



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 178 419**⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 K 5/06, A 61 K 38/05, A 61 P 7/02**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

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

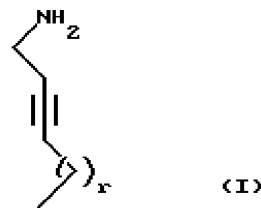
(21), (22) Заявка: 98117949/04, 26.02.1997
(24) Дата начала действия патента: 26.02.1997
(30) Приоритет: 01.03.1996 EP 96200543.5
(43) Дата публикации заявки: 20.10.2000
(46) Дата публикации: 20.01.2002
(56) Ссылки: EP 0672658 A1, 03.03.1995. WO 94/25051 A1, 10.11.1994. RU 2142469 C1, 02.06.1994. RU 2024549 C1, 22.02.1990. US 5672582 A, 12.10.1994.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 01.10.1998
(86) Заявка РСТ: EP 97/00938 (26.02.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 97/31937 (04.09.1997)

(71) Заявитель:
АКЦО НОБЕЛЬ Н.В. (NL)
(72) Изобретатель: Антон Эгберт Петер АДАНГ (NL)
(73) Патентообладатель:
АКЦО НОБЕЛЬ Н.В. (NL)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ СЕРИНА**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), где А, В, X, Y и r имеют значения, представленные в описании, или их фармацевтически приемлемым солям, обладающим антитромбиновой активностью. Описаны также фармацевтическая композиция, обладающая антитромбиновой активностью, и соединения для изготовления фармацевтических композиций. 2 с. и 12 з. п.

ф-лы, 1 табл.



A-B-X-NH-CH-C(O)Y

RU 2 178 419 C2

RU 2 178 419 C2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 178 419** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07 K 5/06, A 61 K 38/05, A 61 P 7/02**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98117949/04, 26.02.1997
 (24) Effective date for property rights: 26.02.1997
 (30) Priority: 01.03.1996 EP 96200543.5
 (43) Application published: 20.10.2000
 (46) Date of publication: 20.01.2002
 (85) Commencement of national phase: 01.10.1998
 (86) PCT application:
EP 97/00938 (26.02.1997)
 (87) PCT publication:
WO 97/31937 (04.09.1997)

(71) Applicant:
AKTso NOBEL' N.V. (NL)
 (72) Inventor: Anton Ehgbert Peter ADANG (NL)
 (73) Proprietor:
AKTso NOBEL' N.V. (NL)
 (74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) SERINE PROTEASE INHIBITORS

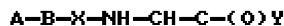
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, biochemistry.
 SUBSTANCE: invention relates to compounds of the formula (I)



where A,

(I)



B, X, Y and r have values given in description or to their pharmaceutically acceptable salts eliciting antithrombin activity. Invention describes also the pharmaceutical composition with antithrombin activity and compounds used for pharmaceutical compositions preparing. EFFECT: valuable medicinal and biochemical properties. 14 cl, 1 tbl

RU 2 178 419 C2

RU 2 178 419 C2

Изобретение относится к ингибитору протеазы серина, имеющему алкиниламиновую боковую цепь, к содержащим его фармацевтическим композициям, а также к использованию указанного ингибитора для лечения и профилактики заболеваний связанных с тромбином.

Протеазы серина представляют собой ферменты, которые среди прочего играют важную роль в каскаде коагуляции крови. Членами этой группы являются, например, тромбин, трипсин, факторы VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa и протеин C.

Тромбин является протеазой серина, которая регулирует последнюю стадию в каскаде коагуляции. Главной функцией тромбина является расщепление фибриногена для генерирования мономеров фибрина, которые образуют нерастворимый гель путем поперечного сшивания. Кроме того, тромбин регулирует свое собственное продуцирование, активируя факторы V и VIII на ранних стадиях каскада. Он также оказывает важные воздействия на клеточном уровне, где он воздействует на специфические рецепторы, вызывая агрегацию тромбоцитов, активацию клеток эндотелия и пролиферацию фибробласта. Таким образом, тромбин играет центральную регуляторную роль в гемостазе и образовании тромбов. Поскольку ингибиторы тромбина могут иметь широкий круг терапевтических применений, в этой области проводились интенсивные исследования.

При разработке синтетических ингибиторов протеаз серина и более конкретно тромбина возрос интерес к малым синтетическим пептидам, которые распознаются протеолитическими ферментами так же, как природные субстраты. В результате были получены новые пептидоподобные ингибиторы, такие как ингибиторы переходного состояния тромбина.

Не ослабевает поиск более эффективных и более селективных ингибиторов протеазы серина для того, чтобы получить ингибиторы, которые могут вводиться в меньших дозах и дают меньше побочных эффектов, и эти эффекты менее тяжелы. Кроме того, особое внимание уделяется биодоступности при оральном введении. Сильные внутривенные ингибиторы тромбина являются клинически эффективными при кратковременном введении, требуемом при лечении связанных с тромбином заболеваний. Однако особенно предупреждение связанных с тромбином заболеваний, таких как инфаркт миокарда, тромбоз и удар, требует продолжительной терапии, предпочтительно путем перорального введения антикоагулянта.

Большинство пептидоподобных ингибиторов тромбина, описанных в предшествующих публикациях, содержит боковую цепь аргинина. Ингибиторы тромбина могут также содержать боковую цепь лизина вместо аргинина как ингибитор N-Me-D-Cha-Pro-Lys-COOH и его производные, описанные Jones et al., J. Enzyme Inhibition, 9 (1995), 43-60, и ингибиторы N-Me-D-Phe-Pro-Lys-X, где X представляет карбоксамид или карбоновую кислоту, описанные Lewis et al., Thrombosis and Haemostasis, 74 (4) (1995), 1107-12. Кроме того, Brady et al., Bioorganic & Medical Chemistry, 3 (1995), 1063-78 описывают

D-Phe-Pro-Lys-2 кетозфир. Другие ингибиторы тромбина описаны в WO 94/25051, где боковая цепь лизина или аргинина заменена аминокетогексильными остатками.

Недостатком известных ингибиторов тромбина, содержащих аргинин и лизин, является то, что они имеют низкую биодоступность при пероральном применении.

Было найдено, что ингибиторы протеазы серина и в особенности ингибиторы тромбина, Xa и VIIa, имеющие алкиниламиновую боковую цепь формулы (I)



A-B-X-NH-CH-C(O)Y (I)

в которой А представляет Н, необязательно замещенный D, L-α-гидроксиацетил, R¹, R¹-O-C(O)-, R¹-C(O)-, R¹-SO₂-, R¹OOC-(CHR²)_m-SO₂-,

R²OOC-(CHR²)_m, H₂NCO-(CHR²)_m- или N-защитную группу, где R¹ выбран из групп (C₁₋₁₂) алкил, (C₂₋₁₂) алкенил, (C₂₋₁₂) алкинил и (C₃₋₈)циклоалкил, которые могут быть необязательно замещены (C₃₋₈)циклоалкилом, (C₁₋₆)алкокси, оксо, OH, COOH, CF₃ или галогеном, и из (C₆₋₁₄) арил, (C₇₋₁₅) аралкил и (C₈₋₁₆) аралкенил, арильные группы которых могут быть необязательно замещены (C₁₋₆)алкилом, (C₃₋₈)-циклоалкилом, (C₁₋₆) алкокси, OH, COOH, CF₃ или галогеном; каждая группа R² независимо представляет Н или имеет те же значения, что и R¹; m равно 1, 2 или 3;

В представляет собой связь, аминокислоту формулы -NH-CH[(CH₂)_pC(O)OH] -C(O)- или ее производный эфир, причем p является 0, 1, 2 или 3, -N((C₁₋₁₂) алкил)-CH₂-CO-, -N((C₂₋₁₂) алкенил) -CH₂-CO-, -N((C₂₋₁₂)алкинил)-CH₂-CO-,

-N-(бензил)-CH₂-CO-, D-1-Tiq, D-3-Tiq, D-Atc, Aic, D-1-Piq, D-3-Piq или L- или D-аминокислоту, имеющую гидрофобную, основную или нейтральную боковую цепь, причем аминокислота может быть необязательно замещена N-(C₁₋₆)-алкилом;

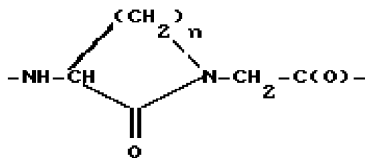
или А и В вместе представляют радикал R³R⁴-CHR⁵-C(O)-, в котором R³ и R⁴ независимо представляют R¹, R¹-O-C(O)-, R¹-C(O)-, R¹-SO₂-, R²OOC-(CHR²)_m-SO₂-, R²OOC-(CHR²)_m, H₂NCO-(CHR²)_m- или N-защитную группу, или один из R³ и R⁴ соединен с R₅, образуя 5- или 6-членное кольцо вместе с "N-C", с которым они связаны, причем кольцо может быть конденсировано с алифатическим или ароматическим 6-членным кольцом; и R⁵ представляет гидрофобную основную или нейтральную боковую цепь;

X представляет L-аминокислоту с гидрофобной боковой цепью, серин, треонин, циклическую аминокислоту, необязательно содержащую дополнительный гетероатом,

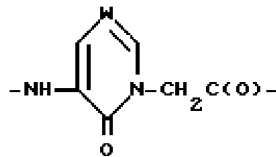
-COOR⁶, где R⁶ представляет Н или (С¹⁻³)алкил, -CONR⁷R⁸, R⁷ и R⁸ независимо представляют Н или (С¹⁻³)алкил, или R⁷ и R⁸ вместе представляют (С³⁻⁵) алкилен, или Y представляет гетероцикл, выбранный из 2-тиазола, 2-бензотиазола, 2-оксазола или 2-бензоксазола.

Когда А представляет R²OOC-(CHR²)_m-, В предпочтительно представляет D-аминокислоту, имеющую гидрофобную боковую цепь; или А и В вместе представляют радикал R³R⁴N-CHR⁵-C(O)-, где по меньшей мере один из R³ и R⁴ представляет R²OOC-(CHR²)_m-, а другой независимо представляет (С¹⁻¹²)алкил, (С²⁻⁶)алкенил, (С³⁻⁸)-циклоалкил, бензил, R¹-SO₂- или R²OOC-(CHR²)_m-; и Х представляет 2-азетидинкарбоновую кислоту, пролин, пипеколиновую кислоту, 4-тиазолидинкарбоновую кислоту, 3,4-дегидропролин, 2-октагидроиндолкарбоновую кислоту или -[N-(С³⁻⁸)циклоалкил]-CH₂-C(O)-. Более предпочтительными являются соединения, в которых А есть HOOC-CH₂-; В есть D-Phe, D-Cha, D-Coa, D-Dpa, p-C1-D-Phe, p-OMe-D-Phe, p-OEt-D-Phe, D-Nle, m-Cl-D-Phe, 3,4-ди-OMe-D-Phe, D-Chg; или А и В вместе представляют радикал R³R⁴N-CHR⁵-C(O)-, где по меньшей мере один из R³ и R⁴ представляет HOOC-CH₂- и другой независимо представляет (С¹⁻⁴)алкил, (С¹⁻⁴)алкил-SO₂- или HOOC-CH₂, и R⁵ представляет (С³⁻⁸)циклоалкил, (С³⁻⁸)циклоалкил-(С¹⁻⁴)алкил, фенил, бензил, необязательно замещенный хлором или (С¹⁻⁴)алкокси. Особенно предпочтительны те соединения, в которых Y представляет гетероцикл, выбранный из 2-тиазола, 2-бензотиазола, 2-оксазола или 2-бензоксазола.

Если А представляет R¹-SO₂-, В предпочтительно представляет связь, D-1-Tiq, D-3-Tiq, D-Atc, Aic, D-I-Piq, D-3-Piq или D-аминокислоту, имеющую гидрофобную боковую цепь; или А и В вместе представляют остаток R³R⁴N-CHR⁵-C(O)-, в котором по меньшей мере один из R³ и R⁴ представляет R¹-SO₂- и другой независимо представляет (С¹⁻¹²)алкил или R¹-SO₂-; Х представляет 2-азетидинкарбоновую кислоту, пролин, пипеколиновую кислоту, 4-тиазолидинкарбоновую кислоту, 3,4-дегидропролин, 2-октагидроиндолкарбоновую кислоту, -[N-циклопентил]-CH₂-C(O)- или фрагмент



или



5

Более предпочтительными являются те соединения, в которых А представляет этил-SO₂- или бензил-SO₂-; В представляет связь, D-Phe, D-Cha, D-Coa, D-Dpa, p-Cl-D-Phe, p-OMe-D-Phe, p-OEt-D-Phe, D-Nle, m-Cl-D-Phe, 3,4-ди-OMe-D-Phe, D-Chg; или А и В вместе представляют радикал R³R⁴N-CHR⁵-C(O)-, где по меньшей мере один из R³ и R⁴ представляет этил-SO₂- или бензил-SO₂-, а другой независимо представляет (С¹⁻¹²)алкил или R¹-SO₂- и R⁵ представляет (С³⁻⁸)циклоалкил, (С³⁻⁸)циклоалкил-(С¹⁻⁴)алкил, фенил, бензил, дифенилметинил, причем группы необязательно замещены хлором или (С¹⁻⁴)алкокси. Наиболее предпочтительными являются те соединения, в которых Y представляет -CO-NH-CH₂-C₆H₅, -CO-NH-CH₂CH₂-C₆H₅ или -CONR⁷R⁸, где R⁷ и R⁸ независимо представляют Н или (С¹⁻³) алкил, или R⁷ и R⁸ вместе являются (С³⁻⁵)алкиленом, или Y представляет гетероцикл, выбранный из 2-тиазола, 2-бензотиазола, 2-оксазола или 2-бензоксазола.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Наиболее предпочтительно г в соединениях формулы I равняется 1.

