



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 203 661** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/405, 31/165, 31/195,**
C 07 D 209/20, 257/04, C 07 C
323/60, A 61 P 9/00, 13/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

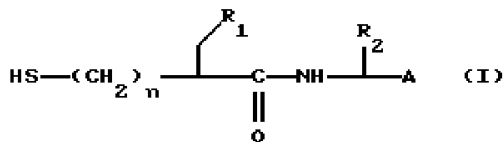
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98118049/14 , 03.03.1997
(24) Дата начала действия патента: 03.03.1997
(30) Приоритет: 04.03.1996 FR 9602672
(43) Дата публикации заявки: 20.08.2000
(46) Дата публикации: 10.05.2003
(56) Ссылки: DE 3819539 A1, 22.12.1988. EP 636621 A1, 01.02.1995. US 4053651 A, 11.10.1977. RU 2083567 C1, 10.07.1991.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 05.10.1998
(86) Заявка РСТ: FR 97/00367 (03.03.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 97/32874 (12.09.1997)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой, рег.№ 112

(71) Заявитель:
ХЕХСТ МАРИОН РУССЕЛЬ (FR)
(72) Изобретатель: ДЕПРЕ Пьер (FR),
ДЮМА Жак (FR), ФУРНИ-ЗАЛУСКИ Мари-Клод (FR), ГИЙОМ Жак (FR), РОК Бернар Пьер (FR)
(73) Патентообладатель:
ХЕХСТ МАРИОН РУССЕЛЬ (FR)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) НОВЫЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ С АМИДНОЙ СВЯЗЬЮ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МЕДИКАМЕНТОВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(57)
Изобретение может быть использовано в медицине, а именно в качестве медикаментов, обладающих ингибирующим действием на эндотелинпревращающий фермент. Изобретение касается продуктов формулы (I)



где n = 0 или 1; R₁ является, в частности,

фенилом или бифенилом, при необходимости замещенным, в частности, бензилокси-, диоксолом или галогеном; R₂ является, в частности, водородом или метилом, замещенным, в частности, индолилом, фенилтио- или фенилом, при необходимости замещенными; А является карбокси, тетразолилом или замещенным алкилом, а также всех солей и изомеров продуктов формулы (I). Изобретение может быть использовано при лечении заболеваний, вызванных аномально высокими количествами эндотелина. 5 с. и 4 з.п. ф-лы, 1 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 203 661** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/405, 31/165,**
31/195, C 07 D 209/20, 257/04, C
07 C 323/60, A 61 P 9/00, 13/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

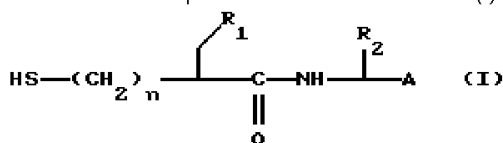
(21), (22) Application: 98118049/14, 03.03.1997
(24) Effective date for property rights: 03.03.1997
(30) Priority: 04.03.1996 FR 9602672
(43) Application published: 20.08.2000
(46) Date of publication: 10.05.2003
(85) Commencement of national phase: 05.10.1998
(86) PCT application:
FR 97/00367 (03.03.1997)
(87) PCT publication:
WO 97/32874 (12.09.1997)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoy, reg.№ 112

(71) Applicant:
KhEKhST MARION RUSSEL' (FR)
(72) Inventor: DEPRE P'er (FR),
DJuMA Zhak (FR), FURNI-ZALUSKI Mari-Klod
(FR), GIJOM Zhak (FR), ROK Bernar P'er (FR)
(73) Proprietor:
KhEKhST MARION RUSSEL' (FR)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) NOVEL SULFUR-CONTAINING DERIVATIVES WITH AMIDE LINKAGE, METHOD OF THEIR SYNTHESIS, THEIR USING AS MEDICINE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to compounds that can be used as medicines eliciting inhibitory effect on endothelin-converting enzyme. Invention relates to compounds of the formula (I):



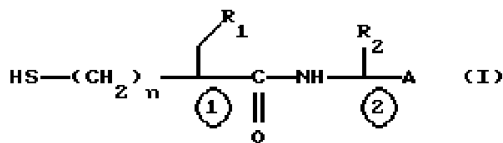
where n = 0 or 1; R₁ means, in part, phenyl or biphenyl that can be substituted if

necessary, in part, with benzyloxy- -group, dioxol or halogen atom; R₂ means, in part, hydrogen atom or methyl substituted, in part, with indolyl, phenylthio-group or phenyl that can be substituted if necessary; A means carboxy-group, tetrazolyl or substituted alkyl and to also all salts and isomers of compounds of the formula (I). Invention can be used in treatment of diseases caused by anomalous high levels of endothelin. EFFECT: improved method of synthesis, valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical compositions. 9 cl, 1 tbl, 29 ex

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

Формула изобретения:

1. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием на эндотелинпревращающий фермент, содержащая в качестве активного начала соединение формулы (I)



где n является целым числом, равным 0 или 1;

R₁ является фенилом или бифенилом, при необходимости замещенным либо атомом брома или бензилоксирадикалом, либо диоксолом и, при необходимости, атомом галогена;

R₂ является атомом водорода или метилом, замещенным фенилом, фенилтио- или индолилом и, при необходимости, вторым фенилом, причем радикалы фенил, фенилтио- и индолил могут быть замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила, при необходимости защищенного, алкоксила, линейного или разветвленного, содержащего не более 4 атомов углерода, циано-, карбокси-радикала, свободного, превращенного в соль, этерифицированного или аминированного, бензилокси-, тиенила, нафтила и фенила, причем последние три радикала могут быть замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила при необходимости защищенного, алкоксила, линейного или разветвленного, содержащего не более 4 атомов углерода, циано-, карбокси-радикала, свободного, превращенного в соль, этерифицированного или аминированного;

A является карбокси-радикалом, свободным, превращенным в соль, этерифицированным или аминированным, тетразолилом, свободным или превращенным в соль, или алкилом, содержащим не более 10 атомов углерода и замещенным радикалом, выбираемым из карбоксирадикала, свободного, превращенного в соль, этерифицированного или аминированного, радикалов гидроксила, при необходимости защищенного, алкокси-, содержащего не более 4 атомов углерода, фенокси-, фенила, нафтила, тиенила, индолила и пиридила, причем эти радикалы при необходимости замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила, при необходимости защищенного, алкоксила, линейного или разветвленного, содержащего не более 4 атомов углерода, циано- и свободного, превращенного в соль, этерифицированного или аминированного карбокси-радикала;

① и ② представляют собой

возможно асимметрические центры соединений формулы (I),

причем вышеуказанные соединения формулы (I) представлены во всех возможных изомерных, рацемических, энантиомерных или диастереоизомерных формах, а также их

аддитивные соли с неорганическими и органическими кислотами или с неорганическими и органическими основаниями, за исключением тиорфана.

2. Композиция по п. 1, где в формуле (I) n является целым числом, равным 0 или 1; R₁ является фенилом или бифенилом, при необходимости замещенным либо атомом брома или бензилокси-радикалом, либо диоксолом и, при необходимости, атомом галогена; R₂ является атомом водорода или метилом, замещенным фенилом, фенилтио или индолилом и, при необходимости, вторым фенильным радикалом, причем радикалы фенил, фенилтио и индолил при необходимости замещены радикалом, выбираемым из гидроксила, при необходимости защищенного, алкоксила, линейного или разветвленного, содержащего не более 4 атомов углерода, бензилокси, тиенила, нафтила и фенила, который сам может быть замещен гидроксилом, при необходимости защищенным или алкоксилем, линейным или разветвленным, содержащим не более 4 атомов углерода; A является карбокси-радикалом, свободным, превращенным в соль этерифицированным или аминированным, тетразолилом, свободным или превращенным в соль, или алкилом, содержащим не более 8 атомов углерода и замещенным радикалом, выбираемым из карбокси-радикала, свободного, превращенного в соль, этерифицированного или аминированного, гидроксила, при необходимости замещенного, алкокси-радикала, содержащего не более 4 атомов углерода, и фенокси-радикала, причем вышеуказанные соединения формулы (I) представлены во всех возможных изомерных, рацемических, энантиомерных или диастереоизомерных формах, а также их аддитивные соли с неорганическими и органическими кислотами или с неорганическими и органическими основаниями.

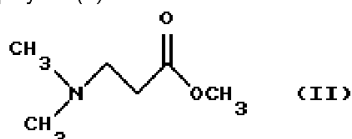
3. Композиция по п. 1 или 2, где в формуле (I) n=1; R₁ является фенилом или бифенилом, при необходимости замещенным либо атомом брома или бензилокси-радикалом, либо диоксолом и, при необходимости, атомом галогена; R₂ является атомом водорода или метилом, замещенным либо индолилом, который сам может быть замещен бензилокси-радикалом, либо двумя фенильными радикалами, либо радикалом фенилтио или фенил, который сам может быть замещен тиенилом, нафтилом или фенилом, который сам может быть замещен гидроксилом, при необходимости защищенным, алкокси-радикалом, содержащим не более 4 атомов углерода, или бензилокси-радикалом; A является карбокси-радикалом, свободным, превращенным в соль, этерифицированным или аминированным, или алкилом, содержащим не более 8 атомов углерода и замещенным фенокси-радикалом, причем вышеуказанные соединения формулы (I) представлены во всех возможных изомерных, рацемических, энантиомерных или диастереоизомерных формах, а также их аддитивные соли с неорганическими и органическими кислотами или с неорганическими и органическими основаниями.

4. Композиция по п. 1, где соединением формулы (I) является соединение, выбранное из группы:

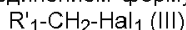
N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил] -L-Триптофан,
N-[3-((1,1'-бифенил)-3-ил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил] -L-Триптофан, (R, S)
N-[3-(4-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил] -L-Триптофан, (R, S)
N-[3-((1,1'-бифенил)-4-ил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил] -L-Триптофан, (S)
N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланин, (S)
N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(1-нафтил)-L-Фенилаланин, (S)
N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофан, (S)
4-фенил-N-[(2-меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил] -L-Фенилаланин, (S, S)
N-(2-((1,1'-бифенил)-4-ил)-1-(1H-тетразол-5-ил)-этил)-альфа-(меркаптометил)-бензоилпропанамид, (R) и (S)
N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил] -4-(2-тиенил)-L-Фенилаланин (изомеры A и B),
N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил] -7-(фенилметокси)-Триптофан, а также их аддитивные соли с неорганическими и органическими кислотами или с неорганическими и органическими основаниями.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, предназначенная для лечения таких заболеваний, как гипертония, вызванная эндотелином, спазмы сосудов, последствия кровоизлияния в мозг, почечная недостаточность, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, а также при профилактике пост-ангиопластических рестенозов, кардио-склероза и фиброза сосудов.

6. Способ получения соединений формулы (I), отличающийся тем, что соединение формулы (II)

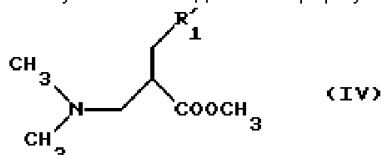


подвергают реакции взаимодействия с соединением формулы (III)

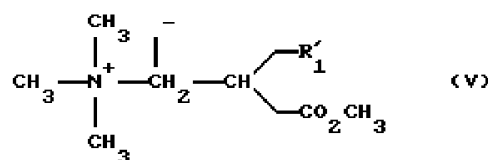


где Hal₁ является атомом хлора или иода;

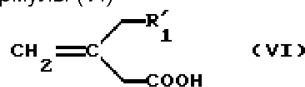
R'₁ имеет значения, определенные в п. 1 для R₁, где возможные реакционноспособные функции при необходимости защищены, с получением соединения формулы (IV)



где R'₁ имеет вышеуказанное значение, которое вводят в реакцию взаимодействия с метилиодидом с получением соединения формулы (V)

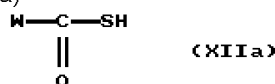


где R'₁ имеет вышеуказанное значение, которое подвергают реакции элиминирования и омыления с получением соединения формулы (VI)

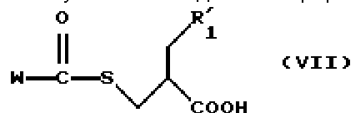


где R'₁ имеет значение, определенное выше для R₁;

которое подвергают реакции взаимодействия с соединением формулы (XIIa)

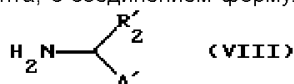


где W является алкилом или фенилом, с получением соединения формулы (VII)



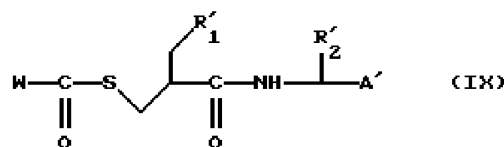
где R'₁ и W имеют вышеуказанные значения,

который или подвергают реакции взаимодействия, в присутствии сочетающего агента, с соединением формулы (VIII)



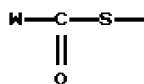
где R'₂ имеет вышеуказанное значение;

A' имеет значение, указанное в п. 1 для A, где возможные реакционноспособные функции при необходимости защищены, с получением соединения формулы (IX)



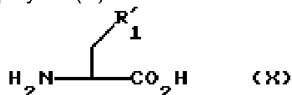
где R'₁, R'₂, W и A' имеют вышеуказанные значения,

или подвергают воздействию агента хлорирования с получением хлорида соответствующей кислоты, который вводят в реакцию взаимодействия с соединением вышеописанной формулы (VIII) с получением продукта вышеописанной формулы (IX); полученный продукт формулы (IX) подвергают одной или нескольким следующим ниже реакциям, осуществляемым в любом порядке, для получения продуктов формулы (I) или, при необходимости, одного из его производных: реакции омыления эфирной функции до кислотной; реакции преобразования цианофункции в кислотную или тетразолильную функцию; реакции преобразования алкоксифункции в гидроксифункцию; реакции этерификации, солеобразования или аминирования кислотной функции; реакции высвобождения тиольной группы из радикала

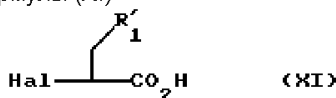


реакции удаления защитных групп, которые могут нести реакционные функции; реакции образования соответствующей соли с неорганическими или органическими кислотами или основаниями, полученные таким образом продукты формулы (I) имеют все возможные изомерные, рацемические, энантиомерные и диастереоизомерные формы.

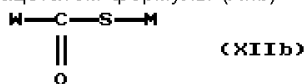
7. Способ получения соединений формулы (I), отличающийся тем, что соединение формулы (X)



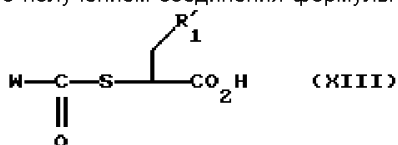
где R'₁ имеет вышеуказанное значение, диазотируют в присутствии агента галогенирования с получением соединения формулы (XI)



где R'₁ имеет вышеуказанное значение, Hal является атомом галогена, которое вводят в реакцию взаимодействия с тиаоацетатом формулы (XIIb)

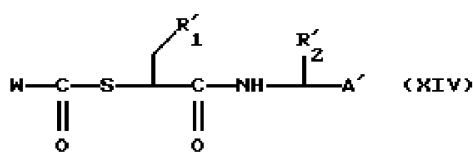


где M является щелочным металлом; W имеет вышеуказанное значение, с получением соединения формулы (XIII)



где W и R'₁ имеют вышеуказанные значения,

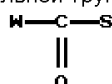
который вводят в реакцию взаимодействия с продуктом вышеописанной формулы (VIII) с получением соединения формулы (XIV)



где R'₁, R'₂, A' и W имеют вышеуказанные значения,

полученное соединение формулы (XIV) подвергают одной или нескольким следующим ниже реакциям, осуществляемым в любом порядке, для получения продуктов формулы (I) или, при необходимости, одного из его производных: реакции омыления эфирной функции до кислотной; реакции

преобразования цианофункции в кислотную или тетрозолильную функцию; реакции преобразования алкокси-функции в гидроксифункцию; реакции этерификации, солеобразования или аминирования кислотной функции; реакции высвобождения тиольной группы из радикала



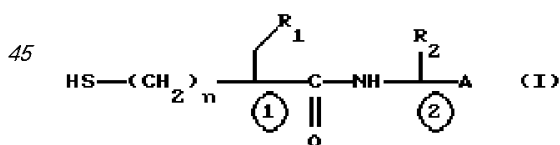
реакции удаления защитных групп, которые могут нести реакционные функции; реакции образования соответствующей соли с неорганическими или органическими кислотами или основаниями,

полученные таким образом продукты формулы (I) имеют все возможные изомерные, рацемические, энантиомерные и диастереоизомерные формы.

