



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 215 746** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **С 07 К 5/06, С 07 D 401/12,**
417/06, А 61 К 38/05, А 61 Р 35/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

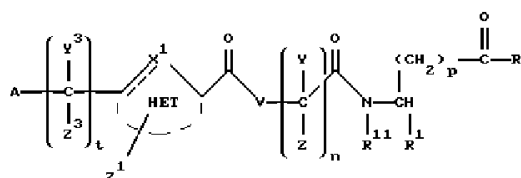
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2000128033/04, 09.04.1999
(24) Дата начала действия патента: 09.04.1999
(30) Приоритет: 10.04.1998 US 60/081,394
(43) Дата публикации заявки: 20.06.2003
(46) Дата публикации: 10.11.2003
(56) Ссылки: SU 1042615 A, 15.09.1983. RU 2089547 C1, 10.09.1997. RU 2126001 C1, 11.01.1995. WO 91/04247 A, 24.09.1990. WO 97/08145 A, 06.03.1997. WO 98/08840 A, 05.03.1998. EP 820991 A, 28.01.1998.
(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 10.11.2000
(86) Заявка PCT: US 99/04297 (09.04.1999)
(87) Публикация PCT: WO 99/52896 (21.10.1999)
(98) Адрес для переписки: 101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой

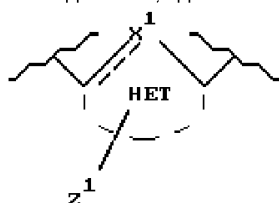
(71) Заявитель:
ДЖ. Д. СЕРЛ ЭНД КО. (US)
(72) Изобретатель: ЧАНДРАКУМАР Низал Самьюэл (US), ДЕСАЙ Бипинчандра Нанубхай (US), ДЕВАДАС Балекудру (US), ХАФФ Рене (US), КХАННА Иш К. (US), РАО Шашидхар Н. (US), РИКО Джозеф Г. (US), РОДЖЕРС Томас Э. (US), РУМИНСКИ Питер Г. (US), РАССЕЛЛ Марк Эндрью (US), ЮЙ Йи (US), ГАЗИКИ Алан Фрэнк (US), МАЛЕХА Джеймс У. (US), МИЯШИРО Джули М. (US)
(73) Патентообладатель:
ДЖ. Д. СЕРЛ ЭНД КО. (US)
(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна

(54) **ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦИЛ-БЕТА-АЛАНИНА В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ ВИТРОНЕКТИНА**

(57) Изобретение относится к группе новых соединений - гетероциклических производных глицил-бета-аланина общей формулы I

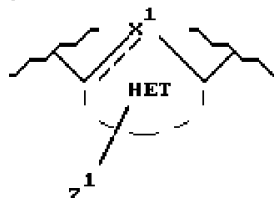


или фармацевтически приемлемая соль этого соединения, где

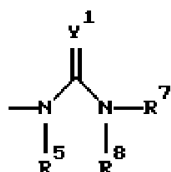


является 5-8-членным моноциклическим

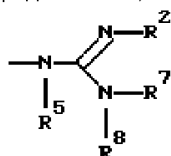
гетероциклическим, необязательно ненасыщенным кольцом, содержащим от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей N и S, причем X¹ выбран из группы, включающей CH, CH₂, N, NH, O и S, при условии, что



не является пирролидинином, когда V обозначает NH;
A представляет собой группу формулы

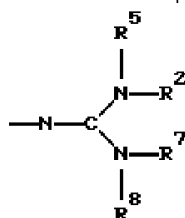


где Y^1 выбран из группы, включающей $N-R^2$, причем R^2 означает водород; R^2 означает водород, R^7 , когда не вместе с R^2 , и R^8 означают водород, алкил, замещенный алкокси группой, или R^2 вместе с R^7 образуют 4-12-членный, содержащий 2 атома азота гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей гидрокси, C_1 - C_{10} алкил, галоид, спиродиоксалан; А обозначает группу



где R^2 вместе с R^7 образуют 5-8-членный, содержащий два атома азота гетероцикл, R^5 означает водород, R^8 означает алкил, необязательно замещенный алкоксигруппой;

или А обозначает группу



где R^2 вместе с R^7 образуют 5-8-членный, содержащий 2 атома азота гетероцикл, необязательно замещенный гидроксигруппой; R^8 - алкил, замещенный алкоксигруппой; V означает $-N-(R^6)-$; R^6 - водород; Y и Z означают водород, $t = 0$, n и p = 1, 2; R означает $X-R^3$, где X -O-; R^3 - водород, алкил; R^1 выбран из группы, включающей арил, алкил, необязательно замещенный однократно или многократно галоидом, алкилом, OH; моноциклический гетероцикл; галоидалкил; R^{11} означает водород, или фармацевтически приемлемая соль этого соединения; фармацевтической композиции, обладающей свойствами

антагониста $\alpha_V\beta_3$ -интегрина, а также к способу лечения заболеваний, опосредованных $\alpha_V\beta_3$ -интегрином у млекопитающих. 3 с. и 19 з.п. ф-лы, 1 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 215 746** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 K 5/06, C 07 D 401/12,
417/06, A 61 K 38/05, A 61 P 35/00**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

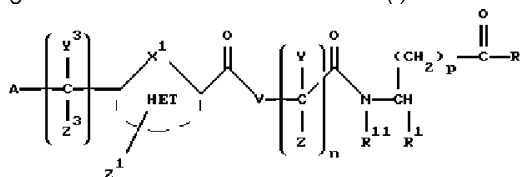
(21), (22) Application: 2000128033/04, 09.04.1999
(24) Effective date for property rights: 09.04.1999
(30) Priority: 10.04.1998 US 60/081,394
(43) Application published: 20.06.2003
(46) Date of publication: 10.11.2003
(85) Commencement of national phase: 10.11.2000
(86) PCT application:
US 99/04297 (09.04.1999)
(87) PCT publication:
WO 99/52896 (21.10.1999)
(98) Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj

(71) Applicant:
DZh. D. SERL EhND KO. (US)
(72) Inventor: ChANDRAKUMAR Nizal Sam'juehl
(US),
DESAJ Bipinchandra Nanubkhaj (US), DEVADAS
Balekudru (US), KhAFF Rene (US), KKhANNA Ish
K. (US), RAO Shashidkhar N. (US), RIKO Dzhozef
G. (US), RODZhERS Tomas Eh. (US), RUMINSKI
Piter G. (US), RASSELL Mark Ehndr'ju (US), JuJ
Ji (US), GAZIKI Alan Frehmk (US), MALEKha
Dzhejmz U. (US), MIJaShIRO Dzhuli M. (US)
(73) Proprietor:
DZh. D. SERL EhND KO. (US)
(74) Representative:
Veselitskaja Irina Aleksandrovna

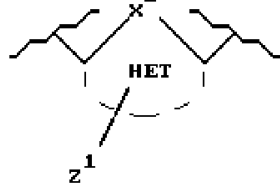
(54) HETEROCYCLIC DERIVATIVES OF GLYCYL-BETA-ALANINE AS ANTAGONISTS OF VITRONECTIN

(57) Abstract:

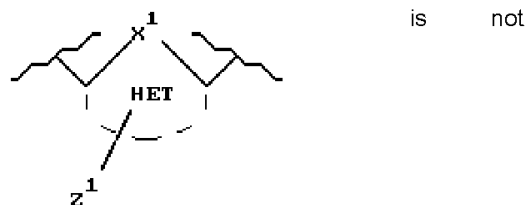
FIELD: organic chemistry, amino acids, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to group of novel compounds heterocyclic derivatives of glycyL-beta-alanine of the general formula (I):



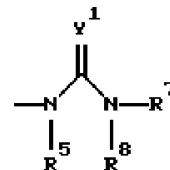
or pharmaceutical salt of this compound wherein is 5-8-membered



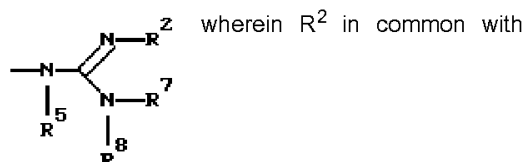
monocyclic heterocyclic, optionally saturated ring comprising from 1 to 4 heteroatoms taken among the group including nitrogen and sulfur atoms being X¹ is taken among the group including: CH, CH₂, N, NH, O and S under condition that



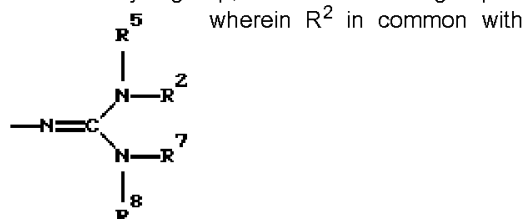
pyrrolidinyl when V means NH; A represents group of the formula: wherein



Y¹ is taken among group including N-R² being R² means hydrogen atom; R² means hydrogen atom, R⁷ when is not common with R²; and R⁸ means hydrogen atom, alkyl substituted with alkoxy-group, or R² in common with R⁷ forms 4-12-membered heterocycle comprising 2 nitrogen atoms optionally substituted with one or some substituents taken among group including hydroxy-, C₁-C₁₀-alkyl, halide, spirodioxalane; A means the group:



R^7 form 5-8-membered heterocycle comprising two nitrogen atoms; R^5 means hydrogen atom; R^8 means alkyl optionally substituted with alkoxy-group; or A means group:

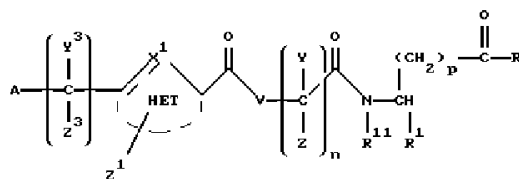


R^7 form 5-8-membered heterocycle comprising 2 nitrogen atoms optionally substituted with hydroxy-group; R^8 is alkyl substituted with alkoxy-group; V means $N-(R^6)$; R^6 is hydrogen atom; Y and Z mean hydrogen atom; $t = 0$; n and p = 1, 2; R means $X-R^3$ wherein X is O-; R^3 is hydrogen atom, alkyl; R^1 is taken among group including aryl, alkyl optionally mono- or multiple-substituted with halide, alkyl, hydroxy-group; monocyclic heterocycle; halogenalkyl; R^{11} means hydrogen atom, or pharmaceutically acceptable salt of this compound. Invention relates also to pharmaceutical composition eliciting properties of antagonist of $\alpha_V\beta_3$ -integrin and to method for treatment of diseases mediated by $\alpha_V\beta_3$ -integrin in mammals. EFFECT: valuable medicinal properties of compounds. 22 cl, 1 tbl, 60 ex

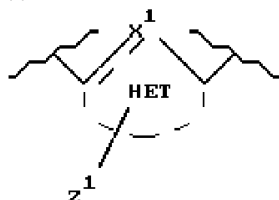
Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть).

Формула изобретения:

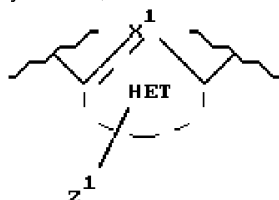
1. Соединение формулы I



где

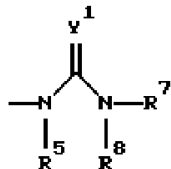


является 5-8-членным моноциклическим гетероциклическим, необязательно ненасыщенным кольцом, содержащим от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из групп, включающих N и S, причем X¹ выбран из группы, включающей CH, CH₂, N, NH и S, при условии, что



не является пирролидинином, когда V обозначает NH;

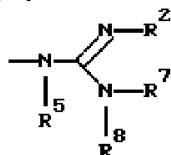
A представляет собой группу формулы



где Y¹ означает N-R², причем R² означает водород;

R² означает водород, R⁷, когда не вместе с R², и R⁸ означает водород, алкил, замещенный алкоксигруппой или R² вместе с R⁷ образуют 4-12 гетероцикл, содержащий 2 атома азота, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей гидрокси, C₁-C₁₀ алкил, галогид, спиродиооксалан;

или A представляют собой группу формулы

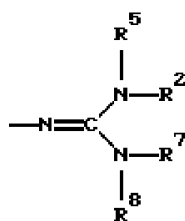


где R² вместе с R⁷ образуют 5-8-членный, содержащий два атома азота гетероцикл;

R⁵ означает водород;

R⁸ означает алкил, необязательно замещенный алкоксигруппой;

или A представляет собой группу формулы



где R² вместе с R⁷ образуют 5-8-членный, содержащий 2 атома азота гетероцикл, необязательно замещенный гидроксигруппой;

R⁸ означает алкил, замещенный алкоксигруппой;

V означает -N-(R⁶)-; R⁶ означает водород;

Y и Z означают водород;

t = 0,

n = 1, 2;

p = 1, 2;

R означает X-R³, где X означает -O-;

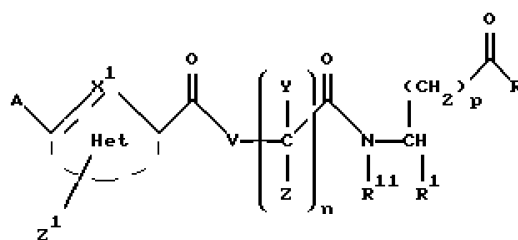
R³ означает водород, алкил;

R¹ выбран из группы, включающей арил, алкил, необязательно замещенный однократно или многократно галогеном, алкилом, OH; моноциклический гетероцикл; галоидалкил;

R¹¹ означает водород,

или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

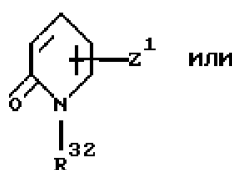
2. Соединение по п. 1 формулы



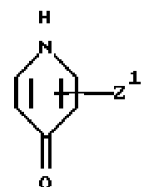
где



обозначает



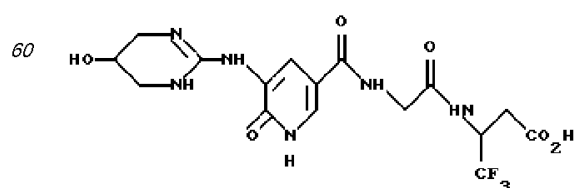
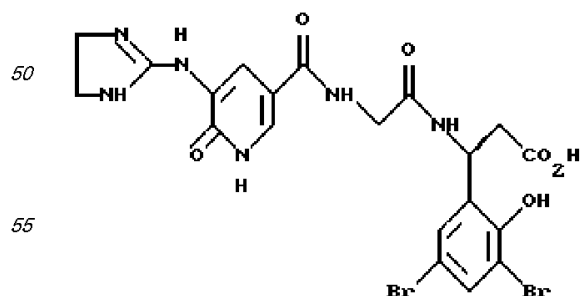
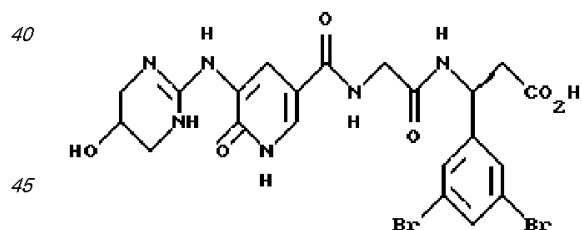
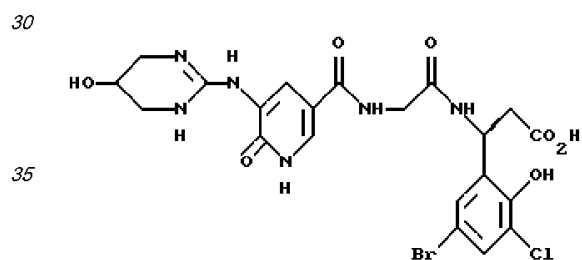
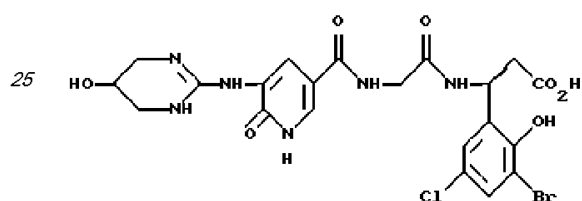
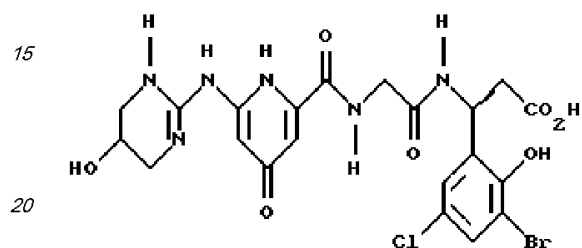
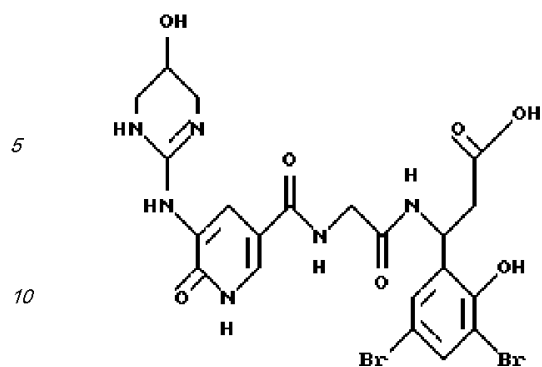
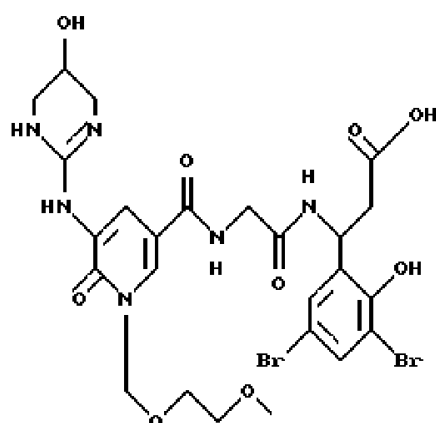
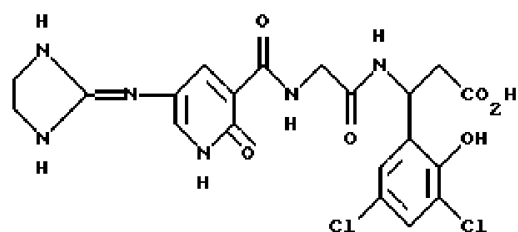
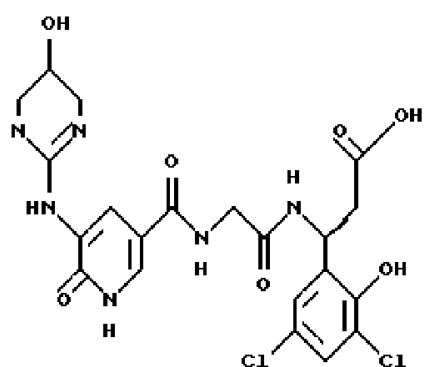
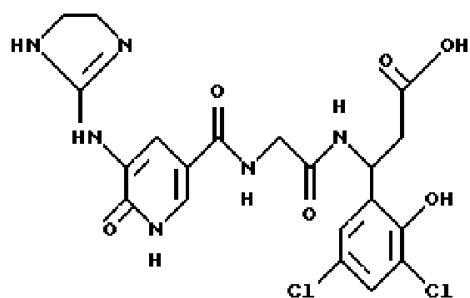
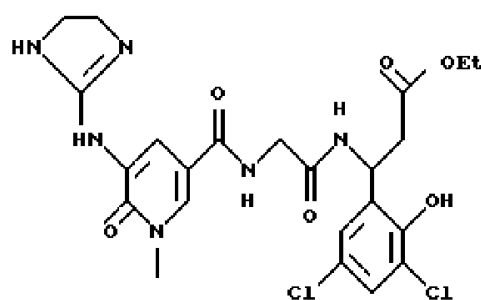
или

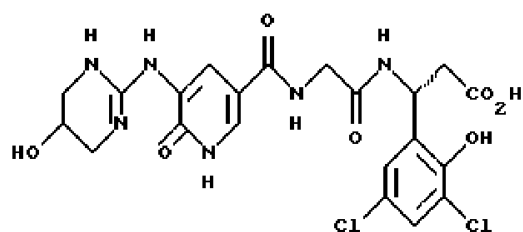


где R³² обозначает H, алкил, алкоксиалкил, аминоалкил,

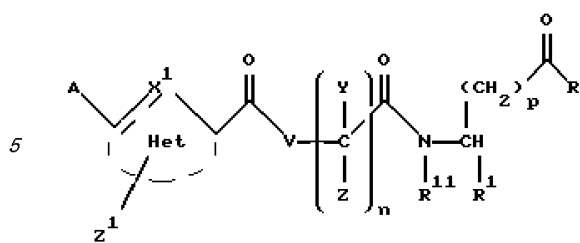
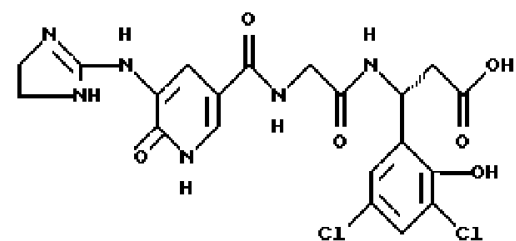
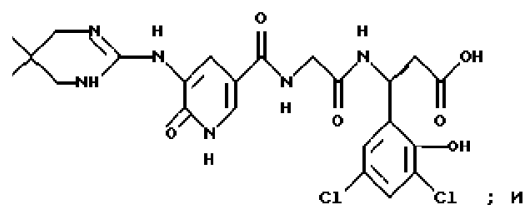
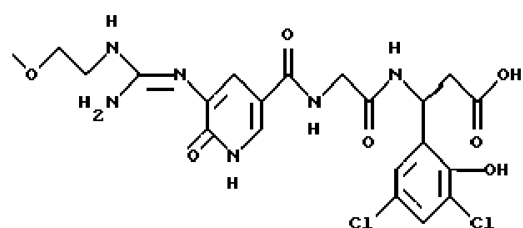
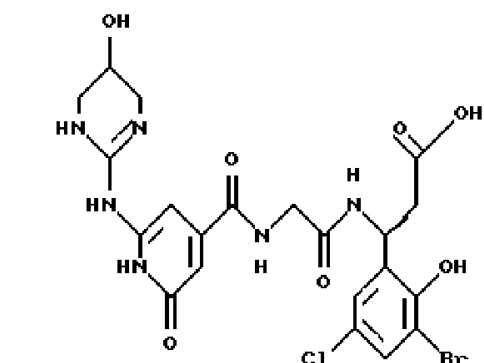
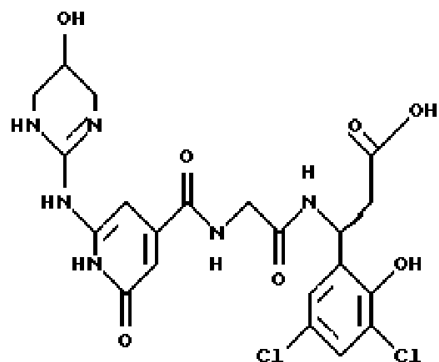
диалкиламиноалкил, причем алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей гидрокси, алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино, арилили алкилсульфонил, карбокси и карбоксипроизводные.

3. Соединение по п. 2, выбранное из группы, содержащей соединения





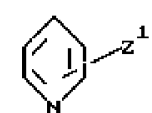
4. Соединение по п. 1 формулы



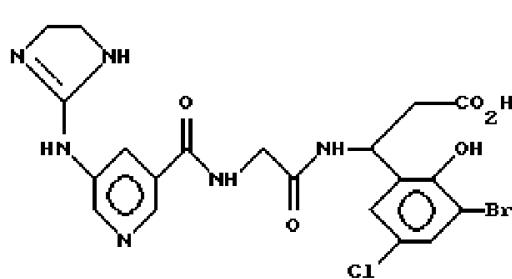
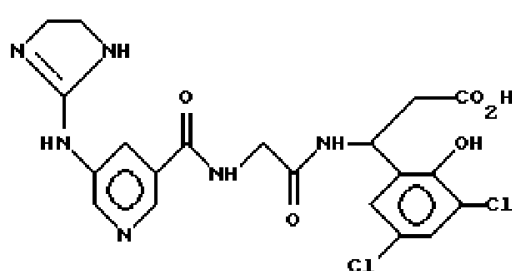
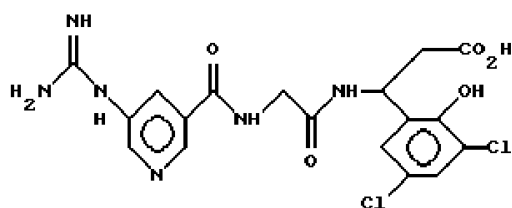
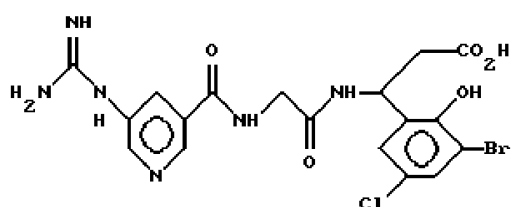
где

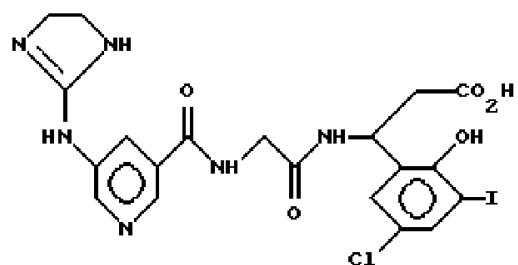


обозначает

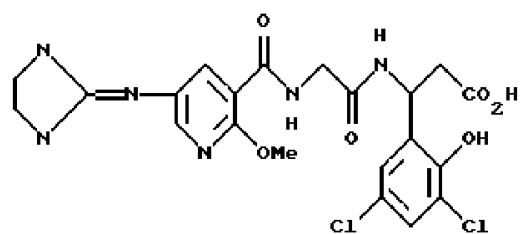


5. Соединение по п. 4, выбранное из группы, содержащей соединения

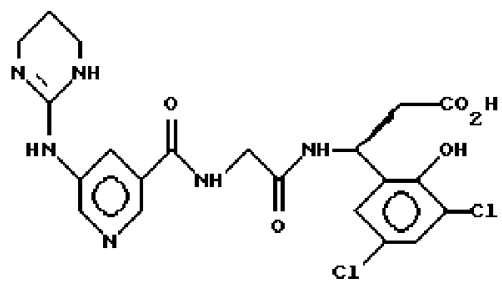




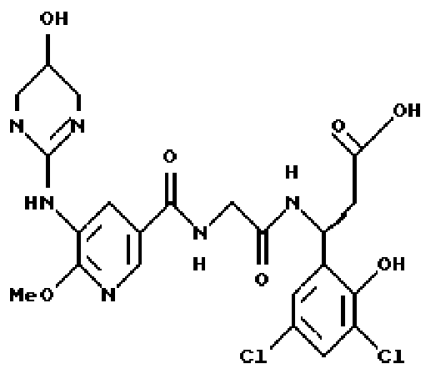
5



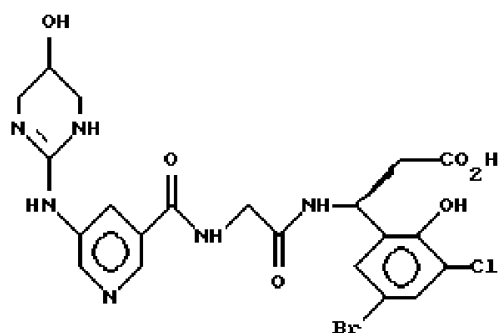
10



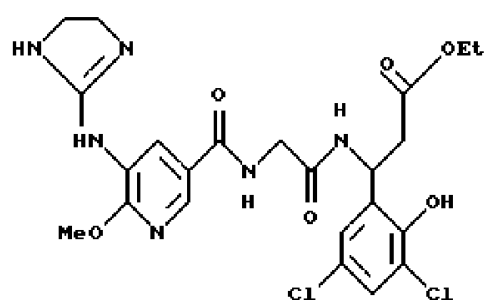
15



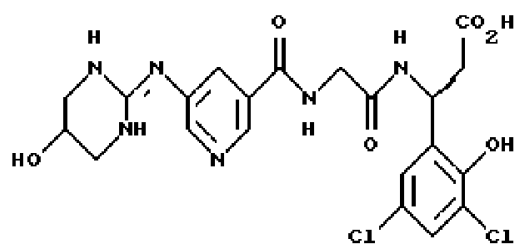
20



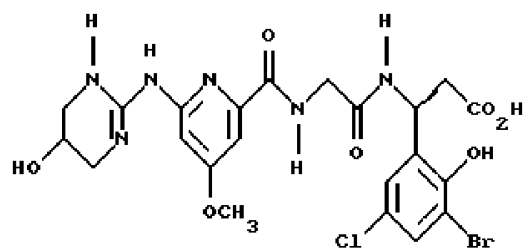
25



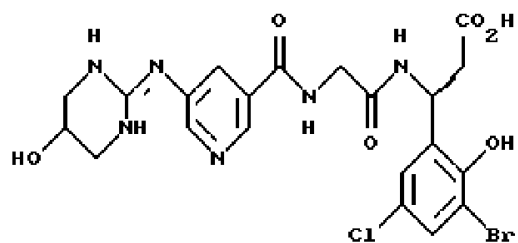
30



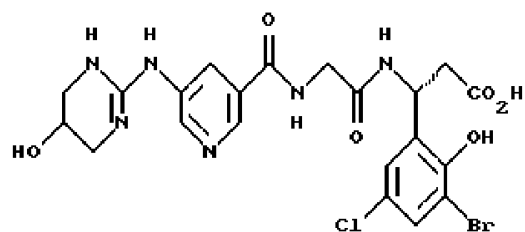
35



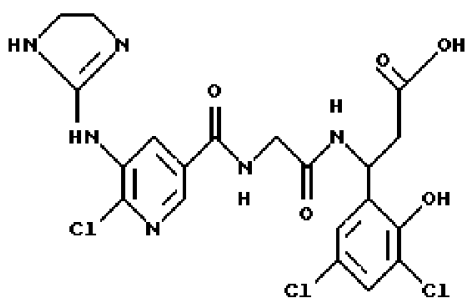
40



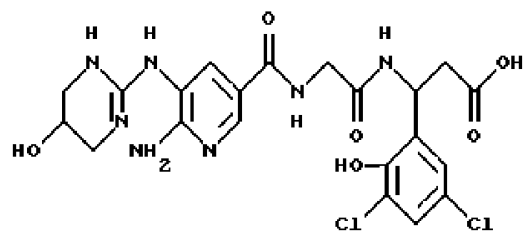
45



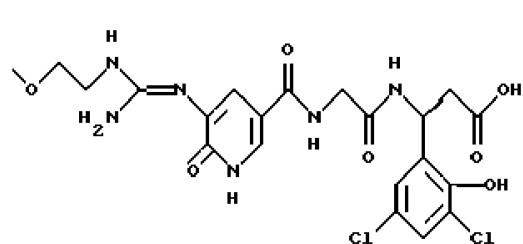
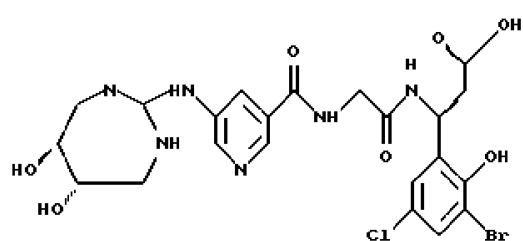
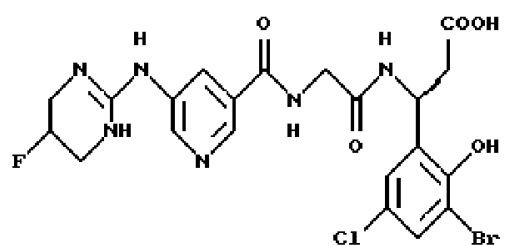
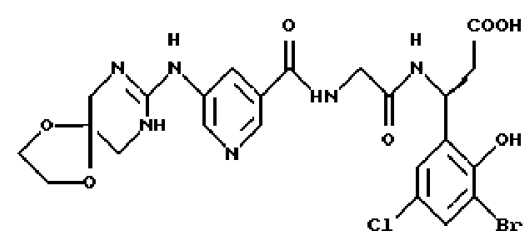
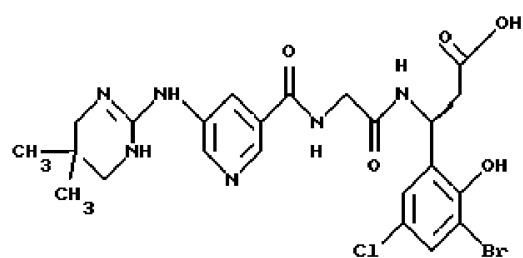
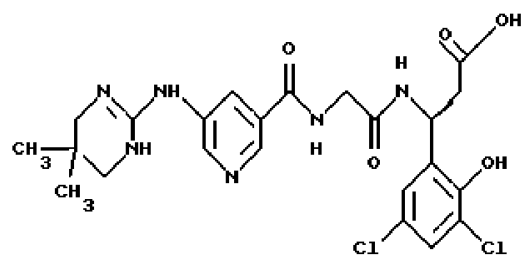
50



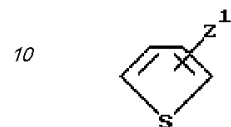
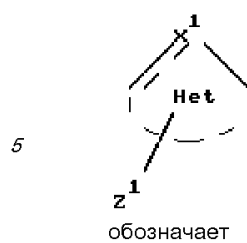
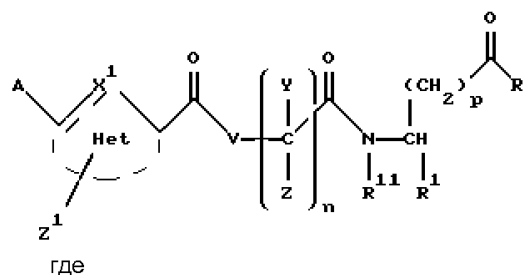
55



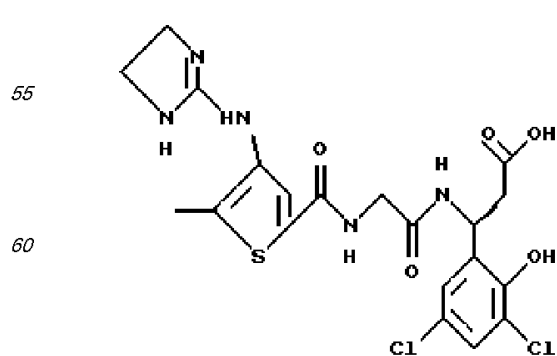
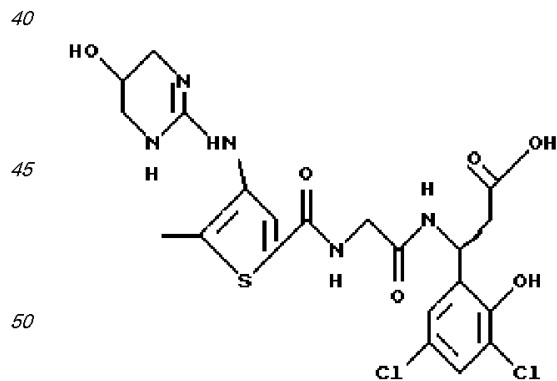
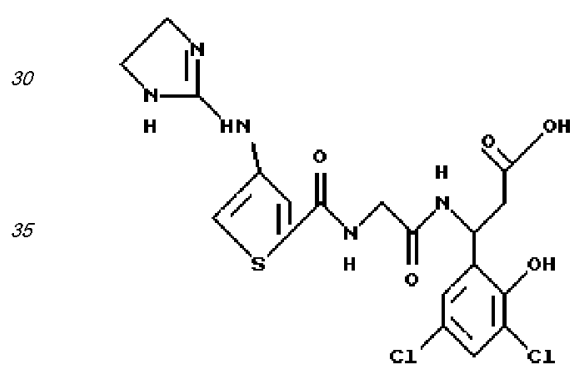
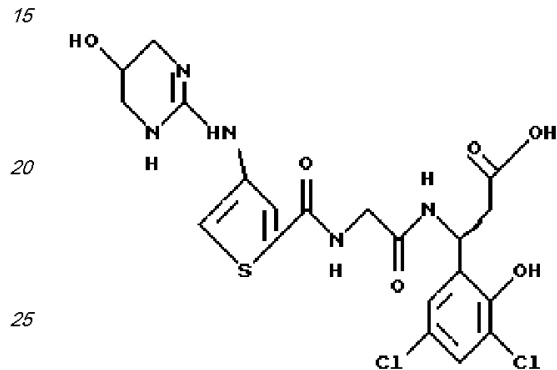
60

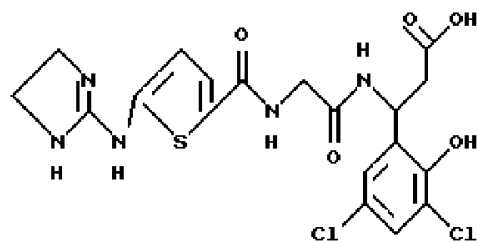


6. Соединение по п. 1 формулы

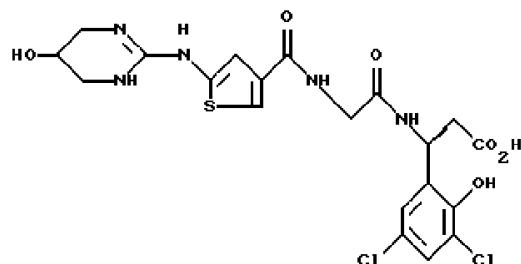


7. Соединение по п. 6, выбранное из группы, содержащей соединения

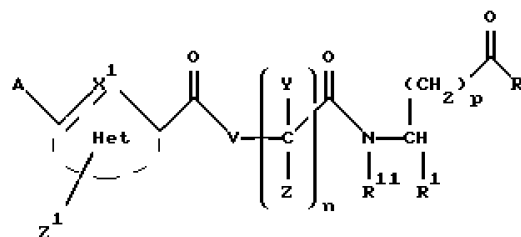




8. Соединение по п. 1 формулы



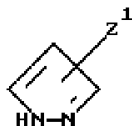
9. Соединение по п. 8 формулы



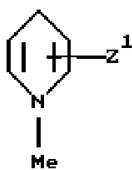
где



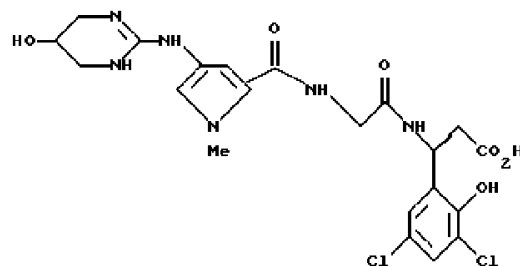
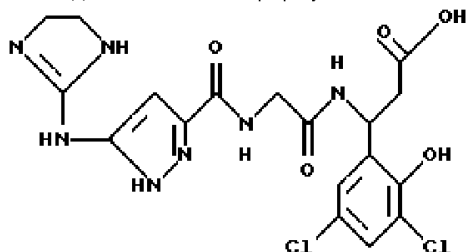
обозначает



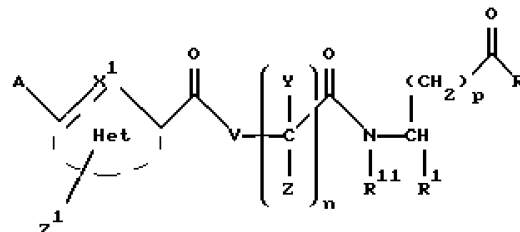
или



9. Соединение по п. 8 формулы



10. Соединение по п. 1 формулы



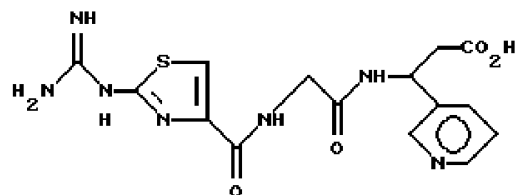
где



обозначает



11. Соединение по п. 10 формулы



12. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами антагониста $\alpha_v\beta_3$ -интегрина, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по пп. 1-10 или 11 и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Способ лечения заболеваний, опосредованных $\alpha_v\beta_3$ -интегрином у млекопитающих, нуждающихся в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-10 или 11.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что он применяется для лечения опухолевого метастаза.

15. Способ по п. 13, отличающийся тем, что он применяется для лечения роста твердой опухоли.

16. Способ по п. 13, отличающийся тем, что он применяется для лечения ангиогенеза.

17. Способ по п. 13, отличающийся тем, что он применяется для лечения остеопороза.

18. Способ по п. 13, отличающийся тем, что он применяется для лечения злокачественной гуморальной гиперкальцемии.

19. Способ по п. 13, отличающийся тем, что он применяется для лечения миграции клеток гладкой мышцы.

20. Способ по п. 13, отличающийся тем, что он применяется для подавления рестеноза.

21. Способ по п. 13, отличающийся тем, что он применяется для лечения

ревматоидного артрита.

22. Способ по п. 13, отличающийся тем, что он применяется для лечения дегенерации желтого пятна.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU ? 2 1 5 7 4 6 C 2

Настоящее изобретение претендует на основании § 119(е) раздела 35 Кодекса законов США на приоритет временной патентной заявки США, регистрационный номер 60/081394, поданной 10 апреля 1998 года.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим средствам (соединениям), обладающим полезным действием в качестве антагонистов $\alpha_v\beta_3$ -интегрина и используемым как таковые в фармацевтических композициях и в методах лечения заболеваний, опосредованных $\alpha_v\beta_3$ -интегрином, путем подавления или противодействия $\alpha_v\beta_3$ -интегринам.

Предпосылки создания изобретения

Интегрины представляют собой группу клеточно-поверхностных гликопротеидов, способствующих клеточной адгезии и тем самым являющихся полезными посредниками в клеточно-адгезионных взаимодействиях, происходящих в ходе различных биологических процессов. Интегрины являются

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

гетеродимерами, состоящими из нековалентно связанных α - и β -полипептидных субъединиц. В настоящее время идентифицировано одиннадцать различных α -субъединиц и шесть различных β -субъединиц. Различные α -субъединицы могут соединяться с различными β -субъединицами с образованием отличных один от другого интегринов.

Интегрин, идентифицированный как $\alpha_v\beta_3$ (известный также как рецептор витронектина), был идентифицирован как интегрин, играющий определенную роль при различных заболеваниях или болезненных состояниях, включая опухолевый метастаз, рост твердой опухоли (неоплазия), остеопороз, болезнь Паже (Paget), злокачественную гуморальную гиперкальцемию, ангиогенез, в том числе опухолевый ангиогенез, ретинопатию, в том числе дегенерацию желтого пятна, артрит, в том числе ревматоидный артрит, периодонтальное заболевание, псориаз и миграцию клеток гладкой мышцы (например, рестеноз). Кроме того, было установлено, что такие агенты были бы полезны в качестве антивирусных, антигрибковых и антимикробных средств. Таким образом, соединения, избирательно подавляющие или противодействующие $\alpha_v\beta_3$ -интегрину, могли бы быть полезными при лечении таких заболеваний.

Было показано, что $\alpha_v\beta_3$ -интегрин и другие α_v -содержащие интегрины связываются с некоторым количеством макромолекул матрикса, содержащих Arg-Gly-Asp (RGD). Соединения, содержащие RGD-последовательность, очень похожи на лиганды внеклеточного матрикса и таким образом связываются с рецепторами клеточной поверхности. Однако также известно, что RGD-пептиды в общем случае неселективны в отношении RGD-зависимых интегринов. Например, большинство RGD-пептидов, связывающихся с $\alpha_v\beta_3$ -интегрином, связываются также с $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_{IIb}\beta_3$. Известно, что антагонизм кровяной пластинки $\alpha_{IIb}\beta_3$ (также известной как рецептор фибриногена) блокирует агрегацию тромбоцитов в человеческом организме. Чтобы избежать побочного эффекта в виде кровотечения при лечении заболеваний или болезненных состояний, связанных с $\alpha_v\beta_3$ -интегрином, целесообразно создать соединения, которые проявляли бы

избирательный антагонизм в отношении $\alpha_v\beta_3$ и не проявляли бы его в отношении $\alpha_{IIb}\beta_3$.

Инвазия опухолевых клеток происходит в ходе трехступенчатого процесса: 1) присоединение опухолевой клетки к внеклеточному матриксу; 2) протеолитическое растворение матрикса; и 3) движение клеток через растворенный барьер. Этот процесс может происходить повторно и в результате привести к метастазам в местах, далеких от первоначальной опухоли.

Seftor et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 89 (1992) 1557-1561) показали, что $\alpha_v\beta_3$ -интегрин выполняет биологическую функцию при инвазии клеток меланомы. Montgomery et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91 (1994) 8856-60) продемонстрировали, что $\alpha_v\beta_3$ -интегрин, экспримированный на клетках меланомы человека, усиливает сигнал выживания, защищая клетки от апоптоза. Чтобы препятствовать опухолевому метастазу, было бы целесообразно, подавляя рецептор клеточной адгезии $\alpha_v\beta_3$ -интегрин, способствовать метастатическому пути обмена опухолевых клеток.

Brooks et al. (Cell, Vol. 79 (1994) 1157-1164) продемонстрировали, что антагонисты $\alpha_v\beta_3$ -интегрина обеспечивают терапевтический подход к лечению неоплазии (подавление роста твердой опухоли), так как систематическое введение антагонистов $\alpha_v\beta_3$ -интегрина вызывает драматическую регрессию различных гистологически отличных одна от другой человеческих опухолей.

Адгезионный рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин был идентифицирован как маркер ангиогенетических кровяных сосудов у цыплят и человека и поэтому такой рецептор играет критически важную роль в развитии кровеносных сосудов или образовании в тканях новых сосудов. Развитие кровеносных сосудов характеризуется инвазией, миграцией и пролиферацией клеток гладкой мышцы и эндотелия. Антагонисты $\alpha_v\beta_3$ -интегрина задерживают этот процесс, избирательно стимулируя апоптоз клеток в новых сосудах. Рост новых кровеносных сосудов, или ангиогенез, также способствует патологическим состояниям, таким как диабетическая ретинопатия, включая дегенерацию желтого пятна (Adamis et al., Amer. J. Ophtal., 118 (1994) 445-450) и ревматоидный артрит (Peacock et al., J. Exp. Med., Vol. 175 (1992), 1135-1138).

Поэтому антагонисты $\alpha_v\beta_3$ -интегрина были бы полезными терапевтическими средствами для лечения вышеупомянутых заболеваний, связанных с образованием новых сосудов (Brooks et al., Science, Vol. 264 (1994), 569-571).

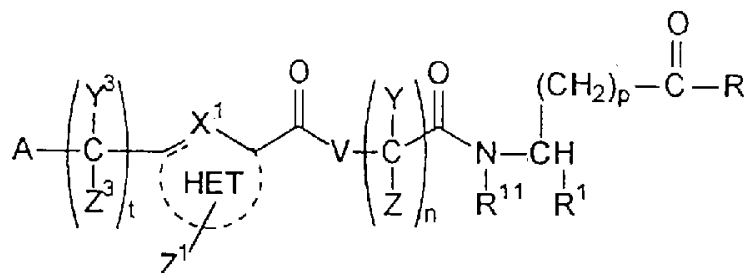
Сообщалось, что клеточно-поверхностный рецептор $\alpha_v\beta_3$ является главным интегрином на остеокластах, ответственным за присоединение к кости. Остеокласты вызывают костную резорбцию, и когда активность такой костной резорбции превышает костно-образующую активность, результатом является остеопороз (потеря кости), приводящий к увеличению числа переломов костей, потере трудоспособности и возросшей смертности. Было показано, что антагонисты $\alpha_v\beta_3$ -интегрина являются мощными ингибиторами образования остеокластов как *in vitro* (J. Cell. Biol., Vol. 111 (1990) 1713-1723), так и *in vivo* (Fischer et al., Endocrinology, Vol. 132 (1993) 1411-1413). Антагонизм $\alpha_v\beta_3$ приводит к уменьшению костной резорбции и таким образом восстанавливает нормальный баланс между образованием костей и костной резорбцией. Следовательно, было бы полезно создать антагонисты для остеокласта $\alpha_v\beta_3$, которые являются эффективными ингибиторами костной резорбции и поэтому могут быть использованы в лечении или предупреждении остеопороза.

Роль $\alpha_v\beta_3$ -интегрина в миграции клеток гладкой мышцы также делает его терапевтической целью для предупреждения или замедления неоинтимальной гиперплазии, являющейся ведущей причиной рестеноза после васкулярных процедур (Choi et al., J. Vasc. Surg. Vol. 19(1) (1994) 125-34). Для предупреждения или замедления рестеноза было бы целесообразно предупредить или замедлить с помощью фармацевтических средств неоинтимальную гиперплазию.

White (Current Biology, Vol. 3(9) (1993) 596-599) сообщает, что аденовирус использует $\alpha_v\beta_3$ для проникновения в клетку хозяина. Интегрин, по-видимому, необходим для эндоцитоза вирусной частицы и он может требоваться для проникновения вирусного генома в цитоплазму хозяйской клетки. Таким образом, соединения, ингибирующие $\alpha_v\beta_3$, были бы полезны в качестве антивирусных средств.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к классу соединений, представленных формулой I

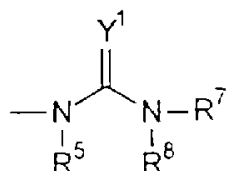


или фармацевтически приемлемой соли этих соединений, где



является 5-8-членным моноциклическим гетероциклическим, необязательно ненасыщенным кольцом, содержащим от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей O, N и S, причем X¹ выбран из группы, включающей CH, CH₂, N, NH, O и S;

A представляет собой группу формулы



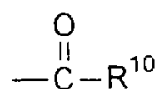
где Y¹ выбран из группы, включающей N-R₂, O и S;

R² выбран из группы, включающей H, алкил, арил, гидрокси, алкокси, циано, нитро, amino, алкенил, алкинил, амидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галоидалкилкарбонил, галоидалкоксикарбонил, алкилтиокарбонил, арилтиокарбонил, ацилоксиметоксикарбонил, алкил, необязательно замещенный, однократно или многократно, (низш.)алкильной группой, галоидной группой, гидроксигруппой,

- галоидалкильной группой, цианогруппой, нитрогруппой, карбоксигруппой, аминогруппой, алкоксигруппой, арильной группой или арильной группой, которая может быть замещена, однократно или многократно, галоидной группой, галоидалкильной группой, (низш.)алкильной группой, алкоксигруппой, цианогруппой, алкилсульфонильной группой, алкилтиогруппой, нитрогруппой, карбоксигруппой, аминогруппой, гидроксигруппой, сульфогруппой, сульфонамидной группой, арильной группой, конденсированной арильной группой, моноциклическими гетероциклами или конденсированными моноциклическими гетероциклами; арил, необязательно замещенный, однократно или многократно, галоидной группой, галоидалкильной группой, гидроксигруппой, (низш.)алкильной группой, алкоксигруппой, метилendioксигруппой, этилендиоксигруппой, цианогруппой, нитрогруппой, алкилтиогруппой, алкилсульфонильной группой, сульфогруппой, сульфонамидной группой, карбокси- производными, аминогруппой, арильной группой, конденсированной арильной группой, моноциклическими гетероциклами или конденсированным моноциклическим гетероциклом; моноциклические гетероциклы и моноциклические гетероциклы, необязательно замещенные, однократно или многократно, галоидной группой, галоидалкильной группой, (низш.)- алкильной группой, алкоксигруппой, аминогруппой, нитрогруппой, гидроксигруппой, карбоксипроизводными, цианогруппой, алкилтиогруппой, алкилсульфонильной группой, сульфокислотной группой, сульфонамидной группой, арильной группой или конденсированной арильной группой; или
- R^2 вместе с R^7 образует 4-12-членный, содержащий два атома азота гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей низший алкил, тиаалкил, алкиламино, гидроксид, кетон, алкоксид, галоид, фенил, амино, карбоксид или эфир карбоновой кислоты и конденсированный фенил; или
- R^2 вместе с R^7 образует 4-12-членный, необязательно ненасыщенный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из группы, включающей O, N и S; или

- R^2 вместе с R^7 образует 5-9-членное гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей низший алкил, фенил, алкокси и гидрокси; или
- R^2 вместе с R^7 образует 5-членное гетероароматическое кольцо, сконденсированное с арильным или гетероарильным кольцом;
- R^7 (когда не вместе с R^2) и R^8 выбраны независимо один от другого из группы, включающей H, алкил, алкенил, алкинил, аралкил, амина, алкиламино, гидрокси, алкокси, ариламино, амидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, арилокси, арилоксикарбонил, галоидалкилкарбонил, галоидалкоксикарбонил, алкилтиокарбонил, арилтиокарбонил, ацилоксиметоксикарбонил, циклоалкил, бициклоалкил, арил, ацил, бензоил, алкил, необязательно замещенный, однократно или многократно, (низш.)алкильной группой, галоидной группой, гидроксигруппой, галоидалкильной группой, цианогруппой, нитрогруппой, карбоксипроизводными, аминогруппой, алкоксигруппой, тиогруппой, алкилтиогруппой, сульфонильной группой, арильной группой, аралкильной группой, арильной группой, которая может быть замещена, однократно или многократно, галоидной группой, галоидалкильной группой, (низш.)-алкильной группой, алкоксигруппой, метилendioксигруппой, этилендиооксигруппой, алкилтиогруппой, галоидалкилтиогруппой, тиогруппой, гидроксигруппой, цианогруппой, нитрогруппой, карбокси- производными, арилоксигруппой, амидогруппой, ациламиногруппой, аминогруппой, алкиламиногруппой, диалкиламиногруппой, трифторалкок-сигруппой, трифторметильной группой, сульфонильной группой, алкилсульфонильной группой, галоидалкилсульфонильной группой, сульфогруппой, сульфонамидной группой, арильной группой, конденсированной арильной группой, моноциклическими гетероциклами, конденсированными моноциклическими гетероциклами; арил, необязательно замещенный, однократно или многократно, галоидной группой, галоидалкильной группой, (низш.)алкильной группой, алкоксигруппой, метилendioксигруппой, этилендиооксигруппой,

алкилтиогруппой, галоидалкилтиогруппой, тиогруппой, гидроксигруппой, цианогруппой, нитрогруппой, карбоксипроизводными, арилоксигруппой, амидогруппой, ациламиногруппой, аминогруппой, алкиламиногруппой, диалкиламиногруппой, трифторалкоксигруппой, трифторметилсульфонильной группой, алкилсульфонильной группой, сульфогруппой, сульфонамидной группой, арильной группой, сконденсированной арильной группой, моноциклическими гетероциклами или конденсированными моноциклическими гетероциклами; моноциклические гетероциклы, моноциклические гетероциклы, необязательно замещенные, однократно или многократно, галоидной группой, галоидалкильной группой, (низш.)алкильной группой, алкоксигруппой, арилоксигруппой, аминогруппой, нитрогруппой, гидроксигруппой, карбоксипроизводными, цианогруппой, алкилтиогруппой, алкилсульфонильной группой, арильной группой, конденсированной арильной группой; моно- и бициклические гетероциклические алкилы, группу $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, где R^{10} выбран из группы, включающей алкил, арил и моноциклические гетероциклы, все необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоид, галоидалкил, алкил, алкокси, циано, нитро, amino, ациламино, трифторалкил, амидо, алкиламиносульфонил, алкилсульфонил, алкилсульфониламино, алкиламино, диалкиламино, трифторметилтио, трифторалкокси, трифторметилсульфонил, арил, арилокси, тио, алкилтио и моноциклические гетероциклы, а также группу

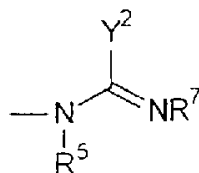


где R^{10} имеет вышеуказанное значение; или

NR^7 вместе с R^8 образуют 4-12-членное, содержащее один атом азота моно- или бициклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей низший алкил, карбоксипроизводные, арил или гидрокси, причем это кольцо необязательно содержит гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S;

R^5 выбран из группы, включающей H, алкил, алкенил, алкинил, бензил и фенетил; или

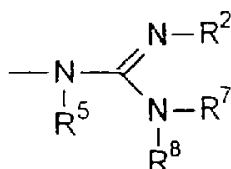
A обозначает группу



где Y^2 выбран из группы, включающей алкил, циклоалкил, бициклоалкил, арил, моноциклические гетероциклы, алкил, необязательно замещенный арилом, который также может быть необязательно замещен, однократно или многократно, галоидной группой, галоидалкильной группой, алкильной группой, нитрогруппой, гидроксигруппой, алкоксигруппой, арилоксигруппой, арильной группой или конденсированной арильной группой; арил, необязательно замещенный, однократно или многократно, галоидной группой, галоидалкильной группой, гидроксигруппой, алкоксигруппой, арилоксигруппой, арильной группой, конденсированной арильной группой, нитрогруппой, метилendioксигруппой, этилендиоксигруппой или алкильной группой; алкинил, алкенил, группы $-S-R^9$ и $O-R^9$, где R^9 выбран из группы, включающей H, алкил, алкил, арил, алкенил и алкинил; или R^9 вместе с R^7 образует 4-12-членное, содержащее один атом азота и один атом серы или один атом кислорода гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное (низш.) алкильной группой, гидроксигруппой, кетогруппой, фенильной группой, карбоксигруппой или эфиром карбоновой кислоты; или конденсированную фенильную группу, или R^9 вместе с R^7 обозначает тиазол, оксазол, бензоксазол или бензотиазол; и R^5 и R^7 имеют вышеуказанные значения;

Y^2 (когда Y^2 является углеродом) вместе с R^7 образует 4-12-членное, содержащее один или два атома азота кольцо, необязательно замещенное алкильной группой, арильной группой, кетогруппой или гидроксигруппой;

A обозначает группу формулы

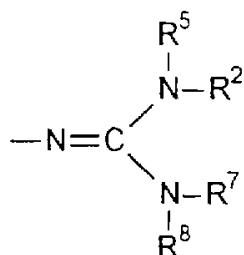


где R² вместе с R⁷ образуют 5-8-членный, содержащий два атома азота гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей низший алкил, гидроксигруппу, алкоксигруппу, кетогруппу, фенильную группу и карбоксипроизводные; и R⁸ выбран из группы, включающей алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галоидалкилкарбонил, галоидалкоксикарбонил, алкилтиокарбонил, арилтиокарбонил или ацилоксиметоксикарбонил; и

R⁵ имеет вышеуказанное значение; или

R² вместе с R⁷ образуют гетероароматическое кольцо, такое как имидазол или пиримидон;

A обозначает группу



где R² вместе с R⁷ образуют 5-8-членный, содержащий два атома азота гетероцикл, необязательно замещенный гидроксигруппой, кетогруппой, фенильной группой или алкильной группой; и

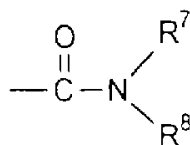
R⁸ выбран из группы, включающей алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галоидалкилкарбонил, галоидалкоксикарбонил, алкилтиокарбонил, арилтиокарбонил и ацилоксиметоксикарбонил;

Z¹ является одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей H, алкил, гидроксигруппу, алкоксигруппу, арилоксигруппу, галоид, галоидалкил, галоидалкоксигруппу, нитро, амино, алкиламино, ациламино, диалкиламино, циано, алкилтио, алкилсульфонил, карбоксипроизводные, тригалоидоацетамид, ацетамид, ацил, арил, конденсированный арил, циклоалкил, тио,

- моноциклические гетероциклы, конденсированные моноциклические гетероциклы и А, где А имеет вышеуказанное значение;
- V выбран из группы, включающей $-N-(R^6)-$, где R^6 выбран из группы, включающей H, низший алкил, циклоалкил, аралкил, арил и моноциклические гетероциклы, или R^6 вместе с Y образует 4-12-членное кольцо, содержащее один атом азота;
- Y, Y^3 , Z и Z^3 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, алкил, арил и циклоалкил; или Y вместе с Z образуют циклоалкил; или Y^3 вместе с Z^3 образуют циклоалкил;
- n обозначает целое число 1, 2 или 3;
- t обозначает целое число 0, 1 или 2;
- p обозначает целое число 0, 1, 2 или 3;
- R обозначает группу $X-R^3$, где X выбран из группы, включающей O, S и NR^4 , причем R^3 и R^4 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, галоидалкил, арил, ариалкил, сахара, стероиды, полиалкилэфиры, алкиламида, алкил-N,N-диалкиламида, пивалоилоксиметил, и в случае свободной кислоты, все их фармацевтически приемлемые соли;
- R^1 выбран из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, карбоксипроизводные, галоидалкил, циклоалкил, моноциклические гетероциклы, моноциклические гетероциклы, необязательно замещенные алкильной группой, галоидной группой, галоидалкильной группой, цианогруппой, гидроксигруппой, арильной группой, конденсированной арильной группой, нитрогруппой, алкосигруппой, арилоксигруппой, алкилсульфонильной группой, арилсульфонильной группой, сульфонамидной группой, тиогруппой, алкилтиогруппой, карбоксипроизводными, аминогруппой, амидогруппой;
- алкил, необязательно замещенный, однократно или многократно, галоидной группой, галоидалкильной группой, гидроксигруппой, алкоксигруппой, арилоксигруппой, тиогруппой, алкилтиогруппой, алкинильной группой, алкенильной группой, алкильной группой, арилтиогруппой, алкилсульфоксидной группой, алкилсульфонильной

группой, арилсульфоксидной группой, арилсульфонильной группой, цианогруппой, нитрогруппой, аминогруппой, алкиламиногруппой, диалкиламиногруппой, алкилсульфонамидной группой, арилсульфонамидной группой, ациламидной группой, карбоксипроизводными, сульфонамидной группой, сульфогруппой, производными фосфоновой кислоты, производными фосфиновой кислоты, арильной группой, арилтиогруппой, арилсульфоксидной группой или арилсульфоновой группой, причем все необязательно замещены в арильном кольце галоидной группой, алкильной группой, галоидалкильной группой, цианогруппой, нитрогруппой, гидроксигруппой, карбоксипроизводными, алкоксигруппой, арилоксигруппой, аминогруппой, алкиламиногруппой, диалкиламиногруппой, амидогруппой, арильной группой, конденсированной арильной группой, моноциклическими гетероциклами; конденсированные моноциклические гетероциклы, моноциклическую гетероциклическую тиогруппу, моноциклический гетероциклический сульфоксид и моноциклический гетероциклический сульфон, который может быть необязательно замещен галоидной группой, галоидалкильной группой, нитрогруппой, гидроксигруппой, алкоксигруппой, конденсированной арильной группой или алкильной группой; алкилкарбонил, галоидалкилкарбонил и арилкарбонил, арил, необязательно замещенный в одном или нескольких положениях галоидной группой, галоидалкильной группой, алкильной группой, алкоксигруппой, арилоксигруппой, метилendiоксигруппой, этилендиоксигруппой, алкилтиогруппой, галоидалкилтиогруппой, тиогруппой, гидроксигруппой, цианогруппой, нитрогруппой, ацилоксигруппой, карбоксипроизводными, карбоксиалкоксигруппой, амидогруппой, ациламиногруппой, аминогруппой, алкиламиногруппой, диалкиламиногруппой, трифторалкоксигруппой, трифторметилсульфонильной группой, алкилсульфонильной группой, сульфогруппой, сульфонамидной группой, арильной группой, конденсированной арильной группой, моноциклически-

ми гетероциклами и конденсированными моноциклическими гетероциклами;
и
группу



где R^7 и R^8 имеют вышеуказанные значения при условии что взятые вместе с азотом R^7 и R^8 содержат аминокислоту; и

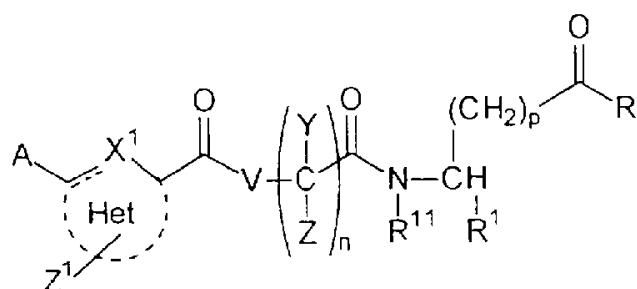
R^{11} выбран из группы, включающей H, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, галоидалкил и галоидалкинил, или R^{11} вместе с Y образует 4-12-членное кольцо, содержащее один атом азота.