N-защитная группа, как она определена при определении остатка А, является любой N-защитной группой, применяемой для пептидов. Подходящие N- защитные группы можно найти в T. W. Green and P. G. M. Wuts; Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition (Wiley, NY, 1991) и в The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, E. Gross and J. Meienhofer, Eds. (Academic Press, New York, 1981).

Термин "необязательно замещенный D, L-α-гидроксиацетил" означает группу формулы HO-CR^aR^b-C(O)-, в которой R^a и R^b независимо представляют Н, гидрофобную боковую цепь, R^a и R^b вместе образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно конденсировано с одним или двумя алифатическими или ароматическими 6-членными кольцами, и 5- или 6-членное кольцо состоит из атомов углерода и необязательно одного гетероатома, выбранного из N, O и S. Предпочтительными D, L-α-гидроксиацетильными группами являются 2-гидрокси-3-циклогексилпропионил- и 9-гидроксифлуорен-9- карбоксил.

Термин (С¹⁻¹²)алкил означает разветвленную или неразветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, такую как метил, этил, трет-бутил, изопентил, гептил, додецил и т. п. Предпочтительными алкильными группами являются (С¹⁻⁶)алкилгруппы, имеющие 1-6 атомов углерода. Более предпочтительными являются (С¹⁻⁴) алкилгруппы. Более предпочтительными в определении R⁶, R⁷ и R⁸ являются (С¹⁻³) алкилгруппы, имеющие 1-3 атома углерода, такие как метил,

этил, изопропил.

Группа (C₂₋₁₂)алкенил представляет разветвленную или неразветвленную ненасыщенную углеводородную группу, имеющую от 2 до 12 атомов углерода. Предпочтительными являются

(C₂₋₆)алкенилгруппы. Примерами являются этилил, пропенил, аллил, и т. п.

Термин (C₁₋₆) алкилен означает разветвленную или неразветвленную алкиленовую группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, такую как -(CH₂)_m, где m имеет значения от 1 до 6, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-(CH₂)- и т. д. Предпочтительными алкиленовыми группами в определении Y являются этилен и метилен.

Группа (C₁₋₁₂) алкинил представляет разветвленную или неразветвленную углеводородную группу, содержащую тройную связь и имеющую от 2 до 12 атомов углерода. Предпочтительными являются (C₂₋₆)алкинилгруппы, такие как этинил и пропинил.

Группа (C₆₋₁₄)арил представляет ароматическую группу из 6-14 атомов углерода. Арильная группа может, кроме того, содержать один или несколько гетероатомов, таких как N, S или O. Примерами арильных групп являются фенил, нафтил, (изо)хинолил, инданил и т. п. Наиболее предпочтительной является фенильная группа.

Группы (C₇₋₁₅)аралкил и (C₈₋₁₆)аралкенил являются, соответственно, алкильными и алкенильными группами, замещенными одной или несколькими арильными группами, с общим числом атомов углерода соответственно от 7 до 15 или от 8 до 16.

Термин (C₁₋₆) алкокси означает алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, алкильная часть которой может иметь значения, определенные выше.

Термин (C₃₋₈)циклоалкил означает циклоалкильную группу, имеющую 3-8 атомов углерода, а именно циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил. Предпочтительными циклоалкильными группами являются циклопентил и циклогексил.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Термин "производный эфир" означает любое подходящее эфирное производное, предпочтительно (C₁₋₄)алкиловые эфиры, такие как метиловый, этиловый или трет-бутиловый эфиры.

Термины 1- и 3-Tiq обозначают соответственно

1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1- или -3-карбоновую кислоту; 1- и 3-Piq представляют, соответственно, 1- и 3-карбокиспергидро-изохинолин; Aic представляет 2-аминотетралин-2-карбоновую кислоту; Aic представляет

аминоинданкарбоновую кислоту; Phe представляет фенилаланин; Cha представляет циклогексилаланин; Dra представляет дифенилаланин; Coa представляет циклооктилаланин; Chg представляет циклогексилглицин; N1e представляет норлейцин; Asp представляет аспарагиновую кислоту.

Термин "гидрофобная боковая цепь"

означает (C₁₋₁₂)алкил, необязательно замещенный одним или несколькими (C₃₋₈)циклоалкилгруппами или (C₆₋₁₄)арилгруппами (которые могут содержать гетероатом, например азот), такими как циклогексил, циклооктил, фенил, пиридинил, нафтил, тетрагидронафтил и т. п., причем гидрофобная боковая цепь может необязательно быть замещена заместителями, такими как галоген, трифторметил, низший алкил (например, метил или этил), низший алкокси (например, метокси), фенилокси, бензилокси, и т. п.

В этих определениях термин "замещенный" означает замещенный одним или несколькими заместителями.

Аминокислоты, имеющие основную боковую цепь, представляют, например, аргинин и лизин, предпочтительно аргинин, но не ограничены этим. Термин "аминокислоты, имеющие нейтральную боковую цепь" относятся к таким аминокислотам как метионинсульфон и т. п.

Циклические аминокислоты представляют, например, 2-азетидинкарбоновую кислоту, пролин, пипеколиновую кислоту, 1-амино-1-карбоксо-(C₃₋₈)циклоалкан

(предпочтительно C₄, C₅ или C₆), 4-пиперидинкарбоновую кислоту, 4-тиазолидин-карбоновую кислоту, 3,4-дегидропролин, азапролин, 2-октагидроиндол-карбоновую кислоту и т. п. Предпочтительными являются

2-азетидинкарбоновая кислота, пролин, пипеколиновая кислота, 4-тиазолидинкарбоновая кислота, 3,4-дегидропролин и 2-октагидроиндолкарбоновая кислота.

Термин "пролекарство" означает соединение, в котором алкиниламино боковая цепь соединения формулы I защищена, например, гидроксидом, (C₁₋₆)алкокси или (C₁₋₆)алкоксикарбонильной группой.

Изобретение, кроме того, защищает способ получения соединения формулы I, включающий сочетание подходящих защищенных аминокислот или аналогов аминокислот с последующим удалением защитных групп.

Соединения формулы I могут быть получены обычным для таких соединений способом. Модифицированная аминокислота, имеющая алкиниламино боковую цепь вводится способом, подобным известным методам для других аминокислот.

Для этой цели подходящие производные аминокислот или пептиды с защищенным N в α-положении (и с защищенной боковой цепью, если имеется реакционноспособная боковая цепь) активируют и вводят в реакцию сочетания с подходящими производными аминокислот или пептидами с защищенным карбоксилком либо в растворе, либо на твердом носителе. Защиту α-аминогрупп обычно осуществляют уретановыми группами, такими как лабильные под действием кислот третбутилоксикарбонильная (Boc) группа, бензилокси-карбонильная (Z) группа и их замещенные аналоги или лабильная под действием оснований

9-флоренилметилоксикарбонильная (Fmoc) группа. Z группа может быть также удалена каталитическим гидрированием. Другие подходящие аминокислотные группы включают

мин при комнатной температуре. Этилацетатный слой отделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом, получая

1-ацетиламино-4-хлор-2-бутин в виде желтого сиропа (58,8 г).
TCX: $R_f = 0,99$, силикагель, дихлорметан/метанол/вода 70/30/5 (по объему).

(с) Диэтиловый эфир ацетамидо(4-ацетамидо-2-бутинил)-малоново й кислоты

К холодному (0°C) раствору гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 3,48 г) в диоксане (70 мл) добавляли по каплям абсолютный этанол (70 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и по каплям добавляли раствор диэтилацетамидомалоната (20,5 г) в диоксане (70 мл). Добавляли йодистый натрий (9,07 г) и при комнатной температуре по каплям вводили раствор 1-ацетиламино-4-хлор-2-бутина (11 г) в диоксане (140 мл). После добавления еще 100 мл этанола смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и образовавшийся осадок отфильтровывали. Очистка с использованием хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/метанол, 9/1 по объему) дала диэтиловый эфир ацетамидо-(4-ацетамидо-2-бутинил)малоново й кислоты (15,9 г).

TCX: $R_f = 0,25$, силикагель, этилацетат.

(d) Дигидрохлорид 2,6-диамино-4-гексинеовой кислоты (Н-лизинин дигидрохлорид)

Диэтиловый эфир ацетамидо(4-ацетамидо-2- бутинил)малоново й кислоты (7,64 г) растворяли в смеси уксусной кислоты (140 мл) и 6 М раствора соляной кислоты (290 мл) и нагревали в течение ночи при 95°C. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток кристаллизовали из смеси этанол/вода, получая дигидрохлорид 2,6-диамино-4-гексинеовой кислоты в виде кристаллического порошка (4,0 г).

(е) Вос-лизининил (Cbz)-ОН

Пентагидрат сульфата меди (II) (287 мг) добавляли к раствору дигидрохлорида 2,6-диамино-4-гексинеовой кислоты (500 мг) в 17 мл смеси диоксан/вода (3/2 по объему) и pH доводили до 9 добавлением 2 М раствора гидроокиси натрия. При комнатной температуре добавляли по каплям N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (573 мг) в диоксане (10 мл) и вместе с ним 2 М раствор гидроокиси натрия для поддержания pH около 9-9,5. После того как добавление закончилось, реакционную смесь оставляли на ночь при перемешивании при комнатной температуре. Смесь фильтровали и полученный таким образом осадок суспендировали в диоксане (20 мл). Добавляли ди-третбутилдикарбонат (500 мг) и pH доводили до 12-13 добавлением 4 М раствора гидроокиси натрия. Реакционную смесь оставляли на ночь при перемешивании при комнатной температуре. Смесь фильтровали и фильтр разбавляли водой. Добавляли 4 М раствор соляной кислоты до pH 2 и водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические

фазы промывали водой и сушили над сульфатом натрия, растворитель удаляли выпариванием, получая Вос-лизининил(Cbz)-ОН (540 мг).

5 TCX: $R_f = 0,70$, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 63/20/6/11 (по объему).

(f) Вос-лизининил (Cbz)-NMeOMe

10 Гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (363 мг) и [2-(1H-бензотриазол-1-ил)

-1,1,3,3-тетраметилурунийтетрафторборат] (1,2 г) добавляли к раствору Вос-лизининил (Cbz)-ОН (1,4 г) в дихлорметане (50 мл), и pH доводили до 9-10 добавлением N, N-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь промывали последовательно холодным 2 М раствором соляной кислоты, водой, 5% водным раствором гидрокарбоната натрия и водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на окиси кремния (элюент: этилацетат/гептан 3/2 по объему), получая Вос- лизинил(Cbz)-NMeOMe (1,37 г).

25 TCX: $R_f = 0,70$, силикагель, этилацетат/гептан 4/1 (по объему).

(g) Вос-лизининил (Cbz)-(2-тиазолил)

30 Раствор 2-бромтиазола (1,78 г) в диэтиловом эфире (10 мл) добавляли по каплям при перемешивании к холодному (-78 °C) раствору н-бутиллития (10,9 ммоль) в диэтиловом эфире (10,9 мл). После перемешивания раствора в течение 30 мин при -78°C медленно добавляли раствор

35 Вос-лизинил(Cbz)-NMeOMe (1,37 г) в сухом тетрагидрофуране (15 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем добавляли 5% водный раствор гидрокарбоната натрия. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и слои разделяли. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на окиси кремния (элюент: этилацетат/гептан, 1/1 по объему), получая

40 Вос- лизининил(Cbz)-(2-тиазолил) (1,21 г).
45 TCX: $R_f = 0,72$, силикагель, этилацетат/гептан 3/1 (по объему).

(h) Н-лирининил (Cbz)-(2-тиазолил)•TFA
Вос-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил) (1,21 г)

50 растворяли в смеси трифторуксусная кислота (TFA)/дихлорметан (15 мл; 1/1 по объему) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя выпариванием сырой амин выделяли с количественным выходом в виде желтого масла и напрямую использовали для получения

55 N-Вос-N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) -(2-тиазолила).
60 TCX: $R_f = 0,25$, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 63/20/6/11 (по объему).

(i) H-D-Cha-OMe•HCl

К холодному (-20°C) и сухому метанолу (195 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (28 мл). Добавляли H-D-Cha-ОН•HCl (40 г) и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и

совместно выпаривали с метанолом (3 раза). Остаток кристаллизовали из смеси метанол/диэтиловый эфир, получая N-D-Cha-OMe•HCl в виде белого кристаллического порошка (40,9 г).