8. Соединения:

N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил] -L-Триптофан,
N-[3-((1,1'-бифенил)-3-ил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил] -L-Триптофан, (R, S)
N-[3-(4-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил] -L-Триптофан, (R, S)
N-[3-((1,1'-бифенил)-4-ил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил] -L-Триптофан, (S)
N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланин, (S)
N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(1-нафтил)-L-Фенилаланин, (S)
4-фенил-N-[(2-меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил] -L-Фенилаланин, (S, S)
N-(2-((1,1'-бифенил)-4-ил)-1-(1H-тетразол-5-ил)-этил)-альфа-(меркаптометил)-бензолпропанамида, (R) и (S)
N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланин (изомеры A и B),
N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-7-(фенилметокси)-Триптофан,
а также их аддитивные соли с фармацевтически приемлемыми неорганическими и органическими кислотами или неорганическими и органическими основаниями.

9. Применение соединения формулы (I):



где n является целым числом, равным 0 или 1;

R'₁ является фенилом;

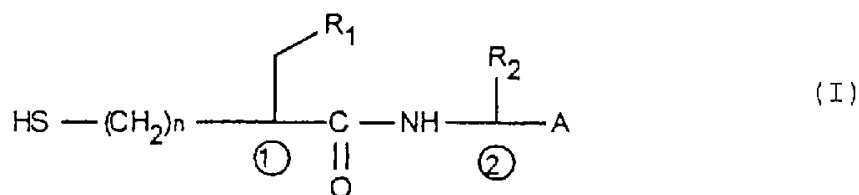
R'₂ является атомом водорода;

A - алкил, содержащий до 10 атомов углерода или карбоксирадикал, свободный или этерифицированный низшим спиртом, или их солей в качестве ингибитора эндотелинпревращающего фермента.

Описание

Настоящее изобретение касается новых серосодержащих производных с амидной связью, способа их получения, новых промежуточных соединений, их применения в качестве медикаментов, содержащих их фармацевтических композиций и нового использования таких производных.

В частности, объектом настоящего изобретения являются, продукты формулы (I):



где:

n является целым числом, равным 0 или 1,

R_1 является фенилом или бифенилом, возможно замещенным одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила, при необходимости защищенного, алкокси-радикала, линейного или разветвленного содержащего не более 4 атомов углерода, фенокси-, циано-, карбокси-радикала, свободного, превращенного в соль, этерифицированного или аминированного, бензилокси-радикала и диоксила,

R_2 является атомом водорода или метилом, замещенным фенилом, фенилтио- или индолилом и, при необходимости, вторым фенилом, причем радикалы фенил, фенилтио- и индолил могут

быть замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила, при необходимости защищенного, алкоксила, линейного или разветвленного, содержащего не более 4 атомов углерода, циано-, карбокси-радикала, свободного, превращенного в соль, этерифицированного или аминированного, бензилокси-, тиенила, нафтила и фенила, причем последние три радикала могут быть замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила, при необходимости защищенного, алкоксила, линейного или разветвленного, содержащего не более 4 атомов углерода, циано-, карбокси-радикала, свободного, превращенного в соль, этерифицированного или аминированного.

А является карбокси-радикалом, свободным, превращенным в соль, этерифицированным или аминированным, тетразолилом, свободным или превращенным в соль, или алкилом, содержащим не более 10 атомов углерода и замещенным радикалом, выбираемым из карбокси-радикала, свободного, превращенного в соль, этерифицированного или аминированного, гидрокс-радикала, при необходимости защищенного, радикалов алкокси-, содержащего не более 4 атомов углерода, фенокси-, фенила, нафтила, тиенила, индолила и пиридила, причем эти радикалы при необходимости замещены одним или несколькими радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила, при необходимости защищенного, алкоксила, линейного или разветвленного, содержащего не более 4 атомов углерода, циано- и карбокси-радикала, свободного, превращенного в соль, этерифицированного или аминированного.

① и ② представляют собой возможно асимметрические центры соединений формулы (I),

причем вышеуказанные соединения формулы (I) представлены во всех возможных изомерных, рацемических, энантиомерных или диастереоизомерных формах, а также аддитивных солей с неорганическими и органическими кислотами или с неорганическими и органическими основаниями вышеуказанных соединений формулы (I).

Для соединений формулы (I)

- термин "линейный или разветвленный алкил" означает радикалы метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил, изогексил, а также гептил, октил, нонил и децил, а также их линейные или разветвленные изомеры положений,

- термин "линейный или разветвленный алкокси-радикал" означает метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, бутокси, линейный, вторичный или третичный, пентокси- или гексокси-радикалы, а также их линейные или разветвленные изомеры положений,

- термин "атом галогена" означает, предпочтительно, атом брома, кроме того может являться атомом фтора, хлора или иода.

Карбокси-радикал(ы) продуктов формулы (I) могут быть превращены в соль или этерифицированы различными известными специалисту группами, выбираемыми, например:

- из солеобразующих соединений, неорганических оснований, таких как эквивалент натрия, калия, лития,

кальция, магния или аммония, или органических оснований, таких как метиламин, пропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, N,N-диметилэтанолламин, трис (гидроксиметил) аминокетан, этанолламин, пиридин, пиколлин, дициклогексилламин, морфолин, бензилламин, прокаин, лизин, аргинин, гистидин, N-метилглюкамин.

Предпочтительны соли натрия или калия.

- из этерифицирующих соединений - алкильные радикалы для образования алкокси-карбонильных или арилалкокси-карбонильных групп, таких как метокси-карбонил, этоксикарбонил, н-пропокси- и изопропокси-карбонил, н-бутокси-, изобутокси- и трет-бутокси-карбонил или бензилоксикарбонил, причем эти алкильные радикалы могут быть замещены радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксила, алкокси, ацила, ацилокси, алкилтио, амино или арила как, например, в группах хлорметил, гидроксипропил, метоксиметил, пропионилоксиметил, метилтиометил, диметиламиноэтил, бензил или фенэтил.

Можно также назвать радикалы, образованные легкорасщепляемыми остатками сложных эфиров, такие как метоксиметил, этоксиметил; ацилоксиалкильные радикалы, такие как пивалоил-оксиметил, пивалоил-оксиэтил, ацетоксиметил или ацетоксиэтил; алкилоксикарбонилоксиалкильные радикалы, такие как метоксикарбонилокси-метил или этил, изоропилоксикарбонилокси-метил или этил.

Список таких радикалов сложных эфиров приведен, например, в европейском патенте EP 0 034 536.

Под аминированным карбокси-радикалом понимают группы

типа $-\text{CON}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$, где радикалы R_6 и R_7 , идентичные или различные, являются атомом водорода или алкилом, имеющим от 1 до 4 атомов углерода, таким как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

Среди вышеописанных групп $-\text{CON}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ предпочтительными являются группы, где радикал $-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ является амино-, моно- или диметиламино-радикалом.

Радикал $-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ может также являться гетероциклом, который содержит или не содержит дополнительный гетероатом. В качестве примера, можно привести пирролил, имидазолил, индолил, пиперидино-, морфолино-, пиперазинил-радикалы. Предпочтительны пиперидино- или морфолино-радикалы.

Примеры защитных групп для гидрокси-радикала приведены, в частности, в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene, Harvard University, опубликованной в 1981 году издательством Wiley-Interscience Publishers, John Wiley & Sons.

Аддитивными солями с неорганическими или органическими кислотами соединений формулы (I) могут быть, например, соли, образованные с хлористоводородной, бромоводородной, иодоводородной, азотной, серной, фосфорной, пропионовой, уксусной, муравьиной, бензойной, малеиновой, фумаровой, янтарной, винной, лимонной, щавелевой, глиоксиловой, аспарагиновой, аскорбиновой кислотами, с алкилмоносulьфовыми кислотами, такими как метансульфоновая, этансульфоновая, пропансульфоновая кислота, с алкилдисульфовыми кислотами, такими как метандисульфовая, α -, β -этандисульфовая

кислоты, с арилмоносульфоновыми кислотами, такими как бензолсульфоновая и арилдисульфоновая кислоты.

Предпочтительны соли, образованные, например, с хлористоводородной или метансульфоновой кислотами.

Известно, что под стереоизомерией в широком смысле понимают изомерию соединений, имеющих одинаковую структурную формулу, но по разному пространственно расположенные группы.

Разумеется, вышеописанные соединения формулы (I) включают все возможные стереоизомеры, все возможные рацематы, все оптические изомеры и все смеси этих соединений, которые имеют нижеописанную активность.

Соединения формулы (I) имеют, в частности, два центра ① и ②, причем центр ① является асимметричным, а ② является асимметричным, если R_2 не является атомом водорода.

Настоящее изобретение касается более конкретно соединений формулы (I), где в случае, если $n = 1$, первый асимметричный центр ① предпочтительно имеет форму S, а случае, если $n = 0$, первый асимметричный центр ① предпочтительно имеет форму R, а второй центр ② может иметь предпочтительную форму S.

Настоящее изобретение касается, в частности, соединений вышеописанной формулы (I), где:

n является целым числом, равным 0 или 1,

R_1 является фенилом или бифенилом, возможно замещенным одним или двумя радикалами, выбираемыми из атомов галогена, гидроксирадикала, при необходимости защищенного, алкокси-

радикала, линейного или разветвленного, содержащего не более 4 атомов углерода, бензилокси- и диоксол-радикала,

R_2 является атомом водорода или метилом, замещенным фенилом, фенилтио или индолилом и, при необходимости, вторым фенильным радикалом, причем радикалы фенил, фенилтио и индолил могут быть замещены радикалом, выбираемым из гидроксила, при необходимости защищенного, алкокси линейного или разветвленного, содержащего не более 4 атомов углерода, бензилокси, тиенила, нафтила и фенила, который может быть сам замещен гидроксилом, при необходимости защищенным, или алкоксила, линейного или разветвленного, содержащего не более 4 атомов углерода,

A является карбокси-радикалом, свободным, превращенным в соль, этерифицированным или аминированным, тетразолилом, свободным или превращенным в соль, или алкилом, содержащим не более 8 атомов углерода и замещенным радикалом, выбираемым из карбокси-радикала, свободного, превращенного в соль, этерифицированного или аминированного, гидроксила, при необходимости защищенного, алкокси-радикала, содержащего не более 4 атомов углерода, и фенокси-радикала,

причем вышеуказанные продукты формулы (I) представлены во всех возможных изомерных рацемических энантиомерных или диастереоизомерных формах, а также аддитивных солей с неорганической и органической кислотой или неорганическим и органическим основанием вышеуказанных продуктов формулы (I).

Настоящее изобретение особенно касается продуктов вышеописанной формулы (I), где n, R_2 и A имеют вышеуказанные значения, а

R_1 является фенилом или бифенилом, при необходимости замещенным либо атомом брома или бензилокси-радикалом, либо диоксолом и, при необходимости, атомом галогена,

причем вышеуказанные продукты формулы (I) представлены во всех возможных изомерных, рацемических, энантиомерных или диастереоизомерных формах, а также аддитивных солей с неорганической и органической кислотой или неорганическим и органическим основанием вышеуказанных продуктов формулы (I).

Настоящее изобретение касается, в частности, продуктов вышеописанной формулы (I), где:

$$n = 1,$$

R_1 является фенилом или бифенилом, при необходимости замещенным либо атомом брома или бензилокси-радикалом, либо диоксолом и, при необходимости, атомом галогена,

R_2 является атомом водорода или метилом, замещенным либо индолилом, который может быть сам замещен бензилокси-радикалом, либо двумя фенильными радикалами, либо фенилтио-радикалом или фенилом, который сам может быть замещен тиенилом, нафтилом или фенилом, который сам может быть замещен гидроксилом, при необходимости защищенным, алкокси-радикалом, содержащим не более 4 атомов углерода, или безилокси-радикалом,

A является карбокси-радикалом, свободным, превращенным в соль, этерифицированным или аминированным, или алкилом, содержащим не более 8 атомов углерода, замещенным феноксирадикалом,

причем вышеуказанные продукты формулы (I) представлены во всех возможных изомерных, рацемических, энантиомерных или

диастереоизомерных формах, а также их аддитивных солей с неорганической и органической кислотой или с неорганическим и органическим основанием.

В частности, R_1 может являться фенилом или бифенилом, при необходимости замещенным атомом брома.

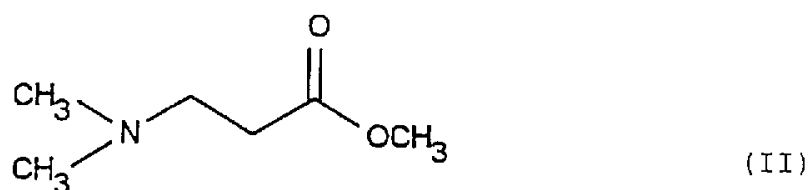
Предпочтительно предметом настоящего изобретения являются продукты вышеописанной формулы (I), например:

- N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-L-Триптофан,
- N-[3-((1,1'-бифенил)-3-ил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-L-Триптофан,
- (R,S)N-[3-(4-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-L-Триптофан,
- (R,S)N-[3-((1,1'-бифенил)-4-ил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-L-Триптофан,
- (S)N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланин,
- (S)N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(1-нафтил)-L-Фенилаланин,
- (S)N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофан,
- (S) 4-фенил-N-[(2-меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Фенилаланин,
- (S,S)N-(2-((1,1'-бифенил)-4-ил)-1-(1H-тетразол-5-ил)-этил)-альфа-(меркаптометил)-бензолпропанамид,
- (R) и (S)N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланин (изомеры А и В),
- N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-7-(фенилметокси)-Триптофан,

причем вышеуказанные продукты формулы (I) представлены во всех возможных изомерных, рацемических, энантиомерных или диастереоизомерных формах, а также их аддитивных солей с неорганической и органической кислотой или с неорганическим и органическим основанием.

