J=10,8), 7,79 (д, 1H, J=6,6), 7,82 (д, 1H, J=9,9).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,66, 15,21, 15,43, 16,79, 17,23, 18,69, 18,77, 21,24, 23,67, 23,95, 24,10, 24,90, 25,10, 25,38, 27,04, 28,23, 28,75, 29,93, 31,61, 34,50, 33,88, 34,16, 36,20, 36,57, 38,76, 39,09, 39,78, 41,29, 47,27, 47,76, 49,60, 49,96, 52,66, 55,50, 56,26, 57,38, 58,18, 66,74, 66,86, 68,34, 70,53, 80,75, 81,93, 114,33, 130,23, 130,54, 168,08, 169,83, 170,18, 170,80, 171,43, 172,55, 175,04, 205,04.

ESI-МС Розрах. для C₆₀H₉₃N₇O₁₅: 1151,7. Знайдено m/z 1152,4 (M+H)⁺.

Приклад 95

Синтез [Hiv]³-[(5R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-7-[(1R)-1-карбокси-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонан]⁷⁻⁹-аплідину (9BSHPL1)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL3, виходячи з SHPL4 (10мг, 13мкмоль), 12 (5мг, 14мкмоль), HATU (14мг), HOAt (5мг), NMM (6мкл), DCM (150мкл) і ДМФ (50мкл), вказану в заголовку сполуку (10мг, 70%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, R_f=28,1хв.).

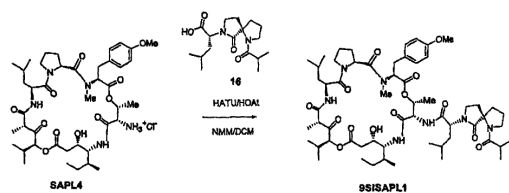
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,80-1,07 (м, 24H), 1,08-1,67 (м, 12H), 1,48 (с, 9H), 1,68-2,30 (м, 10H), 2,41 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,68 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 3,07-3,40 (м, 4H), 3,42-3,72 (м, 6H), 3,78 (с, 3H), 3,90 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 4,29 (м, 1H), 4,63 (м, 1H), 4,77 (м, 1H), 4,87 (м, 1H), 5,02 (д, J=4,8, 1H), 5,25 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,31 (д, J=9,7, 1H), 7,50 (д, J=5,8, 1H), 7,85 (д, J=9,7, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 12,07, 14,25, 17,12, 17,92, 19,15, 21,11, 21,18, 23,80, 24,00, 24,06, 24,86, 25,08, 25,15, 27,58, 28,21, 28,82, 30,33, 31,18, 33,78, 34,28, 35,77, 36,65, 39,07, 39,45, 39,86, 46,91, 48,14, 48,47, 52,62, 55,49, 57,13, 58,42, 66,36, 66,80, 69,14, 70,84, 79,19, 80,55, 114,27, 130,29, 130,59, 154,12, 158,81, 168,25, 169,84, 170,72, 170,80, 170,90, 171,25, 174,89.

ESI-МС Розрах. для C₅₇H₈₉N₇O₁₁: 1095,6. Знайдено m/z 1096,9 (M+H)⁺.

Приклад 96

Синтез [(5R)-1-(ізобутирил)-7-[(1R)-1-карбокси-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонан]⁷⁻⁹-аплідину (9SISAPL1)



Слідуючи методиці, розробленої для синтезу SAPL3, виходячи з SAPL4 (11мг, 12,9мкмоль), 16 (5мг, 15,4мкмоль), HATU (14мг), HOAt (5мг), NMM (3,6мкл), DCM (155мкл) і ДМФ (78мкл), вказану в заголовку сполуку (10мг, 69%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=19хв.).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,86-1,00 (м, 24H), 1,12 (д, J=6,9, 3H), 1,18 (д, J=6,6, 3H), 1,34 (т, J=6,6, 2H), 0,90-1,30 (м, 7H), 1,56-2,25 (м, 16H), 2,30-2,80 (м, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,95-3,06 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 3H), 3,65 (дд, 1H), 3,52-3,79 (м, 6H), 3,79 (с, 3H), 3,98-4,15 (м, 1H), 4,28 (дд, J₁=6,6, J₂=10,3, 1H), 4,59 (м, 2H), 4,79-4,85 (м, 2H), 5,17 (д, J=3,6, 1H), 5,40-5,44 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,4, 2H), 7,06 (д, J=8,7, 2H), 7,24 (д, J=11,1, 1H), 7,90 (д, J=9,3, 1H), 8,56 (д, J=5,1, 1H).

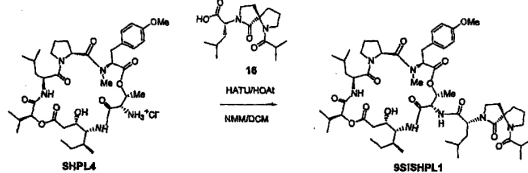
¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,50, 14,92, 15,22, 16,68, 16,95, 18,50, 18,59, 18,81, 20,94, 23,42, 23,80, 24,49, 24,68, 24,90, 25,11, 26,91, 27,98, 30,93, 31,30, 35,58, 33,88, 34,16, 35,85, 36,24, 38,64, 38,84, 39,71, 41,29, 47,01, 47,76, 49,42, 49,62, 52,66, 55,26, 55,73, 57,12, 58,21, 66,57, 67,40, 68,10, 70,79, 81,57, 114,07, 130,05,

130,31, 158,57, 168,12, 169,66, 170,08, 170,56, 171,13, 171,96, 172,37, 174,04, 175,41,205,04.

ESI-МС Розрах. для $C_{59}H_{91}N_7O_{14}$: 1121,66. Знайдено: 1122,8 (M+H)⁺.

