(19) **RU** (11) **2 132 327** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 C 233/47, 237/22, 323/52, C 07 F 9/30, A 61 K 31/66**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: **96112785/04, 03.11.1994**

(30) Приоритет: **04.11.1993 US 08/147.811**

(46) Дата публикации: **27.06.1999**

(56) Ссылки: **US 5189178 A, 23.02.93. US 5183900 A, 02.02.93. WO 9209563 A, 11.06.92. DE 298239 A, 13.02.92. SU 1133262 A, 07.01.85.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **04.06.96**

(86) Заявка PCT:
US 94/12214 (03.11.94)

(87) Публикация PCT:
WO 95/12603 (11.05.95)

(98) Адрес для переписки:
101000, Москва, Малый Златоустинский пер.10-15, Евромаркпат Веселицкой И.А.

(71) Заявитель:
Синтекс (Ю.ЭС. ЭЙ) Инк. (US)

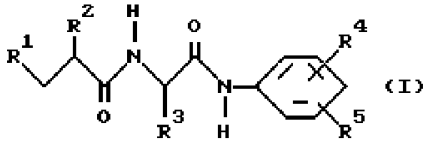
(72) Изобретатель: **Арлиндо Л.Кастельхано (US), Женгю Юан (US), Стефен Хорн (CA), Тенг Дж.Лиак (CA)**

(73) Патентообладатель:
Синтекс (Ю.ЭС. ЭЙ) Инк. (US)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ КАРБОКСАМИДЫ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Замещенные карбоксамиды формулы I, где R^1 - меркапто, ацетилтио, карбокси, гидроксикарбамоил, C_1-C_4-алкоксикарбонил, ар-(C_1-C_4)-алкоксикарбонил, бензилоксикарбамоил или -PO(OH)CH_2SR^6, R^6 - хинолил, нафтил, пиридил или фенил, R^2 - алкил, циклоалкил-C_1-C_4-алкил или аралкил; R^3 - циклоалкил-C_1-C_4алкил, возможно замещенный гидрокси, алкилтио, пиридилом или индолилом; R^4 - нитро, амино, циано, гидрокси, алкокси, алкоксикарбонилалкил, тетразолил, карбамоил; R^5 - водород или гидрокси, в виде отдельного стериоизомера или их смеси или его фармацевтически приемлемая соль, обладают способностью ингибировать матричные металлопротеазы. 2 с. и 14 з.п.ф-лы.


(I)

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

(19) **RU** (11) **2 132 327** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 C 233/47, 237/22, 323/52, C 07 F 9/30, A 61 K 31/66**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 96112785/04, 03.11.1994

(30) Priority: 04.11.1993 US 08/147.811

(46) Date of publication: 27.06.1999

(85) Commencement of national phase: 04.06.96

(86) PCT application:
US 94/12214 (03.11.94)

(87) PCT publication:
WO 95/12603 (11.05.95)

(98) Mail address:
101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per.10-15, Evromarkpat Veselitskoj I.A.

(71) Applicant:
Sinteks (Ju.EhS. EhJ) Ink. (US)

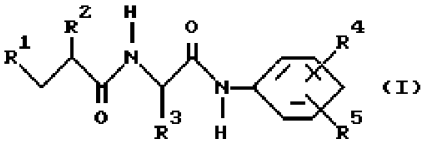
(72) Inventor: Arlindo L.Kastel'khano (US), Zhengju Juan (US), Stefen Khorn (CA), Teng Dzh.Liak (CA)

(73) Proprietor:
Sinteks (Ju.EhS. EhJ) Ink. (US)

(54) SUBSTITUTED CARBOXAMIDES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION ON SAID

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to the substituted carboxamides of the formula (I) where



(I)

R^1 - mercapto-, acetylthio-, carboxy-, hydroxycarbamoyl-, C_{1-4}-alkoxycarbonyl-, ar-(C_{1-4})-alkoxycarbonyl-, benzylhydroxy--carbamoyl-group or -PO(OH)-CH_2SR^6 where R^6 means quinolyl-, naphthyl-, pyridyl- or phenyl-group; R^2 means alkyl, cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl or aralkyl; R^3 means cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl possibly substituted with hydroxy-, alkylthio-, pyridyl or indolyl-group; R^4 means nitro-, amino-, cyano-, hydroxy-, alkoxy-, alkoxycarbonylalkyl-, tetrazolyl-, carbamoyl-group; R^4 - hydrogen atom or hydroxy-group as a separate stereoisomer or their mixture, or its pharmaceutically acceptable salt that show capability to inhibit activity of matrix metalloproteases. EFFECT: improved method of synthesis, inhibitory effect of enzyme activities. 16 cl, 32 ex

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

Изобретение относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, обладающим способностью ингибировать матричные металлопротеазы, в частности стромелизин и матрилизин, и, следовательно, пригодным для лечения болезненных состояний у млекопитающих, облегчаемых ингибированием таких матричных металлопротеаз.

Матричные металлопротеазы представляют собой семейство протеаз, ответственных за разложение и реконструирование соединительных тканей. Представители этого семейства ферментов обладают многочисленными свойствами, в том числе цинк- и кальций-зависимостью, секрецией в виде проферментов и 40-50%-ной гомологичностью последовательности аминокислот. Семейство матричных металлопротеаз включает интерстициальные коллагеназы, полученные из фибробластов/макрофагов и нейтрофилов, которые катализируют начальное расщепление и расщепление с ограниченной скоростью нативного коллагена типов I, II, III и X.

Коллаген, главный структурный протеин у млекопитающих, является основным компонентом матрикса многих тканей, например, хрящевой, костной, ткани сухожилий и кожи. Интерстициальные коллагеназы являются очень специфичными матричными металлопротеазами, которые расщепляют коллаген с получением при этом двух фрагментов, которые спонтанно денатурируют при физиологических температурах и поэтому становятся чувствительными к расщеплению менее специфическими ферментами. Поскольку расщепление с помощью коллагеназы приводит к потере структурной целостности ткани-мишени, оно представляет собой необратимый процесс, и, следовательно, является хорошей мишенью для терапевтического вмешательства.

Помимо интерстициальных коллагеназ, ферменты, относящиеся к семейству матричных металлопротеаз, включают две различные, но очень близкие желатиназы: фермент 72 кДа, секретируемый фибробластами, и фермент 92 кДа, высвобождаемый из одноядерных фагоцитов. Эти желатиназы обладают способностью разлагать желатины (денатурированные коллагены), нативный коллаген типов IV и V, фибронектин и нерастворимый эластин.

Семейство матричных металлопротеаз также включает стромелизины 1 и 2, обладающие способностью расщеплять широкий спектр матричных субстратов, в том числе ламинин, фибронектин, протеогликаны и коллаген типов IV и IX в их негеликоидальных областях.

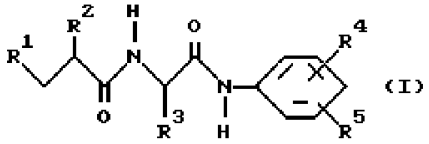
Матрилизин (мнимая металлопротеаза или ММП) является недавно открытым представителем семейства матричных металлопротеаз. Матрилизин обладает способностью разлагать широкий спектр матричных субстратов, в том числе протеогликаны, желатины, фибронектин, эластин и ламинин. Его экспрессия была зафиксирована в одноядерных фагоцитах, эксплантатах матки крыс и в единичных случаях в опухолях.

Полагают, что ингибиторы матричных металлопротеаз пригодны для лечения артритов, болезней, связанных с резорбцией кости (таких, как остеопороз), увеличения деструкции коллагена, связанного с диабетом, болезней периодонта, язв на роговице, язв на коже и метастазов опухолей. Предназначение и потенциальные возможности использования ингибиторов коллагеназ описаны, например, в J. Enzyme Inhibition (1987), том 2, стр. 1-22, и в Drug News & Prospectives (1990), том 3, 8, стр. 453-458. Ингибиторы матричных металлопротеаз также являются предметом различных патентов и заявок на патенты, например, патентов США 5189178 (Galardy) и 5183900 (Galardy), европейских опубликованных заявок на патенты 0438223 (Beecham) и 0276436 (F.Hoffmann-La Roche), Международных заявок PCT 92/21360 (Merck), 92/06966 (Beecham) и 92/09563 (Glycomed).

Краткое изложение сущности изобретения.

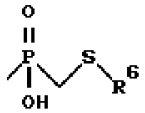
В изобретении предложены новые соединения, которые пригодны в качестве ингибиторов матричных металлопротеаз, в частности стромелизина и матрилизина, и которые эффективны при лечении болезненных состояний, характеризующихся повышенной активностью матричных металлопротеаз.

Таким образом, одним из предметов настоящего изобретения являются соединения формулы (I)



(I)

где R^1 - меркапто, ацетилтио, карбокси, гидроксикарбамоил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, аралкоксикарбонил, бензилоксиаминокарбонил или



где R^6 - необязательно замещенный арил, причем арильная группа представляет собой хинол-2-ил, нафт-1-ил, нафт-2- ил, пиридил или фенил);

R^2 - алкил, аралкил или циклоалкилалкил;

R^3 - циклоалкил, алкил (необязательно замещенный циклоалкилом, гидрокси, меркапто, алкилтио, аралкокси, карбокси, амино, алкиламино, гуанидино, карбамоилом, пиридилом или индолилом) или аралкил (необязательно замещенный гидрокси, карбокси, алкилом или алкокси);

R^4 - нитро, амино, циано, гидрокси, алкокси, карбокси, алкоксикарбонил, алкилсульфонил, галоалкил, алкоксикарбонилалкил, тетразолил, карбамоил (необязательно замещенный алкилом или диалкиламиноалкилом) или аминосульфонил (необязательно замещенный алкилом);

R^5 - водород, галоген или гидрокси,

в виде отдельных стереоизомеров или их смесей,

или их фармацевтически приемлемые соли.

Другой предмет настоящего изобретения относится к способам ингибирования активности матричных металлопротеаз у млекопитающих, включающим назначение

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

млекопитающему в случае необходимости терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как определено выше, в виде отдельного стереоизомера либо в виде их смеси или его фармацевтически приемлемой соли.

Следующий предмет изобретения относится к фармацевтической композиции, пригодной для ингибирования активности матричных металлопротеаз у млекопитающих, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), как определено выше, в виде отдельного стереоизомера либо в виде их смеси или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В описании изобретения и в формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют указанные ниже значения:

BOC - трет-бутоксикарбонил;

КБЗ - бензилоксикарбонил (карбобензилокси);

ДМАП - N,N-диметиламинопиридин;

ДМФ - N,N-диметилформамид;

ЭДКИ - N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;

ГОБТ - 1-гидроксибензтриазол;

Гидрокси - радикал -OH;

Амино - радикал $-NH_2$

Ацетилтио - радикал $-SC(O)CH_3$;

Галоген - бром, хлор или фтор;

Карбамоил - радикал $-C(O)NH_2$;

Карбокси - радикал -C(O)OH,

Гидроксиамино - радикал -NHOH;

Гидроксикарбамоил - радикал -C(O)NHOH;

Меркапто - радикал -SH;

Бензилоксикарбамоил $-C(O)N(H)OCH_2C_6H_5$;

Алкил - одновалентный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящий только из углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей и имеющий от одного до четырех атомов углерода, например, метил, этил, н-пропил, 2-метилпропил (изобутил), 1-метилэтил (изопропил), н-бутил и 1,1-диметилэтил (трет-бутил) и т.п;

Алкиламино - радикал формулы $-NHR_a$, где R_a - алкил, как определено выше, например метиламино, этиламино, изопропиламино, н-бутиламино и т.п;

Галоалкил - радикал формулы $-R_aR_d$, где R_a - алкил, как определено выше, замещенный одной или несколькими галогруппами (R_d, как определено выше, например 2-хлорэтил, 2-бромэтил, трифторметил и т.п;

Диалкиламиноалкил - радикал формулы $R_aN(R_a)_2$, где каждый R_a независимо друг от друга - алкильный радикал, как определено выше, например диметиламиноэтил, диэтиламино-н-пропил, диметиламино-н-пропил и т.п:,

Аминосульфонил - $-S(O)_2NH_2$;

Алкилсульфонил - радикал формулы $-S(O)_2R_a$, где R_a - алкил, как определено выше, например метилсульфонил, этилсульфонил, изопропилсульфонил и т.п.;

Алкилтио - радикал формулы $-SR_a$, где R_a - алкил, как определено выше, например метилтио, этилтио, изопропилтио, н-бутилтио и т.п.

Алкокси - радикал формулы $-OR_a$, где R_a - алкил, как определено выше, например метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси, н-бутокси, трет-бутокси и т.п.;

Алкоксикарбонилалкил - радикал формулы - $R_aC(O)R_b$, где R_a - алкил, как определено выше, и R_b - алкокси, как определено выше, например метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, метоксикарбонилизопропил и т.п.;

Арил - радикал хинол-2-ил, нафт-1-ил, нафт-2-ил или фенил;

Арилокси - радикал формулы $-OR_b$, где R_b - арил, как определено выше, например фенокси, хинол-2-илокси, нафт-1-илокси или нафт-2-илокси;

Аралкил - радикал формулы $-R_aR_b$, где R_a - алкил, как определено выше, и R_b - арил, как определено выше, например бензил, фенилэтилен, 3-фенилпропил, 2-хинол-2-илэтил и т.п.

Аралкокси - радикал формулы $-OR_aR_b$, где R_a - алкил, как определено выше, и R_b - арил, как определено выше, например бензилокси, 2-хинол-2-илэтокси, 3-нафт-2-илпропокси и т.п.

Алкоксикарбонил - радикал формулы $-C(O)R_b$, где R_b - алкокси, как определено выше, например метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и т.п.;

Аралкоксикарбонил - радикал формулы - $C(O)R_c$, где R_c - аралкокси, как определено выше, например бензилоксикарбонил, 2-хинол-2-илэтоксикарбонил и т.п.

Циклоалкил - одновалентный циклический радикал, состоящий только из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей и имеющий от пяти до семи атомов углерода, например циклопентил, циклогексил и циклогептил;

Циклоалкилалкил - радикал формулы $-R_eR_a$, где R_a - алкил, как определено выше, и R_c - циклоалкил, как определено выше, например циклогексилметил, циклогексилэтил, циклопентилметил и т.п.

Фосфиноил - радикал формулы $H_2P(O)$-, в котором 2 атома водорода могут быть замещены другими группами;

"Необязательный" или "необязательно" обозначает, что последовательно описанные действия или обстоятельства могут иметь место или их может не быть и что описание включает ситуации, когда указанные действия или обстоятельства имеют место, и ситуации, когда они отсутствуют. Например, "необязательно замещенный хинол-2-ил" обозначает, что радикал хинол-2-ил может быть замещенным или может быть незамещенным и что определение включает радикалы как замещенный хинол-2-ил, так и хинол-2-ил, не имеющий замещения.