ТСХ: $R_f = 0,66$, силикагель, н-бутанол/уксусная кислота/вода 10/1/3 (по объему).

(j)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-D-Cha-OMe
Трет-бутилбромацетат (36 г) добавляли при перемешивании к раствору N-D-Cha-OMe•HCl (40,9 г) в 400 мл ацетонитрила. Величину pH смеси доводили до 8,5 N, N-диизопропилэтиламино. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане, раствор промывали водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом. Хроматография на силикагеле смесью гептан/этилацетат 9/1 (по объему) дает 64 г N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-D-Cha-OMe.

ТСХ: $R_f = 0,25$, силикагель, этилацетат/гептан 1/1 (по объему).

(к)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-OMe

Величину pH раствора N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-D-Cha-OMe (64 г) и ди-трет-бутилдикарбоната (40,3 г) в N. N-диметилформамиде (500 мл) доводили до 8,5 N. N-диизопропилэтиламино. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли дихлорметан и воду. Органический слой отделяли, промывали холодной 1N соляной кислотой, водой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтрат выпаривали до аморфного твердого N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-OMe с выходом 59,6 г.

ТСХ: $R_f = 0,50$, силикагель, этилацетат/гептан 1/1 (по объему).

(l)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-ОН

Раствор N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-OMe (59,6 г) в 900 мл смеси диоксан/вода 9/1 (по объему) обрабатывали избытком 6N гидроокиси натрия для поддержания pH на уровне 12 в течение 6 часов при комнатной температуре. После подкисления смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Фильтрат упаривали, получая 54 г N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-ОН.

ТСХ: $R_f = 0,60$, силикагель, дихлорметан/метанол 9/1 (по объему).

(m)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-a-Osu

Раствор N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-ОН (12,5 г) в 200 мл ацетонитрила вводили в реакцию с N-гидрокси-сукцинимидом (4,1 г) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодими дгидрохлоридом (6,84 г), оставляя смесь на

ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали до сухого остатка и остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая активный эфир, который напрямую использовали на следующей стадии.

(n) N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-ОН

H-Pro-ОН•HCl (7,5 г) растворяли в 100 мл воды. Величину pH раствора доводили до 8 1N раствором гидроокиси натрия, после чего вводили по каплям растворенный в 100 мл N, N-диметилформамида N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Osu. Реакцию проводили при перемешивании, оставляя смесь на ночь при комнатной температуре при pH \approx 8. Реакционную смесь охлаждали и pH доводили до \approx 2 1N соляной кислотой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом. Очистка на силикагеле с использованием градиента этилацетат /метанол 9/1 -> 1/1 (по объему) дала 11,0 г целевого дипептида.

ТСХ: $R_f = 0,81$, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 163/20/6/11 (по объему).

(o) N-Вос-N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz)-(2-тиазолил)

N-Вос-N-

(трет-бутилоксикарбонилметил)-D-Cha-Pro-ОН (1,31 г) растворяли в сухом /диметилформамиде (15 мл). После добавления триэтиламина (750 мкл) реакционную смесь помещали под азот и охлаждали до -15°C. После этого добавляли изобутилхлороформат (352 мкл) и смесь оставляли перемешиваться в течение 15 мин при -15°C. N-L-лизининил (Cbz)-(2-тиазолил) TFA (1,15 г) растворяли в сухом /диметилформамиде (10 мл) и добавляли по каплям к холодному раствору смешанного ангидрида, поддерживая pH на уровне 8,5 добавлением триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -15°C. Реакционную смесь выпаривали до сухого остатка. Остаток растворяли в этилацетате и промывали последовательно

водой, 5% водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на окиси кремния (элюент: дихлорметан/метанол 95/5 по объему), получая N-Вос-M-(трет-бутилоксикарбонилметил)-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) - (2-тиазолил) (1,77 г).

(p)

НООС-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

N-Вос-N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz)-(2-тиазолил) (1,77 г) обрабатывали смесью трифторуксусная кислота/тиоанизол 10/1 по объему (20 мл) в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток растворяли в воде. Водную фазу обильно промывали диэтиловым эфиром. Водный слой напрямую подавали на препаративную ЖХВР, колонка Supelcosil LC-18-BD, используя

градиентное элюирование системой от 20% А/ 70% В/10% С до 20% А/ 50% В/ 30% С за 45 мин, скорость потока 20 мл/мин (А: 0,5 М фосфатный буфер, рН 2,1; В: вода; С: ацетонитрил/вода 3/2 по объему).

Выход двух диастереомеров:

¹Масса 300 мг: ES1⁺: 518,5 [АН]⁺; 259,8 [АН2]²⁺

R_f (ЖХ): 28,81 мин; от 20% А/ 80% В до 20% А/ 20% В/ 60% С за 40 мин.

²Масса 500 мг: ES1⁺: 518,5 [АН]⁺; 259,8 [АН2]²⁺

R_f (ЖХ): 29,88 мин, от 20% А/ 80% В до 20% А/ 20% В/ 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 2

N-Me-D-Phe-Pro-лизинил Ψ [COCO] -ОН

(а) Вос-лизинил (Cbz)-ОМе

[2-(1Н-бензотриазол)-1,1,3,3-тетраметилуронийтетрафторборат] (1,83 г) добавляли к раствору Вос-лизинил(Cbz)•ОН (2,15 г) в смеси дихлорметан: метанол 9: 1 (25 мл) и рН доводили до 7-8 добавлением N, N-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь промывали 1N соляной кислотой, водой, 5% раствором гидрокарбоната натрия и водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на окиси кремния в смеси этилацетат/гептан 6/4 (по объему). Выход 2,17 г.

R_f = 0,5, силикагель, этилацетат/гептан, 3: 1 по объему.

(b) 2-ацетокси-3-

(трет-бутилоксикарбониламино)-7-(бензилокси карбониламино) - гепт-5-ин-нитрил

К раствору 2 г Вос-лизинил-ОМе в 60 мл дихлорметана при -78°С при перемешивании добавляли 18,2 мл переохлажденного раствора гидроксида диизобутилалюминия (1,0 М раствор в гексане) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру ниже -70°С. Раствор перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь выливали в раствор лимонной кислоты в воде и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные экстракты промывали водой, 5% раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушили над сульфатом натрия и фильтровали.

Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая 2,25 г масла. Сырой продукт растворяли в 25 мл дихлорметана. Раствор охлаждали до 0°С и добавляли 0,31 г бензилтриэтиламмонийхлорида, 1,2 мл уксусного ангидрида и раствор 2,5 г цианида натрия в 75 мл воды. Смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин при 0-5°С. Органический слой отделяли, дважды промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали до сухого остатка. Остаток хроматографировали на окиси кремния в смеси гептан: этилацетат, 8: 2 (по объему), получая 1,4 г 2-ацетокси-3-(трет-бутилоксикарбониламино)-7-(бензилоксикарбониламино)-гепт-5-ин-нитрила. R_f = 0,6, силикагель, гептан: этилацетат 1: 1 (по объему).

(с) N-лизинил(Cbz) Ψ [СНОНСО] -ОН

6,5 г газообразного хлористого водорода вводили при -20°С в раствор 1,4 г 2-ацетокси-3-(бутилоксикарбониламино)-7-(бензилоксикарбониламино) -гепт-5-ин-нитрила в смеси диэтиловый эфир/метанол 9/1 (по объему). Смесь оставляли при перемешивании на ночь при 0-4°С. Затем смесь охлаждали до -20°С и добавляли 6,75 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 20°С. Органический слой отделяли. Величину рН водной фазы доводили до 10 1N гидроокисью натрия, после чего проводили экстракцию н-бутанолом. Объединенные экстракты промывали рассолом и концентрировали под вакуумом, получая 650 мг N-лизинил(Cbz) Ψ [СНОНСО] -ОН.

R_f = 0,17 в смеси этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 63/20/6/11 (по объему).

(d) N-Вос-N-Me-D-Phe-ОН

Коммерчески доступный N-N-Me-D-Phe-ОН (11 г) растворяли в смеси диоксан/вода 1/2 (165 мл), после чего добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (19,1 г). Показатель рН реакционной смеси поддерживали на уровне 8,5-9, используя гидроокись натрия в качестве основания. Далее реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали 0,1N соляной кислотой и насыщенным хлористым натрием, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого остатка, получая 17,1 г продукта.

TCX: R_f = 0,35, силикагель, дихлорметан/метанол 8/2 (по объему).

(e) N-Вос-N-Me-D-Phe-Pro-ОН

N-Вос-N-Me-D-Phe-ОН (17,1 г) и N-Pro-ОМе•НCl (10,1 г) вводили в реакцию сочетания по методике, описанной для синтеза N- (трет-бутилоксикарбонилметил) -N-Вос-D-Ча-Pro-OBzl (см. Пример 1). Полученный дипептид, N-Вос-N-Me-D-Phe-Pro-ОМе (22,6 г) растворяли в смеси диоксан/вода 9/1 (200 мл) и обрабатывали 4N гидроокисью натрия при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 300 мл ледяной воды, подкисляли (рН 2), используя 4N соляную кислоту, и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным хлористым натрием, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого остатка, получая сырой продукт. Кристаллизация из смеси диэтиловый эфир/гептан 2/3 (по объему) дает чистый N-Вос-N-Me-D-Phe-Pro-ОН (12,6 г).

TCX: R_f = 0,20, силикагель, толуол/этилацетат 6/4 (по объему).

(f). N-Вос-N-Me-P-Phe-Pro-лизинил(Cbz) Ψ [СНОНСО] -ОН

Изобутилхлороформат (0,101 г) добавляли к раствору N-Вос-N-Me-D-Phe-Pro-ОН (0,195 г) в N, N-диметилформамиде (10 мл) при -20°С и рН смеси доводили до 8 триэтиламиноном. К реакционной смеси при -20°С добавляли раствор N-L-лизинил (Cbz) Ψ [СНОНСО] -ОН (0,3 г) в N, N-диметилформамиде (10 мл), рН которого был доведен триэтиламиноном до 8,5. Смесь оставляли при перемешивании на ночь. Реакция протекала не до конца, в связи с чем раствор N-Вос-N-Me-D-Phe-Pro-ОН (293 мг) в N, N-диметилформамиде (5 мл) обрабатывали

при 0°C N-гидроксисукцинимидом (95 мг) и 1,3-дициклогексилкарбодиимидом при pH 8,5 и добавляли к реакционной смеси. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Летучие компоненты удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане. Раствор промывали водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали до сухого остатка. Остаток хроматографировали на силикагеле в смеси этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 63/5/1,5/2,75 (по объему). Фракции разливали тонким слоем, получая 0,26 г N-Вос-N-Me-D-Phe-Pro-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -ОН.

$R_f = 0,24$ в смеси этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 63/5/1,5/2,75 (по объему).

(g) N-Вос-N-Me-D-Phe-Pro-лизининил(Cbz) ψ [COCO] -ОН

Раствор N-Вос-N-Me-D-Phe-Pro-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -ОН (260 мг) в 20 мл дихлорметана обрабатывали

1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-оном (180 мг). Смесь перемешивали в течение 3,5 ч при комнатной температуре, промывали раствором тиосульфата натрия и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали до сухого остатка, получая 0,35 г

N-Вос-N-Me-D-Phe-Pro-лизининил(Cbz) ψ [COCO] -ОН вместе с некоторыми продуктами разложения реагента.

$R_f = 0,36$ в смеси этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 63/20/6/11 (по объему).

(h). N-Me-D-Phe-Pro-лизининил ψ [COCO] -ОН

Раствор N-Вос-N-Me-D-Phe-Pro-лизининил (Cbz) ψ [COCO] -ОН (0,3 г) в смеси трифторуксусная кислота/тиоанизол 10/1 (10 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в воде и промывали диэтиловым эфиром. Остаток сушили под вакуумом, получая 430 мг сырого N-Me-D-Phe-Pro- лизининил ψ [COCO] -ОН, который очищали препаративной ЖХВР на колонке Supelcosil LC-18-DB, используя градиентное элюирование от А 20%; В 80%; С 0% до А 20%; В 70%; С 10% за 45 мин при скорости потока 20 мл/мин. Выход двух диастереомеров:

t_R 53,7 мг; MS: FAB⁺ 429,1 [M+H]⁺ ; FAB⁻ 426,9 [M-H]⁻

t_R (ЖХ): 15,25 мин; от А: 20%; В: 80%; С: 0% до А: 20%; В: 20%; С: 60% за 40 мин,

t_R 51,6 мг; MS: FAB⁺ 429,1 [M+H]⁺ ; FAB⁻ 426,8 [M-H]⁻

R_f (ЖХ): 16,30 мин; от А: 20%; В: 80%; С: 0% до А: 20%; В: 20%; С: 60% за 40 мин.