Приклад 97

Синтез $[Hiv]^3$ -[(5R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-7-[(11R)-1-карбокси-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспро[4.4]нонан]-7-9-аплідину (9SISHPL1)



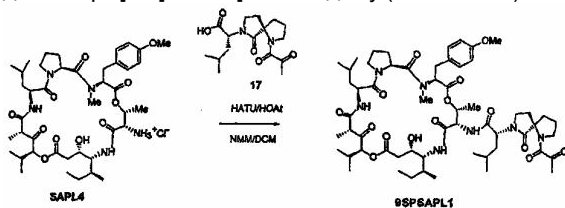
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL3, виходячи з SHPL4 (10мг, 13мкмоль), 16 (4,5мг, 14мкмоль), HATU (14мг), HOAt (5мг), NMM (6мкл), DCM (150мкл) і ДМФ (50мкл), вказану в заголовку сполуку (10мг, 72%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep РЕР 100 С18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=16,9хв.).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,80-1,07 (м, 24H), 1,08-1,47 (м, 12H), 1,48-2,30 (м, 16H), 2,36 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,65 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 3,18 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 3,65 (м, 6H), 3,78 (с, 3H), 3,91 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,63 (м, 1H), 4,72 (м, 2H), 4,87 (м, 1H), 5,02 (д, J=4,8, 1H), 5,45 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,7, 2H), 7,07 (д, J=8,7, 2H), 7,27 (д, J=4,8, 1H), 7,88 (д, J=9,7, 1H), 8,32 (д, J=4,8, 1H).

ESI-МС Розрах. для $C_{56}H_{87}N_7O_{13}$: 1065,6. Знайдено m/z 1066,7 (M+H)⁺.

Приклад 98

Синтез $[Hiv]^3$ -[(5R)-1-(пірувіл)-7-[(1R)-1-карбокси-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспро[4.4]нонна]-7-9-аплідину (9SPSAPL1)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL3, виходячи з SAPL4 (10мг, 11,7мкмоль), 17 (5мг, 15,4мкмоль), HATU (12мг), HOAt (5мг), NMM (5мкл), DCM (140мкл) і ДМФ (70мкл), вказану в заголовку сполуку (9мг, 63%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep РЕР 100 С18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=14,4хв.).

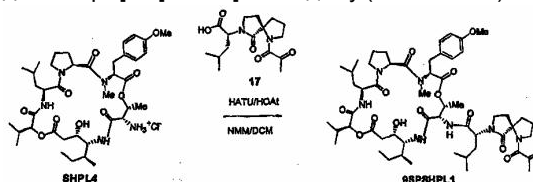
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,90-1,00 (м, 24H), 1,05-1,40 (м, 12H), 1,40-2,25 (м, 16H), 2,27-2,41 (м, 1H), 2,42-2,70 (м, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,92-2,98 (м, 1H), 3,12-3,38 (м, 4H), 3,54-3,78 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 4,01-4,12 (м, 2H), 4,20-4,26 (м, 2H), 4,57-4,62 (м, 2H), 4,77-4,82 (м, 2H), 5,35,18 (д, J=3,0, 2H), 5,37-5,42 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,7, 2H), 7,07 (д, J=8,7, 2H), 7,20 (д, J=9,6, 1H), 7,85 (д, J=9,6, 1H), 9,8,04 (д, J=5,4, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,86, 14,97, 15,47, 16,78, 17,12, 18,84, 21,20, 21,27, 23,62, 24,14, 15,03, 25,15, 25,30, 27,35, 27,51, 28,19, 30,46, 31,52, 34,27, 35,95, 39,01, 40,07, 41,59, 47,25, 49,72, 53,08, 55,51, 55,81, 57,38, 58,21, 66,66, 68,19, 69,23, 70,74, 81,69, 85,15, 114,33, 130,13, 130,56, 158,85, 161,12, 168,49, 169,81, 169,91, 170,81, 171,38, 171,69, 172,60, 173,34, 197,64,205,19.

ESI-МС Розрах. для $C_{58}H_{87}N_7O_{15}$: 1121,63. Знайдено 1122,3 (M+H)⁺.

Приклад 99

Синтез $[Hiv]^3$ -[(5R)-1-(пірувіл)-7-[(1R)-1-карбокси-3-метилбутил]-6-оксо-1,7-діазаспро[4.4]нонна]-7-9-аплідину (9SPSHPL1)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL3, виходячи з SHPL4 (10мг, 13мкмоль), 17 (4,5мг, 14мкмоль), HATU (14мг), HOAt (5мг), NMM (6мкл), DCM (150мкл) і ДМФ (50мкл), вказану в заголовку сполуку (10мг, 72%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep РЕР 100 С18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=13,6хв.).

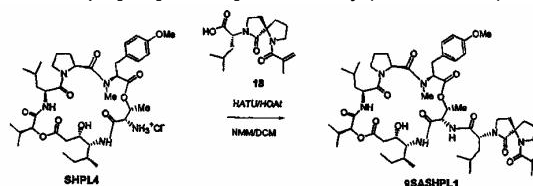
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,80-1,10 (24H, м), 1,11-1,80 (12H, м), 1,81-2,30 (10H, м), 2,45 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 3,07-3,43 (м, 6H), 3,52-3,77 (м, 6H), 3,78 (с,

3H), 3,91 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 4,29 (м, 1H), 4,63 (м, 1H), 4,72 (м, 1H), 4,87 (м, 1H), 5,03 (д, J=4,3, 1H), 5,45 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,29 (д, J=8,7, 1H), 7,81 (д, J₁=9,2, 1H), 7,87 (д, J=4,8, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₅H₈₃N₇O₁₄: 1065, 6. Знайдено 1066,4 (M+H)⁺.