"Необязательно замещенный арил" обозначает радикал хинол-2-ил, нафт-1-ил, нафт-2-ил, пиридил или фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, алкокси, гидрокси и нитро, например, 6-нитрохинол-2-ил, 6-фторхинол-2-ил, 6-гидроксихинол-2-ил, 6-метоксихинол-2-ил, 6-нитронафт-1-ил, 6-хлорнафт-1-ил, 6-гидроксинафт-1-ил, 6-метоксинафт-1-ил,

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

6-нитронафт-2-ил, 6-хлорнафт-2-ил, 6-гидроксинафт-2-ил, 6-метоксинафт-2-ил, 6-нитрофенил, 6-хлорфенил, 6-гидроксифенил, 6-метоксифенил и т.п.

"Аминозащитная группа" в контексте настоящего описания обозначает органические группы, предназначенные для защиты атомов азота от нежелательных реакций во время процессов синтеза, и включает, но не ограничена ими, бензил, ацил, ацетил, бензилоксикарбонил (карбобензилокси), пара-метоксибензилоксикарбонил, пара-нитробензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и т.п.

"Фармацевтически приемлемая соль" обозначает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот и которые не являются нежелательными по биологическим или иным причинам. Если соединение существует в виде свободной кислоты, требуемая соль может быть получена способами, известными обычным специалистам в данной области техники, такими, как обработка соединения неорганическими кислотами, такими, как, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или органическими кислотами, такими, как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п. Если соединение существует в виде свободного основания, требуемая соль может быть также получена способами, известными обычным специалистам в данной области техники, такими, как обработка соединения неорганическим основанием или органическим основанием. Соли, образованные неорганическими основаниями, включают, но не ограничены ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п.

Соли, образованные из органических оснований, включают, но не ограничены ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включающих встречающиеся в естественных условиях замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие, как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, триметамин, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т.п.

"Млекопитающие" включают людей и всех домашних и диких животных, в том числе, но не ограничиваясь ими, крупный рогатый скот, лошадей, свиней, овец, коз, собак, кошек и т.п.

"Терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения формулы (I), которое, будучи назначенным млекопитающему в случае необходимости является достаточным для осуществления лечения, как определено ниже, состояний болезни, облегчаемых путем ингибирования активности матричной металлопротеазы, в частности активности стромелизина и матрилизина. Количество соединения формулы (I), которое составляет "терапевтически эффективное количество", изменяется в зависимости от соединения, состояния болезни и ее серьезности, а также от млекопитающего, подвергаемого лечению, однако оно может быть определено в соответствии с общепринятой практикой обычным специалистом в данной области техники на основе его собственных знаний и настоящего описания.

"Лечение" или "лечить" в контексте настоящего описания охватывают любое лечение состояния болезни у млекопитающего, прежде всего у человека, которое облегчается путем ингибирования активности матричных металлопротеаз, в частности активности стромелизина и матрилизина и т.п.; и включает:

(I) предупреждение наступления болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если указанное млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не установлено, что таковое наступило;

(II) ингибирование болезненного состояния, т.е. прекращение его развития; или

(III) облегчение болезненного состояния, т.е. обеспечение регресса болезненного состояния.

"Стереоизомеры" относятся к соединениям, имеющим одинаковую молекулярную формулу и природу или последовательность связей, но отличающимся по ориентации их атомов в пространстве.

Используемая в настоящем описании номенклатура в основном представляет собой модифицированную форму номенклатуры I.U.P.A.C. (Международного союза теоретической и прикладной химии), согласно которой соединения по изобретению названы как производные пептидов. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли имеют в своей структуре по крайней мере два асимметричных атома углерода и, следовательно, могут существовать в виде отдельных стереоизомеров, рацематов и в виде смесей энантиомеров и диастереомеров. Все указанные отдельные стереоизомеры, рацематы и их смеси включены в объем данного изобретения.

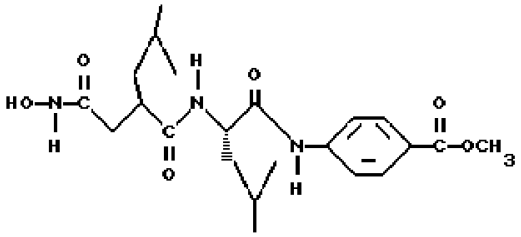
При обозначении отдельных стереоизомеров соединений формулы (I) абсолютный дескриптор R или S может быть отнесен к хиральным атомам углерода в соответствии с методикой "Правила Последовательности" Кана, Ингольда и Прелога.

Кроме того, те части соединений формулы (I), которые включают R^3 вместе с примыкающим атомом азота и карбонильной группой, могут быть отнесены к фрагментам α- аминокислот и соответственно названы.

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

Например, следующее соединение формулы (I)



где R^1 - гидроксикарбамоил; R^2-2-метилпропил; R^3 - 2-метилпропил; R^4 - метоксикарбонил и R^5 - водород,

названо в описании N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил) метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамидом.

А. Применения.

Соединения формулы (I) пригодны в качестве ингибиторов матричных металлопротеаз млекопитающих, в частности стромелизина и матрилизина, предотвращая тем самым разложение коллагена в организме млекопитающего. Таким образом, соединения пригодны для лечения болезненных состояний, связанных с увеличенной активностью матричных металлопротеаз, в частности с увеличенной активностью стромелизина и матрилизина, таких, как артриты и остеоартриты, метастазы опухолей, болезни периодонта и язвы роговицы. Смотри, например, Arthritis and Rheumatism (1993), том 36, N 2, стр. 181-189; Arthritis and Rheumatism (1991), том 34, N9, стр. 1073-1075; Seminars in Arthritis and Rheumatism (1990), том 19, N4, Приложение 1, (февраль), стр. 16-20; Drugs of the Future (1990), том 15, N5, стр. 495-508; и J. Enzyme Inhibition (1987), том 2, стр. 1-22.

Б. Испытание.

Способность соединений формулы (I) ингибировать активность матричной металлопротеазы, в частности активность стромелизина или матрилизина, может быть продемонстрирована различными опытами in vitro и in vivo, известными обычным специалистам в данной области техники, например, такими опытами, которые описаны в Anal. Biochem. (1985), том 147, стр. 437, или их модификациями.

В. Общее назначение.

Введение соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей в чистом виде или в виде соответствующей фармацевтической композиции может быть осуществлено с помощью любых приемлемых способов введения или агентов, служащих подобным целям. Таким образом, введение может осуществляться, например, оральным, назальным, парентеральным, локальным, трансдермальным или ректальным путем в виде твердых, полутвердых дозируемых форм, лиофилизированного порошка или жидких дозируемых форм, например, таких как таблетки, суппозитории, пилюли, мягкие эластичные или твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии или аэрозоли и т.п., предпочтительно в формах унифицированных доз, пригодных для простого введения с точной дозировкой. Композиции могут включать обычный фармацевтический носитель или эксципиент и соединение формулы (I) в качестве действующего вещества и, кроме того, могут включать другие лекарственные средства или фармацевтические средства, носители, адъюванты и т.д.

Обычно в зависимости от назначаемого способа введения фармацевтически приемлемые композиции могут содержать от приблизительно 1 мас.% до приблизительно 99 мас. % соединения(ий) формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемой(ых) соли (ей) и от 99 мас.% до 1 мас.% фармацевтически пригодного эксципиента. Предпочтительно композиция должна содержать от приблизительно 5 мас.% до приблизительно 75 мас.% соединения(ий) формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемой(ых) соли(ей), при этом остальное приходится на долю фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Предпочтительным путем введения является оральный, с использованием обычной суточной схемы приема лекарственного средства, которая может корректироваться в зависимости от степени серьезности подлежащего лечению состояния болезни. Для такого орального введения фармацевтически приемлемую композицию, содержащую соединение(я) формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемую(ые) соль(и), получают путем включения любых обычно используемых эксципиентов, таких, как, например, фармацевтически чистые маннит, лактоза, крахмал, прежелатинизированный крахмал, стеарат магния, натрийсахарин, тальк, эфирные производные целлюлозы, глюкоза, желатин, сахароза, цитрат, пропилгаллат и т.п.. Такие композиции имеют форму растворов, суспензий, таблеток, пилюль, капсул, порошков, композиций с непрерывным высвобождением лекарства и т.п.

Предпочтительно такие композиции должны иметь форму капсул, капель или таблеток и, кроме того, должны включать разбавитель, такой, как лактоза, сахароза, дифосфат кальция и т.п., дезинтегратор, такой, как натрийкроскармелоза или ее производные; замасливатель, такой, как стеарат магния и т.п.; и связующее вещество, такое, как крахмал, смола акации, поливинилпирролидон, желатин, эфирные производные целлюлозы и т.п.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут также быть приготовлены в форме суппозитория, с использованием, например, от приблизительно 0,5% до приблизительно 50% действующего вещества, распределенного в медленно растворяющемся внутри организма носителе, например, полиоксиэтиленгликолях и полиэтиленгликолях (ПЭГ), например, ПЭГ 1000 (96%) и ПЭГ 4000 (4%).

Жидкие композиции для фармацевтического назначения могут, например, быть приготовлены путем растворения, диспергирования и т.д. соединения(ий) формулы (I) (от приблизительно 0,5% до приблизительно 20%) или его (их) фармацевтически приемлемой(ых) соли(ей) и необязательно фармацевтических адъювантов в носителе, таком, как, например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, этанол

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

и т.п., для получения раствора или суспензии.

При необходимости фармацевтическая композиция по изобретению может также содержать небольшие количества добавочных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, забуферивающие pH агенты, антиоксиданты и т.п., такие, как, например, лимонная кислота, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат, бутилированный гидрокситолуол и т.д.

Практические способы получения таких дозируемых форм известны или очевидны для специалистов в данной области техники; например, см. в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е издание, (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). Применяемая композиция в любом случае должна содержать терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения болезненного состояния, которое может быть облегчено путем ингибирования активности матричных металлопротеаз в соответствии с рекомендациями настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли должны применяться в терапевтически эффективном количестве, которое в значительной степени зависит от различных факторов, включающих активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол пациента, диету, режим и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарств, серьезность конкретного состояния болезни и терапию, которой подвергается пациент. Обычно терапевтически эффективная суточная доза составляет от приблизительно 0,14 мг до приблизительно 14,3 мг/кг веса тела в день для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; предпочтительно от приблизительно 0,7 мг до приблизительно 10 мг/кг веса тела в день; и наиболее предпочтительно от приблизительно 1,4 мг до приблизительно 7,2 мг/кг веса тела в день. Например, при назначении человеку весом 70 кг диапазон доз может быть от приблизительно 10 мг до приблизительно 1,0 г соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в день, предпочтительно от приблизительно 50 мг до приблизительно 700 мг в день, и наиболее предпочтительно от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг в день.

Предпочтительной группой соединений формулы (I), как описано выше в "Кратком изложении сущности изобретения", являются те соединения, в которых R^1 - меркапто или ацетилтио.

Внутри этой группы предпочтительной подгруппой соединений являются такие соединения, в которых R^2 - алкил, аралкил, циклоалкилалкил; R^3 - циклоалкил или алкил (необязательно замещенный циклоалкилом, гидрокси, аралкокси, алкилтио, пиридилом или индолилом); R^4 - циано, карбокси, гидрокси, алкокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, карбамоил (необязательно замещенный аралкиламиноалкилом) или аминосульфонил (необязательно замещенный алкилом) и R^5 - водород.

Внутри этой подгруппы предпочтительным классом соединений являются такие соединения, в которых R^2 - алкил; R^3 - циклогексил, алкил (необязательно замещенный циклогексилом, гидрокси, бензилокси, метилтио, пиридилом или индолилом) и R^4 - карбокси, алкоксикарбонил и аминосульфонил.

Внутри этого класса соединений предпочтительны соединения, в которых R^2 - 2-метилпропил. Особенно предпочтительными являются такие соединения, в которых R^3 - 2-метилпропил.

Другой предпочтительной группой соединений формулы (I), как описано выше в "Кратком изложении сущности изобретения", являются те соединения, в которых R^1 - карбокси.

Внутри этой группы предпочтительной подгруппой соединений являются такие соединения, в которых R^2 - алкил, аралкил, циклоалкилалкил; R^3 - циклоалкил или алкил (необязательно замещенный циклоалкилом, гидрокси, аралкокси, алкилтио, пиридилом или индолилом); R^4 - циано, гидрокси, алкокси, карбокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, карбамоил (необязательно замещенный аралкиламино-алкилом) или аминосульфонил (необязательно замещенный алкилом) и R^5 - водород.

Внутри этой подгруппы предпочтительным классом соединений являются такие соединения, в которых R^2 - алкил; R^3 - циклогексил, алкил (необязательно замещенный циклогексилом, гидрокси, бензилокси, метилтио, пиридилом или индолилом) и R^4 - карбокси, алкоксикарбонил и аминосульфонил.

Внутри этого класса соединений предпочтительны соединения, в которых R^2 - 2-метилпропил. Особенно предпочтительными являются такие соединения, в которых R^3 - циклогексил, 2-метилпропил, пирид-3-илметил, 1-бензилоксиэтил, 1-метилпропил, 1,1-диметилэтил, 1-гидроксиэтил и индол-2-илметил и R^4 - метоксикарбонил.

Другой предпочтительной группой соединений формулы (I), как описано выше в "Кратком изложении сущности изобретения", являются те соединения, в которых R^1 - гидроксикарбамоил.

Внутри этой группы предпочтительной подгруппой соединений являются такие соединения, в которых R^2 - алкил, аралкил, циклоалкилалкил; R^3 - циклоалкил или алкил (необязательно замещенный циклоалкилом, гидрокси, аралкокси, алкилтио, пиридилом или индолилом); R^4 - циано, гидрокси, алкокси, карбокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, карбамоил (необязательно замещенный аралкиламиноалкилом) или аминосульфонил (необязательно замещенный алкилом) и R^5 - водород.

Внутри этой подгруппы предпочтительным классом соединений являются такие соединения, в которых R^2 - алкил; R^3 - циклогексил, алкил (необязательно замещенный циклогексилом, гидрокси, бензилокси, метилтио, пиридилом или

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

индолилом) и R^4 - карбокси, алкоксикарбонил и аминосульфонил.

Внутри этого класса соединений предпочтительны соединения, в которых R^2 - 2-метилпропил. Особенно предпочтительными являются такие соединения, в которых R^3 - циклогексил, 2-метилпропил, пирид-3-илметил, 1-бензилоксиэтил, 1-метилпропил, 1,1-диметилэтил, 1-гидроксиэтил и индол-2-илметил.

Соответственно наиболее предпочтительными соединениями формулы (I) являются следующие:

N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-триптофан-N'-(4-карбоксифенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-карбоксифенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-меркаптометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-ацетилтиометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-циклогексилглицин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид; и

N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-трет-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид.

Соединения формулы (I), как в виде отдельных стереоизомеров, так и виде их смесей, а также их фармацевтически приемлемые соли являются производными пептидов, которые могут быть получены из производных составляющих α-аминокислот. Стандартные способы образования пептидных связей дополнительно приведены у M.Bodanszky и др. в The Practice of Peptide Synthesis (1984), изд-во Springer; M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis (1984), изд-во Springer; J.P.Greenstein и др., Chemistry of the Amino Acids (1961), том. 1-3, John Wiley and Sons Inc.; G.R.Pettit, Synthetic Peptides (1970), том 1-2, Van Nostrand Reinhold Company.