ПРИМЕР 3

N-Me-D-Cha-Pro-лизининил ψ [COCO] -ОН

(a) N-Me-N-Вос-D-Cha-Pro-ОН

N-Me-N-Вос-D-Cha-Pro-ОН получали по такой же методике, какая описана в примере 2 (е), исходя из N-Me-N-Вос-D-Cha-ОН и N-Pro-ОМе•HCl.

ТСХ: $R_f = 0,26$, силикагель, этилацетат/метанол 4/1 (по объему).

(b) Вос-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -ОМе

Раствор 2-ацетокси-3-

(трет-бутилоксикарбониламино)-7-1(бензилоксикарбониламино)-гепт- 5-ин-нитрила (36 г) в смеси диэтиловый эфир/метанол (3/1 по

объему, 1 л) охлаждали до -20°C. Газообразный хлористый водород пропускали через раствор до достижения концентрации 3 М (109 г), после чего смесь оставляли при

перемешивании на ночь при температуре 0-4 °С. Добавляли воду (170 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать

температуру < 5°C. Далее смеси давали нагреться и перемешивали ее еще 5 часов при комнатной температуре. Органическую фазу отделяли. Величину pH водной фазы

доводили до 10 разбавленным раствором гидроокиси натрия, после чего экстрагировали бутанолом. Объединенные экстракты

промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и выпаривали до сухого остатка, получая N-лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -ОМе (58 г). К раствору N-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -ОМе (58 г) в метаноле

добавляли ди-третбутилдикарбонат (18,4 г) и pH доводили до 8 добавлением триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре. После завершения реакции смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате и промывали 0.1 N раствором соляной

кислоты и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на окиси кремния (элюент: градиент

гептан/этилацетат 7/3 об. /об. ---> этилацетат ---> этилацетат/метанол 8/2 об. /об.). Фракции разливали тонким слоем, получая 4,76 г Вос-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -ОМе. ТСХ: $R_f = 0,40$, силикагель,

дихлорметан/метанол 9/1 (по объему). Далее выделяли побочный продукт, который идентифицировали как Вос-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -ОБу (0,94 г).

ТСХ: $R_f = 0,47$, силикагель, дихлорметан/метанол 9/1 (по объему).

(c) N-лизининил (Cbz), ψ [CHONCO] -ОМе •TFA

По методике, описанной в Примере 1 (h), Вос- лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -ОМе (500 мг) превращали в соединение, названное в заголовке (500 мг) и немедленно использовали в реакции сочетания.

ТСХ: $R_f = 0,12$, силикагель, дихлорметан/метанол 95/5 (по объему).

(d) N-Me-N-Вос-D-Cha-Pro-лизининил

(Cbz) ψ [CHONCO] -ОМе

К холодному (0°C) раствору N-Me-N-Вос-D-Cha-Pro-ОН (546 мг) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли последовательно 1- гидроксibenзотриазол (202 мг), дициклогексилкарбодиимид (308 мг) и N-лизинил(Cbz) ψ [CHONCO] -ОМе•TFA (516 мг), после чего pH смеси доводили до 8

триэтиламином. Реакционную смесь перемешивали 1 час при 0°C и затем выдерживали ночь при комнатной

температуре. Смесь охлаждали до -20°C и фильтрацией удаляли дициклогексилмочевину. Фильтрат упаривали до сухого остатка. Остаток растворяли в этилацетате и промывали последовательно

1N соляной кислотой, водой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле со смесью гептан/этилацетат 1/1--->1/4 (по объему) в качестве элюента. Фракции, содержащие N-Me-N-Boc-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) Ψ [CHONCO] -OMe, разливали тонким слоем и упаривали. Выход: 544 мг.

ТСХ: $R_f = 0,39$, силикагель, дихлорметан/метанол 95/5 (по объему).
(e)

N-Me-N-Boc-D-Cha-Pro-лизининил(Cbz) Ψ [CHONCO] -OH

N-Me-N-Boc-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) Ψ [CHONCO] -OMe (544 мг) растворяли в смеси диоксан/вода 7/3 (по объему) (13 мл) и обрабатывали 2N раствором гидроокиси натрия (0,61 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), добавляли 2N раствор соляной кислоты до pH 2 и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали водой, рассолом и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая желаемый продукт. Выход: 560 мг.

ТСХ: $R_f = 0,47$, силикагель, дихлорметан/метанол 4/1 (по объему).

(f) N-Me-N-Boc-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) Ψ [COCO] -OH

N-Me-N-Boc-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) Ψ [CHONCO] -OH (500 мг) растворяли в 2,3 мл 0,5 М раствора 1-гидрокси-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он 1-оксида в диметилсульфоксиде и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили раствором тиосульфата натрия (1,25 г) в 150 мл воды, охлаждали в ледяной бане, после чего pH раствора доводили до 2 2N соляной кислотой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлористого натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом, получая сырой N-Me-N-Boc-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) Ψ [COCO] -OH.

ТСХ: $R_f = 0,71$, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 88/31/18/7 (по объему).

(g) N-Me-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) Ψ [COCO] -OH

Сырой N-Me-N-Boc-D-Cha-Pro-лизининил(Cbz) Ψ [COCO] -OH обрабатывали при таких же условиях, как описано в Примере 2 (h), получая после очистки ЖХВР 175 мг чистого N-Me-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) Ψ [COCO] -OH в виде диастереомерной смеси.

R_f (ЖХ): 22,19 и 22,83 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 4

3,3-дифенилпропионил-Pro-лизининил Ψ [COCO] -OH

(a) 3,3-дифенилпропионил-пролил-ОН 3,3-дифенилпропионил-пролил-ОН (5,2 г) получали по той же методике, которая описана в Примере 2(e), используя 3,3-дифенилпропионовую кислоту (5,0 г) и

H-Pro-OMe•HCl (3,66 г).

ТСХ: $R_f = 0,65$, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 63/20/6/11 (по объему).

(b)

3,3-дифенилпропионил-Pro-лизининил Ψ [CHONCO] -OMe

По такой же методике, как описана в Примере 3, 3,3-дифенилпропионил-пролил-ОН (648 мг) вводили в реакцию сочетания с N-лизининил Ψ [CHONCO] -OMe•TFA (722 мг), получая после очистки защищенный трипептид 3,3-дифенилпропионил-Pro-лизининил Ψ [CHONCO] -OMe (1,13 г).

ТСХ: $R_f = 0,40$, силикагель, дихлорметан/метанол 95/5 (по объему).

(c)

3,3-дифенилпропионил-Pro-лизининил Ψ [COCO] -OH

3,3-дифенилпропионил-Pro-лизининил (Cbz) Ψ [CHONCO] -OMe (860 мг) омыляли по той же методике, которая описана в Примере 3 (e). Сырой продукт окисляли в дихлорметане (80 мл), используя 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он (594 мг), как описано в Примере 2 (g). Последующее отщепление защитной группы в TFA и тиоанизоле (Пример 2h) дало 3,3-

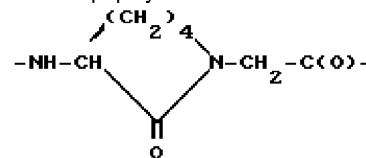
дифенилпропионил-Pro-лизининил Ψ [COCO] -OH (229 мг) в виде диастереомерной смеси.

R_f (ЖХ): 20,31 мин, 20% А, 60% В и 20% С за 20% А, 80% С за 30 мин.

ПРИМЕР 5

БензилSO₂-norLeu(цикло)-Gly-лизининил Ψ [COCO] -OH

norLeu(цикло)-Gly-означает структурный фрагмент формулы:



(a) N-Boc-L- α -амино- ϵ -капролактам

К раствору 10 г в смеси диоксан/вода (2/1 по объему, 30 мл) при перемешивании добавляли 1N раствор гидроокиси натрия (7,8 мл) и после него ди-трет-бутилдикарбонат (18,8 г). Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Сырой продукт растирали с гексаном, фильтровали и сушили под вакуумом, получая N-Boc-L- α -амино- ϵ -капролактам (16 г).

ТСХ: $R_f = 0,85$, силикагель, этилацетат/гептан 1/1 (по объему).

(b) Boc-norLeu (цикло)-Gly-OMe

N-Boc-L- α -амино- ϵ -капролактам (10 г) растворяли в дихлорметане (100 мл). При -20 °C медленно добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил) амида в смеси тетрагидрофуран/циклогексан (1/1 по объему, 1 экв.) и смесь перемешивали в течение 30 мин. После этого добавляли метилбромацетат (4 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Для того чтобы заставить реакцию пройти до конца, вводили дополнительно бис(триметилсилил) амид в

смеси тетрагидрофуран/циклогексан (1/1 по объему). Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 0,1N раствором соляной кислоты, водой, 5% водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на окиси кремния (элюент: гептан/этилацетат 6/4 по объему), получая N-Вос-norLeu(цикло)-Gly-OMe (12 г).

ТСХ: $R_f = 0,55$, силикагель, этилацетат/гептан 6/4 (по объему).

(с) БензилSO₂-norLeu (цикло)-G1y-OMe

N-Вос-norLeu(цикло)-Gly-OMe (5,4 г) растворяли в 50% смеси TFA - дихлорметан (1/1 по объему) (40 мл) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали под вакуумом. Сырой амин растворяли в дихлорметане (40 мл), охлаждали (0°C) и добавляли бензилсульфонилхлорид (3,43 г). Добавляли триэтиламин, чтобы поддерживать pH на уровне 8 в ходе реакции. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате и промывали 5% раствором гидрокарбоната натрия, водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом, получая бензилSO₂-norLeu(цикло)-G1y-OMe (6,1 г).

ТСХ: $R_f = 0,88$, силикагель, дихлорметан/метанол 9/1 (по объему).

(d) БензилSO₂-norLeu(цикло)-G1y-OH

Раствор бензил SO₂-norLeu (цикло)-G1y-OMe (6,1 г) в 100 мл смеси диоксан/вода 9/1 обрабатывали избытком 1N гидроксида натрия, поддерживая pH 13, в течение 2 часов при комнатной температуре. После подкисления смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Фильтрация с последующим выпариванием дает желаемое соединение (6,3 г).

ТСХ: $R_f = 0,73$, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 63/20/6/11 (по объему).

(e)

БензилSO₂-norLeu(цикло)-G1y-лизининил ψ [COCO] -OH

Указанное в заголовке соединение получали по такой же методике, какая описана в Примере 3, исходя из бензилSO₂-norLeu(цикло)-G1y-OH (385 мг) и N-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] - OMe•TFA (520 мг). Защищенный трипептид (625 мг) омыляли, окисляли и отщепляли защитную группу (см. Пример 4), получая после очистки ЖХВР чистый бензилSO₂-norLeu(цикло)-G1y-лизининил ψ [COCO] -OH (68 мг) в виде диастереомерной смеси.

R_f (ЖХ): 25,9 мин, 20% А, 80% В к 20% А, 20% В и 80% С за 40 мин.

ПРИМЕР 6

ЭтилSO₂-D-Cha-Pro-лизининил ψ [COCO] -OMe

(a)

Вос-D-Cha-Pro-OPac(-OPac-фенилацильный эфир)

Вос-D-Cha-Pro-OPac получали таким же образом, как описано в Примере 2, используя

Вос-D-Cha-OH и H-Pro-OPac.

ТСХ: $R_f = 0,5$, силикагель, дихлорметан/метанол 95/5 (по объему).

(b) ЭтилSO₂-D-Cha-Pro-OPac

5 Вос-D-Cha-Pro-OPac (3,8 г) растворяли в 50% TFA/дихлорметан (25 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали под вакуумом. Сырой амин растворяли в дихлорметане (50 мл) и при -78 °C добавляли этансульфонилхлорид (0,8 мл). Для поддержания pH 8 во время реакции добавляли триэтиламин. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C, после чего добавляли воду (25 мл). После дополнительного перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в диэтиловом эфире и промывали 1N раствором соляной кислоты, водой, 5% раствором гидрокарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Растирание сырого продукта с метанолом дает этилSO₂-D-Cha-Pro-OPac (3,0 г).

ТСХ: $R_f = 0,6$, силикагель, дихлорметан/метанол 95/5 (по объему).

(с) ЭтилSO₂-D-Cha-Pro-OH

К раствору этилSO₂-D-Cha-Pro-OPac (10 г) в тетрагидрофуране (250 мл) добавляли 1 M раствор фтористого тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (84 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и выливали в воду (1 л). Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали последовательно 1N раствором соляной кислоты и водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали кристаллизацией из смеси этилацетат/диизопропиловый эфир, получая этилSO₂-D-Cha-Pro-OH (6,0 г).

ТСХ: $R_f = 0,2$, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 163/20/6/11 (по объему).

(d)

ЭтилSO₂-D-Cha-Pro-лизининил ψ [COCO] -OMe

55 Сочетание этилSO₂-D-Cha-Pro-OH (515 мг) и N-лизининил (Cbz)ψ[CHONCO] -OMe•TFA проводили как описано в Примере 3 (d), получая защищенный трипептид (550 мг). Окисление с последующим снятием защиты (см. Пример 2) дает после очистки ЖХВР желаемый продукт в виде смеси диастереомеров.