Приклад 100

Синтез [Hiv]³-[(5R)-1-(акрилоїл)-7-[(1R)-1-карбокси-3-метилбутил-1-6-оксо-1,7-діазаспіро[4.4]нонна]⁷⁻⁹-аплідину (9SASHPL1)



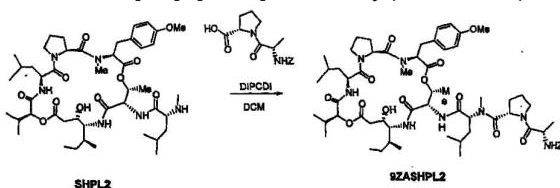
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу SAPL3, виходячи з SHPL4 (10мг, 13мкмоль), 18 (5,8мг, 14мкмоль), HATU (14мг), HOAt (5мг), NMM (6мкл), DCM (150мкл) і ДМФ (50мкл), вказану в заголовку сполуку (10мг, 72%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=16,4хв.).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,85-0,96 (м, 18H), 1,02-1,05 (м, 6H), 1,14-1,45 (м, 12H), 1,49-1,64 (м, 4H), 1,68-1,77 (м, 1H), 1,89-2,05 (м, 3H), 1,99 (с, 3H), 2,10-2,28 (м, 4H), 2,43 (дд, J₁=7,8, J₂=17,1, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,60-2,68 (м, 1H), 2,97 (уш.с, 1H), 3,13-3,40 (м, 4H), 3,54-3,77 (м, 5H), 3,79 (с, 3H), 3,89-4,07 (м, 2H), 4,27 (м, 1H), 4,64 (м, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,88 (м, 1H), 5,03 (д, J=4,4, 1H), 5,30 (д, J=20, 1H), 5,30-5,39 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,08 (д, J=8,3, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,88 (д, J=9,8, 1H), 8,23 (д, J=7,4, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₆H₈₅N₇O₁₃: 1063,6. Знайдено 1064, 6 (M+H)⁺.

Приклад 101

Синтез [Hiv]³-[Z-Ala]⁹-аплідину (9ZASHPL2)



У колбу, що містить Z-Ala-Pro-OH (36мг, 112мкмоль) в DCM (0,4мл) при 0°C, в атмосфері аргону, додають DIPCDI (10мкл, 64мкмоль) і суміш перемішують 60хв. Потім додають розчин SHPL2 (20мг, 22,5мкмоль) в DCM (0,2мл) і через 3год. реакцію гасять додаванням водн. HCl (3мл, 0,1н). Суміш перемішують 5хв. і потім розбавляють DCM (4мл) і промивають послідовно водн. KHSO₄ (4мл, 10%), водн. NaHCO₃ (4мл, нас.) і насиченим розчином солі (4мл). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують. Очищення залишку ВЕРХ (Hyper Prep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=18,2хв.) дає 9ZASHPL2 (30мг, 67%) у вигляді білої твердої речовини.

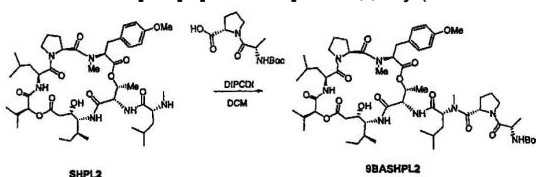
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,10 (м, 24H), 1,12-1,50 (м, 18H), 1,52-2,70 (м, 6H), 2,45 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,96-3,38 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 3,52-3,72 (м, 5H), 3,85 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 4,01 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,64 (м, 1H), 4,71 (м, 1H), 4,87 (м, 1H), 5,02 (д, J=5,3, 1H), 5,06 (м, 2H), 5,25 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 6,10 (д, J=8,3, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,31 (м, 6H), 7,70 (д, J=4,3, 1H), 7,77 (д, J=9,7, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,80, 13,97, 16,63, 17,02, 17,48, 18,93, 20,86, 21,15, 23,45, 23,76, 24,78, 25,96, 27,31, 27,92, 28,50, 30,06, 31,36, 33,44, 33,82, 35,66, 38,70, 39,38, 39,63, 46,54, 46,62, 46,98, 47,10, 48,19, 48,59, 54,89, 54,97, 55,22, 56,44, 56,90, 58,14, 66,16, 66,36, 68,95, 70,94, 78,78, 114,00, 127,75, 128,30, 129,90, 130,26, 156,31, 158,53, 168,67, 169,57, 170,06, 170,25, 170,65, 171,97, 173,08, 174,67.

ESI-МС Розрах. для C₆₂H₉₂N₈O₁₅ 1188, 67. Знайдено m/z 1189,7 (M+H)⁺.

Приклад 102

Синтез [Hiv]³-[Boc-Ala]⁹-аплідину (9BASHPL2)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9ZASHPL2, з SHPL2 (10мг, 11,2мкмоль), Boc-Ala-Pro-OH (17мг, 57мкмоль), DIPCDI (5мкл) і DCM (300мкл),

вказану в заголовку сполуку (9мг, 70%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85:15-100:1 в 10хв. (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=14,5хв.).

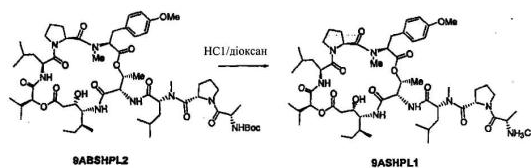
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,10 (м, 24Н), 1,12-1,50 (м, 15Н), 1,40 (с, 9Н), 1,52-2,70 (м, 9Н), 2,45 (м, 1Н), 2,60 (с, 3Н), 3,00-3,43 (м, 4Н), 3,10 (с, 3Н), 3,62 (м, 5Н), 3,79 (с, 3Н), 3,90 (м, 1Н), 4,02 (м, 1Н), 4,20 (м, 1Н), 4,41 (м, 1Н), 4,67 (м, 2Н), 4,87 (м, 1Н), 5,02 (д, J=4,3, 1Н), 5,26 (м, 1Н), 5,40 (м, 1Н), 5,76 (д, J=7,8, 1Н), 6,84 (д, J=8,3, 2Н), 7,07 (д, J=8,3, 2Н), 7,32 (д, J=9,7, 1Н), 7,73 (д, J=4,8, 1Н), 7,80 (д, J=9,7, 1Н).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 12,06, 14,34, 16,88, 17,20, 27,77, 19,17, 21,10, 21,41, 23,72, 24,03, 25,06, 26,17, 27,60, 28,19, 28,60, 30,31, 31,63, 33,74, 35,96, 38,96, 38,93, 39,59, 39,86, 46,86, 47,27, 48,29, 48,45, 55,18, 55,42, 55,49, 56,59, 57,16, 58,44, 66,43, 69,14, 71,30, 79,05, 79,40, 114,29, 130,21, 130,54, 156,06, 158,83, 168,80, 169,87, 170,51, 170,64, 170,94, 171,31, 172,59, 173,45, 174,92.