Амидные сочетания, используемые для образования соединений формулы (I), обычно выполняют с помощью карбодиимидного метода с такими реагентами, как дициклогексилкарбодиимид или N'-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (ЭДКИ) в присутствии 1-гидроксибензтриазола (ГОБТ) в инертном растворителе, таком, как диметилформамид (ДМФ). Другие способы образования амидной или пептидной связи включают, но не ограничены ими, способы синтеза с использованием хлорангидрида кислоты, ацилазида, смеси ангидрида или активированного эфира, такого, как нитрофенильный эфир. Обычно проводят амидные сочетания в фазе раствора с пептидными фрагментами или без них.

Выбор защитных групп для концевых амино- или карбоксильных групп соединений, используемых для получения соединений формулы (I), частично определяется конкретными условиями амидного или пептидного сочетания, а частично компонентами аминокислоты и/или пептида, участвующими в реакции сочетания. Обычно используемые аминозащитные группы включают таковые, хорошо известные в данной области техники, например, бензилоксикарбонил (карбобензилокси), пара-метоксибензилоксикарбонил, пара-нитробензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил (BOC) и т.п. Предпочтительно использовать либо BOC, либо бензилоксикарбонил (КБЗ) в качестве защитной группы для α- аминогруппы из-за относительной простоты ее удаления слабыми кислотами, например, трифторуксусной кислотой (ТФК) или соляной кислотой в этилацетате; или с помощью каталитического гидрирования.

Индивидуальные стереоизомеры соединений формулы (I) можно разделять способами, известными обычным специалистам в данной области техники, например, путем селективной кристаллизации или хроматографии, и/или способами, приведенными в описании.

Комбинации заместителей и/или переменных в соединениях формулы (I) и их промежуточных продуктов допустимы только в тех случаях, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

А. Получение соединений формулы (E).

Соединения формулы (E) являются промежуточными продуктами, применяемыми для получения соединений формулы (I), и их получают в соответствии с реакционной схемой 1 (см. в конце описания), где R^2 и R^6 имеют значения, указанные в "Кратком изложении сущности изобретения" и R^{12} - мезил или тозил.

Соединения формулы (Ea) могут быть получены в соответствии со способами, известными обычным специалистам в данной области техники (например, см. публикацию Европейского патента 0276436), или могут быть получены в соответствии со способом, описанным ниже в примере 1. Соединения формулы (Ed) являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии со способами, известными обычным специалистам в данной области техники.

Обычно соединения формулы (E) получают сначала с помощью обработки соединения формулы (Ea) пара-формальдегидом в апротонном растворителе, предпочтительно тетрагидрофуране и метиленхлориде при 0-15°C, предпочтительно при 0°C в присутствии основания, предпочтительно диизопропилэтиламина и бис(триметилсилил)ацетамида.

Образовавшийся раствор доводят до 25-37 °C, предпочтительно до 37°C, в течение 18 часов. Затем соединение формулы (Eb) выделяют с помощью стандартных способов, предпочтительно путем выпаривания растворителя, экстракции и фильтрации.

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

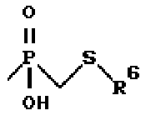
Затем соединение формулы (Eb) в апротонном растворителе, предпочтительно метиленхлориде, охлаждают до температуры от приблизительно -20°C до приблизительно 0°C, предпочтительно до приблизительно -20 °C. Затем соединение формулы (Ec) подвергают эстерификации путем стандартной процедуры обработки спирта с помощью от по крайней мере стехиометрического количества до приблизительно 100%-ного избытка либо мезилхлорида, либо тозилхлорида в течение определенного периода времени, предпочтительно в течение приблизительно 15 минут при -20°C, а затем в течение определенного периода времени, предпочтительно приблизительно 3,5 часов, при комнатной температуре. Затем соединение формулы (Ec) выделяют из реакционной смеси путем стандартных процедур выделения, предпочтительно путем экстракции, фильтрации и упаривания.

Затем соединение формулы (Ec) в апротонном растворителе, предпочтительно ДМФ, подвергают взаимодействию с солью соединения формулы (Ed) (предпочтительно с натриевой солью, образовавшейся в результате взаимодействия соединения формулы (Ed) с гидридом натрия в апротонном растворителе, предпочтительно ДМФ) в течение приблизительно 16-20 часов, предпочтительно в течение 18 часов, при начальной температуре приблизительно 0°C и медленном нагревании до комнатной температуры. Образовавшееся соединение формулы (Ee) выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методов выделения, таких, как экстракция, упаривание и быстрая хроматография.

Затем соединение формулы (Ee) подвергают гидролизу в щелочных условиях, предпочтительно в присутствии гидроксида натрия, для получения соединения формулы (E), которое выделяют из реакционной смеси путем стандартных методов выделения.

Б. Получение соединений формулы (Ia).

Соединения формулы (Ia) являются соединениями формулы (I), в которых R^1 обозначает



где R^6 - необязательно замещенный арил, причем арильная группа является хинол-2-илом, нафт-1-илом, нафт-2-илом, пиридилом или фенилом; R^2 - алкил; R^3и R^4 имеют значения, указанные в "Кратком изложении сущности изобретения" R^4 и R^5 - водород.

Соединения формулы (Ia) получают в соответствии с реакционной схемой 2 (см. в конце описания), где R^2 - алкил; R^3 и R^4 имеют значения, указанные в "Кратком изложении сущности изобретения" R^5 - водород; R^6 имеет указанные выше значения и BOC - трет-бутоксикарбонил.

Аминокислоты с защищенным атомом азота формулы (A) и соединения формулы (B) являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии со способами, известными обычным специалистам в данной области техники. Соединения формулы (E) получают, как показано выше в разделе A.

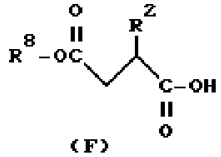
Обычно соединения формулы (Ia) получают сначала путем сочетания соединения формулы (A) с соединением формулы (B) в стандартных условиях амидного сочетания, получая соединение формулы (C). Например, к холодному (0-5°C) раствору соединения формулы (A) и избыточному молярному количеству ГОБТ в ДМФ добавляют избыточное молярное количество ЭДКИ. Образовавшийся раствор перемешивают от приблизительно 1 до приблизительно 2 часов, предпочтительно в течение приблизительно 1 часа при 0-5°C, предпочтительно при 0°C. Затем к холодному раствору добавляют раствор, содержащий эквимолярное количество соединения формулы (B), в присутствии основания, предпочтительно ДМАП. Образовавшуюся смесь перемешивают в течение промежутка времени от 12 до 24 часов, предпочтительно в течение 24 часов, при комнатной температуре, предпочтительно при 25°C. Затем соединение формулы (C) выделяют из реакционной смеси с помощью методов выделения, стандартных для области химии пептидов, например, путем упаривания, экстракции, хроматографии на колонке и/или ЖХВР (жидкостная хроматография высокого разрешения).

Аминозащитную группу соединения формулы (C) затем удаляют в слабокислых условиях, предпочтительно в присутствии трифторуксусной кислоты, получая соединение формулы (D).

Полученное таким образом соединение формулы (D) затем подвергают сочетанию с соединением формулы (E) в стандартных условиях пептидного сочетания. Например, к холодному (0-5°C, предпочтительно 0°C) раствору соединения формулы (D) в инертном растворителе, предпочтительно ТГФ, добавляют 1,1'-карбонилдиимидазол. Образовавшуюся смесь перемешивают в течение периода времени от 60 до 90 минут, предпочтительно в течение 75 минут, при 0-5 °C, предпочтительно при 0°C, и затем подвергают взаимодействию с соединением формулы (E) в течение приблизительно от 12 до 17 часов, предпочтительно в течение приблизительно 15 часов. Образовавшееся соединение формулы (Ia) затем выделяют из реакционной смеси с помощью методов, стандартных для химии пептидов, например, путем экстракции и ЖХВР с обращенной фазой.

В. Получение соединений формулы (F).

Соединения формулы (F)



(F)

где R^2 имеет значения, указанные в "Кратком изложении сущности изобретения и R^8 - трет-бутил,

являются промежуточными продуктами для получения соединения формулы (I) и их получают в соответствии с реакционной схемой 3 (см.в конце описания), где R^2 имеет значения, указанные в "Кратком изложении сущности изобретения" и R^8 - трет-бутил.

Аналогичным способом, но заменяя

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

сультам D-(-)-2,10-камфоры на сультам L-(+)-2,10-камфоры, получали соответствующие индивидуальные стереоизомеры в (S)-конфигурации.

Соединения формулы (Fa) являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии со способами, известными обычным специалистам в данной области техники, например, способом, описанным ниже в примере II. Сультам L-(+)-2,10-камфоры и сультам D-(-)-2,10-камфоры являются коммерчески доступными, например, они выпускаются фирмой Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, США.

Обычно соединения формулы (F) получают сначала путем конденсации соединения формулы (Fa) с сультамом L-(+)-2,10-камфоры, получая соединение формулы (Fb). Используя гексаметилдисилазан натрия для образования аниона в течение 1 часа, реакцию затем останавливают смешением с охлажденным трет-бутилбромацетатом для получения соответствующего сложного эфира формулы (Q). Затем удаляют камфорную группу в щелочной среде, получая отдельный стереоизомер соединения формулы (F), где углерод, к которому присоединен заместитель R^2, находится в (R)-конфигурации.

Г. Получение соединений формул (Ib), (Ic), (Id) и (Ie).

Соединения формулы (Ib) являются соединениями формулы (I), где R^1 - алкоксикарбонил или аралкоксикарбонил и R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения".

Соединения формулы (Ic) являются соединениями формулы (I), где R^1 - карбокси и R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в " Кратком изложении сущности изобретения".

Соединения формулы (Id) являются соединениями формулы (I), где R^1 - бензилоксикарбамоил R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения".

Соединения формулы (Ie) являются соединениями формулы (I), где R^1 - гидроксикарбамоил и R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения".

Соединения формул (Ib), (Ic), (Id) и (Ie) получают в соответствии с реакционной схемой 4 (см. в конце описания), где R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения и R^8 - трет-бутил.

Соединения формулы (F) получают аналогично описанному выше в разделе В. Соединения формулы (D) получают аналогично описанному выше в разделе Б. О-бензилгидроксиламин является коммерчески доступным, например, в виде гидрохлоридной соли, выпускаемой фирмой Aldrich Chemical Co.

Обычно соединения формул (Ib), (Ic), (Id) и (Ie) получают сначала путем сочетания соединения формулы (F) с соединением формулы (D) в стандартных условиях амидного сочетания, получая соединение формулы (Ib). Например, к раствору соединения формула (F) в апротонном растворителе, предпочтительно ДМФ, содержащему небольшое избыточное молярное количество ГОБТ, добавляют избыточное молярное количество ЭДКИ. Образовавшуюся смесь перемешивают в течение промежутка времени от приблизительно 1 до приблизительно 2 часов, предпочтительно в течение приблизительно 1 часа при 0-5°С, предпочтительно при 0°С. Затем к холодному раствору добавляют эквимолярное количество соединения формулы (D) в присутствии основания, предпочтительно ДМАП. Образовавшуюся смесь затем перемешивают в течение промежутка времени от 12 до 24 часов, предпочтительно в течение 24 часов при комнатной температуре, предпочтительно при 25°С. Затем соединение формулы (Ib) выделяют из реакционной смеси с помощью методов выделения, стандартных для химии пептидов, например, путем выпаривания растворителей, экстракции, быстрой хроматографии и/или ЖХВР.

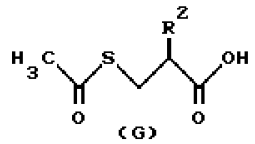
Затем соединение формулы (Ib) подвергают гидролизу в слабокислых условиях, предпочтительно в присутствии трифторуксусной кислоты, получая соединение формулы (Ic).

Полученное таким образом соединение формулы (Ic) затем обрабатывают О-бензилгидроксиламином в стандартных условиях амидного сочетания, получая соединение формулы (Id). Например, холодный (0-5°С) раствор соединения формулы (Ic) и ГОБТ в инертном растворителе, предпочтительно ДМФ, обрабатывают избыточным молярным количеством ЭДКИ. После перемешивания образовавшейся смеси в течение промежутка времени от приблизительно 30 минут до 1 часа при 0-5°С, предпочтительно при 0°С, добавляют эквимолярное количество О-бензилгидроксиламина. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Соединение формулы (Id) затем выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методов выделения, например, путем экстракции и быстрой хроматографии.

Гидроксизащитную группу (бензил) соединения формулы (Id) затем удаляют в условиях каталитического гидрирования (Pd/C), получая соединение формулы (Ie).

Д. Получение соединений формулы (G).

Соединения формулы (G).



(G)

где R^2 имеет значения, указанные в "Кратком изложении сущности изобретения".

являются промежуточными продуктами для получения соединений формулы (I) и их получают в соответствии с реакционной схемой 5 (см. в конце описания), где R^2 имеет значения, указанные в "Кратком изложении сущности изобретения".

Соединения формулы (Ga) и тиоуксусная кислота являются коммерчески доступными, например, они выпускаются фирмами TCI America Organic Chemicals и Aldrich Chemical Company соответственно.

Обычно соединение формулы (G) получают сначала путем гидролиза

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

соединения формулы (Ga) эквимолярным количеством щелочи, например, гидроксида калия, получая соединение формулы (Gb). Затем соединение формулы (Gb) подвергают депротонированию в щелочных условиях, например, в присутствии триэтиламина, при 0-5°C, предпочтительно при 0°C, и затем подвергают взаимодействию с формальдегидом с последующей обработкой водным основанием, предпочтительно карбонатом калия, получая соединение формулы (Gc), которое выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных способов выделения.

Затем соединение формулы (Gc) подвергают гидролизу в щелочных условиях, предпочтительно в присутствии гидроксида лития, получая соединение формулы (Gd). Соединение формулы (Gd) затем подвергают взаимодействию с избыточным молярным количеством тиоуксусной кислоты при 90-100 °C, предпочтительно при 95°C, в атмосфере инертного газа. Затем соединение формулы (G) выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методов выделения, например, путем экстракции и упаривания.

E. Получение соединений формул (If) и (Ig),

Соединения формулы (If) являются соединениями формулы (I), где R^1 - ацетилтио и R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения".

Соединения формулы (Ig) являются соединениями формулы (I), где R^1 - меркапто и R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения".

Соединения формул (If) и (Ig) получают в соответствии с реакционной схемой 6 (см. в конце описания), где R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения".

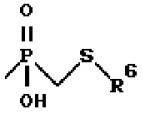
Соединения формулы (D) получают аналогично описанному выше в разделе Б. Соединения формулы (G) получают аналогично описанному выше в разделе Д.

Обычно соединения формул (If) и (Ie) получают сначала путем сочетания соединения формулы (G) с соединением формулы (D) в стандартных условиях амидного сочетания, получая соединение формулы (If). Например, к раствору соединения формулы (G) и ГОБТ в апротонном растворителе, предпочтительно ДМФ, добавляют избыточное молярное количество ЭДКИ. Образовавшуюся смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем образовавшееся соединение формулы (If) выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методов выделения, например путем выпаривания растворителя, экстракции и быстрой хроматографии. Затем соединение формулы (If) подвергают гидролизу в щелочных условиях, предпочтительно в протонном растворителе, таком, как метанол, в присутствии гидроксида аммония, получая соединение формулы (Ig).