Настоящее изобретение касается также способа получения соединений вышеописанной формулы (I), заключающееся в том, что

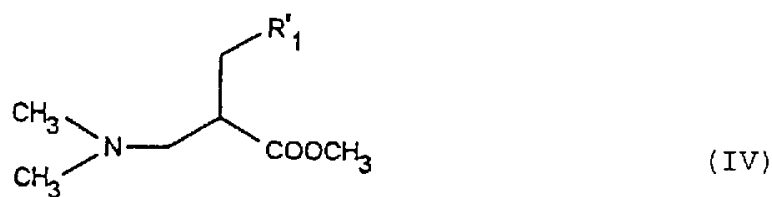
либо соединение формулы (II)



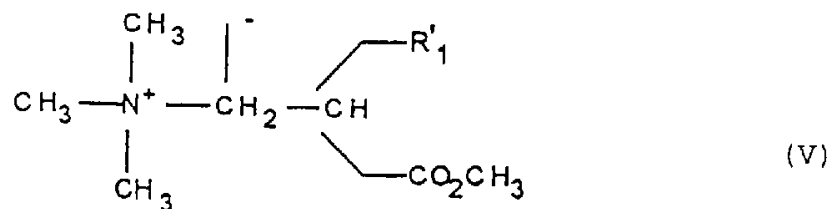
подвергают реакции взаимодействия с соединением формулы (III)



где Hal₁ является атомом брома или иода, R'₁ имеет значения, определенные выше для R₁, где возможные реакционноспособные функции при необходимости защищены, с получением соединения формулы (IV)



где R'₁ имеет вышеуказанные значения, который вводят в реакцию взаимодействия с метилиодидом с получением соединения формулы (V)



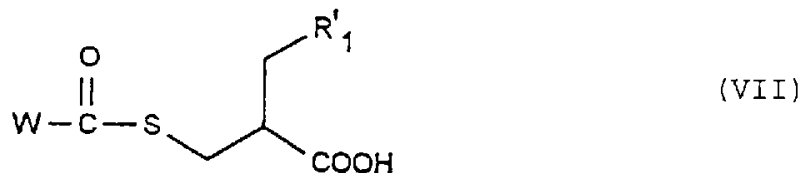
где R'₁ имеет вышеуказанное значение, который подвергают элиминированию и омыления с получением продукта формулы (VI):



где R'₁ имеет значение, определенное выше для R₁, который подвергают реакции взаимодействия с соединением формулы (XIIa)



где W является алкилом или фенилом, с получением продукта формулы (VII)

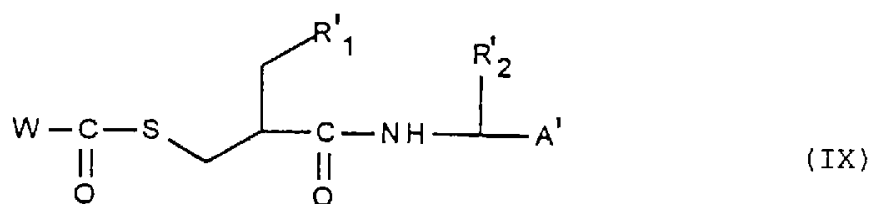


где R'₁ и W имеют вышеуказанные значения, который или подвергают реакции взаимодействия, в присутствии сочетающего агента, с соединением формулы (VIII)



где R'₂ имеет вышеуказанное значение, а A' имеет значение, указанное выше для A, где возможные реакционноспособные функции при необходимости защищены, с получением продукта

формулы (IX)



где R'₁, R'₂, W и A' имеют вышеуказанные значения,

или подвергают воздействию агента хлорирования с получением хлорида соответствующей кислоты, который вводят в реакцию взаимодействия с соединением вышеописанной формулы (VIII) с получением продукта вышеописанной формулы (IX),

либо соединение формулы (X)



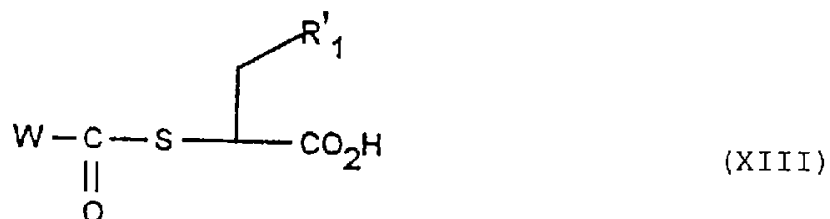
где R'₁ имеет вышеуказанное значение, диазотируют в присутствии агента галогенирования с получением соединения формулы (XI):



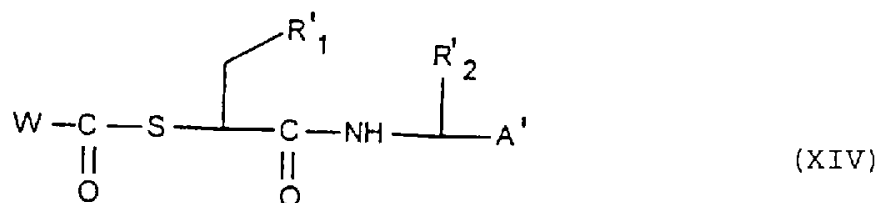
где R'₁ имеет вышеуказанное значение, а Hal является атомом галогена, который вводят в реакцию взаимодействия с тиацетатом формулы (XIb):



где M является щелочным металлом, а W имеет вышеуказанное значение, с получением соединения формулы (XIII):

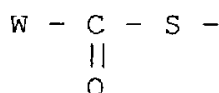


где W и R'₁ имеют вышеуказанные значения, который вводят в реакцию взаимодействия с соединением вышеописанной формулы (VIII) с получением продукта формулы (XIV):



в которой R'₁, R'₂, A' и W имеют вышеуказанные значения, продукты формулы (IX) или (XIV) подвергают затем, для получения продуктов формулы (I) или их функциональных производных, при необходимости или по желанию, одной или несколькими следующими операциями, осуществляемым в любом порядке:

- реакции омыления сложноэфирной группы кислоты,
- реакции превращения циано группы в кислотную или тетразо-
лильную
- реакции превращения алкокси группы в гидроксильную,
- реакции этерификации, превращения в соль или аминирования
кислотной группы,
- реакции высвобождения тиольной группы из группы:



- реакции удаления защитных групп, которые находятся на
реакционных защищенных группах,

- реакции превращения в соль с использованием минеральной кислоты или основания для получения соответствующей соли, причем полученные продукты могут находиться во всех возможных изомерных, рацемических, энантиомерных и диастереоизомерных формах. Способ, описанный выше, может быть осуществлен в следующих предпочтительных условиях:

реакцию соединения формулы (II), описанной выше, с соединением формулы (III), описанной выше, проводят в присутствии сильного основания, такого как LDA, LiHMDS, KHMDS, гидрида натрия или калия при необходимости в присутствии хелатирующего агента, такого как например, DMPU или HMPA.

Необходимо отметить, что в продукте формулы (II) вместо метильных радикалов, в частности, метилового эфира кислоты, могут быть и другие алкилы, такие, как этил, пропил или бутил.

Реакцию взаимодействия соединения формулы (IV) с метилиодидом осуществляют, предпочтительно, в полярном растворителе, например, спиртовом, таком как изопропанол.

Нужно отметить, что соединение формулы (IV) можно подвергнуть различным известным специалисту реакциям для преобразования радикала R'_1 в другой радикал R'_1 , соответствующий радикалу R_1 , определенному для продуктов формулы (I) настоящего изобретения. Иллюстрация такого преобразования радикала R'_1 приведена ниже в примере Получения 5.

Реакции элиминирования и омыления, которые проводят с соединением формулы (V) осуществляют, предпочтительно, при

кипячении с обратным холодильником в водном основании, таком как гидроксид натрия или гидроксид калия.

Полученное таким образом соединение формулы (VI) подвергают реакции взаимодействия с соединением формулы (XIIa) при высокой температуре или при комнатной температуре, как это описано ниже в примерах получения.

Необходимо отметить, что полученное таким образом соединение формулы (VII) может находиться в форме рацемата или его можно расщепить обычными известными специалисту методами, например, в виде соли эфедрина, например, по методу, описанному в ссылке, указанной ниже в примере 10, этап 3.

Сочетающим агентом, используемым в реакции соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII), может быть, в частности, EDC или DCC в метиленхлориде или же BOP в цианистом метиле или дихлорметан в присутствии триэтиламина.

Агентом хлорирования, которым воздействуют на соединение формулы (VII), может быть любой известный специалисту агент, например, PCl_5 , SOCl_2 или POCl_3 .

Реакцию диазотирования соединения формулы (X) с получением соединения формулы (XI) осуществляют, в частности, нитритом натрия в водной кислоте, такой как серная кислота, в присутствии нуклеофильного агента, такого как бромид калия. В соединении формулы (XI) Hal является, в частности, атомом брома.

Реакцию взаимодействия соединения формулы (XI) с соединением формулы (XIIb) можно осуществлять в растворителе, таком как ДМФ и ДМА.

В соединении формулы (XIb) M является, в частности, атомом цезия или калия.

В соединениях формул (XIa) и (XIb) W является, в частности, метилом или фенилом.

Реакцию взаимодействия продукта формулы (XIII) с соединением формулы (VIII) с получением продукта формулы (XIV) можно осуществлять, как указано выше для соединения формулы (VII), в частности, в нейтральном растворителе, таком как метиленхлорид.

В зависимости от значений R'_1 , R'_2 и A' продукты формул (IX) и (XIV) могут являться продуктами формулы (I) и могут давать продукты формулы (I), или могут быть превращены в другие продукты формулы (I) если их подвергнуть одной или нескольким вышеуказанным реакциям, которые могут быть осуществлены так как, например, описано ниже.

Различные реакционноспособные функции некоторых соединений, участвующих в вышеуказанных реакциях могут быть, при необходимости, защищены: например, гидроксил или свободный карбокси-радикал могут быть защищены соответствующими защитными группами.

Можно привести следующий неограничивающий список примеров защиты реакционноспособных функций:

- гидроксильные группы могут быть защищены, например, алкильными радикалами, такими как трет-бутил, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, метоксиметил, тетрагидропиранил, бензил или ацетил.

Вышеописанные продукты могут быть, при необходимости, подвергнуты, реакциям этерификации, солеобразования или

аминирования, которые могут быть осуществлены обычными известными специалисту методами.

Кислотные функции описанных выше продуктов могут быть, при необходимости, аминированы первичным или вторичным амином, например, в метиленхлориде в присутствии, например, хлоргидрата 1-этил-3-(диметиламинопропил)карбодиимида при комнатной температуре.

Кислотные функции могут быть защищены, например, в виде сложных эфиров, образованных легкорасщепляемыми сложными эфирами, такими как бензиловые или трет-бутиловые сложные эфиры или сложные эфиры, известные в химии пептидов.

Возможные реакции омыления эфирных функций до кислотных функций описанных выше продуктов могут быть, при необходимости, осуществлены в обычных известных специалисту условиях, в частности, путем кислотного или щелочного гидролиза, например, гидроксидом натрия или гидроксидом калия в спиртовой среде, такой как метанол, или гидроокисью лития в водном тетрагидрофуране, или хлористоводородной или серной кислотой.

Возможные циано-функции описанных выше продуктов могут быть, при необходимости превращены в кислотные функции в обычных известных специалисту условиях, например, двойным гидролизом, осуществляемым в кислой среде, такой как смесь серной кислоты, ледяной уксусной кислоты и воды, взятых, предпочтительно, в равных количествах, или в смеси гидроксида натрия, этанола и воды при кипении с обратным холодильником.

Возможные циано-группы описанных выше продуктов могут быть, при необходимости, превращены в тетразолильные группы в

обычных известных специалисту условиях, например, путем реакции цикла присоединения азида металла, такого как азид натрия или азид триалкил-олова, к нитрилу, как указано в методе, описанном в J.Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. & coll.

Возможные алкокси-группы, такие как, в частности, метокси-группы, описанных выше продуктов могут быть, при необходимости, превращены в гидроксигруппы в обычных известных специалисту условиях, например, трибромидом бора в растворителе, таком как метиленхлорид, бромгидратом или хлоргидратом пиридина или бромоводородной или хлористоводородной кислотой в воде или трифторуксусной кислоте при кипении с обратным холодильником.

Возможные гидроксигруппы описанных выше продуктов могут быть, при необходимости, трансформированы в кислотные функции путем окисления в обычных известных специалисту условиях, например, воздействием реактива Джона с получением кислот.

Удаление защитных групп, описанных выше, может быть осуществлено в известных специалисту условиях, в частности, путем кислотного гидролиза с помощью кислоты, такой как хлористоводородная, бензол-сульфоновая или паратолуолсульфоновая, муравьиная или трифторуксусная кислоты, или путем каталитической гидрогенизации.

Список различных используемых защитных групп приведен, например, в патенте BF 2 499 995.

Описанные выше продукты могут быть, при необходимости, подвергнуты реакциям омыления, например, неорганической или органической кислотой или неорганическим или органическим

основанием известными специалисту методами.

Возможные оптически активные формы описанных выше продуктов могут быть получены расщеплением рацематов известными специалисту методами.

Иллюстрация таких описанных выше реакций приведена ниже в примерах получения.

Структура и свойства эндотелина и его предшественника Big Endotheline описаны в литературе, например, в патенте WO 93/11154.

Было отмечено, что продукты формулы (I) по настоящему изобретению имеют ингибирующую активность в отношении эндотелинпревращающего фермента, которая позволяет получить из Big Endotheline собственно эндотелин, который является очень мощным сосудосуживающим агентом.

Продукты формулы (I) по настоящему изобретению могут быть использованы при лечении заболеваний, вызванных аномально высокими количествами эндотелина.

Соединения вышеопределенной формулы (I), а также их вышеописанные аддитивные соли имеют интересные фармакологические свойства.

Продукты вышеописанной формулы (I), ингибирующие эндотелинпревращающий фермент, могут, в частности, снижать количество эндотелина и его действие, в частности, сосудосуживающее и гипертензивное действие, вызванное эндотелином. Особенно, отмечается антиишемический эффект.

Кроме того, продукты формулы (I) снижают стимулирующий эффект эндотелина во всех типах клеток, в частности, в клетках гладких мышц фибробластов, нервных и костных клеток.

Эти свойства определяют их использование в терапии, поэтому изобретение касается также использования в качестве медикаментов соединений формулы (I), причем вышеуказанные продукты формулы (I) представлены во всех возможных изомерных формах, рацемических, энантиомерных или диастереоизомерных, а также аддитивных фармацевтически приемлемых солей с неорганической и органической кислотой или с неорганическим и органическим основанием вышеуказанных продуктов формулы (I).

В частности, в качестве медикаментов используют предпочтительные продукты, описанные выше.

Более конкретно, изобретение касается использования в качестве медикаментов следующих продуктов формулы (I):

- N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-L-Триптофан,
- N-[3-((1,1'-бифенил)-3-ил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-L-Триптофан,
- (R,S)N-[3-(4-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-L-Триптофан,
- (R,S)N-[3-((1,1'-бифенил)-4-ил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-L-Триптофан,
- (S)N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланин,
- (S)N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(1-нафтил)-L-Фенилаланин,
- (S)N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофан,
- (S) 4-фенил-N-[(2-меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Фенилаланин,
- (S,S)N-(2-((1,1'-бифенил)-4-ил)-1-(1H-тетразол-5-ил)-этил)-

альфа-(меркаптометил)-бензолпропанамид,

- (R) и (S) N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланин (изомеры А и В),

- N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-7-(фенилметокси)-Триптофан,

а также их фармацевтически приемлемых аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами или неорганическими или органическими основаниями.

Медикаменты согласно настоящему изобретению находят также применение в лечении, путем использования ингибитора эндотелинпревращающего фермента, таких заболеваний, как, например, сосудистые спазмы, вазоспазмы в результате кровоизлияния в мозг, коронарные спазмы, спазмы периферийных сосудов, а также почечная недостаточность. Эти медикаменты могут быть использованы также при лечении инфаркта миокарда, застойная сердечная недостаточность, при профилактике пост-ангиопластических рестенозов, кардиосклероза и фиброза сосудов, при лечении атеросклероза, некоторых форм гипертонии, в частности, легочной гипертензии, а также для лечения астмы.