ESI-МС Розрах. для C₅₉H₉₄N₈O₁₅ 1154,68. Знайдено m/z 1155,6 (M+H)⁺.

Приклад 103

Синтез [Hiv]³-[Ala]⁹-аплідину (9ASHPL1)

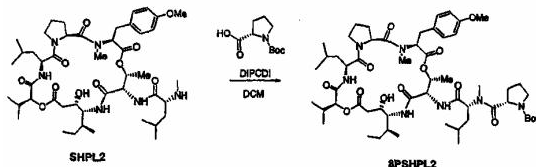


У колбу, що містить 9BASHPL2 (8мг, 6,92мкмоль), додають розчин соляної кислоти в безв. діоксані (1,5мл, 5,3н, 7,9ммоль). Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі 5год. або до повного зникнення вихідного матеріалу (ТШХ). Потім розчин концентрують при зниженому тиску і залишок розчиняють в DCM і знову концентрують. Білий пінистий сирий продукт осаджують DCM/гекс. (2мл/4мл), одержуючи 9ASHPL1 (7,2мг, кільк.) у вигляді білої твердої речовини.

ESI-МС Розрах. для C₅₄H₈₆N₈O₁₃ 1054,6. Знайдено m/z: 1055,6 (M+H)⁺.

Приклад 104

Синтез [Hiv]³-[Вос-Pro]⁸-дидемніну А (8PSHPL2)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9ZASHPL2, виходячи з SHPL2 (10мг, 11,2мкмоль), Вос-Pro-OH (13мг, 57мкмоль), DIPCPI (5мкл) і DCM (300мкл), вказану в заголовку сполуку (9мг, 74%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, градієнт ACN/H₂O 85:15-100:0 в 10хв. (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=18,7хв.).

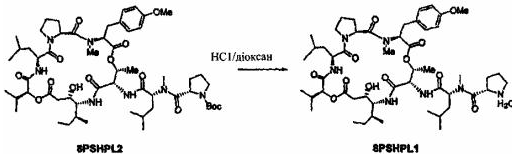
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,10 (м, 24Н), 1,12-2,30 (м, 22Н), 1,47 (с, 9Н), 2,41 (м, 1Н), 3,04 (с, 3Н), 3,10-3,74 (м, 7Н), 3,78 (с, 3Н), 3,91 (м, 1Н), 4,01 (м, 1Н), 4,31 (м, 1Н), 4,59 (м, 1Н), 4,87 (м, 1Н), 5,02 (д, J=4,8, 1Н), 5,16 (м, 1Н), 5,36 (м, 1Н), 6,84 (д, J=8,3, 2Н), 7,07 (д, J=8,3, 2Н), 7,17 (д, J=6,3, 1Н), 7,35 (д, J=9,7, 1Н), 7,85 (д, J=9,7, 1Н).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 12,04, 14,41, 16,76, 17,97, 19,12, 21,03, 21,66, 23,92, 24,00, 24,77, 25,09, 25,20, 27,53, 28,21, 28,72, 29,67, 30,35, 31,23, 33,80, 34,30, 36,24, 39,05, 39,37, 39,80, 46,90, 47,33, 48,42, 54,48, 55,49, 55,58, 55,84, 57,12, 58,08, 66,31, 69,11, 71,05, 79,23, 80,28, 114,29, 130,23, 130,59, 154,91, 158,82, 168,37, 169,88, 170,66, 170,86, 171,28, 171,40, 174,10, 174,79.

ESI-МС Розрах. для C₅₆H₉₁N₇O₁₄: 1085,6. Знайдено m/z 1086,7 (M+H)⁺.

Приклад 105

Синтез [Hiv]³-[Pro]⁸-дидемніну А (8PSHPL1)

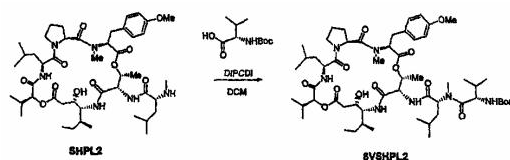


Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9ASHPL1, виходячи з 8PSHPL2 (7мг, 6,4мкмоль), вказану в заголовку сполуку (6мг, кільк.) одержують у вигляді білої твердої речовини.

ESI-МС Розрах. для C₅₁H₈₁N₇O₁₂: 983,59. Знайдено m/z 984,6 (M+H)⁺.

Приклад 106

Синтез [Hiv]³-[Вос-Val]⁸-дидемніну А (8VSHPL2)



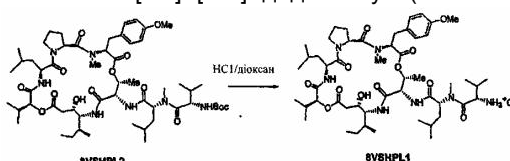
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9ZASHPL2, виходячи з SHPL2 (10мг, 11,2мкмоль), Boc-Val-OH (12мг, 56мкмоль), DIPCPI (5мкл) і DCM (300мкл), вказану в заголовку сполуку (9мг, 82%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, градієнт ACN/H₂O 85:15 -100:0 в 10хв. (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=22,1хв.).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,10 (м, 30H), 1,12-1,82 (м, 12H), 1,45 (с, 9H), 1,84-2,40 (м, 6H), 2,56 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,97 (м, 3H), 3,13 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,85 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 4,24 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 4,61 (м, 1H), 4,88 (м, 1H), 4,99 (д, J₁=5,3, 1H), 5,07 (м, 1H), 5,19 (м, 1H), 5,60 (д, J=8,3, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,03 (д, J=8,7, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,46 (д, J=10,2, 1H), 7,84 (д, J=9,2, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₆H₉₁N₇O₁₄: 1085,6. Знайдено m/z 1086,7 (M+H)⁺.