R_f (ЖХ): 38,2 и 38,5 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 7

55 ЭтилSO₂-D-Cha-Pro-лизининил ψ [COCO] -OH

По аналогии с примером 6 получали этилSO₂-D-Cha-Pro- лизининил ψ [COCO] -OMe (550 мг). Последующие омыление, окисление и снятие защиты по методикам, описанным в Примерах 3 и 2, дают после очистки ЖХВР 180 мг этилSO₂-D-Cha-Pro-лизининил ψ [COCO] -OH (диастереомерная смесь).

R_f (ЖХ): 35,7 и 36,0 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С.

ПРИМЕР 8

1-Piq-Pro-лизининил ψ [COCO] -OH

(a) 2-Cbz-(4aR,

8aR)-пергидроизохинолин-1(R, S)-карбоновая кислота (= N-(Cbz) -1-Piq-OH)

N-(Cbz)-1-Piq-OH синтезировали как описано в EP 0643073, Пример 1.

TCX: R_f = 0,85, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 63/20/6/11 (по объему).

(b) N-(Cbz)-1-Piq-Pro-OH

Сочетание N-(Cbz)-1-Piq-OH (500 мг) и H-Pro-O(трет-Bu) (270 мг) по методикам, описанным в Примере 2, дало N-(Cbz)-1-Piq-Pro-O(Трет-Bu) (634 мг).

Удаление трет-бутилового эфира проводили в смеси дихлорметана (1 мл), трифторуксусной кислоты (3 мл), анизол (0,15 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом при низкой температуре и остаток растворяли в воде при pH 9,5. Водную фазу промывали диэтиловым эфиром, после чего водный слой подкисляли до pH 2,5 2 М раствором соляной кислоты. Водный слой экстрагировали этилацетатом и органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, получая N-(Cbz)-1-Piq-Pro-OH (588 мг).

TCX: R_f = 0,54, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 60/31/1/2 (по объему).

(c) 1-Pig-Pro-лизининил ψ[COCO] -OH

N-(Cbz)-1-Piq-Pro-OH (478 мг) вводили в реакцию сочетания с блоком лизининила в соответствии со способами, описанными в Примере 3. Очищенный защищенный трипептид (667 мг) омыляли, окисляли и снимали защиту (см. Пример 2), получая после очистки ЖХВР единственный изомер 1-Piq-Pro- лизининил ψ [COCO] -OH (33 мг).

R_f (ЖХ): 20,08 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С.

ПРИМЕР 9

HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил ψ [COCO] -OHСледуя методикам, описанным в Примере 3, 685 мг М-(третбутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-OH (см. Пример 1) сочетали с Н-лизининил(Cbz) ψ [СНОНСО] -ОМе•ТФА (см. Пример 3с), после чего защищенный трипептид (658 мг) омыляли, окисляли, снимали защиту и очищали, получая 158 мг HOOC-CH₂-D-Cha-Pro- лизининил ψ [COCO] -OH в виде смеси диастереомеров.R_f (ЖХ): 22,3 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С.

ПРИМЕР 10

HOOC-CH₂-D-Cha-N-циклопентил-G1y-лизининил ψ [COCO] -OH

(a) N-циклопентил-Gly-ОМе

Н-Gly-ОМе•НCl (46,4 г) растворяли в 400 мл метанола, добавляли циклопентанон (34 г) и цианборгидрид натрия (14 г) и реакции проводили в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 6 М соляной кислотой до pH 2 и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляли выпариванием под пониженным давлением, остаток растворяли в

воде и промывали диэтиловым эфиром. Величину pH доводили до pH более 10 добавлением 6 М раствора NaOH, продукт экстрагировали дихлорметаном, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Соединение кристаллизовали из этилацетата в виде HCl - соли. Выход: 43,5 г.

TCX: R_f = 0,71, силикагель,

10 этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 88/31/18/7 (по объему).

(b)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-N-циклопентил-Gly-OH

15 N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-N-циклопентил-Gly-OH получали по методике, описанной в Примере 1 для дипептидного блока, используя N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-OH и N-циклопентил-Gly-ОМе.

TCX: R_f = 0,30, силикагель,

20 дихлорметан/метанол 9/1 (по объему).

(c)

HOOC-CH₂-D-Cha-N-циклопентил-Gly-лизининил ψ [COCO] -OH25 В соответствии со способами, описанными в Примере 3, N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-N-циклопентил-G1y- OH (547 мг) вводили в реакцию сочетания с Н-лизининил (Cbz) ψ [СНОНСО] -ОМе•ТФА (см. Пример 3с), после чего защищенный трипептид (660 мг) омыляли, окисляли, снимали защиту и очищали, получая 212 мг HOOC-CH₂-D-Cha-N-циклопентил-G1y-лизининил ψ [COCO] -OH в виде смеси диастереомеров.35 R_f (ЖХ): 28,5 и 29,1 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С.

ПРИМЕР 11

HOOC-CH₂-D-Phe-Pro-лизининил ψ [COCO] -OH

40 N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Phe-Pro-OH получали по методикам, описанным в Примере 19, используя N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Phe-OH и Н-Pro-OBzl•HCl.

TCX: R_f = 0,63, силикагель,

45 этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 664/31/18/7 (по объему).

HOOC-CH₂-D-Phe-Pro-лизининил ψ [COCO] -OH

50 В соответствии со способами, описанными в Примере 3, 667 мг N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Phe-Pro-OH вводили в реакцию сочетания с Н-лизининил(Cbz) ψ [СНОНСО] -ОМе•ТФА, после чего полученный трипептид (814 мг)

55 омыляли, окисляли, снимали защиту и очищали ЖХВР, получая HOOC-CH₂-D-Phe-Pro- лизининил ψ [COCO] -OH (284 мг) в виде смеси диастереомеров.R_f (ЖХ): 16,1 и 17,0 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С.

ПРИМЕР 12

60 HOOC-CH₂-D-p-CI-Phe-Pro-лизининил ψ [COCO] -OH

(a) N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-p-CI-Phe-OH

В соответствии с аналогичными

методиками, описанными в Примере 1, N-D-p-Cl-Phe-OH•HCl (10 г) превращали в N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-p-Cl-Phe-OH. Выход: 16,7 г.

TCX: $R_f = 0,27$, силикагель, этилацетат/метанол 9/1 (по объему).

(b)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-p-Cl-Phe-OSu (Su = сукцинимид)

Раствор

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-p-Cl-Phe-OH (14,67 г) в 250 мл ацетонитрила обрабатывали N- гидроксисукцинимидом (4,11 г) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлоридом (6,86 г) в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали до сухого остатка и остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая 19,11 г активного эфира, который непосредственно использовали на следующей стадии.

(c)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-p-Cl-Phe-Pro-OH

H-Pro-OH•HCl (10,79 г) растворяли в 100 мл N, N- диметилформамида и 100 мл воды. Величину pH реакционной смеси доводили до 8 1N раствором гидроокиси натрия, после чего по каплям добавляли

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-p-Cl-Phe-OSu (19,11 г), растворенный в 120 мл N, N- диметилформамида. Реакционную смесь с pH ≈ 8 оставляли при перемешивании на ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали и pH доводили до ≈ 2 1N соляной кислотой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом натрия и упаривали под вакуумом.

Очистка на силикагеле при использовании градиента этилацетат/метанол 9/1 ---> 1/1 дает 7,04 г желаемого дипептида.

TCX: $R_f = 0,24$, силикагель, этилацетат/метанол 8/2 (по объему).

(d)

HOOC-CH₂-D-p-Cl-Phe-Pro-лизининил ψ [COO] -OH

В соответствии со способами, описанными в Примере 3, N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-p-Cl-Phe-Pro-OH (500 мг) вводили в реакцию сочетания с N-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -OMe•TFA, после чего полученный трипептид (572 мг) омыляли, окисляли, снимали защиту и очищали ЖХВР, получая HOOC-CH₂-D-p-Cl-Phe-Pro-лизининил ψ [COO] -OH (129 мг) в виде смеси диастереомеров.

R_f (ЖХ): 22,3 и 23,1 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С.

ПРИМЕР 13

HOOC-GH₂-D-Cha-Pro-лизининил ψ [COO] -NH₂

N-

(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-OH получали так, как описано в Примере 1. Вос-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -OБу получали так, как описано в Примере 3 (b).

(a) Вос-лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -OH

К раствору

Вос-лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -OБу (320

мг) в смеси диоксан/вода 9/1 по объему (11,2 мл) добавляли 1 мл 1N раствора гидроокиси натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь доводили до pH 7 добавлением 1 M соляной кислоты и большую часть диоксана удаляли выпариванием. Смесь выливали в холодную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали под вакуумом, получая 308 мг Вос-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -OH.

TCX: $R_f = 0,46$, силикагель, дихлорметан/метанол 8/2 (по объему).

(b) Вос-лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -NH₂

К раствору

Вос-лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -OH (308 мг) в N, N-диметилформамиде (16,6 мл) добавляли 1- гидроксibenзотриазолгидрат (117 мг), N-метилморфолин (132 мкл), хлористый аммоний (107 мг) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (186 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1N раствором соляной кислоты, водой, 5% раствором гидрокарбоната натрия и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на окиси кремния (элюент: градиент смеси дихлорметан/метанол от 98/2 до 96/4 по объему), получая Вос-лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -NH₂ (117 мг).

TCX: $R_f = 0,14$, силикагель, дихлорметан/метанол 97/3 (по объему).

(c) Вос-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -NH₂•TFA

N-лизининил(Cbz)ψ [CHONCO] -NH₂•TFA получали так, как описано в Примере 1 (h).

(d)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro- лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -NH₂

К раствору

N-(третбутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-OH (119,6 мг) в N, N-диметилформамиде (2 мл) при 0°C добавляли 1-гидроксibenзотриазолгидрат (50 мл) и дициклогексилкарбодиимид (60 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C. Раствор N-лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -NH₂•TFA (100 мг) в N, N-диметилформамиде (1 мл), pH которого доводили до 8 N, N-диизопропилэтиламино, добавляли к холодному раствору. Спустя 1 ч смеси давали нагреться до комнатной температуры и оставляли при перемешивании на ночь.

Реакционную смесь охлаждали до -20°C, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в этилацетате и промывали 5% раствором гидрокарбоната натрия, водой, 2% водным раствором лимонной кислоты и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали.

Остаток очищали хроматографией на окиси кремния (элюент: градиент дихлорметан/метанол от 97/3 до 95/5 по объему), получая

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch
a-Pro- лизининил (Cbz) Ψ [СНОНСО]
-NH₂ (93,5 мг).

ТСХ: R_f = 0,34, силикагель,
дихлорметан/метанол 95/5 (по объему).
(e)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch
a-Pro- лизининил (Cbz) Ψ [COCO] -NH₂

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-ли
зининил (Cbz) Ψ [COCO] -NH₂ получали так,
как описано в Примере 2(g). Смесь промывали
раствором тиосульфата натрия, 5% раствором
гидрокарбоната натрия и водой.

ТСХ: R_f = 0,38, силикагель,
дихлорметан/метанол 95/5 (по объему).
(f)

HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил Ψ [COCO]
-NH₂

HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил Ψ
[COCO] -NH₂ получали как описано в Примере
2 (h). Водный слой напрямую подавали на
колонку препаративной ЖХВД DeltaPak,
используя градиентную систему элюирования
от 20% А, 70% В, 10% С до 20% А, 30% В, 50%
С за 40 мин при скорости потока 50 мл/мин
(А: 0,5 М фосфатный буфер рН 2,1, В: вода,
С: ацетонитрил/вода, 3/2 по объему). Из 87
мг N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-
Cha-Pro-лизининил(Cbz) Ψ [COCO]
-NH₂ получали 35 мг
HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил Ψ [COCO]
-NH₂.

Масса: Cl⁺ 478,4 [M-H]⁺; Cl⁻ 476,4 [M-H]⁻.
R_t (ЖХ): 21,10 и 21,41 мин (смесь
диастереомеров); 20% А, 80% В, 0% С до 20%
А, 20% В, 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 14

HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил Ψ -
[COCO] -OEt

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-
Cha-Pro-OH получали так, как описано в
Примере 1. Вос- лизининил(Cbz) Ψ [СНОНСО]
-ОМе получали так, как описано в Примере 3
(b).

(a) N-лизининил (Cbz) Ψ [СНОНСО]
-OEt•HCl

Вос-лизининил(Cbz) Ψ [СНОНСО]-ОМе
(2,14 г) растворяли в 3 М растворе
хлористого водорода в этаноле (100 мл) при
-20°C. После этого реакционную смесь
перемешивали в течение 6 ч при комнатной
температуре и концентрировали под
вакуумом, получая
N-лизининил(Cbz) Ψ [СНОНСО] -OEt•HCl
(2,36 г).

ТСХ: R_f = 0,17 и R_f = 0,25 (смесь
диастереомеров), силикагель,
дихлорметан/метанол 95/5 (по объему).