Кроме того, все соединения формулы (I), которые существуют либо в форме свободной кислоты, либо в форме свободного основания, могут быть переведены в их фармацевтически приемлемые соли соответственно путем обработки соответствующим неорганическим или органическим основанием или соответствующей неорганической или органической кислотой. Соли соединений формулы (I) также могут быть превращены в форму свободной кислоты или свободного основания или в другую соль.

В целом, соединения формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) и (Ig), которые все являются соединениями формулы (I), получают путем:

1) взаимодействия соединения формулы (D), где R^3 и R^4 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения", и R^5 - водород, с соединением формулы (E), где R^6 - необязательно замещенный арил, причем арильная группа может быть хинол-2-илом, нафт-1-илом, нафт-2-илом, пиридилом или фенилом, и R^2 - алкил, для образования соединения формулы (Ia), где R^1 обозначает



где R^6 имеет значение, которое определено для соединения формулы (E);

R^2 - R^5 имеют значения, которые определены для соединений формул (D) или (E); или

2) взаимодействия соединения формулы (F), где R^2 имеет значение, которое определено в "Кратком изложении сущности изобретения" и R^8 - алкил или бензил, с соединением формулы (D), где R^3 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения" для образования соединения формулы (Ib), где R^1 - алкоксикарбонил или аралкоксикарбонил и R^2 - R^8 имеют значения, которые определены для соединений формул (F) или (D); или

3) обработки соединения формулы (Ib), где R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения" и R^8 - алкил или бензил, для образования соединения формулы (Ic), где R^1 - карбокси и R^2- R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения"; или

4) взаимодействия соединения формулы (Ic), где значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения"; с О-бензилгидроксиламином для образования соединения формулы (Id), где R^1 - бензилоксикарбамоил и R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения"; или

5) обработки соединения формулы (Id), где R^2 - R^5 значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения", для образования соединения формулы (Ie), где R^1 - гидроксикарбамоил и R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения"; или

6) взаимодействия соединения формулы (G), где R^2 имеет значение, которое определено в "Кратком изложении сущности изобретения"; с соединением формулы (D), где R^3 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

изобретения", для образования соединения формулы (If), где R^1 - ацетилтио и R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения"; или

7) обработки соединения формулы (If), где R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения", для образования соединения формулы (Ig), где R^1 - меркапто и R^2 - R^5 имеют значения, которые определены в "Кратком изложении сущности изобретения".

Нижеследующие конкретные способы и примеры получения приведены в качестве руководства для помощи при осуществлении изобретения на практике и не направлены на ограничение объема изобретения.

Пример 1. Соединения формулы (Ea).

А. Кристаллическую фосфиновую кислоту (8,4 г, 0,13 моля) перемешивали в чистом триэтилортоформиате (22 мл, 0,13 моля) в течение 90 минут при комнатной температуре. Затем этот продукт перемещали с помощью канюли в перемешанный раствор этилизобутилакрилата (8 г, 0,036 моля) и тетраметилгуанидина (4,5 мл, 0,036 моля), который охлаждали до 0°C в течение 10 минут. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Смесь разбавляли 200 мл диэтилового эфира и раствор промывали 1 Н HCl (100 мл), водой (4x100 мл), соляным раствором (100 мл) и сушили над сульфатом магния. Этот продукт упаривали с помощью роторного испарителя, получая 8,15 г этилового эфира 2-(этокси)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты в виде слегка желтоватого масла, МС: 349 $(M-H_2O)^+$.

Б. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (Ea):

этиловый эфир 2-(этокси)фосфиноилметил-5-фенилпентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)фосфиноилметил-4-фенилбутановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)фосфиноилметил-3-фенилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)фосфиноилметил-3-циклогексилпропановой кислоты; и

этиловый эфир 2-((этокси)фосфиноилметил)пентановой кислоты.

Пример 2. Соединения формулы (Eb).

А. Неочищенный этиловый эфир 2-(этокси)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты (26 г) растворяли в 600 мл ТГФ/CH_2Cl_2 (50/50) и охлаждали до 0 °C. К раствору добавляли N,N-диизопропилэтиламин (32 мл) и 90,8 мл бис(триметилсилил)ацетамида и образовавшуюся смесь перемешивали в течение 20 минут и затем добавляли пара-формальдегид (5,5 г). Раствор доводили до комнатной температуры и выдерживали при 37°C в течение 18 часов. Растворитель удаляли путем выпаривания и образовавшееся масло растворяли в 200 мл этилацетата. Раствор промывали 50 мл 1 Н HCl (2 раза), 50 мл соляного раствора (2 раза), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая 19,3 г этилового эфира 2-(этокси)(гидроксиметил)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты в виде бледно-желтого масла, МС: 281,2 (MH^+).

Б. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (Eb):

этиловый эфир 2-(этокси)(гидроксиметил)фосфиноилметил-5-фенилпентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(гидроксиметил)фосфиноилметил-4-фенилбутановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(гидроксиметил)фосфиноилметил-3-фенилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(гидроксиметил)фосфиноилметил-3-циклогексилпропановой кислоты; и

этиловый эфир 2-((этокси)(гидроксиметил)фосфиноилметил)пентановой кислоты.

Пример 3. Соединения формулы (Ec).

А. Этиловый эфир 2-(этокси)(гидроксиметил)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты (5 г) растворяли в 20 мл CH_2Cl_2 и охлаждали до -20°C (с дублированием). К раствору по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,5 мл) и триэтиламин (3,0 мл). Через 15 минут баню удаляли и реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 3,5 часа. Затем каждый раствор промывали с помощью 10 мл холодной 2%-ной HCl, 10 мл $NaHCO_3$ (насыщенного), 10 мл соляного раствора, сушили с помощью $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая 12,8 г (объединенный выход) этилового эфира 2-(этокси)(метансульфонилоксиметил)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты.

Б. Аналогичным способом, но заменяя метансульфонилхлорид на пара-толуолсульфонилхлорид, получали этиловый эфир 2-(этокси)(пара-толуолсульфонилоксиметил)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты.

В. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (Ec):

этиловый эфир 2-(этокси)(метансульфонилоксиметил)фосфиноилметил-5-фенилпентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(метансульфонилоксиметил)фосфиноилметил-4-фенилбутановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(метансульфонилоксиметил)фосфиноилметил-3-фенилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(метансульфонилоксиметил)фосфиноилметил-3-циклогексилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-((этокси)(метансульфонилоксиметил)фосфиноилметил)пентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(пара-толуолсульфонилоксиметил)фосфиноил-метил-5-фенилпентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(пара-толуолсульфонилоксиметил)фосфиноил-метил-4-фенилбутановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(пара-толуолсулсульфонилоксиметил) фосфино-илметил-3-фенилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(пара-толуолсулсульфонилоксимети

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

л)
фосфино-илметил-3-циклогексилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-((этокси)(пара-толуолсульфонилоксиметил) фосфино-илметил)пентановой кислоты.

Пример 4. Соединения формулы (Ec).

А. Гидрид натрия (1,52 г, (60%-ный)) и 2-хинолинтиол (6 г) перемешивали вместе при 0°C в 50 мл ДМФ. После прекращения первоначального выделения H_2 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем смесь охлаждали до 0°C и добавляли с помощью канюли этиловый эфир 2-(этокси) (метансульфонилоксиметил)фосфиноилметил -4-метилпентановой кислоты (12,8 г) в 10 мл ДМФ. Образовавшуюся смесь перемешивали в течение 18 часов, медленно нагревая до комнатной температуры. ДМФ удаляли путем выпаривания, остаток растворяли в 50 мл этилацетата и промывали 50 мл H_2O (2 раза), соляным раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$ и упаривали до желтого полутвердого продукта. Путем очистки с помощью быстрой хроматографии с использованием для элюирования от 10% этилацетата/гексана до 80% этилацетата/гексана получали 10 г этилового эфира 2-(этокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноил метил-4- метилпентановой кислоты (R_f 0,35 для 80% этилацетата/гексана), МС: 424,1 (MH^+).

Б. Аналогичным способом, но заменяя 2-хинолинтиол на 1- нафталинтиол, 2-нафталинтиол или тиофенол, получали следующие соединения формулы (Ec):

этиловый эфир 2-(этокси)(нафт-1-илтиометил)фосфиноилмет ил-4- метилпентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(нафт-2-илтиометил)фосфиноилмет ил-4- метилпентановой кислоты и

этиловый эфир 2-(этокси)(фенилтиометил)фосфиноилметил- 4- метилпентановой кислоты.

В. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (Ec):

этиловый эфир 2-(этокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-5-фенилпентан овой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-фенилбутано вой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-3-фенилпропан овой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноил метил- 3-циклогексилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-((этокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил)пентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(нафт-1-илтиометил)фосфиноилмет ил-5- фенилпентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(нафт-1-илтиометил)фосфиноилмет ил-4- фенилбутановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(нафт-1-илтиометил)фосфиноилмет ил-3- фенилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(нафт-1-илтиометил)фосфиноилмет ил-3- циклогексилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-((этокси)(нафт-1-илтиометил)фосфиноилметил)пентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(нафт-2-илтиометил)фосфиноилмет ил-5- фенилпентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(нафт-2-илтиометил)фосфиноилмет ил-4- фенилбутановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(нафт-2-илтиометил)фосфиноилмет ил-3- фенилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(нафт-2-илтиометил)фосфиноилмет ил-3- циклогексилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-((этокси)(нафт-2-илтиометил)фосфиноилметил)пентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(фенилтиометил)фосфиноилметил- 5- фенилпентановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(фенилтиометил)фосфиноилметил- 4- фенилбутановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(фенилтиометил)фосфиноилметил- 3- фенилпропановой кислоты;

этиловый эфир 2-(этокси)(фенилтиометил)фосфиноилметил- 3- циклогексилпропановой кислоты; и

этиловый эфир 2-((этокси)(фенилтиометил)фосфиноилметил)п ентановой кислоты.

Пример 5. Соединения формулы (E).

А. Этиловый эфир 2-(этокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентан овой кислоты (4,5 г) растворяли в 100 мл ТГФ и добавляли 12,5 мл 2H NaOH вместе с метанолом в количестве, достаточном для получения гомогенного раствора. Через 18 часов ТГФ удаляли путем выпаривания, остаток растворяли в 50 мл H_2O и промывали 50 мл этилацетата. Затем водную фазу подкисляли до pH 4 и продукт экстрагировали 50 мл этилацетата (2 раза). Этилацетатную фракцию промывали 20 мл соляного раствора, сушили с помощью $MgSO_4$ и упаривали, получая 3,8 г 2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноил метил-4-метилпентановой кислоты в виде желтого масла, МС: 368 (MH^+).

Б. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (E):

2-(гидрокси)(нафт-1-илтиометил)фосфино илметил-4- метилпентановую кислоту;

2-(гидрокси)(нафт-2-илтиометил)фосфино илметил-4- метилпентановую кислоту; и

2-(гидрокси)(фенилтиометил)фосфиноилм етил-4-метилпентановую кислоту.

В. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (E):

2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфи ноилметил-5- фенилпентановую кислоту;

2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфи ноилметил-4- фенилбутановую кислоту;

2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфи ноилметил-3- фенилпропановую кислоту;

2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфи ноилметил-3- циклогексилпропановую кислоту;

2-((гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосф иноилметил)пентановую кислоту;

2-(гидрокси)(нафт-1-илтиометил)фосфино

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

илметил-5- фенилпентановую кислоту;
2-(гидрокси)(нафт-1-илтиометил)фосфино илметил-4- фенилбутановую кислоту;
2-(гидрокси)(нафт-1-илтиометил)фосфино илметил-3- фенилпропановую кислоту;
2-(гидрокси)(нафт-1-илтиометил)фосфино илметил-3- циклогексилпропановую кислоту;
2-((гидрокси)(нафт-1-илтиометил)фосфино илметил)пентановую кислоту;
2-(гидрокси)(нафт-2-илтиометил)фосфино илметил-5- фенилпентановую кислоту;
2-(гидрокси)(нафт-2-илтиометил)фосфино илметил-4- фенилбутановую кислоту;
2-(гидрокси)(нафт-2-илтиометил)фосфино илметил-3- фенилпропановую кислоту;
2-(гидрокси)(нафт-2-илтиометил)фосфино илметил-3- циклогексилпропановую кислоту;
2-((гидрокси)(нафт-2-илтиометил)фосфино илметил)пентановую кислоту;
2-(гидрокси)(фенилтиометил)фосфиноилм етил-5- фенилпентановую кислоту;
2-(гидрокси)(фенилтиометил)фосфиноилм етил-4- фенилбутановую кислоту;
2-(гидрокси)(фенилтиометил)фосфиноилм етил-3-фенилпропановую кислоту;
2-(гидрокси)(фенилтиометил)фосфиноилм етил-3- циклогексилпропановую кислоту; и
2-((гидрокси)(фенилтиометил)фосфиноил метил)пентановую кислоту.

Пример 6. Разделение соединения формулы (E).

2-(Гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосф иноилметил-4- метилпентановую кислоту (5,3 г) растворяли в 50 мл теплого этанола (абсолютного) и добавляли 4,2 г (-)-цинхонидина. Спустя 30 минут при комнатной температуре начинала осаждаться соль. Колбу покрывали фольгой и выдерживали в течение 2 дней. Затем соль удаляли путем фильтрации под вакуумом и фильтрат упаривали до желтой пены. Соль и фильтрат по отдельности растворяли в 100 мл этилацетата и промывали последовательно 1%-ной HCl для удаления цинхонидина, поддерживая при этом значение pH выше 4. Оба раствора сушили по отдельности над $MgSO_4$ и упаривали, получая 2,4 г отдельного стереоизомера $[\alpha]_D^{24}$ = +10,68° (9,73 мг в метаноле (2 мл)) и 2,5 г другого отдельного стереоизомера $[\alpha]_D^{24}$ = -8,70 (9,88 мг в метаноле (2 мл)).

Пример 7. Соединения формулы (B)

A. К холодной (0°C) суспензии 4-ацетамидобензолсульфонилхлорида (4,0 г, 17 ммолей) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли пиридин (1,7 мл, 20 ммолей) и ДМАП (209 мг, 1,7 ммоля). В результате образовывался прозрачный раствор. Безводный метиламин барботировали в растворе в течение 1 часа при 0°C, а затем раствор оставляли для перемешивания при 25°C в течение 2 часов. Раствор экстрагировали 1 M NaOH (3x15 мл) и объединенные экстракты доводили до pH 6 при 0°C с помощью 3 M HCl. Продукт, который осаждался в виде пушистых белых кристаллов, фильтровали и промывали холодной водой, получая 3,2 г (82%) 4-ацетамидо-N-метилбензолсульфонамида: ^{1}H-ЯМР (300 МГц, MeOH) δ 2,35 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 7,96 (s, 4H).

