

Данное изобретение относится к области пролекарств, которые являются новыми производными известных и испытанных лекарственных средств, которые высвобождают такое лекарственное средство в активной или проактивной форме *in vivo*. Ферментативное и/или химическое расщепление соединений данного изобретения происходит таким образом, что исходное лекарственное средство высвобождается и отщепляющиеся часть или части молекулы остаются нетоксичными или метаболизируются таким образом, что образуются нетоксичные или приемлемые количества метаболитических продуктов. Настоящие соединения таким образом модифицируют доступность *in vivo* исходного соединения в сравнении с тем, что имело бы место, если бы вводилось само исходное соединение. Например, пролекарства данного изобретения могут давать более высокие величины биодоступности, измененную кинетику биодоступности или величины биодоступности с уменьшенным статистическим разбросом между индивидуумами.

В патентах WO 97/30051 и WO 98/21223 описаны пролекарства аналогов нуклеозидов, содержащие эфир жирной кислоты и эфир аминокислоты, необязательно объединенные связывающей структурой (линкером), которая в свою очередь связана с нуклеозидом. Как показано в примерах WO 97/30051, присутствие компоненты жирной кислоты было существенным для хорошей биодоступности.

В J. Med. Chem. 39 (1) 10-18 1996 описан ряд простых ацилоксиметилловых эфиров являющегося енолом лекарственного средства оксиндола и показано, что аминокислотные производные обладают худшей биодоступностью, чем исходное вещество.

В J. Med. Chem. 22 657-661 (1979) и DE 2112057 описаны валилоксиметилловые эфиры карбоксигрупп лактамов различных пенициллинов, хотя, насколько известно авторам данного изобретения, ни один из них не обнаружил клинической перспективы.

В соответствии с первым аспектом данное изобретение относится к соединениям, обладающим фармакологической активностью формулы



где  $R_2$  и  $R_2'$  (если присутствует) представляет собой остаток амида или эфира алифатической аминокислоты,

$k$  равно 0 или 1,

$D^*$  представляет собой остаток лекарственного средства, несущий доступную функциональную группу, выбранную из амино, гидроксид и карбокси,

Линкер\* представляет собой, по меньшей мере, бифункциональный линкер, содержащий первую функциональную группу, связанную с указанной доступной функциональной группой, находящуюся на расстоянии от второй функ-

циональной группы, образующей амидную или ацильную связь с алифатической аминокислотой; причем данное соединение свободно от длинноцепочечных эфиров жирных кислот; и при условии, что такой Линкер\* содержит не только алкоксигруппы, когда лекарственное средство содержит карбоксигруппу лактама или гидроксигруппу енола, и что лекарственное средство не является одноатомным нуклеозидом.

Данное изобретение также относится к новым промежуточным соединениям, используемым для получения доступных гидроксид-, карбоксид- или аминокислотных лекарственных средств для приготовления пролекарств, как описано выше. Некоторые из этих новых промежуточных соединений применимы также для получения других функциональных групп на лекарственных средствах, как описано и заявлено в находящейся в процессе одновременного рассмотрения международной заявке авторов данного изобретения, поданной 30 марта 1999 года и претендующей на приоритет из SE 9801216-4.

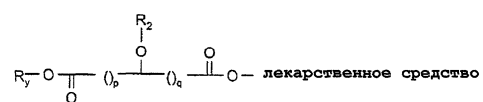
Кроме того, данное изобретение относится к применению структуры формулы -Линкер\*  $(R_2')_k-R_2$  в качестве части пролекарства для лекарственного средства, несущего доступную гидроксид-, карбоксид- или аминокислотную группу.

Данное изобретение позволяет улучшить фармакокинетические показатели широкого диапазона перорально вводимых лекарственных средств, например, путем улучшения абсолютной биодоступности или путем обеспечения более однородного высвобождения исходного соединения или путем обеспечения уменьшенного статистического разброса между индивидуумами в фармакокинетическом эффекте. Однако соединения данного изобретения не ограничиваются только соединениями на основе перорально вводимых лекарственных средств в качестве пролекарств данного изобретения, они обеспечивают повышенный фармакокинетический эффект при парентеральном введении, например, улучшенную растворимость, делая в то же время возможным эффективное высвобождение исходного соединения.

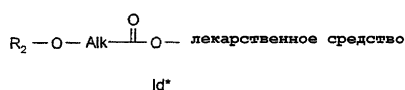
Термин "остаток лекарственного средства" используется в его общепринятом значении, т.е. подразумевается, что во время присоединения водород или гидроксигруппы были исключены из доступной амино-, карбоксид- или гидроксид-группы на данном лекарственном средстве. Аминогруппа на лекарственном средстве может быть первичной аминокислотой ( $-NH_2$ ) или вторичной аминокислотой ( $-NH-$ ).

Выражение "дифункциональный" в контексте линкерной группы означает, что этот линкер имеет, по меньшей мере, одну гидроксид- или аминокислотную группу, доступную для этерификации или образования амидной связи с  $R_2$ , или карбоксигруппу, доступную для образования амид-

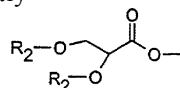
формулы  $\Pi f^*$ , т.е.



формулы Id\*, т.е.



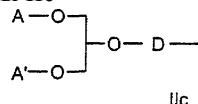
Предпочтительная структура для формулы Ia имеет формулу



которая расщепляется *in vivo* до природной идентичной глицериновой кислоты. Особенно предпочтительны соединения, производные D-глицериновой кислоты.

Таким образом, предпочтительные соединения данного изобретения будут включать в себя в виде части молекулы [(R)2,3-бис-(L-валилокси)пропионил] или [(R)2,3-бис-(L-изолейцилокси)пропионил].

Предпочтительные группы структур линкер (R<sub>2</sub>')-R<sub>2</sub> включают в себя производные глицерина формулы IIc

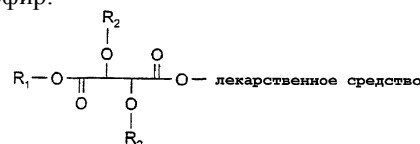


или соответствующий 2,3-энантиомер, где A обозначает водород или ацильный остаток эфира алифатической L-аминокислоты, A' обозначает ацильный остаток остатка алифатической аминокислоты и D обозначает C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-насыщенный или ненасыщенный остаток дикарбоновой кислоты. Трифункциональные линкеры формулы IIc гидролизуются или иным образом расщепляются *in vivo* с высвобождением идентичных природных соединений глицерина, L-аминокислоты, жирной кислоты (если она присутствует) и дикарбоновой кислоты, каждое из этих соединений обычно безопасно метаболизируется и/или экскретируется организмом. Предпочтительно, A и A' являются оба одним и тем же остатком, в частности, остатком L-валина или L-изолейцина.

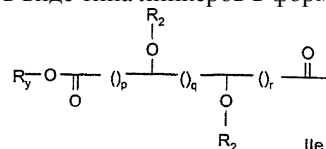
Особенно предпочтительные остатки дикарбоновых кислот включают в себя остатки, являющиеся производными щавелевой, малоновой, тартроновой, янтарной, малеиновой, фумаровой, яблочной, винной, глутаровой, глютаконовой, цитраконовой, итаконовой, этидин-малоновой, мезаконовой, адипиновой, аллилмалоновой, пропилиденмалоновой, гидромуконной, пироглициновой и муконовой кислот и т.п. Остаток дикарбоновой кислоты может быть необязательно замещенным.

Некоторые из вышеупомянутых дикарбоновых кислот сами могут определять трифункциональный линкер. Например, гидроксизамещенные дикарбоновые кислоты, такие как винная кислота или яблочная кислота, образуют ряд конфигураций в объеме данного изобретения.

Винная кислота в качестве примера карбоксигруппы доступна для этерификации гидроксигруппой на лекарственном средстве (необязательно через дифункциональный линкер). Гидроксигруппа (гидроксигруппы) доступны для этерификации соответствующими карбоксильными группами аминокислоты R<sub>2</sub>, тогда как оставшаяся карбоксигруппа может быть свободной или необязательно замещенной, например, общепринятым фармацевтически приемлемым эфиром, таким как метиловый или этиловый эфир.

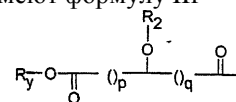


Предпочтительные линкеры ряда винной кислоты, приведенного выше, могут быть изображены в виде типа линкеров в формуле IIe



где R<sub>2</sub> имеет определенное выше значение, p, q и r, каждый независимо, равны 0-5, предпочтительно 0 или 1, и R<sub>y</sub> обозначает свободную кислоту или общепринятую фармацевтически приемлемую карбоксизащитную группу, такую как метиловый, бензиловый или особенно этиловый эфир.

Предпочтительные линкеры ряда яблочной кислоты имеют формулу IIff



IIff

где R<sub>y</sub>, p, q и R<sub>2</sub> имеют определенные выше значения, предпочтительно значения, где p и q равны нулю.

Предпочтительные фармацевтические соединения этого аспекта данного изобретения будут содержать часть молекулы, выбранную из следующих частей молекул:

[3-метоксикарбонил-2-валилоксипропионил],  
[3-бензилоксикарбонил-2-валилоксипропионил],  
[3-метоксикарбонил-2-изолейцилоксипропионил],  
[3-бензилоксикарбонил-2-изолейцилоксипропионил],  
[4-метоксикарбонил-2,3-бис-валилоксибутирил],  
[4-бензилоксикарбонил-2,3-бис-валилоксибутирил],  
[4-метоксикарбонил-2,3-бис-изолейцилоксибутирил],  
[4-бензилоксикарбонил-2,3-бис-изолейцилоксибутирил].

И особенно

[3-этоксикарбонил-2-валилоксипропионил],  
[3-этоксикарбонил-2-изолейцилоксипропионил],  
[4-этоксикарбонил-2,3-бис-валилоксибутирил],  
[4-этоксикарбонил-2,3-бис-изолейцилоксибутирил],  
в частности, части молекул, являющиеся производными L-яблочной кислоты и L-винной кислоты; и соответствующие производные, ис-

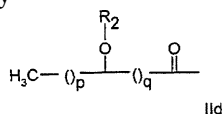
пользующие общепринятые фармацевтически приемлемые эфиры на концевой карбоксигруппе.

Следующая предпочтительная часть молекулы пролекарства, в частности, для лекарственных средств, содержащих гидроксигруппы, которые не склонны к оттягиванию (акцептированию) электрона, включает в себя производные  $\alpha$ - $\omega$ -гидроксиалкановой кислоты, где  $R_2$  этерифицируется концевой гидроксигруппой. В этих соединениях гидролиз и удаление группы  $R_2$  in vivo оставляет реакционноспособный концевой радикал, который будет стремиться к циклизации и незамедлительному эффективному высвобождению исходного лекарственного средства. Линкеры данного аспекта изобретения готовят обычно из  $\alpha$ -гидроксид-карбоновых кислот, таких как угольная кислота, гликолевая кислота, гидроксипропановая кислота, гидроксимасляная кислота, гидроксивалериановая кислота или гидроксикапроновая кислота.

Таким образом, предпочтительные фармацевтические соединения будут содержать часть молекулы, выбранную из следующих частей молекулы:

[3-(L-валилокси)пропионил],  
[5-(L-валилокси)пентаноил],  
[5-(L-валилокси)-цис-пент-2-еноил],  
[5-(L-валилокси)-цис-пент-3-еноил],  
[6-(L-валилокси)гексаноил],  
[3-(L-изолейцилокси)пропионил],  
[5-(L-изолейцилокси)пентаноил],  
[5-(L-изолейцилокси)-цис-пент-2-еноил],  
[5-(L-изолейцилокси)-цис-пент-3-еноил],  
[6-(L-изолейцилокси)гексаноил]  
и особенно [4-(L-валилокси)бутирил],  
[4-(L-валилокси)-цис-бут-2-еноил],  
[4-(L-изолейцилокси)бутирил],  
[4-(L-изолейцилокси)-цис-бут-2-еноил].

Подходящая структура линкер  $(R_2)_k(R_2)$  имеет формулу



где  $R_2$  обозначает остаток алифатической L-аминокислоты и p равно 0, 1 или 2-20 (необязательно с включением двойной связи) и q равно 0-5, предпочтительно 0.

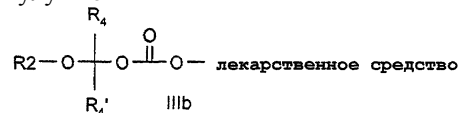
Таким образом, предпочтительное фармацевтическое соединение будет содержать часть молекулы, выбранную из следующих частей молекулы:

[2-(L-валилокси)бутирил],  
[2-(L-изолейцилокси)бутирил],  
[2-(L-валилокси)пентаноил],  
[2-(L-изолейцилокси)пентаноил],  
[2-(L-валилокси)гексаноил],  
[2-(L-изолейцилокси)гексаноил] и т.д.

Однако в формуле IIId p и q предпочтительно равны 0, определяя таким образом производные молочной кислоты, предпочтительно

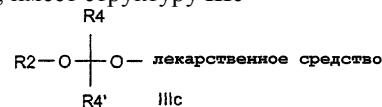
производные L-молочной кислоты, такие как [2-(L-валилокси)пропионил] и [2-(L-изолейцилокси)пропионил]-части молекул, так как продукты распада, молочная кислота и аминокислота, оба хорошо воспринимаются физиологически.

Подходящая структура линкер  $(R_2')_k(R_2)$ , например, с лекарственными средствами, содержащими гидроксигруппу, склонную к оттягиванию (акцептированию) электронов, имеет формулу IIb



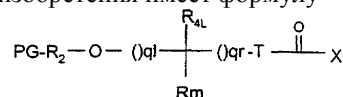
где  $R_4$  и  $R_4'$  обозначают независимо H или  $C_{1-4}$ -алкил.

Подходящая структура линкер  $(R_2')(R_2)$ , например, с гидроксигруппами, склонными к эффектам оттягивания (акцептирования) электронов, имеет структуру IIc



где  $R_2$ ,  $R_4$  и  $R_4'$  имеют обсужденные выше значения.

Предпочтительная группа пролекарств данного изобретения имеет формулу



где

$\text{PG}-\text{R}_2$  обозначает ацильный остаток алифатической аминокислоты, необязательно N-защищенный,

$\text{R}_{4\text{L}}$  обозначает H,  $C_{1-3}$ -алкил или фенил,

$\text{R}_\text{m}$  обозначает H,  $C_{1-3}$ -алкил, фенил или  $-(\text{O})_m-\text{O}-\text{R}_2$ ,

ql равно 0-3, qr равно 0-3, m равно 0-2,

T обозначает связь,  $-\text{NR}_4-$  или  $-\text{O}-$ ,

$\text{R}_4$  обозначает H или  $C_{1-3}$ -алкил;

X обозначает сложноэфирную связь с лекарственным средством, несущим доступную гидроксигруппу, амидную связь с лекарственным средством, несущим доступную аминогруппу, или структуру формулы



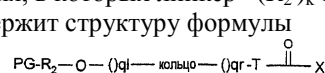
где

$\text{R}_{4\text{R}}$  и  $\text{R}_{4\text{R}}'$  независимо обозначают H,  $C_{1-3}$ -алкил или фенил; и

$\text{X}'$  обозначает простую эфирную связь с лекарственным средством, несущим доступную гидроксигруппу, или сложноэфирную связь с лекарственным средством, несущим доступную карбоксигруппу;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Следующая предпочтительная группа соединений данного изобретения включает в себя соединения, в которых линкер\*  $(R_2')_k(R_2)$  содержит структуру формулы



где

PG-R<sub>2</sub> обозначает ацильный остаток алифатической аминокислоты, необязательно N-защищенный,

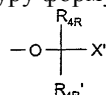
ql равно 0-3, qr равно 0-3,

T обозначает связь, -NR<sub>4</sub>- или -O-,

R<sub>4</sub> обозначает H или C<sub>1-3</sub>-алкил;

кольцо обозначает необязательно замещенную гетеро- или карбоциклическую кольцевую структуру,

X обозначает сложноэфирную связь с лекарственным средством, несущим доступную гидроксигруппу, амидную связь с лекарственным средством, несущим доступную аминогруппу, или структуру формулы

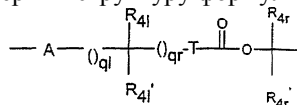


где R<sub>4R</sub> и R<sub>4R</sub>' независимо обозначают H, C<sub>1-3</sub>-алкил или фенил; и

X' обозначает простую эфирную связь с лекарственным средством, несущим доступную гидроксигруппу, или сложноэфирную связь с лекарственным средством, несущим доступную карбоксигруппу;

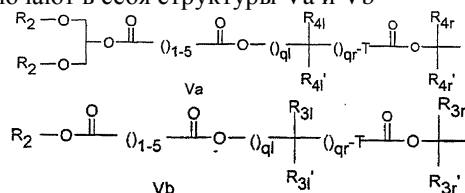
и их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительно, дифункциональный линкер содержит структуру формулы II<sup>b</sup>



II<sup>b</sup>

где T обозначает связь, -O- или -NH-, R<sub>4l</sub>, R<sub>4r</sub> и R<sub>4l</sub>' и R<sub>4r</sub>' обозначают независимо H или C<sub>1-C3</sub>-алкил и A имеет определенные выше значения (или где A является дополнительным дифункциональным линкером, на котором находятся один или более R<sub>2</sub>). Примеры структур, относящихся к этой последней возможности для A, включают в себя структуры Va и Vb



где T, q, R<sub>2</sub>, R<sub>4l</sub>, R<sub>4l</sub>', R<sub>4r</sub> и R<sub>4r</sub>' имеют определенные выше значения. Хотя формулы Va и Vb изображают дикарбоксилатную часть молекулы как неразветвленную, должно быть очевидно, что здесь будет подходящим большое разнообразие дикарбоксилатов, в том числе разветвленные и/или ненасыщенные и/или замещенные производные дикарбоновой кислоты или производные различной длины, как описано более подробно выше.

Среди предпочтительных конфигураций для формул II<sup>b</sup>, Va и Vb находятся конфигурации, в которых отсутствует T.

Удобными значениями для самых правых R<sub>4</sub> и R<sub>4</sub>' является водород, а для самых левых R<sub>4</sub>

и R<sub>4</sub>' метильные группы (для обоих). Другие предпочтительные варианты включают в себя структуры формул II<sup>b</sup>, Va или Vb, в которых самый правый R<sub>4</sub> является H и самый правый R<sub>4</sub>' представляет собой изопропил, циклоC<sub>1-6</sub>-алкил, фенил или бензил.

Подходящими значениями для самого левого q и самого правого q являются следующие значения: 1,0; 2,0; 3,0 и 4,0.

Другие подходящие величины включают в себя 1,1; 2,1; 3,1; 4,1 или 2,2.

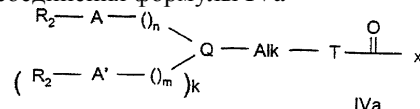
Особенно предпочтительны 1,0; 2,0; 3,0; 1,1; 0,1; 2,2; 0,3; 3,1.

Следующие предпочтительные варианты включают в себя структуры формул II<sup>b</sup>, Va или Vb, в которых T обозначает -NH- или -O-.

### Промежуточные соединения

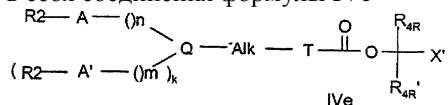
Следующий аспект данного изобретения относится к новым промежуточным соединениям для образования связи с лекарственными средствами, имеющими доступные амина-, гидроксид- или карбоксигруппы, но в том числе также лекарственными средствами в международной заявке авторов данного изобретения, находящейся в процессе одновременного рассмотрения, обсужденной выше. Однако должно быть понятно, что фармацевтические соединения данного изобретения не ограничиваются соединениями, полученными из промежуточных соединений, определенных ниже, так как многие фармацевтические соединения в объеме данного изобретения могут быть синтезированы с использованием ступенчатого синтеза, например, путем присоединения сначала необязательно защищенного ди- или трифункционального линкера к лекарственному средству с последующим присоединением группы (групп) R<sub>2</sub>. Ряд таких состоящих из нескольких стадий синтезов приводится в качестве примеров ниже.

Предпочтительные линкеры в соответствии с этим аспектом изобретения включают в себя соединения формулы IVa



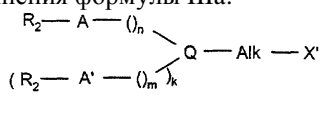
где R<sub>2</sub>, A, A', n, m, Q, Alk, k и T имеют определенные выше значения и X обозначает гидроксид или активирующую группу, такую как производные кислоты, в том числе галогенангидрид, такой как хлорид, ангидриды, полученные из алкоксикарбонилгалогенидов, такие как изобутилоксикарбонилхлорид и т.п., полученные из N-гидроксисукцинамида сложные эфиры, полученные из N-гидроксифталимида сложные эфиры, полученные из N-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксамида сложные эфиры, полученные из 2,4,5-трихлорфенола сложные эфиры и т.п. Соединения формулы IVa будут применимы, в частности, для лекарственных средств, несущих гидроксид или аминогруппы.

Другие предпочтительные линкеры в соответствии с данным аспектом изобретения включают в себя соединения формулы IVe



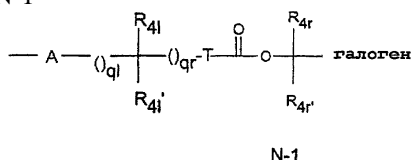
где  $R_2$ , A, A', n, m, Q, Alk и T имеют определенные выше значения и  $R_4$  является активирующей группой, такой как галогенид, включающий в себя бром, хлор и йод. Соединения формулы IVe будут применимы особенно для лекарственных средств, несущих карбоксигруппы (особенно таких, в которых T представляет собой O,  $R_3$  представляет собой Me и  $R_3'$  представляет собой H).

Альтернативные предпочтительные ди- или трифункциональные линкерные соединения согласно данному изобретению включают в себя соединения формулы IIIa:



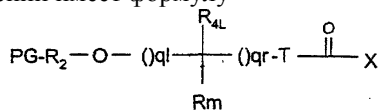
где  $R_2$ , A, A', n, m, Q и Alk имеют определенные выше значения и  $R_4$  представляет собой гидроксигруппу или активирующую часть молекулы, такую как галоген, в том числе хлор, йод и бром.

Предпочтительной группой новых промежуточных соединений, применимых в присоединении структур формул II'b к лекарственному средству, являются соединения, имеющие формулу N-1



где A, q,  $R_4$ ,  $R_4'$  и T имеют определенные для формулы II'b значения.