(b)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch
a-Pro- лизининил (Cbz) Ψ [СОНСО] -OEt

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-
Cha-Pro- лизининил(Cbz) Ψ [СОНСО] -OEt
получали из N-лизининил (Cbz) Ψ [СНОНСО]
-OEt•HCl (2,40 г) и N-(трет-
бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-О
Н (2,38 г), как описано в Примере 13(d), но
вместо N, N-диизопропилэтиламина
использовали триэтиламин. Сырой продукт
очищали на окиси кремния (элюент: градиент

от гептан/этилацетат 1/1 по объему до
дихлорметан/метанол 97/3 и до 95/5 по
объему), получая

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch
a-Pro-лизининил (Cbz) Ψ [СОНСО] -OEt (1,24 г).
ТСХ: R_f = 0,51, силикагель,
дихлорметан/метанол 95/5 (по объему).
(c)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch
a-Pro- лизининил (Cbz) Ψ [COCO] -OEt

10 N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-
Вос-D-Cha-Pro-лизининил(Cbz) Ψ [COCO] -OEt
получали так, как описано в Примере 13 (e).

ТСХ: R_f = 0,51, силикагель,
дихлорметан/метанол 97/3 (по объему).
(d)

15 HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил Ψ [COCO]
-OEt

HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил Ψ
[COCO] -OEt получали так, как описано в
Примере 13 (f). Водный слой напрямую
подавали на колонку препаративной ЖХВД
DeltaPak, используя градиентную систему
элюирования от 20% А, 80% В, 0% С до 20% А,
54% В, 26% С за 45 мин при скорости потока
80 мл/мин (А: 0,5 М фосфатный буфер рН 2,1,
В: вода, С: ацетонитрил/вода, 3/2 по
объему). Из 293 мг

25 N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch
a-Pro- лизининил (Cbz) Ψ [COCO] -OEt
получали 62 мг HOOC-CH₂-D-
Cha-Pro-лизининил Ψ [COCO] -OEt.

30 Масса: ES1⁺ 507,9 [MH]⁺.
R_t (ЖХ): 26,45 и 27,30 мин (смесь
диастереомеров); 20% А, 80% В, 0% С до 20%
А, 20% В, 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 15

35 HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил Ψ
[COCO] - (1-азетидин)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-
Cha-Pro-OH получали так, как описано в
Примере 1. N-(трет-
бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-ли
зининил Ψ [COCO] -(1-азетидин) получали

40 так, как описано в Примере 13, исходя из
Вос- лизининил(Cbz) Ψ [СНОНСО] -OEt.
Снятие защиты (см. Пример 13(f)) 427 мг
N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch
a-Pro- лизининил Ψ [COCO] -(1-азетидин)
45 дает после очистки ЖХВР 105 мг продукта.

Условия ЖХВД: колонка DeltaPak,
градиентная система элюирования от 20% А,
80% В, 0% С до 20% А, 45% В, 35% С за 45
мин при скорости потока 80 мл/мин (А: 0,5 М
фосфатный буфер рН 2,1, В: вода, С:
ацетонитрил/вода, 3/2 по объему).

50 Масса: FAB⁺: 518,3 [M+H]⁺, FAB⁻: 516,2
[M+H]⁻.

R_t (ЖХ): 26,24 и 26,70 мин (смесь
диастереомеров); 20% А, 80% В, 0% С до 20%
А, 20% В, 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 16

HOOC-CH₂

-D-Cha-N-циклопентил-G1y-лизининил Ψ
[COCO] -(1-азетидин)

60 N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-
Cha-N- циклопентилглицин получали согласно
методике в Примере 1.

N-

(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-
N-циклопентил-Gly- лизинини Ψ [COCO]
-(1-азетидин) получали таким же образом, как

описано в Примере 15. Снятие защиты с 401 мг N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-N-циклопентил- Gly-лизининил ψ [COCO]-(1-азетидин) дает после очистки ЖХВР 107 мг продукта.

Масса: FAB⁺: 546,2 [M+H]⁺, FAB⁻: 544,0 [M+H]⁻.

R_f (ЖХ): 35,85 мин: 20% А, 80% В, 0% С до 20% А, 20% В, 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 17

HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил ψ [COCO] -NHCH₂Ph

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-OH получали так, как описано в Примере 1. N-лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -OMe•TFA получали так, как описано в Примере 3 (с).

(а) N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -OMe

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro- лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -OMe получали таким же образом, как описано в Примере 13 (d) из N-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -OMe•TFA (1,09 г) и N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch a-Pro-OH (1,18 г). Сырой продукт очищали хроматографией на окиси кремния (элюент: градиент гептан/этилацетат от 4/6 до 3/7 по объему), получая N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch a-Pro- лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -OMe (0,99 г).

ТСХ: R_f = 0,5, силикагель, дихлорметан/метанол 95/5 по объему.

(b) N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro- лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -OH

К раствору

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch a-Pro- лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -OMe (0,98 г) в смеси диоксан/вода 9/1 по объему (20 мл) добавляли 1 мл 1N раствора гидроокиси натрия. Смесь выливали в холодную воду, доводили до pH 2 добавлением 1N раствора соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали под вакуумом, получая 1,05 г N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch a-Pro- лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -OH.

ТСХ: R_f = 0,4, силикагель, этилацетат/метанол 7/3 по объему.

(с)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch a-Pro- лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -NHCH₂Ph

К раствору N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-ли зининил(Cbz) ψ [CHONCO] - OH (502 мг) в N, N-диметил-формамиде (16,6 мл) добавляли 1-гидроксibenзотриазолгидрат (150 мг), N-метилморфолин (150 мкл), бензиламин (155 мкл) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (190 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в холодный 1N раствор соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали

водой, 5% раствором гидрокарбоната натрия и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали под вакуумом, получая N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Ch a-Pro- лизининил(Cbz) ψ [CHONCO] -NHCH₂Ph (512,4 мг).

ТСХ: R_f = 0,5 силикагель, дихлорметан/метанол 95/5 по объему.

(d) N-(трет-

бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-ли зининил (Cbz) ψ [COCO] -NHCH₂Ph

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) ψ [COCO] -NHCH₂Ph получали, как описано в Примере 13(e).

ТСХ: R_f = 0,32 силикагель, дихлорметан/метанол 97/3 по объему.

(e) HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) ψ [COCO] - NHCH₂Ph

HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) ψ [COCO] -NHCH₂Ph получали так, как описано в Примере 13(f).

R_f (ЖХ): 39,05 мин: 20% А, 80% В, 0% С до 20% А, 20% В, 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 18

HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил ψ [COCO] -N(CH₃)₂

HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил ψ [COCO] -N(CH₃)₂ получали подобно тому, как описано в Примере 17, исходя из N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-ли зининил (Cbz) ψ [CHONCO] -OH.

R_f (ЖХ): 32,84 мин: 20% А, 80% В, 0% С до 20% А, 20% В, 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 19

HOOC-CH₂-D-Dpa-Pro-лизининил-(2-тиазолил) (а) Вос-D-Dpa- Pro-OBzl

К холодному (0°C) раствору Вос-D-Dpa-OH (5,2 г) в N, N- диметилформамиде (50 мл) добавляли последовательно 1-гидроксibenзотриазол (3,1 г), дициклогексилкарбодиимид (3,3 г), Н-Pro-OBzl•HCl (4,07 г) и триэтиламин (2,46 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали до -20°C и дициклогексилмочевину удаляли фильтрацией. Фильтрат упаривали до сухого остатка. Остаток растворяли в этилацетате и промывали последовательно 5% гидрокарбонатом натрия, водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент: гептан/этилацетат 4/6 по объему), получая Вос-D-Dpa-Pro-OBzl (8,7 г).

ТСХ: R_f = 0,95, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 520/31/18/7 (по объему).

(b) Вос-D-Dpa-Pro-OH

10% палладий на древесном угле (1 г) добавляли к раствору Вос-D- Dpa-Pro-OBzl (7,0 г) в метаноле (140 мл). Смесь гидрировали под атмосферным давлением при комнатной температуре в течение 1 часа. Палладиевый катализатор удаляли фильтрацией и растворитель удаляли испарением под пониженным давлением, получая Вос-D-Dpa-Pro-OH (5,5 г).

ТСХ: R_f = 0,59, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода

520/31/18/7 (по объему).

(с) Вос-D-Dpa-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

Реакцию сочетания в смешанный ангидрид между Вос-D-Dpa-Pro-ОН и N-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил)•TFA (см.

Пример 1) проводили согласно методикам, описанным в Примере 22, получая N-Вос-D-Dpa-Pro-лизининил-(2-тиазолил) (560 мг).

ТСХ: $R_f = 0,1$, силикагель, толуол/этилацетат 3/7 по объему.

(d)

N-D-Dpa-Pro-лизининил-(2-тиазолил)•TFA

N-Вос-D-Dpa-Pro-лизининил-(2-тиазолил) (560 мг) растворяли в сухом дихлорметане (2,5 мл) и трифторуксусной кислоте (2,5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали под вакуумом и выпаривали с толуолом, получая N-D-Dpa-Pro-Lys(Cbz)-(2-тиазолил)•TFA (670 мг).

ТСХ: $R_f = 0,1$, силикагель, толуол/этилацетат 3/7 по объему.

(e) N-(трет-

бутилоксикарбонилметил)-D-Dpa-Pro-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил)

N-D-Dpa-Pro-Lys(Cbz)-(2-тиазолил)•TFA

(570 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли трет-бутилбромацетат (141 мкл). Раствор доводили до pH 8 N, N-диизопропилэтиламино и перемешивали 2 суток при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в этилацетате, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и вновь концентрировали. Остаток хроматографировали на окиси кремния, используя этилацетат/толуол 1/4 в качестве элюента, получая N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-D-Dpa-Pro-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил) (499 мг).

ТСХ: $R_f = 0,47$, силикагель, дихлорметан/метанол 96/4 по объему.

(f)

HOOC-CH₂-D-Dpa-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

Снятие защиты и очистку

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-D-Dpa-Pro-лизининил (Cbz)-(2-тиазолил) проводили согласно методикам, описанным в Примере 22. Выход смеси двух диастереомеров: 177 мг.

R_f (ЖХ): 32,57 и 33,22 мин: 20% А и 80% В до 20% А, 20% В и 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 20

HOOC-CH₂

-D-Cha-N-циклопентил-G1у-лизининил ψ [COCO] -NH₂

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-N-циклопентилглицин получали согласно методике синтеза дипептида в Примере 1. N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-N-циклопентил-Gly-лизининил ψ [COCO] -NH₂ получали подобно тому, как описано в Примере 13, исходя из Вос-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] - OMe.

R_f (ЖХ): 34,09 мин: 20% А, 80% В, 0% С до 20% А, 20% В и 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 21

HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил ψ

[COCO] -NHCH₃

HOOC-CH₂-D-Cha-Pro-лизининил ψ

[COCO] -NHCH₃ получали подобно тому, как описано в Примере 17, исходя из N-(трет-

бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-Pro-лизининил (Cbz) ψ [CHONCO] -ОН.

R_f (ЖХ): 29,61 мин: 20% А, 80% В, 0% С до 20% А, 20% В и 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 22

N-Me-D-Nle-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

(a) H-D-Nle-OMe•HCl

К 270 мл метанола, охлажденного до -15 °С, добавляли 18,2 г тионилхлорида. Затем температуре давали возрасти до -10 °С и выдерживали ее постоянной в течение 20 мин, после чего добавляли 10 г H-D-Nle-ОН. Температуру медленно поднимали до кипения с обратным холодильником и поддерживали постоянной в течение 5 часов. Продукт кристаллизовали из метанола и диэтилового эфира при 4 °С, получая выход 12,9 г.

ТСХ: $R_f = 0,61$, силикагель, н-бутанол/уксусная кислота/вода 10/1/3 по объему.

(b) Вос-D-Nle-OMe

H-D-Nle-OMe•HCl (12,9 г) растворяли в 200 мл сухого метанола с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (15,5 г) и триэтиламина (19,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего смесь концентрировали под вакуумом. Затем остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Продукт хроматографировали на силикагеле, используя гептан/этилацетат 3/1 по объему. Выход: 16,9 г.

ТСХ: $R_f = 0,55$, силикагель, гептан/этилацетат 3/1 по объему.

(c) N-Me-Вос-D-Nle-OMe

Вос-D-Nle-OMe (16,9 г) растворяли в 200 мл сухого N, N-диметилформамида под азотом. Далее добавляли йодистый метил (24,9 мл), охлаждали до 0 °С, добавляли гидрид натрия (3,31 г, 60% дисперсия в масле) и смеси давали реагировать в течение 16 час при комнатной температуре. Смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в этилацетате, промывали 0,1N соляной кислотой, водой, бикарбонатом натрия (5%) и водой, сушили и вновь концентрировали. Получали 18,8 г алкилированного продукта.

ТСХ: $R_f = 0,56$, силикагель, гептан/этилацетат 3/1 по объему.