Приклад 107

Синтез [Hiv]³-[Pro]⁸-дидемніну А (8VSHPL1)

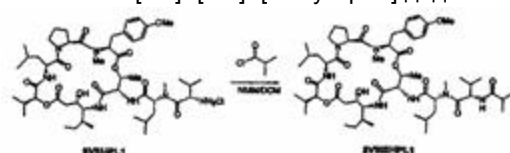


Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9ASHPL1, виходячи з 8VSHPL2 (8мг, 7,4мкмоль), вказану в заголовку сполуку (7мг, кільк.) одержують у вигляді білої твердої речовини.

ESI-МС Розрах. для C₅₁H₈₃N₇O₁₂: 985,61. Знайдено (m/z): 986,6 (M+H)⁺.

Приклад 108

Синтез [Hiv]³-[Val]⁸-[ізобутирил]⁹дидемніну А (8V9ISHPL1)



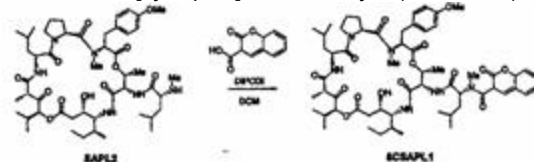
До розчину 8VSHPL1 (6мг, 5,8мкмоль) в DCM (200мкл) при 0°C в атмосфері Ar додають NMM (3,3мкл, 30мкмоль) і ізобутирилхлорид (2мкл, 19мкмоль). Після 5год. перемішування при к. т. реакційну суміш розбавляють DCM (5мл) і промивають послідовно водн. KHSO₄ (5мл, 10%), водн. HCO₃Na (5мл, нас.) і насиченим розчином солі (5мл). Органічний розчин сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи 8V9ISHPL1 (6мг, 97%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,82-1,10 (м, 36H), 1,12-1,85 (м, 10H), 1,90-2,45 (м, 6H), 2,56 (с, 3H), 2,90 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 3,13 (м, 2H), 3,36 (дд, J₁=4,3, J₂=14,1, 1H), 3,64 (м, 6H), 3,78 (с, 3H), 3,87 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,34 (м, 2H), 4,61 (м, 1H), 4,87 (м, 1H), 4,98 (д, J=4,8, 1H), 5,17 (м, 2H), 6,24 (д, J=6,3, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,32 (д, J=6,3, 1H), 7,35 (д, J=4,3, 1H), 7,81 (д, J=9,7, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₅H₈₉N₇O₁₃, 1055,6. Знайдено m/z 1056,7 (M+H)⁺.

Приклад 109

Синтез [кумарин]⁸дидемніну А (8CSAPL1)



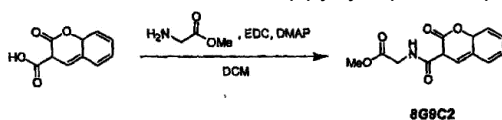
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9ZASHPL2, виходячи з SAPL2 (20мг, 21мкмоль) і кумарин-3-карбонової кислоти (20мг, 107мкмоль), вказану в заголовку сполуку (18мг, одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (HyperPrep PEP 100 C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 85: 15 (витрата: 7мл/хв., 250×21мм, при 270нм, t_R=16,5хв.).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,78-1,00 (м, 24H), 1,20-2,50 (м, 22H), 2,56 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 3,08-3,25 (м, 2H), 3,90 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,92-4,25 (м, 3H), 4,60 (м, 1H), 4,80 (м, 2H), 5,15 (м, 1H), 5,18 (д, J=3,4, 1H), 5,28 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,08 (д, J=8,3, 2H), 7,20 (д, J=6,3, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,45 (д, J=9,7, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,96 (м, 1H), 8,23 (м, 1H).

ESI-МС Розрах. для $C_{59}H_{82}N_6O_{15}$: 1114,58. Знайдено: 1116,3 ($M+H$)⁺.

Приклад 110

Синтез метилового ефіру кумарин-3-карбоніламінооцтової кислоти (8G9C2)



У круглодонну колбу, що містить метилгліцин (89мг, 1,00ммоль), 3-карбоксикумарин, безв. DCM (25мл), в атмосфері Ar, додають при кімнатній температурі N'-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіімідгідрохлорид (EDC) (479мг, 2,50ммоль) і DMAP (489мг, 4,00ммоль). Одержану суміш перемішують 1год. 30хв. (повна конверсія за ТШХ). Потім додають DCM (20мл) і розчин промивають послідовно водн. $NaHCO_3$ (10мл, нас.) і насиченим розчином солі (10мл). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують. Одержаний оранжевий твердий продукт очищують флеш РХ (силікагель, град. гекс.:EtOAc 1:1-2:1), що дає вказану в заголовку сполуку (445мг, кільк.) у вигляді безбарвного масла. Rf=0,08 (гекс./EtOAc 1:1).

¹H-ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 3,79 (с, 3H), 4,25 (д, J=5,4, 2H), 7,40 (м, 2H), 7,74 (д, J=7,3, 1H), 7,68 (м, 2H), 8,91 (с, 1H), 9,25 (с, 1H).

ESI-МС Розрах. для $C_{13}H_{11}NO_5$: 261,06. Знайдено: 283,1 ($M+Na$)⁺.

Приклад 111

Синтез кумарин-3-карбоніламінооцтової кислоти (8G9C1)



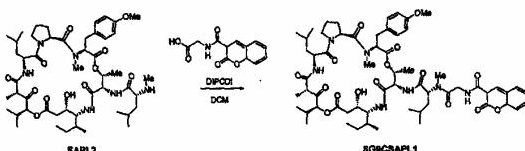
До розчину метилового ефіру кумарин-3-карбоніламінооцтової кислоти (312мг, 1,19ммоль) в ТГФ (12мл) в атмосфері Ar при 0°C (крижана баня) додають краплями розчин LiOH в H_2O (0,2М). Реакційну суміш енергійно перемішують при кімнатній температурі до повної конверсії за ТШХ (2 години). Розчин частково концентрують і додають Et₂O (10мл). Органічний шар промивають $NaHCO_3$ (10мл, нас.) і об'єднані водні шари підкислюють 10% $KHSO_4$ (pH=3-4) і екстрагують діетиловим ефіром (3×20мл). Органічний шар концентрують при зниженому тиску, одержуючи 8G9C1 (280мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 4,18 (д, J=5,3, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,45 (д, J=7,8, 1H), 7,74 (д, J=7,3, 1H), 7,78 (т, J=8,3, 1H), 7,85 (д, J=7,8, 1H), 8,89 (с, 1H), 9,41 (м, 1H).