Предпочтительная группа промежуточных соединений имеет формулу



где

$PG-R_2$  обозначает ацильный остаток алифатической аминокислоты, необязательно N-защищенный,

$R_{4L}$  обозначает H,  $C_{1-3}$ -алкил или фенил,

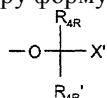
$R_m$  обозначает H,  $C_{1-3}$ -алкил, фенил или  $-( )_m - O - R_2$ ,

q1 равно 0-3, qr равно 0-3, m равно 0-2,

T обозначает связь,  $-NR_4-$  или  $-O-$ ,

$R_4$  обозначает H или  $C_{1-3}$ -алкил;

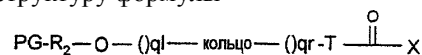
X обозначает OH или активирующую группу или структуру формулы:



$R_{4R}$  и  $R_{4R'}$  независимо обозначают H,  $C_{1-3}$ -алкил или фенил; и

X' обозначает галоген.

Альтернативная группа промежуточных соединений данного изобретения включает в себя структуру формулы



где

$PG-R_2$  обозначает ацильный остаток алифатической аминокислоты, необязательно N-защищенный,

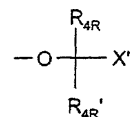
q1 равно 0-3, qr равно 0-3,

T обозначает связь,  $-NR_4-$  или  $-O-$ ,

$R_4$  обозначает H или  $C_{1-3}$ -алкил;

кольцо обозначает необязательно замещенную гетеро- или карбоциклическую кольцевую структуру,

X обозначает OH или активирующую группу, такую как галоген, или структуру формулы:



где

$R_{4R}$  и  $R_{4R'}$  независимо обозначают H,  $C_{1-3}$ -алкил или фенил; и

X' обозначает галоген.

Галоген для X и X' обозначает бром, хлор и особенно йод. Характерные промежуточные соединения данного изобретения включают в себя:

йодметил-2,2-диметил-3-(N-Вос-L-валилокси)пропионат,

йодметил-3,3-бис(N-CBz-L-валилоксиметил)пропионат,

2-(N-CBz-L-валилокси)этоксикарбонил-метилйодид,

йодметил-1,3-бис(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-пропилкарбонат,

йодметил-2-метил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)пропионат,

йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-DL-пропионат,

йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)изобутират,

йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-3-метил-(S)-(+)-бутират,

йодметил-2-O-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-фенил-DL-ацетат,

йодметил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат,

йодметил-5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметил-валерат,

2-(N-CBz-L-валилокси)этилйодметилкарбонат,

йодметиловый эфир 4-(N-CBz-L-валилокси)масляной кислоты,

йодметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат,

йодметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропионат,

1,3-бис(N-трет-бутоксикарбонил-L-валилокси)-2-пропил-1-йодэтилкарбонат,

3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2,2-диметилпропилйодметилкарбонат, йодметил-3,4-ди-(N-CBz-L-валилокси)гидроциннамат, 3-(N-CBz-L-валилокси)фенилйодметилкарбонат, йодметил-2-(N-CBz-L-валилокси)фенилацетат, йодметил-4-(N-CBz-L-валилокси)фенилацетат, йодметил-4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтил)бензоат, йодметил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)циклогексаноат, йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-этилбутират, 2-(N-(йодметоксикарбонил)амино)-2-метил-1-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропан, йодметиловый эфир 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты, йодметил-5-[(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)метил]-2-фурат, йодметил-4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтокси)бензойную кислоту, йодметиловый эфир 2,2-диметил-3-(N-Вос-L-изолейцилокси)пропионовой кислоты, йодметиловый эфир 3,3-бис(N-CBz-L-изолейцилоксиметил)пропионовой кислоты, 2-(N-CBz-L-изолейцилокси)этоксикарбонил-оксиметилйодид, йодметил-1,3-бис(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)-2-пропилкарбонат, йодметил-2-метил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилоксиметил)пропионат, йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)-DL-пропионат, йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)изобутират, йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)-3-метил-(S)-(+)-бутират, йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)-2-фенил-DL-ацетат, йодметил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)бензоат, йодметил-5-(N-CBz-L-изолейцилокси)-2,2-диметилвалерат, 2-(N-CBz-L-изолейцилокси)этилйодметилкарбонат, йодметиловый эфир 4-(N-CBz-L-изолейцилокси)масляной кислоты, йодметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)бензоат, йодметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)пропионат, 1,3-бис(N-трет-бутоксикарбонил-L-изолейцилокси)-2-пропил-1-йодэтилкарбонат, 3-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)-2,2-диметилпропилйодметилкарбонат, йодметил-3,4-ди-(N-CBz-L-изолейцилокси)гидроциннамат, 3-(N-CBz-L-изолейцилокси)фенилйодметилкарбонат,

йодметил-2-(N-CBz-L-изолейцилокси)фенилацетат, йодметил-4-(N-CBz-L-изолейцилокси)фенилацетат, йодметил-4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилоксиэтил)бензоат, йодметил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)циклогексаноат, йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилоксиметил)-2-этилбутират, 2-(N-(йодметоксикарбонил)амино)-2-метил-1-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)пропан, йодметиловый эфир 1-(2-N-CBz-L-изолейцилокси)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты, йодметил-5-[(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)метил]-2-фурат, йодметил-4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилоксиэтокси)бензойную кислоту и соответствующие хлор-аналоги.

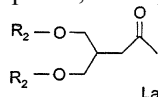
Другие предпочтительные промежуточные продукты включают в себя:

2,2-диметил-3-(N-PG-L-валилокси)пропионовую кислоту, 3,3-бис(N-PG-L-валилоксиметил)пропионовую кислоту, 2-метил-2-(N-PG-L-валилоксиметил)пропионат, 2-(N-PG-L-валилокси)-DL-пропионат, 2-(N-PG-L-валилокси)изобутират, 2-(N-PG-L-валилокси)-3-метил-(S)-(+)-бутират, 2-O-(N-PG-L-валилокси)-2-фенил-DL-ацетат, 5-(N-PG-L-валилокси)-2,2-диметилвалерат, 4-(N-PG-L-валилокси)масляную кислоту, 3-(N-PG-L-валилокси)пропионат, 2-(N-PG-L-валилоксиметил)-2-этилбутират, 2,2-диметил-3-(N-PG-L-изолейцилокси)пропионовую кислоту, 3,3-бис(N-PG-L-изолейцилоксиметил)пропионовую кислоту, 2-метил-2-(N-PG-L-изолейцилоксиметил)пропионат, 2-(N-PG-L-изолейцилокси)-DL-пропионат, 2-(N-PG-L-изолейцилокси)изобутират, 2-(N-PG-L-изолейцилокси)-3-метил-(S)-(+)-бутират, 2-(N-PG-L-изолейцилокси)-2-фенил-DL-ацетат, 5-(N-PG-L-изолейцилокси)-2,2-диметилвалерат, 4-(N-PG-L-изолейцилокси)масляную кислоту, 3-(N-PG-L-изолейцилокси)пропионат и соответствующие активированные галогенангидриды, где PG обозначает N-защитную группу.

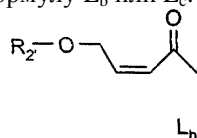
Примеры линкерных групп включают в себя также алкокси-радикал, такой как  $-\text{CH}_3\text{O}-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$  и т.п. Другие примеры L-групп включают в себя алкоксиалкокси-радикал, такой как  $-\text{CH}_3\text{O-Alk-O}-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O-Alk-O}-$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O-Alk-O}-$ , где Alk представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -разветвленную или прямую цепь насыщенную или ненасыщенную алкиленовой группы, такой как метилен, этилен, 1,1-

бисметилэтилен и т.п. Другие примеры L-групп включают в себя производные гидроксиспиртовых кислот, в которых карбоксигруппа ацилируется гидроксигруппой в положении 3 или 4 основной цепи структуры формулы III', тогда как гидроксигруппа доступна для ацилирования карбоксигруппой группы аминокислоты R<sub>2</sub>. Подходящие гидроксиспиртовые кислоты включают в себя кислоты, полученные из α-гидрокси-ω-карбоновых кислот, таких как угольная кислота, гликолевая кислота, гидроксипропановая кислота, гидроксимасляная кислота, гидроксивалериановая кислота или гидроксикапроновая кислота.

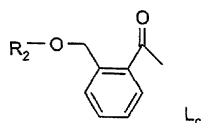
Линкеры, полученные из производных ω-гидроксимасляной кислоты, являются подходящими, так как с этими соединениями гидролиз и удаление группы R<sub>2</sub> in vivo оставляет реакционноспособный концевой радикал, который будет стремиться к циклизации и немедленному эффективному высвобождению исходного соединения. Подобным образом, линкеры формулы L<sub>a</sub>



являются удобными, так как ферментативный или самопроизвольный гидролиз первой из групп R<sub>2</sub> будет приводить к активному концу, способному сворачиваться обратно и атаковать ацильную связь с исходным соединением, ускоряя тем самым самопроизвольное высвобождение этого линкерного фрагмента. Другие подходящие линкеры, действующие по тому же принципу, имеют формулу L<sub>b</sub> или L<sub>c</sub>:



или



Таким образом, предпочтительные новые промежуточные соединения включают в себя свободные или активированные предшественники соединений, такие как: 3-N-Boc-L-валилоксипропановая кислота, 3-N-Fmoc-L-валилоксипропановая кислота, 3-N-CBZ-L-валилоксипропановая кислота, 3-N-Boc-L-изолейцилоксивалериановая кислота, 3-N-Fmoc-L-изолейцилоксипропановая кислота, 3-N-CBZ-L-изолейцилоксипропановая кислота, 4-N-Boc-L-валилоксимасляная кислота, 4-N-Fmoc-L-валилоксимасляная кислота, 4-N-CBZ-L-валилоксимасляная кислота, 4-N-Boc-L-изолейцилоксимасляная кислота, 4-N-Fmoc-L-изолейцилоксимасляная кислота, 4-N-CBZ-L-изолейцилоксимасляная кислота и т.п.; и активированные производные, такие как галогенангидриды.

Другие пригодные промежуточные соединения включают в себя соединения, такие как

2-(L-валилокси)пропановая кислота, 2-(N-Boc-L-валилокси)пропановая кислота, 2-(N-Fmoc-L-валилокси)пропановая кислота, 2-(N-CBZ-L-валилокси)пропановая кислота, 2-(L-изолейцилокси)пропановая кислота, 2-(N-Boc-L-изолейцилокси)пропановая кислота, N-(Fmoc-L-изолейцилокси)пропановая кислота, N-(CBZ-L-изолейцилокси)пропановая кислота, 2-(L-валилокси)масляная кислота, 2-(N-Boc-L-валилокси)масляная кислота, 2-(N-Fmoc-L-валилокси)масляная кислота, 2-(N-CBZ-L-валилокси)масляная кислота, 2-(L-изолейцилокси)масляная кислота, 2-(N-Boc-L-изолейцилокси)масляная кислота, N-(Fmoc-L-изолейцилокси)масляная кислота, N-(CBZ-L-изолейцилокси)масляная кислота и т.п. и их активированные производные, такие как галогенангидриды.

Следующие новые промежуточные соединения включают в себя предшественники соединений формул Pe и Pf, приведенных выше, в частности, соединений, полученных из "природных" конфигураций, таких как L-яблочная и L-винная кислота, например

3-этоксикарбонил-2-валилоксипропионовую кислоту,  
3-этоксикарбонил-2-изолейцилоксипропионовую кислоту,  
4-этоксикарбонил-2,3-бис-валилоксимасляную кислоту,  
4-этоксикарбонил-2,3-бис-изолейцилоксимасляную кислоту,  
3-трет-бутоксикарбонил-2-валилоксипропионовую кислоту,  
3-трет-бутоксикарбонил-2-изолейцилоксипропионовую кислоту,  
4-трет-бутоксикарбонил-2,3-бис-валилоксимасляную кислоту,  
4-трет-бутоксикарбонил-2,3-бис-изолейцилоксимасляную кислоту,  
3-бензилоксикарбонил-2-валилоксипропионовую кислоту,  
3-бензилоксикарбонил-2-изолейцилоксипропионовую кислоту,  
4-бензилоксикарбонил-2,3-бис-валилоксимасляную кислоту,  
4-бензилоксикарбонил-2,3-бис-изолейцилоксимасляную кислоту и т.п;

особенно соответствующие соединения, в которых аминокислота является N-защищенной, в частности защитной группой, позволяющей селективное удаление этой N-защитной группы без удаления карбоксизащитной группы;

и соответствующие активированные производные, такие как галогенангидриды.

Следующие применимые промежуточные соединения включают в себя дополнительные новые промежуточные соединения, которые включают в себя предшественники, соответствующие структуре Pd, такие как:

2-(L-валилокси)пропановую кислоту, 2-(N-Вос-L-валилокси)пропановую кислоту, 2-(N-Fмос-L-валилокси)пропановую кислоту, 2-(N-CBZ-L-валилокси)пропановую кислоту, 2-(L-изолейцилокси)пропановую кислоту, 2-(N-Вос-L-изолейцилокси)пропановую кислоту, N-(Fмос-L-изолейцилокси)пропановую кислоту, N-(CBZ-L-изолейцилокси)пропановую кислоту, 2-(L-валилокси)масляную кислоту, 2-(N-Вос-L-валилокси)масляную кислоту, 2-(N-Fмос-валилокси)масляную кислоту, 2-(N-CBZ-L-валилокси)масляную кислоту, 2-(L-изолейцилокси)масляную кислоту, 2-(N-Вос-L-изолейцилокси)масляную кислоту, N-(Fмос-L-изолейцилокси)масляную кислоту, N-(CBZ-L-изолейцилокси)масляную кислоту и т.п.;

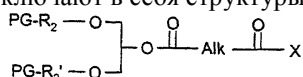
и их активированные производные, такие как галогенангидриды.

Алкилирование исходного соединения, например, когда группа линкер(R2')k-R2, такая как L-Ry является производным эфира алкоксаминокислоты, удобно проводить с соответствующим N-защищенным эфиром галогеналкоксаминокислоты. Таким образом, подходящие промежуточные продукты алкилирования включают в себя

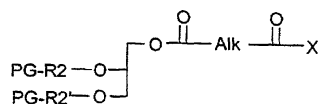
йодметилокси-N-CBz-валил,  
йодметилокси-N-Вос-валил,  
йодметилокси-N-Fмос-валил,  
йодметилокси-N-CBz-изолейцил,  
йодметилокси-N-Вос-изолейцил,  
йодметилокси-N-Fмос-изолейцил

и соответствующие производные, несущие другие N-защитные группы.

Другие применимые промежуточные соединения включают в себя структуры формулы:



или



где Alk обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен или C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенилен и X обозначает OH или активирующую группу.

Таким образом, предпочтительные промежуточные соединения приведенной выше структуры включают в себя

2,3-бис-(L-валилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
2,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
2,3-бис-(N-Fмос-L-валилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
2,3-бис-(N-Вос-L-валилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
2,3-бис-(L-изолейцилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
2,3-бис-(N-CBZ-L-изолейцилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,

2,3-бис-(N-Fмос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
2,3-бис-(N-Вос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
2,3-бис-(L-валилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
2,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
2,3-бис-(N-Fмос-L-валилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
2,3-бис-(N-Вос-L-валилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
2,3-бис-(L-изолейцилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
2,3-бис-(N-CBZ-L-изолейцилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
2,3-бис-(N-Fмос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
2,3-бис-(N-Вос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
2,3-бис-(L-валилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
2,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
2,3-бис-(N-Fмос-L-валилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
2,3-бис-(N-Вос-L-валилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
2,3-бис-(L-изолейцилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
2,3-бис-(N-CBZ-L-изолейцилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
2,3-бис-(N-Fмос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
2,3-бис-(N-Вос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты

и соответствующие галогенангидриды, в частности, хлорид, ангидриды карбоновых кислот и триэфиры каждого из вышеприведенных соединений, например, 4-метоксибензиловый эфир 2,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)пропилового эфира янтарной кислоты, 1,1-димилэтиловый эфир 2,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)пропилового эфира янтарной кислоты и т.д.

Особенно предпочтительная группа промежуточных соединений приведенной выше структуры включает в себя:

1,3-бис-(L-валилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
1,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
1,3-бис-(N-Fмос-L-валилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
1,3-бис-(N-Вос-L-валилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
1,3-бис-(L-изолейцилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
1,3-бис-(N-CBZ-L-изолейцилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
1,3-бис-(N-Fмос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,

1,3-бис-(N-Вос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир малоновой кислоты,  
 1,3-бис-(L-валилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
 1,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
 1,3-бис-(N-Fмос-L-валилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
 1,3-бис-(N-Вос-L-валилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
 1,3-бис-(L-изолейцилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
 1,3-бис-(N-CBZ-L-изолейцилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
 1,3-бис-(N-Fмос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
 1,3-бис-(N-Вос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты,  
 1,3-бис-(L-валилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
 1,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
 1,3-бис-(N-Fмос-L-валилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
 1,3-бис-(N-Вос-L-валилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
 1,3-бис-(L-изолейцилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
 1,3-бис-(N-CBZ-L-изолейцилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
 1,3-бис-(N-Fмос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты,  
 1,3-бис-(N-Вос-L-изолейцилокси)пропиловый эфир глутаровой кислоты  
 и соответствующие галогенангидриды, в частности, хлорид, ангидриды карбоновых кислот и диэфиры каждого из вышеприведенных соединений, например, 4-метоксибензиловый эфир 1,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)пропилового эфира янтарной кислоты, 1,1-диметилэтиловый эфир 1,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)пропилового эфира янтарной кислоты и т.д.

#### Лекарственные средства

Характерные лекарственные средства, имеющие карбоксигруппы, включают в себя ингибиторы превращающего ангиотензин фермента, такие как алекаприл, каптоприл, 1-[4-карбокси-2-метил-2R,4R-пентаноил]-2,3-дигидро-2S-индол-2-карбоновую кислоту, эналаприловая кислота, лизиноприл, N-циклопентил-N-[3-[(2,2-диметил-1-оксопропил)тио]-2-метил-1-оксопропил]глицин, пивоприл, (2R,4R)-(2-гидроксифенил)-3-(3-меркаптопропионил)-4-тиазолидинкарбоновая кислота, (S)-бензамидо-4-оксо-6-фенилгексеноил-2-карбоксипирролидин, [2S-1[R\*(R\*)]2 $\alpha$ ,3 $\alpha$  $\beta$ ,7 $\alpha$  $\beta$ ]-1-[2-[[1-карбокси-3-фенилпропил]амино]-1-оксопропил]октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота, [3S-1[R\*(R\*)],3R\*]-2-[2-[[1-карбокси-3-фенилпропил]амино]-1-оксопропил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-изохинолонкарбоновая кислота и тиопронин;

цефалоспориновые антибиотики, такие как цефаклор, цефадроксил, цефамандол, цефатризин, цефазедон, цефазуфлур, цефазолин, цефбуперазон, цефменоксим, цефметазол, цефодизим, цефонисид, цефоперазон, цефоранид, цефотаксим, цефотефан, цефотиам, цефокситин, цефпимизол, цефпиром, цефроксадин, цефсулодин, цефпирамид, цефтазидим, цефтезол, цефтизоксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефацетрил, цефалексин, цефалоглицин, цефалоридин, цефалоспорин, цефанон, цефрадин и латамоксеф;

пенициллины, такие как амоксициллин, ампициллин, апалциллин, азидоциллин, азлоциллин, бензилпенициллин, карбенициллин, карфециллин, кариндациллин, клоксациллин, циклоациллин, диклоксациллин, эпициллин, флуклоксациллин, гетациллин, метициллин, мезлоциллин, нафциллин, оксациллин, фенетциллин, пиперациллин, сулбенициллин, темоциллин и тикарциллин;

нестероидные противовоспалительные агенты, такие как ацетамин, алклофенак, алминопрофен, аспирин (ацетилсалициловая кислота), 4-бифенилукусная кислота, буклоксиновая кислота, карпрофен, цинхофен, цинметацин, клометацин, клониксин, дикленофак, дифлунизал, этодолак, фенбуфен, фенклофенак, фенклозиновая кислота, фенопрофен, феробуфен, флуфенамовая кислота, флуфенизал, флурбипрофин, флупрофен, флутиазин, ибуфенак, ибупрофен, индометацин, индопрофен, кетопрофен, кеторолак, лоназолак, локсопрофен, мекорфенамовая кислота, мефенамовая кислота, 2-(8-метил-10,11-дигидро-11-оксодибенз[b,f]оксепин-2-ил)пропионовая кислота, напроксен, нифлуминовая кислота, O-(карбамоилфеноксид)уксусная кислота, оксепрозин, пирпрофен, продолиновая кислота, салициловая кислота, салицилсалициловая кислота, сулиндак, супрофен, тиапрофеновая кислота, толфенамовая кислота, толметин и зопемирак;

простагландины, такие как ципростен, 16-дезоксид-16-гидрокси-16-винилпростагландин E<sub>2</sub>, 16,16-диметилпростагландин E<sub>2</sub>, эпопростенол, метенепрост, нилепрост, простаглицин, простагландины E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> или E<sub>2a</sub> и тромбосан A<sub>2</sub>;

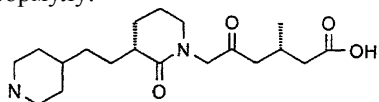
хинолоновые антибиотики, такие как акрозоксацин, циноксацин, ципрофлоксацин, энроксацин, флумехин, наладиксиновая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, оксолиновая кислота, перфлоксацин, пипемидиновая кислота и пиромидиновая кислота.