Б. Смесь 4-ацетамидо-N-метилбензолсульфонамида (3,2 г, 14 ммолей) и 100 мл 1 M HCl нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 3 часов. После охлаждения до 25°C добавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и водную фазу нейтрализовали с помощью 1 M NaOH при 0°C. Водную фазу отделяли и экстрагировали CH_2Cl_2 (2x25 мл). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором (10 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая 1,5 г (58%) соединения формулы (B), где R^4 обозначает N-метилсульфонамид в виде бесцветного твердого продукта; ^{1}H-ЯМР (300 МГц, MeOH) δ 2,46 (s, 3H), 6,67-6,72 (AA^1 часть от AA^1XX^1 2H), 7,48-7,52 (XX^1 часть от AA^1XX^1 2H).

Пример 8. Соединения формулы (C).

A. К холодному (0°C) раствору N-трет-бутоксикарбонил-L- лейцина (1,4 г, 6,3 ммоля) и ГОБТ (1,5 г, 9,8 ммоля) в ДМФ (30 мл) добавляли порциями ЭДКИ (2,5 г, 14 ммолей). Раствор, образовавшийся после перемешивания в течение 1 часа при 0°C, обрабатывали метил- 4-аминобензоатом (1,09 мл, 6,8 ммоля) и ДМАП (0,32 г, 2,6 ммоля). После перемешивания в течение 24 часов при 25°C ДМФ удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, 1 M HCl (дважды) и соляным раствором. После сушки над Na_2SO_4 и концентрирования под вакуумом получали неочищенный продукт, который очищали с помощью быстрой хроматографии на SiO_2 (20%-ный этилацетат/гексаны в качестве растворителя для элюирования). В результате получали 1,0 г (85%) N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамида в виде вспененного твердого вещества, МС (БТЯ): 363 $(M-H)^-$.

Б. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (C):

N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-фенилметилкарбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-фенилкарбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-(4-этоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-(4-(N''-метиламиносульфонил)фенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-аланин-N'-(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-метионин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-(3-этоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-(2-метоксикарбонилфенил) карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-(4-(1-метилэтилоксикарбонил)фенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил- L-лейцин-N'-(аминосульфонилфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилметилфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-пиридин-3-илаланин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-циклогексилглицин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

N-трет-бутоксикарбонил-L-изолейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-O-бензилтреонин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-трет-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-(4-цианфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-(4-(N''-(2-диметиламиноэтил) карбамоил)фенил)карбоксамид; и

N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-(4-(N''-(3-диметиламинопропил)карбамоил)фенил)карбоксамид.

B. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (C):

N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-(4-нитрофенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-(4-аминофенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-(4-метилсульфонилфенил)карбоксамид;

N-трет-бутоксикарбонил-L-дейцин-N'-(4-этилсульфонилфенил) карбоксамид; и

N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-(4-тетразолилфенил)карбоксамид. -

Пример 9. Соединения формулы (D)

A. К холодному (0°C) раствору N-трет-бутоксикарбонил-L-лейцин-N'-фенилкарбоксамида (3,4 г, 11 ммолей) в безводном CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли ТФК (2 мл). Раствор оставляли для перемешивания при 25°C в течение 6 часов и затем концентрировали под вакуумом. Остаток распределяли между CH_2Cl_2 и H_2O и водный слой подщелачивали насыщенным раствором K_2CO_3 при 0°C. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали трижды CH_2Cl_2. Объединенные органические слои промывали соляным раствором и сушили над Na_2SO_4. Путем концентрирования получали L-лейцин-N'-фенилкарбоксамид.

Б. Аналогичным способом получали следующие соединения:

L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

L-триптофан-N'-фенилметилкарбоксамид;

L-триптофан-N'-фенилкарбоксамид;

L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид;

L-триптофан-N'-(4-этоксикарбонилфенил)карбоксамид;

L-лейцин-N'-(4-(N''-метиламиносульфонил) фенил) карбоксамид;

L-аланин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

L-метионин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

L-лейцин-N'-(3-этоксикарбонилфенил)карбоксамид;

L-лейцин-N'-(2-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

L-лейцин-N'-(4-(1-метилэтилоксикарбонил) фенил)карбоксамид;

L-лейцин-N'-(аминосульфонилфенил)карбоксамид;

L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилметилфенил)карбоксамид;

L-пиридин-3-илаланин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

L-спироциклопентилглицин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

L-циклогексилглицин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

L-изолейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид;

L-O-бензилтреонин-N'-(4-метоксикарбонил фенил)карбоксамид;

L-трет-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

L-лейцин-N'-(4-цианфенил)карбоксамид;

L-лейцин-N'-(4-(N''-(2-диметиламиноэтил)карбамоил)фенил) карбоксамид; и

L-лейцин-N'-(4-(N''-(3-диметиламинопропил)карбамоил)фенил) карбоксамид.

B. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (D):

L-триптофан-N'-(4-нитрофенил)карбоксамид;

L-триптофан-N'-(4-аминофенил)карбоксамид;

L-лейцин-N'-(4-метилсульфонилфенил)карбоксамид;

L-лейцин-N'-(4-этилсульфонилфенил)карбоксамид; и

L-лейцин-N'-(4-тетразолилфенил)карбоксамид.

Пример 10. Соединения формулы (Ia)

A. К холодному (0°C) раствору 2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты (0,20 г, 0,54 ммоля) в ТГФ (6 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0,12 г, 0,7 ммоля). Смесь перемешивали в течение 75 минут при 0°C и затем обрабатывали L-триптофан-N'-(4-этоксикарбонилфенил)карбоксамидом (0,22 г, 0,62 ммоля) и перемешивали при 25°C в течение 15 часов. Выпаривали ТГФ и остаток растворяли в этилацетате (60 мл). Раствор промывали H_2O (10 мл), соляным раствором (10 мл) и сушили над $MgSO_4$. Путем концентрирования с помощью ЖХВР с обращенной фазой с использованием градиента ацетонитрила и 50 мМ буфера NH_4OAc получали 30 мг N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-триптофан-N'-(4-этоксикарбонилфенил)карбоксамида в виде беловатого твердого вещества, МС (БТЯ): 701 $(M-H)^+$ (смесь диастереомеров).

Б. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (Ia):

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 687 $(M+H)^+$;

N-(2-гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-аланин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 572 $(M+H)^+$;

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-метионин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 632 $(M+H)^+$; соединение 1;

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 614 $(M+H)^+$;

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(3-этоксикарб

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

онилфенил)карбоксамид, ^{1}H-ЯМР (300 МГц, MeOH) δ 0,73-1,01 (m, 12H), 1,28-2,00 (m, 14H), 2,4-3,61 (m, 2H), 4,27-4,45 (m, 3H), 7,23-7,44 (m, 3H), 7,65-7,98 (m, 6H), 8,29 (s, 0,5H), 8,50 (s, 0,5H);

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(2-метоксикарбонилфенил) карбоксамид, ^{1}H-ЯМР (300 МГц, MeOH) δ 0,78-0,99 (m, 13H), 1,3-2,4 (m, 7H), 2,90-3,05 (m, 1H), 3,5-3,75 (m, 2H), 3,89, 3,90, 3,94 (3s, 3H полн.), 4,35-3,50 (m, 1H), 7,05-8,10 (m, 11H), 8,32, 8,55, 8,60 (3d, J=8,7, 1H);

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-(1,1-диметил этоксикарбонил) фенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 642 $(MH)^+$;

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-аминосульфонилфенил) карбоксамид, ^{1}H-ЯМР (300 МГц, MeOH) δ 0,76 (d, J=6,5, 3H), 0,81 (d, J=6,5, 3H), 0,85-1,1 (m, 7H), 1,2-2,1 (m, 7H), 2,92-2,95 (m, 1H), 3,45-3,70 (m, 2H), 4,35-4,45 (m, 1H), 7,28 (d, J= 8,7, 1H), 7,45 (t, J=8,7, 1H), 7,68 (t, J=8,7, 1H), 7,7-7,8 (m, 3H), 7,87 (d, J=8,7, 1H), 7,95-8,1 (m, 3H);

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилметилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 628 $(MH)^+$.

В. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (Ia):

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-5-фенилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-фенилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-3-фенилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-3-циклогексилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-((гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил)пентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(нафт-1-илтиометил)фосфиноилметил-5-фенилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(нафт-1-илтиометил)фосфиноилметил-4-фенилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(нафт-1-илтиометил)фосфиноилметил-3-фенилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(нафт-1-илтиометил)фосфиноилметил-3-циклогексилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид;

N-(2-((гидрокси)(нафт-1-илтиометил)фосфиноилметил)пентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(нафт-2-илтиометил)фосфиноилметил-5-фенилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(нафт-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-фенилбутано-ил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(нафт-2-илтиометил)фосфиноилметил-3-фенилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(нафт-2-илтиометил)фосфиноилметил-3-циклогексилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-((гидрокси)(нафт-2-илтиометил)фосфиноилметил)пентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(фенилилтиометил)фосфиноилметил-5-фенилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(фенилилтиометил)фосфиноилметил-4- фенилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(фенилилтиометил)фосфиноилметил-3-фенилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-(гидрокси)(фенилилтиометил)фосфиноилметил-3-циклогексилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид; и

N-(2-((гидрокси)(фенилилтиометил)фосфиноилметил)пентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид.

Г. Раствор N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамида в ТГФ (2 мл) и 1 М NaOH (1 мл) перемешивали в течение 24 часов при 25°C. Органические растворители выпаривали и остаток растворяли в этилацетате/H_2O. Водную фазу подкисляли с помощью 1 М HCl и отделенную водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали до получения 27 мг N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-триптофан-N'-(4-карбоксифенил)карбоксамида в виде желтого порошка.

Д. Аналогичным способом, но используя в качестве исходного материала N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид (30 мг, 0,048 ммоля), после растирания с этилацетатом получали 10 мг N-(2-(гидрокси)(хинолин-2-илтиометил)фосфиноилметил-4-метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-карбоксифенил)карбоксамида в виде полутвердого продукта; ^{1}H-ЯМР (300 МГц, MeOH) δ 0,81-1,02 (m, 12H), 1,1-2,3 (m,

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

10H), 2,82-3,00 (m, 1H), 3,49, 3,56, (2s, 2H), 3,53-3,8 (m, 2H), 4,45-4,55 (m, 1H), 7,09 (d, J=8,2, 1H), 7,19 (d, J= 8,2, 1H), 7,45 (t, J=8,2, 1H), 7,45-7,6 (m, 3H), 7,65-7,80 (m, 1H), 7,82-7,98 (m, 2H), 8,10-8,20 (m, 1H).

Пример 11. Соединения формулы (Fa).

А. К метилпентановой кислоте (25 г, 0,215 ммоля) в водяной бане при 25 °С медленно добавляли тионилхлорид (20,4 мл, 1,3 г). Смесь нагревали до 50°С в атмосфере аргона в течение 3 часов (пока не прекращалось выделение газа). Неочищенную реакционную смесь перегоняли при атмосферном давлении, получая 4-метилпентаноилхлорид (25,3 г, 87,3%), температура кипения 143°С.

Б. Аналогичным способом, но заменяя 4-метилпентановую кислоту на 5-фенилпентановую кислоту (5 г), получали 5-фенилпентаноилхлорид (4,4 г) в виде бесцветной жидкости, температура кипения 91-93°С.

Пример 12. Соединения формулы (Fb),

А. К суспензии 60%-ного NaH (836 мг, 1,5 экв.) в толуоле (200 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли порциями сультам L-(+)-2,10-камфоры (3,0 г, 3,9 ммоля). Смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к раствору осторожно по каплям добавляли при 0°С 4-метилпентаноилхлорид. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 часов реакцию останавливали смешением с 10 мл охлажденной воды и добавляли 70 мл простого эфира. Реакционную смесь промывали сначала 0,5 Н HCl (2x50 мл), далее 5%-ным K_2CO_3 (3x50 мл) и в завершение соляным раствором (1x50 мл).

Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Путем очистки с помощью хроматографии на колонках (1:6 этилацетат/петролейный эфир в качестве растворителя для элюирования) получали сультам N-4-метилпентаноил-L-(+)-2,10-камфоры (3,39г, 78%).

Б. Аналогичным способом, но заменяя 4-метилпентаноилхлорид соответствующим хлоридом, получали следующие соединения формулы (Fb):

сультам N-3-фенилпропаноил-L-(+)-2,10-камфоры, МС: 347 (M^+);

сультам N-5-фенилпентаноил-L-(+)-2,10-камфоры, МС: 375 M^+;

сультам N-пентаноил-L-(+)-2,10-камфоры, МС: 300 $(M+H)^+$.

Пример 13. Соединения формулы (Fc).

А. К раствору сультама N-4-метилпентаноил-L-(+)-2,10-камфоры (3,39 г, 10,8 ммоля) в 75 мл безводного ТГФ при -78 °С в атмосфере аргона добавляли по каплям в течение 5 минут $NaN(тетраметилсилан)_2$ (1,0 М в ТГФ, 11,34 мл, 1,05 экв.). После перемешивания при -78 °С в течение 1 часа к смеси добавляли гексаметилфосфорамид (5 мл), далее трет-бутилбромацетат (5,2 мл, 3 экв.), а затем в виде одной порции добавляли 400 мг тетра-н-бутиламмонийиодида.

Образовавшийся раствор выдерживали при -78°С в атмосфере аргона в течение ночи. На следующее утро реакцию останавливали смешением с водой (100 мл) и затем экстрагировали эфиром (3x100 мл). Объединенные эфирные слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Путем очистки с помощью хроматографии на колонках (от 5:95 до 10:90 этилацетат/петролейный эфир в качестве растворителя для элюирования) получали сультам N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметил)пентаноил-L-(+)-2,10-камфоры (4,0 г, 86,5%).

Б. Аналогичным способом, но заменяя сультам N-4-метилпентаноил-L-(+)-2,10-камфоры соответствующим соединением формулы (Fb), получали следующие соединения формулы (Fc):

сультам N-(3-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметил)пропаноил-L- (+)-2,10-камфоры, МС: 461(M^+);

сультам N-(5-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметил)пентаноил-L- (+)-2,10-камфоры, МС: 490,1 $(M+H)^+$;

сультам N-(2-трет-бутоксикарбонилметил)пентаноил-L-(+)-2,10-камфоры, МС: 414 $(M+H)^+$

Пример 14. Соединения формулы (F).

А. К перемешанному раствору сультама N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметил)пентаноил-L-(+)-2,10-камфоры (5,45 г, 12,7 ммоля) в 50%-ном водном ТГФ (150 мл) при 0° С в атмосфере аргона добавляли кристаллы LiOH • H_2O (2,14 г, 4 экв.), а затем 30%-ную H_2O_2 (11,5 мл). Ледяную баню удаляли и образовавшуюся эмульсию перемешивали в течение 3 часов, пока она не становилась прозрачной. Большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении при 35°С. Добавляли CH_2Cl_2 (150 мл), а затем при перемешивании добавляли 4Н HCl до pH 2. После добавления NaCl водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3x150 мл). Удаляли CH_2Cl_2 при пониженном давлении при 35°С. Остаток растворяли в этилацетате (150 мл). Затем этот раствор экстрагировали 5%-ным K_2CO_3 (3x50 мл) и объединенные экстракты промывали эфиром (50 мл). К водному слою добавляли CH_2Cl_2 и затем при перемешивании NaCl. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3x70 мл) и затем объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая (2R)-4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентановую кислоту в виде бесцветного масла (2,95 г, количественный выход).