(d) N-Me-Вос-D-Nle-ОН

N-Me-Вос-D-Nle-OMe (18 г) растворяли в 400 мл смеси диоксан/вода 9/1 (по объему) и pH раствора доводили до 12 1N NaOH. Реакцию проводили в течение 2 ч, поддерживая pH постоянным на уровне 12. Процедура включала подкисление соляной кислотой, охлаждение на льду, добавление добавочной воды (400 мл) и экстракцию дихлорметаном. Органический слой промывали рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Эта процедура давала 18,9 г продукта.

ТСХ: $R_f = 0,26$, силикагель, дихлорметан/метанол 9/1 по объему.

(e) N-Me-Вос-D-Nle-Pro-ОН

Вначале получали N-сукцинимидный эфир исходя из N-Me-Вос-D-Nle-ОН. 18 г этого производного растворяли в ацетонитриле (250 мл) и добавляли 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил] карбодиимид гидрохлорид (EDCI) (14,5 г) и N-гидрокси-сукцинимид (HONSu) (8,7 г). Реакцию вели 16 ч при комнатной температуре, после чего растворитель

удаляли, остаток растворяли в этилацетате, промывали водой и сушили. Таким образом получали 24,3 г сырого ONSu-эфира. На следующей стадии пролин•HCl (20,9 г) растворяли в 300 мл N, N- диметилформамида и pH доводили до 8 2N раствором NaOH. К этому раствору при pH 8 добавляли по каплям раствор ONSu-эфира (24,3 г в 300 мл N, N-диметилформамида). Реакция завершалась через 5 ч, после чего основную часть растворителя удаляли путем испарения под пониженным давлением. Добавляли дополнительно воду (300 мл) и смесь подкисляли. Продукт экстрагировали этилацетатом и промывали водой. После сушки, фильтрации и концентрирования получали продукт в виде желтого масла с выходом 22,2 г. Сырой продукт хроматографировали на двуокиси кремния, используя этилацетат/метанол 8/2 об. /об. в качестве элюента. Выход: 13,2 г.

ТСХ: $R_f = 0,65$, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 163/20/6/11 (по объему).

(f)
N-Me-Woc-D-Nle-Pro-лизининил(Cbz)-(2-тиазол ил)

N-Me-Woc-D-Nle-Pro-OH (376 мг) растворяли в сухом N, N-диметилформамиде (3 мл). После добавления N, N-диизопропилэтиламина (0,19 мл) реакционную смесь помещали под азот и охлаждали до -20°C. После этого добавляли изобутилхлороформаат (136 мкл) и смесь выдерживали при перемешивании в течение 15 мин при -20°C. N-лизининил (Cbz)-(2-тиазолил)•TFA (см. Пример 1) растворяли в сухом N, N- диметилформамиде (3 мл) и добавляли по каплям к холодному раствору смешанного ангидрида, поддерживая pH на уровне 8,5 добавлением N, N-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при -20°C и 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали до сухого остатка. Остаток растворяли в этилацетате и промывали последовательно 5% водным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на двуокиси кремния (элюент: этилацетат/гептан 1/1 по объему), получая Вос-N-Me-D-Nle-Pro-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил) (408 мг).

ТСХ: $R_f = 0,21$, силикагель, этилацетат/гептан 1/1 по объему.

(g) N-Me-D-Nle-Pro-лизининил-(2-тиазолил)
Woc-N-Me-D-Nle-Pro-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил) (408 мг) получали по методике, описанной в Примере 1 (p). Сырой продукт подвергали препаративной ЖХВД в колонке Deltapak C18 RP, используя градиентную систему элюирования из 20% A/80% B до 20% A/30% B/50% C за 40 мин при скорости потока 80 мл/мин. Выход двух диастереомеров:

105 мг; R_t (ЖХ): 19,17 мин, 20% A, 80% B до 20% A, 20% B и 60% C за 40 мин;

110 мг; R_t (ЖХ): 21,47 мин, 20% A, 80% B до 20% A, 20% B и 60% C за 40 мин.

ПРИМЕР 23

N-Me-D-Phe-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

(a). N-Me-Woc-D-Phe-Pro-OH

Синтез N-Me-Woc-D-Phe-Pro-OH исходя из

H-D-Phe-OH проводили по методикам, описанным в Примере 2.

(b) N-Me-D-Phe-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

Реакцию сочетания в смешанный ангидрид между N-Me-Woc-D-Phe-Pro-OH и N-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил)•TFA (см.

Пример 1), снятие защиты и очистку проводили в соответствии с методиками, описанными в Примере 22. Выход двух диастереомеров:

89 мг; R_t (ЖХ): 8,45 мин, 20% A, 60% B и 20% C до 100% C за 40 мин;

63 мг; R_t (ЖХ): 10,98 мин, 20% A, 60% B и 20% C до 100% C за 40 мин.

ПРИМЕР 24

N-Me-D-Cha-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

(a) N-Me-Woc-D-Cha-Pro-OH

Синтез N-Me-Woc-D-Cha-Pro-OH исходя из H-D-Cha-OH проводили по методикам, описанным в Примере 3.

(b) N-Me-D-Cha-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

Реакцию сочетания в смешанный ангидрид между N-Me-Woc-D-Cha-Pro-OH и N-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил)•TFA (см.

Пример 1), снятие защиты и очистку проводили в соответствии с методиками, описанными в Примере 22. Выход двух диастереомеров:

140 мг; R_t (ЖХ): 12,93 мин, 20% A, 60% B и 20% C до 100% C за 40 мин;

139 мг; R_t (ЖХ): 14,31 мин, 20% A, 60% B и 20% C до 100% C за 40 мин.

ПРИМЕР 25

ЭтилSO₂

-D-Cha-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

(a) ЭтилSO₂-D-Cha-Pro-OH

Синтез ЭтилSO₂-D-Cha-Pro-OH исходя из Woc-D-Cha-OH и H-Pro-OPAc проводили по методикам, описанным в Примере 6.

(b) ЭтилSO₂-D-Cha-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

Реакцию сочетания в смешанный ангидрид между ЭтилSO₂-D-Cha-Pro-OH и N-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил)•TFA (см.

Пример 1), снятие защиты и очистку проводили в соответствии с методиками, описанными в Примере 22. Выход диастереомеров: 127 мг.

R_t (ЖХ): 44,52 и 45,58 мин, 20% A, 80% B до 20% A, 20% B и 60% C за 40 мин.

ПРИМЕР 26

2-Пропилпентаноил-Asp(OMe)-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

(a) Woc-Asp(OMe)-OH

H-Asp(OMe)-OH (10,0 г) растворяли в смеси диоксан/вода 2/1 (150 мл) и охлаждали на льду. Бикарбонат натрия (4,6 г) и ди-трет-бутилдикарбонат (13,1 г) добавляли частями. Смесь перемешивали в течение 16 ч, поддерживая pH 8,5 бикарбонатом натрия.

Добавляли воду (400 мл) и смесь тщательно промывали гептаном, охлаждали на льду, подкисляли 1N соляной кислотой до pH 2,5 и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом, получая Woc-Asp(OMe)-OH (10,25 г).

ТСХ: $R_f = 0,58$, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 163/20/6/11 (по объему).

(b) Woc-Asp(OMe)-Pro-OBzl

Woc-Asp(OMe)-Pro-OBzl синтезировали как

описано в WO 95/35312, Пример 1, заменив N-метилморфолин на N-этилморфолин.

ТСХ; $R_f = 0,40$, силикагель, дихлорметан/метанол 95/5 по объему.

(с) H-Asp (OMe)-Pro-OBzl•HCl

Вос-Asp (OMe)-Pro-OBzl (7,25 г) растворяли в сухом этилацетате (25 мл) и охлаждали на льду. Добавляли этилацетат, насыщенный хлористым водородом (45 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Избыток хлористого водорода удаляли продувкой азотом, и полученный раствор концентрировали под вакуумом, получая H-Asp (OMe)-Pro-OBzl•HCl в виде белого твердого вещества (6,21 г).

ТСХ: $R_f = 0,17$, силикагель, дихлорметан/метанол 95/5 по объему.

(d) 2-пропилпентаноил-Asp(OMe)-Pro-OBzl

Раствор H-Asp (OMe)-Pro-OBzl•HCl (6,21 г), сухой дихлорметан (10 мл) и N, N-диизопропилэтиламин (200 мкл) добавляли при 0°C к раствору ангидрида 2-пропилпентановой кислоты, который получали растворением 2-пропилпентановой кислоты (1,63 мл) в сухом дихлорметане (15 мл), охлаждением на льду, добавлением 1,3-дициклогексилкарбодиимида (1,11 г) и перемешиванием этого раствора в течение 5 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре, поддерживая pH 8,5 добавлением N, N- диизопропилэтиламина, в течение 16 ч, после чего добавляли 0,5 эквивалента ангидрида 2-пропилпентановой кислоты и раствор перемешивали еще 4 ч. Затем 1,3-дициклогексилмочевину удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали под вакуумом и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали последовательно 1N соляной кислотой, насыщенным гидрокарбонатом натрия и рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле кремния, используя толуол/этилацетат 8/2 (по объему) в качестве элюента, получая 2-пропилпентаноил-Asp(OMe)-Pro-OBzl (6,54 г).

ТСХ: $R_f = 0,65$, силикагель, дихлорметан/метанол 95/5 по объему.

(e) 2-пропилпентаноил-Asp(OMe)-Pro-OH

10% палладий на древесном угле (750 мг) добавляли к раствору 2-пропилпентаноил-Asp(OMe)-Pro-OBzl (705 мг) в метаноле (10 мл). Смесь гидрировали под атмосферным давлением при комнатной температуре в течение 2 ч. Палладиевый катализатор удаляли фильтрацией и растворитель удаляли выпариванием под пониженным давлением, получая 2-пропилпентаноил- Asp(OMe)-Pro-OH (580 мг).

ТСХ: $R_f = 0,48$, силикагель, этилацетат/пиридин/уксусная кислота/вода 163/20/6/11 (по объему).

(f) 2-пропилпентаноил-Asp(OMe)-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

Реакцию сочетания в смешанный ангидрид между 2- пропилпентаноил-Asp (OMe)-Pro-OH и N-лизининил(Cbz)-(2- тиазолил)•TFA (см. Пример 1), снятие защиты и очистку проводили в соответствии с методиками, описанными в Примере 22.

Выход смеси двух диастереомеров: 186 мг. R_t (ЖХ): 23,16 и 24,30 мин, 20% А, 60% В

и 20% С до 100% С за 40 мин.

ПРИМЕР 27

I-Piq-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

(a) 1-Piq-Pro-OH

Синтез 1-Piq-Pro-OH вели в соответствии с методикой, описанной в Примере 8.

(b) 1-Piq-Pro-лизининил- (2-тиазолил)

Реакцию сочетания в смешанный ангидрид между 1-Piq-Pro-OH и N-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил)•TFA (см.

Пример 1), снятие защиты и очистку проводили в соответствии с методиками, описанными в Примере 22. Выход двух диастереомеров:

92 мг; R_t (ЖХ): 23,75 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С за 40 мин;

97 мг; R_t (ЖХ): 25,72 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 28

HOOC-CH₂

-D-Cha-N-циклопентил-G1у-лизининил-(2-тиазолил)

(a) N-

(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-N-циклопентил-Gly-OH

Синтез

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-N- циклопентил-Gly-OH проводили исходя от H-D-Cha-OH•HCl в соответствии с методиками, описанными в Примере 10.

(b) HOOC-CH₂-

D-Cha-N-циклопентил-Gly-лизининил-(2-тиазолил)

Реакцию сочетания в смешанный ангидрид между N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Cha-N-циклопентил-Gly-OH и N-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил)•TFA (см.

Пример 1), снятие защиты и очистку проводили в соответствии с методиками, описанными в Примере 22.

Выход смеси двух диастереомеров: 107 мг.

R_t (ЖХ): 20,39 и 20,82 мин, 20% А, 60% В и 20% С до 100% С за 40 мин.

ПРИМЕР 29

HOOC-CH₂

-D-Phe-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

(a) N-

(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Phe-Pro-OH

Синтез N-(трет-

бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Phe-Pro-OH проводили исходя от H- D-Phe-OH•HCl в соответствии с методиками, описанными в Примере 11.

(b)

HOOC-CH₂-D-Phe-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

Реакцию сочетания в смешанный ангидрид между N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-Phe-Pro-OH и N-лизининил(Cbz)-(2-тиазолил)•TFA (см.

Пример 1), снятие защиты и очистку проводили в соответствии с методиками, описанными в Примере 22.

Выход двух диастереомеров:

143 мг; R_t (ЖХ): 24,98 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С за 40 мин;

149 мг; R_t (ЖХ): 26,91 мин, 20% А, 80% В до 20% А, 20% В и 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 30

HOOC-CH₂

-D-p-Cl-Phe-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

(a)

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-p-C I-Phe-Pro-OH

Синтез

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-p-C I-Phe-Pro-OH проводили исходя от H-D-p-CI-Phe-OH•HCl в соответствии с методиками, описанными в Примере 12.