Характерные лекарственные средства, содержащие аминоксигруппы, включают в себя

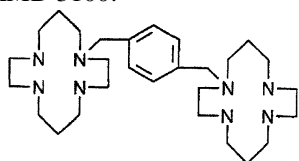
ацebutалол, албутерол, алпренолол, атенолол, бунолол, бутопамин, бутоксамин, карбутерол, картелолол, колтерол, детеренол, декспропанолол, диацетолол, добутамин, эсaproлол, экспренолол, фенотерол, фенирипол, лаботолол, левобунолол, метолол, метапротеренол, метопролол, надолол, паматолол, пенбуталол, пиндолол, пирбутерол, практолол, преналтерол,

примидолол, призидилол, прокатерол, пропанолол, хинтеренол, римитерол, ритодрин, солотол, сотеренол, сульфинилол, сульфинтерол, суликтидил, тазаолол, тербуталин, тимолол, типренолол, типридил, толамоллол, тиабендазол, албендазол, албутоин, алинидин, ализаприд, амилорид, аминорекс, априноцид, камбендазол, циметидин, клонидин, циклобендазол, этинтидин, фенбендазол, фенметазол, флубендазол, флудорекс, лобендазол, мебендазол, метазолин, нокодазол, оксфендазол, оксибендазол, оксметидин, парбендазол, ранитидин, тетрагидразолин, тиаменидин, тиназолин, тиотидин, толазолин, трамазолин, ксилометазолин, диметоксифенэтиламид, N-[3(R)-[(2-пиперидин-4-ил)этил]-2-пиперидон-1-ил]ацетил-3(R)-метил-β-аланин адренон, алетамин, амидефрин, амфетамин, аспартам, баметан, бетагистин, клорпреналин, клортермин, допамин, эфринефрин, этриптамин, фенфлурамин, метилдопамин, норепинефрин, токаинид, энвироксим, нифедипин, нимодипин, триамтерен, норфлоксацин и подобные соединения, такие как пипедеминовая кислота, 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота, 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(пиперазинил)-3-хиолинкарбоновая кислота.

Предпочтительное аминоксодержащее лекарственное средство, [[3(R)-2-пиперидин-4-илэтил-2-оксопиперидинил]ацетил]-3(R)-метил-β-аланин (также известный как L-734 217), имеет формулу:



Следующими предпочтительными аминоксодержащими лекарственными средствами являются агенты против ВИЧ ряда бициклама, такие как AMD 3100:



Характерные лекарственные средства, содержащие гидроксигруппы, включают в себя:

стероидные гормоны, такие как аллилэстренол, цингестол, дегидроэпиандростерон, диеностерол, диэтилстилбестрол, диметистерон, этинерон, этинодиол, эстрадиол, эстрон, этинилэстрадиол, этистерон, линестренол, местранол, метилтестостерон, норэтиндрон, норгестрел, норвинстерон, оксгестон, хинэстрол, тестостерон и тигестол;

транквилизаторы, такие как дофексазепам, гидроксизин, лоразепам и оксазепам;

нейролептики, такие как ацетофеназин, карфеназин, флуфеназин, перфенизин и пипераэтин;

цитостатические средства, такие как акларубицин, даунорубицин, дигидро-5-азацитидин,

доксорубицин, эпирубицин, эстрамустин, этопозид, 7-гидроксихлорпромазин, неплаоцин А, пентостатин, подофиллотоксин, винбластин, винкристин, виндезин;

гормоны и антагонисты гормонов, такие как бусерилин, гонадолиберин, икатибрант и ацетат лейпрорелина;

антигистаминные средства, такие как терфенадин;

аналгетики, такие как дифлунизал, напроксен, парацетамол, салициламид и салициловая кислота;

антибиотики, такие как азидамфеникол, цефамандол, хлорамфеникол, клавулановая кислота, клиндамицин, компототецин, демеклоциллин, доксициклин, имипенем, латамоксеф, новобиоцин, олеандомицин, окситетрациклин, тетрациклин и тиаменикол;

простагландины, такие как арбапростил, карбопрост и простаглицин;

антидепрессанты, такие как 8-гидрокси-хлоримипрамин и 2-гидроксиимипрамин;

антигипертензивные средства, такие как сотарол и фенолдопам;

антихолинергические средства, такие как биперидин, карбидопа, проциклидин и тригексифенидал;

антиаллергические средства, такие как кромолин;

глюкокортикоиды, такие как бетаметазон, буденозид, хлорпреднизон, клобетазол, клобетазон, кортикостерон, кортизон, кортодексон, дексаметазон, флукортолон, флудрокортизон, флу-метазон, флунисолид, флупреднизолон, фурандренолид, фурандренолон ацетонид, гидрокортизон, мепреднизон, метилпреднизолон, параметазон, преднизолон, преднизол, триамцинолон и триамцинолон ацетонид;

наркотические агонисты и антагонисты, такие как апоморфин, бупренорфин, бутрофанол, кодеин, циклазоцин, гидроморфон, кетобемидон, леваллорфан, леворфанол, метазицин, морфин, налбуфин, налмефен, налоксон, налорфин, налтрексон, оксикодон, оксиморфон и пентазоцин;

стимуляторы, такие как асмазиндол и псевдоэфидрин;

анестезирующие средства, такие как гидроксидион и пропофол;

рецепторы β-блокаторов, такие как ацебутолол, албутерол, алпренолол, атенолол, бетазолол, бунидолол, картелолол, целипролол, цетамолол, лабеталол, левобунелол, метопролол, метипранолол, надолол, оксипренолол, пиндолол, пропанолол и тимолол;

α-симпатомиметические средства, такие как адреналин, метараминол, мидодрин, норфенефрин, октапамин, окседрин, оксилофрин, оксиметазолин и фенилефрин;

β-симпатомиметические средства, такие как баметан, кленбутерол, фенотерол, гексопре-

налин, изопреналин, изоксуприн, орци-  
преналин, репротерол, салбутамол и тербу-  
талин;

бронхолитические средства, такие как кар-  
бутерол, дифиллин, этофиллин, фенотерол, пир-  
бутерол, римитерол и тербуталин;

кардиотонические средства, такие как ди-  
гитоксин, добутамин, этилефрин и преналтерол;

противогрибковые средства, такие как ам-  
фотерицин В, клорфенезин, нистатин и перими-  
цин;

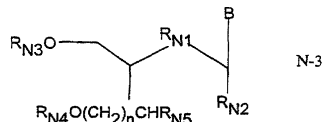
противосвертывающие средства, такие как  
аценокумарол, диккумарол, фенпрокумон и вар-  
фарин;

сосудорасширяющие средства, такие как  
баметан, дипиримадол, дипрофиллин, изоксу-  
прин, винкамин и ксантинола никотинат;

антигипохолестеринемические средства,  
такие как компактин, эптастатин, мевинолин и  
симвастатин;

разносторонние лекарственные средства,  
такие как бромперидол (антипсихотическое  
средство), дитранол (псориаз), эрготамин (миг-  
рень), ивермектин (противоглистное средство),  
метронидазол и секнизадол (средства против  
простейших) нандролон (анаболическое средст-  
во), пропafenон и хинадин (средства против  
аритмии), серотонин (нейротрансмиттер) и си-  
либин (против нарушений печени).

Данное изобретение применимо к L- и D-  
нуклеозидам, являющимся ди-, три- и тетраос-  
новными (т.е. несут 2, 3 или 4 гидроксигруппы  
на (псевдо)сахаридах), таким как нуклеозиды  
формулы N-3



где В обозначает природное или неприродное  
нуклеотидное основание,

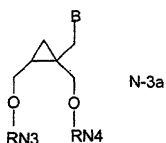
$R_{N1}$  обозначает О или  $-CH_2-$ , S,

$R_{N2}$  и  $R_{N3}$  обозначают, каждый, Н или  $R_{N2}$   
является метиленом или  $-CH(OH)-$  и  $R_{N5}$  обо-  
значает связь с ними, или  $R_{N2}$  и  $R_{N5}$  вместе яв-  
ляются связью;

n равно 0 или 1;

один из  $R_{N3}$  и  $R_{N4}$  содержит структуру  
линкер- $R_2$ , такую как структура формул Паа,  
II'аа, II'с', II'е', II'ф\*, II'д', а другой является водородом  
или дополнительной структурой линкер- $R_2$ .

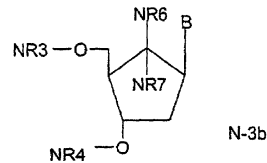
Альтернативная группа лекарственных  
средств, к которым применимо данное изобре-  
тение, включает в себя соединения формулы N-  
3а:



где В,  $R_{N3}$  и  $R_{N4}$  имеют определенные выше  
значения.

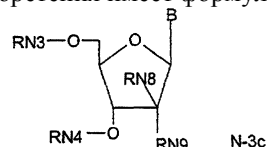
Предпочтительно, структура линкер( $R_2$ )<sub>k</sub>-  
 $R_2$  этерифицируется  $R_3$  в двух приведенных  
выше структурах, т.е. номинальной 5'-  
гидроксигруппой аналогов нуклеозидов.

Альтернативная группа лекарственных  
средств в объеме данного изобретения имеет  
формулу N-3b



где В,  $R_{N3}$  и  $R_{N4}$  имеют определенные выше  
значения и  $R_{N6}$  обозначает фтор и  $R_{N7}$  обо-  
значает водород или  $R_{N6}$  и  $R_{N7}$  оба являют-  
ся фтором или  $R_{N6}$  и  $R_{N7}$  вместе образуют экзо-  
метенильную группу. Предпочтительным основани-  
ем является в этой альтернативе гуанин.

Следующая группа нуклеозидов в объеме  
данного изобретения имеет формулу N-3с:



где В,  $R_{N3}$  и  $R_{N4}$  имеют определенные выше  
значения,  $R_{N8}$  и  $R_{N9}$  обозначают фтор (или  
один из них является фтором, а другой является  
водородом) или  $R_{N8}$  и  $R_{N9}$  вместе образуют  
экзо-метенил или экзо-этенил, моно- или дизаме-  
щенные фтором. Эти нуклеозиды обладают про-  
тивораковой активностью.

Данное изобретение применимо также к  
другим нуклеозидам, имеющим, по меньшей  
мере, две гидроксигруппы, но вне объема, опре-  
деляемого формулами N-3а-с, например, 9-[3,3-  
дигидроксиметил-4-гидроксипент-1-ил]гуанину,  
описанному в WO 95/22330, и 9-[4-гидрокси-(2-  
гидроксиметил)бутил]гуанину, описанному в EP  
343 133. Данное изобретение применимо как к  
L-, так и D-стереоформам этих различных ана-  
логов нуклеозидов.

Соединения данного изобретения, в част-  
ности, производные цитозина или гуанина, в  
которых  $NR_1$  является кислородом, n равно 1 и  
 $NR_2$  и  $NR_5$  образуют кольцо, также являются  
активными против определенных ретровирус-  
ных инфекций, в частности, вирусов SIV, HIV-1  
и HIV-2 и вируса гепатита В. Соединения дан-  
ного изобретения, в частности, производные  
цитозина, гуанозина или 6-метоксигуанозина, в  
которых  $NR_1$  является кислородом, n равно 0 и  
 $NR_2$  и  $NR_5$  определяют кольцо арабинозы, яв-  
ляются сильнодействующими противораковыми  
агентами.

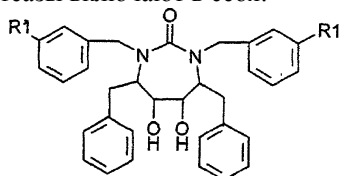
Ожидается, что соединения данного изо-  
бретения, особенно производные, содержащие  
основание 1,2,4-триазол-3-карбоксамид в каче-  
стве основания, где  $NR_1$  обозначает О,  $NR_2$   
обозначает  $-CH(OH)-$ ,  $NR_3$  является связью с  
ним и n равно 0 (рибавирин), являются актив-  
ными против вируса гепатита C (HCV). Ожида-

ется, что соединения, содержащие бензимидазол в качестве основания, где NR1 обозначает O, NR2 обозначает -CH(OH)-, NR5 является связью с ним и n равно 0 (например, Glaxo Wellcome's 1263W94, где это основание представляет собой 2-изопропиламин-5,6-дихлорбензимидазол-3-ил), являются активными против CMV. Ожидается, что соединения, содержащие аденин в качестве основания, где NR1 обозначает O, NR2 обозначает -CH(OH)-, NR5 является связью с ним и n равно 0 (видарабин), являются активными против HSV-энцефалита. Ожидается, что соединения, содержащие 2-хлораденин в качестве основания с 2'-дезоксирибозным сахаром, обладают противораковой активностью.

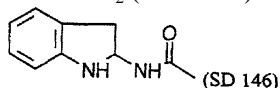
Производные нуклеозидов данного изобретения применимы, в частности, для содержащего гуанин нуклеозида и аналогов, которые обладают более слабым поглощением, чем пиримидинсодержащие нуклеозиды. Таким образом, В является предпочтительно гуанином или производным гуанина.

Группа несущих гидроксигруппы лекарственных средств, которые особенно пригодны для использования в виде пролекарств данного изобретения, является соединениями с гидроксигруппами кольца. Под гидроксигруппой кольца подразумевают, что гидроксигруппа, с которой связано пролекарство данного изобретения, связана непосредственно на ароматической или неароматической, гетероциклической или карбоциклической кольцевой структуре.

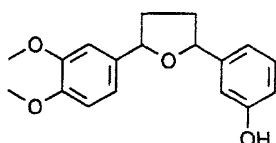
Примеры соединений с гидроксигруппами кольца включают в себя циклические содержащие мочевины ингибиторы протеазы ВИЧ, такие как описанные в патентах WO 98/43969, WO 98/20008 и WO 94/19329. Характерные ингибиторы протеазы включают в себя:



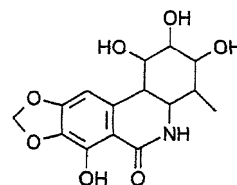
где R1 обозначает NH<sub>2</sub> (DMP 450) или



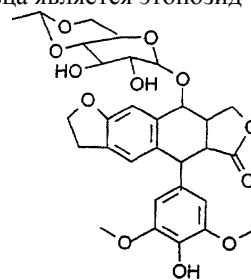
Некоторые примеры соединений с гидроксигруппами фенольного кольца включают в себя PETT NNRTI, обсуждаемые ниже, или соединение, описанное в J. Med. Chem. 35 3467 (1992):



Панкратистатин, описанный в Anticancer Drug Design 10: 243 & 299 (1995) и Bioorg. Med. Chem. Lett. 6 157 1996:

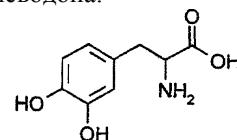


имеет гидроксигруппы как в фенольном кольце, так и в карбоциклическом кольце. Другим применимым лекарственным средством с комбинацией гидроксигрупп фенольного и карбоциклического кольца является этопозид



описанный в Bioorg. Med. Chem. Lett. 4 2567 (1994) и Clinical Cancer Res. 1 105 1995.

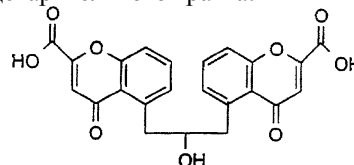
Другим пригодным лекарственным средством для использования пролекарств данного изобретения является агент против болезни Паркинсона леводопа:



Это лекарственное средство имеет четыре доступные функциональные группы для применения пролекарств данного изобретения, а именно, гидроксигруппы 3 и 4 на фениле и амино- и карбоксигруппы на боковой цепи.

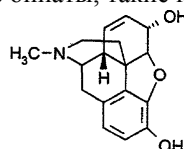
Структура формулы Ia или Ib может быть этерифицирована одной или обеими ароматическими гидроксильными группами или связана амидной связью с аминогруппой леводопы. Трифункциональный линкер формулы III или формулы Id может быть связан карбонильной связью с карбоксигруппой леводопы. Такие соединения леводопы с "блокированной" карбоксигруппой явно менее чувствительны к периферическому декарбоксилированию in vivo, чем леводопа, и могут, следовательно, позволить уменьшение или отказ от обычно вводимых совместно ингибиторов декарбоксилазы, таких как карбидопа.

Следующим подходящим лекарственным средством для использования пролекарств данного изобретения является хромогликат, также известный как кромолин, применимый в лечении астмы, аллергического ринита, мастоцитоза, язвенного колита и воспалительного заболевания пищеварительного тракта:



Должно быть очевидно, что кромолин имеет три доступные функциональные группы, пригодные для использования пролекарств данного изобретения. В частности, линкер формулы Pd может быть связан карбонильной связью с любой из этих карбоксигрупп. Так как кромолин является симметричным соединением, может быть выгодно связывать соответствующий линкер с каждой из карбоксильных групп. Альтернативно или дополнительно, линкер формулы Па, Pd, такой как линкеры, в которых Т является связью или -О- и V является связью, может быть этерифицирован гидроксигруппой, находящейся на от пропиленовом мостике, необязательно в сочетании с общепринятыми фармацевтическими эфирами на карбоксигруппах.

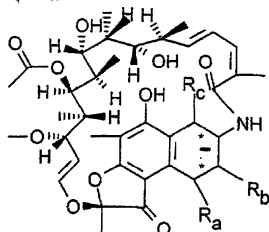
Дополнительной группой лекарственных средств, которые пригодны для образования пролекарств данного изобретения, являются болеутоляющие опиаты, такие как морфин:



Морфин и многие его аналоги имеют пару гидроксигрупп, доступных для подхода с использованием пролекарств данного изобретения. Например, структура формулы Па, в которой Т является связью или -О- и V является связью, могла бы быть пригодной для этерификации гидроксигруппами 3 и/или 6.

Следующая пригодная группа соединений включает в себя антибиотики-макролиды, такие как эритромицин и рокситромицин, и антибактериальные гликопептиды, такие как ванкомицин.

Следующей пригодной группой лекарственных средств для использования пролекарств данного изобретения являются антибиотики ряда рифамицина



где звездочки определяют необходимое число ароматических связей, в том числе

рифампицин ( $R_a$  обозначает OH,  $R_b$  обозначает  $-\text{CH}=\text{N}-(4\text{-N-метилпиперазин})$ ,  $R_c$  обозначает гидроксид),

рифамид ( $R_a$  обозначает  $\text{OCH}_2\text{CONH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $R_b$  обозначает водород,  $R_c$  обозначает гидроксид),

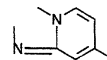
рифамицин В ( $R_a$  обозначает  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $R_b$  обозначает водород,  $R_c$  обозначает гидроксид),

рифамицин О ( $R_a$  обозначает -1,3-диоксолан-4-он)-2-ил,  $R_b$  обозначает водород,  $R_c$  обозначает гидроксид),

рифамицин S ( $R_a$  обозначает  $=\text{O}$ ,  $R_b$  обозначает водород,  $R_c$  обозначает  $=\text{O}$ ),

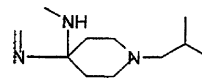
рифамицин SV ( $R_a$  обозначает  $-\text{OH}$ ,  $R_b$  обозначает водород,  $R_c$  обозначает  $-\text{OH}$ ),

рифаксимин ( $R_a$  и  $R_b$  вместе обозначают структуру:



$R_c$  обозначает гидроксид), и

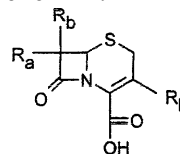
рифабутинум ( $R_a$  и  $R_b$  вместе определяют структуру:



$R_c$  обозначает  $=\text{O}$ ).

Должно быть очевидно, что рифамицины имеют много свободных гидроксидов и вторичных аминогрупп, доступных для этерификации или образования амидных связей с соответствующими линкер- $R_2$ -группами в соответствии с данным изобретением, такими как группы формулы Па выше, причем эта линкерная группа связывается с одной из указанных гидроксидов или аминогрупп.

Дополнительной группой лекарственных средств, пригодных для применения в пролекарствах данного изобретения, являются цефалоспориновые антибиотики:



Характерные цефалоспорины включают в себя

цефподоксим ( $R_a$  обозначает [(2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино-,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает этил),

цефаклор ( $R_a$  обозначает аминифенилацетиламино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает хлор),

цефадоксил ( $R_a$  обозначает [амино-(4-гидроксифенил)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает метил);

цефамандол ( $R_a$  обозначает [амино-(4-гидроксифенил)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [(1-метил-1H-тетразол-5-ил)тио]метил);

цефатризин ( $R_a$  обозначает [амино-(4-гидроксифенил)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [1H-1,2,3-триазол-4-илтио]метил);

цефацедон ( $R_a$  обозначает [(3,5-дихлор-4-оксо-1(4H)-пиридинил)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]метил);

цефазолин ( $R_a$  обозначает (1H-тетразол-1-илацетил)амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]метил);

цефбупаразон ( $R_a$  обозначает [2-[(4-этил-2,3-диоксо-1-пиперазинил)карбонил]амино]-3-гидроксид-1-оксобутил]амино,  $R_b$  обозначает  $\text{OCH}_3$ ,  $R_c$  обозначает [(1-метил-1H-тетразол-5-ил)тио]метил),

цефиксим ( $R_a$  обозначает [(2-амино-4-тиазолил)](карбоксиметокси)имино]ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ),

цефмоноксим ( $R_a$  обозначает [(2-амино-4-тиазолил)](метоксиимино)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)тио]метил),

цефметазол ( $R_a$  обозначает [(цианометил)тио]ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)тио]метил),

цефминокс ( $R_a$  обозначает [(2-амино-2-карбокситил)тио]ацетил]амино,  $R_b$  обозначает  $\text{OCH}_3$ ,  $R_c$  обозначает [(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)тио]метил),

цефодоксим ( $R_a$  обозначает [(2-амино-4-тиазолил)](метоксиимино)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [[5-(карбоксиметил)-4-метил-2-тиазолил]тио]метил),

цефоницид ( $R_a$  обозначает (гидроксифенилацетил)амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [[1-(8-сульфометил)-1Н-тетразол-5-ил]тио]метил),

цефоперазон ( $R_a$  обозначает [[[4-этил-2,3-диоксо-1-пиперазинил]карбонил]амино](4-гидроксифенил)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)тио]метил),

цефоранид ( $R_a$  обозначает [(2-амино-метил)фенил]ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [[1-(карбоксиметил)-1Н-тетразол-5-ил]тио]метил),

цефотаксим ( $R_a$  обозначает [(2-амино-4-тиазолил)](метоксиимино)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает (ацетилокси)метил),

цефотетан ( $R_a$  обозначает [[4-(2-амино-1-карбоксо-2-оксоэтилидин)-1,3-дитиаэтан-2-ил]карбонил]амино,  $R_b$  обозначает  $\text{OCH}_3$ ,  $R_c$  обозначает [(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)тио]метил),

цефотиам ( $R_a$  обозначает [(2-амино-4-тиазолил)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [[1-[2-(диметиламино)этил]-1Н-тетразол-5-ил]тио]метил),

цефокситин ( $R_a$  обозначает (2-тиенилацетил)амино,  $R_b$  обозначает  $\text{OCH}_3$ ,  $R_c$  обозначает [(аминокарбонил)окси]метил),

цефпимизол ( $R_a$  обозначает [[[5-карбоксо-1Н-имидазол-4-ил]карбонил]амино]фенилацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает внутреннюю соль (4'-(2-сульфоэтил)пиридиний метилгидроксида),

цефпирамид ( $R_a$  обозначает [[[4-гидроксо-6-метил-3-пиридинил]карбонил]амино](4-гидроксифенил)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)тио]метил),