Б. Аналогичным способом, но заменяя сультам N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметил)пентаноил-L-(+)-2,10-камфоры соответствующим соединением формулы (Fc), получали следующие соединения формулы (F):

(2R)-3-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметилпропановую кислоту, МС: 265 $(M+H)^+$;

(2R)-5-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентановую кислоту, МС: 293,1$(M+H)^+$;

(2R)-2-трет-бутоксикарбонилметилпентановую кислоту (бесцветное масло, 1,09 г).

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

B. (2R)-3-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметилпропановую кислоту (55 мг) растворяли в ледяной уксусной кислоте (20 мл) и добавляли PtO_2 (25 мг) в уксусной кислоте. Химический стакан помещали в сосуд высокого давления Парра, откачивали воздух и подавали H_2 при давлении 100 фунт/кв.дюйм. После перемешивания в течение 3 дней смесь фильтровали под вакуумом через слой целита 1 см. Затем фильтрат концентрировали, получая (2R)-3-циклогексил-2-трет-бутоксикарбонилметилпропановую кислоту (56 мг) в виде желтого масла, МС: 269,5 $(M-H)^-$.

Пример 15. Соединения формулы (Ib).

А. К раствору 4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентановой кислоты (0,28 г, 1,2 ммоля) в ДМФ (5 мл), содержащему ГОБТ (0,22 г, 1,8 ммоля), добавляли ЭДКИ (0,31 г, 1,8 ммоля). Смесь перемешивали при 0°С в течение 1 часа и затем обрабатывали L-циклогексилглицин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамидом (1,2 ммоля) и ДМАП (27 мг, 0,24 ммоля). Перемешивание проводили в течение 24 часов при 25°С и затем выпаривали ДМФ. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и раствор промывали 1 М HCl (10 мл), насыщенным $NaHCO_3$ (10 мл), соляным раствором (10 мл) и сушили над Na_2SO_4. После концентрирования под вакуумом получали масло, которое очищали с помощью быстрой хроматографии на SiO_2, используя в качестве растворителя для элюирования 20%-ный этилацетат/гексаны. Таким образом получали 0,22 г (22%) N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-циклогексилглицин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамида в виде твердого продукта. МС (БТЯ): 503 $(MH)^+$

Б. Аналогичным образом получали следующие соединения:

N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-пиридин-3-илаланин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-О-бензилтреонин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-изолейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-трет-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-цианфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-(N''-(3-диметиламинопропил)карбамоил)фенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-(N''-(2-диметиламиноэтил)карбамоил)фенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-аминосульфонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метиламиносульфонилфенил)карбоксамид;

N-(2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(3-циклогексил-2-трет-бутоксикарбонилметилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид; и

N-(5-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид.

Пример 16. Соединения формулы (Ic).

А. К холодному раствору (0°С) N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-циклогексилглицин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамида (70 мг, 0,14 ммоля) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли ТФК (0,5 мл). После перемешивания в течение 5 часов при 25°С раствор концентрировали под вакуумом и продукт очищали с помощью ЖХВР с обращенной фазой, используя градиент ацетонитрила и 50 мМ NH_4OAc-буфер, получая 44 мг (71%) N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-циклогексилглицин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамида в виде белого твердого продукта, МС (БТЯ): 445 $(M-H)^-$.

Б. Аналогичным образом получали следующие соединения:

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-изолейцин -N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 419 $(M-H)^-$;

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 419 $(M-H)^-$;

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-трет-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-цианфенил) карбоксамид, ^{1}Н-ЯМР (300 МГц, MeOH) δ 0,84-0,99 (m, 12H), 1,15-1,82 (m, 6H), 2,36-2,41 (m, 1H), 2,52-2,65 (m, 1H), 2,8-2,95 (m, 1H), 4,49-4,54 (m, 1H), 7,4-7,9 (m, 4H);

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-аминосульфонилфенил)карбоксамид, ^{1}Н-ЯМР (300 МГц, MeOH) δ 0,85-1,00 (m, 12H), 1,1-1,3 (m, 2H), 1,52-1,85 (m, 4H), 2,31-2,95 (m, 3H), 4,49-4,55 (m, 1H), 7,75-7,91 (m, 4H);

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метиламино-сульфонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 459 $(M-H)^-$;

N-(2-карбоксиметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4- метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 405 $(M-H)^-$;

N-(3-фенил-2-карбоксиметилпропаноил)-L-

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 455 $(M+H)^+$;

N-(3-циклогексил-2-карбоксиметилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 459 $(M-H)^-$;

N-(4-фенил-2-карбоксиметилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 467 $(M-H)^-$;

N-(4-фенил-2-карбоксиметилбутаноил)-L-циклогексилглицин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-фенил-2-карбоксиметилбутаноил)-L-трет-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(5-фенил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 481 $(M-H)^-$; и

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-O-бензилтреонин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 497 $(M-H)^-$.

В. Аналогичным способом, но путем растирания неочищенного продукта с эфиром и последующего декантирования эфира, получали следующие соединения в виде солей ТФК:

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-пиридин-3-илаланин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 456 $(M+H)^+$;

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-(N''-(3-диметиламинопропил)карбамоил)фенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 491 $(M+H)^+$; и

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-(N''-(2-диметиламиноэтил)карбамоил)фенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 491 $(M+H)^+$.

Г. Смесь N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-L-O-бензилтреонин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамида (60 мг) и Pd/C в этилацетате/ТГФ (1:1,25 мл) гидрировали в течение ночи при давлении 1 атмосфера. Путем фильтрации через целит, концентрирования фильтрата и растирания остатка с эфиром/гексанами получали N-(4-метил-2--трет-бутоксикарбонилметилпентаноил)-1-треонин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 407 $(M-H)^-$.

Пример 17. Соединения формулы (Id)

А. Раствор N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамида (0,28 г, 0,66 ммоля) и ГОБТ (0,12 г) в безводном ДМФ (20 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали ЭДКИ (0,32 г). После перемешивания в течение 0,5 ч при 0 °C добавляли O-бензилгидроксиламин (0,30 мл) и реакционной смеси давали нагреться до 25 °C в течение ночи. ДМФ отгоняли под вакуумом и остаток растворяли в CH_2Cl_2, промывали смесью 5%-ная HCl/5%-ный $NaHCO_3$ и соляным раствором и сушили над Na_2SO_4. После концентрирования продукт очищали с помощью быстрой хроматографии (SiO_2, R_f=0,6, 10% $MeOH/CH_2Cl_2$). Фракции, содержащие продукт, далее очищали путем растирания с CH_2Cl_2, получая N-(4-метил-2-(N''-бензилоксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид в виде твердого вещества с температурой плавления 198-199°C.

Б. Аналогичным способом получали следующие соединения:

N-(2-(N''-бензилоксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-фенил-2-(N''-бензилоксикарбамоил)метилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид; и

N-(4-фенил-2-(N''-бензилоксикарбамоил)метилпентаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид.

В. N-(4-метил-2-(N''-бензилоксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид (210 мг) подвергали гидролизу с помощью 1 М NaOH (1,4 мл) при 50-60°C в течение 2 часов в ТГФ (20 мл) и MeOH (5 мл). Органические растворители выпаривали и остаток растворяли в 10 мл H_2O и промывали эфиром (2x10 мл). Водную фазу подкисляли до pH 2 с помощью 10%-ной HCl и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл).

Объединенные экстракты промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая N-(4-метил-2-(N''-бензилоксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-карбоксифенил)карбоксамид (110 мг).

Пример 18. Соединения формулы (Ie).

А. К раствору N-(4-фенил-2-(N''-бензилоксикарбамоил)метилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамида (25 мг) в 20 мл MeOH и 10 мл ТГФ добавляли 10%-ный Pd/C (20 мг). Суспензию гидрировали в течение 1 часа и затем фильтровали под вакуумом через целит. Путем концентрирования получали продукт, который очищали на кремнеземе (2,5% $MeOH/CH_2Cl_2$), получая 8 мг N-(4-фенил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4- метоксикарбонилфенил)карбоксамида, МС (БТЯ): 482 $(M-H)^-$.

Б. Аналогичным образом получали следующие соединения:

N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-карбоксифенил)карбоксамид;

N-(4-фенил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 436 $(M+H)^+$; соединение 2;

N-(2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 420 $(M-H)^-$;

N-(4-фенил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилбутаноил)-L-трет-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-фенил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилбутаноил)-L- циклогексилглицин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

N-(4-фенил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-трет-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метил11ентаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, МС (БТЯ): 507 $(M-H)^-$; соединение 3 (2R); соединение 4 (2S); и

N-(4-фенил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид.

В. Аналогичным образом получали следующие соединения:

N-(3-фенил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(5-фенил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид; и

N-(3-циклогексил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид.

Пример 19. Соединения формулы (Gb)

А. К холодному раствору диэтилизобутилмалоната (21,6 г, 0,1 моля) в 150 мл этанола медленно в течение 30 минут добавляли раствор КОН (5,89 г, 0,1 моля). Прозрачный раствор перемешивали при 25°С в течение 60 часов. Этанол удаляли при пониженном давлении и твердый остаток растворяли в 50 мл H_2O. Водный раствор подкисляли до pH 2 с помощью 4 М HCl и экстрагировали эфиром (2x50 мл). Объединенные экстракты сушили над $MgSO_4$ и выпаривали, получая 19,0 г (100%) этилизобутилмалоната в виде бесцветного масла.

Б. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (Gb): этил-трет-бутилмалонат; этилпропилмалонат, этилбензилмалонат и этилциклогексилметилмалонат.

Пример 20. Соединения формул (Gc) и (Gd).

А. К чистому этилизобутилмалонату (25 г, 0,13 моля) при 0 °С медленно добавляли охлажденный на льду диэтиламин (15,1 мл, 0,15 моля). После перемешивания в течение 15 минут по каплям добавляли формалин (11,1 мл 37%-ного водного формальдегида) и смеси оставляли для перемешивания при 25 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь обрабатывали раствором, содержащим 20 г K_2CO_3 в 40 мл H_2O, и экстрагировали эфиром (2x100 мл). Объединенные эфирные слои промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и выпаривали при 20°С на роторном испарителе. Неочищенный продукт, этил-4-метил-2-метиленпентаноат (содержащий некоторое количество эфира), растворяли в 250 мл абсолютного этанола и обрабатывали ацетонитрилом (250 мл), 1 М LiOH (9,7 г в 250 мл H_2O, 0,23 моля). После перемешивания в течение ночи органические растворители выпаривали и водный остаток экстрагировали этилацетатом (2x150 мл). Объединенные экстракты промывали соляным раствором, сушили ($MgSO_4$) и упаривали, получая 10,5 г 4-метил-2-метиленпентановой кислоты в виде бесцветного масла.

Б. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (Gd): 4-фенил-2-метиленбутановую кислоту; 3-циклогексил-2- метиленпропановую кислоту; 5-фенил-2-метиленпентановую кислоту; 2-метиленпентановую кислоту и 3,3-диметил-2-метиленбутановую кислоту.

Пример 21. Соединения формулы (G).

А. Смесь 4-метил-2-метиленпентановой кислоты (5,0 г) и тиоуксусной кислоты (25 мл) нагревали до 95°С и выдерживали при этой температуре в атмосфере аргона в течение 3 дней. Избыток тиоуксусной кислоты выпаривали и оставшееся масло растворяли в этилацетате (40 мл) и экстрагировали насыщенным $NaHCO_3$ (3x40 мл). Объединенные экстракты $NaHCO_3$ соединяли и подкисляли до pH 2 при 0°С с помощью 1 М HCl. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3x40 мл), объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и в завершение упаривали, получая 3,0 г 4-метил-2-ацетилтиометилпентановой кислоты; ^{1}H-ЯМР (80 МГц, $CDCl_3$) δ 0,95 (d, J=8,0, 6H), 1,20-1,90 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,50-3,20 (m, 3H), 6,7 (шир. s, 1H).

Пример 22. Соединения формулы (If).

А. К раствору 4-метил-2-ацетилтиометилпентановой кислоты (204 мг, 1,0 ммоль) в безводном ДМФ (15 мл), содержащему ГОБТ (92 мг, 0,6 ммоля) и L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид (0,6 ммоля), добавляли ЭДКИ (345 мг, 1,8 ммоля). Раствор перемешивали в течение ночи при 25°С и затем ДМФ удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате (35 мл) и промывали 1 М HCl, 1 М NaOH и соляным раствором. Путем сушки над $MgSO_4$ и упаривания получали полутвердый продукт, который подвергали быстрой хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир 1:2), получая N-(4-метил-2-ацетилтиометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид (190 мг) в виде белого твердого вещества.

Б. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (If):

N-(5-фенил-2-ацетилтиометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-фенил-2-ацетилтиометилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(3-фенил-2-ацетилтиометилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(3-циклогексил-2-ацетилтиометилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(2-ацетилтиометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4- метоксикарбонилфенил)карбоксамид;

N-(5-фенил-2-ацетилтиометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-аминокарбонилфенил)карбоксамид;

N-(4-фенил-2-ацетилтиометилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4- карбоксифенил)карбоксамид;

N-(3-фенил-2-ацетилтиометилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метилсульфонилфенил)карбоксамид;

N-(3-циклогексил-2-ацетилтиометилпропаноил)-L-лейцин-N'-

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

(4-карбамоилфенил)карбоксамид;
N-(2-ацетилтиометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4- цианфенил)карбоксамид;
N-(5-фенил-2-ацетилтиометилпентаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;
N-(4-фенил-2-ацетилтиометилбутаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;
N-(3-фенил-2-ацетилтиометилпропаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;
N-(3-циклогексил-2-ацетилтиометилпропаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид; и
N-(2-ацетилтиометилпентаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид.

Пример 23. Соединения формулы (Ig).

А. К раствору N-(4-метил-2-ацетилтиометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамида (85 мг, 0,19 ммоля) в MeOH (8 мл) при 0 °C добавляли концентрированный HN_4OH (0,4 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 5 часов метанол выпаривали и добавляли эфир (30 мл). Эфирный раствор промывали 0,5 M HCl, соляным раствором и сушили над $MgSO_4$- Путем концентрирования получали N-(4-метил-2-меркаптометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид в виде белой пены (количественный выход), МС (БТЯ): 407 $(M-H)^-$.