(b) HOOC-CH₂-D-p-CI-Phe-Pro-лизининил-(2-тиазолил)

Реакцию сочетания в смешанный ангидрид между

N-(трет-бутилоксикарбонилметил)-N-Вос-D-p-C I-Phe-Pro-OH и

H-лизинил(Cbz)-(2-тиазолил)•TFA (см. Пример 1), снятие защиты и очистку проводили в соответствии с методиками, описанными в Примере 22.

Выход смеси двух диастереомеров: 187 мг. R_t (ЖХ): 28,86 и 30,63 мин, 20% А и 80% В до 20% А, 20% В и 60% С за 40 мин.

ПРИМЕР 31

Кроме того, при использовании способа по настоящему изобретению были получены следующие соединения:

- HOOC-CH₂-D-Cha-Рес-лизининил Ψ
- [COCO] -OH;
- HOOC-CH₂
- Cha-Рес-лизининил-(2-тиазолил);
- HOOC-CH₂
- D-Cha-(N-циклогексил)-Gly-лизининил Ψ
- [COCO] -OH;
- HOOC-CH₂
- D-Cha-(N-циклогексил)-Gly-лизининил- (2-тиазолил);
- HOOC-CH₂
- D-Cha-(N-циклопропил)-Gly-лизининил Ψ
- [COCO] -OH;
- HOOC-CH₂
- D-Cha-(N-циклопропил)-Gly-лизининил-(2-тиазолил),
- N-Me-D-Phe-(N-циклопентил)-Gly-лизининил Ψ [COCO] - OH;
- N-Me-D-Phe-(N-циклопентил)-Gly-лизининил-(2-тиазолил);
- 2-пропилпентаноил-Asp(OMe)-Pro-лизининил Ψ [COCO] -OH;
- 2-пропилпентаноил-Asp-Pro-лизининил Ψ [COCO] -OH;
- 2-пропилпентаноил-Asp-Pro-лизининил-(2-тиазолил),
- 2-гидрокси-3-циклогексилпропионил-Pro-лизининил Ψ [COCO] - OH;
- 2-гидрокси-3-циклогексилпропионил-Pro-лизининил-(2-тиазолил);
- 1-Piq-(N-циклопентил)-Gly-лизининил Ψ [COCO] -OH;
- 1-Piq-(N-циклопентил)-Gly-лизининил-(2-тиазолил);
- дифенилпропионил-Pro-лизининил-(2-тиазолил);
- N-Me-D-Nle-Pro-лизининил Ψ [COCO] -OH;
- ЭтилSO₂-D-Phe-Pro-лизининил Ψ [COCO] -OH;
- ЭтилSO₂
- D-Phe-Pro-лизининил-(2-тиазолил);
- ЭтилSO₂-N(Me)-D-Cha-Pro-лизининил Ψ [COCO] -OH;
- ЭтилSO₂
- N(Me)-D-Cha-Pro-лизининил-(2-тиазолил);
- ЭтилSO₂
- N(Me)-D-Cha-Pro-Лизининил-(2-оксазолил);
- HOOC-CH₂-N(Me)-D-Cha-Pro-лизининил Ψ

- [COCO] -OH;
- HOOC-CH₂
- N(Me)-D-Cha-Pro-Лизининил-(2-тиазолил),
- HOOC-CH₂
- N(Me)-D-Cha-Pro-лизининил-(2-оксазолил);
- 5 ПРИМЕР 32
- Антитромбиновый тест
- Тромбин (Фактор IIa) представляет фактор в каскаде коагуляции. Антитромбиновую активность соединений по настоящему изобретению определяли путем спектроскопического измерения скорости гидролиза хромогенного субстрата S-2238, на который влияет тромбин. Этот тест на антитромбиновую активность в буферной системе использовали для определения значения IC₅₀ для испытуемых соединений.
- 10 Среда анализа: Буфер Трометамин-NaCl-полиэтиленгликоль 6000 (TNP). Стандартное вещество: 12581 (Kabi) Носитель: TMP- буфер. Солюбилизации могут способствовать диметилсульфоксид, метанол, этанол, ацетонитрил или трет-бутиловый спирт, которые не вызывают обратных эффектов в концентрациях до 2,5% на конечную реакционную смесь.
- 15 Методика
- Реагенты*:
- 1. Трометамин-NaCl (TN) буфер. Состав буфера: Трометамин (Tris) 6,057 г (50 ммоль), NaCl 5,844 г (100 ммоль), вода до 1 л. pH раствора доводят до 7,4 при 37 °C добавлением HCl (10 ммоль/л).
- 2. TNP буфер: Полиэтиленгликоль 6000 растворяли в TN-буфере до концентрации 3 г/л.
- 3. Раствор S-2238: Одну ампулу S-2238 (25 мг, Kabi Diagnostica, Sweden) растворяли в 20 мл TN- буфера до концентрации 1,25 мг/мл (2 ммоль/л).
- 4. Раствор тромбина: Тромбин человека (16000 nKat на ампулу; Centraal Laboratorium voor Bloedtransfusie, Amsterdam, The Netherlands) растворяли в TNP-буфере, чтобы получить исходный раствор 835 nKat/wi. Непосредственно перед использованием этот раствор разбавляли TNP-буфером до концентрации 3,34 nKat/мл.
- 30 * - Все используемые ингредиенты имели квалификацию "для анализа".
- Для приготовления водных растворов использовали сверхчистую воду (качества Milli-Q).
- Приготовление растворов испытуемого и стандартного соединений
- Испытуемое и стандартное соединения растворяли в воде Milli-Q до концентраций исходных растворов 10⁻² моль/л. Каждую концентрацию дробно разводили носителем до концентраций 10⁻³, 10⁻⁴ и 10⁻⁵ моль/л. Разведения, включая исходное разведение, использовали при анализе (конечные концентрации в реакционной смеси: 3•10⁻³, 10⁻³, 3•10⁻⁴, 10⁻⁴, 3•10⁻⁵, 10⁻⁵, 3•10⁻⁶ и 10⁻⁶ моль/л соответственно).
- 55 Процедура
- При комнатной температуре 0,075 мл и 0,025 мл растворов испытуемого соединения или стандартного соединения или носителя поочередно вводили пипеткой в ячейки микротитровального планшета, и эти растворы разбавляли, соответственно, 0,115 мл и 0,0165 мл TNP-буфера. Аликваты 0,030 мл
- 60

раствора S-2238 добавляли в каждую ячейку и планшет предварительно подогревали и предварительно инкубировали при встряхивании в инкубаторе (Amsterdam) в течение 10 мин при 37°C. После прединкубации начинали гидролиз S-2238, добавляя в каждую ячейку 0,030 мл раствора тромбина. Планшет инкубировали (при встряхивании в течение 30 с) при 37 °С. Спустя 1 мин после начала инкубации в течение 90 мин через каждые 2 мин измеряли поглощение каждого образца при 405 нм, используя кинетический микротитровальный планшет-ридер (Twinreader plus. Flow Laboratories).

Все данные передавались на персональный компьютер IBM с помощью LOTUS-MEASURE. Для каждой концентрации соединения (выраженной в моль/л реакционной смеси) и для контроля строили графики зависимости поглощения от времени реакции в мин.

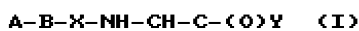
Оценка реакции: Для каждой конечной концентрации максимальное поглощение рассчитывали из графика опыта. Значение IC₅₀ (конечная концентрация, выраженная в мкмоль/л, вызывающая 50% ингибирование максимального поглощения контроля) рассчитывали методом logit transformation analysis, согласно Hafner et al. (Arzneim. - Forsch. /Drug Res. 1977, 27(11): 1871-3). В следующей таблице представлены данные о значениях IC₅₀ для соединений по изобретению:

Пример - Величина IC₅₀ (мкмоль)

- 1 - 0,56
- 3 - 4,3
- 11 - 5
- 15 - 0,7
- 27 - 4,64
- 30 - 5,1

Формула изобретения:

1. Соединение, имеющее формулу I

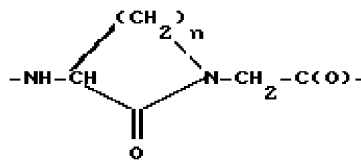


в которой А представляет Н; необязательно замещенный D, L- α-гидроксиацетил; R¹; R¹-O-C(O)-; R¹-C(O)-; R¹-SO₂; R²OOC-(CHR²)_m; где R¹ выбран из групп, включающей (C₁₋₁₂)алкил, и (C₃₋₈)циклоалкил, (C₆₋₁₄)арил и (C₇₋₁₅)аралкил; каждая группа R² независимо представляет Н или имеет те же значения, что и R¹; m = 1;

В представляет собой связь, аминокислоту формулы -NH-CH[(CH₂)_pC(O)OH] -C(O)- или ее производный эфир, где p = 1, D-I-Piq или L-или D-аминокислоту, имеющую гидрофобную боковую цепь, причем гидрофобная боковая цепь означает (C₁₋₁₂)алкил, необязательно замещенный одной или несколькими (C₃₋₈)циклоалкил, группами или (C₆₋₁₄) арил группами, такими

как циклогексил и фенил, причем гидрофобная боковая цепь может быть необязательно замещена заместителями, такими как галоген, или А и В вместе представляют радикал R³R⁴N-CHR⁵-C(O)-, в котором R³ и R⁴ независимо представляют R¹ или R¹-SO₂ и R⁵ представляет гидрофобную основную или нейтральную боковую цепь;

X представляет циклическую аминокислоту, например, пролин, пипеколиновую кислоту, или X представляет -NR²-CH₂-C(O)- или фрагмент



в котором n = 2, 3 или 4, Y представляет -CO-NH-(C₁₋₆)-алкилен-C₆H₅, -COOR⁶, причем R⁶ представляет Н или (C₁₋₆)алкил, -CONR⁷R⁸, и R⁷ и R⁸ независимо представляет Н или (C₁₋₆)алкил, или R⁷ и R⁸ вместе представляют (C₃₋₆)алкилен, или Y представляет гетероцикл, выбранный из 2-тиазола, 2-оксазола; и г = 0, 1, 2 или 3; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где X представляет -NR²-CH₂-C(O)-.

3. Соединение по п. 1, где А представляет Н, 2-гидрокси-3-циклогексилпропионил-, 9-гидроксифлуорен-9-карбоксил, R¹, R¹-SO₂- или R²OOC-(CHR²)_m.

4. Соединение по п. 3, где А представляет Н, R¹-SO₂- или R²OOC-CHR²-.

5. Соединение по п. 4, где А представляет R²OOC-CHR²-, В представляет D-аминокислоту, имеющую гидрофобную боковую цепь; и X представляет пролин, пипеколиновую кислоту или [N(C₃₋₈-циклоалкил) -CH₂-C(O)-.

6. Соединение по п. 5, где А представляет HOOC-CH₂-; В представляет D-Phe, D-Cha, D-Coa, D-Dpa, p-Cl-D-Phe, D-Nle, m-Cl-D-Phe, или D-Chg.

7. Соединение по п. 6, где Y выбирают из 2-тиазола и 2-оксазола.

8. Соединение по п. 4, где А представляет R¹-SO₂-, В представляет связь D-I-Piq или D-аминокислоту, имеющую гидрофобную боковую цепь; или А и В вместе представляют радикал R³R⁴N-CHR⁵-C(O)-, где по меньшей мере один из R³ и R⁴ представляет R¹-SO₂- и другой независимо представляет (C₁₋₁₂) алкил или R¹-SO₂-.

9. Соединение по п. 8, где А представляет этил-SO₂- или бензил -SO₂-; В представляет связь, D-Phe, D-Cha, D-Coa, D-Dpa, p-Cl-D-Phe, D-Nle, m-Cl-D-Phe, или D-Chg; или А и В вместе представляют остаток R³R⁴N-CHR⁵-C(O)-, где по меньшей мере один из R³ и R⁴ представляет этил-SO₂- или бензил-SO₂-, а другой независимо представляет (C₁₋₁₂)алкил или R¹-SO₂-, и R⁵ представляет (C₃₋₈)циклоалкил, (C₃₋₈)циклоалкил (C₁₋₄)алкил, фенил, бензил, дифенилметинил, указанные группы

необязательно замещены хлором или (C¹⁻⁴)алкокси.

10. Соединение по п. 9, где Y представляет $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ или $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, где R⁷ и R⁸ независимо представляют H или (C¹⁻³) алкил, или R⁷ и R⁸ вместе представляют (C³⁻⁵)алкилен, или Y представляет 2-тиазол или 2-оксазола.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где

r = 1.

12. Фармацевтическая композиция, обладающая антитромбиновой активностью, включающая соединение по пп. 1-11 и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

13. Соединение по любому из пп. 1-11 проявляющее антитромбиновую активность.

14. Соединение по любому из пп. 1-11 для изготовления фармацевтических композиций, проявляющих антитромбиновую активность.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2 1 7 8 4 1 9 C 2

RU 2 1 7 8 4 1 9 C 2