Еще одна цель изобретения состоит в том, чтобы предложить фармацевтические композиции формулы I. Такие соединения и композиции обладают полезным свойством подавлять или противодействовать $\alpha_v\beta_3$ -интегрину. Поэтому еще одним объектом настоящего изобретения является способ избирательного подавления или противодействия $\alpha_v\beta_3$ -интегрину. Объектом изобретения также является способ лечения или торможения развития патологических состояний, опосредованных $\alpha_v\beta_3$ -интегрином, таких как остеопороз, злокачественная гуморальная гиперкальцемия, болезнь Паже, опухолевый метастаз, рост твердой опухоли (неоплазия), ангиогенез, в том числе опухолевый ангиогенез, ретинопатия, в том числе дегенерация желтого пятна и диабетическая ретинопатия, артрит, в том числе ревматоидный артрит, периодонтальное заболевание, псориаз, миграция клеток гладкой мышцы и рестеноз, у млекопитающих, нуждающихся в таком лечении. Кроме того, такие соединения полезны в качестве антивирусных, антигрибковых и антимикробных средств.

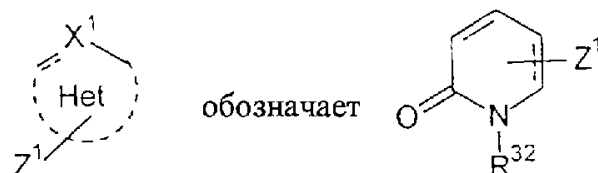
Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к классу соединений, представленных формулой I, описанной выше.

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы II

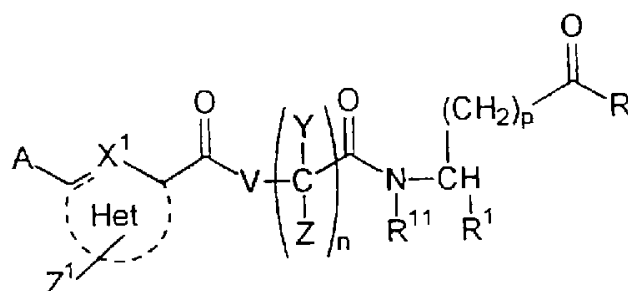


где соединение

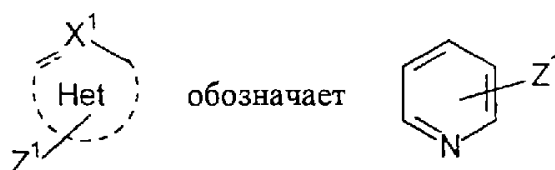


где R³² обозначает H, алкил, алкоксиалкил, аминоалкил, диалкиламиноалкил, причем алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей гидроксильные, алкоксильные, амино-, алкиламино-, диалкиламино-, арил- или алкилсульфонильные, карбоксильные и карбоксипроизводные, а другие переменные имеют те же значения, что и в формуле I.

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы III

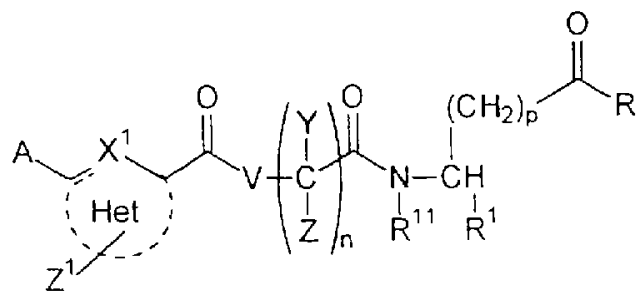


где



необязательно замещенное соединение, а другие переменные имеют те же значения, что и в формуле I.

Еще одним предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы IV

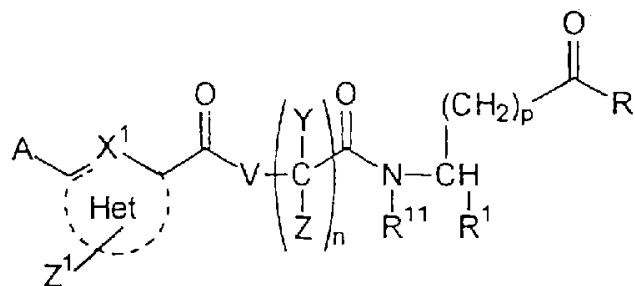


где

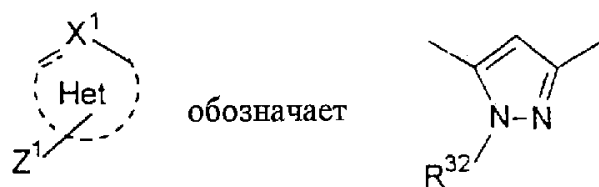


необязательно замещенное соединение, а другие переменные имеют те же значения, что и в формуле I.

Еще одним предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы V

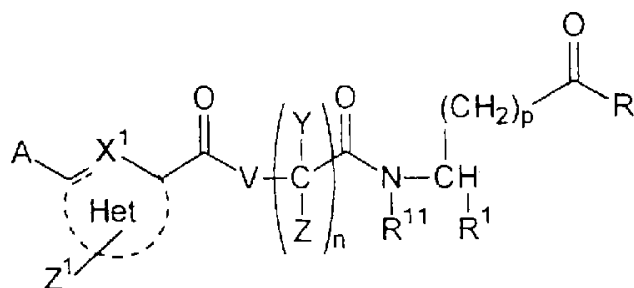


где

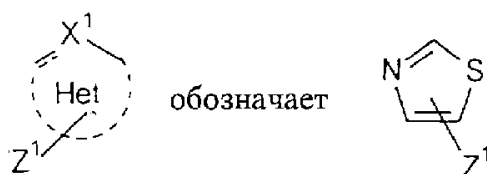


необязательно замещенное соединение, а другие переменные имеют те же значения, что и в формуле I.

Еще одним предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы VI



где



необязательно замещенное соединение, а другие переменные имеют те же значения, что и в формуле I.

Изобретение далее относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективные количества соединений формул I-VI.

Изобретение также относится к способу избирательного подавления или противодействия $\alpha_v\beta_3$ -интегрину и, в частности, к способу подавления костной резорбции, периодонтального заболевания, остеопороза, злокачественной гуморальной гиперкальцемии, болезни Паже, опухолевого метастаза, роста твердой опухоли (неоплазии), ангиогенеза, в том числе опухолевого ангиогенеза, ретинопатии, в том числе дегенерации желтого пятна и диабетической ретинопатии, артрита, в том числе ревматоидного артрита, миграции клеток гладкой мышцы и рестеноза, путем введения, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, терапевтически эффективного количества соединения формулы I-VI с целью достижения такого подавления болезни.

Ниже дается перечень определений различных терминов и понятий, используемых в настоящем описании.

Используемые в настоящем описании понятия "алкил" или "низший алкил" обозначают линейные или разветвленные углеводородные радикалы, содержащие приблизительно от 1 до 10, предпочтительно, от 1 до 6 атомов углерода.

Примерами таких алкильных радикалов являются метил, этил, n-пропил,

изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, неопентил, гексил, изогексил и т.п.

Понятия "алкенил" и "низший алкенил" в контексте настоящего изобретения обозначают ненасыщенные ациклические углеводородные радикалы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь и от 2 до 6 атомов углерода, причем двойная углерод-углеродная связь может иметь в пределах алкенильной части молекулы либо цис-, либо транс-геометрию относительно заместителей у углеродных атомов, соединенных двойной связью. Примерами таких групп являются этенил, пропенил, бутенил, изобутенил, пентенил, гексенил и т.п.

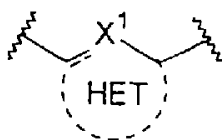
Понятия "алкинил" и "низший алкинил" в контексте настоящего изобретения обозначают ациклические углеводородные радикалы, содержащие одну или несколько тройных связей и от 2 до 6 атомов углерода. Примерами таких групп являются этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п.

Термин "циклоалкил" в контексте настоящего изобретения обозначает насыщенные или частично ненасыщенные циклические углеводородные радикалы, содержащие от 3 до 8, предпочтительно от 4 до 6 атомов углерода. Примерами таких циклоалкильных радикалов являются циклопропил, циклопропенил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 2-цилогексен-2-ил и т.п.

Термин "арил" в контексте настоящего изобретения обозначает ароматические кольцевые системы, состоящие из одного или нескольких ароматических колец. Предпочтительными арильными группами являются арильные группы, состоящие из одного, двух или трех колец. Этот термин охватывает ароматические радикалы, такие как фенил, пиридил, нафтил, тиофен, фуран, бифенил и т.п.

Термин "циано" в контексте настоящего изобретения представлен радикалом формулы $-\text{CN}$.

Понятия "гидрокси" и "гидроксил" в контексте настоящего изобретения являются синонимами и представлены радикалом формулы $-\text{OH}$.



обозначает 5-10-членное моно- или бициклическое гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее ненасыщенность, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей O, N и S, причем X^1 обозначает CH, N, O и S. Примерами этого радикала являются пиридоны, пиридины, пиримидины, имидазолы, оксазолы, изоксазолы, тиазолы, пиридазины, тиофены, фураны, пиразолы и бициклические гетероциклы, такие как бензимидазол, имидазопиридин, бензофуран и т.д.

Понятия "низший алкилен" и "алкилен" в контексте настоящего изобретения относятся к двухвалентным линейным или разветвленным насыщенным углеводородным радикалам с числом атомов углерода от 1 до 6.

Термин "алкокси" в контексте настоящего изобретения относится к содержащим оксигруппу линейным или разветвленным радикалам формулы $-OR^{20}$, где R^{20} является алкилом, имеющим вышеуказанные значения. Примеры алкоксигрупп включают метокси-, этокси-, н-пропокси-, н-бутокси-, изопропокси-, изобутокси-, втор-бутокси-, трет-бутоксигруппу и т.п.

Термины "арилалкил" или "аралкил" в контексте настоящего изобретения относятся к радикалу формулы $-R^{22}-R^{21}$, где R^{21} является арилом, имеющим вышеуказанные значения, а R^{22} представляет собой алкилен, имеющий вышеуказанные значения. Примеры аралкильных групп включают бензил, пиридилметил, нафтилпропил, фенетил и т.п.

Термин "нитро" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $-NO_2$.

Термины "гало" или "галоген" в контексте настоящего изобретения обозначают бром, хлор, фтор или иод.

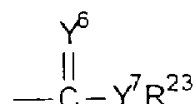
Термин "галоидалкил" в контексте настоящего изобретения обозначает алкильные группы с вышеуказанными значениями, замещенные одной или несколькими, одинаковыми или различными, галоидными группами у одного или

нескольких атомов углерода. Примеры галоидалкильных групп включают трифторметил, дихлорметил, фторпропил и т.п.

Термины "карбококсил" или "карбоокси" в контексте настоящего изобретения относятся к радикалу формулы $-\text{COOH}$.

Термин "эфир карбоновой кислоты" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $-\text{COOR}^{23}$, где R^{23} выбран из группы, включающей H, алкил, аралкил или арил, имеющие вышеуказанное значение.

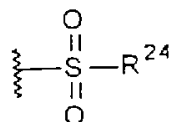
Термин "карбоксипроизводное" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы



где Y^6 и Y^7 выбраны независимо друг от друга из группы, включающей O, N или S, и R^{23} выбран из группы, включающей H, алкил, аралкил или арил, имеющие вышеуказанное значение.

Термин "амино" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $-\text{NH}_2$.

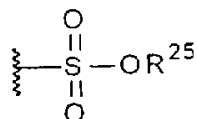
Термины "алкилсульфонил" или "алкилсульфон" в контексте настоящего изобретения относятся к радикалу формулы



где R^{24} является алкилом, имеющим вышеуказанное значение.

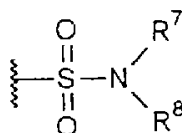
Термин "алкилтио" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $-\text{SR}^{24}$, где R^{24} является алкилом, имеющим вышеуказанное значение.

Термин "сульфокислота" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы



где R^{25} является алкилом, имеющим вышеуказанное значение.

Термин "сульфонамид" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы



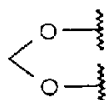
где R⁷ и R⁸ имеют вышеуказанное значение.

Понятие "конденсированный арил" в контексте настоящего изобретения относится к ароматическому кольцу, такому как арильные группы, указанные выше, сращенному с одним или несколькими фенильными кольцами. Примером конденсированного арила являются радикал нафтил и т.п. радикалы.

Понятия "моноциклический гетероцикл" или "моноциклический гетероциклический" в контексте настоящего изобретения относятся к моноциклическому кольцу, содержащему от 4 до приблизительно 12 атомов, предпочтительно от 5 до приблизительно 10 атомов, где от 1 до 3 атомов являются гетероатомами, выбранными из группы, включающей кислород, азот и серу, при этом подразумевается, что, если присутствуют два или более различных гетероатомов, то по меньшей мере один из гетероатомов должен быть азотом. Примерами таких моноциклических гетероциклов являются имидазол, фуран, пиридин, оксазол, пирин, триазол, тиафен, пиразол, тиазол, тиадиазол и т.п.

Понятие "конденсированный моноциклический гетероцикл" в контексте настоящего изобретения относится к определенному выше моноциклическому гетероциклу, сращенному с бензолом. Примеры таких конденсированных моноциклических гетероциклов включают бензофуран, бензопиран, бензодиоксол, бензотиазол, бензотиафен, бензимидазол и т.п.

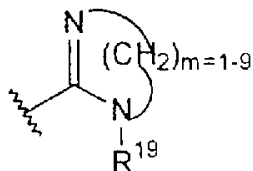
Термин "метилендиокси" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу



а термин "этилендиокси" относится к радикалу

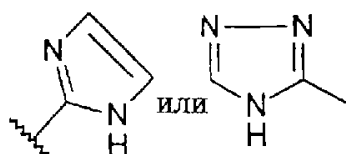


Понятие "4-12-членный, содержащий два атома азота гетероцикл" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы



где m равно 1 или 2 и R^{19} обозначает H, алкил, арил или аралкил, предпочтительно это понятие относится к 4-9-членному кольцу и включает такие кольца, как имидазолин.

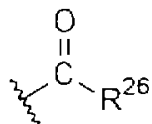
Понятие "5-членное, необязательно замещенное гетероароматическое кольцо" включает, например, радикал формулы



а понятие "5-членное гетероароматическое кольцо, сконденсированное с фенилом" относится к такому "5-членному гетероароматическому кольцу" с фенилом, сращенным с ним. Представителем таких "5-членных гетероароматических колец", сконденсированных с фенилом, является бензимидазол.

Термин "бициклоалкил" в контексте настоящего изобретения относится к насыщенному или частично ненасыщенному бициклическому углеводородному радикалу, содержащему от 6 до приблизительно 12 атомов углерода.

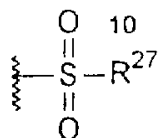
Термин "ацил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы



где R^{26} обозначает, необязательно замещенные, алкил, алкенил, алкинил, арил или аралкил, определенные выше. Примерами такого радикала являются группы ацетил, бензоил и т.п.

Термин "тио" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы -SH.

Термин "сульфонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы



где R^{27} обозначает алкил, арил или аралкил, определенные выше.

Термин "галоидалкилтио" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы -S- R^{28} , где R^{28} обозначает галоидалкил, определенный выше.

Термин "арилокси" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы -O- R^{29} , где R^{29} обозначает арил, определенный выше.

Термин "ациламино" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы R^{30} -CO-NH-, где R^{30} обозначает алкил, аралкил или арил, определенные выше.

Термин "амидо" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы -CO-NH₂.

Термин "алкиламино" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы -NHR³², где R^{32} обозначает алкил, определенный выше.

Термин "диалкиламино" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы -NR³³R³⁴, где R^{33} и R^{34} обозначают одинаковые или различные алкильные группы, определенные выше.

Термин "трифторметил" в контексте настоящего изобретения

относится к радикалу формулы $-\text{CF}_3$.

Термин "трифторалкокси" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $\text{F}_3\text{C}-\text{R}^{35}-\text{O}-$, где R^{35} является связью или алкиленом, определенным выше.

Термин "алкиламиносульфонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $\text{R}^{36}-\text{NH}-\text{SO}_2-$, где R^{36} является алкилом, определенным выше.

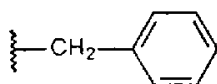
Термин "алкилсульфониламино" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $\text{R}^{36}-\text{SO}_2-\text{NH}-$, где R^{36} является алкилом, определенным выше.

Термин "трифторметилтио" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $\text{F}_3\text{C}-\text{S}-$.

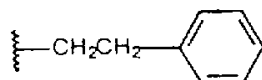
Термин "трифторметилсульфонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_2-$.

Понятие "4-12-членное, содержащее один атом азота моноциклическое или бициклическое кольцо" относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или бициклическому кольцу с 4-12 атомами, предпочтительно кольцу с 4-9 атомами, из которых один является атомом азота. Такие кольца необязательно могут содержать дополнительные гетероатомы, выбранные из азота, кислорода или серы. В эту группу входят морфолин, пиперидин, пиперазин, тиоморфолин, пирролидин, пролин, азациклопентен и т.п.

Термин "бензил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы



Термин "фенетил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы



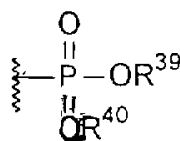
Понятие "4-12-членное, содержащее один атом азота гетероциклическое кольцо, содержащее один атом серы или кислорода", относится к кольцу,

состоящему из 4-12 атомов, предпочтительно из 4-9 атомов, где по меньшей мере один атом является азотом и по меньшей мере один атом является кислородом или серой. Примером таких колец является тиазолин и т.п.

Термины "арилсульфонил" или "арилсульфон" в контексте настоящего изобретения относятся к радикалу формулы $-R^{37}-SO_2-$, где R^{37} обозначает арил, определенный выше.

Термины "алкилсульфоксид" и "арилсульфоксид" в контексте настоящего изобретения относятся к радикалам формулы $-R^{38}-S(O)-$, где R^{38} обозначает алкил, соответственно арил, определенные выше.

Понятие "производное фосфорной кислоты" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы



где R^{39} и R^{40} имеют одинаковое или различное значение и обозначают водород, алкил, арил или аралкил.

Понятие "производное фосфиновой кислоты" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $-PH(O)-OR^{41}$, где R^{41} обозначает водород, алкил, арил или аралкил, определенные выше.

Термин "арилтио" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $-SR^{42}$, где R^{42} обозначает арил, определенный выше.

Понятие "моноциклический гетероциклический тио" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $-SR^{43}$, где R^{43} обозначает моноциклический гетероциклический радикал, определенный выше.

Понятия "моноциклический гетероциклический сульфоксид" и "моноциклический гетероциклический сульфон" в контексте настоящего изобретения относятся соответственно к радикалам формул $-S(O)-R^{43}$ и $-SO_2-R^{43}$, где R^{43} обозначает "моноциклический гетероциклический радикал, определенный выше.

Термин "алкилкарбонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{50}-C(O)-$, где R^{50} обозначает алкил, определенный выше.

Термин "арилкарбонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{51}-C(O)-$, где R^{51} обозначает арил, определенный выше.

Термин "алкоксикарбонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{52}-C(O)-$, где R^{52} обозначает алкокси, определенный выше.

Термин "арилоксикарбонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{51}-O-C(O)-$, где R^{51} обозначает арил, определенный выше.

Термин "галоидалкилкарбонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{53}-C(O)-$, где R^{53} обозначает галоидалкил, определенный выше.

Термин "галоидалкоксикарбонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{53}-O-C(O)-$, где R^{53} обозначает галоидалкил, определенный выше.

Термин "алкилтиокарбонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{50}-S-C(O)-$, где R^{50} обозначает алкил, определенный выше.

Термин "арилтиокарбонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{51}-S-C(O)-$, где R^{51} обозначает арил, определенный выше.

Термин "ацилосиметоксикарбонил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{54}-O-CH_2-O-C(O)-$, где R^{54} обозначает ацил, определенный выше.

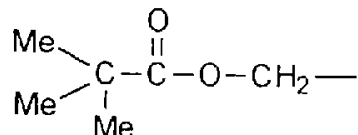
Термин "ариламино" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{51}-NH-$, где R^{51} обозначает арил, определенный выше.

Понятие "полиалкильный эфир" в контексте настоящего изобретения относится к обычно применяемым гликолям, таким как триэтиленгликоль, тетраэтиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.

Термин "алкиламидо" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{50}-NH-C(O)-$, где R^{50} обозначает алкил, определенный выше.

Термин "N,N-диалкиламидо" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{50}(R^{50})-N-C(O)-$, где R^{50} обозначает одинаковые или различные алкильные группы, определенные выше.

Термин "пивалоилоксиметил" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы



Термин "ацилокси" в контексте настоящего изобретения относится к радикалу формулы $R^{55}-O-$, где R^{55} обозначает ацил, определенный выше.

Термин "композиция" в контексте настоящего изобретения обозначает продукт, получающийся в результате смешения или объединения двух и более элементов или ингредиентов.

Понятие "фармацевтически приемлемый носитель" в контексте настоящего изобретения обозначает фармацевтически приемлемые материал, композицию или лекарственную основу, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или капсулирующий материал, используемый для переноса или транспортировки химического средства.

Понятие "терапевтически эффективное количество" обозначает такое количество лекарства или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ ткани, системы или животного, к которому стремится исследователь или клиницист.

Ниже приводится перечень сокращений и их значений, используемых взаимозаменяемо в настоящем описании.

^1H -ЯМР	= протонный ядерно-магнитный резонанс
AcOH	= уксусная кислота
Ar	= аргон
BH_3 -ТГФ	= борано-тетрагидрофурановый комплекс
Bn	= бензил
Boc	= трет-бутоксикарбонил
ButLi	= бутиллитий
Кат.	= каталитическое количество

ХДМТ	= 2-хлор-4,6-диметокситриазин
CH ₂ Cl ₂	= дихлорметан
CH ₃ CN	= ацетонитрил
CH ₃ I	= иодметан
CHN-анализ	= элементный анализ на углерод, водород и азот
CHNCl-анализ	= элементный анализ на углерод, водород, азот и хлор
CHNS-анализ	= элементный анализ на углерод, водород, азот и серу
ДАСТ	= трифторид диэтиламиносеры
ДЦК	= 1,3-дициклогексилкарбодиимид
ДХМ	= дихлорметан
ДИБАЛ	= диизобутилалюминийгидрид
ДИЭА	= диизопропилэтиламин
ДИ-вода	= деионизированная вода
ДМА	= <u>N,N</u> -диметилацетамид
ДМАЦ	= N,N-диметилацетамид
ДМАП	= 4-(<u>N,N</u> -диметиламино)пиридин
ДМФ	= <u>N,N</u> -диметилформамид
ДСК	= дисукцинилкарбонат
ЭДХИ	= 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид
Et	= этил
Et ₂ O	= диэтиловый эфир
Et ₃ N	= триэтиламин
EtOAc	= этилацетат
EtOH	= этанол
МС (FAB)	= масс-спектроскопия с бомбардировкой ускоренными атомами
г	= грамм
ГИГК	= мета-гуанидингиппуровая кислота
ГИГК•HCl	= мета-гуанидингиппуровая кислота-гидрохлорид
Gly	= глицин
ГМПА	= гексаметилфосфорамид
ГОБТ	= 1-гидроксибензотриазолгидрат
ЖХВР	= жидкостная хроматография высокого разрешения

ИБХФ	=	изобутилхлорформиат
и-Pr	=	изопропил
и-Проп	=	изопропил
K_2CO_3	=	карбонат калия
$KMnO_4$	=	перманганат калия
KOH	=	гидроксид калия
KSCN	=	тиоцианат калия
л	=	литр
LiOH	=	гидроксид лития
МХПБК	=	м-хлорнадбензойная кислота или гидроперекись м-хлорбензоила
Me	=	метил
MeI	=	метиодид
MeOH	=	метанол
МЭМХ	=	метоксиметилхлорид
МСХ	=	метансульфонилхлорид
мг	=	миллиграмм
$MgSO_4$	=	сульфат магния
мл	=	миллилитр
МС	=	масс-спектрокопия
МТБЭ	=	метил-т-бутиловый эфир
N_2	=	азот
$NaCNBH_3$	=	цианоборгидрид натрия
NaH	=	гидрид натрия
$NaHCO_3$	=	бикарбонат натрия
NaOH	=	гидроксид натрия
NaOMe	=	метоксид натрия
Na_2PO_4	=	фосфат натрия
Na_2SO_4	=	сульфат натрия
NEt_3	=	триэтиламин
NH_4HCO_3	=	бикарбонат аммония
$NH_4^+ HCO_2^-$	=	формиат аммония

NH ₄ OH	= гидроксид аммония
N-ММ	= N-метилморфолин
N-МП	= 1-метил-2-пирролидон
ЯМР	= ядерно-магнитный резонанс
Pd/C	= палладий на углероде
Ph	= фенил
Pt/C	= платина на углероде
ЖХВР-ОФ	= жидкостная хроматография высокого разрешения с обращенными фазами
КТ	= комнатная температура
t-BOC	= трет-бутоксикарбонил
ТФК	= трифторуксусная кислота
ТГФ	= тетрагидрофуран
ТСХ	= тонкослойная хроматография
ТМЭДА	= тетраметилэтилендиамин
ТМС	= триметилсилил
Δ	= нагревание реакционной смеси.

Соединения, показанные в формулах I-VI, могут существовать в различных изомерных формах, и предполагается, что эти формулы охватывают все такие изомерные формы. Таутомерные формы также включены в формулы, также как и фармацевтически приемлемые соли таких изомеров и таутомеров.

В структурах и формулах связь, проведенная поперек связи кольца, может относиться к любому имеющемуся в кольце атому.

Понятие "фармацевтически приемлемая соль" обозначает соль, полученную путем контактирования соединения формулы I с кислотой, анион которой считается в общем случае пригодным для потребления человеком. Примеры "фармакологически приемлемых солей" включают гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, фосфат, ацетат, пропионат, лактат, малеат, малат, сукцинат, тартрат и т.п. Все "фармакологически приемлемые соли" могут быть получены обычными методами (дополнительные примеры "фармакологически приемлемых солей" см. в: Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 66(1), 1-99 (1977)).

С целью избирательного торможения или противодействия интегринам $\alpha_v\beta_3$ соединения по настоящему изобретению могут вводиться орально, парентерально, путем ингалирования аэрозолей или местно в любых лекарственных формах, содержащих фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и лекарственные основы. Термин "парентеральный" в контексте настоящего изобретения охватывает, например, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутригрудный или внутрибрюшинный способы вливания.

Соединения по настоящему изобретению вводятся пациенту любым приемлемым путем в форме фармацевтической композиции, пригодной для введения таким путем, в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Терапевтически эффективные дозы соединений, требуемые для предупреждения или остановки развития болезни или для лечения болезни, легко могут быть установлены специалистом средней квалификации на основе доклинических и клинических подходов, известных в медицинской практике.

В соответствии с этим, настоящее изобретение предлагает способ лечения заболеваний путем избирательного подавления или противодействия клеточно-поверхностному рецептору $\alpha_v\beta_3$, каковой способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из класса соединений, описанных в формулах I-VI, причем одно или несколько соединений формул I-VI вводят вместе с одним или несколькими нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями и/или разбавителями и/или адъювантами (ниже собирательно именуемыми "носителями") и, при необходимости, другими активными ингредиентами. Более конкретно, настоящее изобретение предлагает способ подавления клеточно-поверхностных рецепторов $\alpha_v\beta_3$. Наиболее предпочтительно, настоящее изобретение предлагает способ подавления костной резорбции, лечения остеопороза, подавления злокачественной гуморальной гиперкальцемии, лечения болезни Паже, подавления опухолевого метастаза, подавления неоплазии (роста твердой опухоли), подавления ангиогенеза, в том числе опухолевого ангиогенеза, лечения ретинопатии, в том числе дегенерации желтого пятна и диабетической ретинопатии, подавления артрита, псориаза и периодонтальной болезни, подавления миграции клеток гладкой мышцы, включая рестеноз.

На основе стандартной лабораторной экспериментальной техники и процедур, хорошо известных специалистам и хорошо зарекомендовавших себя, а также сравнений с соединениями известной полезности, соединения формулы I могут быть использованы при лечении пациентов, страдающих от вышеупомянутых патологических состояний. При этом выбор наиболее подходящего соединения по изобретению доступен специалисту обычной квалификации и зависит от различных факторов, включая оценку результатов, полученных с помощью стандартных анализов и животных моделей.

Лечение пациента, страдающего от одного из указанных патологических состояний, включает введение ему определенного количества соединения формулы I, способного терапевтически эффективно контролировать это состояние или продлевать жизнь пациента сверх того срока, который ожидался бы при отсутствии такого лечения. Термин "подавление патологического состояния" в контексте настоящего изобретения обозначает замедление, прерывание, остановку или прекращение развития этого состояния и не указывает обязательно на полное устранение этого состояния. Считается, что продление жизни пациента, помимо того что это само по себе является значительным достижением, также указывает на то, что болезненное состояние пациента до некоторой степени находится под контролем.

Как было указано выше, соединения согласно настоящему изобретению могут находить применение для разнообразных биологических, профилактических или терапевтических целей. Есть мнение, что эти соединения могут быть полезны в профилактике или лечении любого заболевания или болезненного состояния, в которых определенную роль играет $\alpha_v\beta_3$ интегрин.

Схема приема предлагаемых соединений и/или композиций, содержащих эти соединения, основана на разнообразных факторах, в том числе таких, как тип, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента, тяжесть заболевания, путь введения лекарственного средства и активность конкретного применяемого соединения. Схема приема лекарственного средства допускает вариации в широких пределах. Для лечения вышеуказанных болезней уровни дозировок приблизительно составляют от 0,01 мг до 1000 мг на килограмм веса тела в сутки.

Активный ингредиент, вводимый путем инъекции, готовится в виде композиции, в которой подходящим носителем может быть, например, физиологический раствор, декстроза или вода. Приемлемой суточной дозой обычно является доза приблизительно от 0,01 до 10 мг/кг веса тела, вводимая путем инъекций разделенными дозами в день с учетом вышеперечисленных факторов.

Для введения млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективное количество предлагаемых соединений обычно смешивают с одним или несколькими адъювантами, пригодными для данного пути введения. Соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, целлюлозными эфирами алкановых кислот, сложными алкильными эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми и калиевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, акацией, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом и таблетированы или капсулированы для удобства их приема пациентом. Альтернативно, соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, полипропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, растворе хлорида натрия и/или различных буферных растворах. В фармацевтической практике хорошо известны и широко применяются и другие адъюванты и методы введения.

Фармацевтические композиции, предлагаемые согласно настоящему изобретению, могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать обычные фармацевтические адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачиватели, эмульгаторы, буферные растворы и т.д.

Общие последовательности синтеза для получения соединений, предлагаемых согласно настоящему изобретению, приведены на схемах 1-15. Там, где требуется, дается пояснение различных аспектов настоящего изобретения и описываются фактические процедуры для реализации этих аспектов изобретения. Нижеследующие схемы и примеры должны рассматриваться только как иллюстрирующие настоящее изобретение, но не как

ограничивающие его объем или его сущность. Специалист в данной области легко поймет, что для синтеза соединений, предлагаемых согласно настоящему изобретению, могут быть использованы известные вариации условий и процессов, описанных в схемах и примерах.

Если не указано иное, во всех случаях применялись коммерчески доступные исходные материалы и аппаратура.

СХЕМА 1

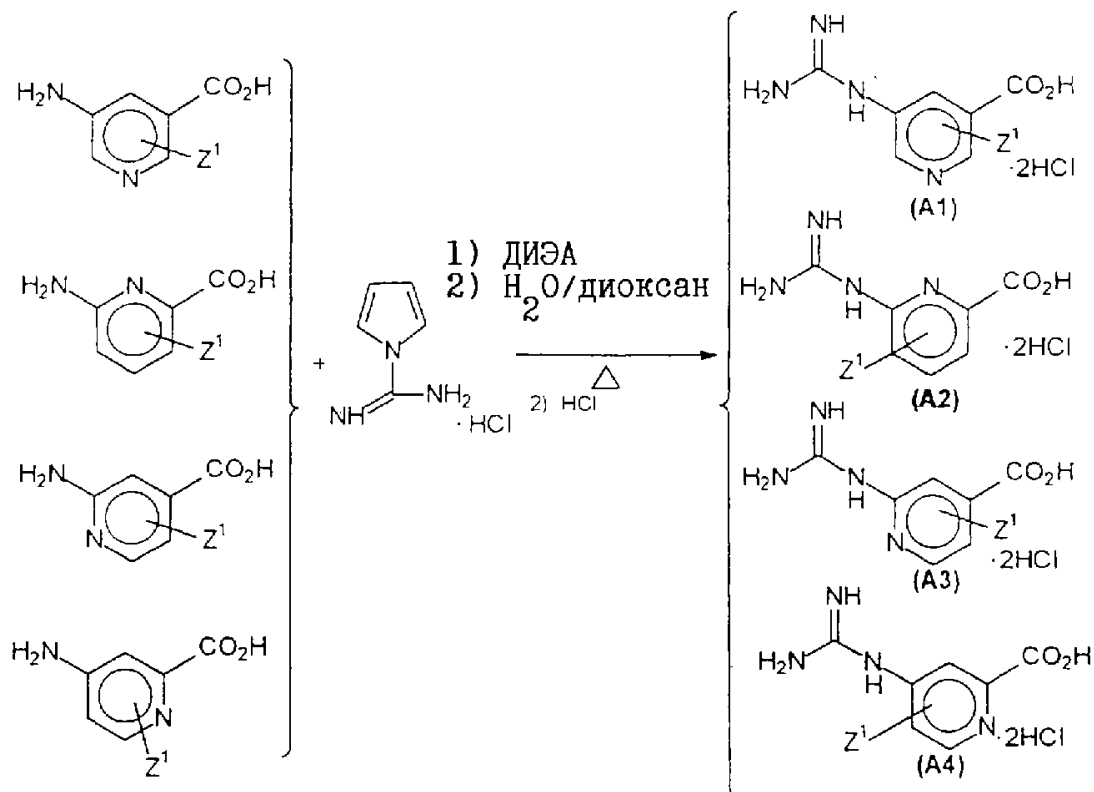
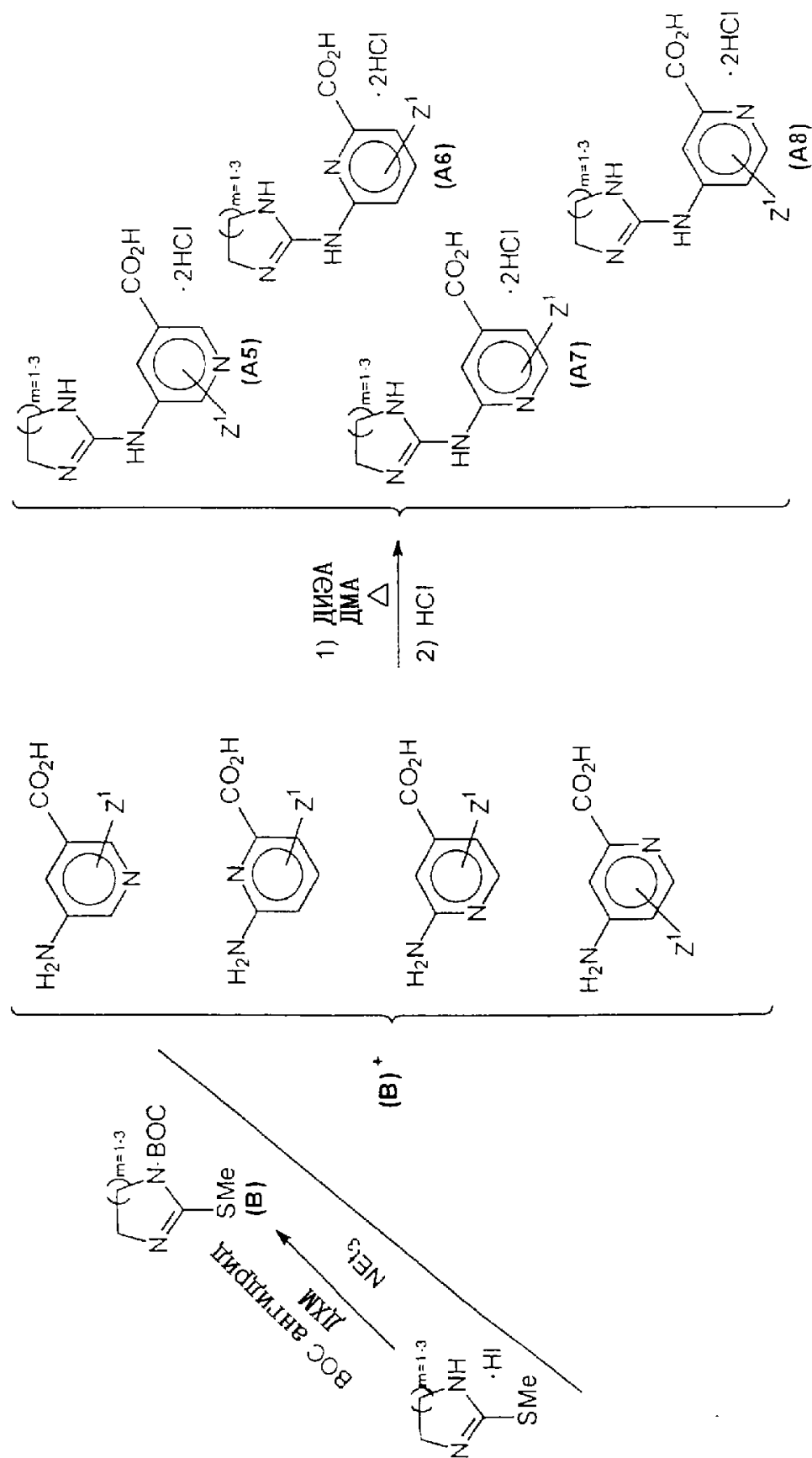


СХЕМА 2



Схемы 1-3 иллюстрируют методологию, используемую для приготовления гуанидинопиридин- и циклогуанидинопиридинкарбоно-кислотных частей предлагаемых соединений, каковые части служат для связывания с gly-β-аминокислотной частью. Это может быть достигнуто с помощью соответствующих агентов гуанидирования, известных специалисту. Методология схем 1-3 может быть модифицирована с помощью обычных приемов и методов приготовления альтернативных соединений, используемых для связывания с gly-β-аминокислотной частью.

СХЕМА 4

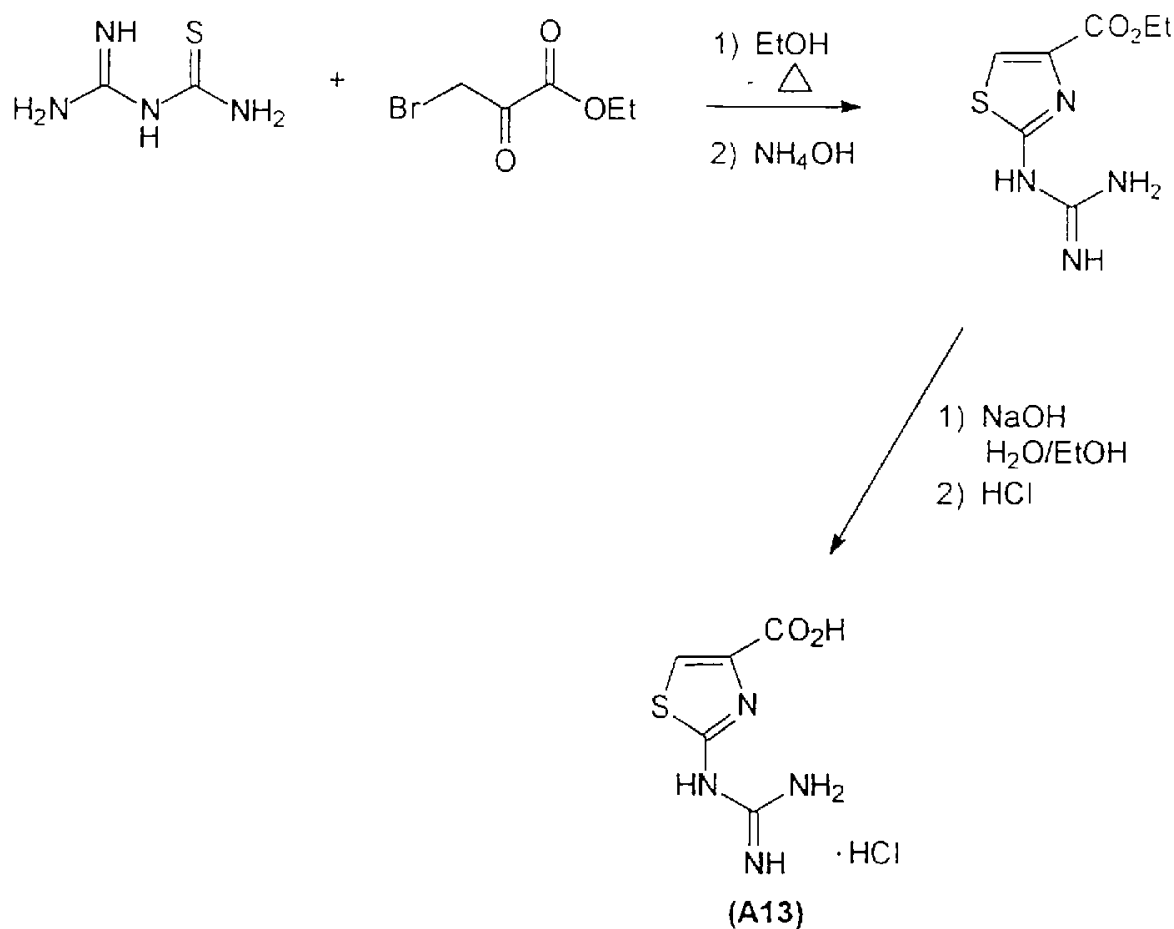


Схема 4 иллюстрирует методологию, используемую для приготовления гуанидинотиазолкарбонокислотной части предлагаемых соединений, служащей для связывания с gly-β-аминокислотной частью. Методология схемы 4 может быть модифицирована с помощью обычных приемов и методов приготовления

этого и альтернативных соединений, используемых для связывания с gly-β-аминокислотной частью.

СХЕМА 5

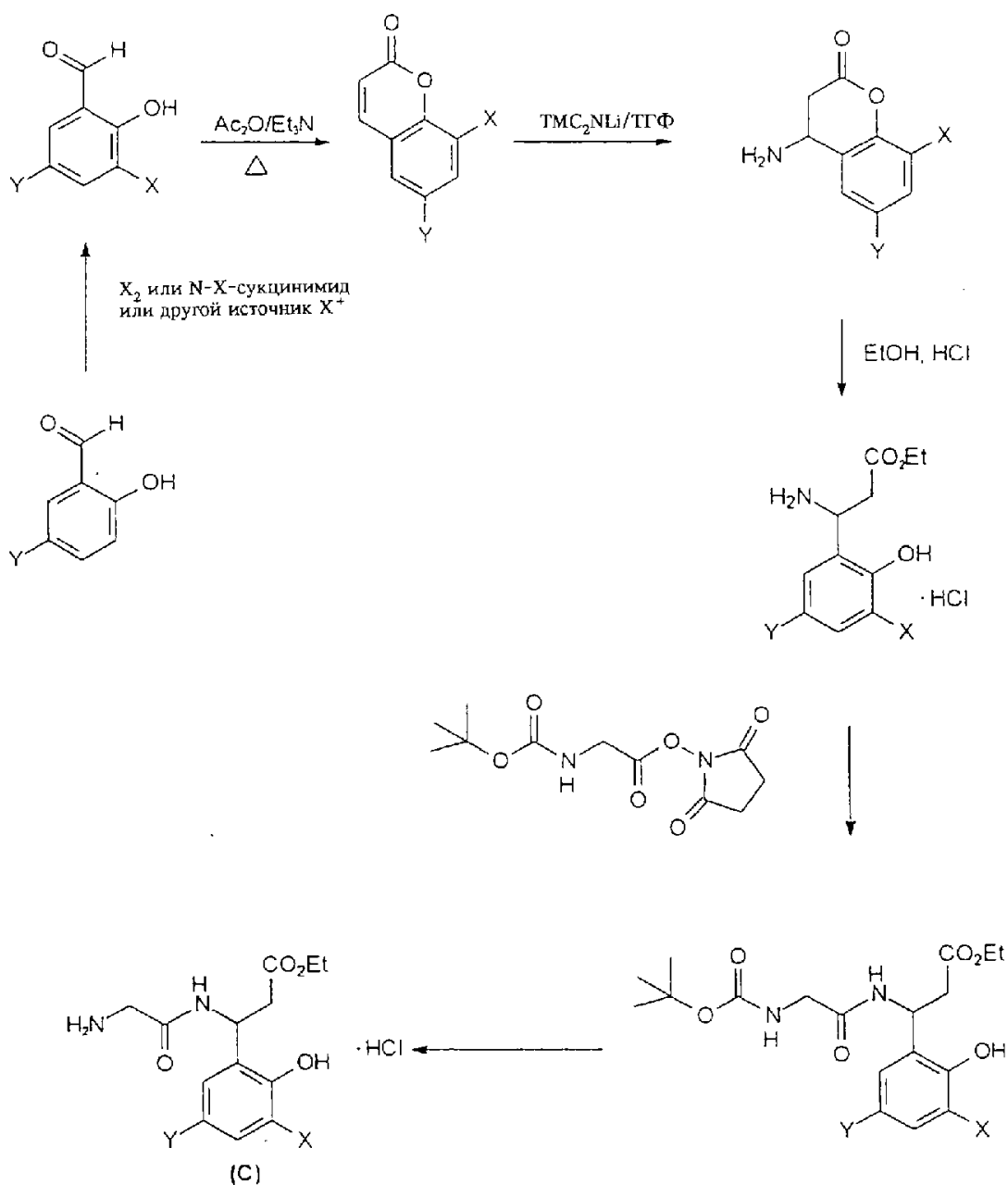


Схема 5 иллюстрирует методологию, используемую для приготовления этил-N-gly-амино-3-(3,5-дигалоид-2-гидрокси)фенилпропионатной части предлагаемых соединений. Конкретно, готовят прямым галоидированием 3,5-галоидзамещенные салицилальдегиды (галоидзамещенные 2-гидроксибензальдегиды). Например, 5-бромсалицилальдегид премешивают в уксусной кислоте и

добавляют один или более эквивалентов хлора, получая 3-хлор-5-бром-2-гидроксibenзальдегид.

Часть продукта осаждают и извлекают с помощью фильтрации. Остаток извлекают путем разбавления фильтрата водой и выделения осадка. Объединяя и высушивая твердые вещества, получают 3-хлор-5-бром-2-гидроксibenзальдегид. 3-Иод-5-хлорсалицилальдегид готовят, проводя реакцию 5-хлорсалицилальдегида с N-иодсукцинимидом в ДМФ и затем обрабатывая реакционную смесь обычными методами. 3-Иод-5-бромсалицилальдегид может быть получен с помощью реакции 5-бромсалицилальдегида в ацетонитриле с иодидом калия и хлорамином T. После обычной обработки получают материал, из которого после обработки гексанами получают целевой 3-иод-5-хлорсалицилальдегид.

Из салицилальдегидов легко получают кумарины с помощью модифицированной реакции Перкина (см., например, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5-е изд., 1989 год, стр. 1040). Галоидзамещенные кумарины превращают в 3-аминогидрокумарины (см. J.G. Rico, *Tett. Lett.*, 1994, 35, 6599-6602), которые легко раскрываются в кислотном спирте с образованием эфиров 3-амино-3-(3,5-галоид-2-гидрокси)фенилпропионовой кислоты.

Эфиры 3-амино-3-(3,5-галоид-2-гидрокси)фенилпропионовой кислоты превращают в эфиры N-gly-3-амино-3-(3,5-галоид-2-гидрокси)фенилпропионовой кислоты с помощью реакции с BOC-N-gly-N-гидроксисукцинимидом, в результате которой образуются эфиры BOC-N-gly-3-амино-3-(3,5-галоид-2-гидрокси)фенилпропионовой кислоты, которые превращают в HX-соли эфиров N-gly-3-амино-3-(3,5-галоид-2-гидрокси)фенилпропионовой кислоты (где X обозначает Cl, Br или I).

СХЕМА 6

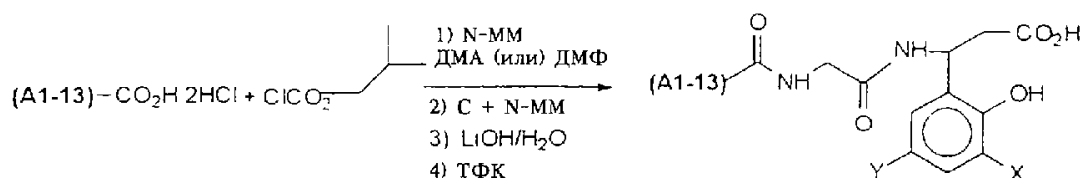


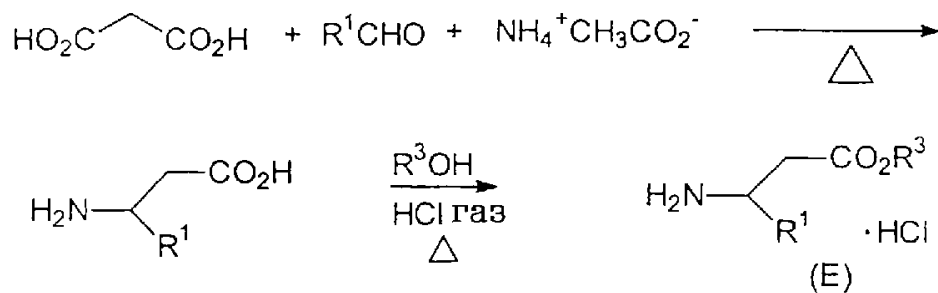
Схема 6 иллюстрирует методологию, используемую для связывания гетероциклической кислотной части (A1-A13) с gly-β-аминной частью (C) предлагаемых соединений.

Синтез соединений (A1-A13) проиллюстрирован на схемах 1-4, синтез соединения (C) - на схеме 5 (где X и Y обозначают одинаковые или разные галоиды).

Такая методология может быть модифицирована с помощью обычных методов, известных специалисту средней квалификации.