ESI-МС Розрах. для $C_{12}H_9NO_5$: 247,05. Знайдено: 248,0 ($M+H$)⁺.

Приклад 112

Синтез [Gly]⁸-[кумарин]⁹дидемніну А (8G9CSAPL1)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9ZASHPL2, виходячи з SAPL2 (20мг, 21мкмоль) і кумарин-3-карбонової кислоти (26мг, 105мкмоль), вказану в заголовку сполуку (18мг, 72%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (Symetry Prep™ C18, ізократне співвідношення ACN/ H_2O 60:40 (витрата: 3мл/хв., 150×7,8мм, при 270нм, t_R=17,5хв.).

¹H-ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 0,85-0,94 (м, 24H), 1,23-2,17 (м, 21H), 2,30-2,44 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 3,10-3,24 (м, 2B), 3,40 (дд, J₁=5,4, J₂=14,2, 1H), 3,59-3,74 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,99-4,21 (м, 4H), 4,37-4,44 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,68 (м, 1H), 4,81 (т, J=9,8, 1H), 5,18 (д, J=3,4, 1H), 5,25 (дд, J₁=2,9, J₂=5,9, 1H), 5,20-5,45 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,08 (д, J=8,3, 2H), 7,19-7,28 (м, 1H), 7,34-7,42 (м, 2H), 7,63-7,72 (м, 2H), 7,88 (д, J=8,3, 2H), 9,00 (с, 1H), 9,57 (м, 1H).

ESI-МС Розрах. для $C_{61}H_{85}N_7O_{16}$: 1171,61. Знайдено: 1172,5 ($M+H$)⁺.

Приклад 113

Синтез N-метилсульфоніл-Pro-OBz (P2)



До розчину Pro-OBn (HCl) (300мг, 1,24ммоль) в DCM (25мл, безв.) при 0°C в атмосфері Ar додають краплями за допомогою шприца DIPEA (0,7мкл) і метансульфонілхлорид (116мкл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають DCM (10мл) і розчин промивають послідовно водн. $KHSO_4$ (15мл, 10%), водн. $NaHCO_3$ (15мл, нас.) і насиченим розчином солі (15мл). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують при зниженому

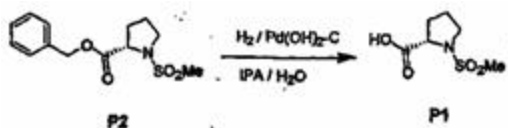
тиску, одержуючи чистий P2 (350мг, 1,24ммоль, кільк.) у вигляді білої твердої речовини. Rf=0,55 (гекс./AcOEt 1:1).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,91-2,08 (м, 3H), 2,19-2,31 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 3,38-3,54 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 4,51 (дд, J₁=3,4, J₂=8,3, 1H), 5,11 (д, J=12,2, 1H), 5,18 (д, J=12,2, 1H), 7,31(м,5H).

ESI-МС Розрах. для C₁₃H₁₇NO₄S: 283,09. Знайдено: 284,1 (M+H)⁺.

Приклад 114

Синтез N-метилсульфоніл-Pro-OH (P1)



Дезаговану суміш N-метилсульфоніл-Pro-OBz (P2) (250мг, 0,88ммоль) і Pd(OH)₂/C (20% Pd, 100мг, 40% м/м) в IPA:H₂O (26мл: 13мл) насичують H₂ і витримують при 1атм. газоподібного водню 3год. Потім суміш фільтрують через тефлоновий фільтр (0,45мкм) і концентрують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (128мг, 75% вихід) у вигляді білої твердої речовини, без додаткового очищення.

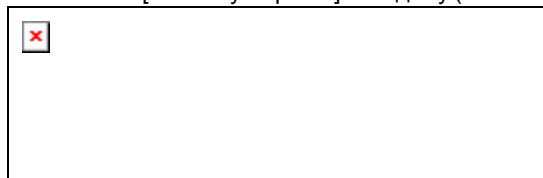
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,94-2,03 (м, 2H), 2,07-2,14 (м, 1H), 2,22-2,35 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 3,44 (м, 2H), 4,44 (дд, J₁=3,9, J₂=8,8, 2H), 9,10 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 24,96, 31,08, 38,46, 48,06, 60,66, 174,75.

ESI-МС Розрах. для C₆H₁₁NO₄S; 193,22. Знайдено: 194,0 (M+H)⁺.

Приклад 115

Синтез [Метилсульфоніл]⁹аплідину (9MSAPL1)



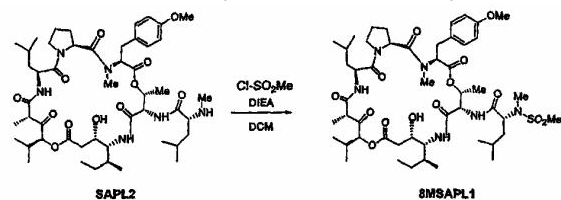
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 9ZASHPL2, виходячи з SAPL2 (10мг, 10,7мкмоль) і N-метилсульфоніл-Pro-OH (10мг, 53мкмоль), вказану в заголовку сполуку (9мг, 74%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (Symetry Prep C18, ізократне співвідношення ACN/H₂O 60:40 (витрата: 3мл/хв., 150 до 7,8мм, при 270нм, t_R=9хв.).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,78-1,00 (м, 24H), 1,20-2,50 (м, 26H), 2,56 (с, 3H), 2,93 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 3,08-3,25 (м, 2H), 3,28-3,50 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 4,05 (м, 2H), 4,17 (м, 1H), 4,60 (м, 2H), 4,81 (м, 2H), 5,10 (м, 1H), 5,19 (д, J=3,4, 1H), 5,33 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 6,86 (м, 1H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,09 (м, 1H), 7,82 (д, J=9,2, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₅H₈₇N₇O₁₅S: 1117,60. Знайдено: 1118,7 (M+H)⁺.