цефроксадин ( $R_a$  обозначает (амино-1,4-циклогексадиен-1-илацетил)амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает  $\text{OCH}_3$ ),

цефулодин ( $R_a$  обозначает (фенилсульфоацетил)амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает

внутреннюю соль (4'-карбамоилпиридиний)метилгидроксида),

цефтазидим ( $R_a$  обозначает [(2-амино-4-тиазолил)](1-карбоксо-1-метилэтокси)имино]ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает внутреннюю соль пиридинийметилгидрохлорида),

цефтерам ( $R_a$  обозначает [[[2-амино-4-тиазолил)]метоксиимино]ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает (5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил),

цефтезол ( $R_a$  обозначает (1Н-тетразол-1-илацетил)амино,  $R_b$  обозначает (1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил),

цефтибутен ( $R_a$  обозначает [2-(2-амино-4-тиазолил)-4-карбоксо-1-оксо-2-бутенил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает H),

цефтиофур ( $R_a$  обозначает [(2-амино-4-тиазолил)](метоксиимино)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [(2-фуранилкарбонил)тио]метил),

цефтизоксим ( $R_a$  обозначает [(2-амино-4-тиазолил)](метоксиимино)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает H),

цефтриаксон ( $R_a$  обозначает [(2-амино-4-тиазолил)](метоксиимино)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [(1,2,5,6-тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-ил)тио]метил),

цефуроксим ( $R_a$  обозначает [2-фуранил(метоксиимино)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает [(аминокарбонил)окси]метил),

цефузолам ( $R_a$  обозначает [(2-амино-4-тиазолил)](метоксиимино)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает (1,2,3-тиадиазол-5-илтио)метил),

цефацетрил ( $R_a$  обозначает (цианоацетил)амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает (ацетилокси)метил),

цефалексин ( $R_a$  обозначает (аминофенилацетил)амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает метил),

цефалоглицин ( $R_a$  обозначает (аминофенилацетил)амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает (ацетилокси)метил),

цефалоридин ( $R_a$  обозначает (2-тиенилацетил)амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает внутреннюю соль пиридинийметилгидроксида),

цефалоспорин C ( $R_a$  обозначает (5-амино-5-карбоксо-1-оксопентил)амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает (ацетилокси)метил),

цефалотин ( $R_a$  обозначает (2-тиенилацетил)амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает (ацетилокси)метил),

цефамицин А ( $R_a$  обозначает (5-амино-5-карбоксо-1-оксопентил)амино,  $R_b$  обозначает  $\text{OCH}_3$ ,  $R_c$  обозначает  $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{OCH}_3)=\text{CH}-(4\text{-оксисульфил})\text{фенил}$ ),

цефамицин В ( $R_a$  обозначает (5-амино-5-карбоксо-1-оксопентил)амино,  $R_b$  обозначает

$\text{OCH}_3$ ,  $R_c$  обозначает  $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{OCH}_3)=\text{CH}-$  (4-гидрокси)фенил),

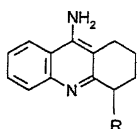
цефамидин С ( $R_a$  обозначает (5-амино-5-карбокси-1-оксопентил)амино,  $R_b$  обозначает  $\text{OCH}_3$ ,  $R_c$  обозначает  $-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$ ),

цефапирин ( $R_a$  обозначает [(4-пиридилил-тио)ацетил]амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает (ацетилокси)метил),

цефрадин ( $R_a$  обозначает (амино-1,4-циклогексадиен-1-илацетил)амино,  $R_b$  обозначает H,  $R_c$  обозначает  $\text{CH}_3$ ).

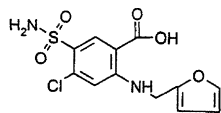
Общим для приведенных выше цефалоспоринов является присутствие карбоксигруппы в положении 2, которая склонна к присоединению линкерной группы, в частности, линкерных групп формулы Pd, определенных выше. Перечисленные выше группы  $R_a$ ,  $R_b$  и  $R_c$  могут комбинироваться в различных перестановках и данное изобретение включает в себя пролекарства всех подобных цефалоспоринов.

Следующей группой лекарственных средств, пригодных для пролекарств данного изобретения, являются антихолинэстеразы, такие как такрин:



где R обозначает H или OH. Должно быть очевидно, что сам такрин ( $R=H$ ) имеет свободную аминогруппу, пригодную для соединения с линкер- $R_2$ -группой, такой как линкерные группы формулы Pa, например, когда T представляет собой связь или -O- и V представляет собой связь. Метаболит такрина ( $R=OH$ ), который также активен *in vivo*, имеет дополнительную гидроксигруппу, которая может быть альтернативно или дополнительно дериватизована линкером, таким как линкеры формулы Pa, например, когда T представляет собой связь или -O- и V представляет собой связь.

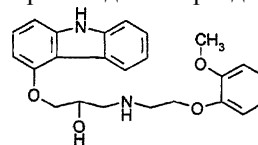
Следующей группой лекарственных средств, пригодных для пролекарств данного изобретения, являются сульфонамидные мочегонные средства (диуретики), такие как фуросемид:



Должно быть очевидно, что фуросемид имеет свободную карбоксильную группу, первичную аминогруппу и вторичную аминогруппу, пригодные для образования пролекарств данного изобретения. В частности, несущий  $R_2$  линкер, такой как линкеры формулы III или формулы Pd, может быть связан карбонильной связью со свободной карбоксигруппой. Альтернативно или дополнительно, несущий  $R_2$  линкер, такой как линкеры формулы Pa, например, в котором T представляет собой связь или -O- и V представляет собой связь, могут быть связаны

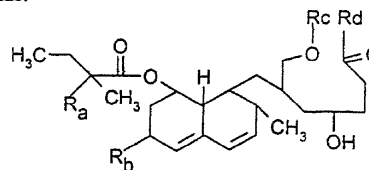
амидной связью с первичной и/или вторичной аминогруппами.

Следующая группа лекарственных средств, пригодных для пролекарств данного изобретения, включает в себя являющиеся  $\alpha$ -1- и  $\beta$ -блокаторами производные карведилола:



Карведилол имеет свободную гидроксигруппу, вторичную аминогруппу гетероциклического кольца и дополнительную аминогруппу на боковой цепи, которые пригодны для пролекарств данного изобретения, таких как пролекарства формулы Pa, например, где T представляет собой связь или -O- и V представляет собой связь, которая в свою очередь связывается с гидроксигруппой и/или аминогруппой кольца и/или аминогруппами боковой цепи на карведилоле.

Следующей группой лекарственных средств, пригодных для пролекарств данного изобретения, являются гиполипемические статины, такие как флувастатин, или соединения формулы:



такие как правастатин ( $R_a = H$ ,  $R_b = OH$ ,  $R_c = H$ ,  $R_d = OH$ ) и симвастатин ( $R_a = \text{CH}_3$ ,  $R_b = \text{CH}_3$ ,  $R_c$  и  $R_d$  вместе определяют связь).

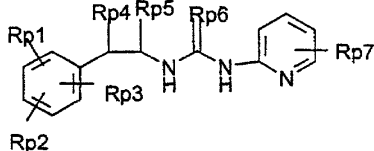
При рассмотрении симвастатина в качестве примера, очевидно, что имеется свободная гидроксигруппа боковой цепи, которая доступна для связывания с несущим  $R_2$  линкером, таким как линкеры формулы Pa, например, в которых T представляет собой связь или -O- и V представляет собой связь.

Статин правастатин также несет соответствующую гидроксигруппу и может быть дериватизован линкером таким же образом. Правастатин несет также гидроксил кольца и дополнительную гидроксильную группу боковой цепи, которые могут быть дериватизованы линкером соответствующим образом. Правастатин несет также карбоксильную группу, которая может быть дополнительно или альтернативно дериватизована несущим  $R_2$  линкером, таким как линкеры формулы III или формулы Pd.

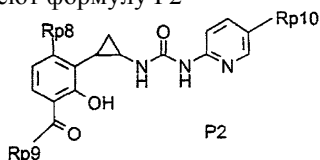
Следующей группой лекарственных средств, пригодных для пролекарств данного изобретения, являются пептиды и псевдопептиды, такие как ингибиторы протеаз, в том числе антифибринолитические средства, такие как апротинин, или пептидомиметические ингибиторы аспартилпротеазы, такие как ингибиторы ренина. Другие пептидные лекарственные средства включают в себя гормоны, такие как вазо-



Другой применимой группой для применения соединений данного изобретения являются фенольные гидроксисоединения ряда PETT NNRTI, описанные в WO 93/03022, WO 95/06034 и PCT/SE 99/00053, содержание которых включено здесь в качестве ссылки. Предпочтительные соединения с гидроксигруппами кольца этого класса имеют формулу P1:



где один из R<sub>p1</sub>-3 представляет собой гидроксигруппу, а другие представляют собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>-алканоил, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси и т.д., определенные в WO 95/06034, R<sub>p4</sub> и R<sub>p5</sub> представляют собой водород или объединены с образованием цис-циклопропильной или циклобутильной группы, R<sub>p6</sub> представляет собой O или S и R<sub>p7</sub> представляет собой галоген, циано, amino и т.д., определенные в WO 95/06034. Особенно предпочтительные соединения этого класса имеют формулу P2

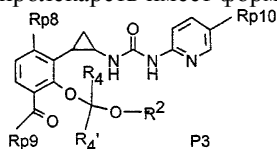


где R<sub>p8</sub> обозначает галоген;  
R<sub>p9</sub> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;  
R<sub>p10</sub> обозначает галоген, особенно бром, или циано.

Фенольная гидроксигруппа связана с любой из характерных для определенного класса структур, приведенных выше, таких как структуры, изображенные в формулах Па, Пб, Пс, Пд, Пе, Пф, Id и т.д. Эти соединения получают ацилированием соответствующего исходного соединения формулы P-1 или P-2 активированной структурой Па, Пб и т.д., где каждая R<sub>2</sub>-группа является N-защитной общепринятым образом, с последующим удалением защитных групп.

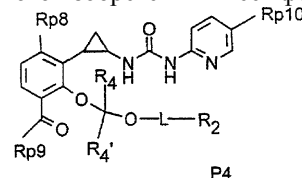
Поскольку соединения формулы P2 включают в себя электроноакцепторные группы на фенольном кольце, к которым присоединяется часть пролекарства, обычно предпочтительно избегать прямых эфиров, таких как производные 4-валилоксимасляной кислоты, которые в ином случае являются эффективными на гидроксигруппах фенола и карбоциклического кольца.

При использовании этих NNRTI в качестве примера фенольной гидроксигруппы, подходящая группа пролекарств имеет формулу:



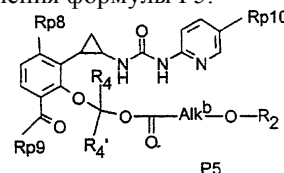
где R<sub>p8</sub>, R<sub>p9</sub>, R<sub>p10</sub>, R<sup>2</sup>, R<sub>4</sub> и R<sub>4</sub>' имеют определенные выше значения. В типичном случае оба R<sub>4</sub> и R<sub>4</sub>' являются H.

Альтернативная группа фенольных пролекарств данного изобретения имеет формулу P4:



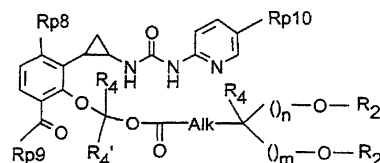
где R<sub>p8</sub>, R<sub>p9</sub>, R<sub>p10</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>4</sub>' имеют определенные выше значения. L и R<sub>2</sub> определяют линкерную группу и остаток алифатической аминокислоты, такие как линкеры формул Па, Пб, Пе, Пд, Пе, Пф или линкеры, изображенные в формулах Ia и Id. В типичном случае оба R<sub>4</sub> и R<sub>4</sub>' являются H.

Предпочтительные соединения класса, описанного в предыдущем абзаце, включают в себя соединения формулы P5:



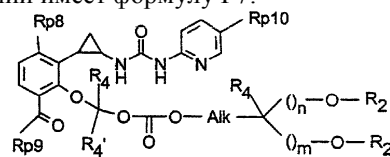
где R<sub>p8</sub>, R<sub>p9</sub>, R<sub>p10</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>4</sub>' и R<sub>2</sub> имеют определенные выше значения и Alk<sup>b</sup> является C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> необязательно разветвленным, необязательно мононенасыщенным алкилом.

Один вариант разветвленного Alk<sup>b</sup> в формуле P5 может быть замещен гидроксигруппой, которая в свою очередь этерифицируется дополнительным R<sup>2</sup>, определяя таким образом линкер формулы Па, как изображено в формуле P6:



где R<sub>p8</sub>, R<sub>p9</sub>, R<sub>p10</sub>, Alk, R<sub>4</sub> и R<sub>4</sub>', m, n и R<sub>2</sub> имеют определенные выше значения. Предпочтительно в каждом случае R<sub>x</sub> и R<sub>x</sub>' представляют собой H. Особенно предпочтительные значения для Alk, m и n включают в себя: метилен:1:1 и отсутствует:1:0, соответственно.

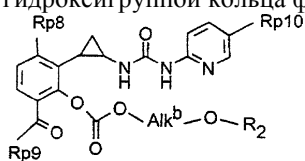
Следующая предпочтительная группа соединений имеет формулу P7:



в которых R<sub>p8</sub>, R<sub>p9</sub>, R<sub>p10</sub>, Alk, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', m, n и R<sub>2</sub> имеют определенные выше значения или в которых плечо -( )<sub>m</sub>-O-R<sub>2</sub> отсутствует. Предпочти-

тельно в каждом случае  $R_x$  и  $R_{x'}$  представляют собой H. Особенно предпочтительные значения для Alk, тип включают в себя: отсутствует:1:1, что определяет, следовательно, производное глицерина, или в которых плечо  $-( )_m-O-R_2$  отсутствует и Alk и n отсутствует: 1, причем  $R_4$  и  $R_4'$  являются H.

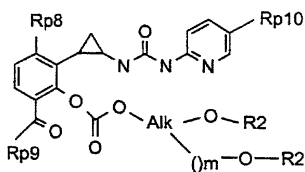
Другая предпочтительная группа соединений с гидроксигруппой в кольце фенола не содержит метилоксигруппы, непосредственно смежной с гидроксигруппой кольца фенола:



P8

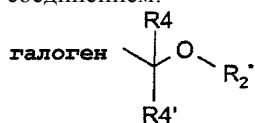
где  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_2$  и  $Alk^b$  имеют определенные выше значения. Предпочтительные в настоящее время значения для Alk включают в себя метилен, этилен, 1,1-диметилэтилен, пропилен, бутилен и, в случае указанного  $-OR_2$ -замещения, глицерин.

Как и в формулах P5/P6 и P7/P7',  $Alk^b$  в формуле P8 может содержать дополнительное  $-OR_2$ -замещение, определяя соединение формулы P8'

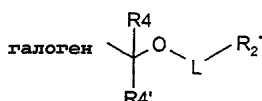


P8'

где каждая из переменных имеет определенные выше значения. Должно быть понятно, что исходное соединение NNRTI в формулах P-3-8' было показано в качестве примера гидроксигруппы в фенольном кольце и что соответствующая часть пролекарства будет применима к гидроксигруппам других колец лекарственного средства, в частности, гидроксигруппам, подвергающимся эффектам акцептирования электронов. Соединения этого аспекта с гидроксигруппами фенольного кольца данного изобретения обычно получают алкилированием соответствующих исходных соединений. В частности, получение соединений формулы P-3 или P-4 обычно осуществляется алкилированием с использованием общепринятых условий сочетания исходного соединения с соответствующим промежуточным соединением:

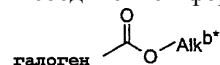


или



где  $R_x$  и L имеют определенные выше значения и  $R_2^*$  является  $R_2$  с определенным выше значением, но N-защищенным подходящей N-защитной группой. Предпочтительно, галогенактивирующей группой является группа йода, которую в свою очередь получают йодированием соответствующего хлор-аналога. Типичные условия связывания включают в себя обработку основанием в органическом растворителе, таком как ТГФ, перед добавлением галогенированного промежуточного соединения с последующим общепринятым удалением N-защитной группы  $R_2$ .

Соединения формулы P-8 обычно получают этерификацией соединения формулы P-2 промежуточным соединением формулы



где  $Alk^{b*}$  является функционализированной  $Alk^b$ , описанной выше, например, хлорметилхлорформиадом, в органическом растворителе с последующим йодированием концевых хлора при помощи NaI (или другой активацией функционализирующей группы) и реакцией с N-защищенной  $R_2$ .

Должно быть очевидно, что многие группы линкер  $(R_2')-(R_2)$ , в частности, трифункциональные линкеры или линкеры, в которых  $R_4$  и  $R_4'$  различаются, будут определять хиральные структуры, и фармацевтические соединения или промежуточные соединения данного изобретения включают в себя все их энантиомеры в виде рацематов или в виде препаратов на >80%, предпочтительно на >90% энантиомерно чистого соединения.

Соединения данного изобретения могут образовывать соли, которые образуют дополнительный аспект данного изобретения. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I включают в себя соли органических кислот, в частности, карбоновых кислот, в том числе, но не ограничивающиеся ими, ацетат, трифторацетат, лактат, глюконат, цитрат, тартрат, малеат, малат, пантотенат, изэтионат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бутират, диглюконат, циклопентанат, глюкогептанат, глицерофосфат, оксалат, гептаноат, гексаноат, фумарат, никотинат, пальмоат, пектинат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, тартрат, лактобионат, пиволат, камфорат, ундеканат и сукцинат, органических сульфоновых кислот, такие как метансульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, камфорсульфонат, 2-нафталинсульфонат, бензолсульфонат, п-хлорбензолсульфонат и п-толуолсульфонат; и неорганических кислот, такие как гидроксид, гидробромид, гидройодид, сульфат, бисульфат, гемисульфат, тиоцианат, персульфат, соли фосфорной и сульфоновой кислот. Соединения формулы I могут быть в некоторых случаях выделены в виде гидрата.

Фармацевтические соединения данного изобретения обычно получают алкилированием или ацилированием соответствующих исходных соединений. Алкилирование или ацилирование обычно осуществляется через активированное производное. Активированное производное, используемое в ацилировании, может включать в себя, например, галогенангидрид, ангидрид карбоновой кислоты, активированный эфир кислоты или кислоту, в присутствии связывающего агента, например, дициклогексилкарбодиимида, где термин "кислота" используется для группы предшественника, такой как группы формулы  $\text{PGNH}(\text{R}_d)\text{COO-L}_\alpha\text{-COOH}$ , где  $\text{R}_d$  имеет определенное выше значение, PG является общепринятой N-защитной группой и  $\text{L}_\alpha$  является остатком линкера.

Активированное производное, используемое в этом ацилировании, может включать в себя галогенангидрид, ангидрид карбоновой кислоты, активированный эфир кислоты или кислоту, в присутствии связывающего агента, например, дициклогексилкарбодиимида. Характерные активированные кислотные производные включают в себя хлорангидрид, ангидриды, полученные из алкоксикарбонилгалогенидов, такие как изобутилоксикарбонилхлорид и т.п., полученных из N-гидроксисукцинамида эфиров, полученных из N-гидроксифталимида эфиров, полученных из N-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксамида эфиров, полученных из 2,4,5-трихлорфенола эфиров и т.п. Другие активированные кислоты включают в себя кислоты, в которых X в формуле  $\text{RX}$  обозначает  $\text{OR}'$ -часть молекулы, где R обозначает линкер  $(\text{R}_2')_k\text{-R}_2$  или  $\text{R}_2$ , определенные здесь, и  $\text{R}'$  обозначает, например,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$  или  $\text{COCF}_3$  или где X представляет собой бензотриазол.

Активированные  $\text{L-R}_y$ -группы, в которых L получен из гидроксиалкановой кислоты, легко получают этерификацией защищенной общепринятым способом гидроксиалкановой кислоты, такой как гликолевая кислота или молочная кислота, или, более предпочтительно,  $\omega$ -гидроксиалкановой кислоты, такой как 3-гидроксипропионовая кислота, 4-гидроксимасляная кислота, 5-гидроксипентановая кислота и т.д., подходящим N-защищенным  $\text{R}_y$ -производным, таким как N-CBz-изолейцин, либо в виде свободной кислоты в сочетании со связывающим агентом, таким как DCC, или в виде активированной кислоты, например, соответствующим галогенангидридом. Карбоксизащитную группу удаляют, как известно в данной области, и полученный промежуточный продукт активируют и этерифицируют исходным соединением согласно методологии, описанной выше. Затем N-защитную группу на  $\text{R}_y$  удаляют с использованием общепринятых условий для удаления защитных групп.

Активированные  $\text{L-R}_y$ -группы, в которых L является производным из цис-алкеновой кислоты, такие как 4-гидрокси-цис-бут-2-ен, легко получают из соответствующих галогеналкановых кислот, таких как 4-бром-цис-бут-2-еновая кислота, которую делают карбоксизащищенной, например, трет-бутилом, перед общепринятой этерификацией подходящим образом N-защищенной  $\text{R}_y$ -частью, такой как N-CBz-валин. Карбоксизащитную группу удаляют и свободную карбоксигруппу активируют и этерифицируют исходным соединением, как описано выше, с последующим удалением N-защитной группы.

Активированные  $\text{L-R}_y$ -группы, в которых L является производным 2-гидроксиметилбензойной кислоты, могут быть получены из 2-метилбензойной кислоты, защищенную по карбоксигруппы и бромруют общепринятыми способами. Это активированное промежуточное соединение этерифицируют подходящим образом N-защищенной  $\text{R}_y$ -частью молекулы, такой как Cbz-валин. Это промежуточное соединение освобождают от карбоксизащитной группы и этерифицируют исходным соединением, как описано выше, с последующим удалением N-защитной группы  $\text{R}_y$ .

Реакционноспособные производные промежуточных соединений X-линкер ( $\text{N-PG-R}_2'$ )- $\text{N-PG-R}_2$ , которые имеют в виду выше, могут быть предварительно образованы или получены *in situ* с использованием реагентов, таких как дициклогексилкарбодиимид (DCC) или тетрафторборат  $\text{O}-(1\text{H-бензотриазол-1-ил})\text{-N,N,N',N'}$ -тетраметилурия (TBTU). При использовании галогенангидрида, такого как хлорангидрид, к реакционной смеси может быть добавлен в качестве катализатора третичный амин, такой как триэтиламин, N,N'-диметиланилин, пиридин или диметиламинопиридин, для связывания выделившейся галогенводородной кислоты.