СХЕМА 7

Стадия А



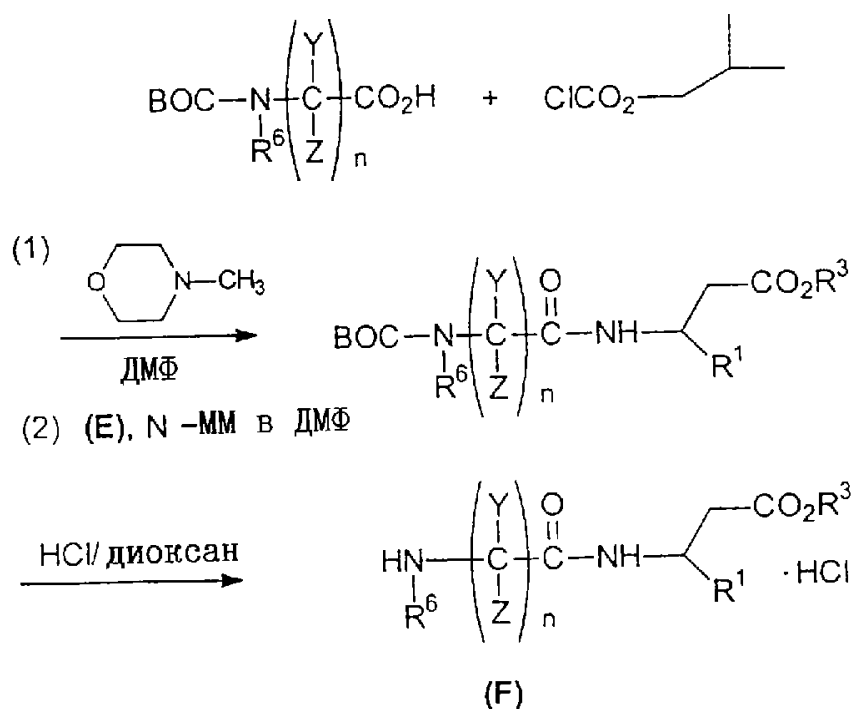


Схема 7 иллюстрирует методологию приготовления gly-β-аминнокислотной части молекулы (F) общепринятым методом.

Альдегиды (R^1CHO), используемые в этой методологии, либо коммерчески доступны, либо могут быть получены из коммерчески доступных реагентов с помощью методов получения альдегидов, известных специалисту средней квалификации.

Все другие реагенты являются коммерчески доступными либо могут быть легко синтезированы специалистом.

Такие методологии и условия могут быть модифицированы и далее с использованием обычных методов приготовления заданных промежуточных продуктов.

СХЕМА 8

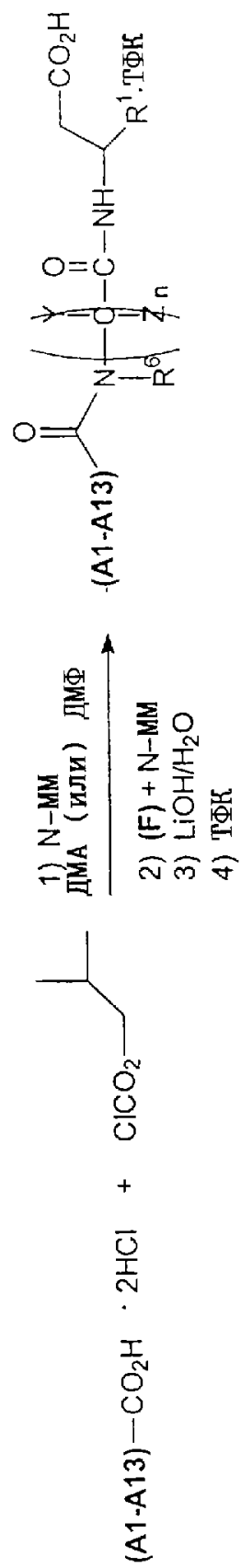


Схема 8 иллюстрирует методологию, используемую для связывания гетероциклической кислотной части (A1-A13) с gly- β -аминокислотной частью (F) соединений настоящего изобретения.

Синтез соединений (A1-A13) проиллюстрирован на схемах 1-4, синтез соединения (F) - на схеме 7.

Такая методология может быть модифицирована с помощью обычных методов, известных специалисту средней квалификации.

Схемы 9-12 иллюстрируют общие методологии получения соединений согласно настоящему изобретению.

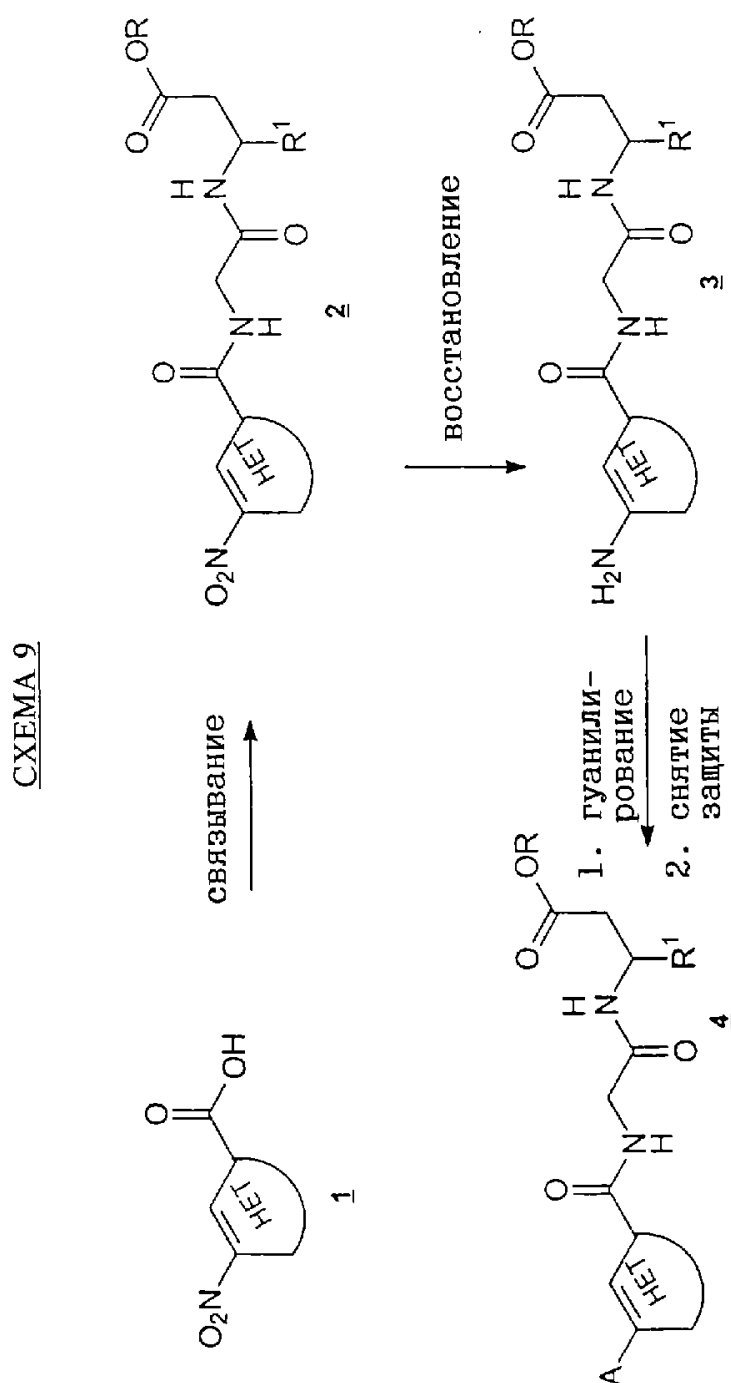


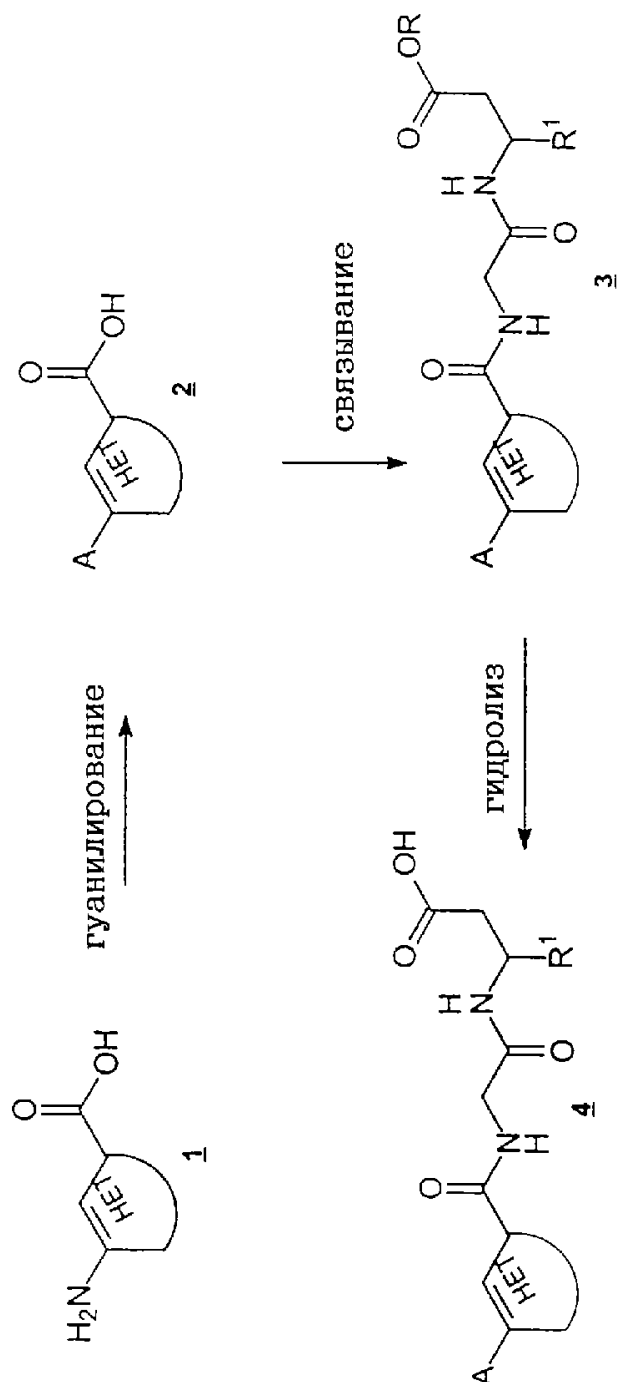
Схема 9 иллюстрирует общую методологию синтеза целевых соединений путем связывания гетероцикла с gly- β -аминокислотой. В результате реакции гетероциклической карбоновой кислоты с gly- β -аминокислотой в условиях пептидного связывания получается промежуточное соединение (2).

Восстановление нитрогруппы путем каталитического гидрирования (например, на катализаторе Pt/C, H₂) позволяет получить промежуточное соединение (3). Это преобразование может быть проведено также химически с использованием SnCl₂. Аминогруппа может быть превращена в гуанидино- или другие функциональные группы формулы I с помощью рассмотренных выше методологий.

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

СХЕМА 10



Альтернативно, целевые соединения могут быть синтезированы построением левой части молекулы еще до связывания с gly-β-аминокислотой (Схема 10). Аминную функциональность амина (1) гетероцикла преобразуют в гуанидино- или другие функциональные группы (А, формула I) и затем связывают с gly-β-аминокислотой в стандартных условиях связывания.

СХЕМА 11

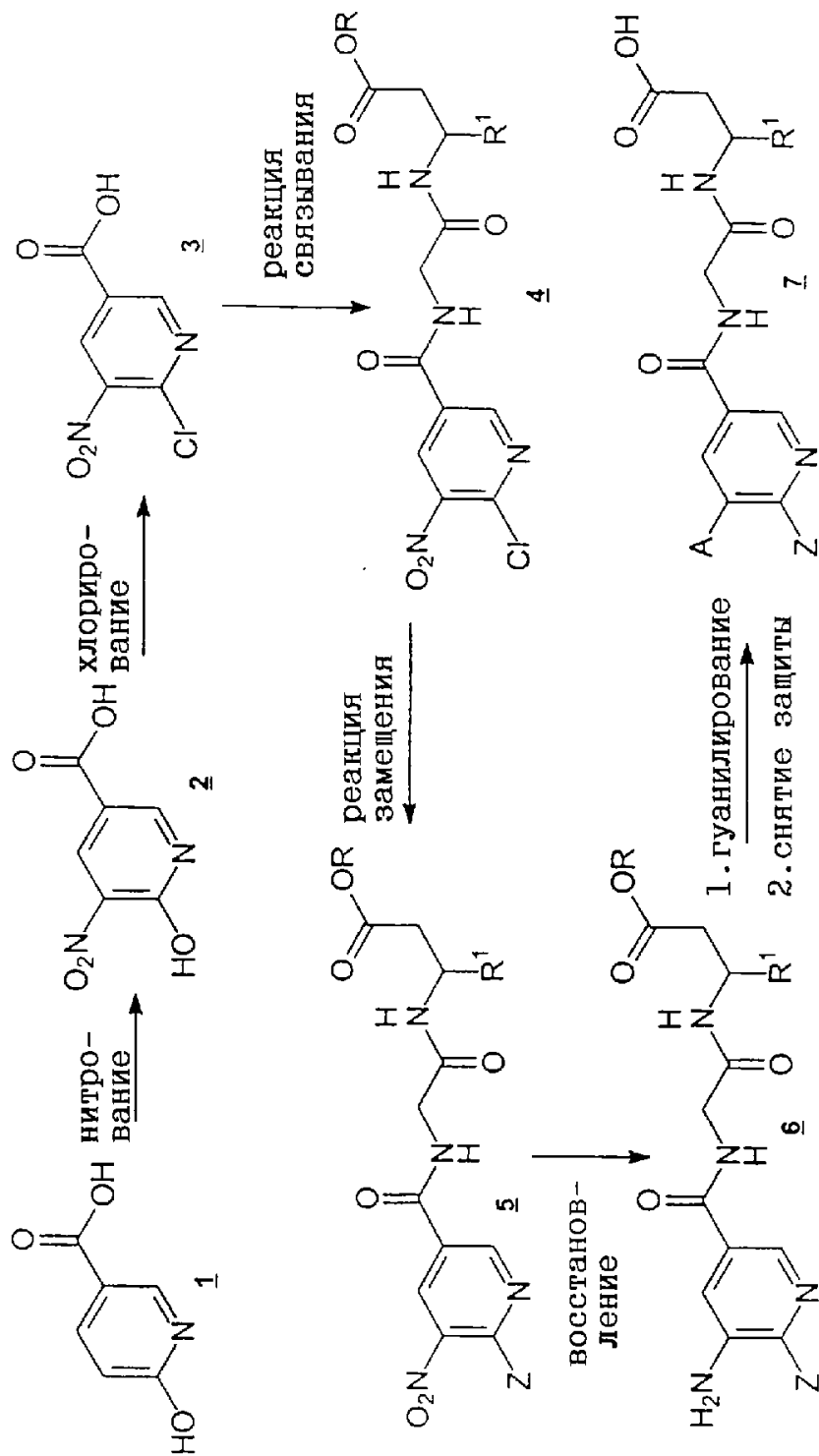


Схема 11 иллюстрирует общий синтез целевых соединений, производных от замещенных пиридинов и пиридона. Нитрование 6-гидроксиникотиновой кислоты с последующим хлорированием дает 6-хлор-5-нитроникотиновую кислоту. Связывание промежуточного соединения 3 с gly- β -аминокислотой дает продукт 4. Хлоргруппа в многофункциональном промежуточном соединении 4 легко может быть вытеснена различными нуклеофилами с образованием соединения 5. Восстановление нитрогруппы в 4 или 5 и дальнейшее преобразование аминогруппы, как было рассмотрено в схеме 9, позволяет получить целевые соединения.

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

СХЕМА 12

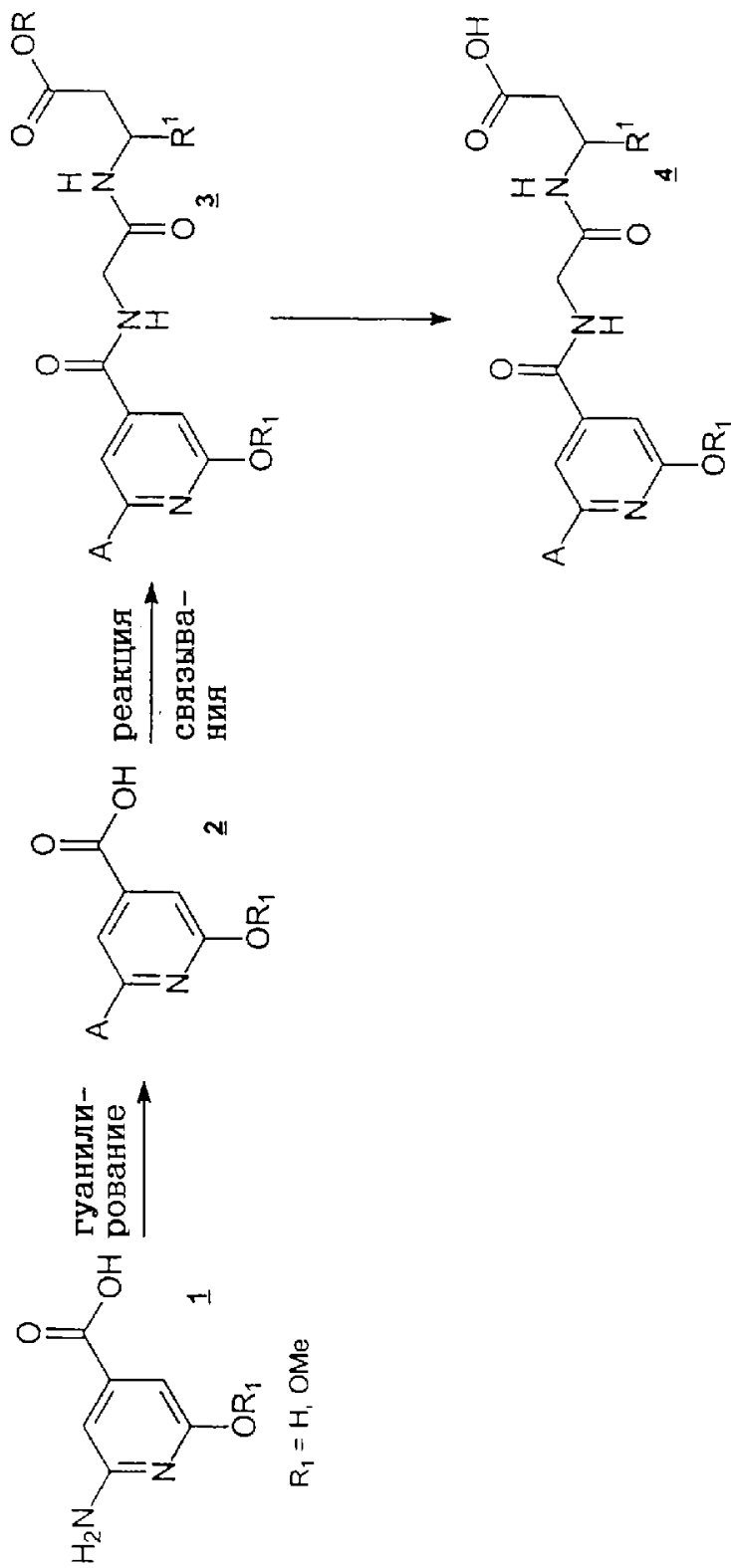


Схема 12 иллюстрирует синтез целевых соединений, производных от замещенных пиридина и пиридона, с 2-амино-6-гидроксипиридин-4-карбоновой кислотой в качестве исходного материала. Исходный материал 1, используемый в данной схеме, может быть получен с помощью проводимой под высоким давлением реакции коммерчески доступной 2-хлор-6-метоксипиридин-4-карбоновой кислоты с гидроксидом аммония. Целевые соединения получают в результате преобразования аминогруппы с последующим связыванием с β -аминокислотой, как было рассмотрено в схеме 10.

СХЕМА 13

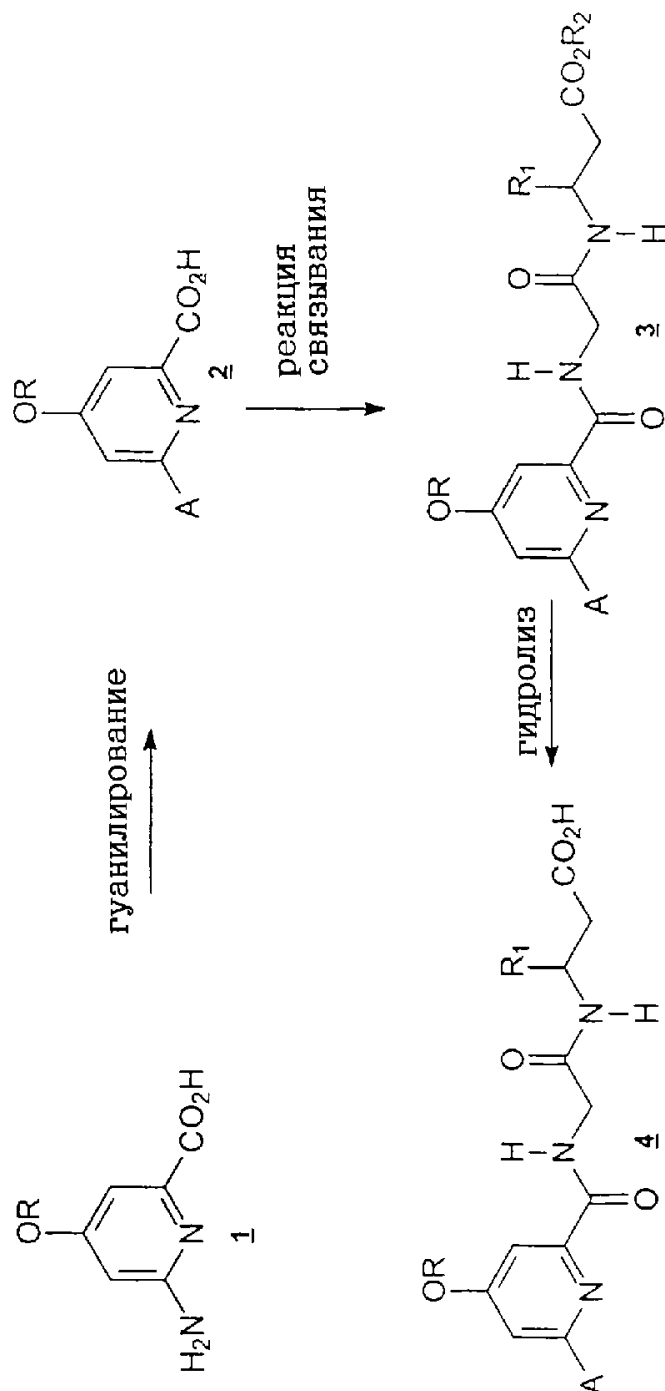
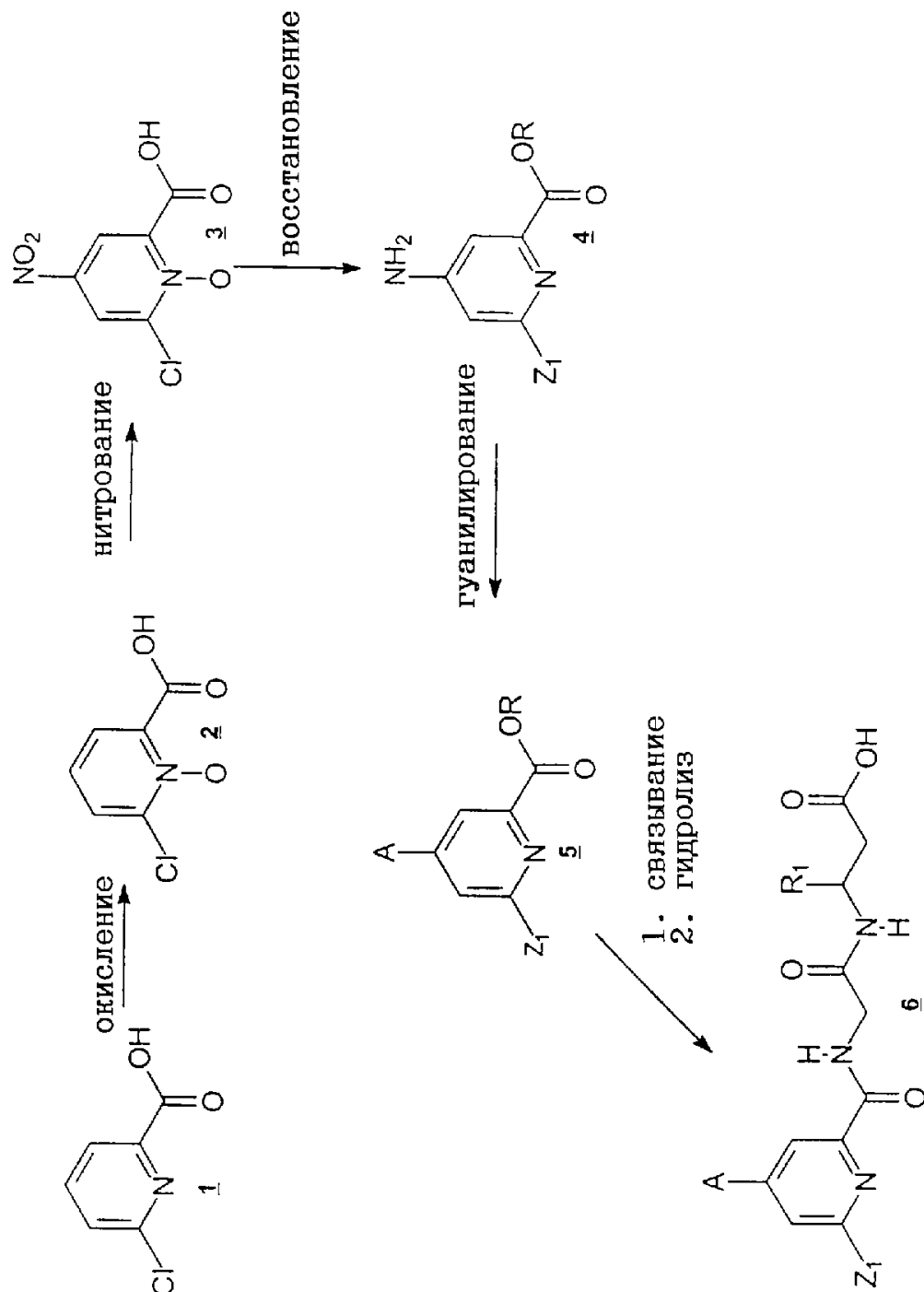


Схема 13 иллюстрирует синтез изомерных пиридинов и пиридонов с 6-амино-4-метоксипиколиновой кислотой в качестве исходного материала. Исходный материал 1, используемый в схеме 13, может быть получен, как описано в литературе (J. Am. Chem. Soc., 78, 4130, 1956). Целевые соединения получают в результате функционализации аминогруппы в соединении 1 с последующей реакцией связывания и гидролиза (как в схеме 10).

СХЕМА 14

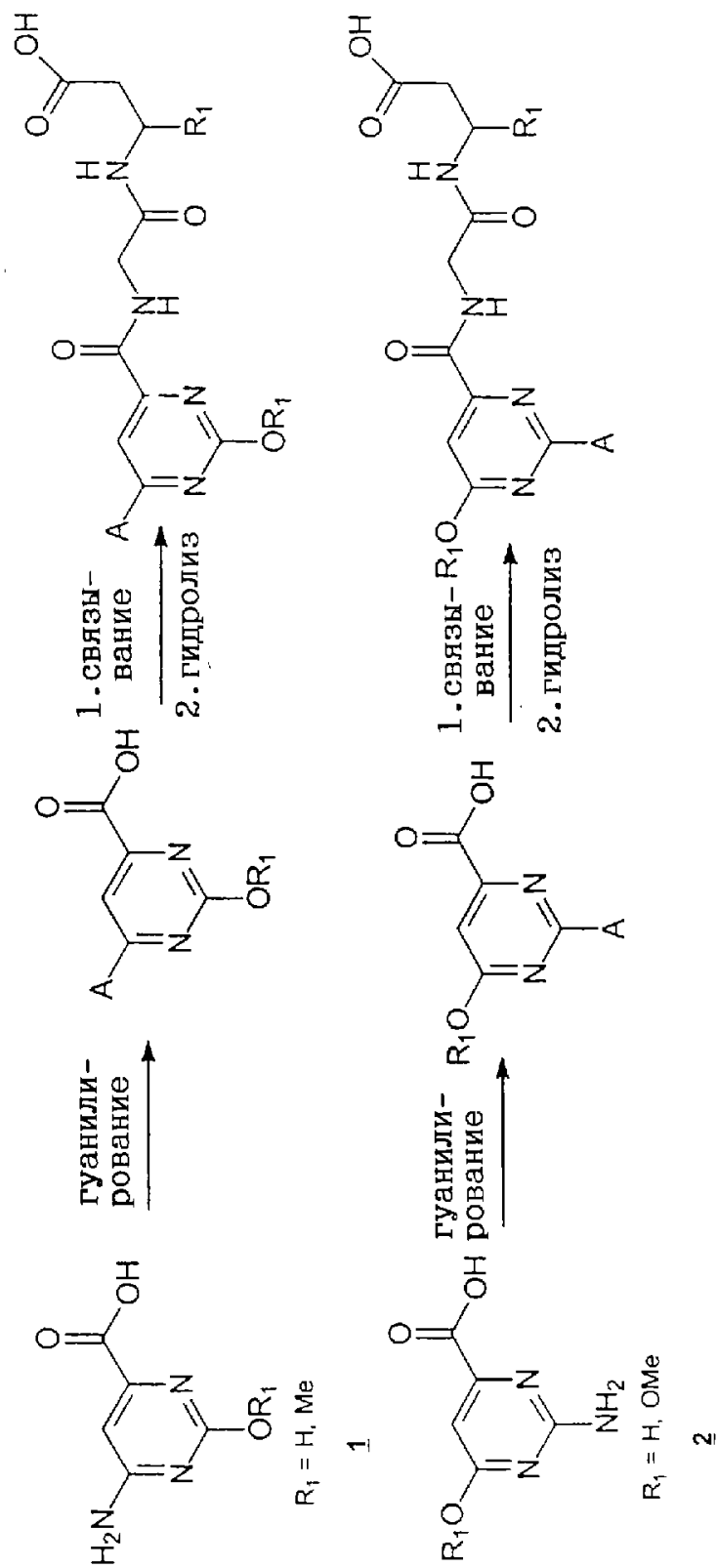


Соединения, производные от изомерных пиридина и пиридона, могут быть получены с помощью методологии, показанной на схеме 14. Ключевое промежуточное соединение **4** может быть получено с использованием 6-хлорпиколиновой кислоты в качестве исходного материала. Окисление и последующее нитрование дают 4-нитропиридиновое производное (**3**). Раскисление N-оксида, восстановление нитрогруппы и нуклеофильное вытеснение хлорной группы приводит к получению промежуточного соединения **4**. Для синтеза целевых соединений может быть использована методология, рассмотренная в схеме 10.

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

СХЕМА 15

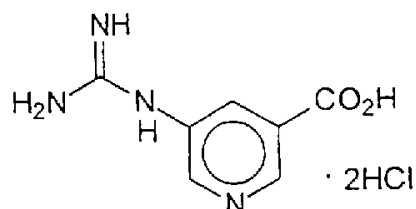


Методология, показанная на схеме 10, может быть использована также для синтеза целевых соединений, производных от пиридина (схема 15).

Изомерные производные пиридина **1** и **2** могут быть синтезированы в соответствии с методами, описанными в литературе (J. Org. Chem., 26, 2755, 1961).

Пример А

Получение соединения

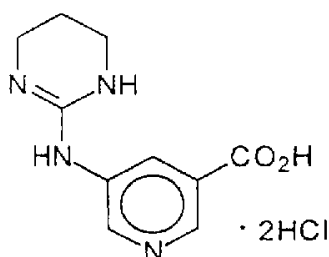


5-Аминоникотиновую кислоту (4,0 г, 0,021 моля) (Helv. Chim. Acta, 47, 363 (1964); JACS, 70, 2381 [1948]), 1 Н-пиразол-1-карбоксамидингидрохлорид (4,6 г, 0,031 моля), диизопропилэтиламин (8,0 г, 0,062 моля), диоксан (14 мл) и Н₂О (7 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают смесью (50:50) воды с диоксаном и сушат. Осадок суспендируют в воде и подкисляют 2н. раствором НСl. Растворитель удаляют под вакуумом, получая вышеуказанное соединение в виде белого твердого вещества (750 мг).

МС и ¹Н-ЯМР подтверждают заданную структуру.

Пример В

Получение соединения



Стадия 1

К 3,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидинтиолу (10 г, 0,086 моля) (Aldrich) в абсолютном этаноле (75 мл) прибавляют MeI (12,2 г, 0,086 моля). Реакционную смесь перемешивают с обратным холодильником в течение 2,5 часов.

Растворитель удаляют под вакуумом и продукт сушат, получая 2-метилтио-3,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидингидрохлорид в виде белого твердого вещества (22 г мг).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Стадия 2

К полученному на стадии 1 продукту (5,3 г, 0,021 моля) и триэтиламину (2,07 г, 0,021 моля) в CH_2Cl_2 (25 мл) прибавляют ВОС-ангидрид (4,5 г, 0,021 моля) при температуре ледяной бани. Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре с обратным холодильником в течение 2 дней.

CH_2Cl_2 промывают водой (3х), сушат над MgSO_4 и удаляют под вакуумом, получая N-ВОС-2-метилтио-3,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидин (4,14 г).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

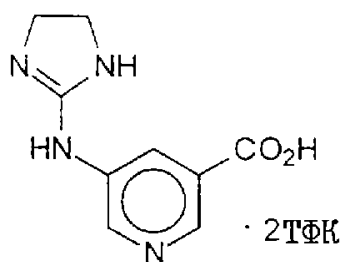
Стадия 3

Полученный на стадии 2 продукт (3,08 г, 0,0134 моля), 5-аминоникотиновую кислоту (1,8 г, 0,0134 моля) в ДМА (12 мл) нагревают при 80–85°С в течение двух недель. Реакционную смесь разбавляют ацетонитрилом (CH_3CN), осадок отфильтровывают, промывают ацетонитрилом и сушат. Осадок суспендируют в воде и pH понижают до значения 1–2 с помощью концентрированной HCl. Раствор замораживают и лиофилизуют, получая заданный продукт в виде светлокоричневого твердого вещества (1,2 г).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Пример С

Получение соединения



Стадия 1

К 2-метилтио-2-имидазолингидроиодид (20 г, 0,082 моля) (Aldrich) и триэтиламину (8,26 г, 0,082 моля) в CH_2Cl_2 (100 мл) прибавляют ВОС-ангидрид (17,9 г, 0,082 моля) при температуре ледяной бани. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. CH_2Cl_2 промывают водой (2х), сушат над MgSO_4 и удаляют под вакуумом, получая N-ВОС-2-метилтио-2-имидазолин в виде вязкого масла, превращающегося в воскообразное твердое вещество белого цвета (15,93 г).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

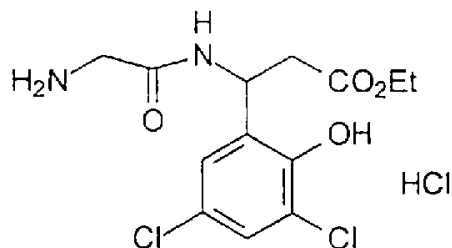
Стадия 2

Полученный на стадии 1 продукт (15,93 г, 0,0737 моля), 5-аминоникотиновую кислоту (9,6 г, 0,07 моля) и триэтиламин (7,1 г, 0,07 моля) в ДМА (60 мл) нагревают при 100°C в течение двух дней, затем при 130°C в течение одного дня и при 150°C еще в течение двух дней. После охлаждения и разбавления реакционной смеси ацетонитрилом (CH_3CN) осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат (выход цвиттер-иона составляет 10,16 г). Осадок суспендируют в воде и подкисляют ТФК-той (рН 1-2). Раствор замораживают и лиофилизуют, получая заданный продукт в виде светложелтого твердого вещества (20,15 г).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

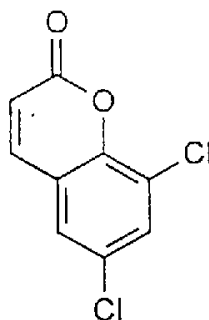
Пример D

Получение соединения



Стадия 1

Получение соединения



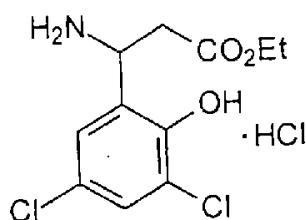
В 2-литровую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой и конденсатором, загружают 3,5-дихлорсалицилальдегид (200,0 г, 1,05 моля, 1 эквивалент), уксусный ангидрид (356 г, 3,49 моля) и триэтиламин (95,0 г, 0,94 моля, 0,90 эквивалента). Реакционный раствор нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Темнокоричневую реакционную смесь охлаждают до 50°С и при перемешивании добавляют воду. Через один час смесь фильтруют и фильтрат смешивают с EtOH (1 л). Эту смесь нагревают до 50°С в течение одного часа, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и твердое вещество (фракцию А) промывают этанолом (0,5 л). Объединенные растворы EtOH концентрируют на ротационном испарителе с целью получения масла (фракцию Б). Твердое вещество из фракции А растворяют в метиленхлориде (1,5 л), и полученный раствор пропускают через слой силикагеля (объемом 1300 мл). Полученный темнокоричневый раствор концентрируют до консистенции масла, масло растирают в порошок с гексанами (1,3 л) и получают твердое вещество, которое выделяют фильтрацией и

промывают (гексанами), получая в основном чистый 6,8-дихлоркумарин (163 г). Дополнительные 31 г продукта получают, обрабатывая масло (фракцию Б) аналогичным образом; масло растворяют в метиленхлориде (0,5 л), полученный раствор пропускают через слой силикагеля (объемом 0,5 л) и растирают в порошок с гексанами. Полный выход выделенного продукта (коричневого твердого вещества) составляет 194 г, или 86%.

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Стадия 2

Получение соединения



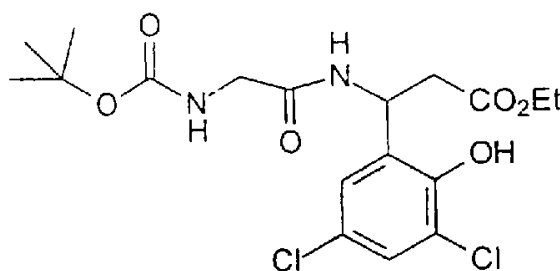
В трехгорлую 2-литровую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, загружают 6,8-дихлоркумарин (160 г, 0,75 моля), полученный на стадии 1, и ТГФ (375 мл, Aldrich Sure Seal). Полученную смесь охлаждают до -40°C (на бане из сухого льда и ацетона) и в нее добавляют бис(триметилсилил)амид лития (0,80 моля, 800 мл 1М раствора в ТГФ), поддерживая при этом температуру ниже минус 40°C . По окончании добавления охлаждающую баню удаляют. Через полчаса смесь нагревают до -5°C . Реакцию закаляют, добавляя раствор HCl (0,5 л 4М в диоксане) в EtOH (1,25 л). Температуру поддерживают ниже 0°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют до приблизительно одной второй ее первоначального объема и распределяют между этилацетатом (3 л) и водой (2 л). Органический слой промывают водным раствором HCl (3×1 л, 0,5н. HCl). Значение pH объединенных водных слоев доводят приблизительно до 7 добавлением 10%-ного водного раствора NaOH и экстрагируют метиленхлоридом (3×2 л). Объединенные органические слои сушат (MgSO_4), фильтруют и при перемешивании добавляют HCl (210 мл 4М в диоксане). По окончании осаждения твердое вещество удаляют фильтрованием. Фильтрат концентрируют до небольшого объема и добавляют метил-трет-бутиловый эфир. Полученное

твердое вещество объединяют с первоначально полученным твердым веществом и объединенный продукт промывают метил-трет-бутиловым эфиром, выделяют фильтрованием и сушат (в вакуумной печи в течение конца недели (weekend), получая заданный продукт (172 г, выход: 74%).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Стадия 3

Получение соединения

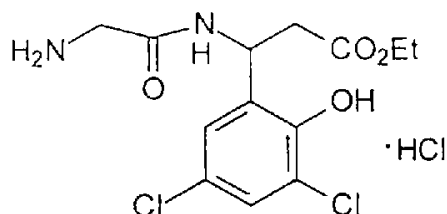


В высушенную над пламенем круглодонную колбу вместимостью 0,5 л, оборудованную магнитной мешалкой (магнитным брусом), загружают сложный эфир N-BOC-глицин-N-гидроксисукцинимид (фирма Sigma, 15,0 г, 0,055 моля), сухой ДМФ (Aldrich Sure Seal, 200 мл) и продукт со стадии 2 (21,67 г, 0,055 моля) в инертной атмосфере (Ar). Реакционную смесь охлаждают до приблизительно 0°С (на бане из смеси соли и льда) и добавляют N-метилморфолин (5,58 г, 0,056 моля) и каталитическое количество ДМАП. Смесь оставляют реагировать на ночь. Реакционную смесь концентрируют до консистенции вязкой массы и распределяют между этилацетатом (0,4 л) и водным раствором основания (2 × 0,2 л, насыщенный водный раствор NaHCO_3). Органический слой промывают последовательно водным раствором лимонной кислоты (2 × 0,2 л, 10% вес./об.), водным раствором бикарбоната натрия (2 × 0,2 л), рассолом и сушат (Na_2SO_4). Летучие соединения удаляют под вакуумом при 55°С, получая масло (22,5 г, выход: 92%), которое затвердевает при стоянии.

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Стадия 4

Получение соединения

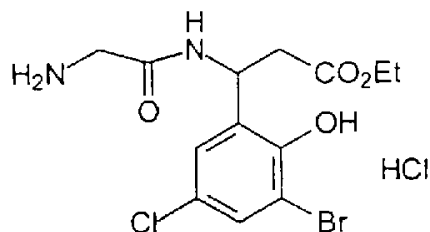


Продукт, полученный на стадии 3, освобождают от защиты, и с помощью нижеследующей процедуры получают гидрохлоридную соль амина. К полученному на стадии 3 продукту в высушенной над пламенем круглодонной колбе вместимостью 0,1 л, оборудованной магнитной мешалкой, прибавляют сухой диоксан (40 мл). В этот раствор добавляют HCl (4,0 н. в диоксане, 2 эквивалента, 6,32 мл) при 0° С. Смесь оставляют реагировать до прекращения выделения газа и завершения реакции. Летучие соединения удаляют под вакуумом, остаток растирают в порошок с диэтиловым эфиром (50 мл). Твердые вещества собирают фильтрованием, промывают эфиром и сушат, получая целевой продукт (12,5 г).

МС и ¹Н-ЯМР подтверждают заданную структуру.

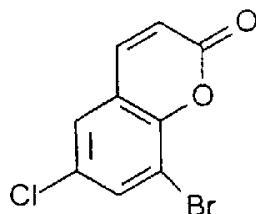
Пример Е

Получение соединения



Стадия 1

Получение соединения

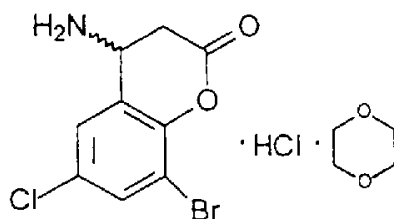


К суспензии 3-бром-5-хлорсалицилальдегида (175 г, 743,2 ммоль) в уксусном ангидриде (280,5 мл, 3 моля) прибавляют триэтиламин (103,6 мл, 743,2 ммоль). Реакционный раствор нагревают с обраным холодильником в течение 4,5 часов. Раствор охлаждают и концентрируют в вакууме. Коричневый остаток прибавляют к абсолютному этанолу (730 мл). Смесь хранят при 0°С в течение 14 часов. Коричневое твердое вещество собирают фильтрованием и промывают холодным этанолом.

¹H-ЯМР подтверждают предложенную структуру.

Стадия 2

Получение соединения



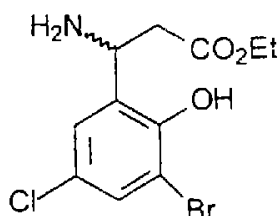
К суспензии кумарина, полученного на стадии 1 (40,0 г, 154,1 ммоль), в ТГФ (400 мл) при -76°С при перемешивании прибавляют по каплям бис(триметилсилил)амид лития (154,1 мл 1М раствора в ТГФ). Прибавление заканчивают за 10 минут. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 5 минут, нагревают до -20°С и перемешивают еще в течение 15 минут. К этому раствору прибавляют уксусную кислоту (9,25 г, 154,1 ммоль) в ТГФ (28 мл) в течение 5 минут. Смесь нагревают до комнатной температуры и летучие соединения удаляют в вакууме. Остаток растворяют в эфире (850 мл), промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 x 100 мл), рассолом (2 x 40 мл) и сушат (MgSO₄). Эфирный раствор концентрируют до 0°С. В эту суспензию добавляют HCl (4М раствор в диоксане, 56,3 мл, 225 ммоль) и смесь перемешивают при 0°С в течение 30 минут. Суспензию фильтруют и остаток

на фильтре исчерпывающе промывают эфиром. Твердое вещество сушат в вакууме, получая заданный продукт в виде гидрохлорид-диоксанового сольвата (45 г).

¹H-ЯМР подтверждают предложенную структуру.

Стадия 3

Получение соединения

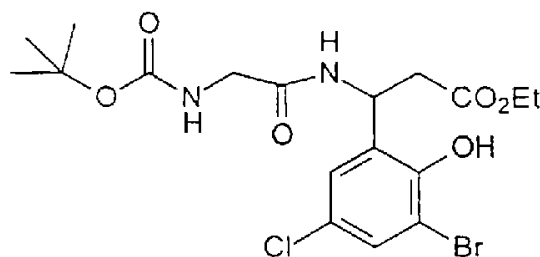


К суспензии лактона, полученного на стадии 2 (142,2 г, 354,5 ммоль), в абсолютном этаноле (533 мл) в течение 10 минут прибавляют HCl (4М раствор в диоксане, 157,8 мл, 631,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Летучие соединения удаляют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате (450 мл) и раствор выдерживают при 0°С в течение 15 часов. Светлокоричневый осадок собирают фильтрованием и промывают холодным этилацетатом. Твердое вещество сушат в вакууме, получая целевой продукт в виде гидрохлоридной соли (100,4 г, выход: 79%).

¹H-ЯМР подтверждают предложенную структуру.

Стадия 4

Получение соединения



В высушенную над пламенем круглодонную колбу вместимостью 0,1 л, оборудованную магнитной мешалкой, загружают в инертной атмосфере (Ar) сложный эфир N-BOC-глицин-N-гидроксисукцинимид (фирма Sigma, 2,72 г,

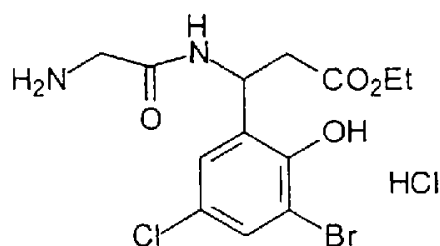
0,010 моля), сухой ДМФ (Aldrich Sure Seal, 50 мл) и продукт со стадии 3 (3,10 г, 0,01 моля, высушенный в вакууме над P_2O_5). Реакционную смесь охлаждают до приблизительно $0^{\circ}C$ (на бане из смеси соли и льда) и добавляют триэтиламин (1,01 г, 0,010 моля). Смесь оставляют реагировать на ночь.

Реакционную смесь концентрируют до полутвердой консистенции и обрабатывают способом, подобным описанному в примере А, стадия 3. Летучие соединения удаляют из органического слоя под вакуумом при $55^{\circ}C$, получая масло (4,0 г, выход: 83%), которое затвердевает при стоянии.

МС и 1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Стадия 5

Получение соединения

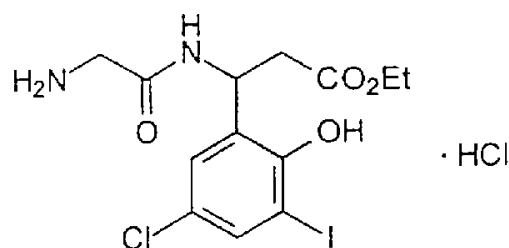


Продукт, полученный на стадии 4, освобождают от защиты, и с помощью нижеследующей процедуры получают гидрохлоридную соль. К полученному на стадии 4 продукту (4,0 г, 0,0084 моля) в высушенной над пламенем круглодонной колбе вместимостью 0,1 л, оборудованной магнитной мешалкой, прибавляют сухой диоксан (40 мл). К этому раствору прибавляют HCl (4н. раствор в диоксане, 20 мл). Смесь оставляют реагировать до прекращения выделения газа и завершения реакции (около 1 часа). Летучие соединения удаляют под вакуумом, остаток растирают в порошок с диэтиловым эфиром (50 мл). Твердые вещества собирают фильтрованием, промывают эфиром и сушат, получая светлокориичное твердое вещество (2,7 г, выход: 78%).

МС и 1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

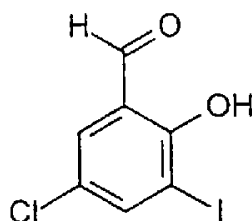
Пример F

Получение соединения



Стадия 1

Получение 3-иод-5-хлорсалицилальдегида

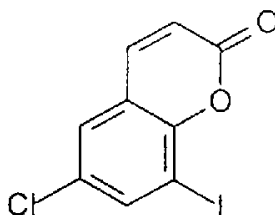


К раствору 5-хлорсалицилальдегида (100 г, 0,638 моля) в ДМФ (400 мл) прибавляют N-иодсукцинимид (144,0 г, 0,641 моля). Реакционную смесь перемешивают в течение двух дней при комнатной температуре. Добавляют еще 20,0 г N-иодсукцинимид, продолжая перемешивание еще в течение двух дней. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (1 л), промывают хлористоводородной кислотой (300 мл, 0,1н. раствор), водой (300 мл), тиосульфатом натрия (5%, 300 мл), рассолом (300 мл), сушат (MgSO_4) и концентрируют досуха, получая в результате целевой альдегид в виде бледножелтого твердого вещества (162 г, выход: 90%).

^1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 2

Получение 6-хлор-8-иодкумарина

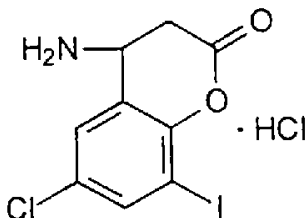


Смесь 3-иод-5-хлорсалицилальдегида (100 г, 0,354 моля), уксусного ангидрида (300 мл) и триэтиламина (54 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 18 часов. После охлаждения кумарин осаждается в виде темнокоричневого кристаллического материала. Осадок отфильтровывают, промывают смесью гексана и этилацетата (4:1, 200 мл) и сушат на воздухе [выход: 60 г (55%)]. Дополнительные количества заданного продукта (10 г, выход: 9%) могут быть получены из фильтрата после хранения.

^1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 3

Получение (R,S)-4-амино-3,4-дигидро-6-хлор-8-иодкумарингидрохлорида



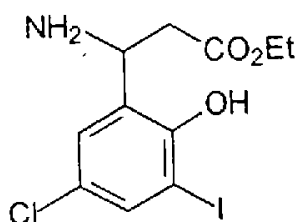
Гексаметилдисилазан лития (21,62 мл, 1М, 21,62 ммоль) прибавляют к раствору 6-хлор-8-иодкумарина (6,63 г, 21,62 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°С. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 30 минут, затем при 0°С в течение одного часа. К реакционной смеси прибавляют уксусную кислоту (1,3 г, 21,62 ммоль). Реакционную смесь выливают в раствор этилацетата (300 мл) и насыщенного карбоната натрия (200 мл). Органический слой отделяют, промывают рассолом (200 мл), затем смесью диоксана с HCl (4н. раствор, 30 мл) при 0°С. Реакционную смесь

перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре, фильтруют и сушат в вакууме, получая заданный продукт в виде порошка (4,6 г, выход: 59%). (ЖХВР-ОФ: Rf 6,8 минуты; градиент 10% ацетонитрила - 90% ацетонитрила за 15 минут, затем до 100% ацетонитрила за следующие 6 минут. Как вода, так и ацетонитрил содержат 0,1% ТФК. Протеинно-пептидная колонка C 18 фирмы Vydac, скорость течения 2 мл/мин, мониторинг при 254 нм).

¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 4

Получение гидрохлорида (R,S)-этилового эфира 3-амино-3-(5-хлор-2-гидрокси-3-иод)фенилпропионовой кислоты

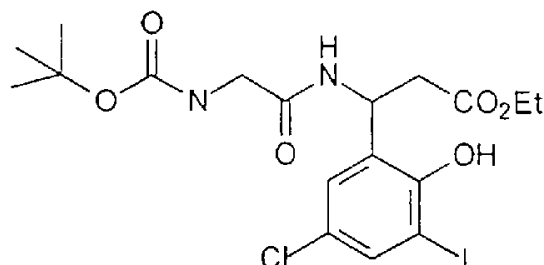


Хлористоводородный газ барботируют вплоть до насыщения в раствор (R,S)-4-амино-3,4-дигидро-6-хлор-8-иодкумарингидрохлорида (22,0 г, 61,09 ммоль) в этаноле (250 мл), поддерживая реакционную смесь при температуре 0-10°С. Большую часть растворителя удаляют дистилляцией, проводимой в течение шести часов с обратным холодильником. Охлажденный остаток добавляют к безводному эфиру и перемешивают в течение двух часов. Первоначально смолообразный материал превращается в кристаллический. Кристаллический материал отфильтровывают и сушат, получая заданный продукт в виде кристаллического порошка белесого цвета (20 г, выход: 81%). (Rf. 7,52 мин, условия как на стадии 3).

¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 5

Получение гидрохлорида (R,S)-этилового эфира 3-(N-BOC-gly)амино-3-(5-хлор-2-гидрокси-3-иод)фенилпропионовой кислоты

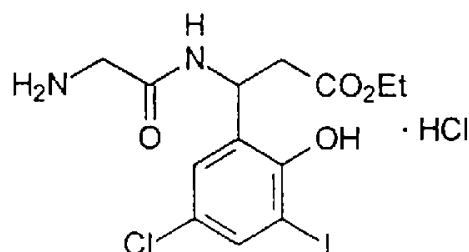


Смесь ВОС-gly (2,16 г, 12,31 ммоль), ГОБТ (1,67 г, 12,31 ммоль), ЭДХИ (2,36 г, 12,31 ммоль) и ДМФ (50 мл) перемешивают при 0°С в течение одного часа. В реакционную смесь добавляют этиловый эфир 3-амино-3-(5-хлор-2-гидрокси-3-иод)пропионовой кислоты в виде гидрохлорида (5,0 г, 12,31 ммоль) и затем триэтиламин (3,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. ДМФ удаляют в вакууме и остаток распределяют между этилацетатом (300 мл) и бикарбонатом натрия (200 мл). Органический слой промывают хлористоводородной кислотой (1н. раствор, 100 мл), рассолом (200 мл), сушат (MgSO₄) и концентрируют, получая заданный продукт в виде твердого вещества (6 г, выход: 93%).

¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 6

Получение (R,S)-этилового эфира 3-(N-gly)амино-3-(5-хлор-2-гидрокси-3-иод)фенилпропионовой кислоты в виде гидрохлорида



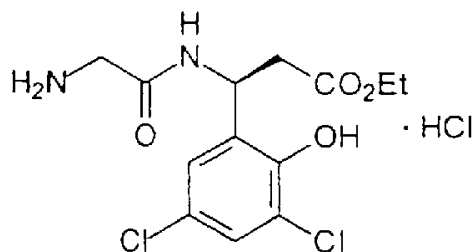
Смесь диоксана и HCl (4н., 20 мл) прибавляют к гидрохлориду этилового эфира 3-(N-BOC-gly)амино-3-(5-хлор-2-гидрокси-3-иод)пропионовой кислоты (6,0 г, 11,30 ммоль) при 0°С и перемешивают при комнатной температуре в течение трех часов. Реакционную смесь концентрируют, и затем еще раз концентрируют после добавления толуола (100 мл). Полученный остаток суспендируют в эфире, отфильтровывают и сушат, получая, заданный

продукт в виде кристаллического порошка (5,0 г, выход: 95%) (ЖХВР-ОФ: Rf 8,3 минуты; условия, как на стадии 3)

¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Пример G

Получение соединения



(S-изомер)

Стадия 1

Получение реагента Реформатского

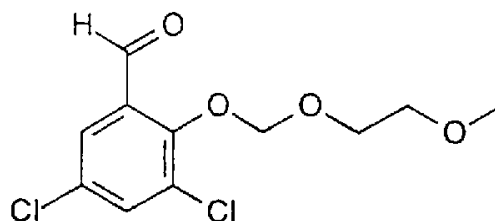


В 4-литровую колбу с конденсатором, датчиком температуры и механической мешалкой загружают металлический цинк (180,0 г, 2,76 моля, 30–100 меш) и ТГФ (1,25 л). Перемешивая, шприцом добавляют 1,2-дибромметан (4,74 мл, 0,06 моля) [альтернативно, можно заменить добавкой ТМС Cl (0,1 экв.) при комнатной температуре в течение одного часа]. После продувки инертным газом (3 цикла N₂-вакуум) суспензию цинка в ТГФ нагревают до температуры дефлегмации (65°С) и поддерживают при этой температуре в течение одного часа. Перед загрузкой трет-бутилового эфира бромуксусной кислоты (488 г, 369 мл, 2,5 моля), производимой с помощью 50-миллилитрового шприца и шприцевого насоса (с установленной подачей 4,1 мл/мин) в течение полутора часов, смесь охлаждают до 50°С. Температуру реакции 50°С ±5°С поддерживают в течение всего времени добавления эфира. Реакционную смесь оставляют перемешиваться при 50°С еще в течение одного часа после того, как добавление эфира закончено. Затем смеси дают остыть до 25°С, а осадку продукта осесть. Маточный раствор ТМФ декантируют в 2-литровую круглодонную колбу, используя при этом крупнозернистую спеченную фильтровальную трубку и частично вакуумный

перенос (20 мм рт. ст.). Это позволяет удалить приблизительно 65% ТГФ из смеси. Добавляют 1-метил-2-пирролидон (N-МП, 800 мл) и перемешивание возобновляют на пять минут. Для удаления любых остатков цинка реакционная смесь может быть профильтрована. Согласно анализу титр полученного реагента Реформатского составляет 1,57 М, при молярном выходе продукта 94%. Альтернативно, твердый реагент может быть выделен фильтрованием из первоначальной реакционной смеси. Остаток на фильтре промывают тетрагидрофураном до тех пор, пока не будет получено белое твердое вещество, и сушат в атмосфере азота, получая в результате заданный продукт в виде ТГФ-сольвата, который может храниться при -20°С (в обезвоженном виде) в течение продолжительного времени. Типичный выход продукта составляет 85-90%.