Приклад 116

Синтез [Метилсульфоніл]⁸дидемніну А (8MSAPL1)



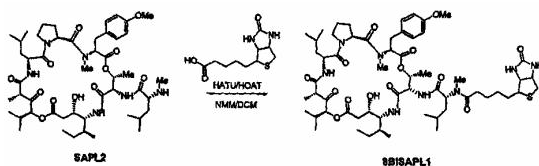
До розчину SAPL2 (10мг, 10,7мкмоль) в DCM (200мкл, безв.) при 0°C в атмосфері Ar додають DIPEA (3мкл) і метансульфонілхлорид (0,85мкл). Реакційну суміш перемішують при 5°C протягом ночі. Додають DCM (10мл) і розчин промивають послідовно водою. KHSO₄ (5мл, 10%), водн. NaHCO₃ (5мл, нас.) і насиченим розчином солі (5мл). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи чистий 8MSAPL1 (11мг, кільк.) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,83-0,97 (м, 24H), 1,10-1,45 (м, 10H), 1,50-1,65 (м, 5H), 1,76-1,82 (м, 2H), 2,00-2,20 (м, 3H), 2,27-2,36 (м, 1H), 2,45-2,55 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 3,08 (д, J=16,6, 1H), 3,17 (дд, J=10,7, J₂=14,1, 1H), 3,37 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,99-4,11 (м, 3H), 4,49 (м, 1H), 4,59 (м, 1H), 4,78 (м, 2H), 5,06 (м, 1H), 5,19 (д, J=3,9, 1H), 6,68 (д, J=8,8, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,33 (д, J=9,8, 1H), 7,61 (д, J=8,8, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₀H₈₀N₆O₁₄S: 1020,55. Знайдено: 1022,1 (M+H)⁺.

Приклад 117

Синтез [біотин]⁸дидемніну А (8BISAPL1)



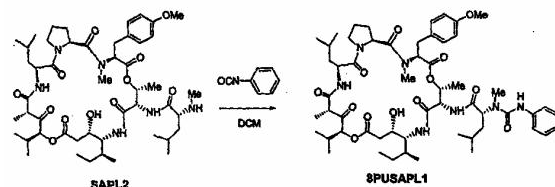
До розчину NATU (24мг, 61мкмоль), HOAt (8мг, 63мкмоль), SAPL2 (20мг, 21,4мкмоль) і d-біотину (7,8мг, 32мкмоль) в безв. DCM (400мкл) при 0°C в атмосфері Ar додають краплями за допомогою шприца NMM. Одержану суміш перемішують 2год. при 0°C і потім при кімнатній температурі ще 14год. Додають DCM (10мл) і розчин промивають послідовно водн. KHSO₄ (5мл, 10%), водн. NaHCO₃ (5мл, нас.) і насиченим розчином солі (5мл). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Вказану в заголовку сполуку (18мг, 72%) одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ (Symetry Prep C18, градієнт ACN/H₂O 60:40-100:0 в 10хв. (витрата: 3мл/хв., 150×7,8мм, при 270нм, t_R=6хв.).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,78-1,00 (м, 24H), 1,20-1,98 (м, 23H), 2,00-2,62 (м, 7H), 2,53 (с, 3H), 2,80-3,00 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 3,16 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 4,01 (м, 2H), 4,10 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,82 (м, 2H), 5,00 (м, 1H), 5,14 (м, 2H), 5,67 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,28 (д, J=8,5, 1H), 7,35 (д, J=7,8, 1H), 8,01 (д, J=8,7, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₉H₉₂N₈O₁₄S: 1168, 65. Знайдено: 1169,6 (M+H)⁺.

Приклад 118

Синтез [фенілкарбамід]⁸дидемніну А (8PUSAPL1)



До розчину SAPL2 (10мг, 10,7мкмоль) в DCM (200мкл, безв.) при 0°C в атмосфері Ar додають фенілізоціанат (1,3мкл, 12мкмоль) і реакційну суміш перемішують при к.т. 4 години. Додають DCM (10мл) і розчин промивають послідовно водн. KHSO₄ (5мл, 10%), водн. NaHCO₃ (5мл, нас.) і насиченим розчином солі (5мл). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи чистий 8PUSAPL1 (11мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

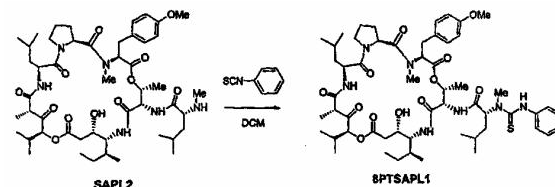
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,85-0,94 (м, 24H), 1,11-1,43 (м, 4H), 1,22 (д, J=6,8, 3H), 1,35 (д, J=6,8, 3H), 1,49-1,83 (м, 5H), 1,73 (с, 3H), 2,02 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 2,34 (дт, J₁=3,4, J₂=6,8, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 3,04 (д, J=16,6, 1H), 3,17 (дд, J₁=11,2, J₂=14,6, 1H), 3,36 (дд, J₁=3,9, J₂=14,2, 1H), 3,57 (дд, J₁=4,4, J₂=10,7, 1H), 3,59-3,63 (м, 1H), 3,67-3,75 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,96-4,10 (м, 2H), 4,19 (кв, J=6,8, 1H), 4,58 (м, 1H), 4,74 (дд, J₁=3,9, J₂=8,8, 1H), 4,78-4,85 (м, 1H), 5,05 (м, 2H), 5,17 (д, J=3,4, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,03-7,09 (м, 3H), 7,22-7,32 (м, 4H), 7,39 (д, J=8,3, 2H), 7,93 (д, J=8,8, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,70, 15,51, 17,16, 18,74, 21,11, 22,41, 23,29, 23,98, 24,94, 25,10, 25,32, 26,97, 28,18, 30,36, 31,57, 34,44, 36,51, 38,86, 41,64, 45,23, 47,30, 49,80, 50,08, 54,60, 55,50, 56,06, 57,51, 62,77, 66,45, 68,17, 70,72, 81,93, 114,36, 120,76, 123,86, 129,12, 130,04, 130,57, 138,78, 141,00, 157,78, 158,87, 169,92, 170,68, 171,49, 172,43, 173,44, 181,47, 192,38, 204,93, 206,66.