Медикаменты согласно изобретению могут также быть использованы при лечении остеопороза, гипертрофии предстательной железы и в качестве нейронных протекторов.

Изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих в качестве активного начала, по крайней мере, один из вышеописанных медикаментов в эффективном количестве.

Эти фармацевтические композиции могут вводиться перорально, ректально, парентерально или локально нанесением

на кожу и слизистые оболочки, или внутривенно или внутримышечно.

Эти композиции могут быть представлены в твердом и жидком виде, в любой обычно используемой в медицине фармацевтической форме, например, в виде таблеток или драже, желатиновых капсул, гранул, свечей, препаратов для инъекций, мазей, кремов, гелей или аэрозолей, приготавливаемых обычными способами. Активное начало может вводиться в эксципиенты, обычно используемые в фармацевтических композициях, такие как тальк, гуммиарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, масло какао, водный или безводный носитель, животные и растительные жиры, производные парафинов, гликоли, различные смачиватели, диспергаторы или эмульгаторы, консерванты.

Обычная доза, варьирующаяся в зависимости от используемого продукта, пациента и заболевания, составляет для взрослых, например, от 1 до 300 мг в день перорально или от 1 до 100 мг в день внутривенно.

Некоторые исходные продукты формул (II), (III), (XIIa), (XIIb), (VIII) и (X) хорошо известны; они имеются в продаже или могут быть получены обычными известными специалисту методами.

Некоторые продукты формулы (III) могут быть получены, например, как описано в европейском патенте EP 0465368.

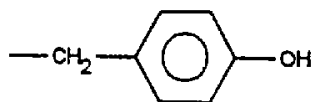
Некоторые продукты формулы (VIII) могут быть также получены, в частности, исходя из других продуктов формулы (VIII), например, в результате одной или нескольких описанных выше реакций, осуществляемых в вышеописанных условиях.

Примеры получения соединений формулы (VIII) приведены

ниже.

Некоторые исходные продукты формулы (VIII) могут быть также получены из аминокислоты тирозина путем модификации известных специалисту методов, в частности, методом, описанным в Wen Ching Shieh et Coll., J. Org.Chem. 1992, 57, 379.

Так, амино- и кислотные функции тирозина могут быть защищены, например, соответственно, этерификацией алкила в форме карбамата, затем образованием соответствующего трифлата и связывание его, в присутствии Pd, с бороновым производным или с другим металлоорганическим соединением. В частности, можно



исходить из радикала тирозина, чтобы получить продукты формулы (VII), где R'₁ является, в частности, фенилом, замещенным нафтилом, тиенилом или фенилом, которые сами могут быть замещены, как описано выше для R₁.

Надо отметить, что соединение формулы (VII) может находиться в форме рацемата или оптически чистого изомера и, следовательно, полученные продукты формулы (IX) могут также находиться в форме смеси диастереомеров или оптически чистого изомера.

Примеры исходных продуктов формул (XIa) и (XIb) приведены ниже, в примерах получения.

Наконец, изобретение касается новых промышленных продуктов формулы (IX) и (XIV).

Изобретение касается, в частности, использования

продуктов вышеописанной формулы (I) для получения ингибитора эндотелинпревращающего фермента.

Изобретение касается также использования продуктов вышеописанной формулы (I) для получения фармацевтических композиций, предназначенных для лечения, путем ингибирования эндотелинпревращающего фермента, таких заболеваний как гипертония, вызванная эндтелином, спазмы сосудов, последствия кровоизлияния в мозг, почечная недостаточность, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, а также при профилактике пост-ангиопластических рестенозов, кардиосклероза и фиброза сосудов.

Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Пример 1. N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-L-Триптофан

Этап 1: 3-бром-альфа-[(диметиламино)метил]-бензол-метилпропаноат.

а) Получение LDA

При -78°C вводят в 20 мл безводного тетрагидрофурана 4,7 мл диизопропиламина и 23,75 мл бутил-лития в гексане с концентрацией 15%. Раствор перемешивают в течение 30 минут при -78°C .

б) Реакция алкилирования

Затем добавляют 80 мл безводного тетрагидрофурана, 10 мл диметиламинметилпропаноата, 4,35 мл DMPU и 9 г 3-бромбензилбромида, растворенного в 10 мл безводного тетрагидрофурана. Раствор выдерживают при -78°C в течение 3 часов, затем доводят до комнатной температуры. После

добавления 15 мл насыщенного раствора хлорида аммония, раствор подкисляют до pH 1 с помощью молярной хлористоводородной кислоты. После экстрагирования эфиром водную фазу доводят до pH 8 добавлением бикарбоната натрия. Затем экстрагируют этилацетатом, органическую фазу промывают в соленой воде, затем сушат. После фильтрации, растворитель выпаривают, затем полученный продукт сушат. Получают 7,56 г целевого продукта (желтое масло), используемого без очистки на последующей стадии.

Физический анализ:

ЯМР (CDCl_3/TMS , δ ppm)

2,1 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,2-2,8 (5H, m, CH и CH_2); 3,5 (3H, s, сложный метиловый эфир); 6,9-7,4 (4H, m, ароматическое соединения).

Этап 2: иодид 3-бром-бета-(метоксикарбонил)-N,N,N-триметил-бензолпропанамина

Вводят 3 г полученного на стадии 1 продукта, 30 мл изопропанола и добавляют 1,86 мл метилиодида. Раствор перемешивают в течение ночи. Выпавший белый осадок фильтруют, промывают в небольшом количестве изопропанола и сушат. Получают 3,81 г целевого продукта (белый порошок).

Физический анализ:

ЯМР (CDCl_3/TMS , δ ppm)

3,45 (9H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3,7 (3H, s, сложный метиловый эфир); 3 (1H, d, CH_2); 3,9 (1H, dd, CH); 4,3 (2H, d, CH_2); 7,2-7,5 (4H, m, ароматические соединения).

Этап 3. 3-бром-альфа-метилен-бензол-метилпропаноат

3,81 г продукта, полученного на этапе 2, смешивают с 10 мл воды и 8,6 мл 2N гидроксида натрия. Раствор кипятят с обратным холодильником при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения раствор подкисляют молярной хлористоводородной кислотой до pH 1. После фильтрации, промывания водой и сушки получают 1,725 г целевого продукта.

Физический анализ:

ЯМР (CDCl₃/TMS, δ ppm)

3,65 (2H, s, CH₂(4)): 5,65 (1H, s, виниловый H): 6,45 (1H, виниловый H); 7,2-7,4 (4H, m, ароматические соединения).

Этап 4. альфа-[(ацетилтио)метил]-3-бром-бензол-пропановая кислота

1,703 г продукта, полученного на этапе 3, смешивают с 1,75 мл тиоуксусной кислоты. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре раствор нагревают в течение 1 ч до 50°C, тиоуксусную кислоту выпаривают в вакууме. Получают 2,217 г целевого продукта, который используется без очистки на следующем этапе.

Физический анализ:

ИК в CHCl₃ (см⁻¹)

Кислый OH - 3500 и общая абсорбция

C=O (кислота и Acs) 1747-1712-1696

Ароматические соединения 1598-1570

Этап 5: сложный этиловый эфир N-[2-(ацетилтио)метил]-3-(3-бромфенил)-1-оксопропил]-L-Триптофана.

1,88 г L-Триптофана в виде хлоргидрата вводят в 25 мл безводного метиленхлорида и добавляют 2,14 мл триэтиламина,

3,1 г ВОР, затем 2,217 г продукта, полученного на стадии 4, растворенного в 25 мл безводного метиленхлорида. Раствор перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем выпаривают растворитель, затем продукт, полученный в виде желтого масла, очищают хроматографией на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта хлороформ-этилацетат 85-15. После выпаривания растворителя и сушки получают смолу желтого цвета. Таким образом, получают 2,69 г целевого продукта (смесь двух диастереоизомеров).

Физический анализ

ЯМР (CDCl_3/TMS , δ ppm)

1,20 (3H, м, CH_3 сложный этиловый эфир); 2,35 и 2,38 (3H, два синглета, Ac): 2,55 (1H, м, CH или CH_2); 2,80-3,30 (6H, м, CH и CH_2); 4,10 (2H, м, CH_3 сложный этиловый эфир); 4,90 (1H, м, CH); 5,95-6,00 (1H, два дублета, NH); 6,45 и 7,00 (1H, два дублета, H индолина); 7,10-7,65 (8H, м, ароматические соединения и индолина); 8,10 (1H, d, NH индолина).

Этап 6. N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-L-Триптофан

В 200 г полученного на стадии 5 продукта, растворенного в 2 мл тетрагидрофурана и 1 мл воды, добавляют 38 мл моногидрата гидроксида лития. Раствор перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляют 4 мл воды, раствор подкисляют с помощью 1N HCl до pH 1. После добавления хлорида натрия экстрагируют смесью хлороформ-метанол 80-20. Органическую фазу сушат, затем выпаривают растворитель. Сырой продукт, полученный в виде светло-коричневой пены, очищают

хроматографией на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта хлороформ-метанол 90-10. Таким образом, получают 63 мл целевого продукта.

Физический анализ:

ЯМР (DMSO/TMS, δ ppm)

2,19-3,30 (9H, m, CH и CH₂); 4,38 (1H, m, CH); 6,74-7,60 (11H, ароматические); 7,85 и 10,7 (два дублета, H мобильные)

Пример 2: N-(3-(1,1'-бифенил)-3-ил)-2-(меркатометил)-1-оксопропил)-L-Триптофан

Этап 1: 3-(1,1'-бифенил)-3-ил)-альфа-[(диметиламино)метил]-метилпропропаноат

В 600 мг полученного на этапе 1 примера 1 продукта вводят 350 мг Pd(PPh₃)₂Cl₂ в 6 мл толуола, затем добавляют 636 мг безводного бикарбоната натрия и 365 мг фенол-бороновой кислоты, растворенной в 1,2 мл этанола. Раствор перемешивают и кипятят с обратным холодильником при 100°C в течение 2ч. В раствор добавляют соленую воду, затем продукт экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают соленой водой, сушат, затем выпаривают. Продукт, полученный в виде масла, очищают хроматографией на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид-метанол 93-7. После выпаривания растворителя и сушки получают 462 мг целевого продукта (желтого масла).

Этап 2.: иодид(3-(1,1'-бифенил)-3-ил)-бета-(метоксикарбонил)-N,N,N-триметил-пропанаминий

Реакцию осуществляют как на этапе 2 примера 1, исходя из 440 мг продукта, полученного выше на стадии 1, 6 мл

изопропанола и 0,27 мл метилиодида. Таким образом, получают 264 мг целевого продукта.

Этап 3: (3-(1,1'-бифенил)3-ил)-альфа-метилен-метилпропаноат

Реакцию осуществляют, как на этапе 3 примера 1, исходя из 249 мг продукта, полученного выше на этапе 2, 3 мл воды и 0,55 мл 2N гидроксида натрия. Таким образом, получают 111 мг целевого продукта (желтое масло).

Этап 4: альфа-[(ацетилтио)метил]-3-(1,1'-бифенил)3-ил)-пропановая кислота

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 1, исходя из 94 мг продукта, полученного выше на этапе 3, и 0,07 мл тиоуксусной кислоты. Таким образом получают 130 мг целевого продукта.

Физический анализ:

ЯМР (CDCl₃/TMS, δ ppm)

2,4 (3H, s, AcS); 2,9-3,3 (5H, m, CH и CH₂); 7,2-7,7 (9H, m, ароматические соединения).

Этап 5: сложный этиловый эфир N-[2-[(ацетилтио)метил]-3-(1,1'-бифенил)3-ил)-1-оксопропил]-L-Триптофан

Реакцию осуществляют, как на Этапе 5 примера 1, исходя из 91 мг сложного этилового эфира L-Триптофана, в виде хлоргидрата, 2 мл безводного метиленхлорида, 0,1 мл триэтиламина, 150 мг BOP и 107 мг полученного на этапе 4 продукта, растворенного в 25 мл безводного метиленхлорида. Таким образом, получают 112 мг целевого продукта (желтая смола).

Этап 6: N-(3-(1,1'-бифенил)-3-ил)-2-(меркаптометил)-1-

оксопропил)-L-Триптофан

Реакцию осуществляют, как на этапе 6 примера 1, исходя из 97 мг полученного выше на этапе 5 продукта, растворенного в 2 мл тетрагидрофурана, 1 мл воды и 23 мг моногидратного гидроксида лития. Таким образом, получают 49 мг целевого продукта (белая пена).

Физический анализ

ЯМР (DMSO/TMS, δ ppm)

2,00 (3H, m широкий, SH подвижный); 2,40-3,30 (7H, m, CH₂ и CH); 4,35 (1H, m, CH); 6,80-7,7 (14H, m, ароматические и индолиновые соединения); 7,87-10,64 и 10,73 (3H, m широкая, H подвижные).

Пример 3: N-[3-[6-хлор-1,3-бензодиоксол-5-ил]-2-(меркапто-метил)-1-оксопропил]-L-Триптофан

Этап 1: (5-иод-6-хлор)пиперонилхлорид

В 180 мл безводного ацетона вводят 3,7 г 6-хлорпиперонил-хлорида и 5,41 г иодида натрия. Раствор выдерживают с обратным холодильником в течение 2 часов, затем фильтруют. Растворитель выпаривают, хлорид натрия удаляют повторным растворением в этилацетате. После выпаривания продукт сушат. Таким образом, получают 7,81 г целевого продукта.

Физический анализ

ЯМР (CDCl₃/TMS, δ ppm)

4,6 (2H, s, CH₂I); 6,05 (2H, s, O-CH₂O); 6,9 (1H, s, ароматическое соединение); 6,95 (1H, s, ароматическое соединение).

Этап 2: 3-[6-хлор-1,3-бензодиоксол-5-ил]-альфа-[(диметил-амино)метил]-метилпропаноат

Реакцию осуществляют, как на этапе 1 примера 1, исходя из 2,35 мл предварительно дистиллированного диизопропиламина, 11,8 мл бутиллития в гексане с концентрацией 15%, 44 мл тетрагидрофурана, 2,2 мл диметиламинметилпропионата, 2,2 мл DMPU и 5,4 г полученного выше на стадии 1 продукта, растворенного в 10 мл безводного тетрагидрофурана.

Продукт очищают хроматографией на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта хлороформ-метанол 95-5. Таким образом, получают 436 мг целевого продукта (желтое масло).

Этап 3.: иодид 3-[6-хлор-1,3-бензодиоксол-5-ил]-бета-(мет-оксикарбонил)-N,N,N-триметил-пропанаминый.

Реакцию осуществляют как на этапе 2 примера 1, исходя из 436 мг продукта, полученного выше на стадии 2, 6 мл изопропанола и 0,27 мл метилиодида. Таким образом, получают 501 мг целевого продукта.

Этап 4: 3-[6-хлор-1,3-бензодиоксол-5-ил]-альфа-метилен-метилпропаноат

Реакцию осуществляют, как на этапе 3 примера 1, исходя из 484 мг продукта, полученного выше на этапе 3, 5 мл воды и 2 мл 2N гидроксида натрия. Таким образом, получают 244 мг целевого продукта (белый порошок).

Этап 5: альфа-[(ацетилтио)метил]-3-[6-хлор-1,3-бензодиоксол-5-ил]-пропановая кислота

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 1, исходя из 223 мг продукта, полученного выше на этапе 4, и 0,16 мл тиоуксусной кислоты. Таким образом получают 172 мг целевого

продукта.