Стадия 2

А. Получение соединения



В раствор 3,5-дихлорсалицилальдегида (11,46 г, 60 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляют при комнатной температуре карбонат калия (порошок, высушенный в печи при 100°С под вакуумом, 8,82 г, 60 ммоль), получая ярко желтую суспензию. Затем, поддерживая температуру бани при 20°С, добавляют MEMX (неразбавленный, 7,64 г, 61 ммоль). Смесь перемешивают при 22°С в течение шести часов и добавляют MEMX (0,3 г, 2,4 ммоль). Смесь перемешивают еще в течение 0,5 часа и реакционную смесь выливают в холодную воду (200 мл) для осаждения продукта. Суспензию фильтруют на фильтр-прессе, осадок на фильтре промывают водой (2 × 50 мл) и сушат в атмосфере азота и под вакуумом, получая продукт в виде твердого вещества белесого цвета (14,94 г, выход: 89%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, TMC) 3,37 (s, 3H), 3,54-3,56 (m, 2H), 3,91-3,93 (m, 2H), 5,30 (s, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 10,30 (s, 1H);

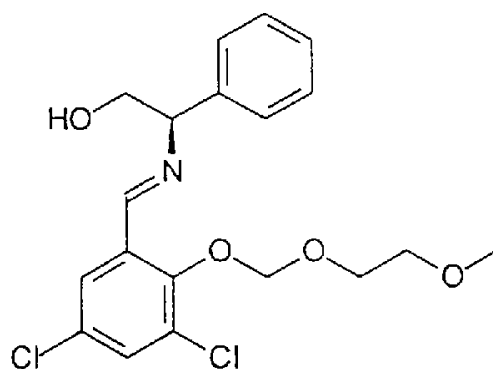
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , TMC) δ (част./млн) 59,03; 70,11; 99,57; 126,60; 129,57; 130,81; 132,07; 135,36; 154,66; 180,30; DSC: 48,24°С (эндо 90,51 Дж/г).

Микроанализ: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_4$:

С: 47,33%; Н: 4,33%; Cl: 25,40%

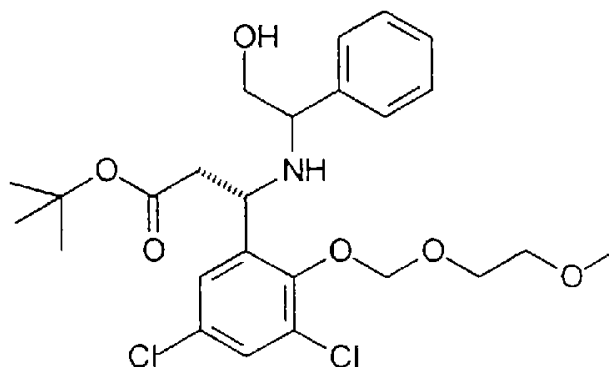
обнаружено: С: 47,15%; Н: 4,26%; Cl: 25,16%.

В. Получение соединения



Продукт со стадии 2А (35,0 г, 0,125 моля) загружают в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 1 л, оборудованную механической мешалкой и дополнительной воронкой, и затем добавляют в нее ТГФ (200 мл). Раствор перемешивают при 22°С и сразу добавляют (S)-фенилглицинол (17,20 г, 125 моля). Через 30 минут при 22°С добавляют MgSO_4 (20 г). Смесь перемешивают в течение одного часа при 22°С и фильтруют на крупнозернистом спеченном фильтре. Фильтрат концентрируют под пониженным давлением. Дальнейшей очистки не проводят и сырой имид используют непосредственно в реакции связывания на стадии 2С.

С. Получение соединения



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 1 л, оборудованную механической мешалкой и дополнительной воронкой, загружают в атмосфере азота твердый реагент со стадии 1 (91,3 г, 0,275 моля) и N-МП (200 мл). Раствор охлаждают до -10°C и перемешивают при 350 об/мин. Готовят раствор имида (полученного на стадии В) в N-МП в атмосфере азота и затем в течение 20 минут, поддерживая температуру -5°C (температура в рубашке -10°C), вводят его в вышеуказанную реакционную смесь. Затем смесь перемешивают в течение полутора часов при -8°C и еще в течение одного часа при -5°C после окончания введения раствора. После охлаждения до -10°C в раствор добавляют смесь концентрированной HCl/насыщенного раствора NH_4Cl (100 мл), воды (100 мл) и рассола (100 мл). Добавляют МТВЭ (200 мл) и смесь перемешивают в течение 15 минут при частоте вращения мешалки 200 об/мин. Перемешивание прекращают и слои разделяют. Водный слой экстрагируют с помощью МТВЭ (100 мл). Два органических слоя объединяют, последовательно промывают насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл), водой (100 мл) и рассолом (100 мл). Раствор сушат над MgSO_4 (30 г), фильтруют и концентрируют, получая оранжевое масло (66,3 г) (затвердевающее при стоянии), содержащее заданный продукт в качестве единственного диастереоизомера, как показано с помощью протонного и углеродного ЯМР. Образец очищают для анализа перекристаллизацией из гептана, получая твердое вещество белесого цвета. Протонный и углеродный ЯМР- и ИК-спектры подтверждают заданную структуру. $[\alpha]_{25}^D = +8,7^{\circ}$ ($c = 1,057$, MeOH).

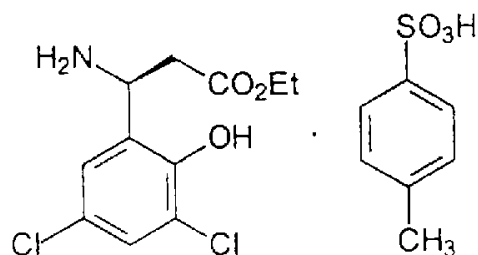
Микроанализ: рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NO}_6$:

C: 58,77%; H: 6,47%; N: 2,72%; Cl: 13,78%

обнаружено: С: 58,22%; Н: 6,54%; N: 2,70%; Cl: 13,66%.

Стадия 3

А. Получение соединения



Раствор сырого сложного эфира, полученного на стадии 2 [17,40 г, 0,033 моля (теор.)], и EtOH (250 мл) загружают в трехгорлый реактор с рубашкой. Раствор охлаждают до 0°С и сразу добавляют в него Pb(OAc)₄ (14,63 г, 0,033 моля). Через два часа добавляют 15%-ный раствор NaOH (30 мл) и под пониженным давлением удаляют этанол. Добавляют еще одну порцию 15%-ного NaOH (100 мл) и смесь экстрагируют с помощью МТБЭ (2 × 100 мл), промывают водой (2 × 100 мл) и рассолом (50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют через целит и концентрируют под пониженным давлением, получая оранжевое масло (12,46 г), которое, как установлено с помощью ТСХ, является однородным. Это масло используется без дальнейшей очистки.

В. Масло со стадии 3А разбавляют этанолом (30 мл) и добавляют в него пара-толуолсульфокислоту (1,3 экв., 0,043 моля, 8,18 г). Раствор нагревают в течение восьми часов с обратным холодильником, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют под пониженным давлением. Остаток обрабатывают тетрагидрофураном (20 мл) и нагревают с обратным холодильником до образования раствора. Раствор охлаждают до комнатной температуры и соединение кристаллизуют. Добавляют гептан (30 мл) и ТГФ (10 мл), при этом образуется жидкая пульпа, которую фильтруют. Осадок на фильтре промывают смесью ТГФ с гептаном (40 мл, 1/1) и сушат в вакууме в течение двух часов на фильтр-прессе под азотом, получая белое твердое вещество (7,40 г).

Протонный и углеродный ЯМР- и ИК-спектры подтверждают заданную структуру продукта, который представляет собой в основном единственный энантиомер.

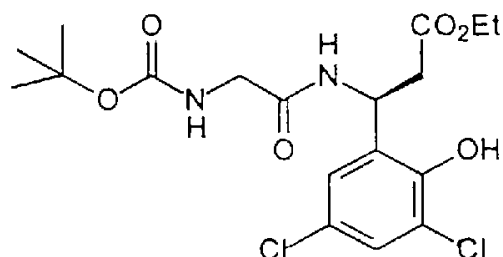
Микроанализ: рассчитано для $C_{18}H_{21}Cl_2NO_6S$, 0,25 C_4H_8O :

C: 48,73%; H: 4,95%; N: 2,99%; Cl: 15,14%

обнаружено: C: 48,91%; H: 4,95%; N: 2,90%; Cl: 14,95%.

Стадия 4

Получение соединения

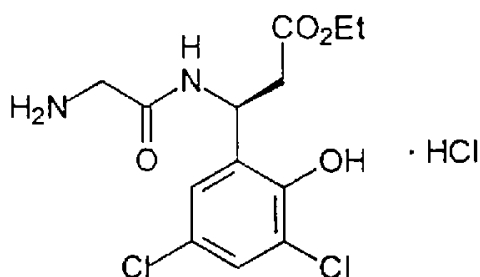


В круглодонную колбу вместимостью 500 мл, оборудованную магнитной мешалкой и барботером азота, загружают продукт со стадии 3 (21,7 г, 0,065 моля), сложный эфир N-трет-BOC-gly-N-гидроксисукцинимид (17,7 г, 0,065 моля) и ДМФ (200 мл). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3,25 часа, получая в результате бледнооранжевый раствор. Реакционную смесь выливают в ледяной этилацетат (1,2 л). Органический раствор промывают одномолярным раствором хлористоводородной кислоты (250 мл) и затем рассолом (500 мл), сушат ($MgSO_4$) и концентрируют под вакуумом почти досуха, получая масло, которое затем сушат при 50°С с получением бесцветного масла (28,12 г, выход: 99%). Из смеси этилацетата и гексанов готовят затравочные кристаллы. Продукт (около 28 г) растворяют в этилацетате (35 мл) и гексанах (125 мл). В раствор вводят затравочные кристаллы, в результате чего образуется осадок. Твердые вещества отфильтровывают и сушат в течение ночи под вакуумом при 55°С, получая бесцветное твердое вещество (27,0 г, выход: 95%).

1H -ЯМР подтверждает заданную структуру.

Стадия 5

Получение соединения

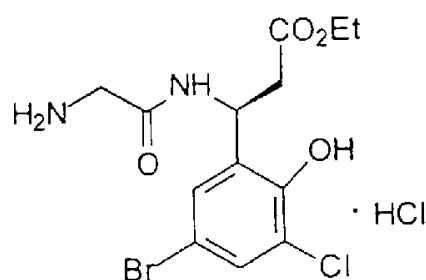


ВОС-защищенный глицинамид, полученный на стадии 4 (27,0 г, 0,062 моля), сушат в течение ночи над P_2O_5 и таблетками NaOH. Твердое вещество растворяют в диоксане (40 мл) и раствор охлаждают до $0^\circ C$. Добавляют эквивалентный объем 4н. HCl в диоксане (0,062 моля) и реакцию проводят в течение двух часов. К этому моменту, как показывает ЖХВР-ОФ, конверсия составляет 80%. Реакционной смеси дают нагреться в течение четырех часов до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрируют при $40^\circ C$ с образованием пены, которую растирают в порошок с эфиром (200 мл). Образующееся твердое вещество белого цвета отфильтровывают и сушат над P_2O_5 , получая заданное соединение - этиловый эфир глицин-бета-аминокислоты в виде гидрохлорида (20,4%, выход выделенного продукта составляет 88,5%).

1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

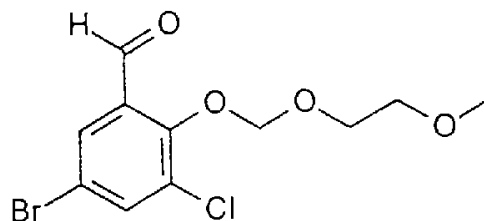
Пример Н

Получение соединения



Стадия 1

Получение соединения



Карбонат калия (порошок, высушенный в печи при 100°С под вакуумом, 22,1 г, 0,16 моля) прибавляют к раствору 3-хлор-5-бромсалицилальдегида (35 г, 0,15 ммоль) в ДМФ (175 мл) при комнатной температуре, получая яркожелтую суспензию. Затем, поддерживая температуру бани 20°С, добавляют МЭМХ (неразбавленный, 25,0 г, 0,2 моля). После этого смесь перемешивают в течение шести часов при 22°С и выливают в дионизированную воду (1200 мл) для осаждения продукта. Суспензию фильтруют на фильтр-прессе, осадок на фильтре промывают дионизированной водой (2 × 400 мл) и сушат в атмосфере азота под вакуумом, получая продукт в виде твердого вещества белесого цвета (46 г, выход: 95%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, ТМС) 3,35 (s, 3H), 3,54-3,56 (m, 2H), 3,91-3,93 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 10,30 (s, 1H);

¹³C-ЯМР (CDCl₃, ТМС) (част./млн) 59,05; 70,11; 71,49; 99,50; 117,93; 129,69; 129,78; 132,37; 138,14; 155,12; 188,22; DSC: 48,24°С (Эндо 90,51 Дж/г).

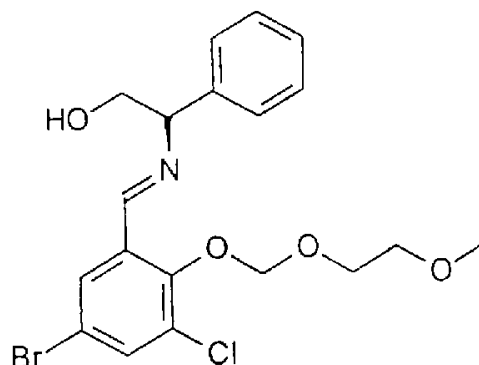
Микроанализ: рассчитано для C₁₁H₁₂BrClO₄:

С: 40,82%; Н: 3,74%; Cl: 10,95%; Br: 24,69%;

обнаружено: С: 40,64%; Н: 3,48%; Cl: 10,99%; Br: 24,67%.

Стадия 2

Получение соединения



Продукт, полученный на стадии 1 (32,35 г, 0,1 моля) загружают в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 500 мл, оборудованную механической мешалкой, и затем в него добавляют ТГФ (160 мл) и (S)-фенилглицинол (13,71 г, 0,1 моля). Через 30 минут при 22°С добавляют MgSO_4 (20 г). Смесь перемешивают в течение одного часа при 22°С и фильтруют на крупнозернистом спеченном фильтре. Фильтрат концентрируют под пониженным давлением, получая бледножелтое масло (48,0 г), содержащее имин. Дальнейшую очистку не проводят и сырой продукт используют непосредственно в реакции связывания.

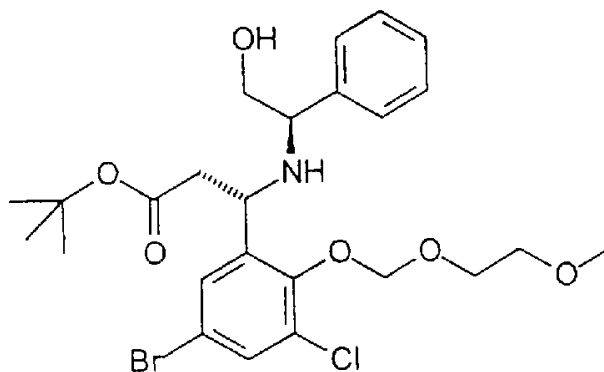
Микроанализ: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrClINO}_4$:

С: 51,54%; Н: 4,78%; N: 3,16%; Br: 18,04%; Cl: 8,00%;

обнаружено: С: 51,52%; Н: 5,02%; N: 2,82%; Br: 16,31%; Cl: 7,61%;

Стадия 3

Получение соединения



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 5 л, оборудованную механической мешалкой, растворяют в атмосфере азота реагент со стадии 1 примера G (332 г, 0,8 моля) в N-МП (660 мл). Раствор затем охлаждают до -10°C . Готовят под азотом раствор имина, полученного на стадии 2, в N-МП (320 мл), и затем в течение 30 минут вводят его в вышеуказанную реакционную смесь, поддерживая при этом температуру -5°C . Смесь перемешивают еще в течение одного часа и затем охлаждают до -10°C . В течение 10 минут добавляют смесь концентрированной HCl/насыщенного раствора NH_4Cl (30 мл/720 мл). Добавляют МТБЭ (760 мл) и смесь перемешивают в течение одного часа при 23°C . Перемешивание прекращают и слои разделяют. Водный слой экстрагируют с помощью МТБЭ (320 мл). Два органических слоя объединяют, последовательно промывают насыщенным раствором NH_4Cl (320 мл), деионизированной водой (320 мл) и рассолом (320 мл). Раствор сушат над MgSO_4 (60 г), фильтруют и концентрируют, получая желтое масло (228 г), содержащее заданный продукт в качестве единственного диастереоизомера. DSC: $227,54^{\circ}\text{C}$ (эндо 61,63 Дж/г).

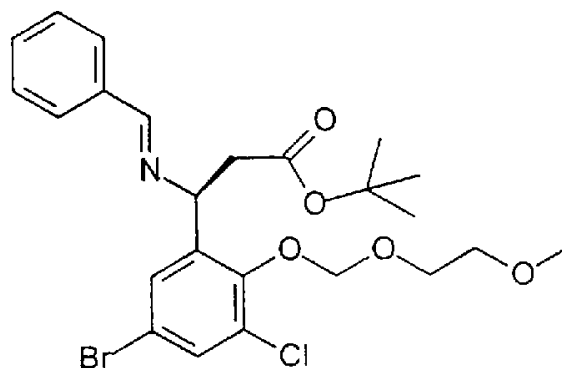
Микроанализ: рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrClNO}_6$:

C: 53,72%; H: 5,95%; N: 2,50%; Br: 14,29%; Cl: 6,33%

обнаружено: C: 53,80%; H: 6,45%; N: 2,23%; Br: 12,85%; Cl: 6,12%.

Стадия 4

Получение соединения



Раствор сырого сложного эфира со стадии 3 (около 111 г) в этаноле (1500 мл) загружают в атмосфере азота в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 3 л, оборудованную механической мешалкой. Реакционную смесь охлаждают до 0°С и добавляют тетраацетат свинца (88,67 г, 0,2 моля) одной порцией. Реакционную смесь перемешивают в течение трех часов при 0°С и затем к реакционной смеси при температуре ниже 5°С добавляют 15%-ный водный раствор NaOH (150 мл). Этанол удаляют под пониженным давлением на ротационном испарителе Rotavap. Добавляют еще одну порцию 15%-ного водного раствора NaOH (600 мл) и реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (2 × 300 мл), МТБЭ (2 × 200 мл) и этилацетатом (2 × 200 мл). Органические слои объединяют и промывают деионизированной водой (2 × 200 мл) и рассолом (2 × 100 мл) и сушат над безводным MgSO₄ (30 г). Раствор затем фильтруют через целит и концентрируют под пониженным давлением, получая продукт в виде оранжевого масла (96 г), которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

DSC: 233,60°С (эндо 67,85 Дж/г).

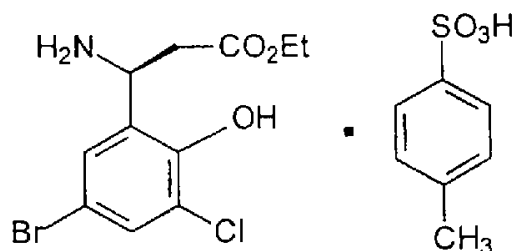
Микроанализ: рассчитано для C₂₄H₂₉BrClNO₅:

C: 54,71%; H: 5,54%; N: 2,65%; Br: 15,16%; Cl: 6,72%

обнаружено: C: 52,12%; H: 5,40%; N: 2,47%; Br: 14,77%; Cl: 6,48%.

Стадия 5

Получение соединения



Сырой продукт со стадии 4 (около 94 г) растворяют в абсолютном этаноле (180 мл) и добавляют к нему пара-толуолсульфокислоту•моногидрат (50, г, 0,26 моля). Затем реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение восьми часов, после чего растворитель удаляют под пониженным давлением. Твердый остаток растворяют в ТГФ (100 мл), который затем удаляют отпаркой под пониженным давлением. Остаток растворяют в этилацетате (500 мл) и охлаждают до приблизительно 5°С. Полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают гептаном (2 × 50 мл), получая в результате твердое вещество белого цвета. Это вещество сушат на воздухе и получают продукт в виде белого твердого вещества (38 г) в качестве единственного изомера.

^1H -ЯМР (ДМСО, ТМС) (част./млн): 1,12 (t, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,88 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,35 (br, s, 3H);

^{13}C -ЯМР (ДМСО, ТМС) (част./млн): 13,82; 20,75; 37,13; 45,59; 60,59; 110,53; 122,47; 125,44; 127,87; 128,06; 129,51; 131,95; 137,77; 145,33; 150,14; 168,98; DSC: 69,86°С (эндо 406,5 Дж/г), 165,72°С (эндо 62,27 Дж/г), 211,24°С (экзо 20,56 Дж/г), $[\alpha]_{25}^D = +4,2^\circ$ (c = 0,960, MeOH); ИК (MIR) (cm^{-1}) 2922, 1726, 1621, 1591, 1494, 1471, 1413, 1376, 1324, 1286, 1237, 1207;

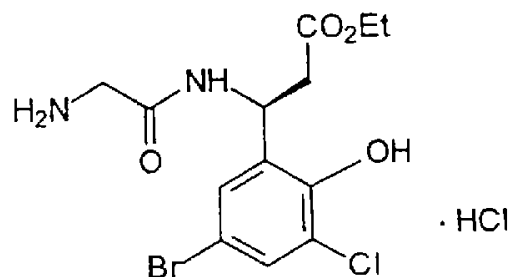
Микроанализ: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_6\text{S}$:

С: 43,69%; Н: 4,27%; N: 2,83%; Br: 16,15%; Cl: 7,16%; S: 6,48%;

обнаружено: С: 43,40%; Н: 4,24%; N: 2,73%; Br: 16,40%; Cl: 7,20%; S: 6,54%;.

Стадия 6

Получение соединения

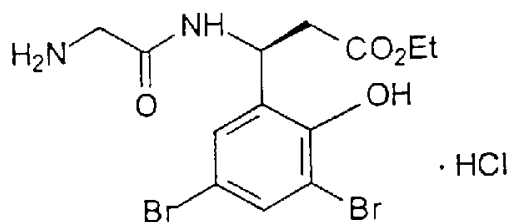


Это соединение получают в соответствии с процедурой, изложенной в примере G, стадия 4 и стадия 5, заменяя соединение, полученное в примере G на стадии 4, эквивалентным количеством промежуточного соединения, полученного на стадии 5 в виде свободного основания.

^1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

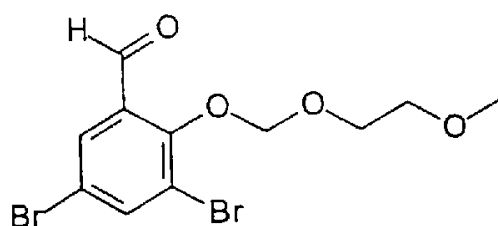
Пример I

Получение соединения



Стадия 1

Получение соединения



Это соединение получают в соответствии с методологией, изложенной в примере G, стадия 2A, заменяя 3,5-дихлорсалицилальдегид эквивалентным количеством 2-гидрокси-3,5-дибромбензальдегида.

Выход: 88%; твердое вещество бледножелтого цвета: $t_{пл}$ 46–47°С; R_f = 0,6 (EtOAc/гексан 1:1 об./об.); 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,37 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,91 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,94 (d, 1H, J = 2,4 Гц) 10,27 (s, 1H); МС (ФАБ) m/z 367

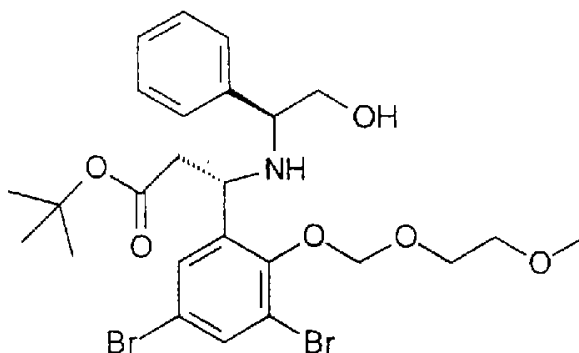
(M^+) МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{12}Br_2O_4$: 367,9083

обнаружено: 367,9077

1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 2

Получение соединения



Это соединение получают в соответствии с процедурой, изложенной в примере G, стадии 2В и 2С, используя эквивалентное количество соединения со стадии 1.

Выход: 90%; твердое вещество желтого цвета: $t_{пл}$ 57–59°С; R_f = 0,46 (EtOAc/гексан 1:1 об./об.);

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9H), 2,1 (br, 1H, заменяемый), 2,51 (d, 1H, J_1 = 9,9 Гц, J_2 = 15,3 Гц), 2,66 (d, 1H, J_1 = 4,2 Гц, J_2 = 15,3 Гц), 3,02 (br, 1H, 1H, заменяемый), 3,39 (s, 3H), 3,58–3,62 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 4,63 (dd, 1H, J_1 = 4,2 Гц), 5,15 (s, 2H), 7,17–7,25 (m, 6H), 7,49 (d, 1H); МС (ФАБ) m/z 602 (M^+)

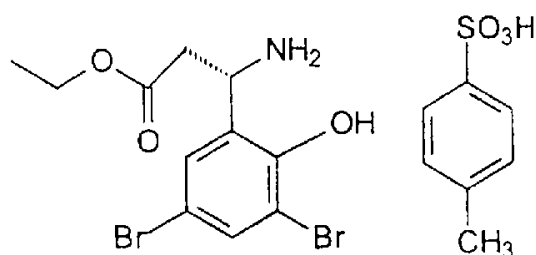
МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{34}Br_2O_6$: 602,0753

обнаружено: 602,0749

1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 3

Получение соединения



Это соединение (соль пара-толуолсульфоната) получают по методологии, изложенной в примере G, стадия 3, используя на стадии 3А примера G эквивалентное количество продукта со стадии 2. Выход: 62%; твердое вещество белого цвета:

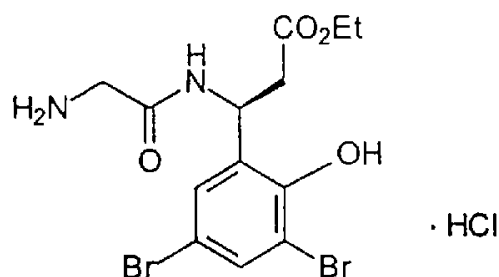
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,09 (t, 3H, $J = 7,2$ Гц), 2,27 (s, 3H), 2,97 (dd, 2H, $J_1 = 3,0$ Гц, $J_2 = 7,2$ Гц), 4,02 (q, 2H, $J = 7,2$ Гц), 4,87 (t, 1H, $J = 7,2$ Гц), 7,08 (d, 2H, $J = 4,8$ Гц), 7,45 (m, 3H), 7,57 (d, 1H, $J = 2,4$ Гц), 8,2 (br, 3H); МС (ФАБ) m/z 365 ($M + H$)

МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{14}NBr_2O_3$: 365,9340
обнаружено: 365,9311

^1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 4

Получение соединения



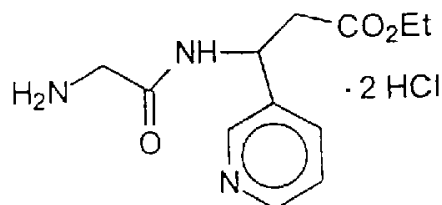
Это соединение получают в соответствии с процедурой стадии 4 в примере G, но для получения ВОС-защищенного промежуточного соединения используют соединение, приготовленное на стадии 3. Полученное в результате

ВОС-защищенное промежуточное соединение затем превращают в заданное соединение в соответствии с процедурой стадии 5 из примера G.

^1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Пример J

Получение этилового эфира β -[(2-аминоацетил)амино]пиридин-3-пропановой кислоты в виде дигидрохлорида



Стадия 1

К 3-пиридинкарбоксальдегиду (300 мл) в 2-пропаноле (3 л) прибавляют ацетат аммония (297 г) и затем малоновую кислоту (398 г). Реакционную смесь перемешивают с обратным холодильником в течение пяти часов. Осадок отфильтровывают в горячем состоянии и промывают горячим изопропанолом (2 л). Образующееся в результате белое твердое вещество сушат, получая DL-3-амино-3-(3-пиридил)пропионовую кислоту в виде твердого продукта белого цвета (220 г).

^1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 2

DL-3-амино-3-(3-пиридил)пропионовую кислоту (220 г) со стадии 1 суспендируют в абсолютном EtOH (3,6 л). В реакционную смесь в течение 40 минут при перемешивании барботируют HCl-газ (одна лекционная склянка - 1б). Суспензию затем нагревают с обратным холодильником в течение четырех часов (образование раствора происходит через 1-1,5 часа). Реакционную смесь охлаждают до 5°С на ледяной бане. После перемешивания при 5°С в течение полутора часов образовавшийся белый осадок отфильтровывают и основательно промывают эфиром. После сушки под вакуумом при 50°С получают заданный продукт - дигидрохлорид этилового эфира DL-3-амино-3-(3-пиридил)пропионовой кислоты - в виде твердого продукта белого цвета (331,3 г).

¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 3

К дигидрохлориду этилового эфира DL-3-амино-3-(3-пиридил)пропионовой кислоты (220,6 г, 0,83 моля) со стадии 2 в безводном ТГФ (2 л) и триэтиламин (167,2 г, 1,65 моля) прибавляют несколькими порциями при температуре 5-10°С N-трет-ВОС-глициновый эфир N-гидроксисукцинимид (225 г, 0,826 моля) (фирма Sigma). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают тетрагидрофураном. Раствор из фильтрата удаляют под вакуумом. Остаток растворяют этилацетатом (2,3 л). Этилацетатный слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 900 мл) и водой (3 × 900 мл), сушат над MgSO₄ и удаляют под вакуумом. Остаток суспендируют в течение ночи в смеси 10%-ного этилацетата и гексана (2,5 л). Осадок отфильтровывают, промывают смесью 10%-ного этилацетата и гексана (1 л), затем гексаном, затем сушат, получая этиловый эфир β-[[2-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]ацетил]амино]пиридин-3-пропионовой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (233 г).

¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

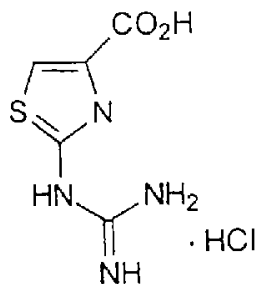
Стадия 4

Этиловый эфир β-[[2-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]ацетил]амино]пиридин-3-пропионовой кислоты (со стадии 3) (232 г, 0,66 моля) растворяют в теплом диоксане (1 л). После охлаждения до комнатной температуры медленно прибавляют 4М раствор HCl в диоксане (1,6 л) (Aldrich). Через несколько минут образуется белый осадок, который затем превращается в густую липкую массу. Через два часа растворитель декантируют. Остаток суспендируют в эфире и эфир декантируют до тех пор, пока не образуется белое твердое вещество. Это вещество сушат под вакуумом, получая дигидрохлорид этилового эфира β-[(2-аминоацетил)амино]пиридин-3-пропионовой кислоты в виде гигроскопичного твердого вещества (224,2 г).

¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Пример К

Получение 2-гуанидино-4-карбокситиазолагидрохлорида



Стадия 1

К 2-имино-4-тиобиурету (11,1 г, 0,094 моля) (Aldrich) в абсолютном этаноле (100 мл) при температуре дефлегмации прибавляют этиловый эфир бромпировиноградной кислоты (20,0 г, 0,102 моля) (Aldrich). Раствор перемешивают при температуре дефлегмации в течение двух часов. Добавляют еще 2,0 г этилового эфира бромпировиноградной кислоты, и реакцию продолжают еще в течение двух часов при температуре дефлегмации. Реакционную смесь охлаждают до 10°С и рН доводят до значения 10 добавлением концентрированного NaOH. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат, получая 2-гуанидино-4-карбоксиэтил-тиазол в виде твердого вещества желтого цвета (15,1 г).

¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 2

К продукту стадии 1 (5,0 г, 0,023 моля), суспендированному в воде (100 мл) и этаноле (40 мл), прибавляют NaOH (0,93 г, 0,023 моля). Раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляют еще 20 мл этанола и 0,93 г NaOH и раствор перемешивают в течение еще одного часа при комнатной температуре. Значение рН понижают до 7 добавлением 1н. раствора HCl и образовавшийся в результате осадок отфильтровывают, промывают водой и эфиром, затем сушат, получая продукт (4,1 г) в виде цвиттериона.

Цвиттерион суспендируют в воде и подкисляют концентрированной HCl, пока не образуется раствор. Раствор замораживают и лиофилизуют, получая 2-

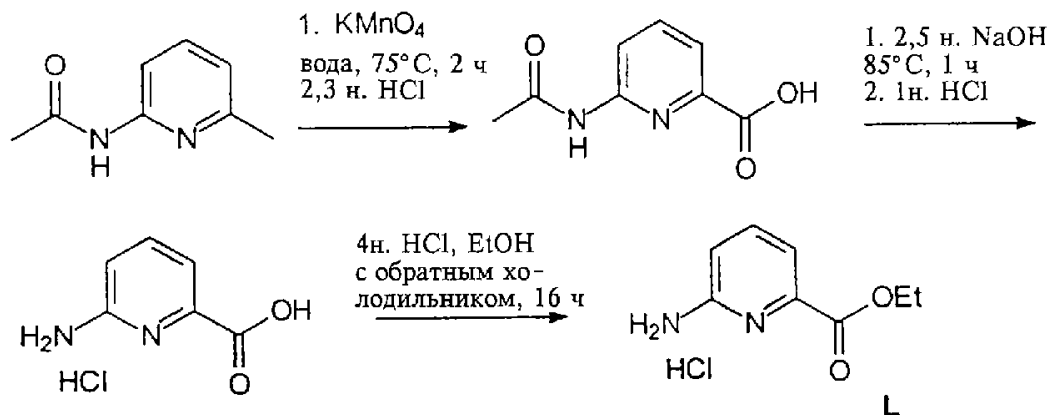
гуанидино-4-карбокситиазолгидрохлорид в виде твердого вещества светложелтого цвета (4,33 г).

^1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Примеры L и M подготовлены в соответствии с изображенными схемами с использованием в качестве исходного материала соответственно коммерчески доступных 2-амино-6-метилпиридина и 2-амино-4-метилпиридина.

Пример L

Получение 2-аминопиридин-6-карбоновой кислоты



Стадия A

К раствору 2-ацетиламино-6-метилпиридина (10,0 г) в воде (125 мл) при 75°C порциями прибавляют KMnO_4 (21,0 г) и продолжают нагревать в течение двух часов. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и остаток промывают горячей водой (2×25 мл). Объединенный водный фильтрат и смывки промывают дихлорметаном (3×40 мл) и подкисляют холодной 3н. HCl . Образующийся в результате осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтрального pH и сушат под вакуумом, получая 2-ацетиламинопиридин-6-карбоновую кислоту (3,8 г, выход: 48%). Дихлорметановую вытяжку концентрируют досуха, получая непрореагировавший 2-ацетиламино-6-метилпиридин (3,5 г).

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,32 (m, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,87 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), МС (ФАБ) m/z 181 ($\text{M} + \text{H}$)

Стадия В

Суспензию 2-ацетиламинопиридин-6-карбоновой кислоты (4,1 г) в 2,5н. NaOH (38,5 мл) нагревают при 80°С в течение полутора часов в атмосфере азота. Получающийся раствор охлаждают и подкисляют холодной 3н. HCl. Образующийся в результате осадок отфильтровывают, промывают последовательно водой и ацетонитрилом. Полученное твердое вещество белого цвета сушат под вакуумом, получая 2-аминопиридин-6-карбоновую кислоту (2,4 г, выход: 76%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,57 (t, 1H, J = 8,1 Гц), 7,14 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 6,67 (1H, J = 8,1 Гц), 6,51 (br, 2H); МС (ФАБ) m/z 139 (M+H).

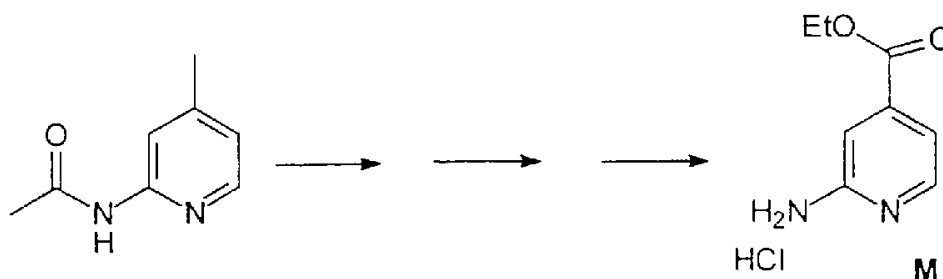
Стадия С

Суспензию 2-аминопиридин-6-карбоновой кислоты (2 г) в этаноле (10,0 мл) и смеси 4н. HCl с диоксаном (10,0 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 16 часов в безводных условиях. Реакционную смесь затем концентрируют досуха и остаток сушат в десикаторе под вакуумом, получая 2-амино-6-карбэтоксипиридин-гидрохлорид в виде белого порошка (1,6 г).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,3 (br), 7,94 (m, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Гц), 4,37 (q, 2H, J = 7,2 Гц), 1,32 (t, 3H, J = 7,2 Гц); МС (ФАБ) m/z 167 (M+H).

Пример М

Получение 2-аминопиридин-4-карбэтоксипиридингидрохлорида

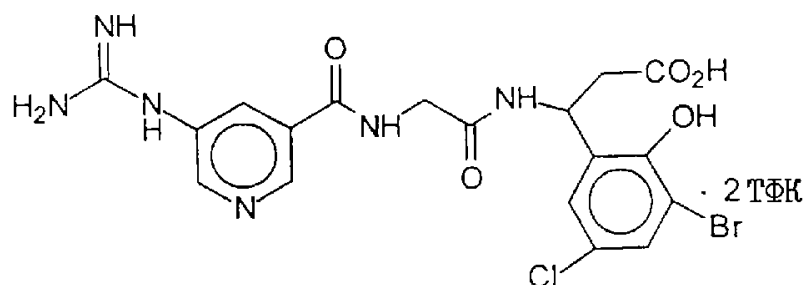


Это соединение (M) получают по методике, аналогичной методике получения 2-аминопиридин-6-карбэтоксипиридингидрохлорида в примере М с использованием 2-ацетиламино-4-метиопиридина в качестве исходного материала.

^1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Пример 1

Получение соединения

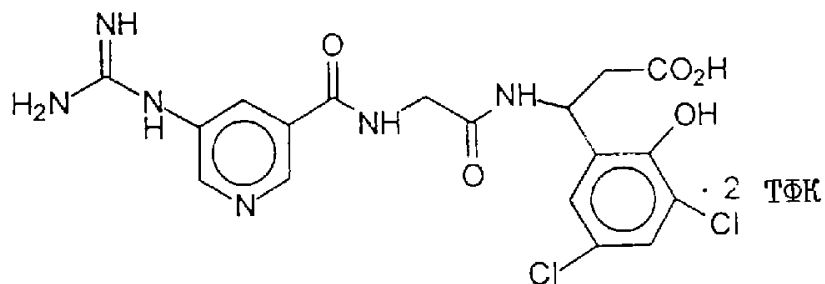


К продукту из примера А (0,5 г, 0,002 моля), продукту из примера Е (0,83 г, 0,002 моля), триэтиламину (0,2 г, 0,002 моля) и ДМАП (24 мг) в безводном ДМА (5 мл) прибавляют ЭДХИ (0,38 г, 0,002 моля) при температуре ледяной бани. Сложноэфирный продукт выделяют с помощью препаративной ЖХВР-ОФ. К сложному эфиру в воде (3 мл) и CH_3CN (3 мл) прибавляют LiOH (0,51 г, 0,012 моля). Эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Значение pH понижают до 2 добавлением ТФК и продукт выделяют с помощью препаративной ЖХВР-ОФ, получая (после лиофилизации) заданный продукт в виде твердого вещества белого цвета (350 мг).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Пример 2

Получение соединения



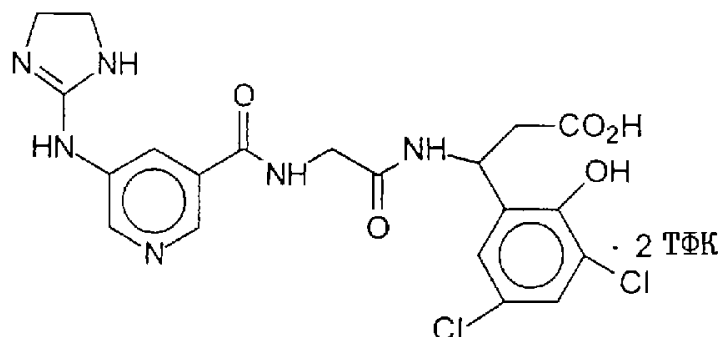
Это соединение получают в соответствии с методологией примера 1, заменяя продукт из примера Е эквивалентным количеством продукта из примера

D. Получаемый при этом заданный продукт представляет собой твердое вещество белого цвета (210 мг).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Пример 3

Получение соединения

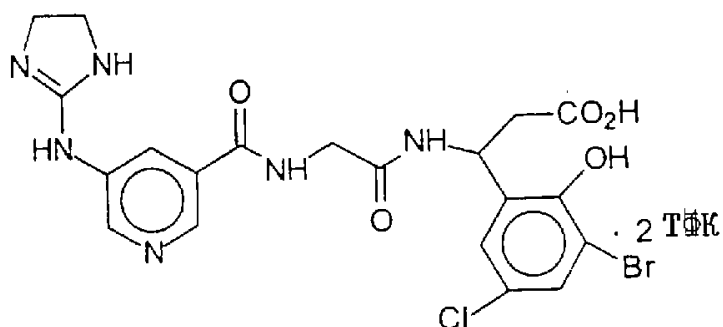


К продукту из примера С (19,5 г, 0,045 моля) и N-метилморфолину (9,1 г, 0,09 моля) в безводном ДМА (85 мл) в высушенной над пламенем колбе при температуре ледяной бани под азотом медленно прибавляют изобутилхлорформат (6,2 г, 0,045 моля). Раствор перемешивают при температуре ледяной бани в течение 15 минут. Затем к нему прибавляют продукт (15 г, 0,04 моля) из примера D при температуре ледяной бани с последующим медленным добавлением N-метилморфолина (4,1 г, 0,04 моля). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К сложному эфиру в смеси воды (50 мл) и CH_3CN (30 мл) прибавляют LiOH (16 г, 0,38 моля). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Значение pH понижают до 2 добавлением ТФК и продукт выделяют с помощью препаративной ЖХВР-ОФ с получением (после лиофилизации) заданного продукта в виде твердого вещества белого цвета (13,7 г).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Пример 4

Получение соединения

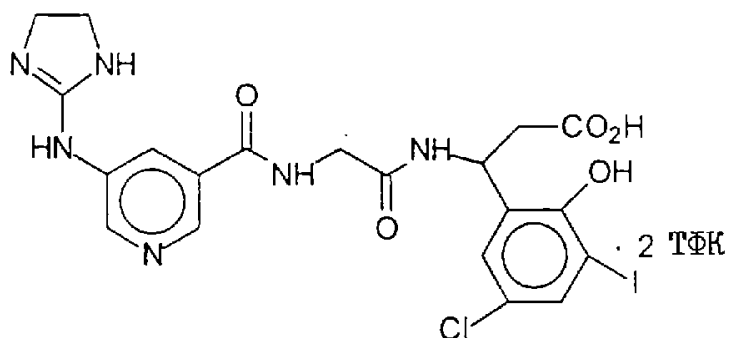


Это соединение получают в соответствии с методологией примера 3, заменяя продукт из примера D эквивалентным количеством продукта из примера Е.

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Пример 5

Получение соединения

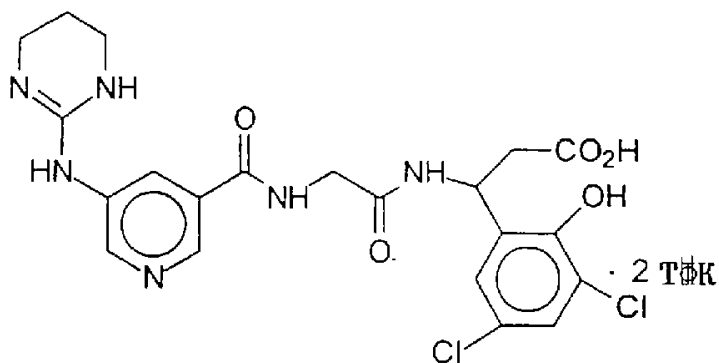


Это соединение получают в соответствии с методологией примера 3, заменяя продукт из примера D эквивалентным количеством продукта из примера F.

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Пример 6

Получение соединения

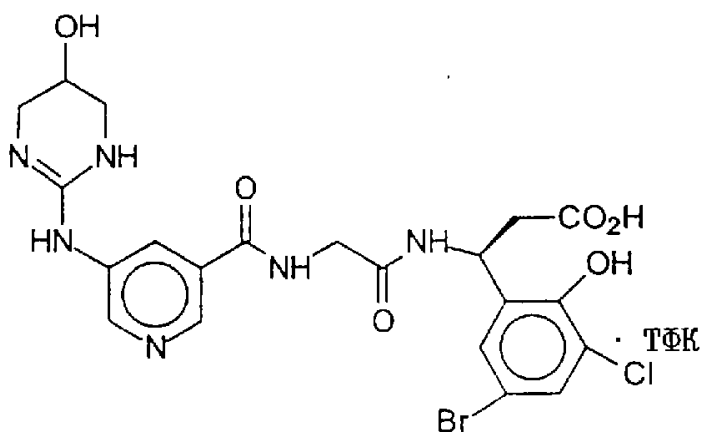


Это соединение получают в соответствии с методологией примера 3, заменяя продукт из примера С эквивалентным количеством продукта из примера В.

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Пример 7

Получение соединения



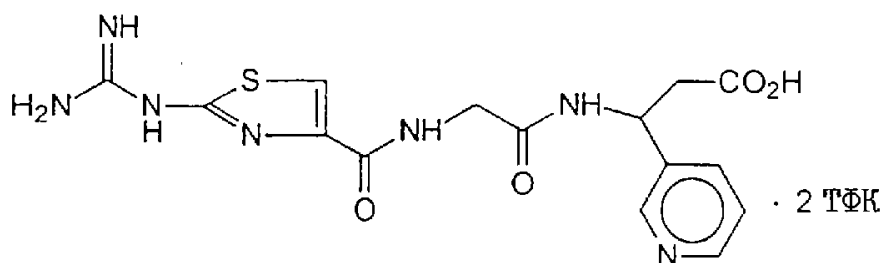
К продукту со стадии 3 из примера 9 (0,6 г, 0,0019 моля) в безводном ДМА (4 мл) прибавляют изобутилхлорформиат (0,27 г, 0,002 моля) при температуре ледяной бани и затем прибавляют N-метилморфолин (0,4 г, 0,0038 моля). Раствор перемешивают при температуре ледяной бани в течение 15 минут. Прибавляют продукт (0,71 г, 0,0017 моля) из примера Н при температуре ледяной бани с последующим прибавлением N-метилморфолина (0,17 г, 0,0017 моля). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. ЖХВР показывает продукт плюс значительное количество примеси

исходного материала. В реакционную смесь добавляют ЭДХИ (0,38 г, 0,002 моля) и ДМАП (15 мг) и оставляют перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Сложноэфирный продукт выделяют с помощью препаративной ЖХВР-ОФ. К сложному эфиру в воде (10 мл) и CH_3CN (5 мл) прибавляют LiOH (700 мг, 0,017 моля). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Значение pH понижают до 2 добавлением ТФК и продукт выделяют с помощью препаративной ЖХВР-ОФ с получением (после лиофилизации) заданного продукта в виде твердого вещества белого цвета (270 мг).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Пример 8

Получение соединения



К продукту из примера К (0,5 г, 0,0022 моля) и N-метилморфолину (0,23 г, 0,0022 моля) в безводном ДМА (8 мл) прибавляют изобутилхлорформиат (0,31 г, 0,022 моля) при температуре ледяной бани. После перемешивания при температуре ледяной бани в течение 5 минут прибавляют одной порцией при температуре ледяной бани продукт (0,73 г, 0,0022 моля) из примера J и N-метилморфолин (0,45 г, 0,0045 моля) в безводном ДМФ (8 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Эфир (530 мг) выделяют с помощью препаративной ЖХВР-ОФ.

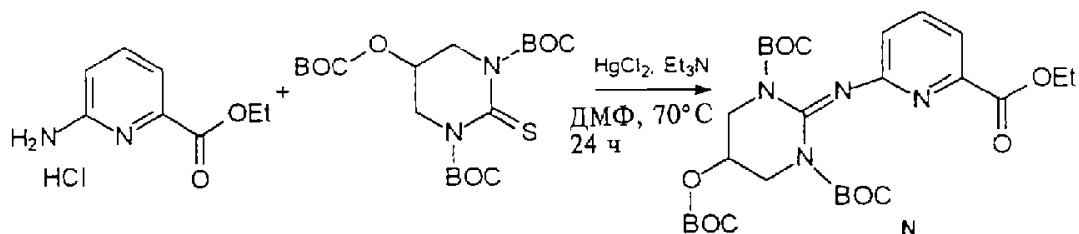
К этому эфиру (400 мг) в воде (10 мл) прибавляют LiOH (91 мг). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Значение pH понижают до 2 добавлением ТФК и продукт выделяют с помощью препаративной ЖХВР-ОФ, получая (после лиофилизации) заданный продукт в виде твердого вещества белого цвета (350 мг).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Проводят гуанидирование 2-амино-6-карбэтоксипиридин-гидрохлорида и 2-амино-4-карбэтоксипиридингидрохлорида с использованием реагента трис-ВОС, как показано на схемах примеров N и O (Kim. S.K., Qian., L., Tetrahedron Lett. 34, 7677, 1993).

Пример N

Получение соединения

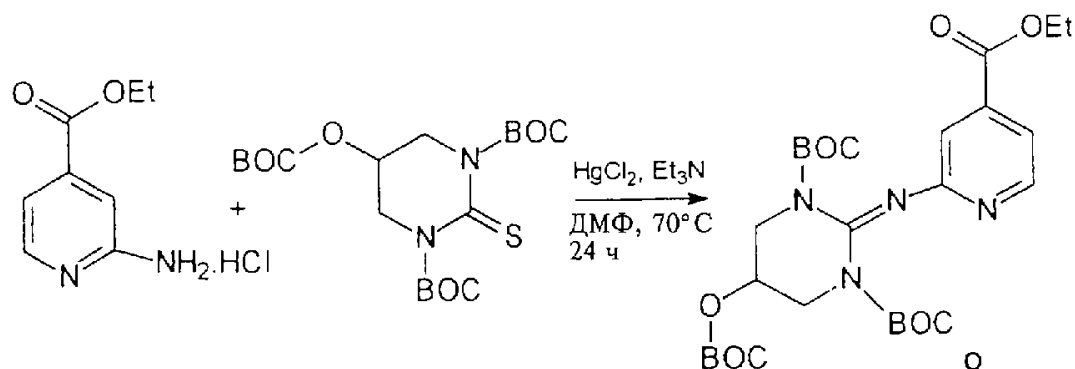


К раствору 2-амино-6-карбэтоксипиридингидрохлорида (0,56 г, 2,8 ммоль) и трис-ВОС (91,2 г, 2,8 моля) в дегазированном ДМФ (7,0 мл) прибавляют двухлористую ртуть (0,76 г, 2,8 ммоль) и триэтиламин (0,79 г, 7,8 ммоль). Полученную смесь нагревают при 70°С в атмосфере азота в течение 24 часов и фильтруют. ДМФ отгоняют в вакууме, остаток растирают в порошок с этилацетатом и фильтруют. Фильтрат, окрашенный в оранжевый цвет, концентрируют и полученный материал очищают с помощью мгновенно-испарительной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента этилацетат, содержащий 1% триэтиламина. Соответствующие (флюоресцирующие синим цветом) фракции концентрируют досуха под пониженным давлением, получая желтый порошок.

МС анализ [m/z 565 ($M + H$)] подтверждают образование заданного трис-ВОС-продукта N.

Пример О

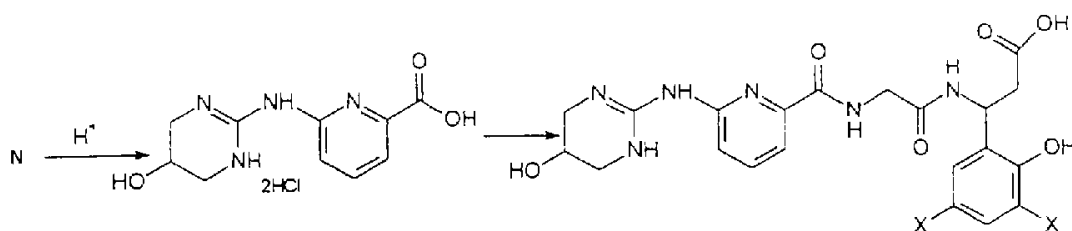
Получение соединения



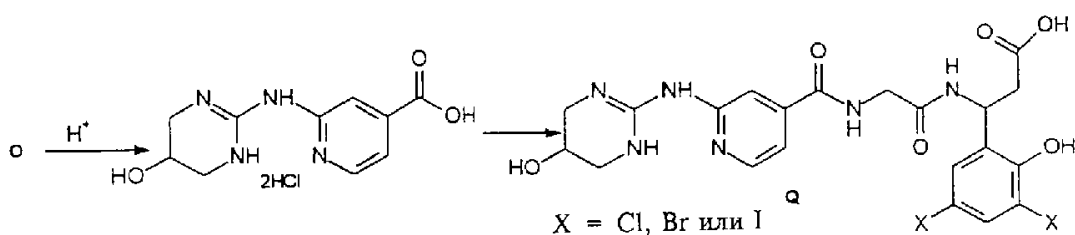
Это соединение (О) получают, используя процедуру, подобную процедуре примера N. МС анализ [m/z 565 ($M + H$)] подтверждает образование заданного трис-ВОС-продукта О.

Следующие соединения Р и Q могут быть получены при выполнении условий, указанных для стадий 3-5 примера 9.