Эти реакции предпочтительно проводят в инертном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диоксан, ацетонитрил или галогенированный углеводород, такой как дихлорметан. Если желательно, любой из вышеупомянутых катализаторов, являющихся третичными аминами, может быть использован в качестве растворителя, причем он должен присутствовать в подходящем избытке. Температура реакции может обычно варьироваться между 0 и 60°C, но предпочтительно ее поддерживают между 5 и 50°C. После периода 1-60 ч реакция обычно, по существу, завершается. Ход реакции может прослеживаться с использованием тонкослойной хроматографии (ТСХ) и соответствующих систем растворителей. Обычно, когда реакция завершается, согласно ТСХ, продукт экстрагируют органическим растворителем и очищают хроматографией и/или перекристаллизацией из подходящей системы растворителей.

Побочные продукты, когда ацилирование имеет место на неподходящих местах на лекарственном соединении, могут быть отделены хроматографией, но подобное нежелательное ацилирование может быть уменьшено регулируемые условиями реакции. Эти регулируемые условия реакции могут быть достигнуты, например, изменением концентраций реагирующих веществ или скорости добавления, в частности, ацилирующего агента, путем понижения температуры или выбора растворителя. За реакцией следят при помощи ТСХ для мониторинга регулируемых условий.

В альтернативном случае, линкеры формулы Па могут быть связаны амидной связью со свободными первичными или вторичными аминогруппами на лекарственном средстве с использованием общепринятых химических способов, известных в области химии пептидов.

Линкеры формулы Ша или IVd или соответствующие производные формул III' и II'd обычно ацилируют свободными карбоксигруппами на лекарственном средстве аналогичным, но обращенным образом относительно вышеописанного ацилирования лекарственных средств гидроксигруппами. Патент США US 4 486 425, включенный в качестве ссылки, иллюстрирует подходящий способ.

Линкеры формулы IVa, где V содержит структуру формулы Псс, могут быть получены при помощи двухстадийного процесса. В частности, соединение формулы



может взаимодействовать с подходящей доступной гидроксигруппой на лекарственном средстве (необязательно защищенном на других группах общепринятыми защитными группами), как известно в области цефалоспоринов. Затем полученное соединение, лекарственное средство -O-C(=O)OC-(R<sub>4</sub>)(R<sub>4</sub>')хлорид, взаимодействует с несущим R<sub>2</sub> линкером, в котором свободная группа содержит карбоксигруппу, таким как соль калия.

Промежуточные соединения формулы Pd легко получают ацилированием карбоксизащитной гидроксикарбоновой кислоты, обычно 2-гидрокси-1-алкановой кислоты, подходящим активированным и N-защищенным производным R<sub>2</sub>, таким как N-CBZ-валил или изолейцил, в сочетании с общепринятым связывающим реагентом, таким как DMAP/DCC, или галогенидом аминокислоты. Затем карбоксизащитную группу удаляют, например, кислотным гидролизом, и полученное промежуточное соединение активируют, как описано выше, или используют свободную кислоту в сочетании со связывающим агентом для этерификации нуклеозида в общепринятых условиях этерификации.

Соединения в объеме данного изобретения также удобно получать при помощи методики, описанной в предыдущем абзаце, а именно посредством этерификации карбоксизащитной

α-гидрокси, ω-карбоксикислоты, такой как гликолевая кислота, молочная кислота, гидроксимасляная кислота и т.д., подходящим N-защищенным производным R<sub>2</sub>, либо в виде свободной кислоты в сочетании со связывающим агентом, либо активированной, например, до соответствующего галогенангидрида. Карбоксизащитную группу удаляют и полученное промежуточное соединение этерифицируют нуклеозидом согласно методике, описанной выше.

Соединение, содержащее структуру формулы Пе или Pf, получают присоединением карбоксизащитных групп к концевым карбоксигруппам соответствующей дикарбоновой кислоты, такой как L-винная кислота или L-яблочная кислота, с использованием общепринятых карбоксизащитных групп, таких как бензил. Затем свободную гидроксигруппу (гидроксигруппы) этерифицируют общепринятыми способами этерификации, такими как способы с использованием DMAP и DCC в ДМФ с подходящей N-защищенной аминокислотой R<sub>2</sub>, такой как N-Вос-L-валил или N-BOC-L-изолейцил. Бензильные карбоксизащитные группы удаляют и полученный продукт этерифицируют 5'-гидроксигруппой одноатомного (основного) нуклеозида с использованием общепринятых условий, таких как условия, описанные в сопутствующих примерах. Наконец, свободную карбоксигруппу этерифицируют группой R<sub>1</sub> или, более предпочтительно, общепринятым фармацевтически приемлемым эфиром, таким как этиловый эфир.

Трифункциональные линкеры формулы Па, где n и m равны 1 и Alk отсутствует, могут быть получены из глицерина региоселективной этерификацией, как описано в PCT/SE 98/01467. Вкратце, R<sub>2</sub> и R<sub>2</sub>' региоселективно этерифицируют присоединением к положениям 1 и 3 глицерина и положение 2 затем превращают в соответствующую -T-C(=O)-группу, которую затем этерифицируют доступной группой на лекарственном средстве, или, альтернативно, взаимодействующей группой на промежуточном линкере, таком как янтарная кислота, которая в свою очередь связана с доступной группой на лекарственном средстве. Линкеры на основе глицерина, в которых T содержит группу -NH-, могут быть получены аналогичной региоселективной этерификацией с последующим превращением свободного гидроксила в аминогруппу, восстановлением до азида и реакцией с фосгеном с образованием соответствующего хлоркарбамата.

Линкеры, в которых m и n равны 1, Alk является алкиленом или алкениленом и T является связью, могут быть получены аналогично методологии, описанной в PCT/SE 98/01467. Другие перестановки m, n, Alk и различных функциональных групп в трифункциональной линкерной группе L<sub>1</sub> формулы Па могут быть получены аналогично описанному выше с соответствующей

щими исходными материалами, такими как 1,2,4-тригидроксипутан (регистрационный номер СА 3968-00-6), 3,4-дигидроксипутановая кислота (1518-61-2 и 22329-74-4), (S)-3,4-дигидроксипутановая кислота (51267-44-8), (R)-3,4-дигидроксипутановая кислота (158800-76-1), 1,2,5-пентантриол (51064-73-4 и 14697-46-2), (S)-1,2,5-пентантриол (13942-73-9), (R)-1,2,5-пентантриол (171335-70-9), 4,5-дигидроксипутановая кислота (66679-29-6 и 129725-14-0), 1,3,5-пентантриол (4328-94-3) и 3-(2-гидроксипутил)-1,5-пентандиол (53378-75-9). Получение каждого из этих исходных материалов описано в ссылках на соответствующий регистрационный номер. Ohsawa et al., Chem. Pharm. Bull. 41 (11) 1906-1909 (1993) и Terao et al., Chem. Pharm. Bull. 39(3) 823-825 (1991) описывают регуляцию стереохимии трифункциональных линкерных групп липазой Р.

Фармацевтические соединения в соответствии с данным изобретением могут быть также получены многостадийным способом, например, соединение формулы  $\text{ClC(=O)OC(R}_4\text{)(R}_4\text{')Cl}$  может взаимодействовать с гидроксигруппой на лекарственном средстве (необязательно защищенном на других уязвимых функциональных группах общепринятыми защитными группами). Затем полученное соединение, лекарственное средство  $\text{-O-C(=O)OC(R}_4\text{)(R}_4\text{')хлорид}$ , взаимодействует с N-защищенной группой  $\text{R}_2$  или ди- или трифункциональным линкером, несущим N-защищенную группу  $\text{R}_2$ , в котором третья функциональная группа содержит карбоксигруппу.

Производное аминокислоты  $\text{R}_2$  и, если присутствует,  $\text{R}_1$  может быть альтернативно этерифицировано линкерной группой при помощи методики с использованием 2-окса-4-азациклоалкан-1,3-диона, описанной в международной патентной заявке с номером WO 94/29311, содержание которой включено здесь в качестве ссылки.

Связывание карбоксигруппы  $\text{R}_2$  с аминокислотой на производном линкера происходит согласно общепринятой химии пептидов, обычно в сочетании с защитой  $\alpha$ -аминогруппы общепринятыми N-защитными группами. Образование амидной связи между карбоксигруппой на линкере и  $\alpha$ -аминогруппой  $\text{R}_2$  также происходит согласно общепринятому способу пептидной химии, обычно в сочетании с защитой  $\alpha$ -карбоксигруппы.

Получение других линкерных групп и их применение для лекарственных средств показано в нижеследующих примерах.

Поскольку лекарственные средства, рассматриваемые для применения данного изобретения, являются фармацевтическими средствами, исходные материалы для приготовления пролекарств данного изобретения либо являются коммерчески доступными, либо подробно

описаны в медицинской литературе, в том числе FDA (Food and Drug Administration) и других регистрационных списках для соответствующих лекарственных средств.

Используемый здесь термин "необязательные заместители" может включать в себя гидроксигруппы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкоксигруппы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алканойл, галоген $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, амино, галоген, циано, азидо, оксо, меркапто и нитро и т.п. "Кольцо", в применении здесь, включает в себя атомы, включающие моноциклические кольцевые структуры, такие как фурил, тиенил, пиранил, пирролил, пирролинил, пирролидинил, пирозолил, пирозолинил, пирозолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, пиперидинил, пиразинил, пиперазинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил и т.п., или бициклические кольца, в частности, из вышеописанных колец, конденсированных с фенильным кольцом, такие как индолил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотиенил и т.д. Карбоциклическое или гетероциклическое кольцо может быть связано через углерод с остатком линкера через гетероатом, обычно через атом азота, например, N-пиперидил, N-морфолинил и т.д. Символ ( ) используется в его общепринятом смысле, т.е. для обозначения метиленовой группы.

Термин "N-защитная группа" или "N-защищенная" в применении здесь используют для обозначения групп, предназначенных для защиты N-конца аминокислоты или пептида или для защиты аминогруппы против нежелательных реакций во время синтетических процедур. Обычно применяемые N-защитные группы описаны в Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley and Sons, New York, 1981), включенной здесь в качестве ссылки. N-защитные группы включают в себя ацильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил,  $\alpha$ -хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил, и т.п.; сульфонильные группы, такие как бензолсульфонил, п-толуолсульфонил, и т.п., карбаматобразующие группы, такие как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил,  $\alpha,\alpha$ -диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-

бутоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, фенилтиокарбонил, и т.п.; алкильные группы, такие как бензил, трифенилметил, бензилоксиметил и т.п.; и силильные группы, такие как триметилсилил и т.п. Предпочтительные N-защитные группы включают в себя формил, ацетил, аллил, F-мос, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, фенилсульфонил, бензил, трет-бутоксикарбонил (BOC) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Гидроксид- и/или карбоксизащитные группы также подробно рассмотрены в Greene *ibid* и включают в себя простые эфиры, такие как метиловый, замещенный метиловый простые эфиры, такие как метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил, трет-бутоксиметил, 2-метоксизетоксиметил и т.п., силильные простые эфиры, такие как триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), трибензилсилил, трифенилсилил, трет-бутилдифенилсилил, триизопропилсилил и т.п., замещенные этиловые простые эфиры, такие как 1-этоксиметил, 1-метил-1-метоксизетил, трет-бутил, аллил, бензил, п-метоксизбензил, дифенилметил, трифенилметил и т.п., аралкиловые группы, такие как три-тил, и пиксил (производные 9-гидроксид-9-фенилксантена, в частности, хлорид). Сложноэфирные гидроксизащитные группы включают в себя сложные эфиры, такие как формиат, бензилформиат, хлорацетат, метоксизацетат, феноксизацетат, пивалоат, адамантоат, мезитоат, бензоат и т.п. Карбонатные гидроксизащитные группы включают в себя метилвинил, аллил, циннамил, бензил и т.п.

Хотя активный агент может быть введен один, предпочтительно предоставлять его как часть фармацевтической композиции. Такая композиция будет содержать вышеописанный активный агент вместе с одним или несколькими приемлемыми носителями/наполнителями и необязательно другими терапевтическими ингредиентами. Носитель (носители) должен быть приемлемым, в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами композиции и не быть вредным для реципиента.

Данные композиции включают в себя композиции, которые пригодны для ректального, назального, местного (в том числе трансбуккального и подъязычного), вагинального или парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного, внутривенного и интрадермального) введения, но предпочтительно такая композиция является перорально вводимой композицией. Композиции могут быть удобно представлены в унифицированной (стандартной) дозированной форме, например, в

виде таблеток и капсул пролонгированного действия, и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фарма-ции.

Такие способы включают в себя стадию соединения определенного выше активного агента с носителем. Обычно, данные композиции готовят однородным и тонким смешиванием активного агента с жидкими носителями или мелкоизмельченными твердыми носителями или теми и другими, с последующим формованием полученного продукта, если необходимо. Изобретение относится к способам приготовления фармацевтической композиции, предусматривающие смешивание фармацевтического соединения данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем. Если приготовление фармацевтических композиций включает в себя тщательное смешивание фармацевтических эксципиентов и активного ингредиента в форме соли, то часто является предпочтительным использование эксципиентов, которые являются нещелочными по природе, т.е. либо кислыми, либо нейтральными.

Композиции для перорального введения в данном изобретении могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, крахмальные облатки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного агента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии активного агента в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или в виде жидкой эмульсии типа вода-в-масле; и в виде шарика и т.д.

Что касается композиций для перорального введения (например, таблеток и капсул), термин подходящий носитель включает в себя носители, такие как обычные эксципиенты, например, связывающие агенты, например, сироп, аравийская камедь, желатин, сорбит, трагакант, поливинилпирролидон, (повидон), метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, сахароза и крахмал; наполнители и носители, например, кукурузный крахмал, желатин, лактоза, сахароза, микрокристаллическая целлюлоза, каолин, маннит, дикальцийфосфат, хлорид натрия и альгиновая кислота; и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат натрия и стераты других металлов, стерат глицерина, стеариновая кислота, кремнийорганическая (силиконовая) жидкость, тальк, воски, масла и коллоидальный диоксид кремния. Улучшающие вкус и запах агенты, такие как мята перечная, винтергеновое масло, вишневый ароматизатор или т.п. также могут быть использованы. Может быть желательным добавление красящего агента, для того чтобы сделать дозированную форму легко идентифицируемой. Таблетки могут также иметь покрытие, которое

наносят способами, хорошо известными в данной области.

Таблетка может быть приготовлена прессованием или отливкой, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть изготовлены прессованием в подходящей машине активного агента в легкосыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связывающим агентом, смачивающим агентом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Получаемые отливкой таблетки могут быть изготовлены отливкой в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут необязательно иметь покрытия или насечки и могут быть изготовлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или регулируемое высвобождение активного агента.

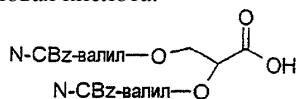
Другие композиции, пригодные для перорального введения, включают в себя лепешки, содержащие активный агент в ароматизированной основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный агент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный агент в подходящем жестком носителе.

### Подробное описание

Различные аспекты данного изобретения описаны только в качестве примера со ссылкой на нижеследующие примеры.

Получение промежуточных соединений

Пример AA-I-1. 2,3-бис(N-CBz-L-Валилокси)пропионовая кислота.



а) трет-бутил-2,3-бис(N-CBz-L-Валилокси)пропионат.

К раствору трет-бутил-2,3-дигидроксипропионата (2,43 г, 15 ммоль), N-CBz-L-валина (7,54 г, 30 ммоль) и DMAP (0,37 г, 3 ммоль) в 150 мл дихлорметана добавляли DCC (7,2 г, 35 ммоль) и смесь перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре. Смесь охлаждали до приблизительно 5°C и уретан фильтровали. Фильтрат упаривали, добавляли этилацетат и органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 8,2 г = 86%.

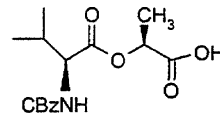
б) 2,3-бис(N-CBz-L-Валилокси)пропионовая кислота.

К раствору трет-бутил-2,3-бис(N-CBz-L-валилокси)пропионата (7,2 г, 11,4 ммоль) в ди-

хлорметане (25 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (25 мл) и раствор перемешивали в течение пяти часов при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении и упаривали вместе с толуолом два раза. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 5,9 г = 90%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) 0,92 (м, 12H), 2,08 (м, 2H), 3,92-4,17 (м, 2H), 4,30-4,67 (м, 2H), 5,04 (с, 4H), 5,28 (м, 1H), 7,32 (м, 10H), 7,70 (м, 2H).

Пример AA-I-2. (S)-(+)-2-(N-CBz-L-валилокси)пропионовая кислота.



а) 4-Метоксибензил(S)-(+)-2-гидроксипропионат.

К перемешиваемому раствору (S)(+)-2-гидроксипропионовой кислоты (9,0 г, 100 ммоль) в 100 мл сухого ДМФ добавляли трет-бутоксид калия (12,34 г, 110 ммоль) и смесь перемешивали в течение одного часа при 25°C. Добавляли 4-метоксибензилхлорид (18,8 г, 120 ммоль) и смесь перемешивали в течение шести часов при 60°C. Смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли 250 мл этилацетата. Органическую фазу промывали четыре раза водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Выход: 15,6 г = 74%.

б) 4-Метоксибензил(S)-(+)-2-(N-CBz-L-валилокси)пропионат.

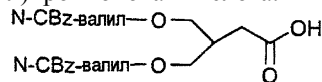
К раствору 4-метоксибензил(S)-(+)-2-гидроксипропионата (7,6 г, 36 ммоль), N-CBz-L-валина (10,05 г, 40 ммоль) и DMAP (0,98 г, 8 ммоль) в 150 мл дихлорметана добавляли раствор DCC (8,3 г, 40 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждали до приблизительно 5°C и уретан фильтровали. Фильтрат упаривали и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 14,4 г = 90%.

с) (S)-(+)-2-(N-CBz-L-валилокси)пропионовая кислота.

К раствору 4-метоксибензил(S)-(+)-2-(N-CBz-L-валилокси)пропионата (14,0 г, 31,5 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (25 мл) и раствор перемешивали в течение пяти часов при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении и упаривали два раза вместе с толуолом. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 9,4 г = 92%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) 0,94 (м, 6H), 1,46 (д, 3H), 2,12 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 4,92 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,34 (м, 5H), 7,68 (д, 1H).

Пример AA-I-3. 3,3-бис(N-CBz-L-Валилоксиметил)пропионовая кислота.



а) 4,4-бис(N-CBZ-L-Валилоксиметил)бут-1-ен.

К раствору 2-аллил-1,3-пропандиола (2,32 г, 20 ммоль), N-CBz-L-валина (10,06 г, 40 ммоль) и DMAP (0,488 г, 4 ммоль) в 120 мл дихлорметана добавляли DCC (9,08 г, 44 ммоль) порциями и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 5°C и уретан фильтровали. Фильтрат упаривали и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 9,0 г.

б) 3,3-бис(N-CBZ-L-валилоксиметил)пропионовая кислота.

К охлажденному раствору 4,4-бис(N-CBZ-L-валилоксиметил)-бут-1-ена (14,6 г, 25 ммоль) и тетрабутиламмонийбромид (1,3 г, 4 ммоль) в 120 мл бензола добавляли 100 мл воды. При сильном перемешивании добавляли порциями перманганат калия (15,8 г, 100 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч между 15 и 20°C. К суспензии добавляли водный раствор бисульфита натрия до обесцвечивания смеси. Смесь подкисляли 2н. хлористо-водородной кислотой и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Органическую фазу промывали два раза водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 7,5 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 0,89 (м, 12H), 2,05 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 4,20 (м, 6H), 5,11 (с, 4H), 5,30 (м, 2H), 7,35 (м, 10H).

Пример AA-I-4. 2-(N-CBZ-L-Валилокси)пропионовая кислота.

а) 4-Метоксибензил-2-гидроксипропионат.

К перемешиваемому раствору DL-2-гидроксипропионовой кислоты (9,0 г, 100 ммоль) в 100 мл сухого ДМФ добавляли трет-бутоксид калия (12,34 г, 110 ммоль) и смесь перемешивали в течение одного часа при 60°C. Добавляли 4-метоксибензилхлорид (18,8 г, 120 ммоль) и смесь перемешивали в течение восьми часов при 60°C. Смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли 250 мл этилацетата. Органическую фазу промывали четыре раза водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Выход: 16,8 г.

б) 4-Метоксибензил-2-(N-CBZ-L-валилокси)пропионат.

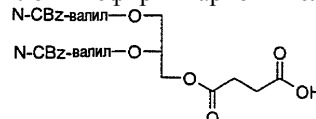
К раствору 4-метоксибензил-2-гидроксипропионата (4,2 г, 20 ммоль), N-CBz-L-валина (5,02 г, 20 ммоль) и DMAP (0,24 г, 2 ммоль) в 100 мл дихлорметана добавляли DCC (4,54 г, 22 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 5°C и уретан фильтровали. Фильтрат упаривали и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 7,9 г.

с) 2-(N-CBZ-L-Валилокси)пропионовая кислота.

К раствору 4-метоксибензил-2-(N-CBZ-L-валилокси)пропионата (7,8 г, 17,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) и раствор перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 5,0 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 0,94 (м, 6H), 1,56 (д, 3H), 2,30 (м, 1H), 4,42 (м, 1H), 5,12-5,30 (м, 4H), 7,28 (м, 5H).

Пример AA-I-5. 2,3-бис(N-CBZ-L-Валилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты.



а) Моноэфир 4-метоксибензилсукцината.

К раствору янтарного ангидрида (75 г, 750 ммоль) и 4-метоксибензилового спирта (69,1 г, 500 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) добавляли пиридин (79,1 г, 1000 ммоль) и смесь перемешивали в течение пяти часов при 80°C. Смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли 600 мл этилацетата и 60 мл уксусной кислоты. Органическую фазу промывали три раза водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт перекристаллизовывали из толуола. Выход: 104 г.

б) 4-Метоксибензиловый эфир 2,3-дигидроксипропилового эфира янтарной кислоты.

К раствору глицерина (23,0 г, 250 ммоль), моноэфира 4-метоксибензилсукцината (5,96 г, 25 ммоль) и DMAP (0,36 г, 3 ммоль) в ДМФ (200 мл) добавляли DCC (6,2 г, 30 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли 150 мл дихлорметана. Смесь фильтровали и раствор промывали дважды водой. Водную фазу экстрагировали два раза дихлорметаном и объединенные органические фазы сушили сульфатом натрия. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 3,0 г.