ESI-МС Розрах. для C₅₆H₈₃N₇O₁₃: 1161,60. Знайдено: 1062,6 (M+H)⁺.

Приклад 119

Синтез [фенілтіокарбамід]⁸дидемніну А (8PTSAPL1)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 8PUSAPL1, виходячи з SAPL2 (10мг, 10,7мкмоль) і фенілтіоізоціанату (1,3мкл, 12мкмоль), після 15год. перемішування, одержують вказану в заголовку сполуку (11мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини, без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,84-0,99 (м, 24H), 1,14-1,46 (м, 9H), 1,46-1,78 (м, 9H), 1,98-2,19 (м, 3H), 2,34 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,91 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 3,08-3,21 (м, 1H), 3,36 (дд, J₁=4,4, J₂=14,1, 1H), 3,55-3,64 (м, 2H), 3,66-3,74 (м, 1H), 3,79 (с,

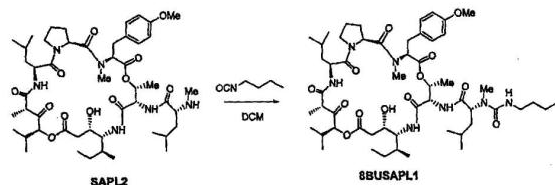
3H), 3,96-4,12 (м, 2H), 4,21 (кв, J=6,8, 1H), 4,59 (т, J=5,3, 1H), 4,75 (дд, J₁=3,4, J₂=8,3, 1H), 4,83 (т, J=10,3, 1H), 5,05-5,12 (м, 2H), 5,16 (д, J=3,4, 1H), 6,30 (т, J=7,3, 1H), 6,84 (д, J=8,3, 2H), 7,07 (д, J=8,3, 2H), 7,21-7,37 (м, 6H), 7,93 (д, J=8,8, 1H), 8,08 (д, J=8,8, 1H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 11,68, 15,28, 15,85, 17,15, 18,73, 21,12, 22,73, 23,66, 24,01, 25,13, 25,33, 26,62, 28,16, 29,92, 31,53, 32,42, 32,90, 34,41, 36,77, 38,86, 41,69, 47,28, 50,12, 55,50, 56,48, 57,51, 59,87, 66,47, 70,75, 81,91, 114,37, 125,25, 125,95, 126,57, 127,54, 129,12, 129,77, 130,06, 130,57, 135,43, 158,88, 168,54, 169,90, 170,70, 171,49, 172,38, 190,41.

ESI-МС Розрах. для C₅₆H₈₃N₇O₁₂S: 1077, 58. Знайдено: 1078, 5 (M+H)⁺.

Приклад 120

Синтез [бутилкарбамід]⁸дидемніну А (8BUSAPL1)



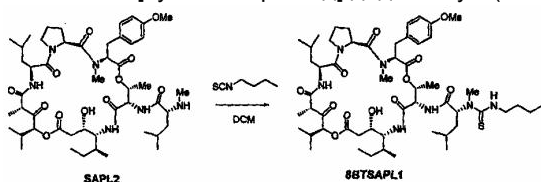
Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 8PUSAPL1, виходячи з SAPL2 (10мг, 10,7мкмоль) і бутилтіізоціанату (1,4мкл, 12мкмоль), після 4 год. перемішування, одержують вказану в заголовку сполуку (9мг, 78%) у вигляді білої твердої речовини, без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,85-0,94 (м, 24H), 1,10-1,80 (м, 24H), 2,03 (м, 1H), 2,13 (м, 2H), 2,33 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,02 (д, J=16,1, 1H), 3,17 (дд, J₁=11,1, 2, J₂=14,2, 1H), 3,23-3,40 (м, 3H), 3,62-3,78 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,03 (м, 2H), 4,19 (кв, J=6,8, 1H), 4,58 (м, 2H), 4,71 (дд, J₁=3,4, J₂=8,3, 1H), 4,82 (м, 1H), 5,00 (м, 2H), 5,16 (д, J=3,4, 1H), 5,22-5,28 (м, 2H), 6,85 (д, J=8,8, 2H), 7,08 (д, J=8,3, 2H), 7,21-7,29 (м, 1H), 7,96 (д, J=9,2, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₄H₈₇N₇O₁₃: 1041,64. Знайдено: 1042,7 (M+H)⁺.

Приклад 121

Синтез [бутилтіокарбамід]⁸дидемніну А (8BTSAPL1)



Слідуючи методиці, розробленій для синтезу 8PUSAPL1, виходячи з SAPL2 (10мг, 10,7мкмоль) і бутилтіізоціанату (1,5мкл, 12мкмоль), після 15 год. взаємодії, одержують вказану в заголовку сполуку (10мг, 86%) у вигляді білої твердої речовини, без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 0,86-0,97 (м, 24H), 1,14-1,78 (м, 27H), 1,99-2,14 (м, 3H), 2,34 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 3,01 (д, J=16,6, 1H), 3,16 (дд, J₁=11,2, J₂=14,6, 1H), 3,36 (дд, J₁=4,4, J₂=14,2, 1H), 3,49-3,74 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,02 (д, J=6,8, 2H), 4,21 (кв, J=6,8, 1H), 4,58 (м, 1H), 4,70 (дд, J₁=2,9, J₂=8,3, 1H), 4,82 (т, J=10,3, 1H), 5,07-5,12 (м, 2H), 5,09 (д, J=3,9, 1H), 5,60 (м, 1H), 6,36 (дд, J₁=5,4, J₂=8,3, 1H), 6,84 (д, J=8,8, 2H), 7,08 (д, J=8,8, 2H), 7,84 (д, J=8,3, 1H), 7,91 (д, J=9,3, 1H).

ESI-МС Розрах. для C₅₄H₈₇N₇O₁₂S: 1057, 61. Знайдено: 1080,7 (M+Na)⁺.