Физический анализ:

ЯМР (CDCl₃/TMS, δ ppm)

3,6 (2H, s, CH₂); 5,45 (1H, d, H виниловый); 5,95 (2H, s, O-CH₂-O); 6,35 (1H, d H виниловый); 6,70 (1H, s, ароматическое соединение); 6,80 (1H, s, ароматическое соединение).

Этап 6: сложный этиловый эфир N-[2-[(ацетилтио)метил]-3-(3-(6-хлор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-оксопропил)]-L-Триптофана

Реакцию осуществляют, как на этапе 5 примера 1, исходя из 121 мг L-Триптофана в виде хлоргидрата, 2 мл безводного метиленхлорида, 0,13 мл триэтиламина, 199 мг ВОР и 143 мг полученного выше на этапе 5 продукта, растворенного в 3 мл безводного метиленхлорида. Продукт очищают хроматографией на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта хлороформ-этилацетат 90-10. Таким образом, получают 133 мг целевого продукта (желтая смола).

Этап 7: N-[3-[6-хлор-1,3-бензодиоксол-5-ил]-2-(меркатометил)-1-оксопропил]-L-Триптофан

Реакцию осуществляют, как на этапе 6 примера 1, исходя из 123 мг полученного выше на этапе 6 продукта, растворенного в 2 мл тетрагидрофурана, 1 мл воды и 29 мг моногидратного гидроксида лития. Продукт очищают хроматографией на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид-метанол-уксусную кислоту 89,5-10-0,5, растворитель выпаривают, а уксусную кислоту удаляют. Таким образом, получают 53 мг целевого продукта (белая пена).

Физический анализ

ЯМР (DMSO/TMS, δ ppm)

1,87 и 2,18 (1H, SH подвижный); 2,30-3,22 (7H, м, CH и CH₂); 4,46 и 4,52 (1H, м, CH); 5,92 и 6,02 (2H, м O-CH₂-O); 6,83 (1H, м, ароматическое соединение); 6,92-7,33 (6H, м, ароматическое соединение); 7,49 и 7,54 (1H, d, ароматическое соединение); 8,26 (1H, м, CO-NH); 10,78 и 10,82 (1H, sl, NH индол); 12,60 6 (1H, м широкий, OH подвижный);

Пример 4: (R, S) N-(3-(4-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил)-L-Триптофан

Этап 1: 4-бром-альфа-[(диметиламино)метил]-бензол-метилпропаноат

Реакцию осуществляют, как на этапе 1 примера 1, используя 4-бромбензилбромид вместо 3-бромбензилбромида. После очистки на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метанол-метиленхлорид 7-93, получают 2,612 г целевого продукта (светлое масло).

Этап 2.: иодид 4-бром-бета-(метоксикарбонил)-N,N,N-триметил-бензол-пропанаминия

Реакцию осуществляют как на этапе 2 примера 1, исходя из 1,093 г продукта, полученного выше на стадии 1, получают 1,267 г целевого продукта (твердое вещество белого цвета), используемое на следующем этапе.

Этап 3: 4-бром-альфа-метилбензол-метилпропанат

Реакцию осуществляют, как на этапе 3 примера 1, исходя из 1,267 г продукта, полученного выше на этапе 2, получают 0,625 г целевого продукта (твердое вещество белого цвета).

Этап 4: альфа-[(ацетилтио)метил]-4-бром-бензол-пропановая

кислота

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 1, исходя из 0,62 г продукта, полученного выше на этапе 3, получают 0,62 г целевого продукта (коричневое масло).

Физический анализ:

ИК в CHCl_3 (cm^{-1})

≥ 0 1746-1711-1695

Ароматические соединения 1580-1490

ЯМР (CDCl_3 , δ ppm)

2,34 (3H, $-\text{COCH}_3$); 2,80-3,14 (5H, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$): 7,7 и 7,43 (m, ароматическое соединение).

Этап 5: сложный этиловый эфир N-[2-[(ацетилтио)метил]-3-(4-бромфенил)-1-оксопропил]-L-Триптофана.

Реакцию осуществляют, как на этапе 5 примера 1, исходя из 270 мг этилового эфира L-Триптофана, хлоргидрида, 9 мл метиленхлорида, 0,3 мл триэтиламина, 412 мг ВОР и 318 мг полученного выше на этапе 4 продукта, растворенного в 9 мл метиленхлорида. Раствор перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, выпаривают, затем очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта хлороформ-этилацетат 85-15.

Таким образом, получают 295 мг целевого продукта (бесцветного масла).

Этап 6: (R,S)N-(3-(4-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил)-L-Триптофан

Реакцию осуществляют, как на этапе 6 примера 1, исходя из 150 мг полученного выше на этапе 5 продукта, 2 мл смеси

тетрагидрофурана и воды (2/1) и 28 мг гидроокиси лития в виде моногидрата. Несколько минут выдерживают при 0°C, затем 1 ч при комнатной температуре. Разбавляют водой и хлористоводородной кислотой до pH1, экстрагируют смесью хлороформ-метанол 80-20, сушат и выпаривают.

Продукт очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид-метанол-уксусную кислоту 89,5-10-0,5, получают 100,5 мг целевого продукта (белая пена).

Физический анализ

ЯМР (CDCl₃, 1H) смесь двух диастереоизомеров

1,34 и 1,59 (t, 1H, SH): 2,30-2,50 (m, 2H): 2,63-2,91 (m, 3H); 3,19 и 3,31 (d, 2H); 4,85 (m, 1H, CHCO); 5,95 (d, 1H, NH); 6,59 и 7,0 (d, 1H, H₂ индол); 6,87-7,60 (m, 8H, Ar); 8,12 и 8,16 (sl, 1H, NH индол).

Пример 5: (R,S)N-(3-((1,1'-бифенил)-4-ил)-2-(меркаптометил)-1-оксипропил)-L-Триптофан

Этап 1: 3-(1,1'-бифенил)-4-ил)-альфа-[(диметиламино)метил]-метилпропаноат

Реакцию осуществляют, как на этапе 1 примера 2, исходя из 800 мг парабромфенила, 112 мг Pd(PPh₃)₂Cl₂, 7 мл толуола, 4 мл раствора 2 моля/л бикарбоната натрия и 487 мг фенилбороновой кислоты в 1,6 мл этанола, затем нагревают с обратным холодильником в течение 18ч. Экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат и выпаривают растворители. Очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта этилацетат-метанол 93-7, получают 0,625 г целевого продукта (желтого масла).

Физический анализ

ЯМР (δ , CDCl_3 , TMS)

2,26 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3,61 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$); 2,40 (dd, 2H) и 2,70-3,00 ($-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-$); 7,22-7,49 (AA', BB', ароматическое соединение); 7,32 (m) 7,43 (m) 7,58 (d) (ароматическое соединение).

Этап 2.: иодид (3-(1,1'-бифенил)-4-ил)-бета-(метоксикарбонил)-N,N,N-триметил-пропанамина

Реакцию осуществляют как на этапе 2 примера 2, исходя из 624,4 мг продукта, полученного выше на стадии 1, и получают 715 мг целевого продукта (твердое вещество белого цвета).

Этап 3: (3-(1,1'-бифенил)-4-ил)-альфа-метилен-метилпропаноат

Реакцию осуществляют, как на этапе 3 примера 2, исходя из 715 мг продукта, полученного выше на этапе 2, и получают 393 мг целевого продукта (твердое вещество белого цвета).

Этап 4: альфа-[(ацетилтио)метил]-3-(1,1'-бифенил)-4-ил)-пропановая кислота

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 2, исходя из 350 мг продукта, полученного выше на этапе 3, и получают 405 мг целевого продукта.

Физический анализ:

ИК (CHCl_3) (cm^{-1})

$>=0$ 1750-1700

Ароматические соединения 1600-1515-1487

Этап 5: сложный этиловый эфир N-[2-[(ацетилтио)метил]-3-(3-(1,1'-бифенил)-4-ил)-1-оксопропил]-L-Триптофана

Реакцию осуществляют, как на Этапе 5 примера 2, исходя из 200 мг продукта, полученного выше на стадии 4. После

очистки на двуокиси кремния, элюируя смесью хлороформ-этилацетат 85-15, получают 65 мг целевого продукта (коричневое масло).

Этап 6: (R,S)N-(3-((1,1'-бифенил)-4-ил)-2-(меркатометил)-1-оксопропил)-L-Триптофан

Реакцию осуществляют, как на этапе 6 примера 2, исходя из 65 мг полученного выше на этапе 5 продукта, очищают на двуокиси кремния, элюируя смесью метиленхлорид-метанол-уксусная кислота 89,5-10-0,5, и получают 10 мг целевого продукта (коричневое масло).

Физический анализ

ЯМР (CDCl₃, 1H) смесь двух диастереоизомеров 50/50

1,36 и 1,59 (t, 1H, SH); 2,20-3,40 (m, 7H); 4,88 (m, CH); 5,94 (d, NH); 6,55 и 6,99 (d, 1H, H₂ индол); 6,80-7,90 (m, 13H).

Пример 6: (R,S) N-(2-(меркаптометил)-1-оксо-3-(4-фенилметокси)фенил) пропил-L-Триптофан

Этап 1: 3-(4-фенилметокси)фенил)-альфа-[(диметиламино)метил]-метил-пропаноат

Реакцию осуществляют, как на этапе 1 примера 1, используя вместо 3-бромбензил-бромид 4-бензилоксибензил-йодид, полученный из 4-бензилоксибензил-хлорида обычными методами путем реакции с гидридом натрия в безводном ацетоне, затем выдержки с обратным холодильником в течение 2 часов и очистки на двуокиси кремния. Проводя реакцию, как на этапе 1 примера 1, исходя из 768 мг диметиламино-метилпропаноата, получают желтое масло, которое очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид-метанол 92-8. Получают 316 мг целевого продукта.

Этап 2.: иодид 3-(4-фенилметокси)фенил)-бета-(метоксикарбонил)-N,N,N-триметил-пропанаминия

Реакцию осуществляют как на этапе 2 примера 1, исходя из 315,8 мг продукта, полученного выше на стадии 1, получают 246 мг целевого продукта, используемого на следующем этапе.

Этап 3: 3-(4-фенилметокси)фенил)-альфа-метилен-метилпропаноат

Реакцию осуществляют, как на этапе 3 примера 1, исходя из 246 мг продукта, полученного выше на этапе 2, и получают 136,11 мг целевого продукта (твердое вещество белого цвета).

Этап 4: альфа-[(ацетилтио)метил]-3-(4-фенилметокси)фенил)-пропановая кислота

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 1, исходя из 136 мг продукта, полученного выше на этапе 3, и получают 149 мг целевого продукта (коричневая смола).

Физический анализ:

ИК в CHCl_3 (cm^{-1})

≥ 0 1693

Ароматические соединения 1611-1580-1512

Этап 5: сложный этиловый эфир N-[2-[(ацетилтио)метил]-3-(4-фенилметокси)фенил)-1-оксопропил]-L-Триптофана

Реакцию осуществляют, как на этапе 5 примера 1, исходя из 149 мг полученного выше на этапе 4 продукта, очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта хлороформ-этилацетат 85-15, и получают 42 мг целевого продукта (масло).

Этап 6: (R,S) N-(2-(меркатометил)-1-оксо-3-(4-фенилметокси)фенил)пропил)-L-Триптофан.

Реакцию осуществляют, как на этапе 6 примера 1, исходя из 42 мг полученного выше на этапе 5 продукта, и получают 16

мг целевого продукта (желтая смола).

Физический анализ

ЯМР (CDCl_3 , 1H, 300 МГц) смесь двух диастереоизомеров 50/50
1,31 и 1,55 (t, 1H, SH); 2,27-3,40 (m, 7H); 4,85 (m, 1H, CH);
5,90 (d, 1H, NH); 5,00 и 5,03 (s, 1H, O-CH₂): 6,51 и 7,00 (d,
1H): 6,8-7,6 (m, 17H); 7,99 и 8,06 (sl, 1H, NH).

Пример 7. (R) и (S) N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркатометил)-1-оксопропил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланин (изомеры А и В)

Реакцию осуществляют, как в примере 4, используя на этапе 5 примера 4 вместо хлоргидрида сложного эфира L-Триптофана соответствующее соединение, в котором индол-радикал заменен радикалом (1,1'-(тиенил)фенил-4-ил), причем это соединение получают обычными методами (например, как описано в: J.Org.Chem. 1992, 57, 379-381), из 2-тиенил-бороновой кислоты и сложного эфира N-boc-L-Тирозина (как указано ниже на этапе 1 примера 10).

На выходе этапа 5 получают смесь двух стереоизомеров, которые разделяют хроматографией на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта хлороформ-этилацетат 90-10. Затем проводят реакцию, как на этапе 6 примера 4, исходя из каждого из разделенных диастереоизомеров и получают, таким образом, два целевых продукта.

Анализ:

Изомер А:

$\alpha_D = -24^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в диметилформамиде

Спектр ЯМР (DMSO 250 МГц)

2,20-3,14 (7H): CH₂ и CH; 4,27 (q, 1H): CH; 6,99 (2H,

ароматические протоны); 7,10-7,50 (10H, другие ароматические соединения); 7,72 (d) (1H, NH).

Изомер В

$\alpha_D = +17,3^\circ\text{C}$ при концентрации 0,9 в диметилформамиде

Спектр ЯМР (DMSO)

2,20-3,25 (7H, CH₂ и CH); 4,27 (m, 1H, CH); 7,00-7,60 (11H, ароматические соединения).

Пример 8. N-[3-(3-бромфенил)-2-(меркаптометил)-1-оксопропил]-7-(фенилметокси)-Триптофан

Реакцию осуществляют, как в примере 4, используя на этапе 5 примера 4 вместо хлоргидрида сложного эфира L-Триптофана соответствующее соединение, в котором индол-радикал замещен на фенильном остатке индола в позиции орто бензилокси-радикалом, причем это соединение выпускается в продажу в виде аминокислоты.

Таким образом, получают целевой продукт.

Анализ:

Спектр ЯМР (DMSO 300 МГц)

5,23 (s, 2H, OCH₂): 2,2-3,5 (7H, CH₂ и CH); 4,40 (m, 1H, CH); 6,68 (m, 1H) - 6,85 (m, 1H) - 6,95-7,55 (m, 11H, ароматические протоны); 8,05 (m, подвижный протон 1H); 10,80-10,92 (m, 1H, подвижный протон).

Пример 9: (S,S) N-(2-((1,1'-бифенил)-4-ил)-1-(1H-тетразол-5-ил)-этил)-альфа-(меркаптометил)-бензолпропанамид

Этап 1: [2-(R*,R*)] 2-[(ацетилтио)метил]-N-[2-[(1,1'-бифенил)-4-ил]-1-[1-(2-цианоэтил)-1H-тетразол-5-ил]этил]-бензолпропанамид

Реакцию осуществляют, как на этапе 1 примера 16, используя на этапе б) вместо сложного метилового эфира L-Триптофана соединение (S) 5-[1-амино-2-[(1,1'-бифенил)-4-ил]этил]-1H-тетразол-1-пропан-нитрил, полученный как описано в J. of Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1995, p. 147.

Таким образом, получают целевой продукт.

Анализ:

$\alpha_D = -32^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле

Спектр ЯМР (CDCl_3 300 МГц)

6,94-7,14 (m, H, ароматические протоны на фениле); $\approx 2,5-2,75$ (2H, CH_2 -фенил); 4,27-4,45 (dt, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$); 3,37 (d, 2H, CH_2 -бифенил); от 2,45 до $\approx 2,70$ (dt, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$); 3,37 (d, 2H, CH_2 -бифенил); 6,17 (d, 1H, CONH); 5,38 (q, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$ -бифенил); $\approx 2,73$ (m, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_2$ -фенил); 2,94 (d, 2H, $\text{CO}-\text{S}-\text{CH}_2-$); 2,28 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{CO}-$); 7,19-7,45 (система AA'-BB', ароматические протоны бифенила).