с) 4-Метоксибензиловый эфир 2,3-бис(N-CBZ-L-валилокси)пропилового эфира янтарной кислоты.

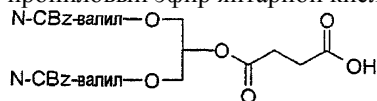
К раствору 4-метоксибензилового эфира 2,3-дигидроксипропилового эфира янтарной кислоты (2,9 г, 9,28 ммоль), N-CBz-L-валина (5,03 г, 20 ммоль) и DMAP (0,244 г, 2 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли DCC (4,5 г, 22 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали и раствор упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 2,5 г.

д) 2,3-бис(N-CBZ-L-Валилокси)пропиловый эфир янтарной кислоты.

К раствору вышеуказанного промежуточного продукта (2,3 г, 2,95 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и раствор перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 1,8 г.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92 (м, 12H), 2,12 (м, 2H), 2,64 (м, 4H), 4,32 (м, 4H), 5,10 (с, 4H), 5,22-5,50 (м, 3H), 7,34 (м, 10H).

Пример AA-I-6. 1,3-бис(N-CBZ-L-Валилокси)-2-пропиловый эфир янтарной кислоты.



а) 4-Метоксибензиловый эфир 1,3-дибром-2-пропилового эфира янтарной кислоты.

К раствору 1,3-дибромпропан-2-ола (21,8 г, 100 ммоль), 4-метоксибензинового эфира янтарной кислоты (28,6 г, 120 ммоль) и DMAP (1,22 г, 10 ммоль) в дихлорметане (400 мл) добавляли DCC (24,8 г, 120 ммоль) порциями при приблизительно 10°C. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и охлаждали до приблизительно 5°C. Смесь фильтровали и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли 600 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Раствор сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 34,8 г.

б) 4-Метоксибензиловый эфир 1,3-бис(N-CBZ-L-валилокси)-2-пропилового эфира янтарной кислоты.

К раствору N-CBZ-L-валина (58,5 г, 232,8 ммоль) в высушенном ДМФ (300 мл) добавляли трет-бутоксид калия (24,68 г, 220 ммоль) и смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляли раствор 4-метоксибензинового эфира 1,3-дибром-2-пропилового эфира янтарной кислоты (34 г, 77,6 ммоль) в высушенном ДМФ (50 мл) и смесь перемешивали в течение восемнадцати часов при 60°C. Бромид калия отфильтровывали и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли 600 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 45 г.

с) 1,3-бис(N-CBZ-L-Валилокси)-2-пропиловый эфир янтарной кислоты.

К охлажденному раствору полученного, как только что описано выше, промежуточного продукта (44,5 г, 57,1 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (50 мл) между 5 и 10°C и раствор перемешивали

в течение двух часов при 10°C. Раствор упаривали при пониженном давлении и два раза упаривали вместе с толуолом. Добавляли 400 мл этанола и смесь перемешивали в течение 30 минут при 40°C. Смесь охлаждали и побочный продукт отфильтровывали. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 33 г.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ) 0,88 (м, 12H), 2,04 (м, 2H), 2,46 (м, 4H), 3,94-4,40 (м, 6H), 5,02 (с, 4H), 5,18 (м, 1H), 7,32 (м, 10H), 7,74 (д, 2H).

Пример AA-I-7. Альтернативный путь получения 1,3-бис(N-CBZ-L-валилокси)-2-пропилового эфира янтарной кислоты.

а) 1,1-Диметилэтиловый эфир 1,3-дибром-2-пропилового эфира янтарной кислоты.

К раствору 1,3-дибромпропан-2-ола (10,9 г, 50 ммоль), 1,1-диметилэтилового эфира янтарной кислоты (J. Org. Chem. 59 (1994) 4864) (10,45 г, 60 ммоль) и DMAP (0,61 г, 5 ммоль) в дихлорметане (180 мл) добавляли DCC (12,4 г, 60 ммоль) порциями при приблизительно 10°C. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и охлаждали до приблизительно 5°C. Смесь фильтровали и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли 250 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды 5% лимонной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Раствор сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт перегоняли в вакууме (т.кип. 0,5 135-140°C). Выход: 16,8 г.

б) 1,1-Диметилэтиловый эфир 1,3-бис(N-CBZ-L-валилокси)-2-пропилового эфира янтарной кислоты.

К раствору N-CBZ-L-валина (18,85 г, 75 ммоль) в высушенном ДМФ (100 мл) добавляли трет-бутоксид калия (7,85 г, 70 ммоль) и смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляли раствор 1,1-диметилэтилового эфира 1,3-дибром-2-пропилового эфира янтарной кислоты (9,35 г, 25 ммоль) в высушенном дихлорметане (20 мл) и смесь перемешивали в течение восемнадцати часов при 60°C. Бромид калия отфильтровывали и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли 300 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 14 г.

с) Моноэфир 1,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)-2-пропилсукцината.

К охлажденному раствору 1,1-диметилэтилового эфира 1,3-бис-(N-CBZ-L-валилокси)-2-пропилового эфира янтарной кислоты (13 г, 18,18 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл) и раствор перемешивали в течение шести часов при комнатной температуре. Раствор упаривали при

пониженном давлении. Добавляли 200 мл этилацетата и органическую фазу промывали 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Раствор упаривали при пониженном давлении. Выход: 11,7 г.

Пример АА-I-8. Хлорметиловый эфир 3-бензилоксикарбонилпропионовой кислоты

а) Монобензиловый эфир янтарной кислоты.

Янтарный ангидрид (30 г, 300 ммоль) растворяли в метилхлориде (300 мл). К раствору добавляли бензиловый спирт (10,2 мл, 100 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,22 г, 10 ммоль) и пиридин (48 мл). Спустя 3 ч реакцию смесь выливали в водный раствор лимонной кислоты. Органическую фазу концентрировали до небольшого объема и добавляли гидрокарбонат натрия и воду. Затем смесь перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу собирали и к ней добавляли водный раствор лимонной кислоты. Осажденный продукт собирали и сушили. 15,3 г.

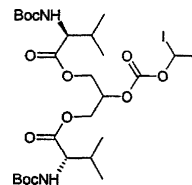
б) Хлорметиловый эфир 3-бензилоксикарбонилпропионовой кислоты.

Монобензиловый эфир янтарной кислоты (4,16 г, 20 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл). К раствору добавляли водный раствор гидроксида тетрабутиламмония (40%, 11,6 мл, 18 ммоль). Раствор сушили в вакууме и упаривали с толуолом несколько раз. Остаток растворяли в метилхлориде (60 мл) и затем к раствору добавляли хлорйодметан (14,5 мл, 200 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 18 ч и затем упаривали и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. 3,64 г.

с) Йодметиловый эфир 3-бензилоксикарбонилпропионовой кислоты.

Хлорметиловый эфир 3-бензилоксикарбонилпропионовой кислоты (2 г, 1,38 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл). К раствору добавляли йодид натрия (1,6 г, 10,9 ммоль). После реакции при 70°C в течение 3 ч реакцию смесь фильтровали и остаток растворяли в метилхлориде (20 мл) и снова фильтровали. Раствор сушили и получали промежуточный продукт йодметиловый эфир 3-бензилоксикарбонилпропионовой кислоты с количественным выходом. Этот промежуточный продукт связывают с доступной функциональной группой лекарственного средства, такой как гидроксигруппа кольца или карбоксигруппа, с использованием общепринятых условий алкилирования/ацилирования, как описано в общих чертах здесь. После удаления концевой карбоксигруппы ди/трифункциональный линкер, несущий R<sub>2</sub>, такой как 1,3-бис-О-(L-валил)глицерин или йодметилокси-L-валил, ацилируют/алкилируют на нем или R<sub>2</sub> связывают амидной связью с ним общепринятыми способами, как описано здесь, например, с использованием связывающего агента DCC.

Пример АА-I-9. 1,3-бис(N-трет-Бутоксикарбонил-L-валилокси)-2-пропил-1-йодэтилкарбонат.



(а) 1,3-бис(N-трет-буксикарбонил-L-валилокси)-2-пропил-1-хлорэтилкарбонат

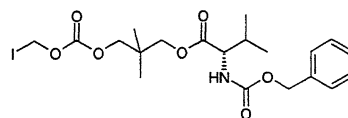
К раствору 1,3-бис(N-трет-буксикарбонил-L-валилокси)-2-пропанола (0,545 г, 1,11 ммоль) в 5 мл сухого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли пиридин (540 мкл, 6,68 ммоль) с охлаждением и перемешиванием в бане со льдом, с последующим добавлением 1-хлорэтилхлорформиата (242 мкл, 2,22 ммоль). Спустя 1 ч реакцию смесь разбавляли 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали на ротаторном испарителе, выпаривая несколько раз вместе с толуолом. Колоночная хроматография (силикагель, 4/1 петролейный эфир-этилацетат) давала хлорид (596 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.

(б) 1,3-бис(N-трет-Буксикарбонил-L-валилокси)-2-пропил-1-йодэтилкарбонат.

Смесь хлорида (596 мг, 1,0 ммоль) из стадии (а) и NaI (684 мг, 4,57 ммоль) в 10 мл сухого MeCN нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и затем распределяли между 30 мл диэтилового эфира и 10 мл воды. Органическую фазу промывали 5% водным тиосульфатом натрия (2x5 мл) и последний водный слой повторно экстрагировали эфиром (5 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (диоксид кремния, 4/1 петролейный эфир-этилацетат) давала фракцию (275 мг), содержащую 80% йодид, как определено из <sup>1</sup>H-ЯМР, и небольшие количества исходного хлорида и алкена из побочной реакции элиминирования.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,81-0,85 (м, 6H), 0,88-0,92 (м, 6H), 1,37 (с, 18H), 2,05 (м, 2H), 2,17 (д, 3H, J=6,1 Гц), 4,12-4,46 (м, 6H), 5,00 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,11 (м, 1H), 6,68 и 6,69 (2 набора к, 1H, J=6,1 Гц).

Пример А-I-10. 3-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2,2-диметилпропилийодметилкарбонат.



(а) 3-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2,2-диметил-1-пропанол.

Смесь N-бензилоксикарбонил-L-валина (2,50 г, 10,0 ммоль), 2,2-диметил-1,3-пропа-

ндиола (5,30 г, 50,9 ммоль), дициклогексилкарбодиимида (2,60 г, 12,6 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (125 мг, 1,0 ммоль) в 100 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перемешивали в течение 23 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали последовательно, по 50 мл каждый раз, водой, насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и водой. Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Указанное в заголовке соединение (2,99 г, 87%) выделяли колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 2/1 петролейный эфир-этилацетат) в виде белого воскообразного твердого вещества.

(b) 3-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2,2-диметилпропилхлорметилкарбонат.

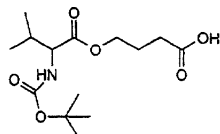
Хлорметилхлорформат (1,50 мл, 16,6 ммоль) добавляли к раствору спирта (2,74 г, 8,12 ммоль) из стадии (a) и пиридина (4,9 мл, 61 ммоль) в 40 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в бане со льдом. После перемешивания в течение 1 ч смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали последовательно водой, насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, упаривая несколько раз с толуолом на ротаторном испарителе. Колоночная флэш-хроматография (диоксид кремния, 2/1 петролейный эфир-этилацетат) давала 3,31 г (95%) указанного в заголовке соединения.

(c) 3-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2,2-диметилпропилийодметилкарбонат.

Смесь хлорида (3,14 г, 7,30 ммоль) из стадии (b) и  $\text{NaI}$  (4,37 г, 29,2 ммоль) в 73 мл сухого  $\text{MeCN}$  нагревали с обратным холодильником при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После удаления растворителя под вакуумом смесь распределяли между 80 мл этилацетата и 40 мл воды. Органическую фазу промывали 5%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и затем соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (диоксид кремния, петролейный эфир-этилацетат) давала 3,68 г (97%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,88 и 0,96 (2д, 3Н каждый), 0,98 (с, 6Н), 2,18 (м, 1Н), 3,94 и 4,02 (2с, 2Н каждый), 4,32 (дд, 1Н,  $J=9,0$ , 4,7 Гц), 5,11 (с, 2Н), 5,26 (д, 1Н), 5,92 и 5,93 (АВк, 2Н,  $J_{\text{AB}}=5,1$  Гц), 7,35 (с, 5Н).

Пример AA-I-11. 4-(N-Вос-L-валилокси)масляная кислота



а) Получение бензилового эфира 4-броммасляной кислоты.

4-Броммасляную кислоту (10,6 г, 60 ммоль) растворяли в тионилхлориде (20 ммоль) и реакцию выдерживали в течение 4 ч. Раствор упаривали и выпаривали вместе с толуолом несколько раз. Остаток перерастворяли в дихлор-

метане (120 мл) и затем добавляли бензиловый спирт (4,14 мл, 40 ммоль). Раствор охлаждали до  $-50^\circ\text{C}$  и добавляли триэтиламин (10 мл, 72 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Спустя 3 ч реакционную смесь выливали в водный раствор бикарбоната натрия и органическую фазу промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке продукта, 6,8 г.

б) Получение бензилового эфира 4-(N-Вос-L-валилокси)масляной кислоты.

N-Вос-L-валин (1,3 г, 6 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). К раствору добавляли водный раствор гидроксида тетрабутиламмония (40%, 3,8 мл, 6 ммоль) и раствор упаривали и выпаривали вместе с толуолом несколько раз. Остаток растворяли в ДМФ (15 мл) и добавляли бензиловый эфир 4-броммасляной кислоты (1,28 г, 5 ммоль). Реакцию выдерживали в течение 18 ч и затем выливали в водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, 1,2 г.

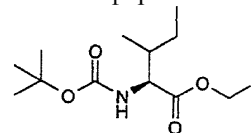
с) 4-(N-Вос-L-Валилокси)масляная кислота.

К раствору бензилового эфира 4-(N-Вос-L-валилокси)масляной кислоты (1,2 г, 3 ммоль) в смеси этилацетат/метанол (5 мл/5 мл) добавляли палладиевую чернь (20 мг). Реакционную смесь выдерживали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 2 ч. Суспензию фильтровали через целит и сушили с получением указанного в заголовке продукта, 840 мг.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 5,05 (д, 1Н), 4,20 (м, 3Н), 2,48 (т, 2Н), 2,00 (м, 2Н), 1,46 (с, 9Н), 0,96 (м, 6Н).

Пример AA-I-12.

Йодметилловый эфир N-Вос-L-изолейцина



а) Хлорметилловый эфир N-Вос-L-изолейцина.

К раствору N-Вос-L-изолейцина (23,1 г, 0,1 моль) в диоксане (500 мл) добавляли по каплям 40% водный раствор гидроксида тетрабутиламмония (65,6 мл, 0,1 моль). После перемешивания в течение 15 мин раствор упаривали досуха посредством упаривания вместе с диоксаном и толуолом. Остаток растворяли в дихлорметане (500 мл) и затем добавляли хлорйодметан (72,8 мл, 1 моль) и раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток встряхивали со смесью гексан/этилацетат (1:1 об/об, 400 мл). Желтое кристаллическое твердое вещество отфильтровывали и фильтрат промывали водным раствором тиосульфата натрия (0,1М) и затем фильтровали безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха. Остаток очи-

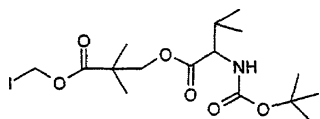
щали колоночной хроматографией (силикагель, 1-2% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 20,8 г хлорметилового эфира N-Вос-L-изолейцина.

б) Йодметилловый эфир N-Вос-L-изолейцина

К раствору хлорметилового эфира N-Вос-L-изолейцина (19,6 г, 70 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли йодид натрия (31,5 г, 210 ммоль). Раствор перемешивали в течение 4 ч при 60°C. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали водным раствором тиосульфата натрия (0,1 М). Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, 2% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 22,6 г йодметилового эфира N-Вос-L-изолейцина.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 6,04 (д, 1H), 5,82 (д, 1H), 4,97 (д, 1H), 4,25 (дд, 1H), 1,98-1,80 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,50-1,05 (м, 2H), 0,97-0,88 (м, 6H).

Пример AA-I-13. Йодметилловый эфир 2,2-диметил-3-(N-Вос-L-валилокси)пропионовой кислоты



а) 2,2-Диметил-3-(N-Вос-L-валилокси)пропионовая кислота.

N-Вос-L-валин (10,8 г, 50 ммоль), 4-диметиламинопиридин (610 мг, 5 ммоль) и DCC (6,18 г, 30 ммоль) растворяли в метиленхлориде (100 мл). После перемешивания в течение 2 ч смесь фильтровали. К фильтрату добавляли 2,2-диметил-3-гидроксипропионовую кислоту (3,54 г, 30 ммоль) и пиридин (10 мл). Спустя 18 ч реакционную смесь фильтровали и фильтрат выливали в водный раствор гидрокарбоната натрия, затем органическую фазу промывали последовательно водным раствором лимонной кислоты и водой. После упаривания продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с получением 4,4 г. Это соединение может быть активировано и этерифицировано непосредственно лекарственным средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

б) Хлорметиловый эфир 2,2-диметил-3-(N-Вос-L-валилокси)пропионовой кислоты.

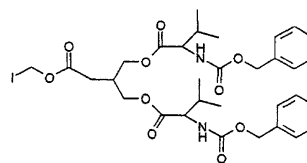
2,2-Диметил-3-(N-Вос-L-валилокси)пропионовую кислоту (3,9 г, 12,3 ммоль) растворяли в диоксане (60 мл). К раствору добавляли водный раствор гидроксида тетрабутиламмония (40%, 7,78 мл, 12 ммоль). Раствор сушили в вакууме, и его упаривали вместе с толуолом несколько раз. Остаток растворяли в метиленхлориде и затем к раствору добавляли хлорйодметан (18,9 мл, 260 ммоль). Спустя 18 ч реакционный раствор упаривали и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3,7 г.

с) Йодметилловый эфир 2,2-диметил-3-(N-Вос-L-валилокси)пропионовой кислоты.

Хлорметиловый эфир 2,2-диметил-3-(N-Вос-L-валилокси)пропионовой кислоты (3,6 г, 10 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл). К раствору добавляли йодид натрия (2,1 г, 14 ммоль). После реакции при 70°C в течение 2 ч реакционную смесь фильтровали и остаток растворяли в метиленхлориде (20 мл) и повторно фильтровали. Раствор сушили с получением 4,34 г указанного в заголовке продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 5,92 (дд, 2H), 5,10 (д, 1H), 4,24 (м, 1H), 4,15 (дд, 2H), 2,01 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,25 (д, 6H), 0,91 (м, 6H).

Пример AA-I-14. Йодметилловый эфир 3,3-бис(N-CBz-L-валилоксиметил)пропионовой кислоты.



а) Получение хлорметилового эфира 3,3-бис(N-CBz-L-валилоксиметил)пропионовой кислоты.

3,3-бис(N-CBz-L-валилоксиметил)пропионовую кислоту (3 г, 5 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл). К раствору добавляли водный раствор гидроксида тетрабутиламмония (40%, 3,11 мл, 4,8 ммоль). Раствор сушили в вакууме и упаривали вместе с толуолом несколько раз. Остаток растворяли в метиленхлориде (15 мл) и затем к раствору добавляли хлорйодметан (7,3 мл, 100 ммоль). Реакционный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч и затем упаривали и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. 900 мг.

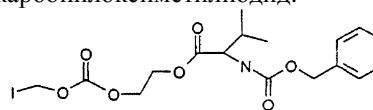
б) Йодметилловый эфир 3,3-бис(N-CBz-L-валилоксиметил)пропионовой кислоты.

Хлорметиловый эфир 3,3-бис(N-CBz-L-валилоксиметил)пропионовой кислоты (900 мг, 1,38 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл). К раствору добавляли йодид натрия (289 мг, 1,93 ммоль).

После реакции при 70°C в течение 3 ч реакционную смесь фильтровали и остаток растворяли в метиленхлориде (5 мл) и повторно фильтровали. Раствор сушили с получением указанного в заголовке продукта. 800 мг.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,35 (м, 10H), 5,88 (дд, 2H), 5,25 (д, 2H), 4,29 (м, 2H), 4,18 (м, 4H), 2,56 (м, 1H), 2,42 (д, 2H), 2,16 (м, 2H), 0,93 (м, 12H).

Пример AA-I-15. 2-(N-CBz-L-валилокси)этоксикарбонилметилйодид.

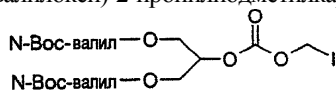


2-(N-CBz-L-валилокси)этоксикарбонилметилхлорид (1,16 г, 3 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл). К раствору добавляли йодид натрия (630 мг, 4,2 ммоль). После реак-

ции при 65°C в течение 2,5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали и остаток растворяли в метиленхлориде (5 мл) и повторно фильтровали. Раствор сушили с получением указанного в заголовке продукта. 1,2 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,35 (м, 5H), 5,93 (дд, 1H), 5,26 (д, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,39 (м, 5H), 2,18 (м, 1H), 0,94 (м, 6H).

Пример АА-I-16. 1,3-бис(N-трет-Бутоксикарбонил-L-валилокси)-2-пропилйодметилкарбонат.



а) 1-O-(N-трет-Бутоксикарбонил-L-валил)глицерин.

N-трет-Бутоксикарбонил-L-валин (32,53 г, 0,150 моль), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (37,85 г, 0,183 моль) и 4-диметиламинопиридин (1,83 г, 0,015 моль) добавляли к глицерину (138,12 г, 1,5 моль) в 500 мл сухого ДМФ и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом и затем распределяли между 300 мл EtOAc и 150 мл H<sub>2</sub>O. Водную фазу повторно экстрагировали 150 мл EtOAc. Органические фазы объединяли и промывали последовательно по 100 мл каждый раз насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным NH<sub>4</sub>Cl и соевым раствором. Высушивание над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрирование под вакуумом давало вязкое светложелтое масло в виде сырого продукта. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле со смесью 4/1 EtOAc-петролейный эфир (точка кипения 40-60°C) давала 18,27 г (42%) продукта (альтернативная номенклатура: 3-(N-трет-бутоксикарбонил-L-валилокси)-1,2-пропандиол. Реакции, проводимые в течение ночи, давали подобные выходы).

б) 1,3-ди-O-(N-трет-Бутоксикарбонил-L-валил)глицерин.