Б. Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (Ig):
N-(5-фенил-2-меркаптометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;
N-(4-фенил-2-меркаптометилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;
N-(3-фенил-2-меркаптометилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;
N-(3-циклогексил-2-меркаптометилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;
N-(2-меркаптометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4- метоксикарбонилфенил)карбоксамид;
N-(5-фенил-2-меркаптометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-аминокарбонилфенил)карбоксамид;
N-(4-фенил-2-меркаптометилбутаноил)-L-лейцин-N'-(4- карбоксифенил)карбоксамид;
N-(3-фенил-2-меркаптометилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-метилсульфонилфенил)карбоксамид;
N-(3-циклогексил-2-меркаптометилпропаноил)-L-лейцин-N'-(4-карбамоилфенил)карбоксамид;
N-(2-меркаптометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4- цианфенил)карбоксамид;
N-(5-фенил-2-меркаптометилпентаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;
N-(4-фенил-2-меркаптометилбутаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;
N-(3-фенил-2-меркаптометилпропаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид;
N-(3-циклогексил-2-меркаптометилпропаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид; и
N-(2-меркаптометилпентаноил)-L-триптофан-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид.

Пример 24.

В этом примере проиллюстрировано получение репрезентативных фармацевтических композиций для орального введения, содержащих соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, мас.%:

А.
Соединение формулы (I) - 20,0
Лактоза - 79,5
Стеарат магния - 0,5

Вышеуказанные ингредиенты смешивают и заполняют ими желатиновые капсулы с твердой оболочкой, каждая из которых содержит по 100 мг композиции, одна капсула должна включать приблизительно полную суточную дозу.

Б.
Соединение формулы (I) - 20,0
Стеарат магния - 0,9
Крахмал - 8,6
Лактоза - 69,6%
ПВП (поливинилпирролидин) - 0,9

Вышеуказанные ингредиенты (мас.%) за исключением стеарата магния объединяют и гранулируют, используя воду в качестве жидкости для гранулирования. Затем состав сушат, смешивают со стеаратом магния и с помощью соответствующей таблетирующей машины формируют таблетки.

В.
Соединение формулы (I), г - 0,1
Пропиленгликоль, г - 20,0
Полиэтиленгликоль 400, г - 20,0
Полисорбат 80, г - 1,0
Вода, мл - До 100

Соединения формулы (I) растворяют в пропиленгликоле, полиэтиленгликоле 400 и полисорбате 80. Затем при перемешивании добавляют количество воды, достаточное для получения 100 мл раствора, который фильтруют и разливают во флаконы.

Г.
Соединение формулы (I) - 20,0
Масло арахисовое - 78,0
Спан 60 (сорбитанмоностеарат) - 2,0

Вышеуказанные ингредиенты (мас.%) расплавляют, перемешивают и заполняют ими мягкие желатиновые капсулы.

Пример 25. В этом примере проиллюстрировано получение репрезентативной фармацевтической композиции для парентерального введения, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-триптофан-N'-(4- карбоксифенил)карбоксамид, г:

Соединение формулы (I) - 0,02
Пропиленгликоль - 20,0
Полиэтиленгликоль 400 - 20,0
Полисорбат 80 - 1,0
0,9%-ный физиологический раствор, мл - До 100

Соединение формулы (I) растворяют в пропиленгликоле, полиэтиленгликоле 400 и полисорбате 80. Затем при перемешивании

RU 2132327 C1
RU 2132327 C1

добавляют 0,9%-ный физиологический раствор в количестве, достаточном для получения 100 мл внутривенного раствора, который фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм и фасуют в стерильных условиях.

Пример 26. В этом примере проиллюстрировано получение репрезентативной фармацевтической композиции в форме суппозитория, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-карбоксифенил)карбоксамид:

Соединение формулы (I) - 1,0

Полиэтиленгликоль 1000 - 74,5

Полиэтиленгликоль 4000 - 24,5

Ингредиенты (мас.%) расплавляют вместе и смешивают в паровой бане и разливают в формы, содержащие 2,5 г общего веса.

Пример 27. В этом примере проиллюстрировано получение репрезентативной фармацевтической композиции для инсуффляции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-циклогексилглицин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид:

Тонкоизмельченное соединение формулы (I) - 1,0

Тонкоизмельченная лактоза - 99,0

Ингредиенты (мас.%) размалывают, смешивают и упаковывают в инсуффлятор, снабженный дозирующим насосом.

Пример 28. В этом примере проиллюстрировано получение репрезентативной фармацевтической композиции в распыляемой форме, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, N-(4-метил-2-(N''-гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-трет-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, мас.%:

Соединение формулы (I) - 0,005

Вода - 89,995

Этанол - 10,000

Соединение формулы (I) растворяют в этаноле и смешивают с водой. Затем композицию упаковывают в небулайзер, снабженный дозирующим насосом.

Пример 29. В этом примере проиллюстрировано получение репрезентативной фармацевтической композиции в аэрозольной форме, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, N-(4-метил-2-меркаптометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил)карбоксамид, мас.%:

Соединение формулы (I) - 0,10

Пропеллент 11/12 - 98,90

Олеиновая кислота - 1,00

Соединение формулы (I) диспергируют в олеиновой кислоте и пропеллентах. Затем образовавшуюся смесь заливают в аэрозольный контейнер, снабженный мерным клапаном.

Пример 30. Опыты in vitro.

Матрилизин из клонированной культуры клеток млекопитающих очищали с помощью голубой сефарозной и цинк-хелатирующей сефарозной колонки с последующей быстрой жидкостной экспресс-хроматографией белков на колонке MONO S. Фермент активировали путем инкубации с 1 ммолем APMA в течение 1 ч при 35-37°C.

Соединения формулы (I) растворяли в ДМСО и добавляли в кювету, содержащую 0,4 мкг матрилизина в 1 мл ТС-буфера (20 мМ Трис, 5мМ $CaCl_2$, pH 7,5) (конечная концентрация ДМСО 2%). Концентрации соединений формулы (I) выбирали таким образом, чтобы для каждых 20% изменения активности иметь по крайней мере одну экспериментальную точку. Ферменту и соединению давали возможность пройти предварительную 3-минутную инкубацию при 37°C. Для инициирования реакции к каждым 20 мкМ добавляли N-(7-диметиламино-4-метил)кумаринил ("DACM") (фирма Sigma) и тиопептид (Ac-Pro-Leu-Gly-S-"Leu"-Leu-Gly-OEt, фирма Bachem Bioscience Inc.). Увеличение флуоресценции регистрировали при длинах волн возбуждения и эмиссии 395 и 485 нм соответственно. Каждую экспериментальную точку получали осреднением по двукратному эксперименту. Для определения значения IC_{50} с помощью программы Enzfitter использовали по крайней мере шесть экспериментальных точек, показывающих зависимость изменения флуоресценции в минуту от концентрации соединения.

Этот анализ подтверждает, что соединения формулы (I) обладают способностью ингибировать матрилизин.

IC_{50} (нМ)

Коллагеназа фибробластов человека - 8,4

Мнимая металлопротеаза - k_i=140 фМ

Желатиназа нейтрофилов человека - -

Стромелизин - 1,4

Соединение 2

Пример 31. Анализ in vitro.

Этот анализ позволяет определить, обладают ли соединения формулы (I) способностью ингибировать выход меченных по ^{35}S гликозаминогликанов (GAG) из хрящевых эксплантатов. Небольшое хрящевые эксплантаты (3 мм в диаметре) получали из коленных суставов свежеумерщвленных быков и метили с помощью $^{35}SO_4$. Меченные по ^{35}S гликозаминогликаны (GAG) выходили в питательную среду в ответ на добавление rhIL-1-альфа, индуцирующего экспрессию хондроцитных матричных металлопротеаз (ММП), включая стромелизин и коллагеназу. Процент ингибирования меченых GAG корректировали с учетом спонтанного выхода в отсутствии rhIL-1-альфа. Результаты для каждой группы представляют собой средние значения ± среднеквадратичную ошибку по пяти эксплантатам.

Соединения формулы (I) при тестировании этим методом проявили способность ингибировать выход меченных по ^{35}S GAG из хрящевых эксплантатов.

Соединение 2: EC_{50} (молярная концентрация) - $3,5 \cdot 10^{-6}$

Пример 32. Анализ in vitro.

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

Для изучения in vitro влияния соединений формулы (I) на резорбцию кости использовали в качестве модели длинную кость крысиного эмбриона. Для индуцирования резорбции кости in vitro использовали бычий ПЩГ (паращитовидный гормон). Влияние на резорбцию кости определяли по количеству ^{45}Ca, вышедшего в питательную среду из предварительно меченных по ^{45}Ca длинных костей крысиных эмбрионов. Ингибирующее действие соединений формулы (I) по отношению к индуцированной бычьим ПЩГ резорбции кости выражали в виде среднего процента ингибирования ± среднеквадратичная ошибка.

Предварительно меченные по ^{45}Ca длинные кости крысиных эмбрионов (из предплечья) рассекали и культивировали в чашках Linbro при 37°C в течение ночи в среде BGJb с добавлением 1 мг/мл БСА (бычий сывороточный альбумин). В каждой группе использовали по 5 пар костей. Соединения формулы (I) предварительно растворяли в этаноле, затем разбавляли до различных концентраций и добавляли в первый день одновременно с бычьим ПЩГ (1-34) в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ М. Концентрации этанола в растворах соединений были ниже 0,05%, что не оказывает влияния на анализ. Опыт заканчивали на шестой день с одной заменой среды на третий день.

В конце каждой замены среды подсчитывали количество ^{45}Ca, присутствующее в среде для культивирования. Оставшиеся кости разлагали с помощью 0,1 Н HCl и также подсчитывали количество ^{45}Ca, присутствующее в продукте разложения кости. Результаты выражали в виде процентов по отношению к общему количеству ^{45}Ca, вышедшему из каждой пары костей. Бычий ПЩГ в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ М индуцирует резорбцию кости до максимального уровня, который принят за 100%, и эту концентрацию использовали в качестве стандартной. За 0% принимали уровень базисной линии резорбции кости в присутствии только среды. Все обработанные соединением группы сравнивали с таковыми, обработанными бычьим ПЩГ (1-34) в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ М. Концентрации, при которых соединение ингибировало резорбцию кости на 50%, обозначали как IC_{50}.

Соединения формулы (Ia) при тестировании этим методом проявили способность ингибировать резорбцию кости, индуцированную бычьим ПЩГ. - IC_{50} (молярная концентрация)

Соединение 1 - $\geq 5 \cdot 10^{-6}$

Соединение 2 - $2,7 \cdot 10^{-7}$

Соединение 3 - $5 \cdot 10^{-8}$

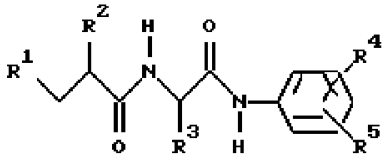
Соединение 4 - $\geq 5 \cdot 10^{-6}$

Токсикология

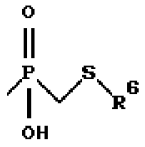
В вышеописанных анализах не было обнаружено никаких серьезных токсикологических эффектов.

Формула изобретения:

1. Замещенные карбоксамиды формулы I



где R^1 - меркапто, ацетилтио, карбокси, гидроксикарбамоил, C_1-C_4-алкоксикарбонил, ар-(C_1-C_4)-алкоксикарбонил, бензилоксикарбамоил или



где R^6 - необязательно замещенный арил, выбранный из группы, состоящей из хинол-2-ила, нафт-1-ила, нафт-2-ила, пиридила или фенила;

R^2 - C_1-C_4-алкил, C_5-C_7-циклоалкил, (C_1-C_4)-алкил или аралкил;

R^3 - C_5-C_7-циклоалкил, C_1-C_4-алкил, необязательно замещенный гидрокси, C_1-C_4-алкилтио, пиридилом или индолилом;

R^4 - нитро, амино, циано, гидрокси, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-алкоксикарбонил-(C_1-C_4)-алкил, тетразолил, карбамоил, необязательно замещенный ди-(C_1-C_4)-алкиламино-(C_1-C_4)-алкилом, аминосульфонил или C_1-C_4-алкиламиносульфонил;

R^5 - водород или гидроксил,

в виде отдельного стереоизомера или их смеси, или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R^1 - меркапто или ацетилтио.

3. Соединение по п.2, где R^3 - C_5-C_7-циклоалкил, C_1-C_4-алкил, необязательно замещенный гидроксилом, C_1-C_4-алкилтио, пиридилом или индолилом; R^4 - нитро, амино, циано, гидрокси, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-алкоксикарбонил-C_1-C_4-алкил, тетразолил, карбамоил, необязательно замещенный ди-(C_1-C_4)-алкиламино C_1-C_4-алкилом, аминосульфонил или C_1-C_4-алкиламиносульфонил, и R^5 - водород.

4. Соединение по п. 3, где R^4 - C_1-C_4-алкил, R^3 - циклогексил или C_1-C_4-алкил, необязательно замещенный гидроксилом, C_1-C_4-алкилтиогруппой, пиридилом или индолилом, и R^4 - аминосульфонил.

5. Соединение по п.4, где R^2 и R^3 - 2-метилпропил.

6. Соединение по п.5, где R^1 - меркапто или ацетилтиогруппа и R^4 - метоксикарбонил.

7. Отдельный стереоизомер соединений по п.6, а именно N-(4-метил-2-меркаптометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид, или N-(4-метил-2-ацетилтиометилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид, или их фармацевтически приемлемая соль.

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

8. Соединение по п.1, где R^1 - карбоксил или гидроксикарбамоил.

9. Соединение по п.8, где R^3 - C_5-C_7-циклоалкил или C_1-C_4-алкил, необязательно замещенный гидроксилом, C_1-C_4-алкилтиогруппой, пиридилом или индолилом, R^4 - цианогруппа, гидроксил, C_1-C_4-алкоксил, C_1-C_4-алкоксикарбонил-(C_1-C_4-алкил, тетразолил, карбамоил, необязательно замещенный ди-(C_1-C_4)-алкиламино-(C_1-C_4)-алкилом, аминосульфонил или C_1-C_4-алкиламиносульфонил, и R^5 - водород.

10. Соединение по п. 9, где R^2 - C_1-C_4-алкил; R^3 - циклогексил или C_1-C_4-алкил, необязательно замещенный гидроксилом, C_1-C_4-алкилтиогруппой, пиридилом или индолилом, и R^4 - аминосульфонил.

11. Соединение по п.10, где R^2 - 2-метилпропил.

12. Соединение по п.11, где R^3 - циклогексил, 2-метилпропил, пирид-3-илметил, 1-бензилоксиэтил, 1-метилпропил, 1,1-диметилэтил, 1-гидроксиэтил и индол-2-илметил.

13. Соединение по п.12, где R^3 - 2-метилпропил и R^4 - карбокси или метоксикарбонил.

14. Отдельный стереоизомер соединений по п.13, а именно:

N-(4-метил-2-карбоксиметилпентаноил)-L-лейцин-N'-(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид;

N-(4-метил-2-(N"-гидроксикарбамоил) метилпентаноил)-L-лейцин-N' -(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид;

N-(4-метил-2-(N"-гидроксикарбамоил) метилпентаноил)-L-лейцин-N' -(4-карбоксифенил) карбоксамид;

N-(4-метил-2-(N" -гидроксикарбамоил)метилпентаноил)-L-трипт офан-N'-(4-карбоксифенил) карбоксамид;

N-(4-метил-2-(N"-гидроксикарбамоил) метилпентаноил)-L-циклогексилглицин-N' -(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид;

или N-(4-метил-2-(N"-гидроксикарбамоил) метилпентаноил)-L-t-лейцин-N ' -(4-метоксикарбонилфенил) карбоксамид,

или их фармацевтически приемлемые соли.