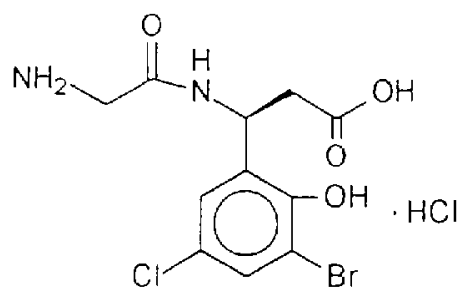
Пример Р



Пример Q



Пример R

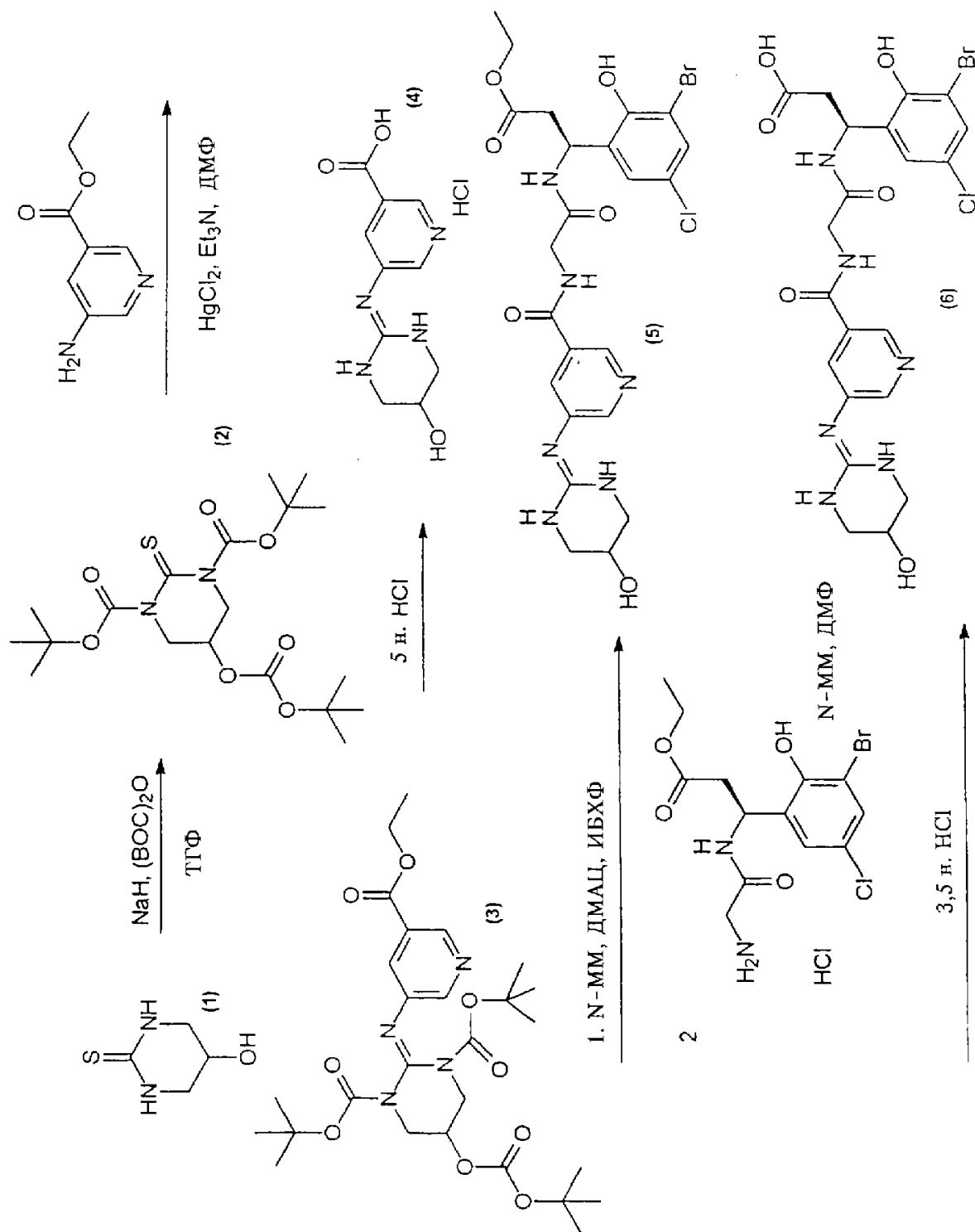


Это соединение получают, используя процедуры, описанные в примере G. На стадии 2 вместо 3,5-дихлорсалицилальдегида применяют реагент 3-бром-5-хлорсалицилальдегид.

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

Пример 9



Пример 9

Стадия 1

К механически перемешиваемой суспензии реагента 1 (18,68 г) в ТГФ (1 л) при 0°С прибавляют в течение 30 минут гидрид натрия (19 г 60%-ной суспензии в минеральном масле). Через 30 минут добавляют неразбавленный ди-трет-бутилдикарбонат (95 г) и реакционную смесь осторожно нагревают с обратным холодильником в течение 16 часов. Смесь охлаждают до 0°С и закаляют насыщенным раствором NaHCO_3 . Смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую втяжку промывают водой, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток быстро хроматографируют на небольшой колонке с силикагелем (60 мм × 180 мм), получая заданный продукт 2 в виде густой жидкости желтого цвета (68 г). ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Перемешиваемую суспензию 3-аминопиридин-6-карбоновой кислоты (25 г) в этаноле (300 мл) при 0°С насыщают газообразным хлористым водородом. Смеси дают нагреться до 23°С, после чего ее нагревают в течение двух часов с обратным холодильником. Получают прозрачный раствор. После охлаждения до 23°С смесь концентрируют в вакууме, нейтрализуют водным раствором NaHCO_3 и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме, получая этиловый эфир 3-аминопиридин-6-карбоновой кислоты в виде твердого вещества бледножелтого цвета.

Смесь продукта со стадии 1 (40,0 г), HgCl_2 (25,0 г), триэтиламина (27 мл), этилового эфира 3-аминопиридин-6-карбоновой кислоты (13 г) и ДМФ (200 мл) перемешивают и нагревают до 55°С в течение 30 часов. Реакционную смесь охлаждают до 23°С, разбавляют этилацетатом (500 мл) и фильтруют через целит. Фильтрат промывают водой (2 х), сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют через силикагель, используя в качестве элюента раствор этилацетата в гексане и получая целевой промежуточный продукт 3. ЯМР подтверждает заданную структуру.

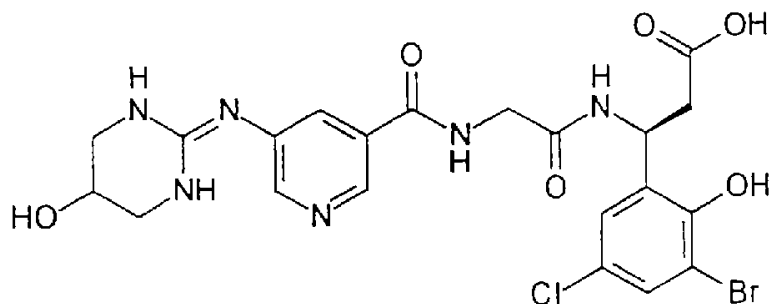
Стадия 3

Суспензию продукта со стадии 2 (13 г) в 5н. хлористоводородной кислоте (100 мл) перемешивают в течение 16 часов при 23°С. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток растирают в порошок с метанолом, твердое вещество белого цвета отфильтровывают, получая заданный продукт **4**. ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 4

Продукт со стадии 3 (0,308 г) суспендируют в ДМФ (10 мл) и в полученную суспензию добавляют 4-метилморфолин (0,2 мл). Смесь перемешивают при 23°С в течение одного часа. После охлаждения реакционной смеси до 0°С добавляют ИБХФ ((0,129 мл). Через полчаса добавляют раствор продукта из примера R (0,416 г) и 4-метилморфолин (0,11 мл) в ДМФ (3 мл). Смеси дают нагреться до 23°С в течение двух часов. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ЖХВР, получая продукт **5**. Данные микроанализа, ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 5



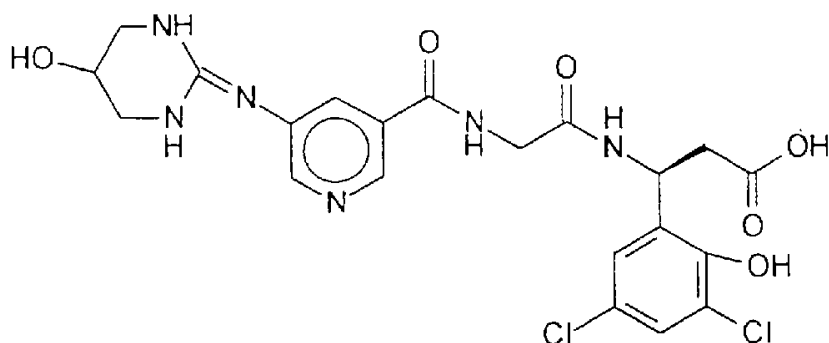
Раствор продукта со стадии 4 в 3,5н. HCl оставляют на три часа стоять при 23°С, концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью ЖХВР, получая целевой продукт. Данные микроанализа, ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Анализ: рассчитано для $C_{21}H_{22}BrClN_6O_6 \cdot 2CF_3CO_2H \cdot H_2O$:

C: 36,80; H: 3,21; N: 10,30;

обнаружено: C: 36,52; H: 2,90; N: 9,91.

Пример 10



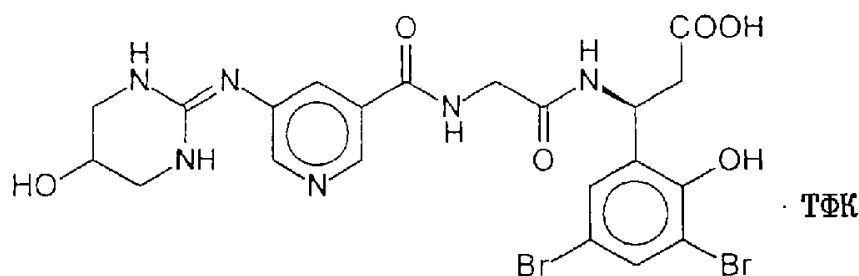
Это соединение получают, используя процедуру, описанную в примере 9, за исключением того, что на стадии 4 вместо продукта из примера R применяют продукт из примера G.

Анализ: рассчитано для $C_{21}H_{22}Cl_2N_6O_6 \cdot 2CF_3CO_2H \cdot H_2O$:

C: 38,93; H: 3,40; N: 10,89;

обнаружено: C: 39,27; H: 3,12; N: 11,09.

Пример 11



Это соединение получают, как описано в примере 9, однако на стадии 4 вместо продукта из примера R применяют продукт из примера 1.

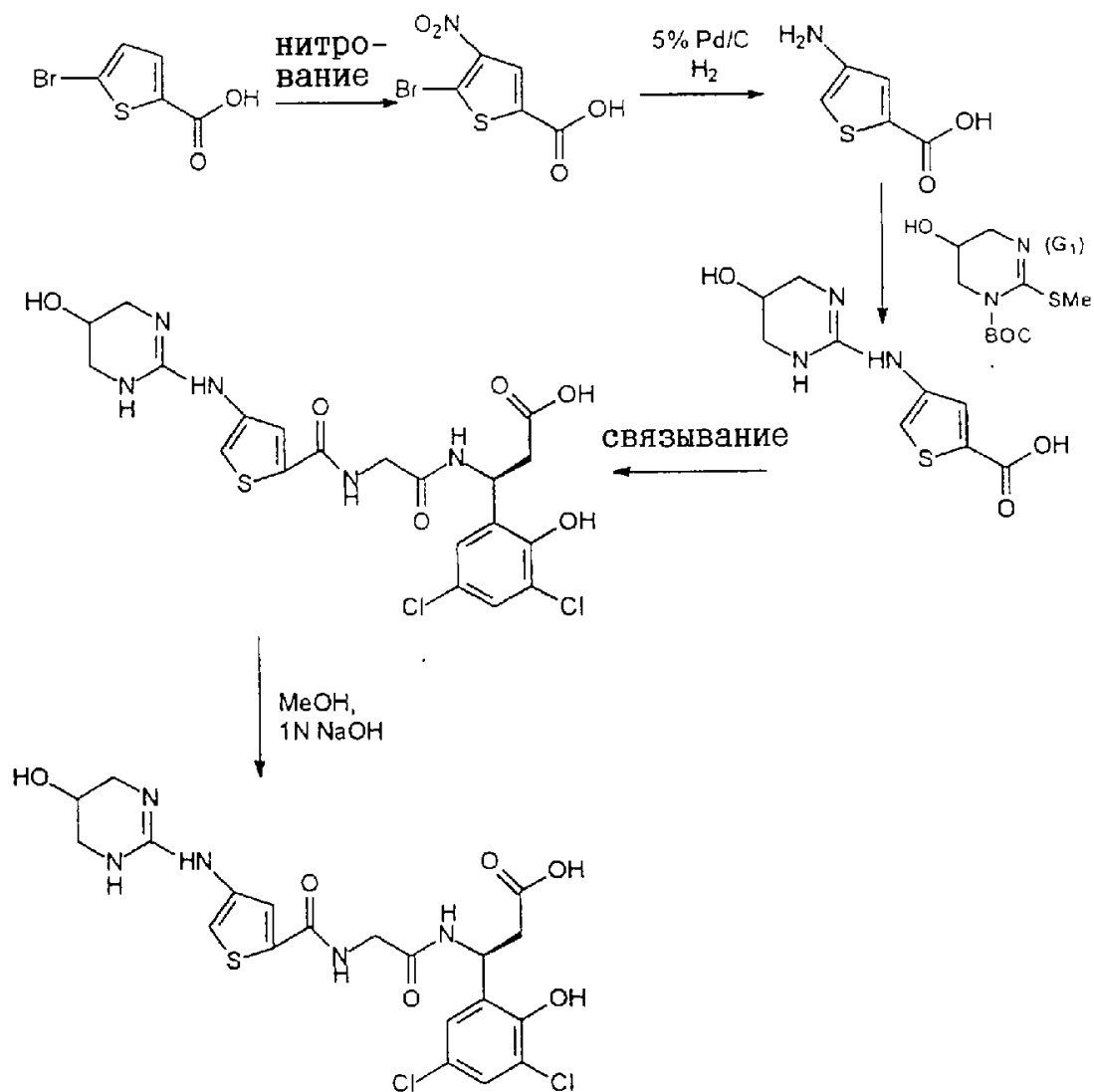
Анализ: рассчитано для $C_{21}H_{22}Br_2N_6O_6 \cdot 2CF_3COOH \cdot H_2O$:

C: 35,65; H: 2,87; N: 9,98;

обнаружено: C: 35,81; H: 2,79; N: 10,14.

Пример 12

Получение (3S)-N-[[4-[(1,4,5,6-тетрагидро-5-гидрокси-2-пиримидинил)амино]-2-тиенил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-β-аланина в виде трифторацетатной соли



Стадия 1

Раствор 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты (5,0 г) в концентрированной серной кислоте (30 мл) охлаждают до -30°C и добавляют по каплям раствор 70%-ной азотной кислоты (7,7 мл) ($d = 1,40$) в концентрированной серной кислоте (30 мл). Реакционную смесь перемешивают при -25°C в течение 30 минут и затем выливают в водно-ледяную пульпу и перемешивают несколько минут. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды и сушат, получая белый порошок (2,3 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Раствор продукта со стадии 1 (1,7 г) в ТГФ (25 мл) обрабатывают каталитическим количеством 5%-го Pd/C под давлением водорода 5 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Остаток нагревают с этилацетатом и отфильтровывают, получая твердое вещество коричневого цвета (750 мг). ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Раствор продукта со стадии 2 (725 г) и реагент гунилирования G1 в ТГФ (15 мл) и диметилацетамид (10 мл) нагревают в течение 16 часов с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют и остаток обрабатывают раствором ТФК (5 мл) и CH₂Cl₂ (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа реакционную смесь концентрируют и остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ с использованием в качестве элюента водно-ацетонитрильного градиента (при содержании в воде 0,5% ТФК), получая густую жидкость светложелтого цвета (300 мг). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

В высшунной над пламенем колбе продукт со стадии 3 (275 мг) растворяют в диметилацетамиде и N-метилморфолине (81 мг). Перемешанный раствор охлаждают до 0°С и добавляют по каплям раствор изобутилхлорформиата (109) в диметилацетамиде (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 45 минут при 0°С и затем добавляют по каплям раствор продукта из примера G (286 мг) и N-метилморфолин (81 мг) в диметилацетамиде (2 мл). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивание продолжают еще в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрируют и остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, как описано для стадии 3, получая густую бесцветную жидкость (262 мг). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Раствор продукта со стадии 4 (250 мг) в метаноле (8 мл) и 1n. раствор гидроксида натрия (8 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение

16 часов. Реакцию закаляют с помощью ТФК (0,7 мл) и смесь концентрируют. Остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, как описано для стадии 3, получая твердое вещество белого цвета (144 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

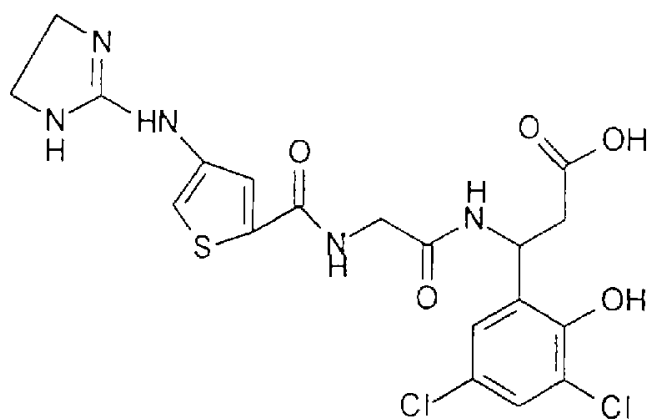
Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6\text{Cl}_2\text{S} \cdot 1,50\text{ТФК} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

С: 39,13; Н: 3,28; N: 9,92; S: 4,54; Cl: 10,04;

обнаружено: С: 38,81; Н: 3,17; N: 9,90. S: 4,86; Cl: 10,25.

Пример 13

Получение N-[[4-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)амино]-2-тиенил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-β-аланина в виде трифторацетатной соли



Это соединение получают, используя аналогичную последовательность реакций, что и при получении соединения, описанного в примере 12. Однако вместо продукта G1 на стадии 3 примера 12 применяют агент гуанилирования, описанный в примере С (стадия 1).

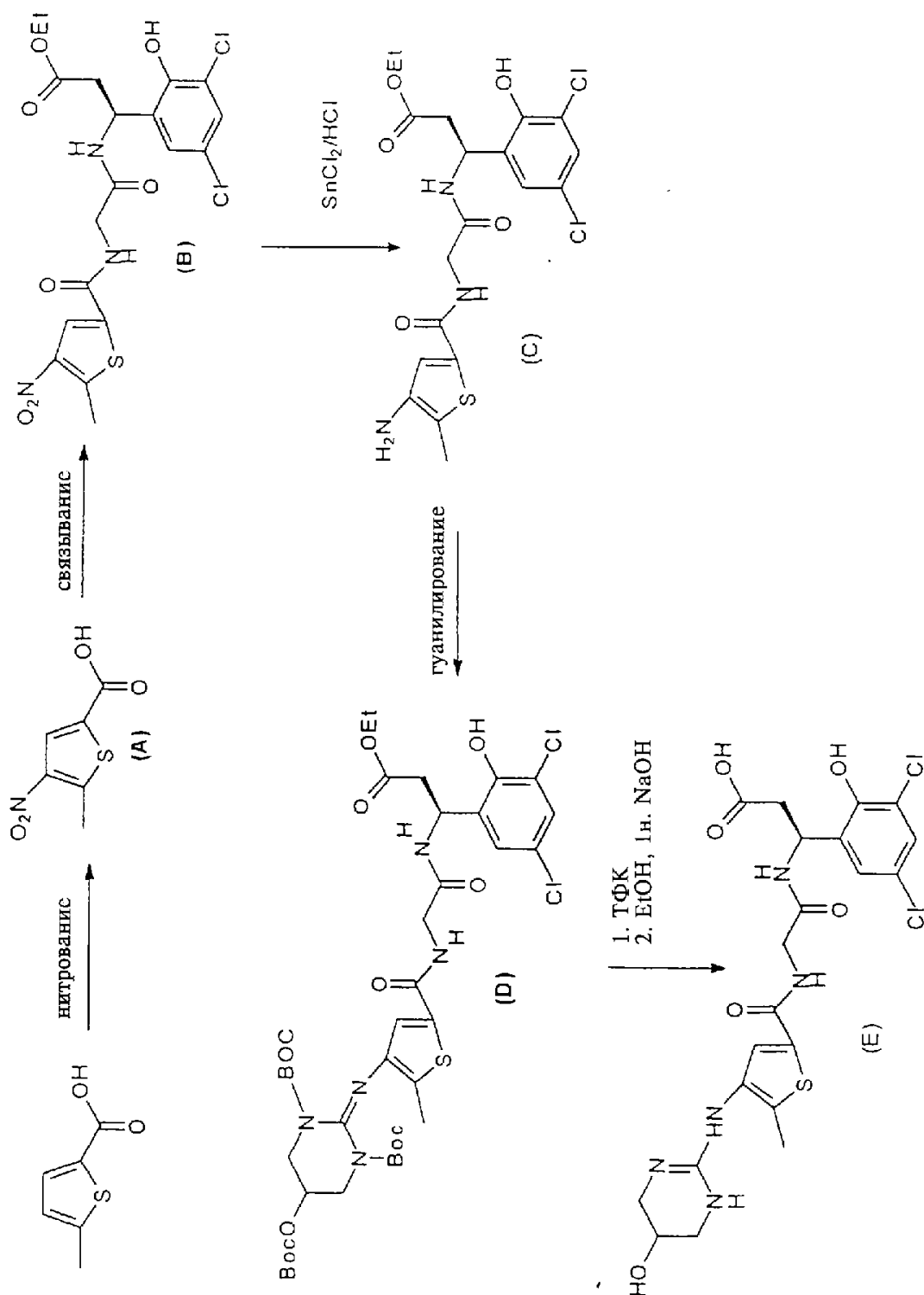
Анализ: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S} \cdot 1,50\text{ТФК} \cdot 0,50\text{H}_2\text{O}$:

С: 38,84; Н: 3,18; N: 10,29; S: 4,71; Cl: 10,42;

обнаружено: С: 38,84; Н: 3,01; N: 10,50. S: 5,08; Cl: 11,01.

Пример 14

Получение (3S)-N-[[5-метил]-4-[(1,4,5,6-тетрагидро-5-гидрокси-2-пиримидинил)амино]-2-тиенил] карбонил] глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-β-аланина в виде трифторацетатной соли



Стадия 1

Продукт (А) получают, как описано на стадии 1 примера 13, используя 5-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (5,2 г). Продукт очищают путем экстракции разбавленным раствором гидроксида натрия, подкисления разбавленной хлористоводородной кислотой и экстракции в этилацетат. Органическую вытяжку сушат (Na_2SO_4) и концентрируют и получают твердое вещество желтовато-оранжевого цвета (2,2 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Продукт (В) получают, используя продукт со стадии 1 (2,2 г) и выполняя условия связывания, описанные на стадии 4 примера 12. Реакционную смесь концентрируют и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Органическую вытяжку промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток перекристаллизовывают из этилацетата, получая твердое вещество желтоватокоричневого цвета (3,5 г). ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

В раствор продукта со стадии 2 (2,8 г) в ТГФ (25 мл) по каплям добавляют раствор дигидрата хлорида олова (II) в концентрированной хлористоводородной кислоте (1,0 г/2 мл) при комнатной температуре до тех пор, пока ТСХ-хроматограф не покажет полное исчезновение исходного материала. Органический растворитель удаляют, водную часть нейтрализуют раствором бикарбоната натрия. Водную часть экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, получая желтый порошок (1,1 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

В раствор продукта, описанного на стадии 3 (375 мг), и продукта со стадии 1 примера 9 (519 мг) в ДМФ (15 мл) добавляют хлорид двухвалентной ртути (326 мг) и триэтиламин (182 мг). Смесь нагревают при 95-100°С в течение трех часов. Реакционную смесь охлаждают, обрабатывают этилацетатом (30 мл), перемешивают в течение 30 минут и затем фильтруют через целитовую прокладку. Фильтрат концентрируют, а остаток очищают с помощью мгновенно-

испарительной хроматографии (элюирование смесью 97,5% CHCl_3 и 2,5% CH_3OH) с получением твердого вещества желтовато-коричневого цвета (415 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Раствор продукта со стадии 4 (400 мг) в CH_2Cl_2 (7,5 мл) и ТФК (7,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь концентрируют и остаток замешивают в раствор CH_3OH (10 мл) и в 1н. Реакцию закаляют с помощью ТФК (0,8 мл) и смесь концентрируют. Остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, как описано выше, получая твердое вещество белого цвета (80 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

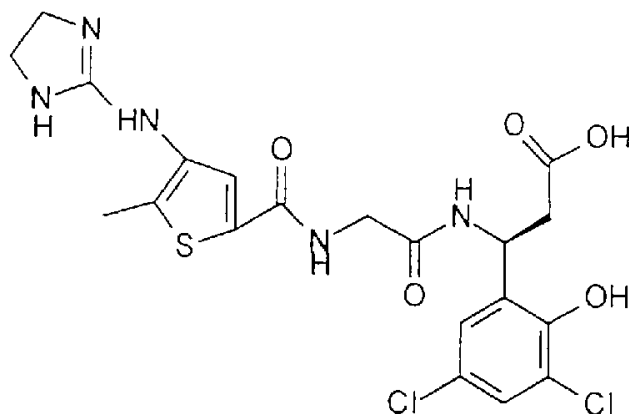
Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{Cl}_2 \cdot 1,50\text{ТФК} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C: 39,79; H: 3,55; N: 9,67; S: 4,43; Cl: 9,79;

обнаружено: C: 39,50; H: 3,24; N: 9,58. S: 4,71; Cl: 10,22.

Пример 15

Получение (3S)-N-[[4-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)амино]-5-метил-2-тиенил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-β-аланина в виде трифторацетатной соли



Это соединение получают, используя аналогичную последовательность реакций, что и при получении соединения, описанного в примере 14, за исключением того, что вместо реагента, используемого на стадии 4 примера 14 применяют агент гуанилирования, описанный в примере С (стадия 1). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

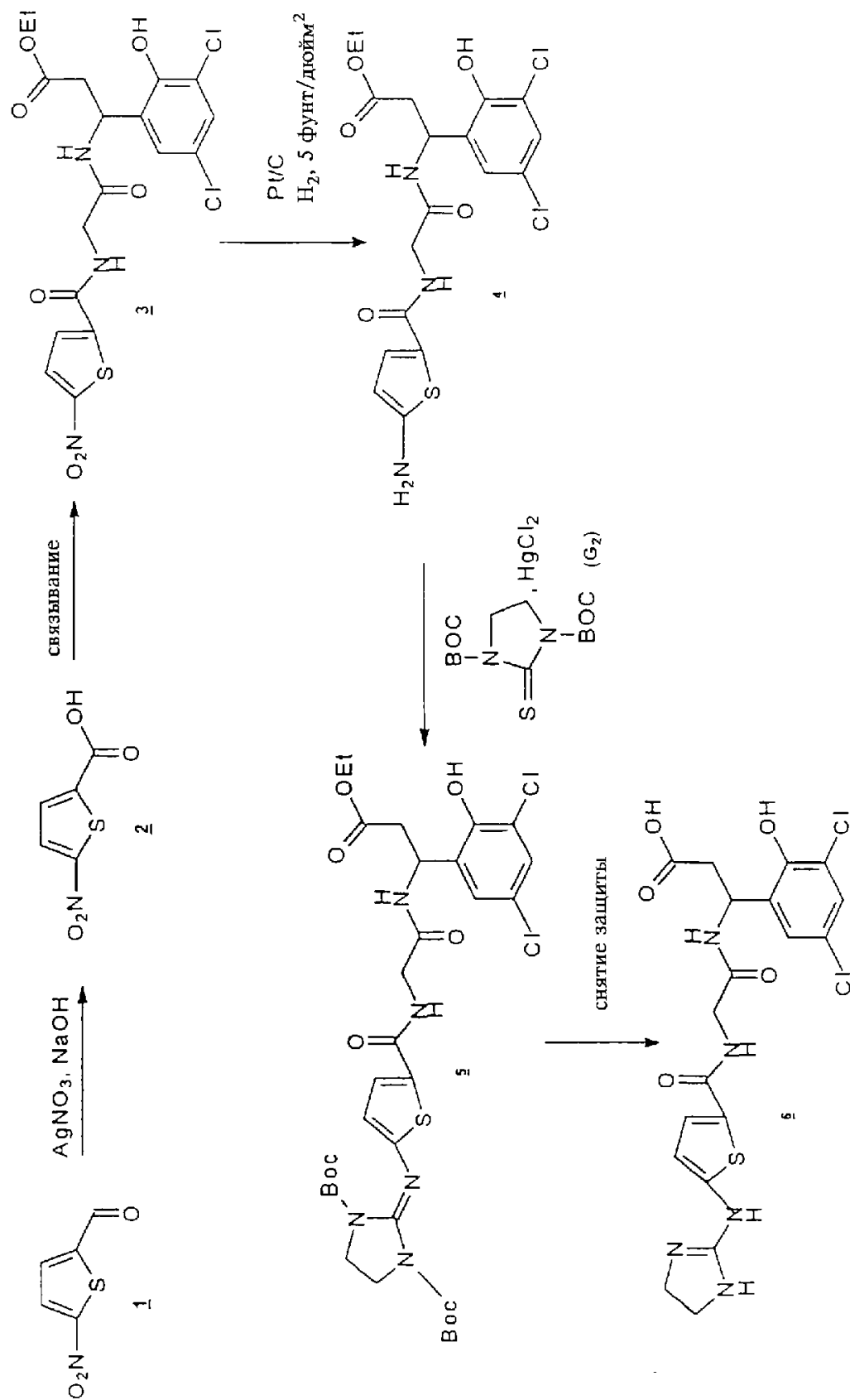
Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S} \cdot 1,50\text{ТФК} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

C: 40,04; H: 3,36; N: 10,15; S: 4,65; Cl: 10,28;

обнаружено: C: 38,82; H: 3,19; N: 10,17. S: 4,86; Cl: 10,69.

Пример 16

Получение N-[[5-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)амино]-2-тиенил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-β-аланина в виде трифторацетатной соли



Это соединение синтезируют из 2-нитро-5-тиофенкарбоновой кислоты в качестве исходного материала, используя ту же последовательность реакций, которая описана в примере 15. Для реакции гунилирования выполнялись условия, указанные для стадии G, примера 17.

Анализ: рассчитано для $C_{19}H_{19}N_5O_5Cl_2S \cdot 1,50\text{ТФК}$:

С: 39,36; Н: 3,08; N: 10,43; S: 4,78;

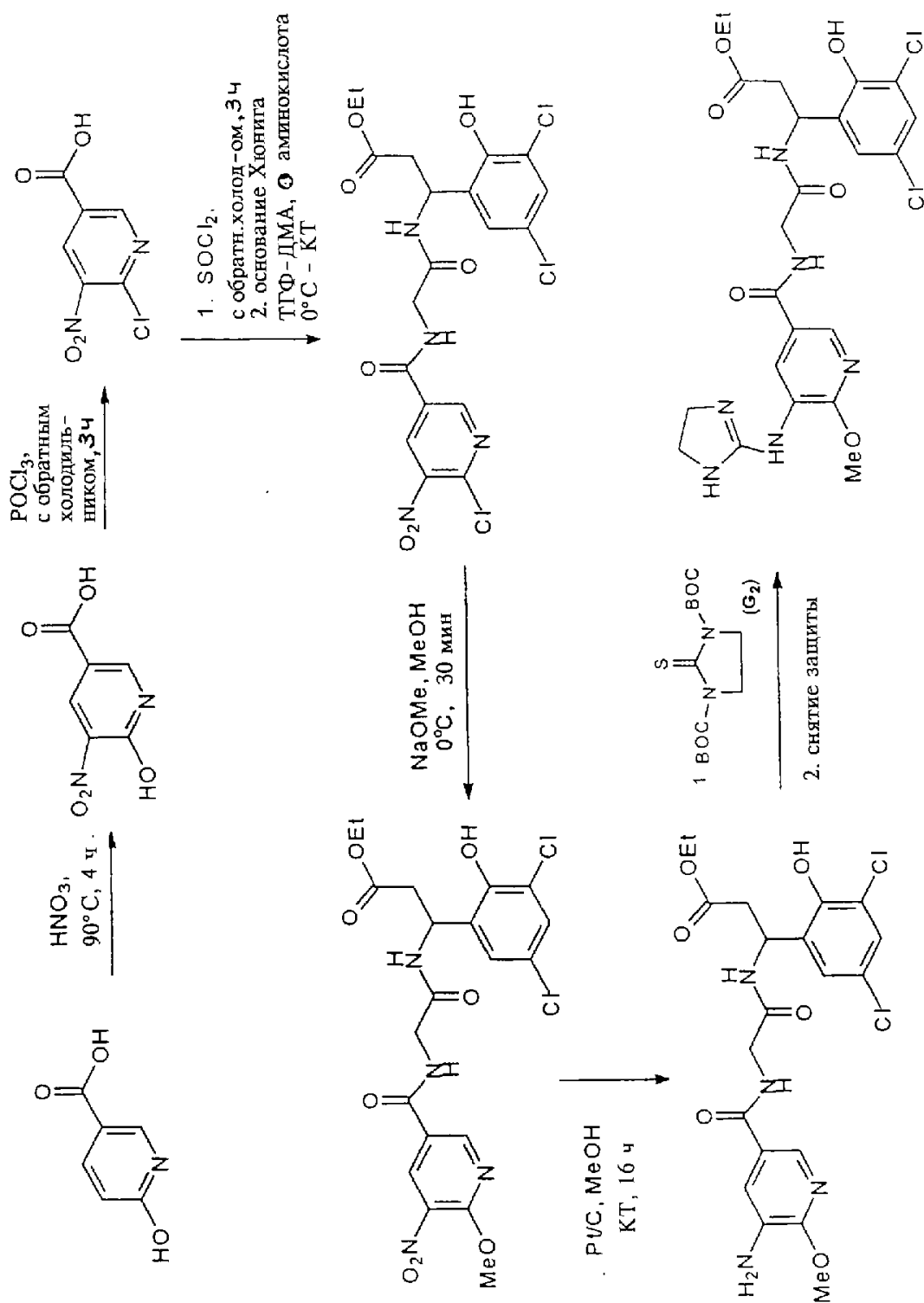
обнаружено: С: 39,05; Н: 2,79; N: 10,37. S: 4,90;

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

Пример 17

Получение N-[[5-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)амино]-6-метокси-3-пиридинил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-β-аланина в виде бис(трифторацетатной) соли



Стадия 1

Смесь 6-гидроксиникотиновой кислоты (20 г) и дымящей азотной кислоты (60 мл) ($d = 1,50$) нагревают до 90–95°С в течение трех часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и, перемешивая, выливают на 1,5 л водно-ледяной пульпы и затем, через 15 минут, фильтруют. Остаток промывают водой и сушат, получая светложелтый порошок (9,3 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_5$:

С: 39,14; Н: 2,19; N: 15,22;

обнаружено: С: 39,08; Н: 2,17; N: 15,19.

Стадия 2

Смесь продукта со стадии 1 (5,0 г) и оксихлорида фосфора (15 мл) нагревают в течение трех часов с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют к водно-ледяной смеси и перемешивают в течение 30 минут. Для поддержания смеси в холодном состоянии в течение этого периода в нее добавляют еще льда. Реакционную смесь экстрагируют ТГФ-эфирной смесью (1:2) и органические вытяжки промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток перекристаллизовывают из смеси эфира с гексаном (1:1), получая желтый порошок (4,0 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Раствор продукта со стадии 2 (1,6 г) в тионилхлориде (5,0 мл) нагревают в течение трех часов с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают в потоке азота. Остаток сушат под вакуумом и используют без дальнейшей очистки. В колбе, высушенной над пламенем под азотом, растворяют продукт из примера D (3,0 г) в диметилацетамиде (30 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (2,3 г). Раствор охлаждают на ледяной бане и в него по каплям добавляют раствор хлорангидрида (полученного выше) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивают и ей дают нагреться до комнатной температуры и затем закаляют водой (25 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом и органические вытяжки

промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Полученное твердое вещество желтого цвета перекристаллизовывают из этилацетата, получая светложелтый порошок (3,4 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

В суспензию метоксида натрия (2,2 г) в метаноле (30 мл) по каплям при 0°C прибавляют раствор продукта со стадии 3 (4,5 г) в метаноле (30 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут и затем закаляют уксусной кислотой (2,3 мл). Реакционную смесь концентрируют и распределяют между этилацетатом и водой. Органические вытяжки сушат (Na_2SO_4), концентрируют и очищают в колонке с силикагелем (элюирование смесью 80% этилацетата и 20% гексана), получая твердое вещество светложелтого цвета (3,5 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Раствор описанного на стадии 4 (1,07 г) продукта в этаноле (25 мл) обрабатывают каталитическим количеством 3%-ной Pt/C, отравленной серой, в атмосфере водорода под давлением 5 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение четырех часов. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют, получая твердое вещество белого цвета (930 г), которое используют без дальнейшей очистки. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 6

В раствор продукта со стадии 5 (330 мг) и G_2 (276 мг) в ДМФ (10 мл) добавляют триэтиламин (150 мг) и хлорид двухвалентной ртути (258 мг) и смесь нагревают при 85°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждают, обрабатывают этилацетатом (25 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют и остаток очищают в колонке с силикагелем, элюируя смесью 98% CH_2Cl_2 и 2% метанола, получая твердое вещество белого цвета (325 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 7

Раствор продукта со стадии 6 (114 мг), ТГФ (8 мл) и метиленхлорида (8 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 90 минут. Растворитель выпаривают и остаток обрабатывают раствором 1н. гидроксида

натрия (8 мл) и метанола (8 мл) при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию закаляют трифторуксусной кислотой (1 мл) и концентрируют. Остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, как описано выше, получая твердое вещество белого цвета (76 мг). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для C₂₁H₂₂N₆O₆Cl₂•2ТФК:

С: 41,74; Н: 3,88; N: 12,70;

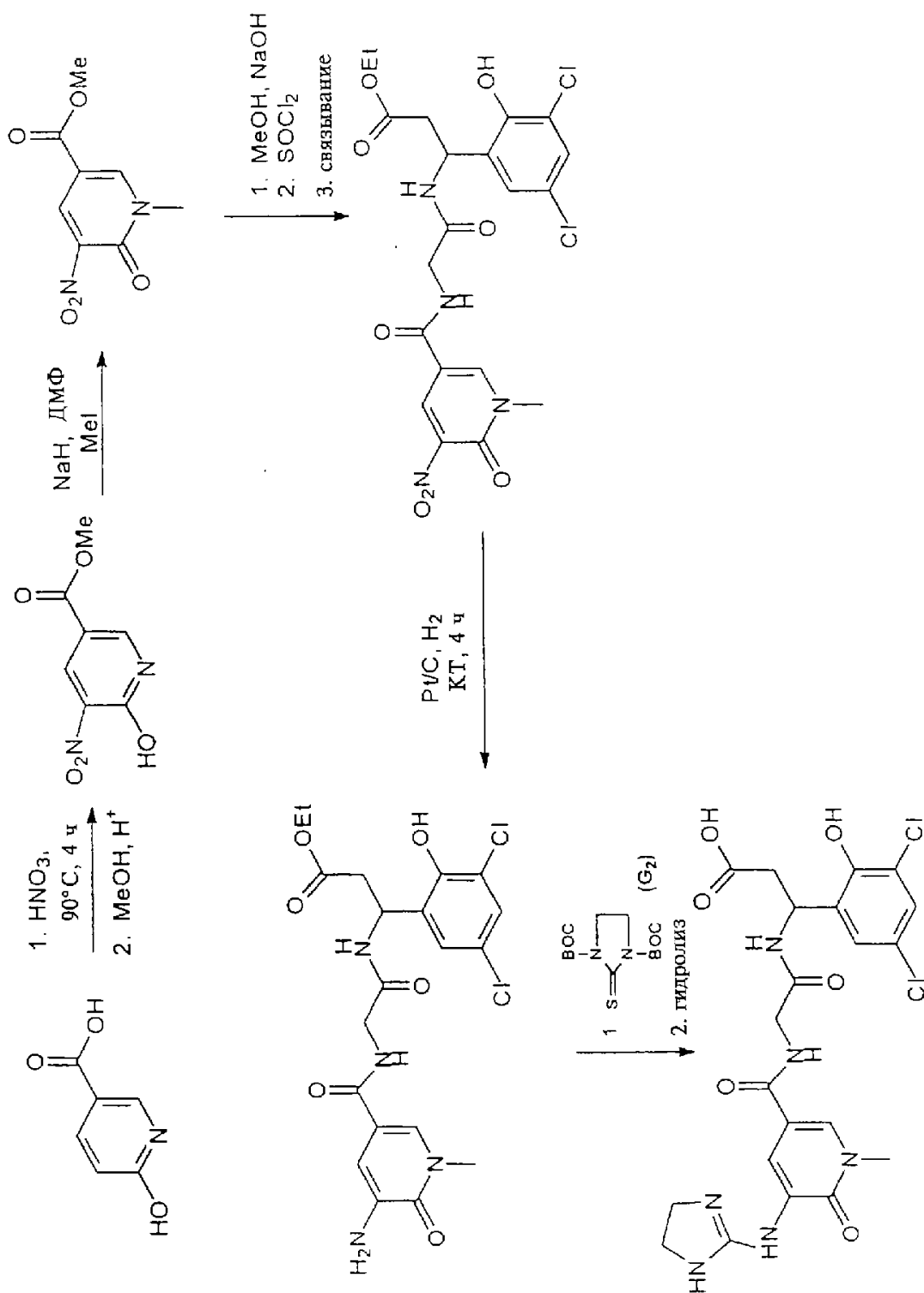
обнаружено: С: 41,47; Н: 3,49; N: 12,85.

RU 2215746 C2

RU 2215746 C2

Пример 18

Получение N-[[[5-[(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)амино]-1,6-дигидро-1-метил-6-оксо-3-пиридинил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-β-аланина в виде трифторацетатной соли



Стадия 1

Суспензию продукта из примера 17, стадия 1, (12,0 г) в метаноле (200 мл) обрабатывают концентрированной серной кислотой (1 мл) и доводят до температуры дефлегмации. После нагревания с обратным холодильником в течение 16 часов реакционная смесь становится однородным раствором, и ее оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Приблизительно половину растворителя удаляют, и в этот момент продукт начинает кристаллизоваться из раствора. Смесь охлаждают на ледяной бане, фильтруют и сушат, получая желтый порошок (16,7 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Раствор продукта со стадии 1 (2,6 г) в ДМФ (40 мл) охлаждают до 0°C в атмосфере азота и обрабатывают 60%-ной дисперсией гидрида натрия в минеральном масле (655 мг). Смесь перемешивают при 0°C в течение 45 минут и затем в нее одной порцией добавляют иодметан (2,8 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов и затем распределяют между этилацетатом и водой. Водную порцию экстрагируют несколько раз дополнительным количеством этилацетата и затем объединенные органические вяжущие промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают в колонке с силикагелем (элюирование смесью 2% метанола и 98% метиленхлорида), получая твердое вещество желтого цвета (1,9 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Раствор продукта со стадии 2 (2,6 г), метанол (60 мл) и 2н. раствор гидроксида натрия (60 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию закаляют ледяной уксусной кислотой (6,9 мл) и концентрируют. Остаток сушат под высоким вакуумом. Этот материал затем нагревают с обратным холодильником с тионилхлоридом (100 мл) под атмосферой азота в течение трех часов. Реакционную смесь охлаждают, концентрируют и основательно сушат под высоким вакуумом, получая твердое вещество желтокоричневого цвета (2,2 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру. В колбе, высушенной над пламенем в атмосфере азота, растворяют в

N,N-диметилацетамиде (35 мл) и диизопропилэтиламинe (2,9 г) продукт из примера D (3,5 г). Раствор охлаждают до 0°С и обрабатывают раствором хлорангидрида (1,9 г) (полученного выше) в ТГФ (35 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут и затем концентрируют под высоким вакуумом для удаления растворителей. Остаток распределяют между этилацетатом и водой и водную часть экстрагируют дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вытяжки промывают водой несколько раз и затем промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, получая твердое вещество желтого цвета (1,3 г). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

Раствор продукта со стадии 3 (1,0 г) ТГФ (10 мл) и ДМФ (10 мл) обрабатывают каталитическим количеством 5%-ной Pt/C в атмосфере водорода под давлением 5 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение четырех часов. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в минимальном количестве ТГФ и оставляют медленно кристаллизоваться при комнатной температуре. В кристаллизовавшуюся смесь добавляют равный объем этилацетата и вываривают в течение 15 минут. Смесь охлаждают, фильтруют и промывают холодным этилацетатом. Продукт сушат, получая твердое вещество белого цвета (730 мг). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

В раствор продукта со стадии 4 (720 мг) и G₂ (581 мг) в ДМФ (25 мл) добавляют триэтиламин (304 мг) и хлорид двухвалентной ртути (544 мг), и смесь нагревают при 85°С в атмосфере азота в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют через целитовую прокладку. Фильтрат концентрируют и очищают в колонке с силикагелем (элюирование смесью 10% метанола и 90% хлороформа), получая твердое вещество белого цвета (375 мг). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 6

Соединение, указанное в заголовке, получают из соединения, приготовленного на стадии 5 (360 мг), используя процедуру, описанную в примере 14 (стадия 5). Сырой продукт очищают с помощью ЖХВР-ОФ, как

было указано ранее, получая твердое вещество белого цвета (223 мг). ^1H -ЯМР подтверждает структуру.

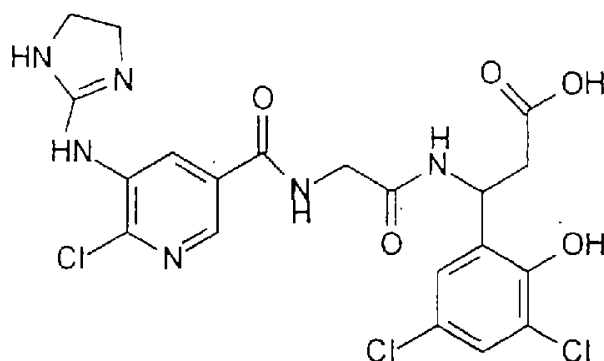
Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2 \cdot 2,5\text{ТФК} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

C: 38,11; H: 3,14; N: 10,26; Cl: 8,65;

обнаружено: C: 38,18; H: 3,05; N: 10,79; Cl: 9,34.

Пример 19

Получение N-[[6-хлор-5-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)амино]-3-пиридинил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)- β -аланина в виде моногидрата трифторацетатной соли



Стадия 1

Готовят раствор хлорида олова (II) (6,3 г) в концентрированной хлористоводородной кислоте (10 мл) и по каплям добавляют в раствор продукта со стадии 3, пример 17, (1,0 г) в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут, за которые реакционная смесь успевает охладиться до комнатной температуры. Органический растворитель удаляют, получая смолоподобный осадок. Водную часть декантируют и смолоподобный осадок распределяют между этилацетатом и разбавленным раствором бикарбоната натрия. Водную часть экстрагируют несколько раз дополнительным количеством этилацетата, и объединенные органические вытяжки затем промывают водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток сушат под вакуумом, получая рыжевато-коричневый порошок (375 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Соединение, описанное на стадии 1 (365 мг), гуанилируют в соответствии с методологией, изложенной на стадии 5, пример 18. Сырой продукт очищают в колонке с силикагелем (элюирование смесью 2% метанола и 98% хлороформа), получая густую жидкость буроватого цвета (205 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Соединение, указанное в заголовке, получают из продукта, приготовленного на стадии 2 (200 мг), в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 примера 17. Сырой продукт очищают с помощью ЖХВР-ОФ, как было указано ранее, получая твердое вещество белого цвета (53 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

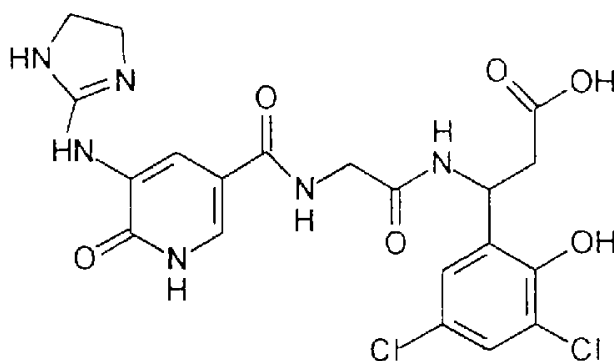
Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_5\text{Cl}_3 \cdot 1,7\text{ТФК} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$:

С: 37,90; Н: 3,09; N: 11,33; Cl: 14,34;

обнаружено: С: 37,53; Н: 2,71; N: 11,33; Cl: 15,01.

Пример 20

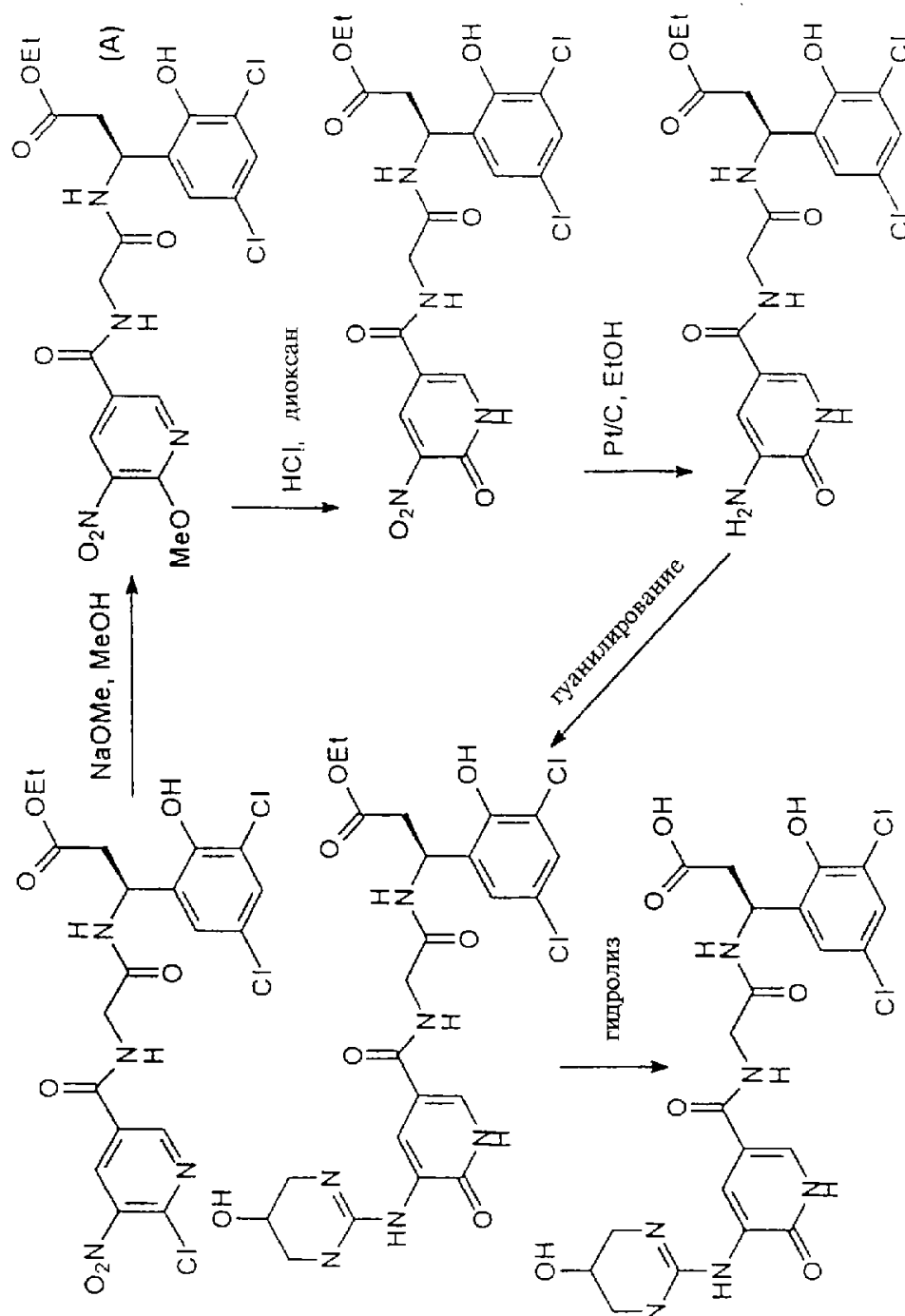
Получение N-[[5-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)амино]-1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридинил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)- β -аланина в виде трифторацетатной соли



Соединение, указанное в заголовке, получают путем растворения продукта из примера 17, стадия 6, (353 мг) в бн. растворе хлористоводородной кислоты (50 мл) при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрируют и остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, как было указано

Пример 21

Получение (3S)-N-[1,6-дигидро-6-оксо-5-[(1,4,5,6-тетрагидро-5-гидрокси-2-пиримидинил)амино]-3-пиридинил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-β-аланина в виде трифторацетатной соли



ранее, получая твердое вещество белого цвета (115 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2 \cdot 1,25\text{ТФК}$:

C: 41,33; H: 3,28; N: 12,85;

обнаружено: C: 41,57; H: 3,29; N: 12,92.

Исходный материал, применяемый при получении указанного в заголовке соединения, синтезируют, используя последовательность реакций, описанную в примере 17 (стадии 1-3). Вместо продукта из примера D в реакции связывания на стадии 3 применяют хиральный промежуточный продукт из примера G.

Стадия 1

Продукт (A) готовят в соответствии с процедурой, указанной для стадии 4, пример 17. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Раствор материала со стадии 1 (2,7 г) в смеси 4н. безводной HCl и диоксана (100 мл) нагревают до 45°C в атмосфере азота в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрируют досуха, получая твердое вещество светлокоричневого цвета (2,6 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Раствор продукта со стадии 2 (1,85 г) в этаноле обрабатывают каталитическим количеством 5%-ной Pt/C в атмосфере водорода под давлением 5 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, получая твердое вещество белого цвета (507 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

В раствор продукта со стадии 3 (500 мг) и продукта со стадии 1 примера 4 (650 мг) в ДМФ (15 мл) добавляют триэтиламин (304 мг) и хлорид двухвалентной ртути (408 мг) и смесь нагревают до 100°C в атмосфере азота в течение двух часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают с этилацетатом (30 мл) в течение 15 минут и затем фильтруют. Фильтрат концентрируют и остаток обрабатывают раствором ТФК (7 мл) и CH_2Cl_2 (7 мл) при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь концентрируют и остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, как указывалось прежде, получая твердое вещество белого цвета (400 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Раствор продукта со стадии 4 (200 мг), 1н. раствор гидроксида натрия (8 мл) и метанол (60 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию закаляют с помощью ТФК (1 мл) и концентрируют. Остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, как указывалось прежде, получая твердое вещество белого цвета (79 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_7\text{Cl}_2 \cdot 1,5\text{ТФК}$:

С: 40,46; Н: 3,32; N: 11,80;

обнаружено: С: 40,12; Н: 3,57; N: 12,26.

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

Стадия 1

К раствору 2-гидроксиникотиновой кислоты (10,0 г, 71,9 ммоль) в концентрированной серной кислоте (28,6 мл) по каплям прибавляют дымящую азотную кислоту (7,1 мл). Реакционную смесь нагревают при 55°С в течение четырех часов. Охлажденную реакционную смесь выливают на водно-ледяную смесь. Продукт осаждается в виде твердого вещества желтого цвета. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и сушат на воздухе, получая целевой продукт (72 г, выход: 54%). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Раствор продукта со стадии 1 (5,0 г, 27,2 ммоль) в оксихлориде фосфора (13,5 г) нагревают в течение 4,5 часов с обратным холодильником. Охлажденную реакционную смесь выливают в ледяную воду (200 г). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут и экстрагируют смесью ТГФ и этилацетата (2:1). Органический слой промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением масла. Масло обрабатывают смесью гексана и эфира (4:1), получая целевой продукт в виде мелкого желтого порошка (5,0 г, выход: 91%). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Раствор продукта со стадии 2 (3,1 г, 15,3 ммоль) в тионилхлориде (8,1 мл) нагревают в течение 4,5 часов с обратным холодильником. Остаток тионилхлорида удаляют из реакционной смеси под пониженным давлением с получением бледнокоричневого масла. Масло сушат под вакуумом, получая продукт в виде твердого вещества желтого цвета (2,7 г, выход: 79%). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

К раствору продукта из примера D (5,5 г, 14,8 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (40 мл) и тетрагидрофуране (15 мл) прибавляют диизопропиламин (3,7 г, 4,9 ммоль) и реакционную смесь охлаждают до -5°С. В течение 15 минут в реакционную смесь добавляют раствор продукта со стадии 3 (3,1 г, 14,1 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл). Реакционную смесь

перемешивают при -5°C в течение 30 минут и дают ей нагреться до комнатной температуры. Через три часа тетрагирофуран удаляют из реакционной смеси под пониженным давлением. Реакционную смесь выливают на водно-ледяную смесь. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и сушат на воздухе, получая продукт в виде твердого вещества желтого цвета (6,2 г, выход: 85%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Раствор продукта со стадии 4 (4,0 г, 7,7 ммоль) и метоксид натрия (1,67 г, 30,8 ммоль) в метаноле (45 мл) перемешивают при 0°C в течение четырех часов. Реакционную смесь нейтрализуют уксусной кислотой. Метанол удаляют из реакционной смеси и сырую смесь очищают хроматографически (силикагель, этилацетат-толуол, 6:4), получая заданный продукт в виде твердого вещества желтого цвета (2,5 г, выход: 67%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 6

Смесь продукта со стадии 5 (0,99 г, 1,9 ммоль), 5%-ной платины на углеороде и метанола обрабатывают водородом под давлением 5 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение 16 часов. Платиновый катализатор удаляют фильтрованием. Метанол удаляют под пониженным давлением, получая заданный продукт в виде твердого вещества желтого цвета (0,62 г, выход: 70%). Этот продукт используют в следующей реакции без дальнейшей очистки. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 7

Смесь продукта со стадии 6 (0,26 г, 0,54 ммоль), G_2 (0,18 г, 0,59 ммоль), триэтиламин (0,25 г, 1,78 ммоль), хлорид двухвалентной ртути (0,16 г, 0,59 ммоль) и N,N-диметилформамид (15 мл) нагревают при $90-95^{\circ}\text{C}$ в течение 16 часов. Охлажденную реакционную смесь фильтруют через короткую целитовую колонку с этилацетатом (40 мл) и затем дихлорметаном (30 мл). Сырую смесь хроматографируют (силикагель, смесь CH_2Cl_2 , CH_3OH и NH_4OH 95:5:0,5), получая продукт в виде твердого вещества желтого цвета (0,31 г, выход: 76%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 8

Раствор продукта со стадии 7 (0,31 г, 0,41 ммоль), трифторуксусную кислоту (3,5 мл) и дихлорметан (7,0 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов. Трифторуксусную кислоту и дихлорметан удаляют при пониженном давлении и сырую смесь обрабатывают метанолом (5 мл) и раствором гидроксида натрия (2н., 2,5 мл) в течение 18 часов при комнатной температуре. Добавляют уксусную кислоту для нейтрализации гидроксида натрия. Метанол удаляют, получая сырую смесь. Сырую смесь очищают с помощью ЖХВР-ОФ, получая вышеуказанный компонент в виде твердого вещества белого цвета (0,10 г, выход: 36%).