1-O-(N-трет-бутоксикарбонил-L-валил)глицерин (17,95 г, 61,6 ммоль), N-Вос-L-валин (6,69 г, 30,8 ммоль), DMAP (0,38 г, 3,1 ммоль) и DCC (7,10 г, 34,4 ммоль) в 240 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 60 мл ДМФ перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом и перерастворяли в 200 мл EtOAc. Органический раствор промывали 50 мл насыщенного NH<sub>4</sub>Cl. Водную фазу повторно экстрагировали 50 мл EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали последовательно 50 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и 50 мл соевого раствора, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Колоночная флэш-хроматография неочищенного материала на силикагеле (элюент 2/1 смесь петролейный эфир-EtOAc и затем EtOAc) давала 7,41 г (49%) указанного в заголовке соединения (альтернативная

номенклатура: 1,3-бис(N-трет-бутоксикарбонил-L-валилокси)-2-пропанол).

с) 2-O-Хлорметоксикарбонил-1,3-ди-O-(N-трет-бутоксикарбонил-L-валил)глицерин.

Хлорметилхлорформат (2,70 мл, 30 ммоль) добавляли к раствору 1,3-ди-O-(N-трет-бутоксикарбонил-L-валил)глицерина (7,27 г, 14,8 ммоль) и пиридина (7,2 мл, 89 ммоль) в 60 мл сухого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в бане со льдом в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания в течение 1 ч и 45 мин реакционную смесь разбавляли 100 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали 40 мл воды. Водную фазу повторно экстрагировали 20 мл H<sub>2</sub>O. Органические фазы объединяли, промывали 40 мл насыщенного NaHCO<sub>3</sub> и затем 2 x 50 мл соевого раствора, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле со смесью 2/1 гексан-EtOAc давала 8,03 г (93%) указанного в заголовке соединения (альтернативная номенклатура: 1,3-бис(N-трет-бутоксикарбонил-L-валилокси)-2-пропилхлорметилкарбонат).

д) 2-O-Йодметоксикарбонил-1,3-ди-O-(N-трет-бутоксикарбонил-L-валил)глицерин.

Раствор 2-O-хлорметоксикарбонил-1,3-ди-O-(N-трет-бутоксикарбонил-L-валил)пропан-1,2,3-триола (7,86 г, 13,5 ммоль) и NaI (8,09 г, 54,0 ммоль) в 135 мл сухого ацетонитрила нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 4 ч под N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и затем распределяли между 150 мл диэтилового эфира и 50 мл H<sub>2</sub>O. Водный слой повторно экстрагировали 2 x 25 мл эфира. Объединенные органические фазы промывали последовательно 25 мл водного Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и 50 мл соевого раствора, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (силикагель, 2/1 гексан-этилацетат) давала 8,38 г (92%) указанного в заголовке продукта (альтернативное название: 2-йодметоксикарбонил-1,3-бис-(N-трет-бутоксикарбонил-L-валилокси)пропан или 1,3-бис(N-трет-бутоксикарбонил-L-валилокси)-2-пропилйодметилкарбонат) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>), 0,81 (д, 6H), 0,88 (м, 6H), 1,36 (с, 18H), 2,06 (м, 2H), 4,11-4,46 (м, 6H), 5,0 (шир.д, 2H), 5,12 (м, 1H), 5,88 (с, 2H).

Пример А-I-1. Йодметил-2-метил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)пропионат.

а) 4-Метоксибензил-2-(гидроксиметил)-2-метилпропионат.

2-(Гидроксиметил)-2-метилпропионовую кислоту этерифицировали алкилированием 4-метоксибензилхлоридом общепринятым способом, а именно, обработкой водным NaOH с последующим упариванием и растворением в органическом растворителе, таком как ДМФ, к которому добавляют 4-метоксибензилхлорид, и реакцию нагревали и встряхивали, например,

перемешиванием при 60°C в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали на роторном испарителе и полученную концентрированную суспензию распределяли между водой и дихлорметаном. Органическую фазу упаривали и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, например, с 0, 2, 4% EtOH в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (7,10 г).  $R_f$  (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,40.

б) 4-Метоксибензил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-метилпропионат.

4-Метоксибензил-2-(гидроксиметил)-2-метилпропионат (2,50 г, 10,5 ммоль), N-бензилоксикарбонил-L-валин (2,51 г, 10 ммоль), 4-диметиламинопиридин (183 мг) и 1-гидоксибензотриазол (1,35 г, 10 ммоль) смешивали и растворяли в N,N-диметилформамиде (90 мл). Затем добавляли дициклогексилкарбодиимид (2,47 г, 12 ммоль). После перемешивания в течение 3 дней при комнатной температуре суспензию фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток распределяли между 0,1М лимонной кислотой и дихлорметаном. Затем органическую фазу экстрагировали водным насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и упаривали в вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 2, 3% этанол в дихлорметане). Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,72 г).

д) 2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-метилпропионовая кислота.

К раствору 4-метоксибензил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-метилпропионата (2,72 г, 5,76 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (11,5 мл) и образующийся темнокрасный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Раствор упаривали досуха с диоксаном и толуолом. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (2, 3, 4% этанол в дихлорметане). Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,86 г). Это соединение может быть активировано и этерифицировано непосредственно лекарственным средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,30.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,32 (с, 5H), 5,32 (д, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,32 (д,д, 1H), 4,21 (д,д, 2H), 2,13 (м, 1H), 1,26 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 0,95 (д, 3H), 0,86 (д, 3H).

с) Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-метилпропионат.

2-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-метилпропионовую кислоту этерифицировали общепринятыми способами, а именно растворением в органическом растворителе, таком как диоксан, и добавлением по каплям водного гидроксида тетрабутиламмония с последующим упариванием. Остаток растворяли в

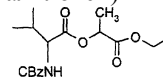
дихлорметане и затем добавляли хлоридметан и смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре, с последующим распределением, встряхиванием фильтрата с водным тиосульфатом натрия, 0,1М, фильтрованием и упариванием. Указанное в заголовке соединение (1,40 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 2, 3% этанол в дихлорметане).

е) Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-метилпропионат.

Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-метилпропионат превращали в йодид общепринятыми способами, а именно, добавлением к NaI в ацетонитриле, перемешиванием и нагреванием, например, до 75°C в течение четырех часов. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат упаривали, растворяли в органическом растворителе, таком как толуол, и встряхивали с водным тиосульфатом натрия (0,1 М) и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г) в практически чистом виде.  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,80.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,35 (с, 5H), 5,90 (д,д, 2H), 5,24 (д, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,31 (д,д, 1H), 4,14 (д,д, 2H), 2,16 (м, 1H), 1,22 (с, 6H), 0,96 (д, 3H), 0,87 (д, 3H).

Пример А-I-2. Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-DL-пропионат.



а) Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-DL-пропионат.

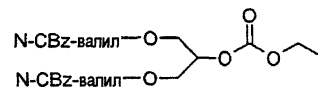
2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропионовую кислоту (1 г) этерифицировали по способу, описанному в примере А-I-1, стадии d. Указанное в заголовке соединение (0,76 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0,1% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,75.

б) Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-DL-пропионат.

Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-DL-пропионат превращали в йодид по способу, описанному в примере А-I-1, стадии e, с получением указанного в заголовке соединения (0,95 г) в практически чистом виде.  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,75.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,33 (с, 5H), 5,98 (д, 1H), 5,86 (д, 1H), 5,26 (д, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,07 (к, 1H), 4,38 (д,д, 1H), 2,30 (м, 1H), 1,49 (д, 3H), 1,03 (д, 3H), 0,95 (д, 3H).

Пример А-I-3. Йодметил-(1,3-ди-(N-бензилоксикарбонил)-L-валилокси)-2-пропилкарбонат.



а) Хлорметил-(1,3-ди-(N-бензилоксикарбонил)-L-валилокси)-2-пропилкарбонат.

К раствору 1,3-ди-((N-бензилоксикарбонил)-L-валилокси)пропан-2-ола (1,34 г, 2,4

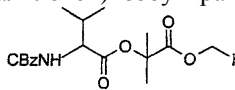
ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли сухой пиридин (1,15 мл, 14,4 ммоль) и хлорметилхлорформат (0,43 мл, 4,8 ммоль) при 0°C. Затем реакцию перемешивали в течение 30 мин и после этого выливали в водный 50% насыщенный раствор хлорида натрия/0,1М раствор лимонной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу упаривали и остаток хроматографировали колоночной хроматографией на силикагеле (0, 1, 1,5% этанол в дихлорметане). Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,26 г).  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,85.

b) Получение йодметил-(1,3-ди-(N-бензилоксикарбонил)-L-валилокси)-2-пропилкарбоната.

Хлорметил-(1,3-ди-(N-бензилоксикарбонил)-L-валилокси)-2-пропилкарбонат превращали в йодид по способу, описанному в примере А-I-1, стадии е), с получением указанного в заголовке соединения (1,37 г) в практически чистом виде.  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,85.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) : 7,34 (с, 10H), 5,93 (д, 1H), 5,89 (д, 1H), 5,21 (м, 3H), 5,11 (с, 4H), 4,50-4,17 (м, 6H), 2,12 (м, 2H), 0,97 (д, 6H), 0,88 (д, 6H).

Пример А-I-4. Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)изобутират.



a) 4-Метоксибензил-2-гидроксиизобутират.

2-Гидроксиизомасляную кислоту (1,56 г) этерифицировали алкилированием 4-метоксибензилхлоридом по способу, описанному в примере А-I-1, стадии а). Указанное в заголовке соединение (2,65 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 2% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,45.

b) 4-Метоксибензил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)изобутират.

4-Метоксибензил-2-гидроксиизобутират ацилировали N-бензилоксикарбонил-L-валином по способу, описанному в примере А-I-1, стадии б). Указанное в заголовке соединение (3,21 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 1,5% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,70.

с) 2-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)изомасляная кислота.

4-Метоксибензил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)изобутират деэтерифицировали по способу, описанному в примере А-I-1, стадии с). Указанное в заголовке соединение (2,01 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (2, 10, 20% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,30. Это соединение может быть активировано и этерифицировано непосредственно лекарственным

средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) : 7,32 (с, 5H), 5,33 (д, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,31 (д, 1H), 2,22 (м, 1H), 1,57 (с, 6H), 0,98 (д, 3H), 0,89 (д, 3H).

d) Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)изобутират.

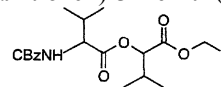
2-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)изомасляную кислоту этерифицировали по способу, описанному в примере А-I-1, стадии d). Указанное в заголовке соединение (1,90 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 1,5% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,80.

e) Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)изобутират.

Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)изобутират превращали в йодид по способу, описанному в примере А-I-1, стадии е), с получением указанного в заголовке соединения (2,32 г) в практически чистом виде.  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,80.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) : 7,33 (с, 5H), 5,89 (с, 2H), 5,22 (д, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,29 (д, 1H), 2,21 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,93 (д, 3H).

Пример А-I-5. Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-3-метил-(S)-(+)-бутират.



a) 4-Метоксибензил-2-гидрокси-3-метил-(S)-(+)-бутират.

2-Гидрокси-3-метил-(S)-(+)-масляную кислоту (1,77 г) этерифицировали алкилированием 4-метоксибензилхлоридом по способу, описанному в примере А-I-1, стадии а). Указанное в заголовке соединение (3,10 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 2% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,50.

b) 4-Метоксибензил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-3-метил-(S)-(+)-бутират.

4-Метоксибензил-2-гидрокси-3-метил-(S)-(+)-бутират ацилировали N-бензилоксикарбонил-L-валином по способу, описанному в примере А-I-1, стадии б). Указанное в заголовке соединение (5,74 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 1,5% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,70.

с) 2-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)-3-метил-(S)-(+)-масляная кислота.

4-метоксибензил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-3-метил-(S)-(+)-бутират деэтерифицировали по способу, описанному в примере А-I-1, стадии с). Указанное в заголовке соединение (3,41 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (2, 10, 20% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,45. Это соединение может быть активировано и этерифицировано непосредственно лекарственным

средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже:

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,36 (с, 5H), 5,38 (д, 1H), 5,11 (с, 4H), 4,90 (д, 1H), 4,41 (д,д, 1H), 2,28 (м, 2H), 1,04-0,89 (м, 12H).

д) Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-3-метил-(S)-(+)-бутират.

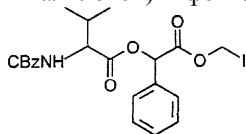
2-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)-3-метил-(S)-(+)-масляную кислоту этерифицировали по способу, описанному в примере А-I-1, стадии d. Указанное в заголовке соединение (2,96 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 2% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,85.

е) Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-3-метил-(S)-(+)-бутират.

Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-3-метил-(S)-(+)-бутират превращали в йодид по способу, описанному в примере А-I-1, стадии e, с получением указанного в заголовке соединения (3,64 г) в практически чистом виде.  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,85.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,36 (с, 5H), 6,00 (д, 1H), 5,83 (д, 1H), 5,28 (д, 1H), 5,11 (с, 4H), 4,83 (д, 1H), 4,41 (д,д, 1H), 2,29 (м, 2H), 1,05-0,90 (м, 12H).

Пример А-I-6. Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-фенил-DL-ацетат.



а) 4-метоксибензил-2-гидрокси-2-фенил-DL-ацетат.

DL-миндальную кислоту (2,28 г) этерифицировали алкилированием 4-метоксибензилхлоридом по способу, описанному в примере А-I-1, стадии а. Указанное в заголовке соединение (3,69 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 1,5% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,55.

б) 4-Метоксибензил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-фенил-DL-ацетат.

4-Метоксибензил-2-гидрокси-2-фенил-DL-ацетат ацилировали N-бензилоксикарбонил-L-валином по способу, описанному в примере А-I-1, стадии b. Указанное в заголовке соединение (6,50 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 1,5% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,75.

с) 2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-фенил-DL-уксусная кислота.

4-Метоксибензил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-фенил-DL-ацетат дезетерифицировали по способу, описанному в примере А-I-1, стадии с. Указанное в заголовке соединение (4,75 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (2, 10, 20% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,40. Это соединение может быть активировано и этерифицировано непосредственно лекарственным

средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,36 (м, 10H), 5,91 (д, 1H), 5,27 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,57-4,40 (2хд,д, 1H), 2,30 (м, 1H), 1,01-0,82 (м, 6H).

а) Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-фенил-DL-ацетат.

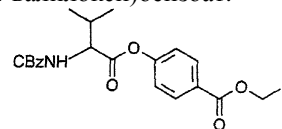
2-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-фенил-DL-уксусную кислоту этерифицировали по способу, описанному в примере А-I-1, стадии d. Указанное в заголовке соединение (1,69 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 2% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,80.

е) Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-фенил-DL-ацетат.

Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-фенил-DL-ацетат превращали в йодид по способу, описанному в примере А-I-1, стадии e, с получением указанного в заголовке соединения (1,89 г) в практически чистом виде.  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,80.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,36 (м, 10H), 5,94-5,82 (м, 3H), 5,28 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,46 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 1,08-0,85 (м, 6H).

Пример А-I-7. Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат.



а) 4-Метоксибензил-4-гидроксибензоат.

4-Гидроксибензойную кислоту (1,38 г) этерифицировали алкилированием 4-метоксибензилхлоридом по способу, описанному в примере А-I-1, стадии а. Указанное в заголовке соединение (2,06 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0, 1, 2, 3% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,40.

б) 4-Метоксибензил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат.

4-Метоксибензил-4-гидроксибензоат ацилировали N-бензилоксикарбонил-L-валином по способу, описанному в примере А-I-1, стадии b. Указанное в заголовке соединение (2,71 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0,1% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,70.

с) 4-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензойная кислота.

4-Метоксибензил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат дезетерифицировали по способу, описанному в примере А-I-1, стадии с. Указанное в заголовке соединение (1,86 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (2, 10, 20% этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,20. Это соединение может быть активировано и этерифицировано непосредственно лекарственным средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8,15 (д, 2H), 7,34 (м, 5H), 7,22 (д, 2H), 5,38 (д, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,58 (д, 1H), 2,34 (м, 1H), 1,12 (с, 3H), 0,96 (д, 3H).

д) Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат.

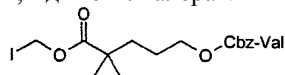
4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензойную кислоту этерифицировали по способу, описанному в примере А-I-1, стадии d. Указанное в заголовке соединение (0,95 г) получали после колоночной хроматографии на силикагеле (0,1 % этанол в дихлорметане).  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,80.

е) Йодметил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат.

Хлорметил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат превращали в йодид по способу, описанному в примере А-I-1, стадии e, с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г) в практически чистом виде.  $R_f$  (2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ) 0,80.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8,11 (д, 2H), 7,35 (м, 5H), 7,21 (д, 2H), 6,15 (с, 2H), 5,32 (д, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,55 (д, 1H), 2,34 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,03 (д, 3H).

Пример А-I-8. Йодметил-5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметилвалерат.



а) 4-Метоксибензил-2,2-диметил-4-пентеноат.

К раствору 2,2-диметил-4-пентеновой кислоты (11,5 г, 90 ммоль) в ДМФ (250 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутоксид калия (11,1 г, 99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Добавляли 4-метоксибензилхлорид (16,9 г, 108 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. ДМФ выпаривали под вакуумом, остаток растворяли в эфире (500 мл) и промывали водой (3 x 200 мл). Органическую фазу сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали с получением 21,4 г 4-метоксибензил-2,2-диметил-4-пентеноата.

б) 4-Метоксибензил-5-гидрокси-2,2-диметилвалерат.

Смесь 4-метоксибензил-2,2-диметил-4-пентеноата (9,50 г, 38 ммоль) и 9-BBN (115 мл, 57 ммоль, 0,5 М в ТГФ) перемешивали при 60°C в течение 60 мин, после чего реакционную смесь охлаждали до -5°C. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (35 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при -5°C, добавляли водный раствор  $\text{NaOH}$  (35 мл, 3 М) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 10 мин при -5°C. Водный раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35 мл, 30%) добавляли по каплям и температуре реакционной смеси давали достичь комнатной температуры, после чего реакционную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре. После упаривания, добавляли воду (200 мл) и полученную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 200 мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концен-

трировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт хроматографировали колоночной хроматографией (силикагель, 1 → 8%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 6,32 г 4-метоксибензил-5-гидрокси-2,2-диметилвалерата.

с) 4-Метоксибензил-5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметилвалерат.

К смеси DCC (9,41 г, 46 ммоль), DMAP (0,586 г, 4,8 ммоль) и N-CBz-L-валина (12,1 г, 48 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 4-метоксибензил-5-гидрокси-2,2-диметилвалерата (6,40 г, 24 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). После 1 ч при 0°C, температуре реакционной смеси давали подняться до комнатной температуры и затем смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через стеклянный фильтр и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (силикагель, 1 → 4%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 8,61 г 4-метоксибензил-5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметилвалерата.

а) 5-(N-CBz-L-Валилокси)-2,2-диметилвалериановая кислота.

К раствору 4-метоксибензил-5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметилвалерата (8,24 г, 16,5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). После 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт хроматографировали колоночной хроматографией (силикагель, 3 → 5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 6,00 г 5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметилвалериановой кислоты. Это соединение может быть активировано и этерифицировано непосредственно лекарственным средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 10,94 (шир.с, 1H), 7,35 (с, 5H), 5,45 (д, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,30 (дд, 1H), 4,21-4,00 (м, 2H), 2,28-2,07 (м, 1H), 1,68-1,51 (м, 4H), 1,21 (с, 6H), 0,97 (д, 3H), 0,89 (д, 3H).

е) Хлорметил-5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметилвалерат.

К раствору 5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметилвалериановой кислоты (5,88 г, 15,5 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли по каплям 40% водный раствор гидроксида тетрабутиламмония (10,1 г). После перемешивания в течение 5 мин раствор упаривали досуха посредством упаривания вместе с диоксаном и толуолом. Остаток растворяли в дихлорметане (100 мл) и затем добавляли хлорйодметан (11,3 мл, 155 ммоль) и раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток встряхивали со смесью гексан/этилацетат (1:1 об/об, 200 мл). Желтое кристаллическое твердое вещество отфильтровывали и фильтрат промыв-

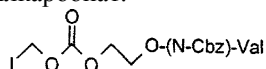
вали водным раствором тиосульфата натрия (0,1M) и фильтровали через безводный сульфат натрия и упаривали досуха. Остаток хроматографировали колоночной хроматографией (силикагель, 1 → 4% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 3,95 г хлорметил-5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметилвалерата.

г) Йодметил-5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметилвалерат.

К раствору хлорметил-5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметилвалерата (3,85 г, 9 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли йодид натрия (5,40 г, 36 ммоль). Раствор перемешивали в течение 4 ч при 60°C. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали водным тиосульфатом натрия (0,1 M). Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт хроматографировали колоночной хроматографией (силикагель, 1% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 4,26 г йодметил-5-(N-CBz-L-валилокси)-2,2-диметилвалерата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,34 (с, 5H), 5,90 (с, 2H), 5,32 (д, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,29 (дд, 1H), 4,18-4,02 (м, 2H), 2,26-2,08 (м, 1H), 1,65-1,50 (м, 4H), 1,17 (с, 6H), 0,97 (д, 3H), 0,89 (д, 3H).

Пример А-I-9. 2-(N-CBz-L-Валилокси)этилийодметилкарбонат.



а) 2-(N-CBz-L-Валилокси)этанол.

К смеси DCC (11,4 г, 55 ммоль), DMAP (0,611 г, 5 ммоль) и этиленгликоля (55,8 мл, 1 моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор N-CBz-L-валина (12,6 г, 50 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл). После 1 ч при 0°C температуре реакционной смеси давали подняться до комнатной температуры и затем смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через стеклянный фильтр и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (силикагель, 5 → 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 12,0 г 2-(N-CBz-L-валилокси)этанола.

б) 2-(N-CBz-L-Валилокси)этилхлорметилкарбонат.

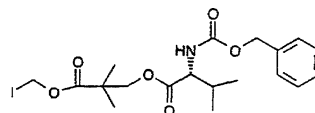
К смеси 2-(N-CBz-L-валилокси)этанола (12,0 г, 40,6 ммоль) и пиридина (19,7 мл, 0,24 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 мл) при 0°C добавляли по каплям хлорметилхлорформиат (10,5 г, 81,2 ммоль). После 30 мин при 0°C реакционную смесь промывали H<sub>2</sub>O (200 мл). H<sub>2</sub>O-фазу промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) и растворитель объединенных органических фаз удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт хроматографировали колоночной хроматографией (силикагель, 0,5 → 1% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 8,26 г 2-(N-CBz-L-валилокси)этилхлорметилкарбоната.