Этап 2: (S,S) N-(2-((1,1'-бифенил)-4-ил)-1-(1H-тетразол-5-ил)-этил)-альфа-(меркаптометил)-бензолпропанамид

В 300 мг полученного на этапе 1 продукта добавляют 8 мл метанола, 4 мл тетрагидрофурана, 0,5 мл 1,2-этан-дитиола, затем 5,6 мл 1N гидроксида натрия.

Перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов.

Разбавляют водой, нейтральную фракцию экстрагируют раствором хлороформа, содержащего 10% метанола, подкисляют водную фазу, затем экстрагируют раствором хлороформом,

содержащим 10% метанола.

После очистки хроматографией на двуокиси кремния, элюируя смесью хлороформ-метанол 90-10, получают 87 мг целевого продукта (бесцветное аморфное вещество).

$\alpha_D = \pm 0^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле

Анализ:

ЯМР (DMSO 300 МГц)

5,44 (m, CO-NH-CH-CH₂) - 8,59 (d, подвижный, CO-NH-CH-CH₂);
2,29 (m, 1H) - 2,60 (m, 3H) - 2,79 (m, 1H) - 3,16 (dd, 2H) - 3,30 (dd, 1H, CH₂ и CH₂-CH-CH₂); 7,00-7,60 (14 ароматический протонов).

Пример 10: (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланин

Этап 1: сложный метиловый эфир N-[(1,1'-диметил-этокси)карбонил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланина

В 417,5 мг сложного метилового эфира N-[(1,1'-диметил-этокси)карбонил]-0-[(трифторметил)сульфонил]-L-Тирозина (полученного, как описано в J.Org.Chem. 1992, 97, 379) вводят 10 мл толуола, 248 мг 2-тиофен-бороновой кислоты и 202 мг бикарбоната калия, раствор перемешивают в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляют при 90°C, 338,6 мг тетракис (трифенилфосфин) Pd0, раствор нагревают при 90°C в течение 3 часов. Добавляют 20 мл воды, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу фильтруют, два раза промывают раствором насыщенного хлорида натрия, органические фазы сушат. После очистки на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта гексан-этилацетат 6-4, получают 211 мг целевого продукта.

Физический анализ:

ИК (CHCl₃) (см⁻¹)

C-NH 3438

C=O 1742-1710

Сопряженные системы	}	1610-1567-1535-1501
+Ароматическое соединение		
+Амид II		

Этап 2: хлоргидрат сложного метилового эфира 4-(2-тиенил)-L-Фенилаланина

Смешивают 277 мг продукта, полученного выше на этапе 1, 1,2 мл этилацетата и 2,77 мл насыщенного раствора хлористоводородной кислоты в этилацетате, перемешивают при комнатной температуре в течение ≈ 2 ч 15 мин.

Раствор концентрируют, выдерживают при ≈ 4°C и сушат. Получают 104,2 мг целевого продукта (белые кристаллы).

Физический анализ:

ЯМР (CDCl₃, 1H, δ ppm)

7,14 (dd, 1H, Ar); 7,53 (т, 2H, Ar); 7,28 и 7,05 (2H, Ar); 4,32 (т, 1H, -CO-CH-N); 3,14 (dd, 2H); 8,53 (s, 3H, NH₃).

Этап 3: сложный этиловый эфир (S) N-[2-(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланина.

Смешивают 100 мг (S) альфа-[(ацетилтио)метил]-бензолпропановой кислоты (получение которой описано в Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1987, 666, Vol. 234) с 148 мг BOP, затем добавляют 80 мг продукта, полученного выше на этапе 2, растворенного в 2 мл метиленхлорида. Перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем выпаривают. После очистки на двуокиси

кремния, используя в качестве элюанта хлороформ-этилацетат 85-15, получают 122 мг целевого продукта (белая пена).

Анализ

ЯМР (CDCl_3)

2,35 (s, 3H, Sac); 2,5-3,2 (m, 7H, CH-CH₂); 3,7 (s, 3H, COOMe); 4,8 (q, 1H, CH): 5,8 (d, 1H, NH); 7,1-7,4 (m, 12H, Ar).

Этап 4: (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(2-тиенил)-L-Фенилаланин

Продукт, полученный выше на этапе 3, вводят в 1,5 мл тетрагидрофурана и добавляют 0,75 мл воды, после дегазации раствора вводят 33 мг гидроокиси лития при комнатной температуре. Перемешивают в течение 1,2 ч при комнатной температуре, затем добавляют 4 мл воды, подкисляют хлористоводородной кислотой до pH≈2. После экстрагирования метиленхлоридом и очистки на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта смесь метиленхлорид-метанол-уксусная кислота 10-89,5-0,5, получают 65 мг целевого продукта.

Физический анализ

T смолы: 69-71 °C

ЯМР (1H, CDCl_3 , 300 МГц, δ)

1,40 (t, 1H, SH); 2,53 (m, 2H); 2,7-3,0 (m, 3H); 3,05 (dd, 1H); 3,22 (dd, 1H); 4,85 (m, 1H, CH): 5,90 (m, 1H, NH): 6,80-7,50 (m, 12H, H ароматические).

Пример 11: (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(1-нафтил)-L-фенилаланин

Этап 1: сложный метиловый эфир N-[(1,1'-диметил-этокси) карбонил]-4-(1-нафтил)-L-Фенилаланина

Реакцию проводят, как на этапе 1 примера 10, исходя из сложного метилового эфира N-[(1,1'-диметил-этокси)карбонил]-O-[(трифторметил)сульфонил]-L-Тирозина (полученного, как описано на этапе 1 примера 10), вводят 10 мл толуола, 282 мг нафталин-бороновой кислоты и 169,7 мг бикарбоната натрия, раствор перемешивают в течение 15 минут, затем добавляют 94,77 мг 5-тетракис(трифенилфосфина). Таким образом, получают 165,7 мг целевого продукта.

Физический анализ:

ИК (CHCl₃) (см⁻¹)

NH 3435

>=O 1742-1711

Ароматическое соединение
+Амид II 1600-1590-1503

Этап 2: хлоргидрат сложного метилового эфира 4-(1-нафтил)-L-Фенилаланина

Реакцию осуществляют, как на этапе 2 пример 10, исходя из продукта, полученного выше на этапе 1, с получением целевого продукта.

Этап 3: сложный метиловый эфир N-[2-[(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(1-нафтил)-L-Фенилаланина

Реакцию осуществляют, как на этапе 3 примера 10, исходя из продукта, полученного выше на этапе 2, с получением целевого продукта.

Этап 4: (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(1-нафтил)-L-Фенилаланин

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 10, исходя из продукта, полученного выше на этапе 3, с получением

целевого продукта. Т.пл.=158°C.

Физический анализ

ЯМР (DMSO, 300 МГц, δ)

1,95 (t, 1H, SH); 2,27 (m, 1H); 2,50-3,0 (m, 5H); 3,27 (dd, 1H); 4,40 (m, dd после обмена, 1H, CH-NHCO); 7,08-8,0 (m, 18H, H ароматические + CONH).

Пример 12. (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(4-метоксифенил)-L-Фенилаланин

Этап 1: сложный метиловый эфир N-[(1,1'-диметилэтокси)карбонил]-4-(4-метоксифенил)-L-фенилаланина

Реакцию проводят, как на этапе 1 примера 10, используя вместо 2-тиофен-бороновой кислоты 4-метокси-бензолбороновую кислоту, исходя из 351,6 мг сложного метилового эфира N-[(1,1'-диметилэтокси)карбонил]-O-[(трифтор-метил)сульфонил]-L-Тирозина (полученного, как описано на этапе 1 примера 10), 10 мл толуола, 250 мг 4-метоксибензол-бороновой кислоты, 170,3 мг бикарбоната калия и 190,17 мг 5-тетракис-(трифенилфосфина) Pd(O). Таким образом, получают 199 мг целевого продукта.

Физический анализ:

ИК (CHCl₃) (см⁻¹)

NH	3440
C=O	1742-1710
Ароматическое соединение +АмидII	1610-1500

Этап 2: хлоргидрат сложного метилового эфира 4-(4-метоксифенил)-L-Фенилаланина

Реакцию осуществляют, как на этапе 2 пример 10, исходя

из 200 мг продукта, полученного выше на этапе 1, 1 мл этилацетата и 1,8 мл насыщенного раствора хлористоводородной кислоты в этилацетате. Таким образом, получают 81 мг целевого продукта.

Физический анализ:

ЯМР (CDCl_3 + несколько капель MeOD/TMS , δ ppm)

3,15 (2H, d, CH_2); 3,67 (3H, s, O-Me); 3,7 (3H, s, сложный метиловый эфир); 4,1 (1H, t, CH); 6,82 (2H, d, ароматические соединения); 7,14 (2H, d, ароматические соединения); 7,36 (2H, d, ароматические соединения); 7,4 (2H, d, ароматические соединения)

Этап 3: сложный метиловый эфир (S) N-[2-[(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(4-метоксифенил)-L-фенилаланина

Реакцию осуществляют, как на этапе 3 примера 10, исходя из 80 мг (S) альфа-[(ацетилтио)метил]-бензолпропановой кислоты (полученной со ссылкой на документ, указанный на этапе 3 примера 10), 2 мл метиленхлорида, 0,07 мл триэтиламина, 106 мг ВОР и 60 мг продукта, полученного выше на этапе 2, растворенного в 1 мл метиленхлорида. Таким образом, получают 82 мг целевого продукта.

Этап 4: (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-4-(4-метоксифенил)-L-Фенилаланин

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 10 исходя из 68 мг продукта, полученного выше на этапе 3, растворенного в 2 мл тетрагидрофурана, 1 мл воды и 17 мг моногидрата гидроксида лития. Таким образом, получают 40 мг целевого продукта (твердое вещество белого цвета).

Физический анализ

ЯМР (DMSO/TMS, δ ppm)

1,81 (1H, m широкая, SH подвижный); 2,29 (1H, m, CH); 2,50-3,20 (6H, m, CH₂); 3,78 (3H, s, OMe); 4,49 (1H, m, CH); 8,29 (1H, dl, CO-NH подвижный); 7,00 (2H, dl, ароматические соединения); 7,10-7,30 (8H, m, ароматические соединения); 7,25-7,60 (3H, m, ароматические соединения); 12,80 (1H, m широкая, OH подвижный).

Пример 13. (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-бета-фенил-фенилаланин

Этап 1: трифторметансульфонат сложного метилового эфира бета-фенил-L-фенилаланина.

Реакцию проводят, как на этапе 2 примера 10, исходя из 500 мг сложного метилового эфира N-[(1,1'-диметилэтокси)карбонил]-бета-фенил-L-фенилаланина (полученного из L-вос-3-3-дифенилаланина (коммерческого) путем этерификации методами, известными в химии пептидов, например, с помощью EDC, MeOH, CH₂Cl₂), 10 мл метиленхлорида и 5 мл трифторуксусной кислоты. Таким образом, получают 361 мг целевого продукта (твердое вещество желтого цвета).

Физический анализ

ЯМР (CDCl₃ + несколько капель MeOD/TMS, δ ppm) 3,33 (3H, s, сложный метиловый эфир); 4,13 (1H, d, CH); 4,8 (1H, d, CH); 6,96-7,08 (10H, m, ароматические соединения).

Этап 2: сложный метиловый эфир (S) N-[2-[(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-бета-фенил-L-фенилаланина.

Реакцию осуществляют, как на этапе 3 примера 10, исходя

из 221 мг (S) альфа-[(ацетилтио)метил]-бензолпропановой кислоты (полученной, как в документе, указанном на этапе 3 примера 10), 343 мг продукта, полученного выше на этапе 1, 8 мл безводного метиленхлорида, 0,28 мл триэтиламина и 410 мг ВОР. Таким образом, получают 372 мг целевого продукта (белая пена).

Этап 3: (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-бета-фенил-фенилаланин

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 10 исходя из 200 мг продукта, полученного выше на этапе 2, растворенного в 2 мл тетрагидрофурана, 1 мл воды и 53 мг моногидрата гидроксида лития. Таким образом, получают 165 мг целевого продукта (белая пена).

Вращательная способность: $[\alpha]_D^{+12^\circ\text{C}}$ при концентрации 0,5 в хлороформе

Физический анализ

ИК (CHCl_3) (cm^{-1})

=C-NH	3428
>=O	1753-1719-1678
Ароматические соединения +АмидII	1603-1585-1510-1497

Общая абсорбция кислотного типа

Пример 14. (S)N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-S-фенил-L-Цистеин

Этап 1. сложный метиловый эфир 3-фенил-L-Цистеина

Реакцию осуществляют аналогично методу, описанному в Tet. Lett., 1995, 36, 4133, исходя из сложного метилового эфира NBOC L Цистеина, с последующим снятием защиты азота

классическими методами (например, ТРА/CH₂Cl₂) и получением целевого продукта.

Этап 2. сложный метиловый эфир (S) N-[2-[(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-S- фенил-L-Цистеина

Реакцию осуществляют, как на этапе 3 примера 10, исходя из 400 мг (S) альфа-[(ацетилтио)метил]-бензолпропановой кислоты (полученной, как в документе, указанном на этапе 3 примера 10), 5 мл метиленхлорида, 0,36 мл триэтиламина, 521 мг ВОР и 280 мг продукта, полученного выше на этапе 1, растворенного в 5 мл метиленхлорида. Таким образом, получают 389 мг целевого продукта.

Этап 3: (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-S-фенил-L-Цистеин

Смешивают 128 мг продукта, полученного выше на этапе 2, 0,38 мл молярного гидроксида натрия и 2 мл метанола. Раствор подкисляют до pH 1 добавлением молярной хлористоводородной кислоты, затем экстрагируют бинарной смесью метиленхлорида и этилацетата. После сушки и выпаривания полученный продукт очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюируя смесью метиленхлорид-метанол-уксусная кислота 89,5-10-0,5. Таким образом, получают 75 мг целевого продукта (белая пена).

Физический анализ

ЯМР (CDCl₃/TMS, δ ppm)

1,56 (1H, t, SH подвижный); 2,45-2,95 (5H, m, CH и CH₂); 3,30 (1H, dd, J=14 и 6, H в HC₂); 3,46 (1H, dd, J=14 и 4,5, H в CH₂); 4,72 (1H, dd после обмена, CH); 6,14 (1H, d, подвижный NH амида); 7,10-7,41 (10H, m, ароматические соединения).

Вращательная способность: $[\alpha]_D^{+30,4^\circ\text{C}}$ при концентрации 0,5 в хлороформе.

Пример 15. (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-5-(фенилметокси)-D,L-Триптофан

Этап 1. сложный метиловый эфир 5-(фенилметокси)-D,L-Триптофана

300 мг рацемического Триптофан-5-О-бензила (коммерческого) вводят в смесь 15 мл метанола и 3 мл ацетилхлорида, выдерживают в течение 24 часов при комнатной температуре, омыляют до pH 8 и экстрагируют этилацетатом. После очистки хроматографией на двуокиси кремния с использованием в качестве элюанта смеси метиленхлорид-метанол 90-10, получают 210 мг целевого сложного эфира.

Этап 2. сложный метиловый эфир (S) N-[2-(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-5-(фенилметокси)-D,L-Триптофана

Реакцию осуществляют, как на этапе 3 примера 10, исходя из 150 мг продукта, полученного на этапе 2. Таким образом, получают 280 мг целевого продукта.