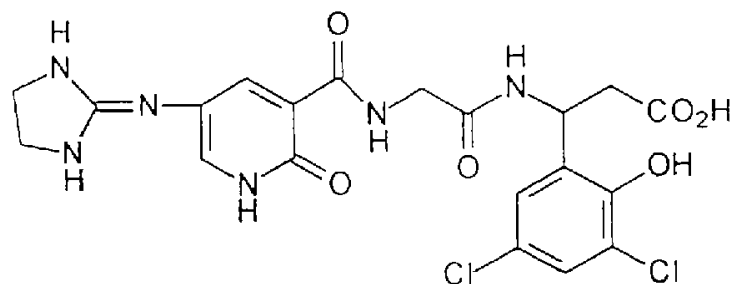
Анализ: рассчитано для $C_{21}H_{22}N_6O_6Cl_2 \cdot 1,3CF_3COOH \cdot 0,25H_2O$:

С: 41,80; Н: 3,54; N: 12,39; Cl: 10,46;

обнаружено: С: 42,12; Н: 3,84; N: 11,87; Cl: 10,99.

Пример 23

Получение N-[[5-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)амино]-1,2-дигидро-2-оксо-3-пиридинил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-β-аланина в виде трифторацетатной соли



Раствор продукта (0,21 г, 0,28 ммоль) со стадии 7, пример 22, в диоксане (4 мл) обрабатывают бн. хлористоводородной кислотой (6 мл) при комнатной температуре в течение 72 часов. Растворитель удаляют под пониженный давление и сырую смесь очищают с помощью ЖХВР-ОФ (элюирование смесью ацетонитрила и воды), получая заданное соединение в виде твердого вещества белесого цвета (0,052 г, выход: 27%).

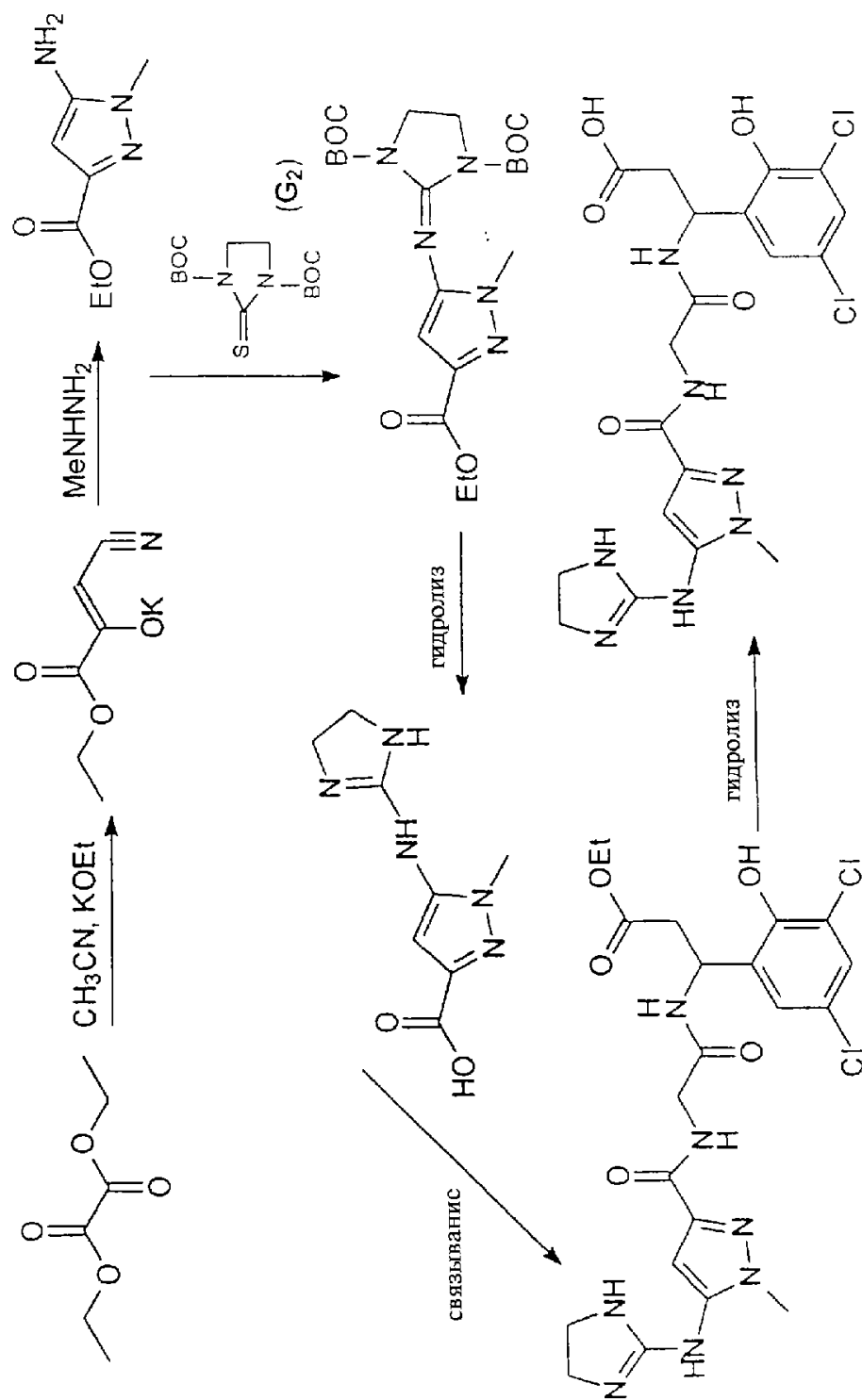
Анализ: рассчитано для $C_{20}H_{20}N_6O_6Cl_2 \cdot 1,6CF_3COOH$:

С: 40,17; Н: 3,14; N: 12,11;

обнаружено: С: 40,10; Н: 3,22; N: 11,84.

Пример 24

Получение N-[[5-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)амино]-1-метил-1H-пиразол-3-ил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-β-аланина в виде трифторацетатной соли



Стадии 1 и 2 в синтезе целевого соединения проводятся в соответствии с процедурами, описанными в литературе (Justus Liebichs Ann. Chem. 512, 97, 1934 и J. Heterocyclic Chem. 21, 737, 1994, соответственно).

Стадия 3

К раствору продукта со стадии 2 (0,9 г, 5,3 ммоль) и G₂ (1,9 г, 5,9 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляют триэтиламин (2,5 мл, 17,6 ммоль) и хлорид двухвалентной ртути (1,6 г, 5,9 ммоль). После нагревания смеси при 80–85°С в течение 18 часов реакционную смесь охлаждают и фильтруют через целитовую колонку. Остаток промывают метиленхлоридом и объединенные фракции концентрируют. Остаток снова растворяют в метиленхлориде и промывают водой и рассолом. После сушки над сульфатом натрия смесь фильтруют и концентрируют. Сырое твердое вещество оранжевого цвета (1,8 г) очищают с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование смесью гексана и этилацетата 1:1), получая N-BOC-защищенный продукт в виде твердого вещества белесого цвета (1,4 г).

Стадия 4

К раствору продукта со стадии 3 (2,4 г, 5,5 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляют водный раствор гидроксида лития (526 мг в 5 мл воды). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционной смеси добавляют уксусную кислоту (22 мл) и смесь перемешивают в течение 15 минут. После удаления растворителя под пониженным давлением сырую смесь очищают с помощью ЖХВР-ОФ (смесь ацетонитрила с водой, содержащей трифторуксусную кислоту), получая трифторацетатную соль продукта в виде густой белой жидкости. Остаток обрабатывают хлористым водородом (4М раствор в диоксане) и перемешивают в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрируют для удаления растворителя и процесс повторяют дважды, получая заданный продукт в виде твердого вещества белого цвета (3,9 г). Продукт используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 5

К раствору продукта со стадии 4 (0,9 г, 3,7 ммоль) в ДМФ (15 мл) при 0°С последовательно прибавляют N-метилморфолин (605 мл, 5,5 ммоль) и

изобутилхлорформиат (475 мл, 3,7 ммоль). После перемешивания в течение пяти минут в реакционную смесь впрыскивают раствор продукта со стадии D в ДМФ (10 мл), содержащий N-метилморфолин (605 мл, 5,5 ммоль). Смесь оставляют перемешиваться при 0°С в течение одного часа и при комнатной температуре в течение 36 часов. Растворитель удаляют под пониженным давлением и остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ (элюирование смесью ацетонитрила и воды, содержащей трифторуксусную кислоту), получая продукт в виде трифторацетатной соли.

Стадия 6

К раствору продукта со стадии 5 (540 мг, 1 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляют водный раствор гидроксида лития (144 мг в 10 мл воды). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционной смеси добавляют уксусную кислоту (305 мл) и смесь перемешивают в течение 15 минут. После удаления растворителя под пониженным давлением сырую смесь очищают с помощью ЖХВР-ОФ (смесь ацетонитрила с водой, содержащей трифторуксусную кислоту), получая целевой продукт (486 мг, выход: 75%) в виде трифторацетатной соли.

Анализ: рассчитано для $C_{19}H_{21}N_7O_5Cl_2 \cdot 1,5CF_3CO_2H$:

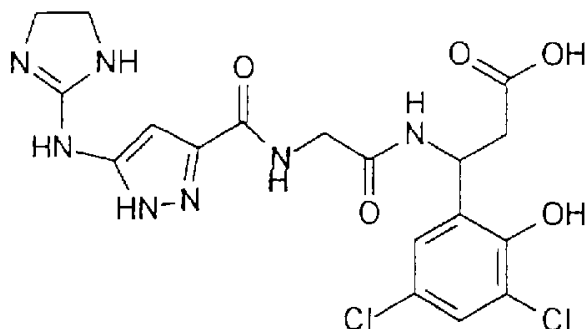
С: 39,48; Н: 3,39; N: 14,65;

обнаружено: С: 39,29; Н: 3,14; N: 14,72.

ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Пример 25

Получение N-[[5-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)амино]-1-1H-пиразол-3-ил]карбонил]глицил-3-(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)-β-аланина в виде трифторацетатной соли



Это соединение синтезируют, как в примере 24, используя бензилгидразин вместо метилгидразина на стадии 2. Образующееся соединение N-бензилпиразола освобождают от защиты на последней стадии, работая в условиях каталитического гидрирования (5% Pd/C, 20 фунт/дюйм², комнатная температура, 26 часов). Реакцию проводят, используя смесь уксусной и трифторуксусной кислот (4:1) в качестве растворителя.

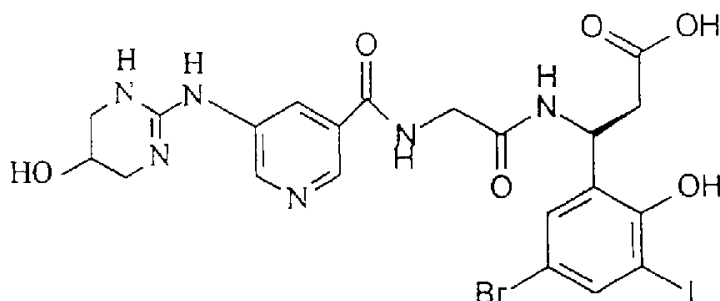
Анализ: рассчитано для $C_{18}H_{19}N_7O_5Cl_2 \cdot 1,75CF_3CO_2H \cdot 1,25H_2O$:

C: 36,56; H: 3,32; N: 13,88;

обнаружено: C: 36,35; H: 2,96; N: 14,28.

ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Пример 26



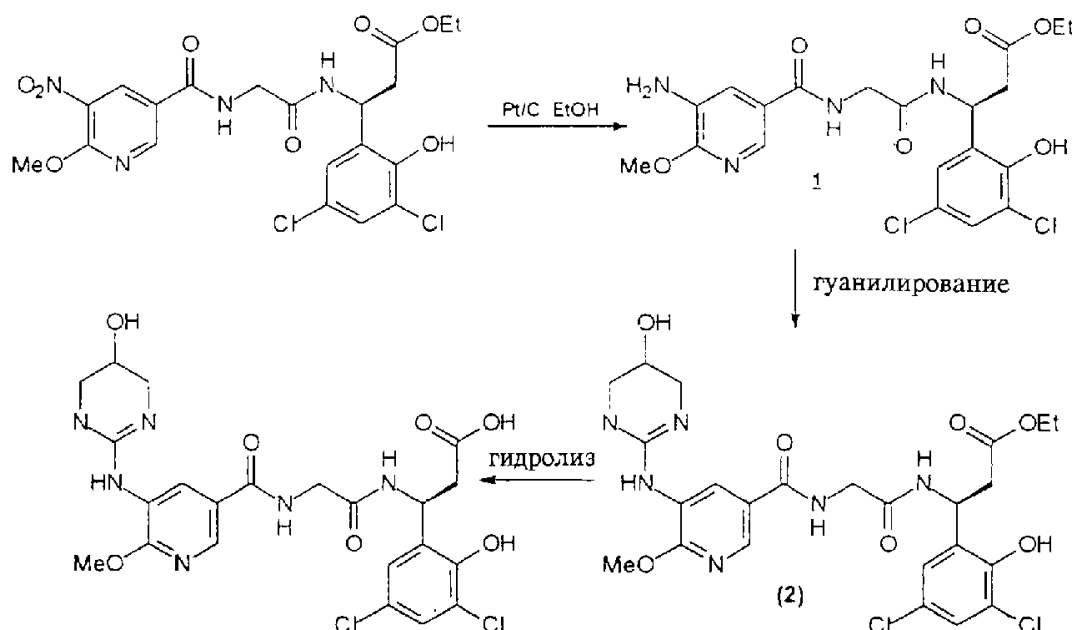
Это соединение получают, как описано в примере 9, за исключением того, что на стадии 4 вместо продукта из примера R используют продукт из примера S.

Анализ: рассчитано для $C_{21}H_{22}BrIN_6O_6 \cdot 2CF_3COOH \cdot 0,25H_2O$:

C: 33,60; H: 2,76; N: 9,40;

обнаружено: C: 34,23; H: 2,35; N: 9,72.

Пример 27



Исходный материал, необходимый для получения этого соединения, синтезируют, используя процедуру из примера 21, стадия 1.

Стадия 1

Раствор исходного материала (1,4 г) в этаноле (50 мл) обрабатывают каталитическим количеством 5%-ной Pt/C в атмосфере водорода под давлением 5 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение пяти часов. Реакционную смесь фильтруют, концентрируют и сушат, получая твердое вещество белого цвета (1,1 г). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Соединение **2** получают в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 примера 21. ¹H-ЯМР подтверждает структуру.

Стадия 3

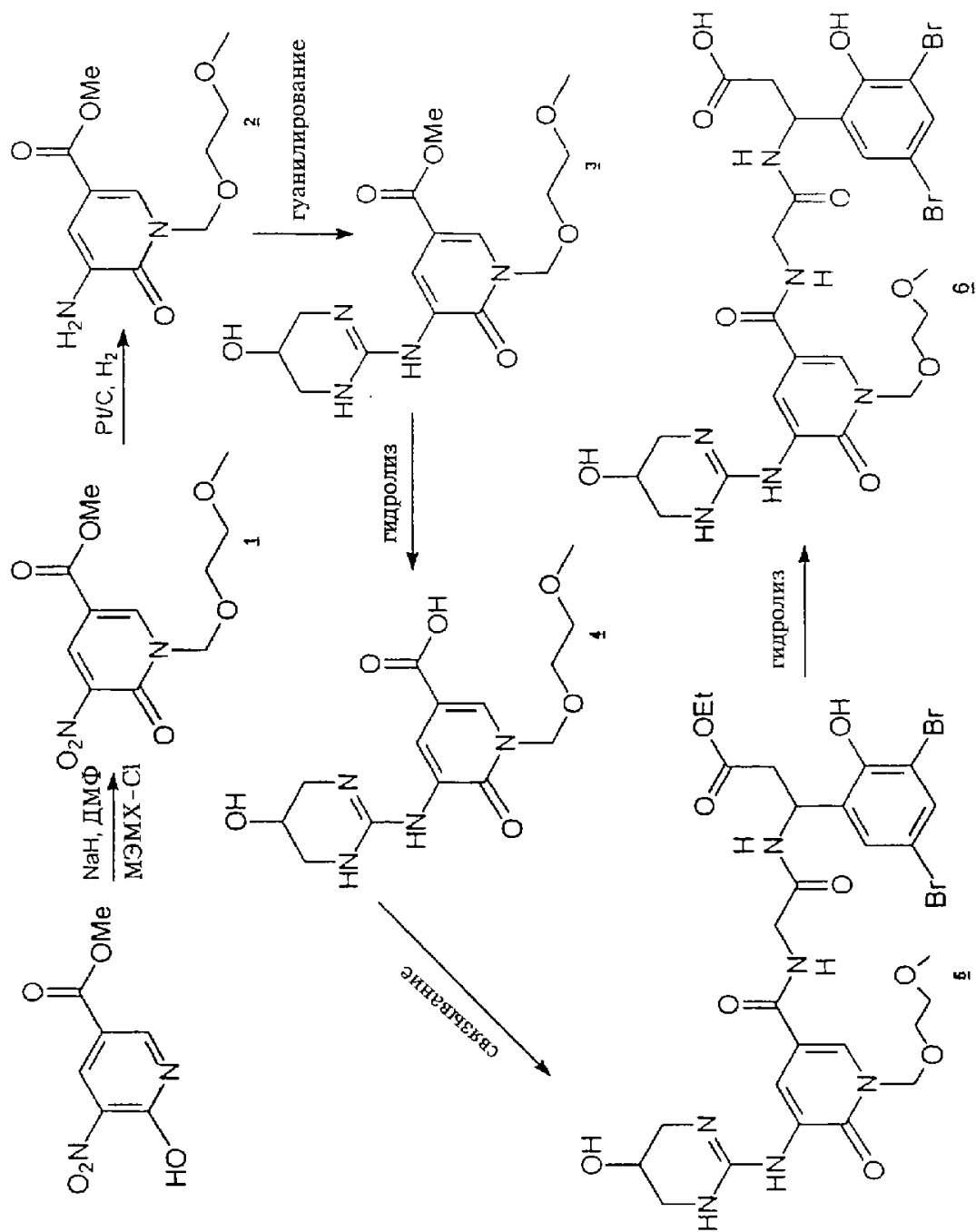
Сложноэфирную группу соединения **2** гидролизуют в соответствии с процедурой, описанной для стадии 5 примера 21. ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_7\text{Cl}_2 \cdot 1,50\text{ТФК} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

C: 41,08; H: 3,59; N: 11,50;

обнаружено: C: 41,03; H: 3,69; N: 11,45.

Пример 28



Исходный материал, необходимый для получения этого соединения, синтезируют в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1, пример 18.

Стадия 1

Соединение **1** получают в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 примера 18, за исключением того, что в качестве алкилирующего агента вместо иодометана используют 2-метоксиэтоксиметилхлорид. ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Раствор продукта, описанного на стадии 1 (4,6 г), в метаноле (50 мл) обрабатывают каталитическим количеством 5%-ной Pt/C в атмосфере водорода под давлением 5 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь фильтруют, концентрируют и сушат, получая вязкое масло (4,3 г). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Часть продукта со стадии 2 (2,0 г) гуанилируют в условиях реакции, описанных на стадии 4, пример 21, получая продукт **3** в виде вязкого масла золотистого цвета (890 мг). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

Сложноэфирную группу продукта **3** гидролизуют в соответствии с процедурой, описанной для стадии 5 примера 21. ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Продукт со стадии 4 связывают с продуктом из примера 1 в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 примера 12. ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 6

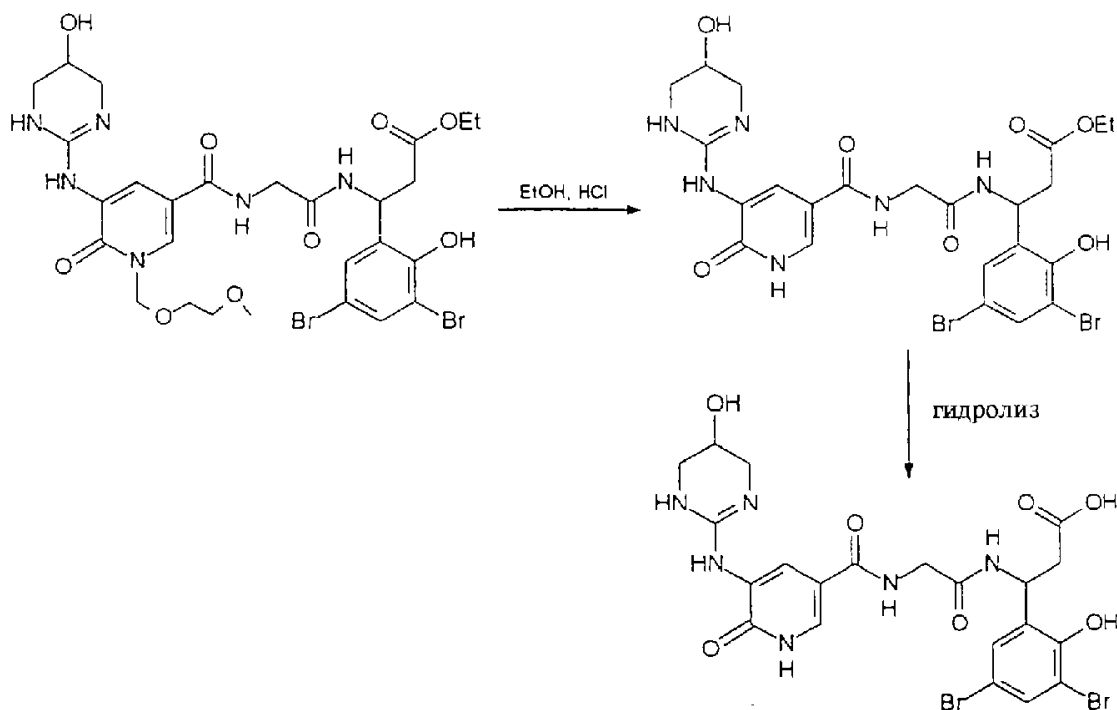
Сложноэфирную группу продукта со стадии 5 гидролизуют в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 примера 21. ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для C₂₅H₃₁N₆O₉Br₂•1,75ТФК•0,25Н₂О:

С: 37,07; Н: 3,63; N: 9,10;

обнаружено: С: 36,86; Н: 3,66; N: 9,39.

Пример 29



В качестве исходного материала в этой методике используют продукт стадии 5 примера 28.

Стадия 1

Часть (425 мг) исходного материала обрабатывают насыщенным раствором безводного хлористого водорода в этаноле (10 мл) при комнатной температуре в течение четырех часов. Реакционную смесь концентрируют досуха и продукт используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2

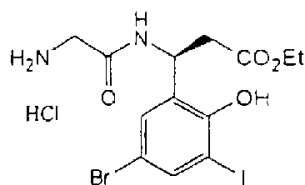
Сложноэфирную группу сырого продукта **3** со стадии 1 гидролизуют в соответствии с процедурой, описанной для стадии 5 примера 21. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_7\text{Br}_2 \cdot 1,75\text{ТФК} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

С: 35,27; Н: 2,93; N: 10,07;

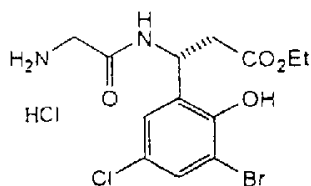
обнаружено: С: 35,21; Н: 3,16; N: 10,27.

Пример S



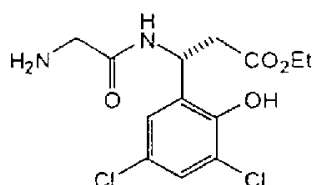
Это соединение получают в соответствии с методикой, описанной для примера G. На стадии 2A вместо 3,5-дихлорсалицилальдегида применяют 3-иод-5-бром-салицилальдегид.

Пример T

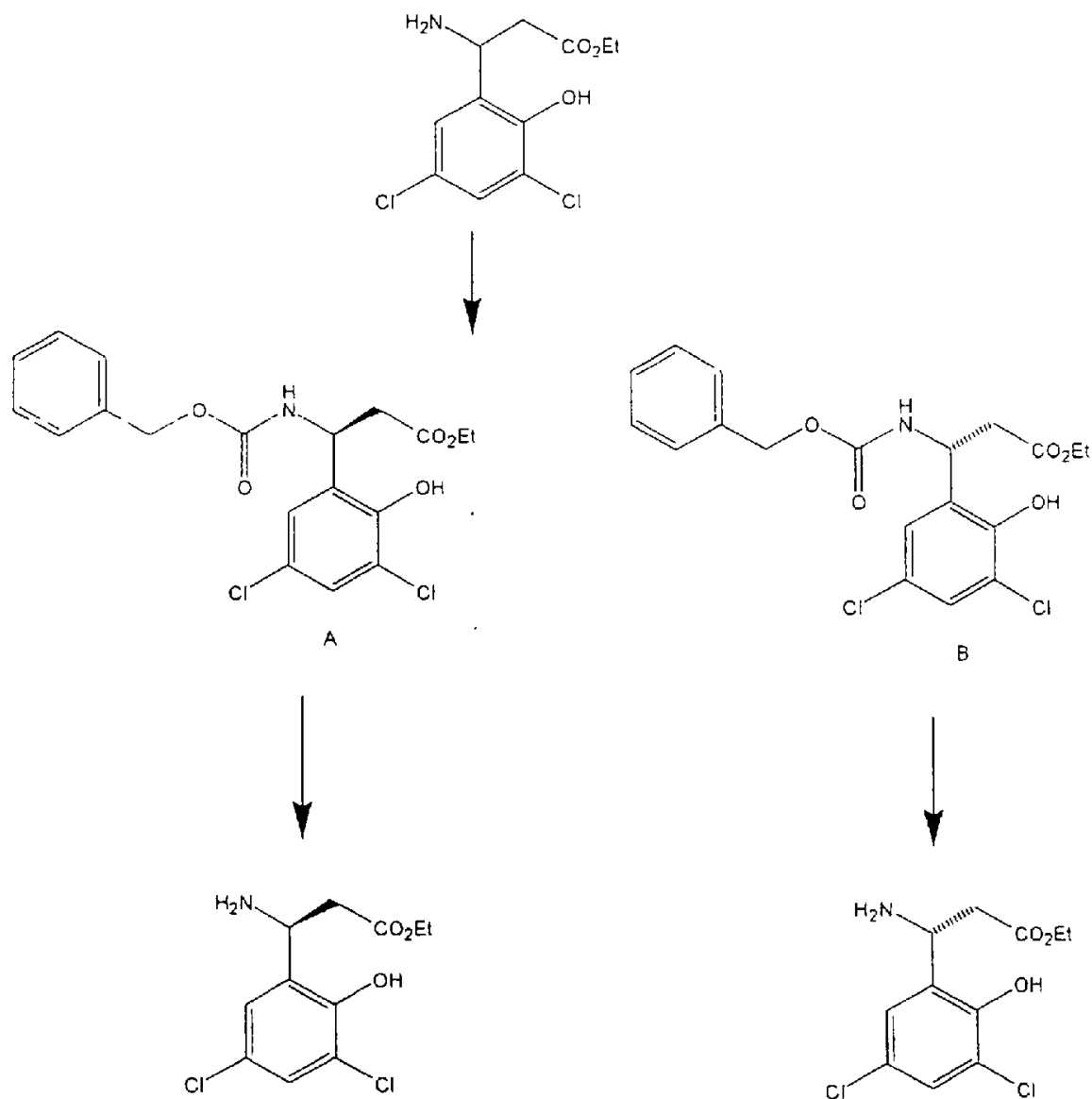


Это соединение получают в соответствии с методикой, описанной для примера G. На стадии 2A вместо 3,5-дихлорсалицилальдегида применяют 3-бром-5-хлор-салицилальдегид. Аналогично, на стадии 2B вместо S-фенилглицинола применяют R-фенилглицинол.

Пример U



Это соединение получают в соответствии с методикой, описанной для примера D. Рацемическую смесь, получаемую на стадии 2, повторно растворяют, как описано ниже.

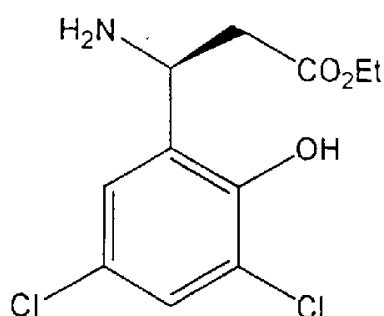


Стадия 1

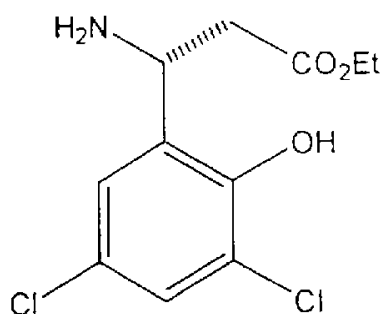
К гидроксиду рацемического сложного аминоксифира (50,0 г, 158,9 ммоль), полученному на стадии 2, пример D, в CH₂Cl₂ (500мл) и воде (380 мл) прибавляют NaHCO₃ (38,2 г, 454,5 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут при энергичном газовыделении. Быстро перемешивая, в течение 20 минут добавляют раствор бензилхлорформата (43,4 г, 222,8 ммоль) в CH₂Cl₂ (435 мл). Через 40 минут реакционную смесь выливают в делительную воронку и собирают органический раствор. Водную фазу промывают метилхлоридом (170 мл). Объединенный органический раствор сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме.

Получающееся смолообразное твердое вещество растворяют в порошок с гексаном и собирают фильтрованием. Твердое вещество рыжевато-коричневого цвета сушат в вакууме, получая заданный рацемический продукт (62,9 г, выход: 96,5%). Этот материал подвергают очистке методом ЖХВР-ОФ с использованием хиральной колонки, получая каждый энантиомер, А и В, в чистом виде. Применяемая колонка представляет собой **Whelk-O (R,R)**, с размером частиц 10 мкм, в качестве мобильной фазы используется смесь (90:10) гептана с этанолом. Оптическую чистоту, которая составляет более 98%, определяют с помощью аналитической ЖХВР, используя для этого тот же растворитель и те же условия. ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2А



В раствор энантиомера А, стадия 1, (57,9 г, 140,4 ммоль) в CH₂Cl₂ (600 мл) шпирцем вводят триметилсилилиодид (33,7 г, 168,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (125 мл). Оранжевый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. По каплям прибавляют метанол (27,3 мл, 674,1 ммоль) и раствор перемешивают в течение 15 минут. Реакционный раствор концентрируют в вакууме, получая масло оранжевого цвета. Остаток растворяют в метил-трет-бутиловом эфире (670 мл) и экстрагируют 1М хлористоводородной кислотой (420 мл) и водой (1 × 230 мл, 1 × 130 мл). Водные вытяжки снова промывают метил-трет-бутиловым эфиром (130 мл). К водному раствору небольшими порциями прибавляют твердый NaHCO₃ (59,9 г, 630 ммоль). Подщелоченную водную смесь экстрагируют метил-трет-бутиловым эфиром (1 × 1,2 л, 2 × 265 мл). Объединенный органический раствор промывают рассолом и концентрируют в вакууме, получая заданный продукт (28,6 г, выход: 73%). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру продукта.



В раствор энантиомера В, стадия 1, и соединения из примера 1 (38,5 г, 93,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (380 мл) шприцем вводят триметилсилилиодид (25,0 г, 125,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл). Оранжевый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение полутора часов. По каплям прибавляют метанол (20,0 мл, 500,0 ммоль) и раствор перемешивают в течение 20 минут. Реакционный раствор концентрируют в вакууме, получая масло оранжевого цвета. Остаток растворяют в диэтиловом эфире (450 мл) и экстрагируют 1М хлористоводородной кислотой (320 мл) и водой (1 × 200 мл, 1 × 100 мл). Водные вытяжки снова промывают диэтиловым эфиром (100 мл). К водному раствору небольшими порциями прибавляют твердый NaHCO_3 (40,1 г, 478 ммоль). Подщелоченную водную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (1 × 1,0 л, 2 × 200 мл). Объединенный органический раствор промывают рассолом и концентрируют в вакууме, получая заданный продукт (20,8 г, выход: 80%).

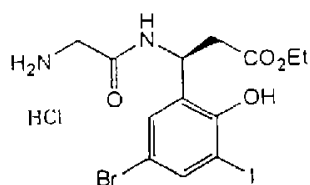
Анализ: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$:

С: 47,50; Н: 4,71; N: 5,04;

обнаружено: С: 47,11; Н: 4,66; N: 4,93.

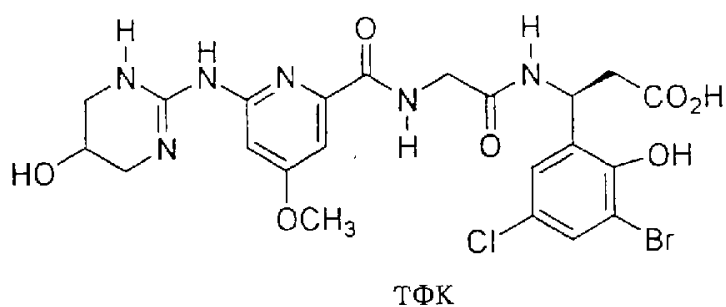
Продукт со стадии 2В превращают в заданный промежуточный продукт, используя реагенты и условия, описанные на стадиях 4 и 5 из примера G.

Пример V



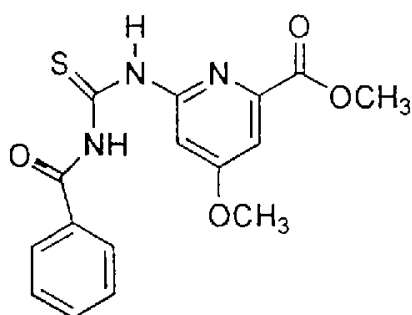
Это соединение получают в соответствии с методикой, описанной для примера G. На стадии 2A вместо 3,5-дихлорсалицилальдегида применяют 5-бром-3-иодбензальдегид.

Пример 30



Стадия 1

Получение соединения

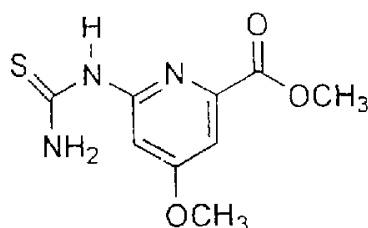


К перемешиваемому раствору метилового эфира 4-метокси-2-аминопиколиновой кислоты (602 мг, 3,3 ммоль) (JACS, 78, 4130, 1956) в CH₂Cl₂ (20 мл) прибавляют бензоилизотиоцианат (1 мл, Aldrich) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 90 минут. Смесь разбавляют эфиром (20 мл). Смесь охлаждают на ледяной бане и твердое вещество отфильтровывают и промывают эфиром и сушат, получая заданное

соединение (828 мг, выход: 73,27%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

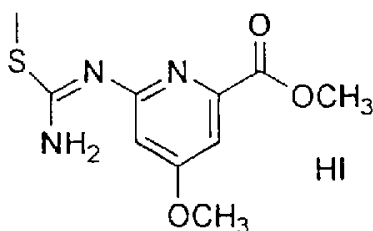
Получение соединения



К перемешиваемому раствору продукта со стадии 1 (750 мг, 2,17 ммоль) в метаноле (30 мл) в атмосфере азота прибавляют NaOMe (538 мг). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов. Смесь закаливают ледяной уксусной кислотой (0,575 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. Твердое вещество отфильтровывают под вакуумом, промывают холодным метанолом и сушат, получая целевое соединение (385 мг, выход: 73%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР: 300 МГц подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

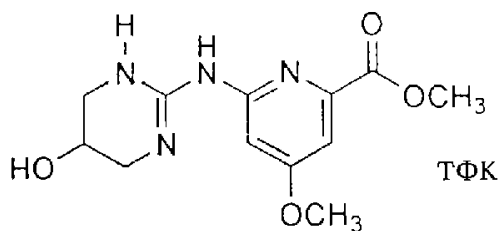
Получение соединения



К перемешиваемому раствору продукта со стадии 2 (364 мг, 1,5 ммоль) в метаноле (20) прибавляют иодметан (0,25 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение двух часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют, получая заданное соединение (560 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР: 300 МГц подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

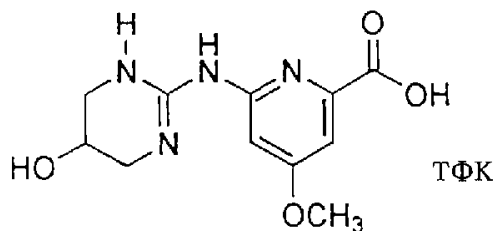
Получение соединения



К перемешиваемому раствору продукта со стадии 3 (500 мг, 1,30 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (10 мл) прибавляют 1,3-диамино-2-гидроксипропан (123 мг, 1,37 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 90°С в течение двух часов. Смесь концентрируют в вакууме и получают при этом сырой продукт, который очищают с помощью ЖХВР-ОФ, получая целевое соединение (228 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР: 300 МГц подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Получение соединения



К перемешиваемому раствору продукта со стадии 4 (200 мг) в метаноле (3 мл) и ТГФ (3 мл) прибавляют 1н. раствор NaOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь концентрируют в вакууме, получая маслянистую смолу, которую растворяют в воде (2 мл) и нейтрализуют 1н. раствором HCl (3 мл). Смесь концентрируют в вакууме и получают при этом сырой продукт, который очищают с помощью ЖХВР-ОФ, получая целевое соединение (228 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР: 300 МГц подтверждает предложенную структуру.

RU 2215746 C2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2



RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2



RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

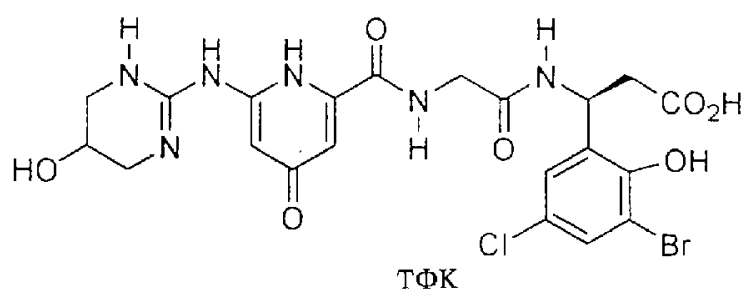
концентрируют в вакууме, получая маслянистую смолу, которую растворяют в воде (2 мл) и нейтрализуют 1н. раствором HCl (3 мл). Смесь концентрируют в вакууме и получают при этом сырой продукт, который очищают с помощью ЖХВР-ОФ, получая целевое соединение (22 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР: 400 МГц подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_7\text{BrCl}\cdot 2\text{ТФК}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

С: 37,22; Н: 3,25; N: 10,04;

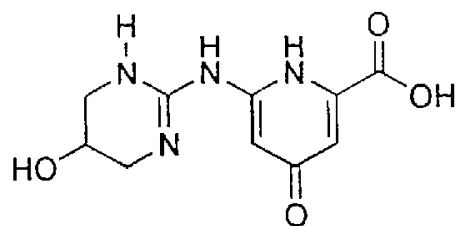
обнаружено: С: 36,91; Н: 3,17; N: 10,02.

Пример 31



Стадия 1

Получение соединения



К перемешиваемому раствору продукта со стадии 4 из примера 30 (900 мг) в ледяной уксусной кислоте (10 мл) прибавляют 48%-ный HBr (10 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь концентрируют в вакууме и получают при этом сырой продукт, который очищают с помощью ЖХВР-ОФ, получая целевое соединение (720 мг) в виде маслянистой смолы. ^1H -ЯМР: 300 МГц подтверждает предложенную структуру.

RU 2215746 C2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2



RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2215746 C2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2



RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

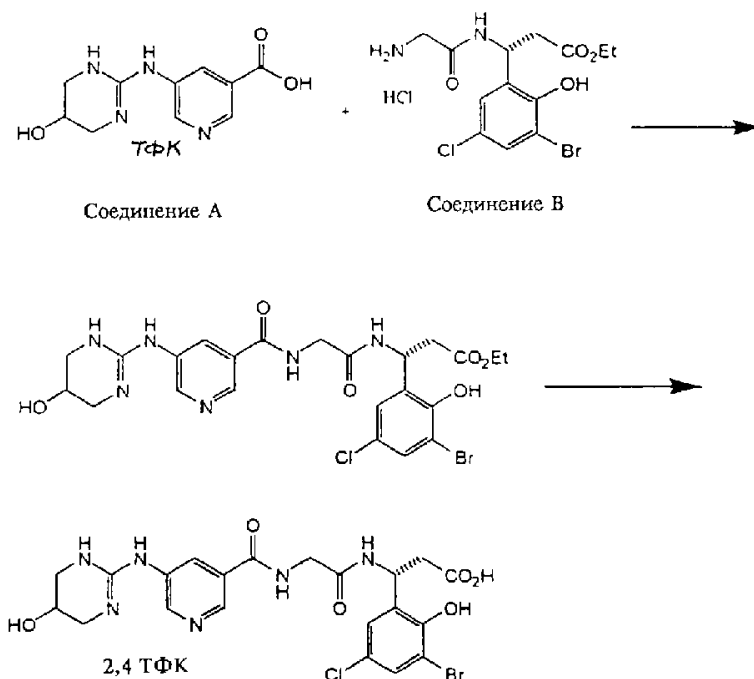
перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь концентрируют в вакууме, получая маслянистую смолу, которую растворяют в воде (2 мл) и нейтрализуют 1н. раствором HCl (3 мл). Смесь концентрируют в вакууме и получают при этом сырой продукт, который очищают с помощью ЖХВР-ОФ, получая целевое соединение (42 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР: 300 МГц подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_7\text{BrCl} \cdot 1,5\text{ТФК} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

С: 37,64; Н: 3,22; N: 10,97;

обнаружено: С: 37,56; Н: 3,05; N: 10,99.

Пример 32



К раствору продукта со стадии 3 из примера 9 (860 мг, 2,45 ммоль) и продукта из примера Т (1,0 г, 2,41 ммоль) в диметилацетамиде (24 мл) при 0°С прибавляют ГОБТ (358 мг, 2,64 ммоль) с последующим прибавлением N-метилморфолина (0,6 мл, 5,15 ммоль). Реакционный раствор перемешивают в течение 15 минут и добавляют ЭДХИ (470 мг, 2,45 ммоль). Смесь оставляют на ночь нагреваться до комнатной температуры. Смесь концентрируют в вакууме и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Водный раствор экстрагируют этилацетатом, объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4) и

концентрируют. Остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ (начальный градиент вода (с содержанием ТФК) и MeCN в смеси 90:10, время удержания 22,5 мин), получая заданный продукт связывания вместе с извлекаемым соединением В (480 мг). Этот материал (соединение В) обрабатывают 1М водным раствором NaOH (6 мл) и перемешивают в течение 3 часов. Раствор подкисляют до pH 4 трифторуксусной кислотой. Смесь очищают с помощью ЖХВР-ОФ (начальный градиент вода (с содержанием ТФК) и MeCN в смеси 95:5, время удержания 24,5 мин), получая заданный продукт (160 мг, выход: 8% в две стадии).

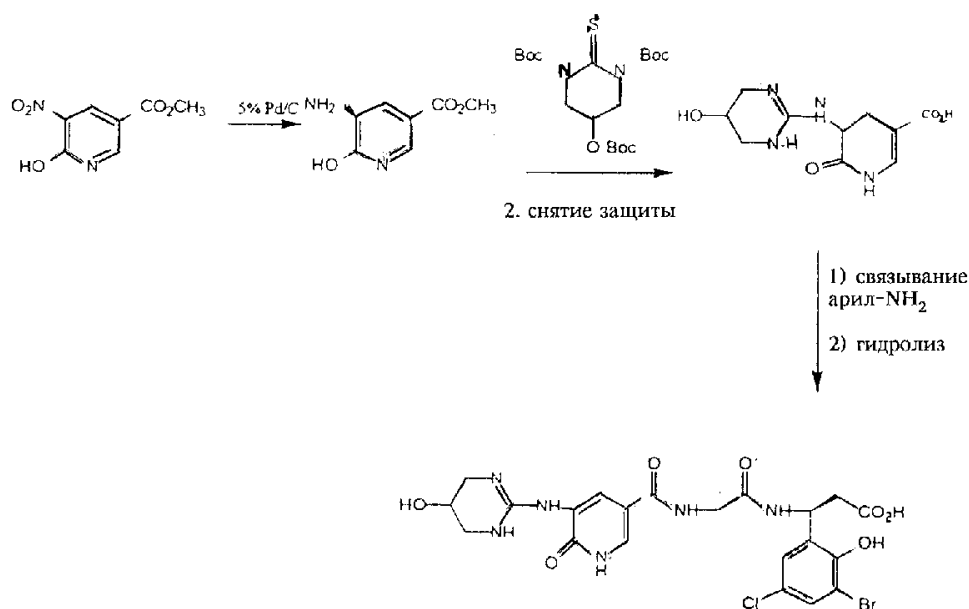
Анализ: рассчитано для $C_{21}H_{22}BrClN_5O_6 \cdot 2,4\text{ТФК}$

С: 36,74; Н: 2,92; N: 9,96;

обнаружено: С: 36,83; Н: 3,07; N: 9,88.

^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Пример 33



Стадия 1

Раствор материала со стадии 2, пример 18, (5,72 г) в ТГФ (80 мл) обрабатывают каталитическим количеством 5%-го Pd/C под давлением водорода 5 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь фильтруют и остаток промывают диметилформамидом (250 мл). Фильтрат концентрируют и остаток обрабатывают эфиром, фильтруют и сушат на воздухе, получая коричневый порошок (4,9 г), который используют непосредственно без

дальнейшей очистки на следующей стадии. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Материал со стадии 1 (500 мг) гуанилируют, используя трис-ВОС-реагент в условиях, описанных на стадии 4 примера 21, получая целевой продукт (128 мг) в виде стекловидной массы золотистого цвета. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Сложноэфирную группу продукта со стадии 2 гидролизуют в соответствии с методикой, указанной для стадии 5 примера 21. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,5\text{ТФК}$

С: 38,45; Н: 3,57; N: 12,81;

обнаружено: С: 38,32; Н: 3,77; N: 12,80.

Стадия 4

Целевое соединение получают в соответствии с методикой, описанной для стадии 4 примера 12, путем связывания продукта, описанного на стадии 3, с продуктом из примера R. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

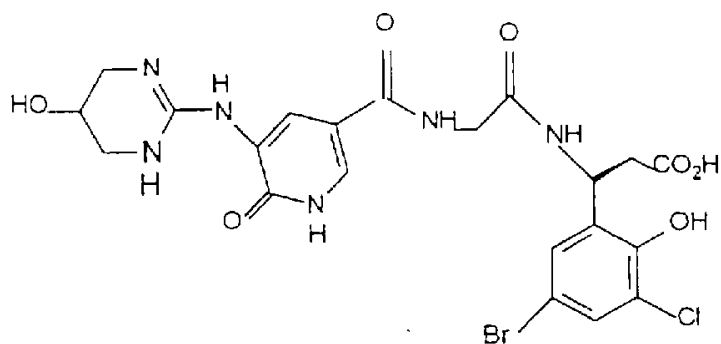
Сложноэфирную группу продукта со стадии 4 гидролизуют в соответствии с методикой, описанной на стадии 5 примера 12. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_7\text{BrCl} \cdot 1,5\text{ТФК} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$

С: 37,86; Н: 3,18; N: 11,04; Cl: 4,66; Br: 10,50;

обнаружено: С: 37,60; Н: 3,26; N: 11,20; Cl: 4,79; Br: 10,19.

Пример 34



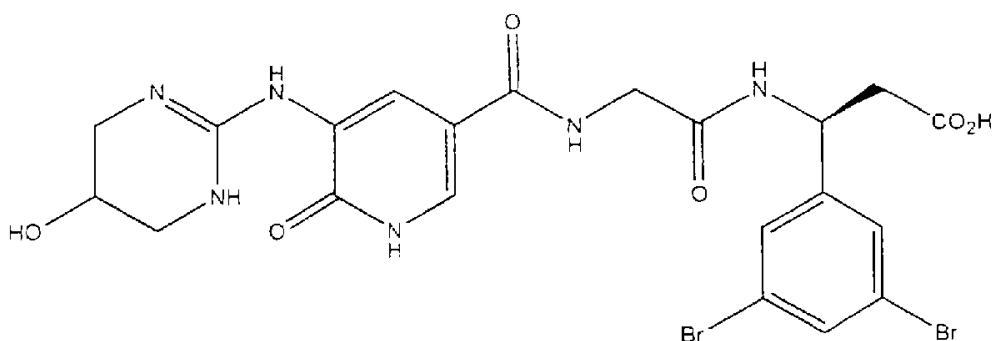
Целевое соединение получают в соответствии с методикой, описанной в примере 33. На стадии 4 вместо продукта из примера R применяют продукт из примера H.

Анализ: рассчитано для $C_{21}H_{22}N_6O_7BrCl \cdot 2,0TFK \cdot 0,5H_2O$

С: 36,49; Н: 3,06; N: 10,21;

обнаружено: С: 36,10; Н: 2,83; N: 10,29.

Пример 35



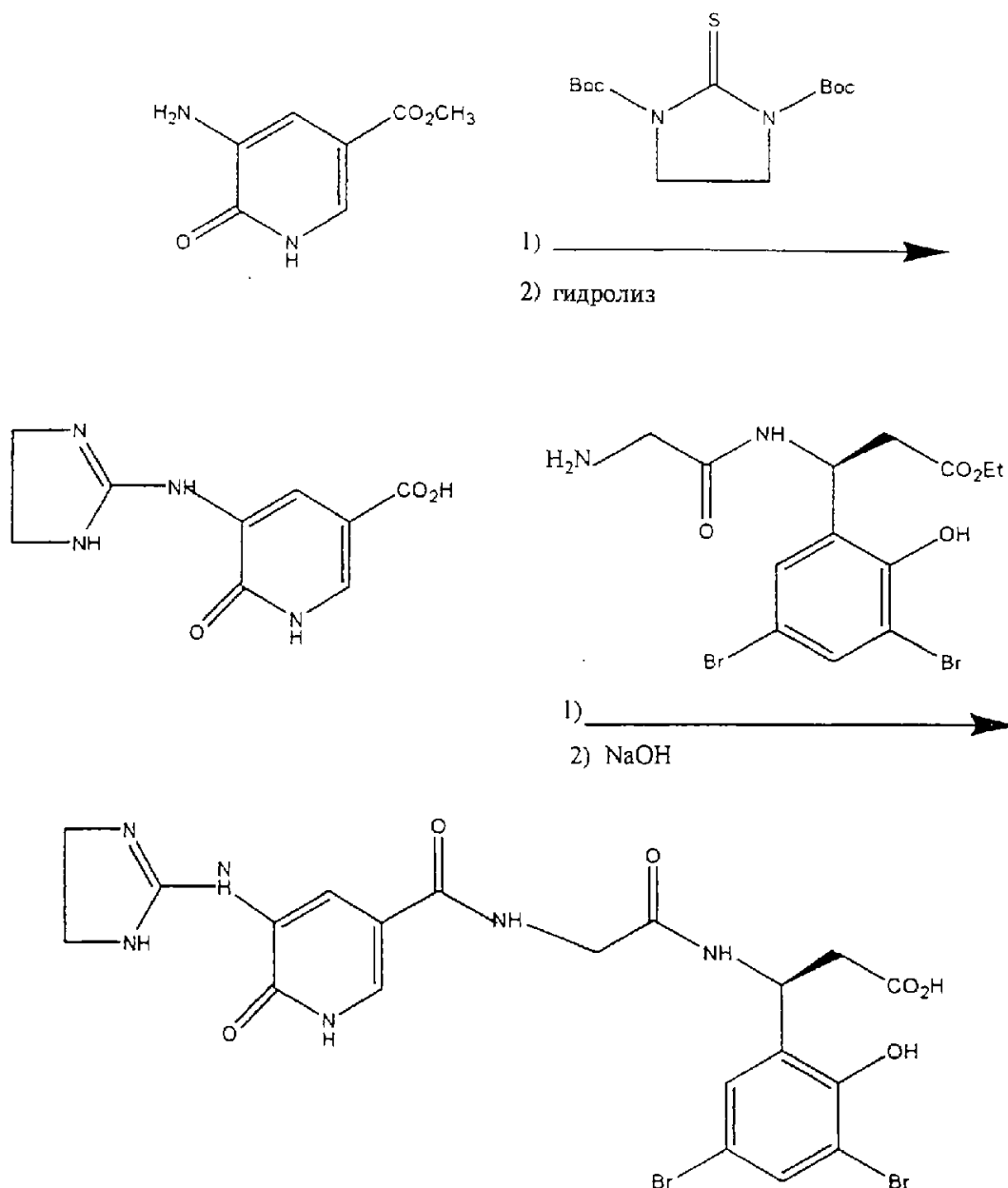
Это соединение получают в соответствии с методикой, описанной в примере 33. На стадии 4 вместо продукта из примера R применяют продукт из примера V.

Анализ: рассчитано для $C_{21}H_{22}N_6O_6Br_2 \cdot 1,75TFK$

С: 35,76; Н: 3,03; N: 10,21;

обнаружено: С: 35,58; Н: 3,07; N: 10,61.

Пример 36



Стадия 1

Продукт со стадии 1 примера 33 (261 мг) гуанилируют, используя трис-ВОС-реагент G₂ в условиях реакции, описанных на стадии 5 примера 18, получая продукт в виде твердого вещества белого цвета (207 мг). Этот материал затем омыляют в условиях эксперимента, описанных на стадии 5, пример 21.

¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Целевое соединение получают в соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 12. Продукт, описанный на стадии 1, связывают с продуктом из примера I. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Сложноэфирную группу продукта со стадии 2 гидролизуют в соответствии с методикой, описанной на стадии 5 примера 12. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_6\text{Br}_2 \cdot 1,75\text{ТФК} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$

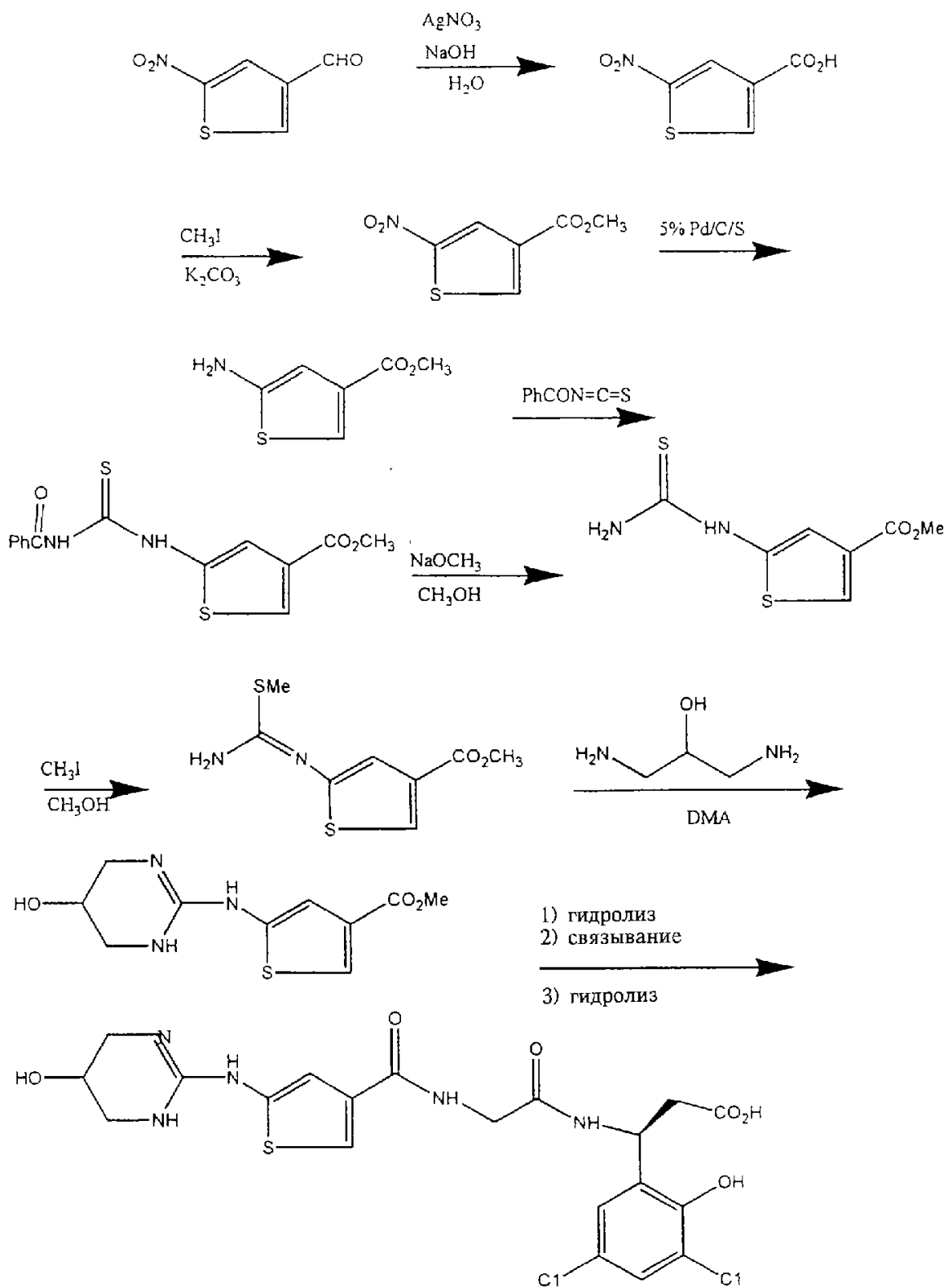
С: 35,10; Н: 2,79; N: 10,45;

обнаружено: С: 34,85; Н: 2,59; N: 10,62.