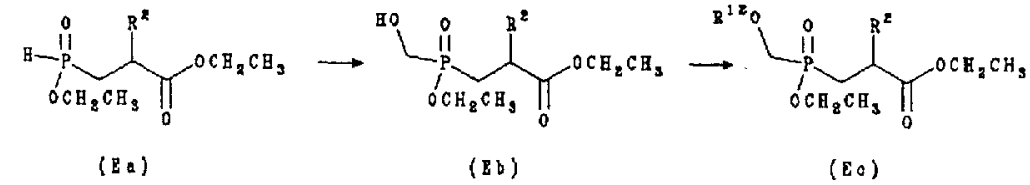
15. Фармацевтическая композиция, ингибирующая активность матричной металлопротеазы у млекопитающих, включающая активное вещество и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, отличающаяся тем, что указанное активное вещество представляет собой соединение по п.1 в терапевтически эффективном количестве.

16. Соединение по любому из пп.1-14 в виде отдельного стереоизомера, или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, проявляющее ингибирующую активность матричной металлопротеазы у млекопитающих.

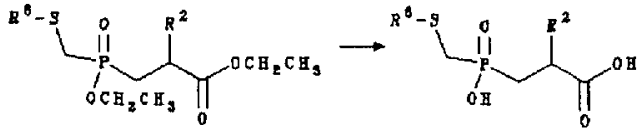
RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

Реакционная схема 1

1. 

(Ea) (Eb) (Ec)

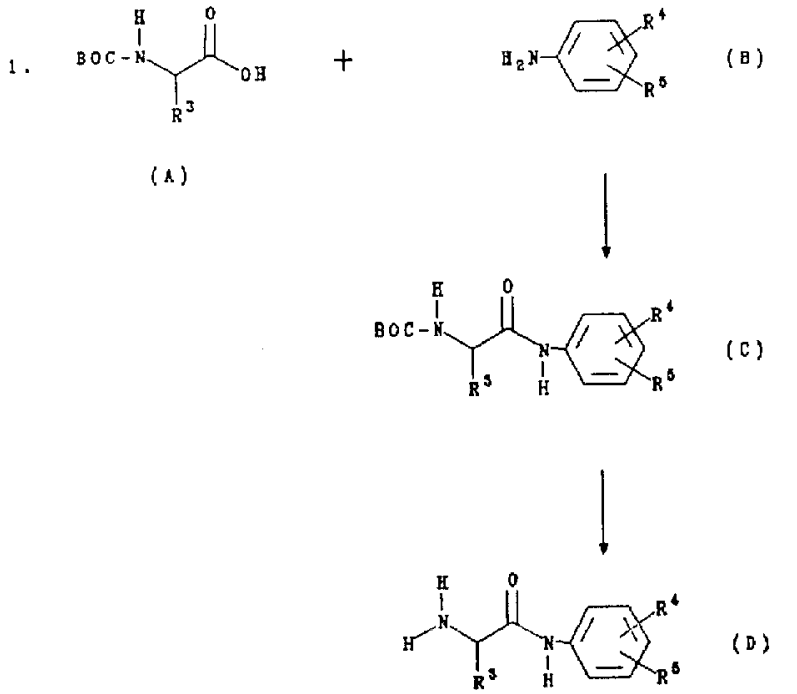
2. (Ec) + R^6-SH (Ed) 

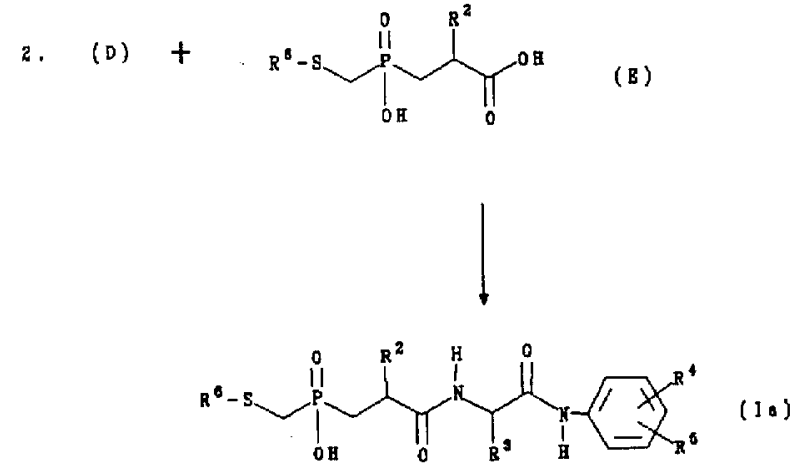
(Ee) (E)

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

Реакционная схема 2

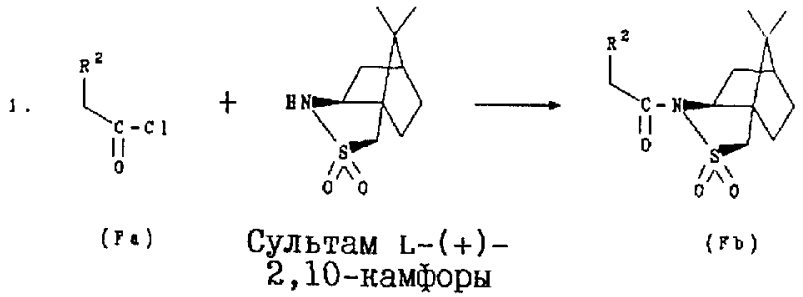


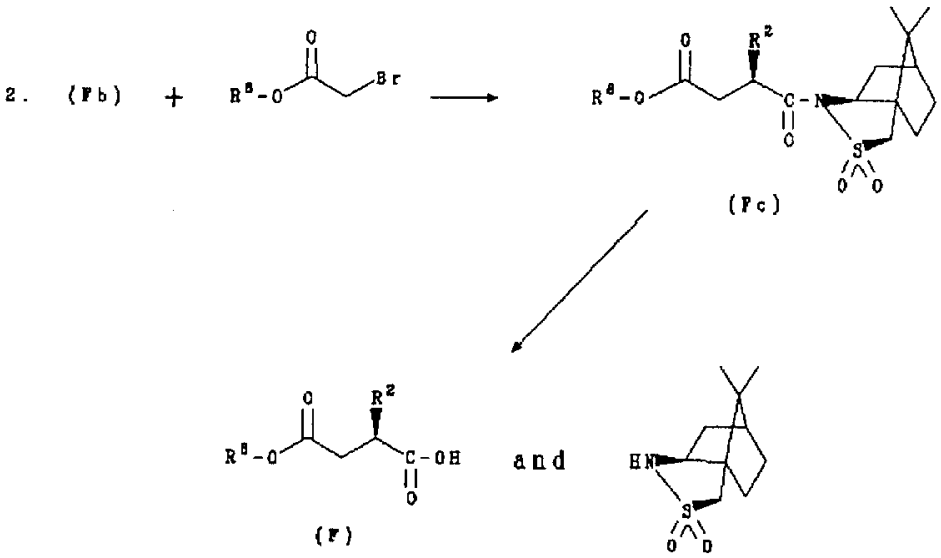


RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

Реакционная схема 3

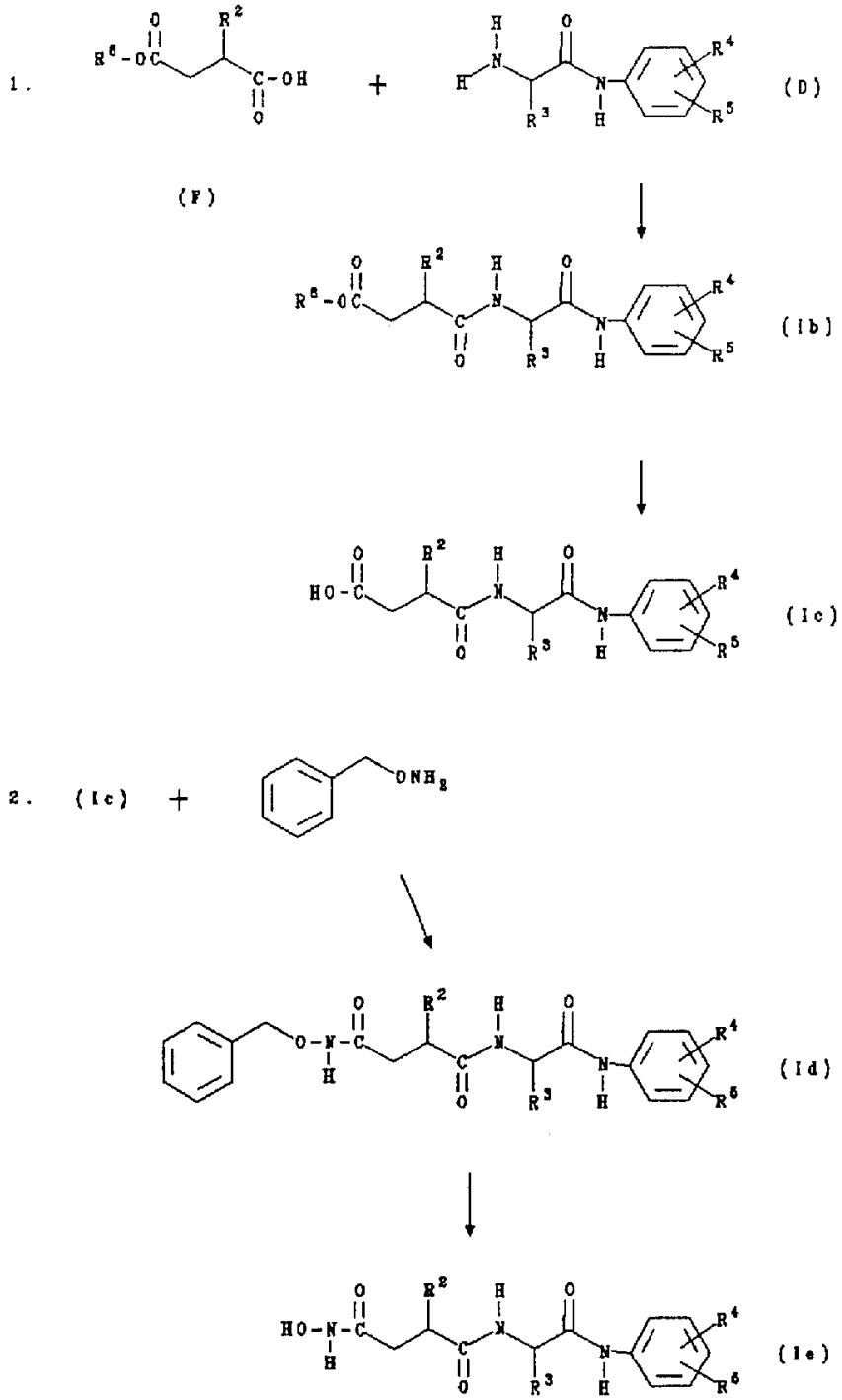




RU 2132327 C1

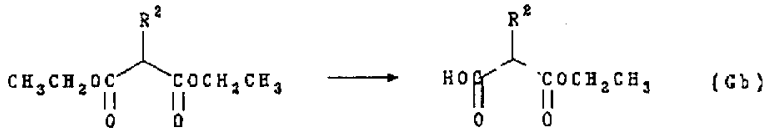
RU 2132327 C1

Реакционная схема 4

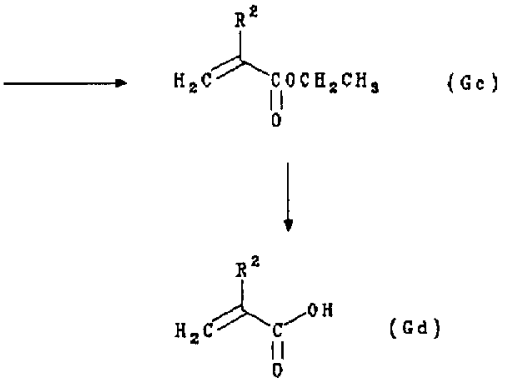


RU 2132327 C1

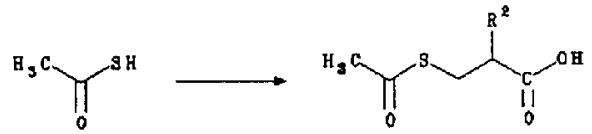
Реакционная схема 5

1. 

(Ga) (Gb)

2. 

(Gb) (Gc) (Gd)

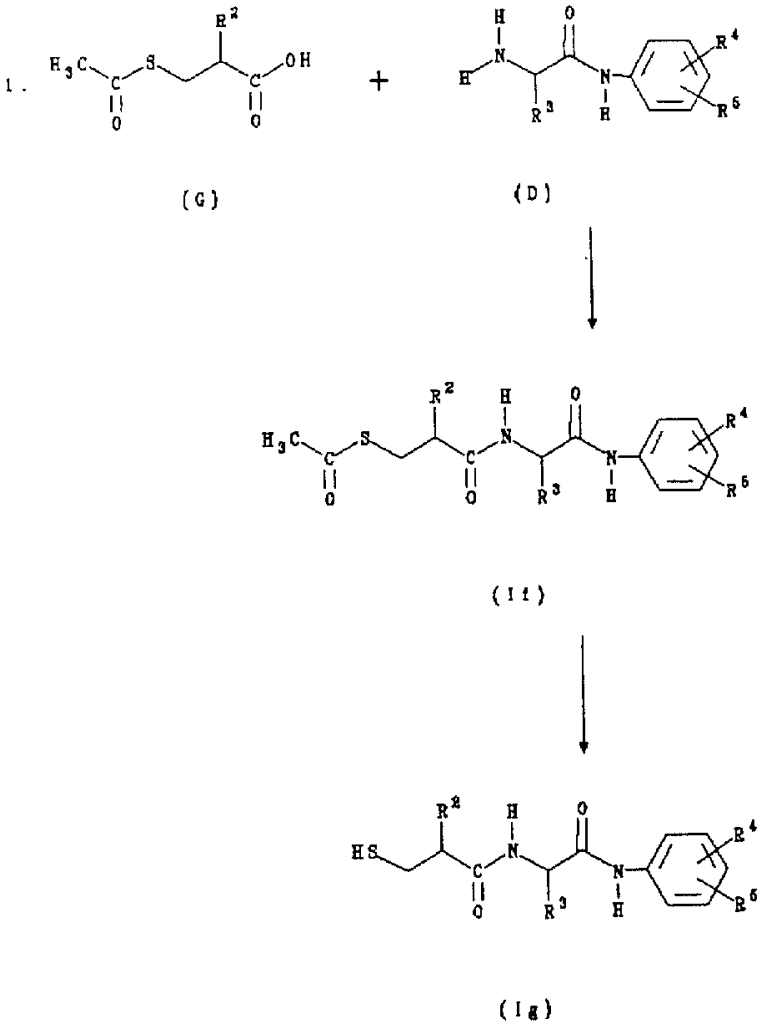
3. 

(Gd) (G)

RU 2132327 C1

RU 2132327 C1

Реакционная схема 6



RU 2132327 C1

RU 2132327 C1