Этап 3. (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-5-(фенилметокси)-D,L-Триптофан

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 10, и получают 150 мг целевого продукта.

Физический анализ

Продукт в виде двух диастереоизомеров

Белая пена, T смолы: 67-69°C

ИК CHCl_3 (cm^{-1})

=C-NH

3480-3424

C=O	1754-1720-1673
SH	2567
Гетероциклы +Ароматические соединения +Амид II	} 1625-1604-1585-1511-1498-1484

ЯМР (COCl₂/300 МГц)

Смесь двух диастереоизомеров

1,34 и 1,54 (t, 1H, SH); 2,46 (m, 2H); 2,7-3,25 (m, 5H); 4,81 (m, 1H); 5,09 (m, 2H); 5,94 (m, 1H); 6,41 (sl, 1H, H₂ индол); 6,90-7,47 (m, 15H); 7,90-8,01 (sl, 1H, NH индол).

Пример 16. Метиловый эфир (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофана

Этап 1. (S) альфа-[(ацетилтио)метил]-бензолпропановая кислота

а) Получение хлорида кислоты

Смешивают 615 мг кислоты (полученной, как описано в Journal of Pharmacology and Experimental Theurapeutics 1987, 66, vol. 243) и 0,4 мл тионилхлорида, перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем испаряют тионилхлорид.

б) Аминирование

Остаток, полученный на этапе а), растворяют в 3 мл метиленхлорида, затем добавляют при перемешивании 300 мг DMAP и медленно вводят в раствор 650 мг сложного метилового эфира L-триптофана (свободного от хлоргидрата) и 6 мл метиленхлорида. Перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляют водой, декантируют и экстрагируют метиленхлоридом.

с) После очистки продукта, полученного на этапе б),

хроматографией на двуокиси кремния с использованием в качестве элюанта смеси хлороформ-этилацетат 98-2, получают 574 мг целевого продукта (бесцветное аморфное вещество).

$[\alpha]_D = -44^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле

ЯМР (CDCl_3)

2,75-3,10 (m, 4H, три CH_2); 3,24 (d, 2H); 7,02-7,40 (m, 7H, ароматические протоны); 7,34 (dl, 1H), 7,53 (dl, 1H).

Этап 2. сложный метиловый эфир (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофана

В 150 мг продукта, полученного на этапе 1, вводят 10 мл метанола, охлажденного до 0°C , затем медленно 3,6 мл 0,1M гидроксида натрия. Перемешивают при 0°C в течение двух часов. Метанол выпаривают в вакууме при комнатной температуре и экстрагируют хлороформом, содержащим 20% метанола. После очистки хроматографией на двуокиси кремния с использованием в качестве элюанта смеси хлороформ-этилацетат 98-2, получают 78 мг целевого продукта (бесцветное аморфное вещество).

$[\alpha]_D = +14,4^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле

Физический анализ

Микроанализ:

	Рассчитанный	Полученный
C%	66,64	67,1
H%	6,10	6,3
N %	7,06	6,2
S %	8,09	7,6

ИК $\text{CHCl}_3(\text{cm}^{-1})$

=C-NH	3479-3404
C=O	1740
Гетероцикл	} 1620-1604-1585-1553-1511-1401
+ Ароматическое соединение	

ЯМР (COCl₃/300 МГц)

2,49 (m, 2H, (CH₂)-CH и CH₂-CH-CH₂); 2,70-2,95 (m, 3H); 3,29 (d, 2H); 7,05-7,38 (m, протоны ароматических соединений); 7,56 (d, 1H).

Пример 17: (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофан

Водную фазу продукта примера 16 подкисляют добавлением хлористоводородной кислоты, а смолистый осадок экстрагируют хлороформом, содержащим 20% метанола. Для очистки 59 мг полученного продукта растворяют в 5 мл 0,1N гидроксида натрия, подкисляют хлористоводородной кислотой, фильтруют, промывают и сушат при пониженном давлении при комнатной температуре. Таким образом, получают 42 мг целевого продукта (бесцветное аморфное вещество).

$[\alpha]_D^{+15,2^\circ\text{C}}$ при концентрации 0,5 в метаноле

Физический анализ

ИК CHCl₃ (см⁻¹)

=C-NH	3477-3423
-------	-----------

+ общая абсорбция

C=O	1722-1669
-----	-----------

Гетероцикл	} 1620-1604-1585-1553-1511-1401
+Ароматическое соединение	
+Амид II	

Пример 18. Сложный метиловый эфир (R) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофана

Этап 1. Сложный метиловый эфир (R) N-[2-[(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофана

Реакцию осуществляют, как на этапе 1 примера 16, используя вместо соли левовращающегося эфедрина соль правовращающегося эфедрина. (Тпл.=130°C, $[\alpha]_D^{+25}=+49,6^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле). Получают 525 мг целевого продукта (бесцветное аморфное вещество). $[\alpha]_D^{+25}=+32,8^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле

Физический анализ

ЯМР SOCl_2

2,29 (s, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 2,80-3,00 (m, 3H); 3,20 (dd, 1H); 3,08 (d, 2H); 2,54 (m); 3,60 (s, 1H); 4,87 (m, 1H); 5,89 (d, малоподвижный); 6,89 (d, sl после обмена); 7,92 (sl, малоподвижный); 7,00-7,31 (m, 9H, ароматические соединения).

Этап 2. Сложный метиловый эфир (R) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофана

Реакцию осуществляют, как на этапе 2 примера 16, исходя из 150 мг продукта, полученного выше на этапе 1, 10 мл метанола и 3,6 мл 0,1N гидроксида натрия. Таким образом, получают 60 мг целевого продукта (розоватое аморфное вещество). $[\alpha]_D^{+25} = -17,6^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле

Физический анализ

Микроанализ:

	Рассчитанный	Полученный
C %	66,64	66,5

H %	6,10	6,1
N %	7,06	6,8
S %	8,09	8,0
O%	12,11	
ИК CHCl ₃ (см ⁻¹)		
=C-NH		3479-3424
C=O		1740-1672
Гетероцикл +Ароматическое соединение +Амид	} 1620-1604-1585-1553-1511-1497	

Слабая абсорбция ≈ 2870 (область SH)

Пример 19. (R) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил-L-Триптофан

Реакцию осуществляют, как в примере 17, исходя из продукта, полученного на этапе 1 примера 18, и получают 54 мг целевого продукта (бесцветное твердое вещество)

$[\alpha]_D = -18,4^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле

Физический анализ

Микроанализ:

	Рассчитанный	Полученный
C %	65,95	65,2
H %	5,80	5,7
N %	7,32	7,1
S %	8,38	8,1
O%	12,55	
ИК CHCl ₃ (см ⁻¹)		
=C-NH		3478-3420
C=O		1735-1722-1669

Гетероцикл	}	1621-1604-1585-1553-1514-1498
+Ароматическое соединение		
+Амид II		

Слабая абсорбция = 2580 (область SH)

Пример 20. (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Фенилаланин

Этап 1. 1,1-диметилэтиловый эфир (S) N-[2-[(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-L-фенилаланина

Реакцию осуществляют, как на этапах а), б), в) этапа 1 примера 16, используя на этапе а) ту же соль левовращающегося эфедрина, а на этапе в) вместо сложного метилового эфира L-триптофана третбутиловый эфир L-фенилаланина (свободного от хлоргидрата). Таким образом, получают целевой продукт. $[\alpha]_D = -44^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле

Физический анализ

ЯМР:

5,79 (dl); 4,59 (m); 2,34 (s); 2,55 (m) 1H; 2,76-3,10 (m) 7H; 1,33 (s); 7,10-7,25 (m, протоны ароматических соединений).

Этап 2. (S) N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-фенилаланин

а) Снятие защиты с кислотной функции

В 370 мг продукта, полученного выше на этапе 1, и 4 мл метиленхлорида, охлажденного до 0°C , вводят 2 мл трифторуксусной кислоты. Перемешивают в течение 1 ч при 0°C , затем при комнатной температуре в течение 2 часов.

После удаления растворителей и реактивов, продукт очищают хроматографией на двуокиси кремния с использованием в качестве элюанта смеси хлороформ-метанол 90-10. Таким

образом, получают 246 мг целевого продукта (светло-палевое аморфное вещество). $[\alpha]_D = -7,2^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле.

б) Расщепление тиацетата:

Смешивают 100 мг кислоты, полученной на этапе а), и 3 мл метанола, охлажденного до 0°C , вводят 3 мл 0,1N гидроксида натрия и перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Удаляют метанол, разбавляют водой, подкисляют добавлением 2N хлористоводородной кислоты, фильтруют, промывают водой и сушат. Таким образом, получают 68 мг целевого продукта (бесцветное аморфное вещество).

$[\alpha]_D = +8^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле.

Физический анализ

ИК $\text{CHCl}_3 (\text{см}^{-1})$

=C-NH

3428

C=O

1722 (кислота) -1672 (амид)

Ароматическое соединение
+ Амид II

} 1604-1585-1513-1497
)

Слабая абсорбция = 2587 (область SH)

Пример 21: (S) 4-фенил-N-[(2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил)-L-фенилаланин]

Этап 1. сложный метиловый эфир 4-фенил-L-фенилаланина

а) Получение тифлата.

Смешивают 1,18 г сложного метилового эфира (S) N-BOC-L-тирозина, 6 мл метиленхлорида и 1,6 мл пиридина. Полученный раствор охлаждают $0-5^\circ\text{C}$, затем вводят 0,8 мл ангидрида сульфо-трифторметана. Перемешивают в течение 1 часа при 0°C ,

поглощают водой и экстрагируют метиленхлоридом, промывают 1N гидроксидом натрия, затем 1N хлористоводородной кислотой и, наконец, соленой водой. Фильтруют и сушат. После очистки хроматографией с использованием в качестве элюанта смеси гексан-этилацетат 70-30, рекуперируют 161 г целевого продукта (светло-палевое масло). $[\alpha]_D^{25} = +34,8^\circ\text{C}$ при концентрации 1 в хлороформе.

Физический анализ

ЯМР CDCl_3

1,5 (s, O-тербут); 3,75 (s, OCH_3); $\approx 5,0$ (NH); $\approx 4,65$ (CH); 3-3,3 (CH_2)

б) Реакция сочетания

Смешивают 1,6 г трифлата, полученного на этапе а), 35 мл толуола, 920 мг 98%-ой бензолбороновой кислоты и 770 мг бикарбоната калия. Перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, затем вводят 115 мг тетракис(трифенилфосфин)палладия (Pd^0) и нагревают при 90°C при перемешивании в течение 2 ч 30 мин.

Разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом, сушат, фильтруют органическую фазу и выпаривают растворители. После очистки хроматографией на двуокиси кремния с использованием в качестве элюанта смесь гексан-этилацетат 70-30, получают 1,4 г желтой смолы. $[\alpha]_D^{25} = +48^\circ\text{C}$ при концентрации 1 в хлороформе.

в) Реакция снятия защиты с амино-функции

В 1,4 г продукта, полученного выше на этапе б), вводят 6 мл этилацетата, затем 14 мл насыщенного раствора хлористоводородной кислоты в этилацетате, перемешивают при

комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрируют, замораживают, фильтруют и сушат. Таким образом, получают 960 мг целевого продукта (бесцветные кристаллы) $T_{пл.}=230-232^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{25}=+11,6^{\circ}C$ при концентрации 1 в метаноле.

Физический анализ

ИК Nujol (cm^{-1})

C=O	1738
NH ₂ деф.+ ароматическое соединение	1595-1576-1518-1500

Этап 2: метиловый эфир (S) N-[2-(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-4-фенил-L-фенилаланина

Реакцию осуществляют, как на этапе 1 примера 16, используя на этапе в) продукт, полученный выше на этапе 1 вместо метилового эфира L-Триптофана. Таким образом, получают целевой продукт (бесцветные кристаллы). $T_{пл.}=125^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{25}=-60^{\circ}C$ при концентрации 0,5 в метаноле.

Физический анализ

ИК CHCl₃ (cm^{-1})

=C-NH	3420
C=O	1742-1682
Ароматическое соединение +Амид II	} 1600-1580-1510-1487

Этап 3. (S) 4-фенил-N-[2-(меркатометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-L-фенилаланин

В 200 мг продукта, полученного выше на этапе 2, вводят 3 мл смеси тетрагидрофуран/вода (2/1) и 40 мл гидроокиси лития в виде моногидрата, перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов. Затем разбавляют водой, подкисляют

хлористоводородной кислотой и экстрагируют хлороформом, содержащим 20% метанола.

После очистки хроматографией на двуокиси кремния с использованием в качестве элюанта смеси хлороформ-метанол 90-10, получают 31 мг целевого продукта (бесцветное твердое вещество). $[\alpha]_D^{+22} = +22^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле.

Физический анализ

ЯМР DMSO

1,90 (m, 1H, SH); 2,20-3,30 (m, 7H); 4,36 (m, 1H); 7,08-7,60 (m, 14H); 7,93 (m, 1H, NH); 7,02-7,60 (m) $\approx$ 14 ароматических???

Пример 22: (S) N-(2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил)-O-фенилметил-L-Тирозин

Этап 1. сложный метиловый эфир N-[2-[(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-O-(фенилметил)-L-Тирозина

Реакцию осуществляют, как на этапе 1 примера 16, используя вместо сложного метилового эфира L-Триптофана трифторацетат сложного метилового эфира O-(фенилметил)-L-Тирозина, полученного из M-Вос-O-бензилтирозина L следующим способом:

1) Реакцией сочетания EDC+ метанол (+HOBT) в метиленхлориде с получением соответствующего сложного метилового эфира.

2) снятие защитной группы Вос с помощью смеси метиленхлорид-трифторуксусная кислота 50-50, затем выдерживанием в течение 1 ч при 0°C и в течение 2 часов при комнатной температуре и выпариванием.

Таким образом, получают целевой продукт.

ЯМР-анализ: ^1H

2,4 (s, 3H, SAc); 2,6 (m, 1H); 2,8-3,2 (m, 7H); 3,65 (s, 3H, COOMe); 4,8 (q, 1H, CH); 5,1 (s, 2H, CH₂O); 5,85 (d, 1H, NH); 6,9 (d, 2H, Ar); 7,1 (d, 2H, Ar); 7,3-7,6 (m, 10H)

Этап 2. (S) N-(2-(меркатометил)-1-оксо-3-фенилпропил)-O-фенилметил-L-Тирозин

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 10, исходя из продукта, полученного выше на этапе 1, и получают целевой продукт.

Данные анализа:

SM: $\text{M}^+=449$

ЯМР: (δ , к CHCl₃, ppm) 250 МГц; 1,37 (m, 1H, SH); 2,40-3,20 (m, 7H); 4,71 (m, 1H); 5,01 (s, 2H, OCH₂Ph); 5,71 (d, 1H, NH); 6,88 (m, 2H); 7,0-7,4 (m, 12H);

Пример 23: (S) N-(2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил)-L-Тирозин

Этап 1. Сложный метиловый эфир (S) N-[2-[(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Тирозина

120 мг продукта, полученного на этапе 1 примера 22, вводят в 1 мл этантиола, затем добавляют 0,3 мл BF₃ OEt₂.

Выдерживают в течение 3 часов при комнатной температуре, затем выливают в 5 мл воды и экстрагируют этилацетатом, затем выпаривают.

После очистки на двуокиси кремния с использованием в качестве элюанта этилацетата-хлороформа 10-90, получают 50 мг целевого продукта.