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

Пример 37



Стадия 1

2-нитротиофен-4-карбоксальдегид (5,0 г) суспендируют в воде (100 мл) при комнатной температуре и в полученную суспензию одной порцией добавляют раствор гидроксида натрия (5,2 г) в воде (50 мл). Реакционную смесь черного цвета перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа и затем фильтруют через целитовый фильтр. Фильтрат подкисляют 1н. раствором HCl и затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические вытяжки промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, получая твердое вещество светложелтого цвета (5,0 г), которое используют без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Продукт со стадии 1 (2,5 г) перемешивают с карбонатом калия (2,0 г) и метилиодидом (2,2 г) в ДМФ (30 мл) при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и водой и слои разделяют. Водную порцию экстрагируют дополнительным количеством этилацетата и затем объединенные органические вытяжки промывают водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Окрашенный в темный цвет остаток очищают в колонке с силикагелем (элюирование смесью 15% этилацетата и 85% гексана), получая твердое вещество желтого цвета (950 мг). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Продукт, полученный на стадии 2 (2,0 г), растворяют в метаноле (50 мл) и обрабатывают каталитическим количеством 5%-го Pd/C под давлением водорода 50 фунт/дюйм² при 60°С в течение 32 часов. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток очищают в колонке с силикагелем (элюирование смесью 25% этилацетата и 75% гексана), получая твердое вещество желтого цвета (920 мг). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

Раствор продукта со стадии 3 (900 мг) растворяют в этилацетате (20 мл) и в него одной порцией добавляют бензоилизотиоцианат (947 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут и осадок фильтруют, промывают этилацетатом и сушат на воздухе, получая твердое вещество светложелтого цвета (1,51 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Продукт, полученный на стадии 4 примера 35, растворяют в метаноле (70 мл) и обрабатывают порциями метоксида натрия (1,3 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут и затем закаляют ледяной уксусной кислотой (1,4 г). Реакционную смесь концентрируют и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Водную порцию экстрагируют дополнительным количеством этилацетата и объединенные органические вытяжки промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, получая светложелтый порошок (900 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 6

Продукт со стадии 5 (900 мг) растворяют в метаноле (20 мл) и обрабатывают метилиодидом (1,4 г). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение двух часов и затем охлаждают и концентрируют. Остаток обрабатывают эфиром, фильтруют и сушат на воздухе, получая твердое вещество белого цвета (1,27 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 7

Продукт со стадии 6 (1,2 г) нагревают при 95–100°С с 1,3-диамино-2-гидроксипропаном (469 мг) и ДМА (20 мл) в течение восьми часов. Реакционную смесь охлаждают и растворитель удаляют под высоким вакуумом. Остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ (элюирование водно-ацетонитрильным градиентом (при содержании в воде 0,5% ТФК)), получая целевой продукт (255 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 8

Целевое соединение получают, используя материал, полученный на стадии 7, в условиях, описанных на стадии 5 примера 21. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 9

Целевое соединение получают в соответствии с той же методикой, которая описана на стадии 4 примера 12, связывая продукт со стадии 8 с материалом из примера G. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 10

Сложноэфирную группу продукта со стадии 9 гидролизуют в соответствии с методикой, описанной на стадии 5 примера 12. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6\text{Cl}_2\text{S} \cdot 1,75\text{ТФК}$

С: 38,43; Н: 3,19; N: 9,54; S: 4,37;

обнаружено: С: 38,43; Н: 3,39; N: 9,73; S: 4,27.

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2215746 C2



Стадия 1

Уксусный ангидрид (20 мл) обрабатывают 70%-ной азотной кислотой (4 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор затем по каплям прибавляют к перемешиваемой смеси N-метилпиррол-2-карбоновой кислоты (5,0 г) в уксусном ангидриде (30 мл) при минус 30°С. Реакционную смесь перемешивают и оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 30 минут. Реакционную смесь затем снова охлаждают до -25°С и фильтруют через холодный фильтр, промывают холодным гексаном и сушат на воздухе, получая желтый порошок (1,5 г). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Целевое соединение получают в соответствии с методикой, описанной на стадии 2, используя продукт, полученный на стадии 1. Сырой продукт очищают хроматографически в колонке с силикагелем, элюируя смесью 40% этилацетата и гексана). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Продукт со стадии 2 (1,0 г) растворяют в метаноле (25 мл) и обрабатывают каталитическим количеством 5%-го Pd/C под давлением водорода 5 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение трех часов. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют, получая жидкость темнокрасного цвета (1,0 г), которую используют без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

Целевое соединение получают в соответствии с методикой, описанной на стадии 3, используя последовательность стадий 4-8, описанную в примере 37. ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Раствор продукта со стадии 4 (425 мг), 2-хлор-4,6-диметокситриазин (201 мг) и N-метилморфолин (263 мг) в ДМА (10 мл) перемешивают на ледяной бане в атмосфере азота. Смеси дают нагреться до комнатной температуры и продолжают перемешивание в течение трех часов. Готовят раствор продукта из примера G (386 мг) и N-метилморфолина (105 мг) в ДМА (5 мл) и одной

порцией прибавляют его к реакционной смеси при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 часов, закаляют трифторуксусной кислотой (1,5 мл) и затем концентрируют под высоким вакуумом. Остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ (элюирование водно-ацетонитрильным градиентом (при содержании в воде 0,5% ТФК), получая твердое вещество белого цвета (706 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 6

Сложноэфирную группу продукта со стадии 5 гидролизуют в соответствии с методикой, описанной на стадии 5 примера 12. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2 \cdot 1,5\text{ТФК} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

С: 40,75; Н: 3,78; N: 11,88; Cl: 10,02;

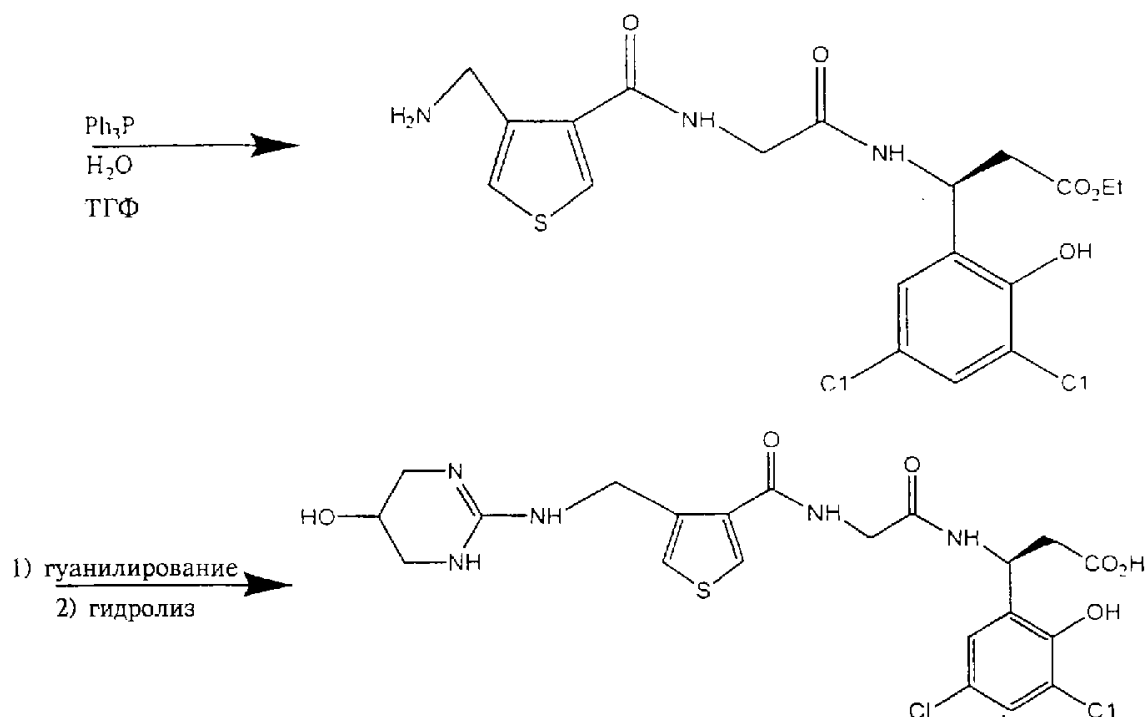
обнаружено: С: 40,40; Н: 3,68; N: 12,10; Cl: 10,20.

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2215746 C2





Стадия 1

Смесь 3-бром-4-метил-тиофена (10 г), цианида меди (I) (11,3 г) и ГМПА (15 мл) нагревают при 130-140°С в течение 18 часов. Смесь охлаждают и выливают в раствор цианида натрия (18,8 г) в воде (28 мл) и перемешивают в течение одного часа. Густую коричневую смесь разбавляют некоторым количеством воды и экстрагируют эфиром. Объединенные эфирные вытяжки промывают водой, насыщают раствором хлорида натрия, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают хроматографически в колонке с силикагелем, элюируя смесью 90% гексана и 10% этилацетата и получают бледножелтую жидкость (5,2 г). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Смесь нитрила, полученного на стадии 1, (1,5 г) и 2н. раствора гидроксида натрия (150 мл) нагревают с обратным холодильником в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждают и подкисляют 2н. раствором хлористоводородной кислоты до pH около 2 и экстрагируют эфиром. Объединенные эфирные вытяжки сушат (Na₂SO₄) и концентрируют, получая бледножелтую жидкость (16,4 г), которую используют без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Продукт со стадии 2 (16,4 г) этерифицируют, как описано на стадии 2 примера 37, получая, после очистки на колонке с силикагелем (элюирование смесью 10% этилацетата и 90% гексана), целевой продукт (13,6 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

Смесь N-бромсукцинимид (6,3 г) и пероксида дибензоила (100 мг) в тетрахлориде углерода (25 мл) добавляют в течение 90 минут в нагреваемый с обратным холодильником раствор продукта со стадии 3 (5,0 г) и пероксида дибензоила (100 мг) в CCl_4 (25 мл). После нагревания с обратным холодильником в течение двух часов реакционную смесь охлаждают, фильтруют и концентрируют и остаток очищают в колонке с силикагелем, элюируя смесью 10% этилацетата и 90% гексана и получая целевое соединение (4,3 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Смесь продукта, описанного на стадии 4, (4,2 г), азид натрия (2,9 г) и ДМФ (50 мл) нагревают при 55°C в атмосфере азота в течение пяти часов. Реакционную смесь охлаждают и распределяют между водой и этилацетатом. Слои разделяют и водную часть экстрагируют дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вытяжки промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, получая масло золотистого цвета (3,5 г), которое используют без дальнейшей очистки. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 6

Раствор продукта, описанного на стадии 5, (1,0 г), 1н. раствор гидроксида натрия (15 мл) и метанол (15 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывают ледяной уксусной кислотой (2 мл) и концентрируют. Остаток распределяют между водой и этилацетатом. Слои разделяют и водную часть экстрагируют дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вытяжки промывают водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток сушат при 61°C в течение двух часов под высоким вакуумом,

получая твердое вещество белого цвета (860 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 7

Раствор описанного на стадии 6 продукта (850 мг) в метиленхлориде (10 мл) охлаждают на ледяной бане и добавляют в него одной порцией 2н. раствор оксалилхлорида (5 мл) в метиленхлориде и затем еще 2 капли ДМФ. Реакционную смесь перемешивают в течение двух часов, давая ей нагреться до комнатной температуры. Раствор концентрируют и сушат под высоким вакуумом при комнатной температуре в течение 16 часов, получая твердое вещество желтокоричневого цвета (785 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 8

В колбу, высушенной над пламенем в атмосфере азота, помещают раствор диизопропилэтиламина (1,3 мл), продукт из примера G (1,4 г) и ДМФ (10 мл). Раствор охлаждают на водяной бане и в него по каплям прибавляют раствор кислоты со стадии 7 (770 мг) в ДМА (5 мл). По окончании прибавления хлорангидрида реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут и затем распределяют между этилацетатом и водой. Слои разделяют и водную часть экстрагируют дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вытяжки очищают в колонке с силикагелем, элюируя смесью 50% этилацетата и 50% гексана и получая твердое вещество белого цвета (1,0 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 9

Раствор продукта со стадии 8 (806 мг) в этаноле (20 мл) нагревают с каталитическим количеством 5%-ной Pt/C в атмосфере водорода под давлением 5 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение 21 часа. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют и остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, элюируя водно-ацетонитрильным градиентом (при содержании в воде 0,5% ТФК) и получая твердое вещество белого цвета (480 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 10

Продукт, описанный на стадии 9, (550 мг) гуанилируют и очищают в условиях, описанных на стадии 4 примера 21, получая твердое вещество белого цвета (206 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 11

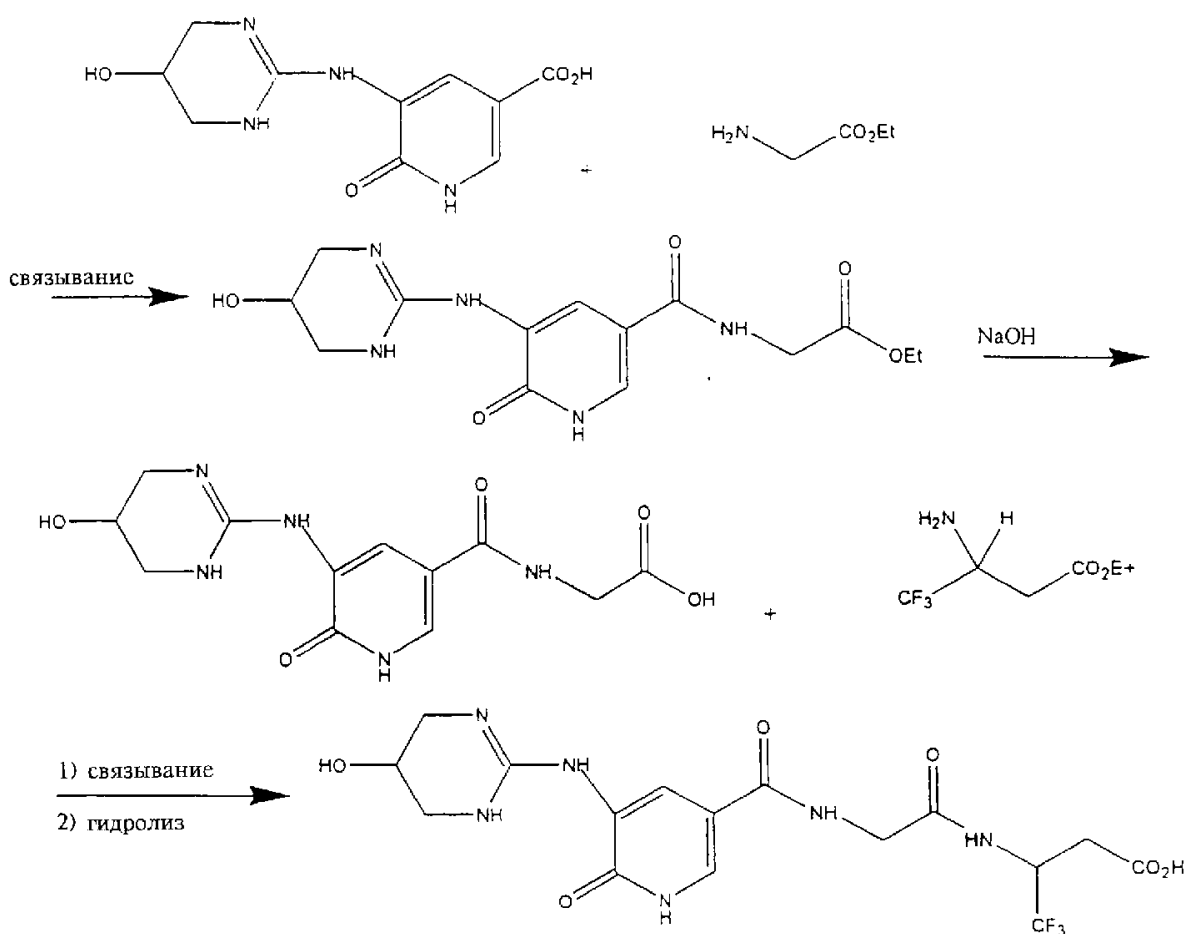
Сложноэфирную группу продукта со стадии 10 гидролизуют в соответствии с методикой, описанной на стадии 5 примера 12. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S} \cdot 1,5\text{ТФК} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

С: 39,75; Н: 3,55; N: 9,67; Cl: 9,79; S: 4,43;

обнаружено: С: 39,91; Н: 3,58; N: 9,94; Cl: 10,06; S: 4,52.

Пример 40



Стадия 1

Продукт, полученный на стадии 3 примера 33, (1,0 г) связывают с гидрохлоридом этилового эфира глицина в соответствии с методикой, описанной на стадии 5 примера 38, получая, после аналогичной очистки, твердое вещество белого цвета (1,1 г). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Продукт, описанный на стадии 1, (1,0 г) гидролизуют в соответствии с методикой, описанной на стадии 5 примера 12, получая твердое вещество белого цвета (910 мг). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Продукт со стадии 2, связывают с гидрохлоридом этилового эфира 3-амино-4,4,4-трифтормасляной кислоты в соответствии с методикой, описанной на стадии 5 примера 38. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

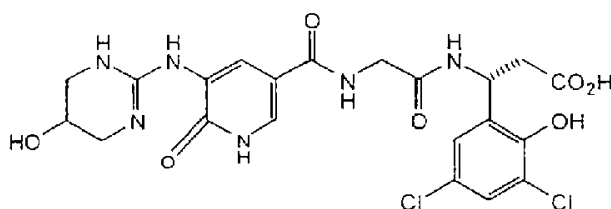
Сложноэфирную группу продукта со стадии 3 гидролизуют в соответствии с методикой, описанной на стадии 5 примера 12. ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_6\text{F}_3 \cdot 1,5\text{ТФК}$

С: 38,01; Н: 3,67; N: 11,08;

обнаружено: С: 37,88; Н: 3,64; N: 11,02.

Пример 41



Стадия 1

Продукт со стадии 3, пример 33, (527 мг, 1,3 ммоль) и ХДМТ (244 мг, 1,4 ммоль) растворяют в ДМАЦ (8 мл) в атмосфере аргона. Раствор охлаждают до 0°C в течение трех часов и в него по каплям добавляют N-ММ (0,15 мл).

Раствор перемешивают при 0°C в течение трех часов и затем в него добавляют продукт из примера U и N-ММ (0,15 мл) в ДМАЦ (10 мл).

Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь закаляют трифторуксусной кислотой (2 мл) и концентрируют в вакууме. Сырое твердое вещество желтого цвета очищают с помощью ЖХВР-ОФ, используя градиентное элюирование смесью 90:10 воды и ацетонитрила (при содержании в воде ТФК) ($\lambda = 254$ нм). Продукт выделяют в виде твердого вещества белого цвета (725 мг, выход: 75%).

Анализ: рассчитано для $C_{23}H_{26}N_6O_7Cl_2 \cdot 1,5TФК$

С: 42,12; Н: 3,74; N: 11,35;

обнаружено: С: 42,26; Н: 3,87; N: 11,45.

МСВР: М + 1: рассчитано для $C_{23}H_{27}N_6O_7Cl_2$ 569,1318

обнаружено: 569,1323.

Стадия 2

Продукт со стадии 1 (725 мг, 0,98 ммоль) растворяют в ТГФ (5 мл)/(СН₃ОН) и добавляют в него 1М раствор NaOH (6,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем в нее добавляют 1М раствор HCl (6,5 мл). После концентрирования в вакууме сырое твердое вещество желтого цвета очищают с помощью ЖХВР-ОФ, используя градиентное элюирование смесью 95:5 воды и ацетонитрила (при содержании в воде ТФК) ($\lambda = 254$ нм). Продукт выделяют в виде твердого вещества белого цвета (589 мг, выход: 79%).

Анализ: рассчитано для $C_{21}H_{22}N_6O_7Cl_2 \cdot 1,9TФК$

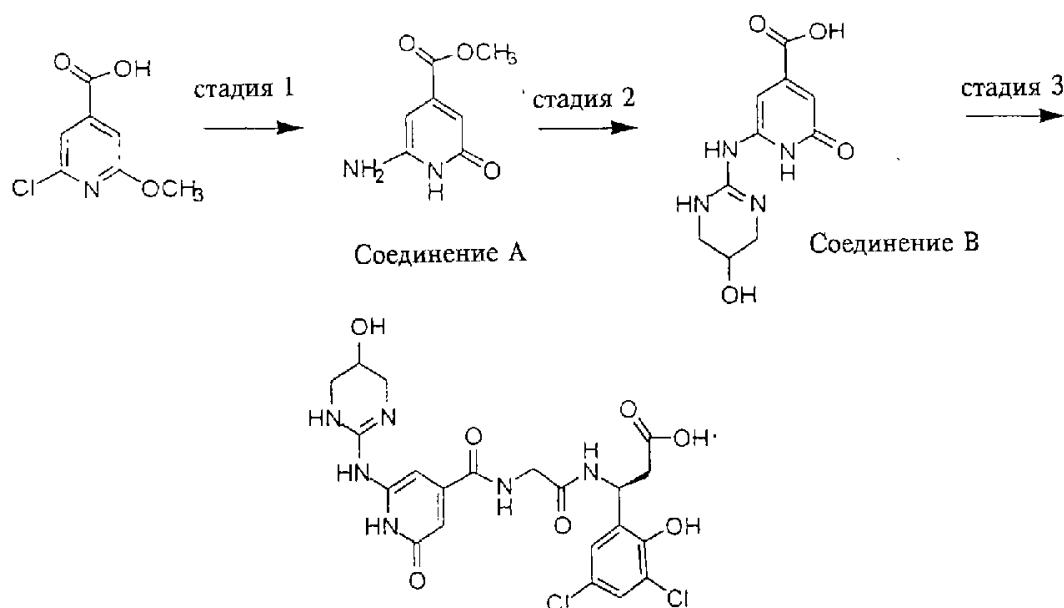
С: 39,30; Н: 3,18; N: 11,09;

обнаружено: С: 39,22; Н: 3,16; N: 11,39.

МСВР: М + 1: рассчитано для $C_{21}H_{23}N_6O_7Cl_2$ 541,1005

обнаружено: 541,1000.

Пример 42



Стадия 1

2-метокси-6-хлорпиридинкарбоновую кислоту (10 г, 0,053 моля) растворяют в избытке концентрированного водного раствора гидроксида аммония в реакторе, работающем под высоким давлением, и нагревают до 175°С в течение 24 часов, создавая давление 500 фунт/дюйм². Раствор упаривают досуха под пониженным давлением и превращают в кислоту путем обработки его 2н. раствором HCl при 25°С в течение двух дней и затем упаривают досуха под высоким вакуумом, нагревая до 60°С. Через 12 часов остаточную воду азеотропно удаляют с абсолютным этанолом и полученный остаток обрабатывают метанолом и упаривают под пониженным давлением три раза. Полученный остаток растворяют в метаноле (250 мл) и в этот раствор добавляют 4н. HCl в диоксане (25 молей) и затем нагревают с обратным холодильником в течение 2,5 дней. Растворитель удаляют выпариванием под пониженным давлением и полученный сырой остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ (градиент, 95/5 0,1% ТФК в H₂O/CH₃CN-60/40 0,1% ТФК в H₂O/CH₃CN). Целевой продукт растворяют в метаноле, обрабатывают твердым бикарбонатом натрия и фильтруют, а растворитель выпаривают. Полученное твердое вещество суспендируют в смеси 50/50 этилацетата с гексаном и твердое вещество собирают фильтрованием, получая целевой продукт в виде твердого вещества коричневого цвета (1,7 г, выход: 20%).

Стадия 2

Соединение (300 мг, 1,8 ммоль) со стадии 1 растворяют в ДМФ (7,1 мл) и в полученный раствор добавляют продукт со стадии 1, пример 9, (927 мг, 2,1 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,44 мл, 325 мг, 3,2 ммоль) и хлорида двухвалентной ртути (326 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°С в течение 3,5 часов и затем нагревают до 60°С в течение 16 часов. В реакционную смесь после ее охлаждения до комнатной температуры добавляют этилацетат (7 мл) и фильтруют гетерогенный раствор через целит. Целит тщательно промывают смесью 97/3 этилацетата с этанолом. Растворители удаляют под пониженным давлением и полученное в результате сырое масло красного цвета растворяют в метилхлориде (30 мл), обрабатывают трифторуксусной кислотой (2,77 мл) и нагревают с обратным холодильником в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждают и растворитель удаляют под пониженным давлением, получая коричневое масло. Образец очищают с помощью ЖХВР-ОФ (C18, градиент, 90/10 0,1% ТФК/H₂O, получая загрязненный продукт, который растворяют в метаноле (2 мл) и обрабатывают 1н. раствором NaOH (0,15 мл) и отпаривают досуха, получая темнокоричневое масло. Это масло очищают с помощью ЖХВР-ОФ (C18, градиент, 99/1 0,1% в смеси ТФК/H₂O/CH₃CN), получая твердое вещество рыжевато-коричневого цвета (36 мг).

Стадия 3

Соединение (74 мг, 0,18 ммоль) с предыдущей стадии сушат в вакуумной печи в течение ночи и растворяют в ДМФ (1 мл) (сохраняемом над молекулярными ситами) и охлаждают до 0°С. Затем в этот раствор добавляют N-метилпиперидин (27 мл, 22 мг, 0,22 ммоль) с последующим добавлением изобутилхлорформиата (47 мл, 49 мг, 0,36 ммоль) и перемешивают в течение пяти минут. Добавляют раствор (0,2 мл) продукта из примера G в ДМФ и остаточный сложный β-аминоэфир промывают дополнительным количеством ДМФ (0,2 мл). Добавляют еще N-метилпиперидин (22 мл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания при 25°С в течение 12 часов растворитель удаляют под высоким вакуумом, получая красно-коричневое масло, которое очищают с

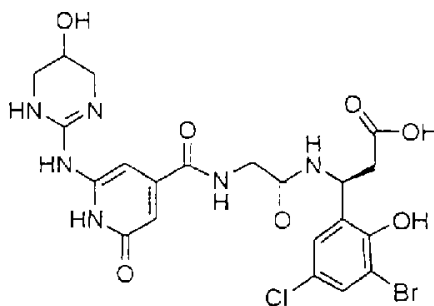
помощью ЖХВР-ОФ (С18, градиент, смесь 80/20 H₂O/CH₃CN (при содержании 0,1% ТФК)), получая связанный продукт (22 мг) и продукт, связанный изобутилформильной группой, присоединенной по кислородному атому пиридона (47 мг). Эти продукты объединяют и растворяют в метаноле (2 мл), в который добавляют 1н. водный раствор гидроксида натрия (240 мл). Реакционную смесь перемешивают при 25°С в течение ночи и добавляют трифторуксусную кислоту (84,7 мл). Растворитель удаляют под пониженным давлением и очищают с помощью ЖХВР-ОФ (С18, градиент, смесь 95/5 H₂O/CH₃CN (при содержании 0,1% ТФК)), получая целевой продукт (37 мг).

Микроанализ: рассчитано для C₂₁H₂₂N₆O₇Cl₂•2,1ТФК•0,2H₂O

С: 38,58; Н: 3,15; N: 10,71;

обнаружено: С: 38,12; Н: 3,36; N: 10,71.

Пример 43



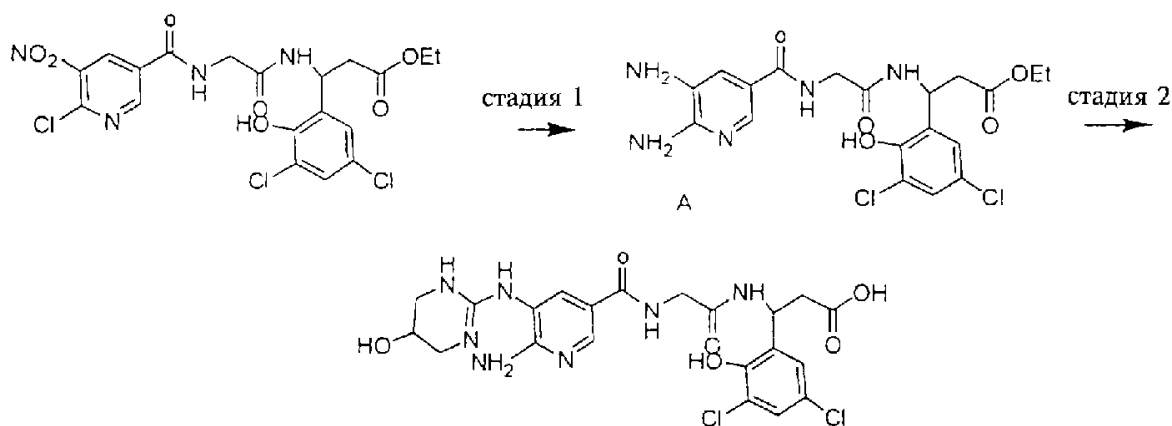
Это соединение получают в соответствии с методикой, описанной на стадии 3, пример 42, путем взаимодействия продукта со стадии 2, пример 42, с продуктом из примера R.

Микроанализ: рассчитано для C₂₁H₂₂N₆O₇ClBr•1,8ТФК:

С: 37,35; Н: 3,03; N: 10,62;

обнаружено: С: 37,31; Н: 3,23; N: 10,65.

Пример 44



Стадия 1

Продукт со стадии 3, примера 17 (3,0 г, 5,77 ммоль) растворяют в изопропанолe (25 мл) и к полученному раствору добавляют концентрированный раствор гидроксида аммония (45 мл). После перемешивания при 25°С в течение трех часов раствор упаривают досуха под пониженным давлением. Образец сырого продукта гидрируют в вибраторе Парра (Parr) в этаноле (3А) (50 мл) над 5%-ной Pt/C под давлением 5 фунт/дюйм² при 25°С в течение 2,5 часов. Образец фильтруют и фильтраты концентрируют под пониженным давлением. Соединение очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии (С18, градиент 80/20 CH₃CN/H₂O), получая целевой продукт (1,5 г, выход: 39%).

Стадия 2

Продукт со стадии 1 (200 мг) растворяют в метаноле (2 мл) и в полученный раствор добавляют бикарбонат натрия (113 мг). Раствор перемешивают в течение 30 минут при 25°С и полученный раствор упаривают досуха. Полученный образец (205 мг, 0,43 ммоль) растворяют в ДМФ (1,72 мл), после чего в полученный раствор добавляют продукт со стадии 1, пример 9, (282,8 мг, 0,65 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (99 мг, 0,97 ммоль, 0,14 мл) и хлорида двухвалентной ртути (177 мг, 0,65 ммоль). Раствор нагревают до 60°С в течение 30 минут, затем до 90°С в течение 12 часов. После этого реакционную смесь охлаждают, затем разбавляют этилацетатом (1,7 мл) и фильтруют через целит. Полученный фильтрат упаривают досуха. Образец сырого продукта очищают с помощью мгновенно-испарительной хроматографии

для удаления непрореагировавшего исходного материала. Этот материал обрабатывают 50/50 смесью ТФК/ CH_2Cl_2 , получая загрязненный целевой продукт. Этот продукт растворяют в метаноле (2 мл) и 1н. растворе гидроксида натрия. После перемешивания при 25°С в течение 12 часов раствор нейтрализуют трифторуксусной кислотой (77 мл), затем упаривают досуха под пониженным давлением. Сырой продукт очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, градиент 80/20 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), получая целевой продукт (6,8 мг).

Микроанализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_6\text{Cl}_2 \cdot 3,3\text{ТФК}$:

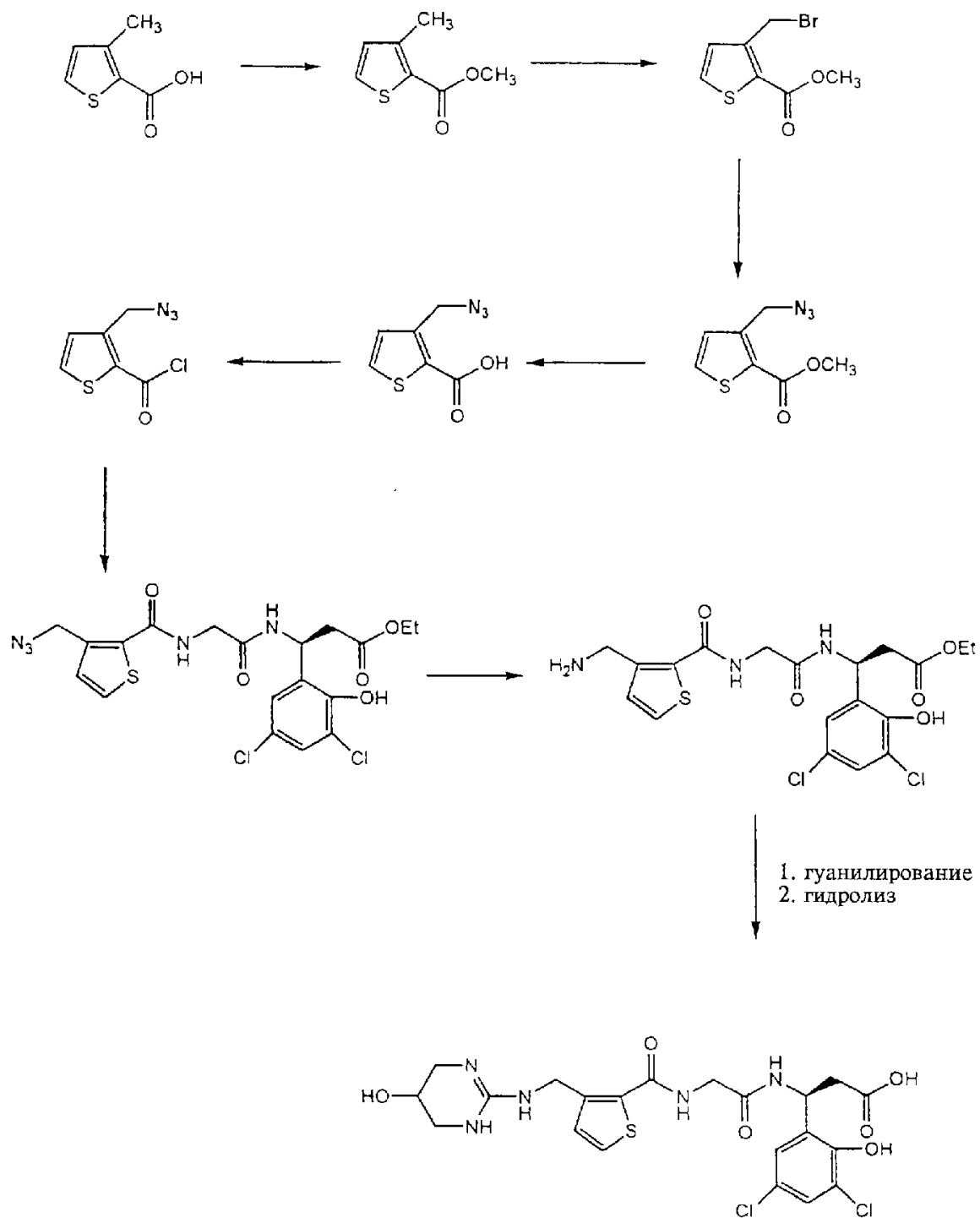
С: 36,17; Н: 2,89; N: 10,70;

обнаружено: С: 36,57; Н: 3,21; N: 10,37.

RU 2215746 C2

RU 2215746 C2

Пример 45



Стадия 1

К смеси 3-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты (1,0, 7,0 ммоль), N,N-диметилформамида (4,0 мл) и карбоната калия (1,93 г, 14 ммоль) добавляют иодметан (1,49 г, 10,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 80 часов и разбавляют этилацетатом (150 мл) и промывают водой (100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушат (MgSO_4) и концентрируют до получения чистого продукта в виде бледнокоричневого масла (0,87 г, выход: 81%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

К раствору продукта со стадии 1 (5,0 г, 32,0 ммоль), дибензоилпероксида (0,08 г) и тетрахлорида углерода (20 мл) прибавляют в течение 30 минут при температуре дефлегмации смесь N-бромсукцинимид (6,3 г, 35,3 ммоль), дибензоилпероксида (0,08 г) и тетрахлорида углерода (20 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревают с обратным холодильником в течение 18 часов. Твердое вещество отфильтровывают и промывают тетрахлоридом углерода (2×10 мл). Фильтрат концентрируют, получая смесь масла и твердого вещества (8,1 г, выход: 80%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Смесь продукта со стадии 2 (8,1 г, 34,7 ммоль), азид натрия (5,6 г, 87 ммоль) и N,N-диметилформамида (25 мл) нагревают при 58°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (800 мл) и промывают водой (500 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенный органический слой сушат (MgSO_4) и концентрируют, получая бледнокоричневое масло (6,0 г, выход: 85%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

Раствор продукта со стадии 3 (6,0 г, 25,9 ммоль), NaOH (1н. раствор, 50 мл) и MeOH (50 мл) перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывают уксусной кислотой (2,5 мл). Продукт экстрагируют этилацетатом (300 мл). Органический слой сушат сульфатом натрия (Na_2SO_4) и

концентрируют, получая желтое масло. Получают под вакуумом твердое вещество желтого цвета (2,0 г, выход: 42%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Смесь продукта со стадии 4 (0,5 г, 2,7 ммоль), оксалилхлорида (2М в дихлорметане, 2,7 мл, 5,4 ммоль) и дихлорметана (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Растворитель удаляют из реакционной смеси, получая продукт в виде коричневого масла (0,51 г, выход: 85%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 6

Раствор продукта из примера G (0,91 г, 2,43 ммоль), диизопропиламина (0,63 г, 4,86 ммоль) и N,N-диметилацетамида (20 мл) прибавляют к смеси продукта со стадии 5 (0,46 г, 2,43 ммоль) и ТГФ (10 мл) при 0°С. Реакционную смесь перемешивают при 0°С в течение 10 минут и оставляют смесь нагреться до комнатной температуры. Через 16 часов растворители удаляют из реакционной смеси под вакуумом. Продукт экстрагируют этилацетатом (300 мл). Органический раствор промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл), H_2O (100 мл), сушат сульфатом натрия (Na_2SO_4) и концентрируют, получая сырой продукт. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (на силикагеле, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/2/0,2), получая чистый продукт в виде смолистого твердого вещества (0,7 г, выход: 58%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 7

Смесь продукта со стадии 6 (0,78 г, 1,56 ммоль), 5%-ной Pt/C и EtOH перемешивают под давлением 5 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение 20 часов. Катализатор отфильтровывают. Фильтрат обрабатывают трифторуксусной кислотой (0,6 мл) и концентрируют, получая сырой продукт. Сырой продукт очищают с помощью ЖХВР, получая твердое вещество белого цвета (0,4 г, выход: 54%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 8

К смеси продукта со стадии 7 (0,55 г, 1,25 ммоль), продукта со стадии 1 примера 9 (0,81 г, 1,87 ммоль), триэтиламина (0,38 г, 3,75 ммоль) и N,N-

диметилформамида (15 мл) прибавляют при комнатной температуре хлорид двухвалентной ртути (0,51 г, 1,87 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95–100°С в течение 16 часов. Охлажденную реакцию смесь фильтруют через слой целита (два дюйма) и промывают этилацетатом. Растворитель удаляют из фильтрата под вакуумом, получая масло. Это масло разбавляют смесью CH_2Cl_2 и трифторуксусной кислоты (10 мл/10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Образовавшееся твердое вещество собирают фильтрованием. Фильтрат концентрируют и обрабатывают смесью CH_2Cl_2 и трифторуксусной кислоты (15 мл/15 мл) в течение полутора часов. Растворитель удаляют под пониженным давлением, получая коричневое масло. Это масло очищают с помощью ЖХВР, получая смесь целевого продукта и его этилового эфира. Целевое соединение перекристаллизовывают из ацетонитрила и получают в виде твердого вещества белого цвета (0,068 г). Эфирный продукт обрабатывают смесью NaOH и этанола (7,0 мл/7,0 мл) в течение 18 часов и очищают с помощью ЖХВР, получая дополнительно 0,055 г соединения.

рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{Cl}_2\text{S} \cdot 2,0\text{CF}_3\text{COOH}$:

С: 38,87; Н: 3,26; N: 9,07;

обнаружено: С: 38,78; Н: 3,6; N: 9,16.

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2 2 1 5 7 4 6 C 2

RU 2215746 C2



Стадия 1

К раствору продукта со стадии 1 примера 33 (3,5 г, 20,8 ммоль) и N,N-диметилформамида (45 мл) прибавляют при комнатной температуре бензоилизотиоцианат (3,34 г, 21,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение двух часов и выливают в эфир (300 мл). Образующуюся смесь перемешивают в течение 15 минут. Продукт собирают фильтрованием, промывают эфиром (2 × 40 мл) и сушат на воздухе в виде твердого вещества желтого цвета (6,95 г, выход: 100%). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

К суспензии продукта со стадии 1 (6,90 г, 20,8 ммоль) и метанола (200 мл) малыми порциями при комнатной температуре прибавляют метоксид натрия (2,64 г, 48,9 ммоль). По окончании прибавления метоксида реакционную смесь перемешивают в течение одного часа. В реакционную смесь добавляют уксусную кислоту (2,8 мл, 48,9 ммоль). Образующуюся смесь перемешивают в течение 15 минут. Продукт собирают фильтрованием, промывают метанолом (2 × 30 мл) и сушат под пониженным давлением, получая твердое вещество белесого цвета (3,8 г, выход: 81%). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 3

Смесь продукта со стадии 2 (1,90 г, 8,4 ммоль), метилиодида (3,56, 25,1 ммоль) и метанола (60 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3,5 часов и охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют из реакционного раствора под пониженным давлением, получая желтое масло. Масляный остаток обрабатывают эфиром с получением чистого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (3,1 г, выход: 100%). ¹H-ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 4

Раствор продукта со стадии 3 (0,5 г, 1,36 ммоль), 2-метоксиэтиламина (0,12 мл, 1,36 ммоль) и N,N-диметилацетамида (5,0 мл) нагревают при 85°С в течение 2,5 часов. Добавляют еще 0,12 мл (1,36 ммоль) 2-метоксиэтиламина. Реакционную смесь нагревают при 85°С в течение двух часов. N,N-диметилацетамид удаляют из охлажденной реакционной смеси под пониженным

давлением, получая сырой продукт. Сырой продукт очищают с помощью ЖХВР-ОФ с получением чистого продукта (0,38 г, выход: 76%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 5

Раствор продукта со стадии 1 (0,38 г, 1,42 ммоль), раствор NaOH (1н., 15 мл) и MeOH (15 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов и затем обрабатывают трифторуксусной кислотой (1,2 мл). Растворитель удаляют из охлажденного реакционного раствора под пониженным давлением, получая сырой продукт. Сырой продукт очищают с помощью ЖХВР с получением целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,55 г, выход: 100%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 6

В раствор продукта со стадии 5 (0,54 г, 1,42 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (16 мл) добавляют N-метилморфолин (0,1 мл, 1,42 ммоль). В реакционную смесь в течение пяти минут при -5°C добавляют изобутилхлорформат (0,18 г, 1,35 ммоль) и перемешивают в течение 15 минут. Затем в реакционную смесь добавляют раствор продукта из примера G (0,396 г, 1,07 ммоль) и N-метилморфолина (0,075 мл, 1,42 ммоль) и N,N-диметилацетамиде (10 мл). Образовавшемуся реакционному раствору дают нагреться до комнатной температуры, после чего его перемешивают в течение 16 часов. Растворитель удаляют из реакционного раствора под пониженным давлением, получая сырой продукт. Сырой продукт очищают с помощью ЖХВР с получением целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,145 г, выход: 14%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 7

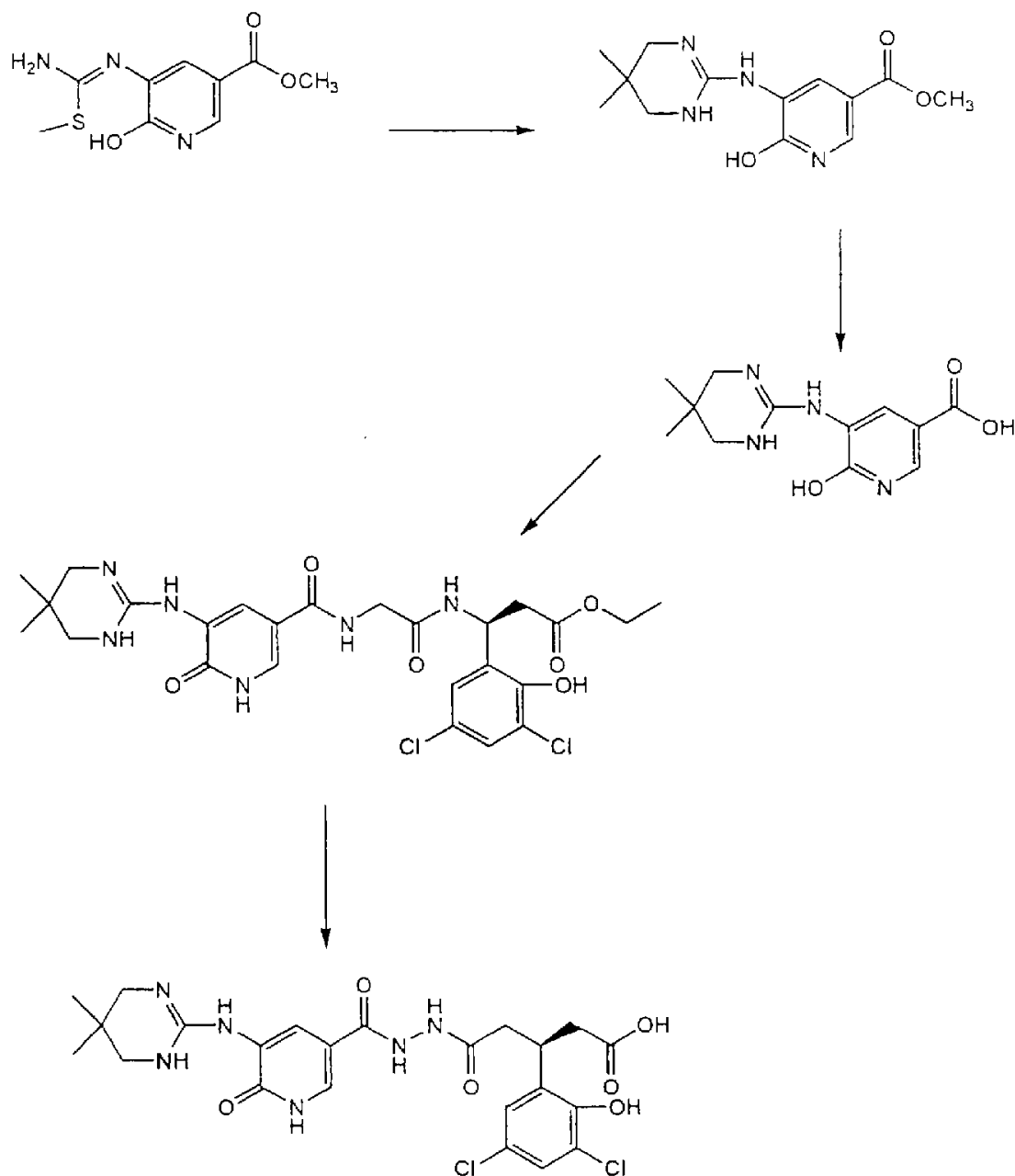
Раствор продукта со стадии 6 (0,145 г, 0,20 ммоль), NaOH (1н., 25 мл) и MeOH (25 мл) перемешивают в течение 16 часов. Растворитель удаляют из реакционной смеси под пониженным давлением, получая сырой продукт. Сырой продукт обрабатывают трифторуксусной кислотой (2 мл) и очищают с помощью ЖХВР с получением целевого продукта в виде твердого вещества белесого цвета (0,11 г, выход: 70%).

рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_7\text{Cl}_2 \cdot 2\text{CF}_3\text{COOH}$:

С: 38,93; Н: 3,40; N: 10,89;

обнаружено: С: 39,29; Н: 3,47; N: 11,15.

Пример 47



Стадия I

Смесь продукта со стадии 3 примера 46 (1,56 г, 4,22 ммоль), 2,2-диметил-1,3-пропандиамина (0,45 г, 4,40 ммоль) и N,N-диметилацетамида (15 мл) нагревают при 92-95°C в течение 6,5 часов и затем оставляют охлаждаться до

комнатной температуры. За ночь образуется твердое вещество. Продукт собирают фильтрованием, промывают N,N-диметилацетамидом (5 мл) и эфиром (5 мл), получая чистый продукт в виде твердого вещества белого цвета (0,50 г, выход: 43%). ^1H -ЯМР подтверждает предложенную структуру.

Стадия 2

Раствор продукта со стадии 1 (0,48 г, 1,7 ммоль), NaOH (1н., 10 мл) и MeOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют из реакционной смеси под пониженным давлением, получая сырой продукт. Сырой продукт обрабатывают трифторуксусной кислотой (2 мл) и очищают с помощью ЖХВР с получением целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,38 г, выход: 58%).

Стадия 3

В раствор продукта со стадии 2 (0,36 г, 0,94 ммоль), 2-хлор-4,6-диметокситриазина (0,18 г, 1,03 ммоль) и N,N-диметилацетамида (10 мл) добавляют при 0°С раствор 4-метилморфолина (0,14 г, 1,41 ммоль). Образовавшемуся ярко-оранжевому раствору дают нагреться до комнатной температуры, после чего его перемешивают в течение трех часов. К реакционному раствору прибавляют раствор продукта из примера G (0,350 г, 0,94 ммоль), 4-метилморфолина (0,93 г, 0,94 ммоль) и N,N-диметилацетамида (4 мл). Образовавшийся раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и обрабатывают трифторуксусной кислотой (1,0 мл). Растворитель удаляют из реакционного раствора под пониженным давлением, получая сырой продукт. Сырой продукт очищают с помощью ЖХВР с получением целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (0,35 г, выход: 54%).

Стадия 4

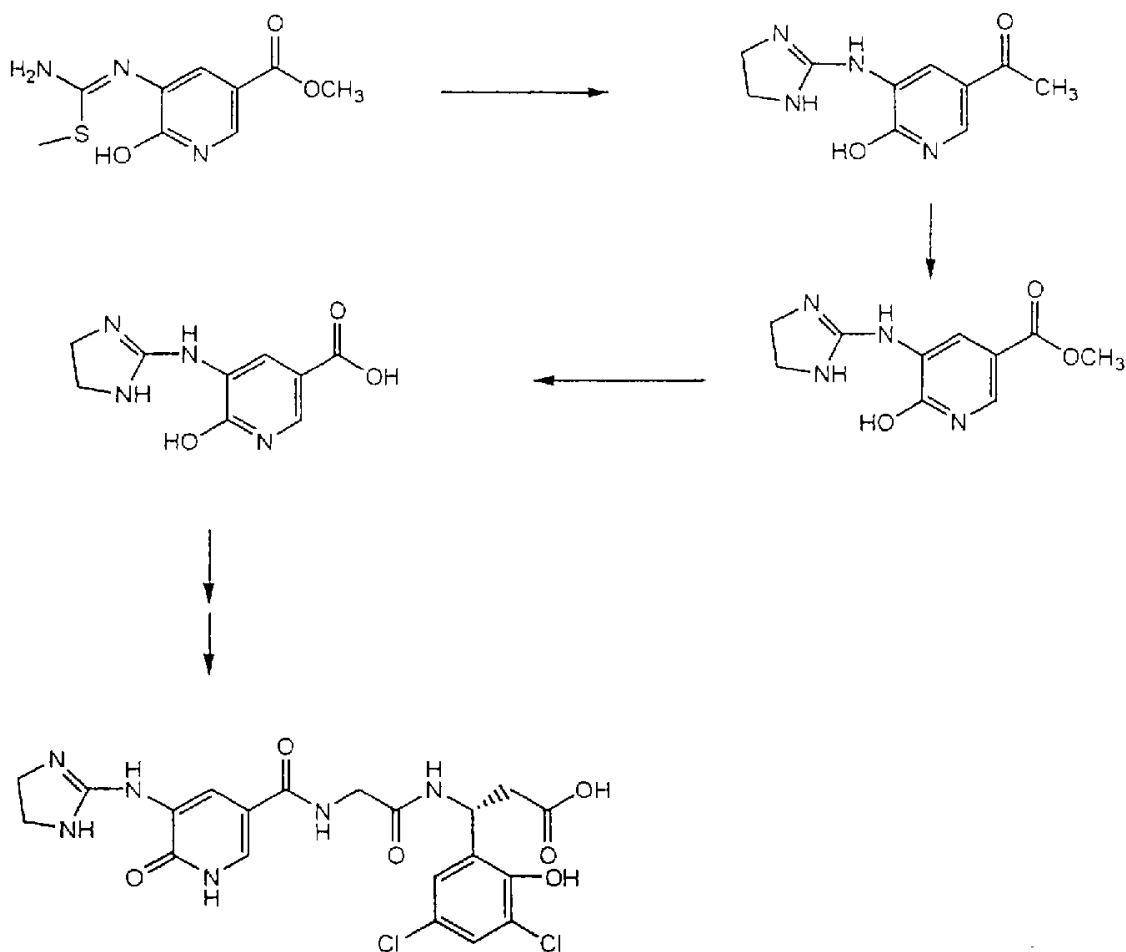
Раствор продукта со стадии 3 (0,33 г, 0,47 ммоль), NaOH (1н., 9 мл) и MeOH (9 мл) перемешивают в течение 18 часов. Реакционный раствор обрабатывают трифторуксусной кислотой (1,0 мл). Растворитель удаляют из реакционного раствора под пониженным давлением, получая сырой продукт. Сырой продукт очищают с помощью ЖХВР с получением целевого соединения в виде твердого вещества бледно желтого цвета (0,285 г, выход: 84%).

рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2 \cdot 1,25\text{CF}_3\text{COOH} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$:

C: 42,90; H: 4,13; N: 11,77;

обнаружено: C: 43,03; H: 4,03; N: 11,26.

Пример 48



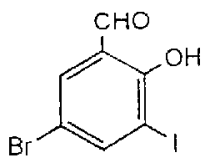
Это соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере 47. На стадии 1 вместо 2,2-диметил-1,3-диаминопропандиамина применяют этилендиамин. На стадии 3 вместо продукта из примера G применяют продукт из примера U.

рассчитано для $C_{20}H_{20}N_6O_6Cl_2 \cdot 1,25CF_3COOH \cdot 0,5H_2O$:

C: 40,77; H: 3,38; N: 12,68;

обнаружено: C: 40,98; H: 3,17; N: 12,57.

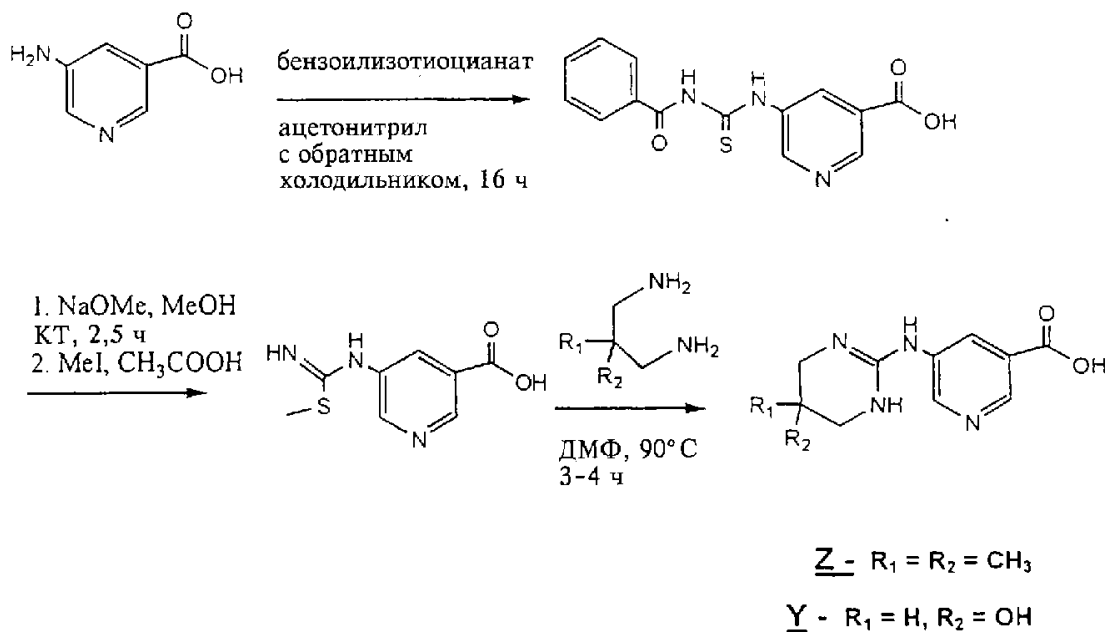
Пример X



Это соединение получают иодированием 5-бромсалицилальдегида, как описано в литературе (J. Org. Chem., 1990, 55, 5287-5291).

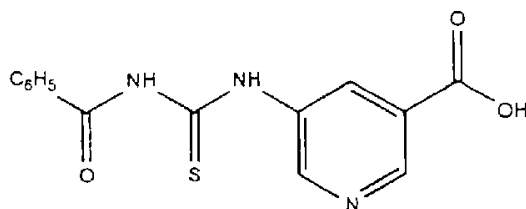
Примеры Y и Z

Схема A1



Стадия 1

Получение соединения

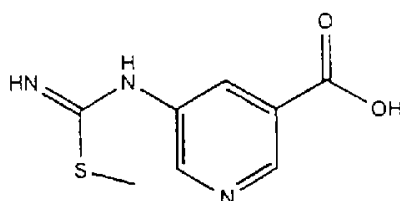


Смесь 5-аминоникотиновой кислоты (10,0 г, 0,072 моля), бензоилизотиоцианата (11,8 г, 0,072 моля) и ДМАП (каталитическое количество) в безводном ацетонитриле (250 мл) нагревают с обратным холодильником в течение ночи в безводных условиях при энергичном перемешивании (схема А1). Образующуюся желтую суспензию охлаждают и фильтруют. Остаток промывают водой, затем ацетонитрилом и сушат в вакууме в течение ночи, получая целевой продукт в виде твердого вещества светлокоричневого цвета (21,4 г, выход: 98%).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Стадия 2

Получение соединения



В суспензию продукта со стадии 1 (11,1 г, 0,037 моля) в безводном MeOH (230 мл) добавляют NaOMe (25%-ный (по весу) раствор в метаноле, 21,1 мл, 0,092 моля), при этом реагент растворяется, образуя оранжево-коричневый раствор (схема А1). Этот раствор перемешивают при комнатной температуре в течение трех часов, охлаждают на ледяной бане и добавляют в него метилиодид (3,45 мл, 0,055 моля). Полученную смесь перемешивают в течение 30 минут при 10°C и в течение полутора часов при комнатной температуре. Реакционную смесь затем закаляют уксусной кислотой (2 мл), охлаждают на ледяной бане и фильтруют. Твердые вещества промывают холодным MeOH и

сушат в вакууме, получая целевой продукт в виде твердого вещества бежевого цвета (2,66 г, выход: 37%).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Стадия 3

Получение соединений согласно примерам Y и Z.

В раствор 1,3-диамино-2-гидроксипропана (11,2 г, 0,124 моля) в безводном ДМФ (80 мл) добавляют продукт со стадии 2 (8,7 г, 0,041 моля). Эту смесь нагревают при 85°C в безводных условиях в течение трех часов (схема A1). Через один-два часа нагревания раствор становится мутным, причем мутность возрастает по мере нагревания. Реакционную смесь затем охлаждают на ледяной бане и фильтруют. Твердые вещества промывают ацетонитрилом, водой, ацетонитрилом и сушат в вакууме, получая целевой продукт (пример Y) в виде твердого вещества бежевого цвета (3,7 г, выход: 38%).

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Соединение согласно примеру Z синтезируют в соответствии с методикой, описанной для примера Y, применяя, однако, вместо 1,3-диамино-2-гидроксипропана четыре эквивалента 2,2-диметил-1,3-пропандиамина.

Каждый из продуктов со стадии 3 превращают в их соответствующие трифторацетатную или гидрохлоридную соли, перемешивая в течение одного часа при 10°C в растворе безводного ТГФ (10 мл на 1,0 г субстрата) и ТФК (один эквивалент) или в 4н. растворе HCl в диоксане (два эквивалента).

Пример 49

Получение соединения

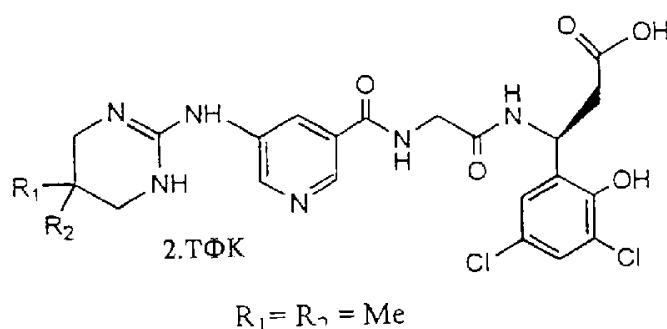
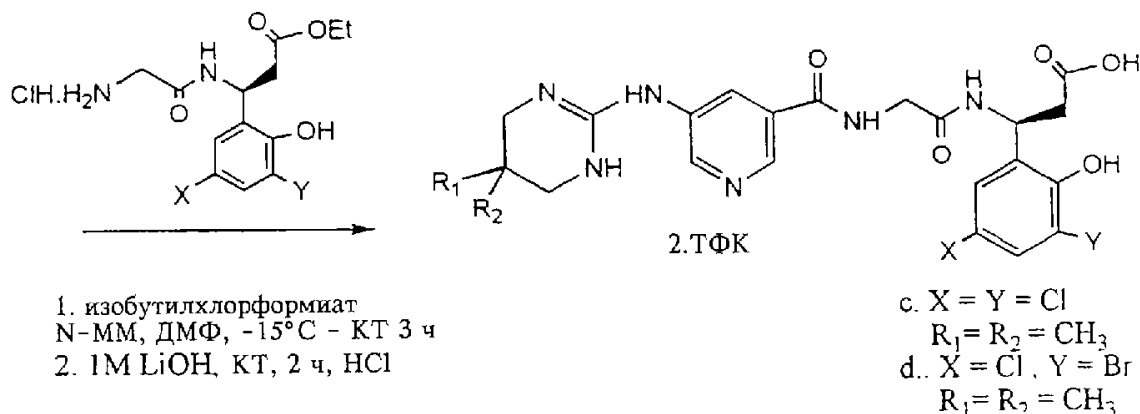


Схема А2

Схема А2

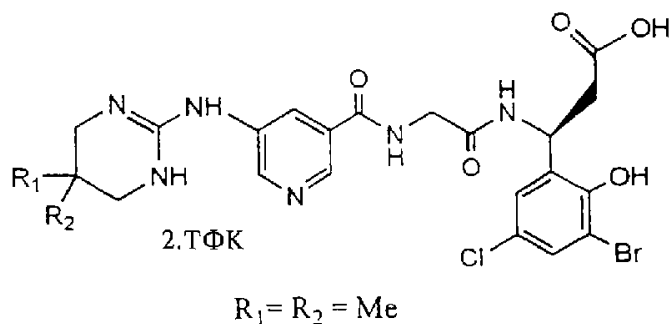


В суспензию из примера Y (0,40 г, 0,00125 моля, схема А2) в безводном ДМФ (10 мл) добавляют при -20°C изобутилхлорформиат (0,17 г, 0,00125 моля) и затем по каплям N-метилморфолин (0,14 г, 0,0037 моля). После перемешивания этой смеси в атмосфере аргона в течение 20 минут при -20°C добавляют еще 0,14 г (0,0037 моля) N-метилморфолина с последующим добавлением продукта из примера G (0,46 г, 0,00125 моля). Полученную смесь перемешивают при -20°C в течение 15 минут и затем при комнатной температуре в течение двух часов. ДМФ отгоняют в вакууме, остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ с получением (после лиофилизации) целевого сложного эфира в виде твердого вещества белого цвета (0,20 г, выход: 21%). МС и ^1H -ЯМР подтверждает структуру целевого продукта.

Сложный эфир (0,2 г) перемешивают с 1М LiOH (2 мл) в течение одного часа при комнатной температуре. Значение pH устанавливают равным 2 добавлением трифторуксусной кислоты и продукт очищают с помощью ЖХВР-ОФ с получением (после лиофилизации) целевой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (0,11 г). МС и ^1H -ЯМР подтверждает заданную структуру.

Пример 50

Получение соединения



Это соединение получают (схема А2) в соответствии с методикой, описанной в примере 49, применяя, однако, вместо соединения из примера G эквивалентное количество соединения из примера R.

МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру (соответственно структуры). Сложный эфир (0,19 г, 0,00023 моля) перемешивают с 1М LiOH (2 мл) в течение одного часа при комнатной температуре. Величину pH устанавливают на значение 2 добавлением трифторуксусной кислоты и продукт очищают с помощью ЖХВР-ОФ, получая (после лиофилизации) целевую кислоту в виде твердого вещества белого цвета (0,13 г, выход: 72%). МС и ^1H -ЯМР подтверждают заданную структуру.

Пример 51

Получение соединения

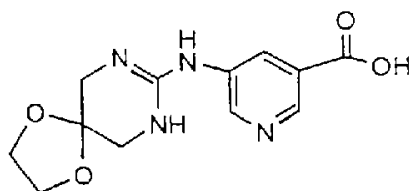
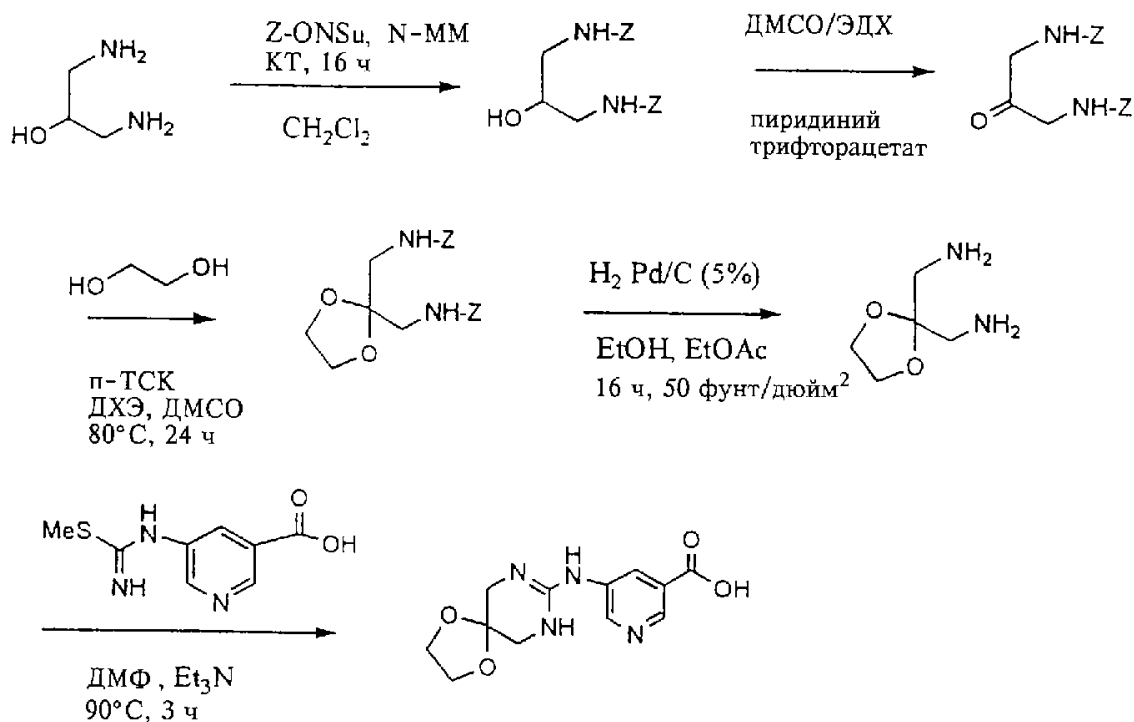


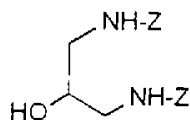
Схема В

Схема В



Стадия 1

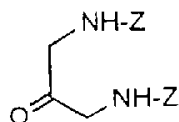
Получение бис-N-бензилоксикарбонил-2-гидрокси-1,3-диаминопропана



В суспензию 2-гидрокси-1,3-диаминопропана (5,8 г, 0,064 моля) в дихлорметане (150 мл), содержащей N-метилморфолин (14 мл), добавляют порциями при 10°С бензилоксикарбонилсукцинимид (32 г, 0,129 моля) (схема В). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов и полученный прозрачный раствор разбавляют дихлорметаном (100 мл), промывают последовательно 10%-ным раствором лимонной кислоты (2 × 50 мл) и водой и сушат (Na₂SO₄). После фильтрации растворитель удаляют под пониженным давлением, полученное твердое вещество белого цвета кристаллизуют из дихлорметана, получая целевое соединение (20,0 г, 87%).
¹H-ЯМР подтверждают заданную структуру.

Стадия 2

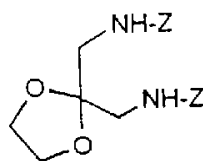
Получение бис-N-бензилоксикарбонил-1,3-диаминопропана-2



В суспензию продукта со стадии 1 (21,0 г, 0,058 моля) и ЭДХИ (0,33 г) в дихлорметане (120 мл), содержащем ДМСО (24,0 мл), добавляют по каплям в течение 30 минут раствор пиридинийтрифторацетата (33,0 г) в дихлорметане (50 мл) и смесь перемешивают при 10°С. По окончании добавления получают прозрачный желтый раствор. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов от реакционной смеси отделяют твердое вещество белого цвета. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и твердое вещество промывают дихлорметаном и водой. Полученное твердое вещество белого цвета сушат в десикаторе в вакууме, получая целевой продукт (15,5 г, выход: 74%). ¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 3

Получение соединения



Смесь продукта со стадии 2 (2,5 г, 0,007 моля), п-толуолсульфокислоты (0,3 г, 0,0016 моля) и ДМСО (1,0 мл) в дихлорэтано (25 мл), содержащем этиленгликоль (2,0 мл), нагревают с обратным холодильником в безводных условиях (схема В). Через 24 часа реакционную смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном (25 мл) и промывают последовательно 10%-ным раствором бикарбоната натрия и водой и сушат (Na₂SO₄). После удаления растворителя под пониженным давлением остаток кристаллизуют из смеси дихлорметана и гексана, получая целевое соединение (2,5 г, выход: 89%). ¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 4

Продукт со стадии 3 (3,0 г, 0,0075 моля) растворяют в смеси этанола (50,0 мл) и этилацетата (50,0 мл) и гидрируют под давлением 50 фунт/дюйм² в присутствии Pd/C (5%, 1,5 г) в течение 16 часов при комнатной температуре (схема В). Катализатор удаляют фильтрованием, промывают смесью воды (40%) в этаноле (50 мл) и фильтруют. Объединенные фильтрат и водные смывки концентрируют досуха под пониженным давлением, получая сироп. Этот материал растворяют в ДМФ (10,0 мл), в полученный раствор добавляют продукт со стадии 2 примера 1 (1,0 г, 0,0047 моля) с триэтиламино (0,7 мл) и ДМАП (0,05 г). Полученную смесь нагревают при 90°С в безводных условиях. Через 3 часа ДМФ отгоняют в вакууме, остаток растирают в порошок с водой и фильтруют. Промывают водой, ацетонитрилом и сушат в десикаторе в вакууме, получая соединение из примера 5 (0,4 г, 30%) в виде порошка. Этот материал используют на стадии В без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Пример 52

Получение соединения

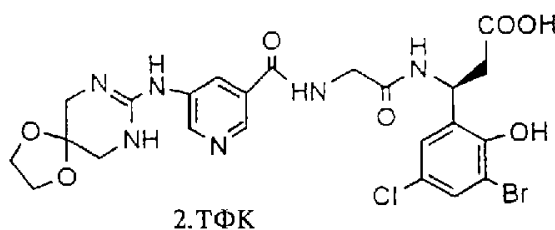
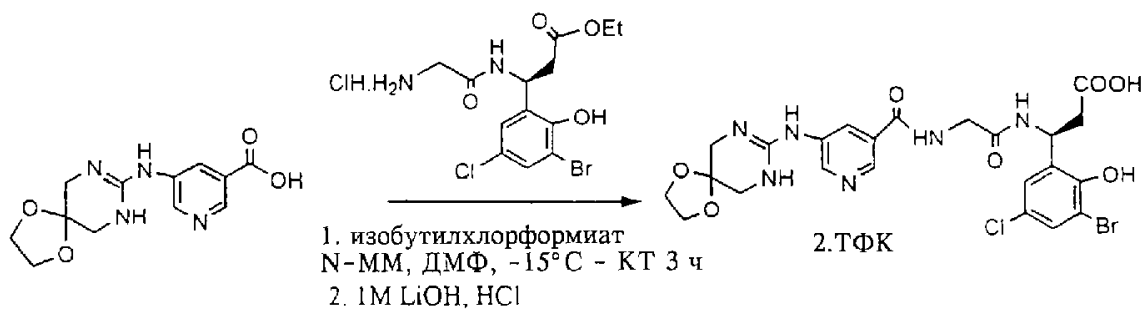


Схема С

Схема С



Соединение из примера 51 (0,38 г, 0,0014 моля) суспендируют в сухом ТГФ (5,0 мл), добавляют трифторуксусную кислоту (0,1 мл) и суспензию перемешивают при 10°С в безводных условиях (схема С). Через 30 минут ТГФ отгоняют под пониженным давлением и остаток сушат в вакууме в течение трех часов. Полученный в результате материал растворяют в сухом ДМФ (4,0 мл), охлаждают до -15°С и добавляют изобутилхлорформиат (0,18 мл), затем добавляют N-метилморфолин (0,17 мл). Раствор перемешивают в течение 30 минут в атмосфере аргона. В смесь добавляют раствор амина, образовавшегося в результате добавления метилморфолина (0,17 мл) к раствору из примера R (0,51 г) в ДМФ (3,0 мл) при 0°С. Полученную смесь перемешивают при -15°С в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворители отгоняют в вакууме, остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, используя 10-90%-ный ацетонитрил-водяной градиент (40 минут) при скорости течения 70 мл/мин.

Соответствующие фракции объединяют и сушат вымораживанием, получая целевой сложный эфир (0,4 г) в виде рыхлого белого порошка. Этот материал перемешивают с гидроксидом лития (1М, 2,0 мл) при комнатной температуре. Через 25 минут реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой, подкисляют трифторуксусной кислотой и выделяют целевую кислоту (0,25 г) с помощью ЖХВР-ОФ, используя 10-90%-ную смесь ацетонитрила и воды, как описано выше. ¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Пример 53

Получение соединения

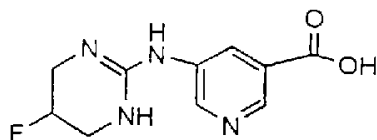
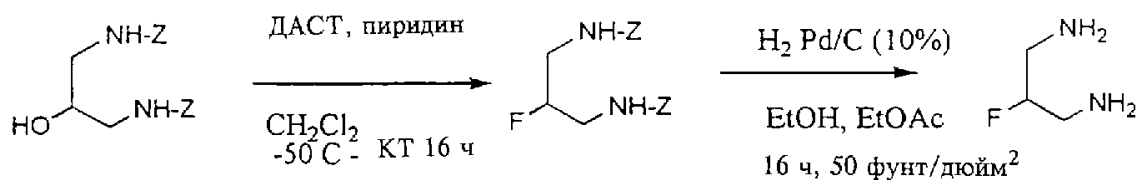
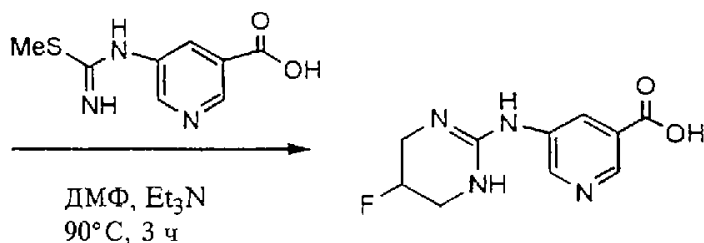


Схема D

Схема D

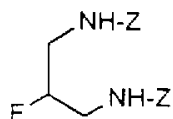


Z = карбобензокси



Стадия 1

Получение бис-N-бензилоксикарбонил-2-фтор-1,3-диаминопропана



В перемешиваемую суспензию бис-N-бензилоксикарбонил-2-гидрокси-1,3-диаминопропана (6,0 г, 0,017 моля) в дихлорметане (50 мл) и пиридине (2,7 мл) по каплям добавляют при -50°C раствор ДАСТ (2,5 мл) в дихлорметане (7,5 мл) (схема D). Реакционной смеси дают постепенно в течение 16 часов нагреться до комнатной температуры в атмосфере аргона. Получают прозрачный желтый раствор. Раствор охлаждают и выливают в смесь ледяной воды (100 мл) и дихлорметана (50 мл). Органическую фазу промывают водой (2 $\times$ 50 мл) и сушат (Na_2SO_4). После удаления растворителя остаток очищают с помощью

мгновенно-испарительной хроматографии с силикагелем, используя 30%-ный раствор этилацетата в гексане.

Соответствующие фракции объединяют, концентрируют досуха и продукт кристаллизуют из смеси дихлорметана и гексана, получая целевой промежуточный фторпродукт в виде рыхлого белого порошка (2,0 г). ¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Стадия 2

Раствор полученного на стадии 1 бис-N-бензилоксикарбонил-2-фтор-1,3-диаминопропана (3,3 г, 0,0092 моля) в смеси этилацетата (30 мл) и этанола (30 мл) гидрируют под давлением 50 фунт/дюйм² в присутствии Pd/C (10%, 2,7 г) в течение 16 часов при комнатной температуре (схема D). После отфильтровывания катализатор перемешивают с этанолом, содержащим 40% воды (50 мл), и фильтруют снова. Фильтрат концентрируют досуха, получая сироп (0,7 г). Сироп суспендируют в ДМФ (8,0 мл). В полученную суспензию добавляют продукт со стадии 2 примера 1 (0,7 г, 0,0033 моля) и каталитическое количество ДМАП (0,01 г) и нагревают при 90°С в течение 3 часов в безводных условиях. ДМФ отгоняют в вакууме, остаток суспендируют в воде (25 мл) и pH доводят до значения 4,5 добавлением 1н. раствора HCl. Полученную смесь охлаждают. Выделившееся твердое вещество фильтруют и тщательно промывают водой и ацетонитрилом и сушат в десикаторе в вакууме, получая целевое соединение в виде коричневого порошка (0,24 г). ¹H-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Пример 54

Получение соединения

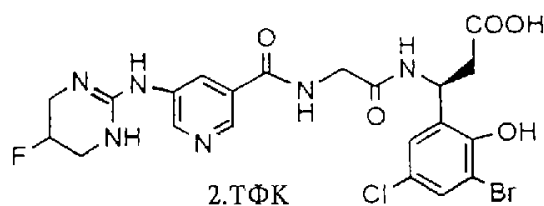
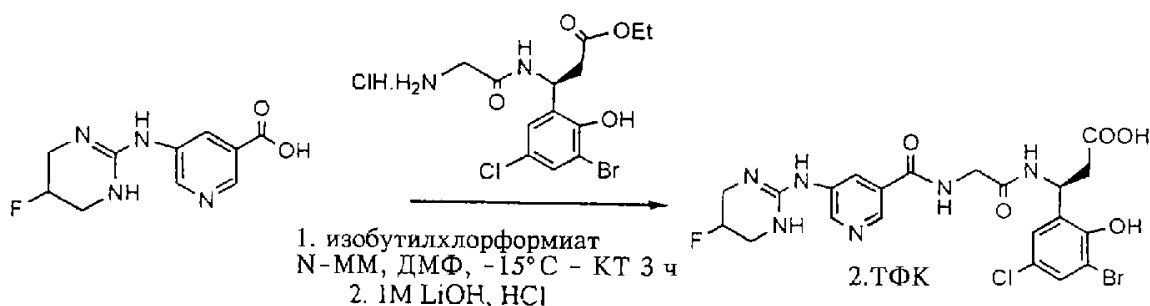


Схема Е

Схема Е



Соединение, полученное в примере 53 (0,22 г), суспендируют в сухом ТГФ (4,0 мл). Добавляют трифторуксусную кислоту (0,1 мл) и раствор перемешивают при 10°С в течение 30 минут и концентрируют под пониженным давлением. Остаток сушат в десикаторе в вакууме. Полученный материал суспендируют в сухом ТГФ (5,0 мл). В полученную суспензию добавляют изобутилхлорформиат (0,12 мл) и затем еще 0,11 мл N-метилморфолина. Раствор перемешивают при минус 15°С в атмосфере аргона (схема Е). Через 30 минут раствор амина, образовавшийся в результате добавления N-метилморфолина (0,095 мл), добавляют в раствор продукта из примера R (0,37 г) в ДМФ (3,0 мл). Получившуюся в результате смесь перемешивают при минус 15°С в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 16 часов. ДМФ отгоняют в вакууме, остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, используя 10-90%-ную смесь ацетонитрила и воды. Соответствующие фракции объединяют, сушат вымораживанием, получая целевой сложноэфирный продукт в виде бледножелтого порошка (0,35 г). ¹Н-ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Полученный продукт (0,3 г, схема Е) перемешивают с 1М LiOH (3,0 мл) при комнатной температуре. Через один час раствор разбавляют водой, охлаждают и подкисляют трифторуксусной кислотой. Полученную смесь затем очищают с помощью ЖХВР-ОФ, используя 10-90%-ную смесь ацетонитрила и воды (30-минутный градиент) при скорости течения 70 мл/мин. Соответствующие фракции объединяют, сушат вымораживанием, получая целевое соединение

в виде белого порошка (0,22 г). ^1H -ЯМР и МС подтверждают заданную структуру.

Пример 55

Получение соединения

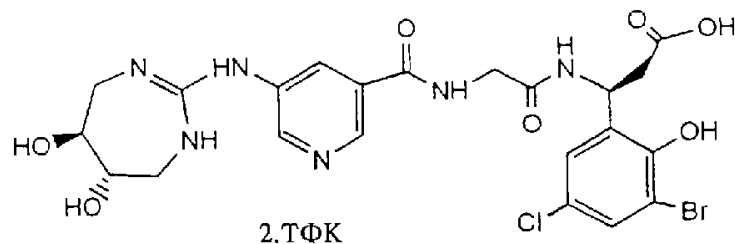
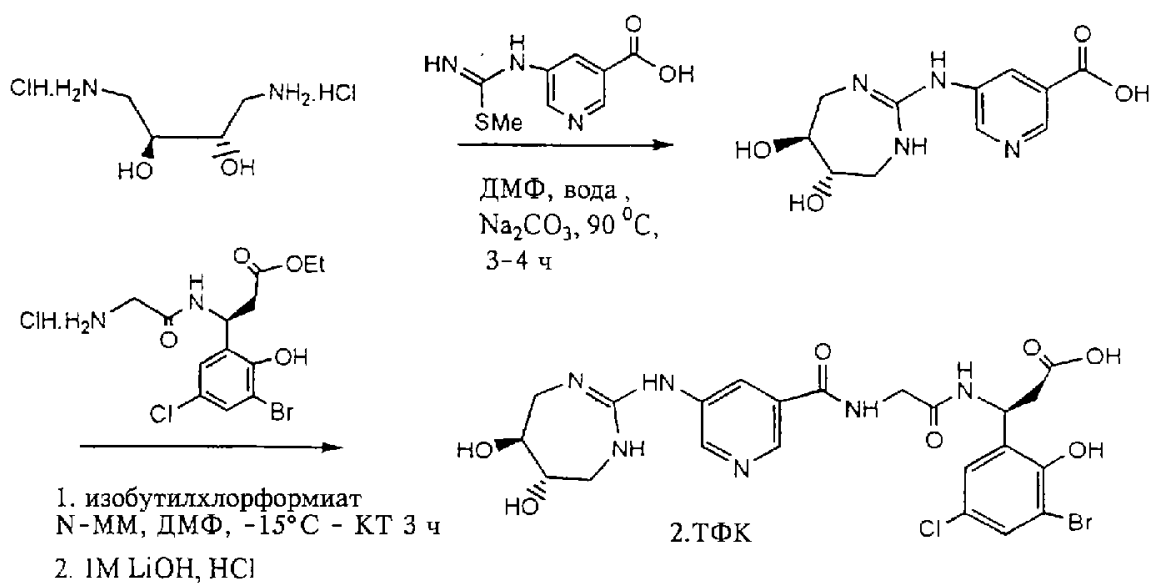


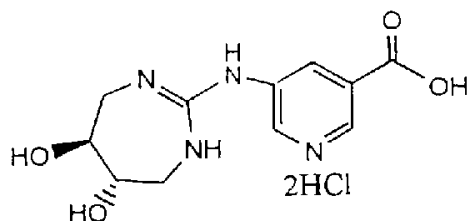
Схема F

Схема F



Стадия 1

Получение соединения



В раствор 1,4-диамино-2,3-дигидроксибутандигидрохлорида (2,21 г, 0,012 моля), синтезированного из диметил-L-тартрата, как описано в: J. Carbohydrate

Chemistry, 5 (2), 183-197 [1986], в воде (6 мл) и безводном ДМФ (10 мл) добавляют карбонат натрия (1,83 г, 0,017 моля). В полученную смесь добавляют продукт со стадии 2 примера 1 (1,21 г, 0,006 моля) и смесь нагревают при 85°С в течение 3 часов. После охлаждения на ледяной бане ДМФ отгоняют в вакууме, остаток суспендируют в воде. рН доводят до значения 5,6. Раствор лиофилизуют, получая целевой продукт (0,907 г, выход: 59%).

МС подтверждают структуру целевого продукта (М + Н 267).

Полученное соединение превращают в его гидрохлоридную соль, перемешивая с 4н. смесью HCl и диоксана (два эквивалента) в ТГФ (10 мл) при 10°С в течение одного часа.

Стадия 2

В суспензию продукта со стадии 1 (0,11 г, 0,00023 моля) в безводном ДМФ (10 мл) добавляют при -20°С изобутилхлорформиат (0,016 г, 0,00012 моля) и затем по каплям еще 0,013 г (0,00013 моля, схема F) N-метилморфолина. После перемешивания этой смеси в атмосфере аргона в течение 20 минут при -20°С добавляют еще 0,013 г (0,00013 моля) N-метилморфолина с последующим добавлением продукта из примера R (0,048 г, 0,00012 моля). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов. ДМФ отгоняют в вакууме, остаток очищают с помощью ЖХВР-ОФ, получая (после лиофилизации) сложный эфир в виде твердого вещества белого цвета (0,03 г, выход: 33%).

МС (М+Н 627, М+Н 629) и ¹Н-ЯМР подтверждают структуру целевого продукта.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,8 (s, 1H), σ 8,5 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,1 (m, 4H), 3,7 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 1,2 (m, 3H).

Полученный сложный эфир (0,03 г, 0,000035 моля) перемешивают с 1М LiOH (2 мл). После перемешивания в течение одного часа при комнатной температуре рН доводят до значения 2 добавлением трифторуксусной кислоты, и продукт выделяют с помощью ЖХВР-ОФ, получая (после лиофилизации) целевую кислоту в виде твердого вещества белого цвета (0,001 г, выход: 3,5%).

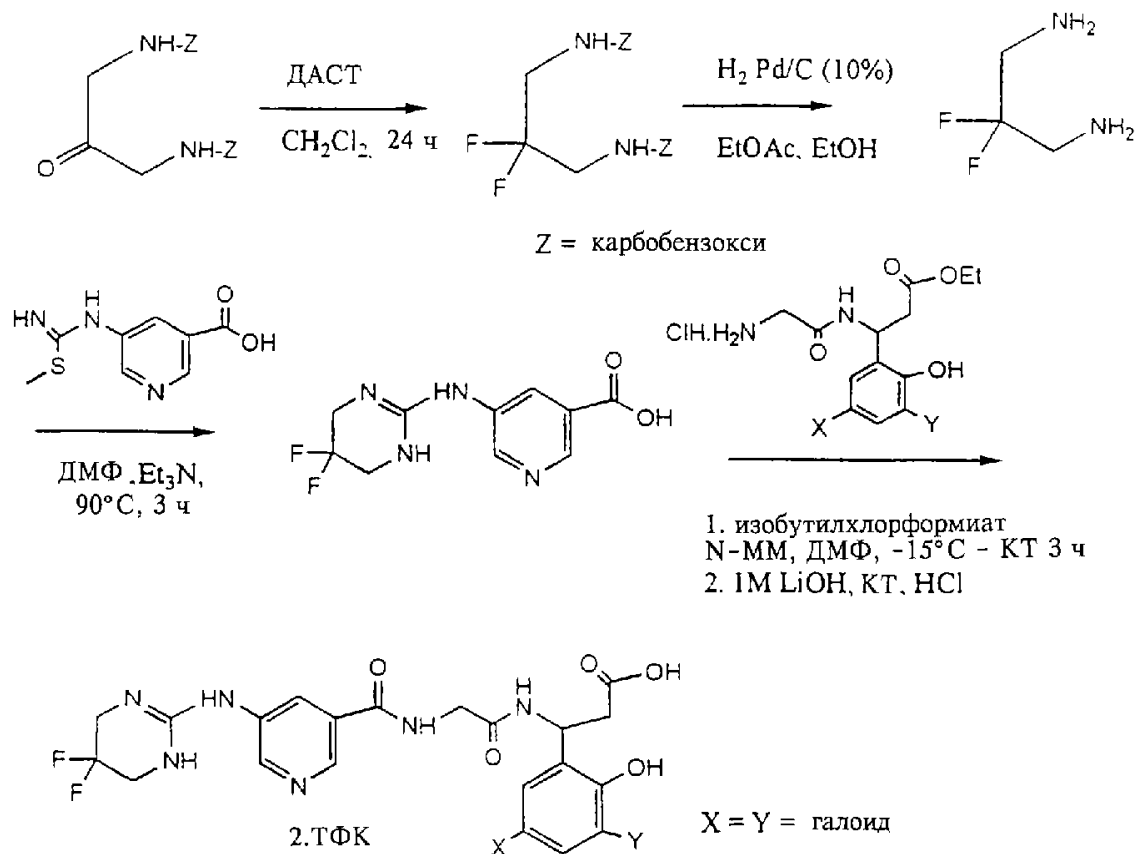
МС (М+Н 599, М+Н 601) и ^1H -ЯМР подтверждают структуру целевого продукта.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,8 (s, 1H), σ 8,5 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,8 (m, 2H).

Пример 56

Дифтораналог синтезируют в соответствии с последовательностью реакций, показанной ниже на схеме 1.

Схема 1



Защищенный карбобензоксигруппой кетон с помощью ДАСТ превращают в соответствующий промежуточный фторпродукт. Последующее удаление карбобензоксигрупп (Z) путем каталитического гидрирования и связывания полученного диамина с S-метилизотиомочевинным производным 5-аминоникотиновой кислоты дает соответствующий дифторзамещенный гуанидин, содержащий предшественник никотиновой кислоты. Это соединение подвергают

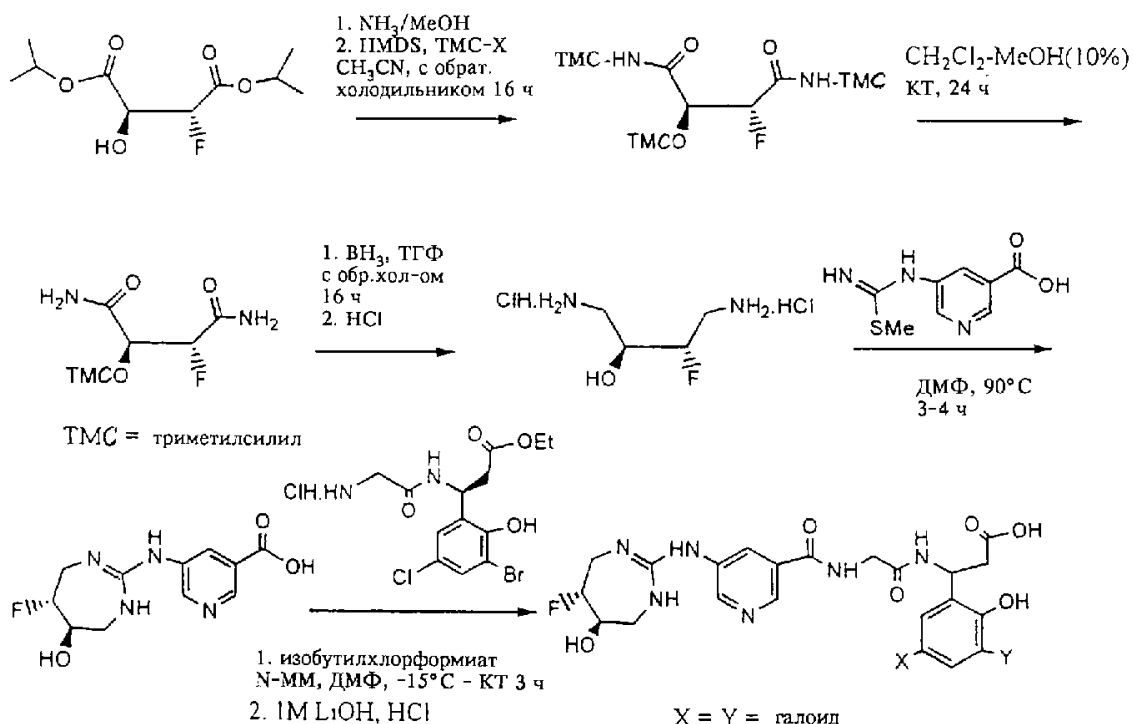
взаимодействию с эфиром глицин-бета-аминокислоты с последующим гидролизом и подкислением, получая в результате конечное целевое соединение.

Пример 57

Соединения, содержащие семичленные, фтор- или гидроксизамещенные гуанидины, получают в соответствии со следующей схемой, используя в качестве исходного продукта известный диизопропил-L-тарترات (J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7538).

Схема 2

Схема 2



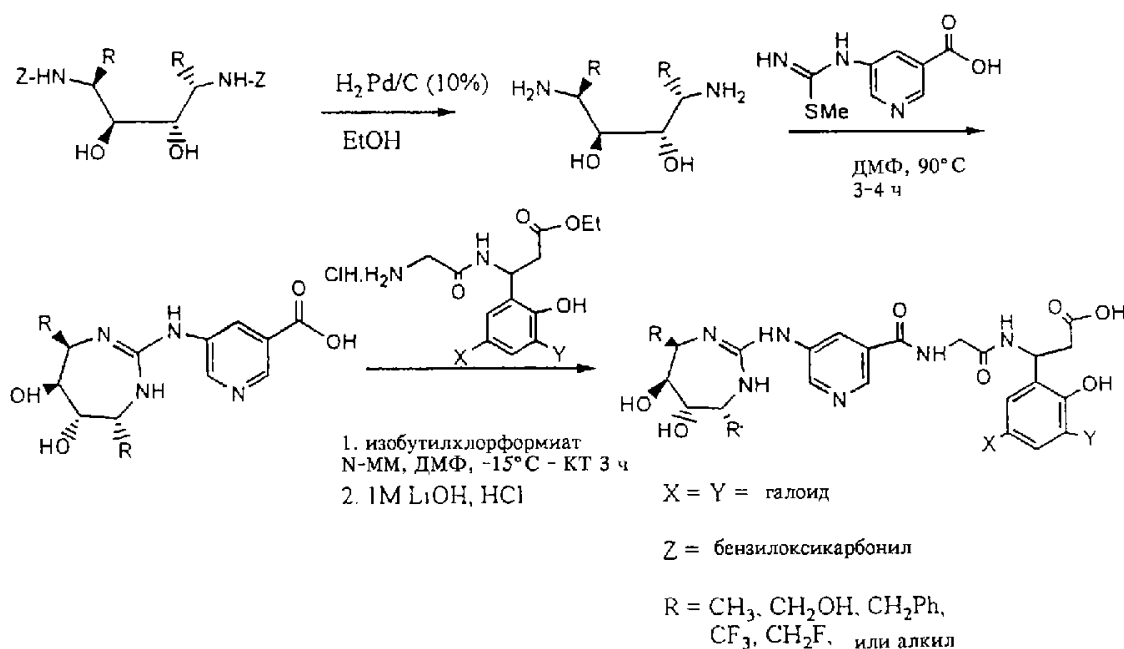
Моносилилированный промежуточный продукт синтезируют путем амидирования, силирования и N-десилирования. Восстановление этого моносилильного производного с помощью диборанов приводит к образованию соответствующего диаминдигидрохлорида. Последующая конденсация свободного диамина с S-метилизотиомочевинным производным 5-аминоникотиновой кислоты дает соответствующее семичленное гуанидиновое производное. Дальнейшая реакция этого гуанидина с эфиром глицин-бета-аминокислоты с последующим гидролизом и подкислением позволяет получить конечное целевое соединение.

Пример 58

Соединения диалкил- или диолзамещенного семичленного циклического гуанидина получают с помощью реакций, указанных в следующей схеме. Используя в качестве исходного материала известные защищенные карбобензоксигруппой диамины (J. Med. Chem. 1996, 39, 2156), синтезируют соответствующий семичленный циклический гуанидин путем проведения реакции между свободно-диаминным предшественником и S-метилизотиомочевинным производным 5-аминоникотиновой кислоты. Конденсация образовавшейся гуанидин-карбоновой кислоты с эфиром глицин-бета-аминокислоты с последующим гидролизом и подкислением позволяет получить конечное целевое соединение.

Схема 3

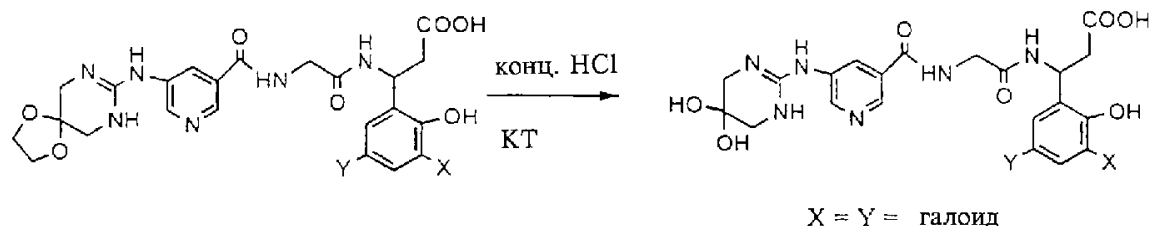
Схема 3



Пример 59

Дигидроксисоединения получают путем катализируемого кислотой расщепления циклического кетального предшественника, как показано на следующей схеме.

Схема 4



Пример 60

Соединения, содержащие семичленные диолзамещенные циклические гуанидины получают, используя в качестве исходного продукта соединение D или производные мезо-тарtratoв, как показано на схеме F.

Активность соединений по настоящему изобретению тестировали с помощью следующих опытов. Результаты тестирования обобщены в таблице 1.

Оценка адгезии витронектина

Материалы

Человеческий рецептор витронектина ($\alpha_v\beta_3$) выделяли из плаценты человека согласно описанному ранее методу [Pytela и др., Methods in Enzymology, 144: 475-489 (1987)]. Человеческий витронектин выделяли из свежзамороженной плазмы согласно описанному ранее методу [Yatohgo и др., Cell Structure and Function, 13: 281-292 (1988)]. Биотинилированный человеческий витронектин получали сочетанием NHS-биотина, полученного от фирмы Pierce Chemical Company (Rockford, IL), с очищенным витронектином согласно описанному ранее методу [Chargo и др., J. Biol. Chem., 266(3): 1415-1421 (1991)]. Буфер для анализа, таблетки субстрата OPD и БСА (бычий сывороточный альбумин), имеющий чистоту, пригодную для радиоиммуноанализа (РИА), получали от фирмы Sigma (St. Louis, MO). Антитело к биотину получали от фирмы Calbiochem (La Jolla, CA). Титрационные микропланшеты типа Linbro получали от фирмы Flow Labs (McLean, VA). Реагент АДФ получали от фирмы Sigma (St. Louis, MO).

Методы

Твердофазные анализы рецепторов

Этот анализ практически полностью соответствует ранее описанному [Niiya и др., Blood, 70: 475-483 (1987)]. Очищенный человеческий рецептор витронектина ($\alpha_v\beta_3$) получали путем разбавления маточных растворов до концентрации 1,0 мкг/мл забуференным трис физиологическим раствором, содержащим 1,0мМ Ca^{++} , Mg^{++} и Mn^{++} , pH 7,4 (TBS^{+++}). Разбавленный раствор рецептора немедленно переносили на титрационные микропланшеты типа Linbro из расчета 100 мкл/лунку (100 нг рецептора/лунку). Планшеты запечатывали и инкубировали в течение ночи при 4°С, давая рецептору связаться с лунками. Все остальные стадии проводили при комнатной температуре. Планшеты для анализа опорожняли и добавляли 200 мкл 1%-ного БСА, имеющего РИА-чистоту, в TBS^{+++} (TBS^{+++} /БСА) для того, чтобы блокировать экспонированные пластиковые поверхности. После 2-часовой инкубации планшеты для анализа промывали TBS^{+++} , используя устройство для мойки 96-луночных планшетов. Готовили логарифмические серийные разведения тестируемого соединения и контрольных растворов, начиная с концентрации маточного раствора 2мМ и используя 2нМ биотинилированный витронектин в TBS^{+++} /БСА в качестве разбавителя. Это предварительное смешение меченого лиганда с тестируемым (или контрольным) лигандом и последующий перенос аликвот объемом по 50 мкл в планшет для анализа осуществляли с помощью робота типа CETUS Propette; конечная концентрация меченого лиганда составляла 1нМ, а наиболее высокая концентрация тестируемого соединения составляла $1,0 \times 10^{-4}$ М. Процесс конкурентного связывания проводили в течение 2 ч, после чего лунки промывали с помощью устройства для мойки планшетов, как описано ранее. Очищенное аффинной хроматографией меченное с помощью пероксидазы из хрена козье антитело к биотину разбавляли из расчета 1:3000 в TBS^{+++} /БСА и в каждую лунку добавляли по 125 мкл. Через 30 мин планшеты промывали и инкубировали с субстратом с OPD/ H_2O_2 в 100 мМ/л цитратного буфера, pH 5,0. Планшеты считывали с помощью планшет-ридера для титрационных микропланшетов при длине волны 450 нм, и когда абсорбция в контрольных лунках с максимальным

связыванием достигала примерно 1,0, то регистрировали для последующего анализа конечное значение A_{450} . Данные анализировали с помощью программы, написанной на макроязыке для того, чтобы пользоваться электронной таблицей EXCELJ. Среднее значение, стандартное отклонение и %CV определяли для взятых с дублированием концентраций. Средние значения A_{450} стандартизовали по отношению к средним значениям для четырех контролей с максимальным связыванием (без добавления конкурента) (B-MAX). Стандартизованные значения подвергали обработке с использованием алгоритма аппроксимации четырехпараметрической кривой [Rodbard и др., Int. Atomic Energy Agency, Вiena, стр. 469 (1977)], строили график в полулогарифической шкале, и вычисляли концентрации, соответствующие 50%-ному ингибированию максимального связывания биотинилированного витронектина (IC_{50}) и соответствующие значения R^2 для тех соединений, которые вызывали ингибирование более чем на 50% при использовании наиболее высокой из изученных концентраций; в противном случае считалось, что значения IC_{50} превышают наиболее высокую из изученных концентраций. В качестве положительного контроля в каждую лунку включали β -[[2-[[5-[(аминоиминометил)амино]-1-оксопентил]амино]-1-оксоэтил]амино]-3-пиридинпропановую кислоту [USSN 08/375338, пример 1], которая является сильным антагонистом $\alpha_v\beta_3$ (значение IC_{50} в диапазоне 3-10нМ).

Анализ очищенного рецептора IIb/IIIa

Материалы

Человеческий рецептор фибриногена ($\alpha_v\beta_3$) выделяли из устаревших тромбоцитов [Pytela R., Pierschbacher M.D., Argraves S., Suzuki S. и Rouslahti E. "Arginin-Glycine-Aspartic acid adhesion receptors", Methods in Enzymology, 144: 475-489 (1987)]. Человеческий витронектин выделяли из свежемороженой плазмы согласно описанному ранее методу [Yatohgo T., Izumi M., Kashiwagi H. и Hayashi M., "Novel purification of vitronectin from human by heparin affinity chromatography", Cell Structure and Function, 13: 281-292 (1988)]. Биотинилированный человеческий витронектин получали сочетанием NHS-биотина, полученного от фирмы Pierce Chemical Company (Rockford, IL), с очищенным витронектином согласно описанному ранее методу [Charo I.F., Nannizzi L.,

Phillips D.R., Hsu M.A., Scarborough R.M., "Inhibition of fibrinogen binding to GP IIb/IIIa peptide" J. Biol. Chem., 266(3): 1415-1421 (1991)]. Буфер для анализа, таблетки субстрата OPD и БСА, имеющий РИА-чистоту, получали от фирмы Sigma (St. Louis, MO). Антитело к биотину получали от фирмы Calbiochem (La Jolla, CA). Титрационные микропланшеты типа Linbro получали от фирмы Flow Labs (McLean, VA). Реагент АДФ получали от фирмы Sigma (St. Louis, MO).

Методы

Твердофазные анализы рецепторов

Этот анализ практически полностью соответствует ранее описанному [Niiya K., Hodson E., Bader R., Byers-Ward V., Koziol J.A., Plow E.F. и Ruggeri Z.M., "Increased surface expression of membrane glycoprotein IIb/IIIa complex induced by platelet activation: Relationships to binding of fibrinogen and platelet aggregation" Blood, 70: 475-483 (1987)]. Очищенный человеческий рецептор фибриногена ($\alpha_v\beta_3$) получали путем разбавления маточных растворов до получения концентрации 1,0 мкг/мл забуференным трис физиологическим раствором, содержащим 1,0мМ Ca^{++} , Mg^{++} и Mn^{++} , pH 7,4 (TBS^{+++}). Разбавленный раствор рецептора немедленно переносили на титрационные микропланшеты типа Linbro из расчета 100 мкл/лунку (100 нг рецептора/лунку). Планшеты запечатывали и инкубировали в течение ночи при 4°С, давая рецептору связаться с лунками. Все остальные стадии проводили при комнатной температуре. Планшеты для анализа опорожняли и добавляли 200 мкл 1%-ного БСА, имеющего РИА-чистоту, в TBS^{+++} (TBS^{+++} /БСА) для того, чтобы блокировать экспонированные пластиковые поверхности. После 2-часовой инкубации планшеты для анализа промывали TBS^{+++} , используя устройство для мойки 96-луночных планшетов. Готовили логарифмические серийные разведения тестируемого соединения и контрольных растворов, начиная с концентрации маточного раствора 2мМ и используя 2нМ биотинилированный витронектин в TBS^{+++} /БСА в качестве разбавителя. Это предварительное смешение меченого лиганда с тестируемым (или контрольным) лигандом и последующий перенос аликвот объемом по 50 мкл в планшет для анализа осуществляли с помощью робота типа CETUS Propette; конечная концентрация меченого лиганда составляла 1нМ, а наиболее высокая концентрация

тестируемого соединения составляла $1,0 \times 10^{-4}$ М. Процесс конкурентного связывания проводили в течение 2 ч, после чего лунки промывали с помощью устройства для мойки планшетов, как описано ранее. Очищенное аффинной хроматографией меченное с помощью пероксидазы из хрена козые антитело к биотину разбавляли из расчета 1:3000 в TBS⁺⁺⁺/BCA и в каждую лунку добавляли по 125 мкл. Через 30 мин планшеты промывали и инкубировали с субстратом с ODD/H₂N₂ в 100 мМ/л цитратного буфера, рН 5,0. Планшеты считывали с помощью планшет-ридера для титрационных микропланшетов при длине волны 450 нм, и после того, абсорбция в контрольных лунках с максимальным связыванием достигала примерно 1,0, то регистрировали для последующего анализа конечное значение A_{450} . Данные анализировали с помощью программы, написанной на макроязыке для того, чтобы пользоваться электронной таблицей EXCEL. Среднее значение, стандартное отклонение и %CV определяли для взятых с дублированием концентраций. Средние значения A_{450} стандартизовали по отношению к средним значениям для четырех контролей с максимальным связыванием (без добавления конкурента) (B-MAX). Стандартизованные значения подвергали обработке с использованием алгоритма аппроксимации четырехпараметрической кривой [Rodbard и др., Int. Atomic Energy Agency, Vienna, стр. 469 (1977)], строили график в полулогарифической шкале, и вычисляли концентрации, соответствующие 50%-ному ингибированию максимального связывания биотинилированного витронектина (IC_{50}) и соответствующие значения R^2 для тех соединений, которые вызывали ингибирование более чем на 50% при использовании наиболее высокой из изученных концентраций; в противном случае считалось, что значения IC_{50} превышают наиболее высокую из изученных концентраций. В качестве положительного контроля в каждую лунку включали β -[[2-[[5-[(аминоиминометил)амино]-1-оксопентил]амино]-1-оксоэтил]амино]-3-пиридинпропановую кислоту [USSN 08/375338, пример 1], которая является сильным антагонистом $\alpha_v\beta_3$ (значение IC_{50} в диапазоне 3–10 нМ).

Анализы человеческой богатой тромбоцитами плазмы

Из группы добровольцев отбирали здоровых, не принимающих аспирина доноров. Получение богатой тромбоцитами плазмы и последующие анализы

индуцируемой АДФ агрегации тромбоцитов проводили согласно методу, описанному у Zucker M.B., "Platelet Aggregation Measyred by Photometric Method", Methods in Enzymology, 169: 117-133 (1989). Применение стандартных методов венопункции с помощью устройства типа "бабочка" позволяло взять 45 мл цельной крови в шприц объемом 60 мл, содержащий 5 мл 3,8%-ного тринатрийцитрата. После интенсивного перемешивания в шприце кровь, стабилизированную антикоагулянтом, переносили в коническую полиэтиленовую пробирку объемом 50 мл. Кровь центрифугировали при комнатной температуре в течение 12 мин при 200хg для осаждения клеток, не представляющих собой тромбоциты. Богатую тромбоцитами плазму переносили в полиэтиленовую пробирку и хранили при комнатной температуре до применения. Бедную тромбоцитами плазму получали после второго центрифугирования оставшейся крови при 2000хg в течение 15 мин. Содержание тромбоцитов обычно составляло от 3000000 до 5000000 на мкл. Богатую тромбоцитами плазму вносили в виде аликвот (объемом по 0,45 мл) в силиконизированные кюветы и перемешивали (1100 об/мин) при 37°С в течение 1 мин перед добавлением 50 мкл предварительно разбавленного тестируемого соединения. После перемешивания в течение 1 мин инициировали агрегацию, добавляя 50 мкл 200мкМ АДФ. Агрегацию оценивали в течение 3 мин в двухканальном агрегометре типа Payton (фирма Payton Scientific, Buffalo, NY). Величину процента ингибирования максимальной реакции (физиологический раствор в качестве контроля) для серийных разведений тестируемого соединения использовали для построения кривой зависимости реакции от дозы. Все соединения тестировали с дублированием и из кривой зависимости реакции от дозы графически определяли концентрацию, при которой происходит ингибирование, составляющее 50% от максимального (IC_{50}), для тех соединений, которые вызывали 50%-ное или более высокое ингибирование в самой высокой из изученных концентраций; в противном случае считалось, что значения IC_{50} , превышают наиболее высокую из изученных концентраций.

Соединение №	$\alpha_v\beta_3$ (IC_{50} , нМ)	IIb/IIIa (IC_{50} , нМ)
1	1,58	313
2	1,32	272

Соединение №	$\alpha_v\beta_3$ (IC ₅₀ , нМ)	IIb/IIIa (IC ₅₀ , нМ)
3	0,41	298
4	0,74	581
5	0,42	884
6	0,27	1260
7	0,21	361
8	95,1	857
9	0,18	244
10	0,14	161
11	0,34	462
12	4,5	442
13	9,32	780
14	12,4	772
15	25,4	1040
16	22000	6180
17	0,46	724
18	0,43	798
19	2,96	2490
20	0,32	2020
21	0,2	551
22	6,96	1710
23	3600	10100
24	91200	15800
25	1870	3910
26	0,71	831
27	0,26	482
28	0,43	984
29	0,46	1385
30	155	29,5
31	3942	1803

Соединение №	$\alpha_v\beta_3$ (IC ₅₀ , нМ)	IIb/IIIa (IC ₅₀ , нМ)
32	2,1	49
33	0,2	520
34	0,34	1203
35	0,14	340
36	1,13	970
37	63,8	267
38	278	115
39	1917	2458
40	1,5	20630
41	10,2	35400
42	3,1	5954
43	6,5	7527
44	42,1	1061
45	1094	1678
46	1,97	2693
47	0,99	6709
48	4,3	27910