Данные анализа:

SM: 415⁺=M⁺: 238=M⁺-CH(CO₂Me) (CH₂-фенил-ОН); 107⁺: CH₂-фенил-ОН; 178: Me-O-CO-(CH₂)-фенил-ОН.

Этап 2. (S) N-(2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил)-L-Тирозин

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 10, исходя из продукта, полученного выше на этапе 1, и получают целевой продукт.

Данные анализа:

ЯМР: (300 МГц δ: DMSO)

1,86 (t, 1H, SH); 2,6-3,0 (m, 7H); 4,38 (m, 1H); 6,63-7,0 (m, 4H); 7,10-7,25 (m, 5H); 8,20 (d, 1H, NH); 9,18 (s, 1H, OH).

Пример 24. Сложный метиловый эфир (R) N-(2-меркапто-1-оксо-3-фенилпропил)-L-Триптофана

Этап 1. Сложный метиловый эфир (R) N-[2-[(бензоилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофана

254 мг хлоргидрата сложного метилового эфира L-Триптофана (коммерческий) вводят в 10 мл дихлорметана. После добавления 0,278 мг триэтиламина, добавляют 442 мг ВОР, затем в течение 10 минут раствор 286 мг (R) 2-(бензоилтио)-3-фенилпропановой кислоты (полученной, как описано в J.Org,Chem. 1986, 51, 3664-3671 Bert Strijtveen and Richard M. Kellogg) в 8 мл дихлорметана.

Затем устанавливают щелочной pH добавлением нескольких капель триэтиламина, перемешивают при комнатной температуре в течение часа. Органический раствор затем промывают последовательно 1 N хлористоводородной кислотой,

деминерализованной водой, 10% водным раствором бикарбоната натрия, водой+соленой водой. Сушат, фильтруют и выпаривают. После хроматографии на двуокиси кремния с использованием в качестве элюанта метиленхлорида-этилацетата 95-5, получают 211 мг целевого продукта (бесцветная пена) изомера RS.

Данные анализа:

$[\alpha]_D^{20} = +83,2^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле.

ИК CHCl_3 (cm^{-1})

C=NH 3479-3418

C=O 1743-1678

Ароматические соединения + гетероцикл+ Амид II	$\left. \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right\}$	1620-1597-1587-1513-1497-1490
--	--	-------------------------------

Этап 2. Сложный метиловый эфир (R) N-(2-меркапто-1-оксо-3-фенилпропил) -L-Триптофана

202 мг продукта, полученного выше на этапе 1, вводят в 10 мл метанола, охлаждают до $20 \pm 5^\circ\text{C}$, добавляют 0,42 мл 1N гидроксида натрия и перемешивают в течение 1 часа при этой температуре.

Затем подкисляют добавлением 5 мл 0,1N хлористоводородной кислоты, экстрагируют метиленхлоридом, промывают раствором бикарбоната натрия, водой и соленой водой, выпаривают досуха. Очищают хроматографией на двуокиси кремния с использованием в качестве элюанта смеси метиленхлорид-этилацетат 95-5. Таким образом, получают 94 мг целевого продукта (бесцветная пена). $[\alpha]_D^{20} = +8,16^\circ\text{C}$ при концентрации 0,49 в метаноле

Физический анализ

Микроанализ:

	Рассчитанный	Полученный
C %	65,95	65,8
H %	5,80	5,9
N %	7,32	7,0
S %	8,38	8,3
ИК CHCl ₃ (см ⁻¹)		
=C-NH		3479-3410-3306
C=O		1741-1675
Гетероцикл	}	1620-1604-1584-1512-1498
+Ароматические соединения		
+Амид II		
SH		2534

Пример 25. (S) N-(2-меркапто-1-оксо-3-фенилпропил)-D-Триптофан

Этап 1. Сложный метиловый эфир (S) N-[2-[(бензилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-D-Триптофана

Реакцию проводят, как на этапе 1 примера 24, используя вместо хлоргидрата сложного метилового эфира L-Триптофана хлоргидрат сложного метилового эфира D-Триптофана, а вместо (R)-2-(бензоилтио)-3-фенилпропановой кислоты (S)-2-(бензоилтио)-3-фенилпропановую кислоту (полученную согласно тому же документу). После очистки хроматографией на двуокиси кремния с использованием в качестве элюанта смеси метиленхлорида-этилацетата 95-5, получают 564 мг целевого продукта (бесцветная пена) - изомер SR.

$[\alpha]_D^{+85,09^\circ\text{C}}$ при концентрации 0,5 в метаноле.

Данные анализа:

ИК CHCl₃ (см⁻¹)

=C-NH 3480

C=O 1743-1678

Ароматическое соединение+	}	1620-1598-1582-1514-1497-1490
Сопряженная система+		
Амид II		

Этап 2. Сложный метиловый эфир (S) N-(2-меркато-1-оксо-3-фенилпропил)-D-Триптофана

Реакцию осуществляют, как на этапе 2 примера 24, исходя из 564 мг продукта, полученного выше на этапе 1, затем подкисляют добавлением 15 мл 0,1N хлористоводородной кислоты. Таким образом, получают 378 мг целевого продукта (твердое пористое вещество белого цвета).

[α]_D=+8,30°C при концентрации 0,53% в метаноле

Данные анализа

ИК CHCl₃ (см⁻¹)

=C-NH 3480-3421

>=O 1740-1675

Сопряженная система	}	1618-1600-1585-1512-1498
+Ароматическое соединение		
+Амид II		

SH 2570

Этап 3. (S) N-(2-меркапто-1-оксо-3-фенилпропил)-D-Триптофан

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 10, исходя из 363 мг продукта, полученного выше на этапе 2, в 15 мл смеси тетрагидрофуран-вода 2-1 и 63 мг моногидрата гидроксида лития. Таким образом, получают 184 мг целевого продукта (твердое пористое вещество белого цвета).

$[\alpha]_D = -7,2^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле

Данные анализа

Микроанализ:

	Рассчитанный	Полученный
C %	65,20	65,4
H %	5,47	5,5
N %	7,60	7,3
S %	8,70	8,3

ИК CHCl_3 (cm^{-1})

=C-NH 3478-3418

+ общая абсорбция NH/OH

C=O 1722-1672

Гетероцикл +Ароматические соединения +Амид II	}	1621 -1604-1583-1513-1497
---	---	---------------------------

SH 2570

Пример 26. (R) N-(2-меркапто-1-оксо-3-Фенилпропил)-L-Триптофан

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 10, исходя из 130 мг продукта примера 24, 28 мг гидроокиси лития, воды и 5 мл смеси тетрагидрофуран-вода 2/1. Таким образом, получают 120 мг целевого продукта.

Данные анализа

ИК CHCl_3 (cm^{-1})

=C-NH 3478-3415

общая абсорбция NH/OH

C=O 1722-1672

Гетероцикл	}	1621-1604-1583-1498
+Ароматические соединения		
+Амид II		

SH 2570

Пример 27. (S) N-(2-меркапто-1-оксо-3-фенилпропил)-L-Триптофан

Этап 1. Сложный метиловый эфир (S) N-[2-[(бензоилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофана

Реакцию осуществляют, как на этапе 1 примера 24, используя вместо (R) 2-(бензоилтио)-3-фенилпропановой кислоты (S)-2-(бензоилтио)-3-фенилпропановую кислоту, а также метиловый эфир L-Триптофана. После хроматографии на двуокиси кремния с использованием в качестве элюанта метиленхлорида-этилацетата 95-5, получают 412 мг целевого продукта SS (бесцветная пена). $[\alpha]_D = -68^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле.

Данные анализа:

ИК CHCl_3 (cm^{-1})

C=NH 3479

C=O 1742-1676

Гетероцикл +	}	1620-1603-1582-1514-1498-1490
Ароматические соединения +		
Амид II		

Этап 2. Сложный метиловый эфир (S) N-[2-меркапто-1-оксо-3-фенилпропил]-L-Триптофана

Реакцию осуществляют, как на этапе 2 примера 24, исходя из 496 мг продукта, полученного выше на этапе 1, в 15 мл метанола и 1,07 мл 1N гидроксида натрия. Таким образом, получают 272 мг целевого продукта. Т.пл.=117-119°C

$[\alpha]_D^{25} = +24,8^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле

Данные анализа

ИК CHCl_3 (cm^{-1})

-NH 3479-3414-3370

>=O 1742-1667

Гетероцикл	}	1620-1602-1580-1512-1498
+Ароматические соединения		
+Амид		

Этап 3. (S) N-(2-меркапто-1-оксо-3-фенилпропил)-L-Триптофан

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 10, исходя из 249 мг продукта, полученного выше на этапе 2, в 15 мл смеси тетрагидрофуран-вода 2-1 и 60 мл моногидрата гидроксида лития.

Таким образом, получают 175 мг целевого продукта (аморфная пена).

$[\alpha]_D^{25} = +28,8^\circ\text{C}$ при концентрации 0,5 в метаноле

Данные анализа

Микроанализ:

	Рассчитанный	Полученный
C %	65,20	65,8
H %	5,47	5,6
N %	7,60	7,2
S %	8,70	8,1

ИК CHCl_3 (cm^{-1})

-NH 3478-3408-3375

Общая абсорбция OH/NH

>=O 1743-1721-1667

Сопряженная система	}	1604-1586-1513-1497
+Ароматические соединения		
+Амид II		

Пример 28. (S) альфа-(меркаптометил)-N-(7-Феноксигептил)-бензолпропанамид

Этап 1. (S) альфа-[(ацетилтио)метил]-N-(7-феноксигептил)-бензолпропанамид

Реакцию осуществляют, как в примере 16, используя на этапе в) вместо сложного метилового эфира L-Триптофана 7-феноксигептиламин (коммерческий). Таким образом, получают целевой продукт.

Этап 2. (S) альфа-(меркаптометил)-N-(7-феноксигептил)-бензолпропанамид

Реакцию осуществляют, как на этапе 4 примера 10, исходя из продукта, полученного выше на этапе 1, и таким образом, получают целевой продукт.

Данные анализа

SM M⁺=385

ЯМР (H, 200 МГц) δ

1,2-1,8 (m, 11H); 2,3-2,6 (m, 2H); 2,8 (m, 3H); 3,1 (m, 2H); 3,9 (t, 2H, CH₂O); 6,8 (m, 3H); 7,0-7,3 (m, 7H);

Пример 29. ПОЛУЧЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ

Изготавливают таблетки следующей рецептуры:

Продукт примера 4.....	50 мг
Экцепиент для таблетки.....	200 мг
(лактоза, тальк, крахмал, стеарат магния)	

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Определение ингибирующего эффекта в отношении эндотелинпре-
вращающего фермента (ЕСЕ)

Проводят тестирование, при котором продукт (2,3-³H)-пропионил-b-ET-1(19-35), полученный, как описано ниже в п.а), расщепляют с помощью ЕСЕ до продукта (2,3-³H)-пропионил-b-ET-1(19-21) в присутствии вещества Р, исследуемого на активность ингибирования ЕСЕ, как показано ниже в п. б): ингибирующая ЕСЕ активность вещества Р будет тем выше, чем будет меньше количество продукта формулы (II), определяемое по подсчету радиоактивности. Тестирование осуществляют следующим образом:

а) Получение меченого тритием пептида (2,3-³H)-пропионил-b-ET-1(19-35).

N-сукцинимид-(2,3-³H)-пропионат (Amersham код TRK.566) растворяют в 5 мл толуола в концентрации 1 мКи/мл, 99 мКи/ммоль ==> 5 мКи и 50 нмолей.

Толуол выпаривают до получения 10 мкл раствора, затем добавляют 25 мкл раствора ДМСО, содержащего 0,2 мг b-ET-1(19-35), причем b-ET-1(19-35) (MB=2014,2) предварительно сушат над гидроксидом калия в течение ночи. Выпаривание продолжают в течение 10 мин, затем перемешивают раствор в потоке азота в течение 15 мин, чтобы удалить остаточный толуол.

Продолжают осторожное перемешивание в течение 4 дней.

Для осуществления очистки добавляют 225 мкл фосфатного буферного раствора с рН 6,5 и 50 мкл ацетонитрила, затем перемешивают в течение 10 мин, а полученный радиоактивный раствор разделяют на две порции по 150 мкл на колонке Nucleosil C₁₈ (150x4,6 мм).

Элюирование осуществляют со скоростью 0,8 мл/мин с градиентом 0-20% ацетонитрила в течение 20 мин, затем 20-35% в течение 50 мин.

Данные анализа

Анализ фракций осуществляют путем подсчета трития в жидком сцинтилляторе (1 мкл в 5 мл сцинтиллирующей жидкости HiSafe3) в течение 60 сек.

Радиоактивные фракции объединяют и разделяют на образцы по 200 мкл в силиконовых эппендорфовских пробирках, которые можно хранить при -80°C или -20°C .

Свойства полученного продукта

dpm = 1 067 274 560, что соответствует 0,5 мКи.

Радиоактивный выход: 10%

Удельная активность: $(99 \times 10) / 30,5 = 32,5$ Ки/ммоль.

б) Определение ингибирующей активности в отношении эндотелинпревращающего фермента (ECE)

10 мкл ECE либо 1-2 мкг очищенного ECE предварительно инкубируют в течение 30 мин при 37°C в 400 мкл буферного раствора 50 мМ Трис-малеата, pH 6,5, 20 мкл 5М хлорида натрия и 5 мкл вещества Р, ингибирующую активность которого исследуют, в различных концентрациях от 1 мкМ до 100 мМ (т.е. конечные концентрации вещества Р от 10 нМ до 1 мМ).

Реакцию инициируют путем добавления 10 мкл $(2,3\text{-}^3\text{H})$ пропионил-b-ET-1(19-35), полученного, как описано выше в п. а), при конечной концентрации $1,8 \times 10^{-12}\text{M}$.

После инкубации при 37°C в течение часа, реакцию останавливают добавлением 600 мкл этилацетата, а $(2,3\text{-}^3\text{H})$ пропионил-b-ET-1(19-21) экстрагируют путем механического перемешивания в течение 2 мин.

Отбирают 300 мкл органической фазы, добавляют 5 мл сцинтиллирующей жидкости и подсчитывают радиоактивность в течение 1 мин с помощью жидкого сцинтиллятора.

Каждое измерение осуществляют три раза, за исключением контрольного ЕСЕ (контрольный фермент, без продукта, тестируемого на активность ингибирования ЕСЕ), для которого каждое измерение проводится шесть раз.

Процент ингибирования рассчитывается по соотношению:

$$\frac{\text{тестируемый продукт} - \text{"холостая проба"}}{\text{контроль фермента} - \text{"холостая проба"}}$$

"Холостая проба" получена из раствора, полученного без фермента.

Этот тест был отработан уже известными ингибиторами, т.е. с P1, которым является фосфор-крахмал и с P2, которым является (N-(фенилэтилфосфонил)-Leu-Trp (TAKEDA).

В приведенной ниже таблице показаны результаты тестирования, используя в качестве продуктов P, продукты примеров согласно изобретению, тестируемых на активность ингибирования ЕСЕ. На основании полученных значений, срм и вычерчивания графика ингибирования в процентах в зависимости от концентрации ингибитора (нМ), рассчитывают значение CI₅₀, которое соответствует концентрации, вызывающей 50%-ное ингибирование ЕСЕ.

Полученные результаты исследования приведены ниже в таблице.

Продукты примеров	CI ₅₀ (нМ)
1	20
2	40
4	25

RU 2203661 C2

5	40
7A	120
7B	80
8	150
9	70
10	55
17	180
21	150

RU 2203661 C2