с) 2-(N-CBz-L-валилокси)этилийодметилкарбонат.

К раствору 2-(N-CBz-L-валилокси)этилхлорметилкарбоната (3,88 г, 10 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли йодид натрия (7,50 г, 50 ммоль). Раствор перемешивали в течение 4 ч при 60°C. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали водным тиосульфатом натрия (0,1M). Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,51 г 2-(N-CBz-L-валилокси)этилийодметилкарбоната.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,34 (с, 5H), 5,93 (с, 2H), 5,26 (д, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,48-4,26 (м, 5H), 2,28-2,10 (м, 1H), 0,97 (д, 3H), 0,90 (д, 3H).

Пример А-I-10. Йодметиловый эфир 2,2-диметил-3-(N-CBz-D-валилокси)пропионовой кислоты.



а) 2,2-Диметил-3-(N-CBz-D-валилокси)пропионовая кислота.

К раствору 4-метоксибензильного эфира 2,2-диметилпропионовой кислоты (4,7 г, 20 ммоль) и N-CBz-D-валина (5,5 г, 22 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (305 мг, 2,5 ммоль) и DCC (5,15 г, 25 ммоль). Спустя 18 ч раствор промывали последовательно водным раствором бикарбоната натрия, раствором лимонной кислоты и водой. Органическую фазу сушили и остаток растворяли в дихлорметане (100 мл). К раствору добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). Спустя 3 ч его упаривали и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. 4,5 г. Это соединение может быть активировано и этерифицировано лекарственным средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,36 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,30 (м, 1H), 4,18 (дд, 2H), 2,17 (м, 1H), 1,23 (д, 6H), 0,93 (м, 6H).

б) Хлорметиловый эфир 2,2-диметил-3-(N-CBz-D-валилокси)пропионовой кислоты.

2,2-Диметил-3-(N-CBz-D-валилокси)пропионовую кислоту (4,5 г, 12,8 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл). К раствору добавляли водный раствор гидроксида тетрабутиламмония (40%, 8,3 мл, 12,8 ммоль). Раствор сушили в вакууме и упаривали вместе с толуолом несколько раз. Остаток растворяли в метиленхлориде и затем к раствору добавляли хлорйодметан (18 мл, 260 ммоль). Спустя 18 ч реакционный раствор упаривали и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. 3,5 г.

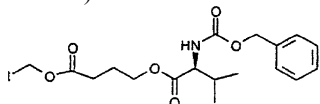
с) Йодметиловый эфир 2,2-диметил-3-(N-CBz-D-валилокси)пропионовой кислоты.

Хлорметиловый эфир 2,2-диметил-3-(N-CBz-D-валилокси)пропионовой кислоты (2,4 г, 6

ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл). К раствору добавляли йодид натрия (1,26 г, 8,4 ммоль). После реакции при 70°C в течение 2 ч реакционную смесь фильтровали и остаток растворяли в метилхлориде (20 мл) и повторно фильтровали. Раствор сушили с получением указанного в заголовке продукта. 2,68 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,36 (м, 5H), 5,90 (дд, 2H), 5,26 (д, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,31 (м, 1H), 4,15 (дд, 2H), 2,18 (м, 1H), 1,22 (д, 6H), 0,92 (м, 6H).

Пример А-I-11. Йодметилловый эфир 4-(N-CBz-L-валилокси)масляной кислоты.



а) Трет-бутиловый эфир 4-(N-CBz-L-валилокси)масляной кислоты.

N-CBz-L-валин (16,25 г, 65 ммоль) растворяли в ДМФ (40 мл). К раствору добавляли трет-бутоксид калия (7,24 г, 65 ммоль). Спустя 10 мин добавляли трет-бутиловый эфир 4-броммасляной кислоты (12 г, 53 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 65°C в течение 2,5 ч и затем выливали в водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. 20,1 г.

б) Хлорметилловый эфир 4-(N-CBz-L-валилокси)масляной кислоты.

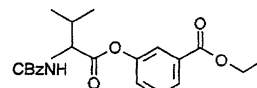
Трет-бутиловый эфир 4-(N-CBz-L-валилокси)масляной кислоты (20 г, 50,8 ммоль) обрабатывали трифторуксусной кислотой (30 мл) при 0°C в течение 3 ч и затем упаривали. Остаток упаривали вместе с толуолом несколько раз. Промежуточную кислоту (2,56 г, 7,6 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и к раствору добавляли гидроксид тетрабутиламмония (40%, 4,66 мл, 7,2 ммоль). Раствор сушили и растворяли в дихлорметане (20 мл) и затем к раствору добавляли хлорйодметан (10 мл, 144 ммоль). Спустя 18 ч реакционный раствор упаривали и продукт получали колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 2,1 г.

с) Йодметилловый эфир 4-(N-CBz-L-валилокси)масляной кислоты.

Хлорметилловый эфир 4-(N-CBz-L-валилокси)масляной кислоты (1,54 г, 4 ммоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл). К раствору добавляли йодид натрия (840 мг, 5,6 ммоль). После реакции при 55°C в течение 3 ч реакционную смесь фильтровали и остаток растворяли в метилхлориде (20 мл) и повторно фильтровали. Раствор сушили с получением указанного в заголовке продукта. Выход 1,9 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,36 (м, 5H), 5,90 (дд, 2H), 5,25 (д, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,29 (дд, 1H), 4,18 (т, 2H), 2,43 (т, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 0,93 (дд, 6H).

Пример А-I-12. Йодметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат.



а) 4-Метоксибензил-3-гидроксибензоат.

К раствору 3-гидроксибензойной кислоты (6,9 г, 50 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли трет-бутоксид калия (6,17 г, 55 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Добавляли 4-метоксибензилхлорид (9,4 г, 60 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при 60°C. Смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли этилацетат (250 мл). Органическую фазу промывали пять раз водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью толуол/ацетон. Выход: 10,5 г = 81%.

б) 4-Метоксибензил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат.

К охлажденному раствору 4-метоксибензил-3-гидроксибензоата (7,7 г, 29,8 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,73 г, 6 ммоль) и N-бензилоксикарбонил-L-валина (8,3 г, 33 ммоль) в 100 мл дихлорметана добавляли дициклогексилкарбодиимид (7,22 г, 35 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Смесь охлаждали и уретан отфильтровывали. Раствор упаривали и добавляли этилацетат (250 мл). Органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой; 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью гексан/этилацетат. Выход 13,9 г = 94%.

с) 3-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензойная кислота.

К раствору 4-метоксибензил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоата (13,7 г, 27,8 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт кристаллизовали из толуола. Выход: 10,1 г = 87%. Это соединение может быть активировано и этерифицировано лекарственным средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): 1,01 (м, 6H), 2,21 (м, 1H), 4,17 (дд, 1H), 5,08 (с, 2H), 7,28-7,96 (м, 10H).

д) Хлорметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат.

К раствору 3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензойной кислоты (7,42 г, 20 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли 40% раствор гидроксида тетрабутиламмония (12,97 г, 20 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и упаривали два раза вместе с 1,4-диоксаном и два раза вместе с то-

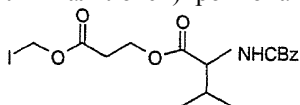
луолом. Всушенный продукт растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли хлорйодметан (35,3 г, 200 ммоль). Раствор перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре и упаривали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат (100 мл) и органическую фазу промывали дважды водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 3,8 г = 45%.

е) Йодметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоат.

К раствору хлорметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)бензоата (2,0 г, 4,76 ммоль) в сухом ацетоне (30 мл) добавляли йодид натрия (3,15 г, 21 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и экстрагировали смесью этилацетат/вода. Органическую фазу промывали 5% раствором тиосульфата натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Выход: 2,3 г = 94%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,02 (м, 6H), 2,38 (м, 1H), 4,56 (д,д, 1H), 5,14 (с, 2H), 5,30 (д, 1H), 6,14 (с, 2H), 7,26-7,50 (м, 7H), 7,80 (с, 1H), 7,96 (д, 1H).

Пример A-I-13. Йодметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропионат.



а) 3-Бутен-1-ил-3-(N-бензилоксикарбонил)пропионат.

К раствору 3-бутен-1-ола (2,16 г, 30 ммоль), N-бензилоксикарбонил-L-валина (8,29 г, 33 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,37 г, 3 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли дициклогексилкарбодиимид (7,22 г, 35 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждали и уретан отфильтровывали. Раствор упаривали при пониженном давлении и добавляли этилацетат (200 мл). Органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью гексан/этилацетат. Выход: 8,3 г = 90%.

б) 3-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропановая кислота.

К раствору 3-бутен-1-ил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропионата (9,2 г, 30 ммоль) в 150 мл бензола добавляли тетрабутиламмонийбромид (1,62 г, 5 ммоль) и 100 мл воды. Смесь охлаждали до приблизительно 5°C и добавляли порциями перманганат калия (14,82 г, 90 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, разбавляли водой и обесцвечивали добавлением бисульфита натрия. Смесь подкисляли 2М хлористым водородом и

экстрагировали 3 раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и сушили сульфатом натрия. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью гексан/этилацетат. Выход: 5,4 г = 55%. Это соединение может быть активировано и этерифицировано лекарственным средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ): 0,90 (м, 6H), 2,5 (м, 2H), 3,88 (д,д, 1H), 4,32 (м, 2H), 5,03 (с, 2H), 7,36 (м, 5H), 7,68 (д, 1H).

с) Хлорметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропионат.

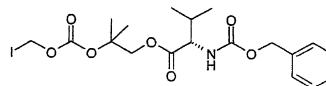
К раствору 3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропановой кислоты (5,2 г, 16,08 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли 40% раствор гидроксида тетрабутиламмония (10,43 г, 16,08 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и упаривали два раза вместе с 1,4-диоксаном и два раза вместе с толуолом. Всушенный продукт растворяли в 40 мл дихлорметана и добавляли хлорйодметан (28,4 г, 160 ммоль). Раствор перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре и упаривали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат (100 мл) и органическую фазу промывали дважды водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 2,2 г = 35%.

д) Йодметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропионат.

К раствору хлорметил-3-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропионата (2,05 г, 5,51 ммоль) в сухом ацетоне (50 мл) добавляли йодид натрия (4,12 г, 27,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и экстрагировали смесью этилацетат/вода. Органическую фазу промывали 5% раствором тиосульфата натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Выход: 2,35 г = 92%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,94 (м, 6H), 2,17 (м, 1H), 2,68 (т, 2H), 4,40 (м, 3H), 5,12 (с, 2H), 5,91 (с, 2H), 7,26 (м, 5H).

Пример A-I-15. 1-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-метил-2-пропилойдметилкарбонат.



а) 1-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-метил-2-пропанол.

N-Бензилоксикарбонил-L-валин (2,02 г, 8,0 ммоль), 4-диметиламинопиридин (100 мг, 0,8 ммоль) и дициклогексилкарбодиимид (2,04 г, 9,9 ммоль, в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) добавляли к 2-метил-1,2-пропандиолу (12,2 ммоль) в 30 мл сухого

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , с охлаждением в бане со льдом. Добавляли ДМФ (5 мл). После перемешивания в течение 5 ч при  $10^\circ\text{C}$  реакционную смесь фильтровали, концентрировали и затем повторно растворяли в этилацетате. Органический раствор промывали насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (диоксид кремния, 2/1 петролейный эфир-этилацетат) давала 2,3 г указанного в заголовке соединения.

(b) 1-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-метил-2-пропилхлорметилкарбонат.

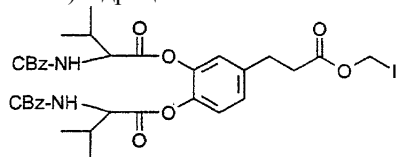
Весь полученный выше спирт растворяли в 35 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и охлаждали в бане со льдом. Добавляли пиридин (3,50 мл, 43,4 ммоль) с последующим добавлением хлорметилхлорформиата (1,30 мл, 14,4 ммоль). Спустя 1 ч баню со льдом удаляли и перемешивание продолжали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) и промывали водой (50 мл) и затем солевым раствором (2 x 25 мл). Высушивание над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  объединенных органических фаз и концентрирование под вакуумом, упаривание несколько раз вместе с толуолом давали желто-коричневое масло, которое подвергали колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 2/1 петролейный эфир-этилацетат) с получением 2,86 г (86% от N-бензилоксикарбонил-L-валина) указанного в заголовке соединения.

(c) 1-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)-2-метил-2-пропилодметилкарбонат.

Смесь хлорида (2,84 г, 6,84 ммоль) из стадии b) и  $\text{NaI}$  (4,15 г, 27,2 ммоль) в 68 мл сухого ацетонитрила нагревали с обратным холодильником при  $75^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. После упаривания растворителя под вакуумом остаток разделяли между этилацетатом (80 мл) и водой (40 мл) и органический слой промывали 5%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (15 мл) и солевым раствором (25 мл). Высушивание органической фазы над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрирование давали желтое масло, которое подвергали колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 2/1 петролейный эфир-этилацетат) с получением 3,29 г (95%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), 0, 90 и 0,94 (2д, 3Н каждый,  $J=6,8$  Гц), 1,52 (с, 6Н), 2,17 (м, 1Н), 4,35 (м, 1Н), 4,22 и 4,39 (ABк, 2Н,  $J_{\text{AB}}=11,7$  Гц), 5,10 (с, 2Н), 5,30 (д, 1Н), 5,86 (с, 2Н), 7,34 (с, 5Н).

Пример А-I-16. Йодметил-3,4-ди-(N-CBZ-L-валилокси)гидроциннамат.



а) 4-Метоксибензил-3,4-дигидроксигидроциннамат.

3,4-Дигидроксикоричную кислоту (6,5 г, 35,7 ммоль) растворяли в ДМФ (50 мл) и охла-

ждали до  $0^\circ\text{C}$  на бане со льдом. Затем добавляли 4-калий-трет-бутоксид (35,7 ммоль) и смесь оставляли приблизительно на 30 мин при  $0^\circ\text{C}$  с последующим добавлением по каплям 4-метоксибензилхлорида (39 ммоль) в ДМФ (25 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и оставляли ее на ночь. Затем растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали хроматографией (этилацетат-гексан, 1:1) с получением 6 г указанного в заголовке соединения (55%).

б) 4-Метоксибензил-3,4-ди-(N-CBZ-L-валилокси)гидроциннамат.

4-Метоксибензил-3,4-дигидроксигидроциннамат (5 г, 16,5 ммоль), N,N-диметиламинопиридин (2 г, 16,5 ммоль), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (8,5 г, 41,3 ммоль) и Cbz-L-валин (10,4 г, 41,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл). Спустя 4 ч смесь фильтровали и упаривали и очищали хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, 5:2  $\rightarrow$  3:2) с получением чистого указанного в заголовке соединения (10,1 г, 79%).

с) 3,4-ди-(N-CBZ-L-Валилокси)гидрокоричная кислота.

4-Метоксибензил-3,4-ди-(N-CBZ-L-валилокси)гидроциннамат (10 г, 13 ммоль) растворяли в дихлорметане и 1,1,1-трифторуксусной кислоте (30 мл) и оставляли при температуре окружающей среды на 3,5 ч. Упаривание при пониженном давлении и очистка хроматографией (хлороформ-метанол, 10:1) давали 6,7 г (80%) чистого указанного в заголовке продукта. Это соединение может быть активировано и этерифицировано лекарственным средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $45^\circ\text{C}$ ) : 7,24-7,0 (м, 13Н), 5,65 (шир.с, 1Н), 5,55 (шир.с, 1Н), 5,1 (м, 4Н), 4,46 (м, 2Н), 2,95 (т, 2Н), 2,66 (т, 2Н), 2,35 (м, 2Н).

д) Хлорметил-3,4-ди-(N-CBZ-L-валилокси)гидроциннамат.

3,4-ди-(N-CBz-L-Валилокси)гидрокоричную кислоту (4,2 г, 6,47 ммоль) растворяли в диоксане (70 мл). Добавляли по каплям гидроксид тетрабутиламмония до pH 8. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество опять растворяли в диоксане (30 мл) и толуоле (30 мл) и упаривали. Эту процедуру повторяли дважды (для удаления воды). Добавляли дихлорметан (60 мл) и хлорйодметан в виде одной порции и смесь оставляли при температуре окружающей среды на 6 ч. Выпаривание растворителя и очистка хроматографией давали 1,7 г указанного в заголовке продукта (38%).

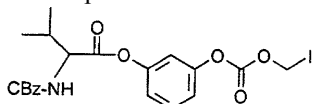
е) Йодметил-3,4-ди-(N-CBZ-L-валилокси)гидроциннамат.

Хлорметил-3,4-ди-(N-CBZ-L-валилокси)гидроциннамат (1,9 г, 2,7 ммоль) и йодид натрия

(2 г, 13,3 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл) и нагревали до 65°C в течение 60 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток помещали в дихлорметан и фильтровали. Удаление растворителя и очистка хроматографией (этилацетат-гексан, 2:5) давали чистый указанный в заголовке продукт (1,9 г, 90%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 45°C) : 7,34-7,02 (м, 13H), 5,89 (с, 2H), 5,64 (шир.с, 2H), 5,14-5,02 (м, 4H), 4,47 (м, 2H), 2,96 (т, 2H), 2,64 (т, 2H), 2,33 (м, 2H), 1,08-0,99 (м, 12H).

Пример А-I-17. 3-(N-CBz-L-Валилокси)фенилйодметилкарбонат.



а) 3-(N-CBz-L-Валилокси)фенол.

N-CBz-L-Валин (10 г, 40 ммоль), 1,3-дигидроксibenзол (8,7 г, 79 ммоль), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (10,2 г, 44 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (2,4 г, 20 ммоль) растворяли в ДМФ (50 мл) и оставляли при температуре окружающей среды на ночь. Реакционную смесь фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт помещали в дихлорметан и фильтровали. Удаление растворителя с последующей очисткой хроматографией (хлороформ-метанол, 10:1) давало чистый указанный в заголовке продукт (10,9 г, 79%).

б) (N-CBz-L-Валилокси)фенилхлорметилкарбонат.

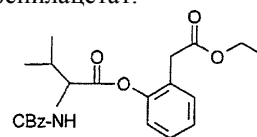
(N-CBz-L-валилокси)фенол (5,4 г, 15,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (70 мл) и охлаждали в бане со льдом. Добавляли пиридин (1,2 г, 23,5 ммоль) с последующим добавлением по каплям 1-хлорметилхлорформиата (2,3 г, 18,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Смесь оставляли при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли воду (25 мл) и фазы разделяли. Органический слой промывали 0,01 М водной хлористо-водородной кислотой (25 мл). Очистка хроматографией (этилацетат-гексан, 1:1) давала указанное в заголовке соединение (4,5 г, 65%).

с) 3-(N-CBz-L-Валилокси)фенилйодметилкарбонат.

(N-CBz-L-валилокси)фенилхлорметилкарбонат (1,5 г, 3,44 ммоль) и йодид натрия (2 г, 13,3 ммоль) перемешивали при 60°C в ацетонитриле (50 мл) в течение 4,5 ч. Смесь фильтровали, растворитель удаляли и неочищенный продукт помещали в 100 мл смеси гексан-этилацетат, 1:1, и фильтровали через фильтровальную воронку с фильтром из спекшегося стекла, упакованную силикагелем со слоем 2 см. Удаление растворителя давало чистый указанный в заголовке продукт (1,68 г, 92%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 45°C) : 7,38-7,02 (м, 9H), 6,03 (с, 2H), 5,2 (шир.с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,48 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 1,09-1,01 (м, 6H).

Пример А-I-18. Йодметил-2-(N-CBz-L-валилокси)фенилацетат.



а) 4-Метоксибензил-2-гидроксифенилацетат.

2-Гидроксифенилуксусную кислоту (10 г, 66 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (100 мл) и охлаждали на бане со льдом. Добавляли трет-бутоксид калия (8,85 г, 78 ммоль). Смесь оставляли стоять в течение 30 мин и давали достичь комнатной температуры. Затем добавляли по каплям 4-метоксибензилхлорид (11,7 г, 72 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) в атмосфере азота и оставляли на ночь. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенную смесь растворяли в эфире (100 мл) и промывали водой (25 мл), соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Хроматография (гексан-этилацетат, 2:1) с последующей перекристаллизацией (гексан-этилацетат) давала указанное в заголовке соединение (7,6 г, 42%).

б) 4-Метоксибензил-2-(N-CBz-L-валилокси)фенилацетат.

4-Метоксибензил-2-гидроксифенилацетат (3 г, 11 ммоль), N,N-дициклогексилкарбодиимид (2,7 г, 13,2 ммоль), диметилпиридин (0,134 г, 1,1 ммоль) и -CBz-L-валин (3,3 г, 13,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл). Спустя два дня твердое вещество отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали хроматографией (этилацетат-гексан, 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 93%).

с) 2-(N-CBz-L-Валилокси)фенилуксусная кислота.

4-Метоксибензил-2-(N-CBz-L-валилокси)фенилацетат (4,25 г, 8,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (8 мл) с охлаждением на льду. Смеси давали достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 40 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт перекристаллизовывали дважды (гексан-этилацетат + небольшое количество дихлорметана) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 80%). Это соединение может быть активировано и этерифицировано лекарственным средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 45°C): 7,35-7,08 (м, 9H), 5,35 (шир.с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,48 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 2,33 (м, 1H), 1,08 (д, 3H), 1,02 (д, 3H).

д) Хлорметил-2-(N-CBz-L-валилокси)фенилацетат.

Это соединение получали с низким выходом из 2-(N-CBz-L-валилокси)фенилуксусной

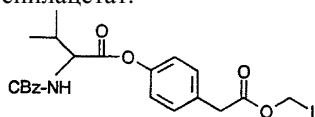
кислоты (5,5 г, 14,3 ммоль) с использованием неоптимизированной процедуры, по существу, как описано в примере А-I-16 d.). Выход: 0,265 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> 45°C): 7,28-7,01 (м, 9H), 5,55 (с, 2H), 5,2 (шир.с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,43 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,26 (м, 1H), 1,02 (д, 3H), 0,95 (д, 3H).

е) Йодметил-2-(N-CBZ-L-валилокси)фенилацетат.

Хлорметил-2-(N-CBZ-L-валилокси)фенилацетат обрабатывали NaI и очищали, как описано в примерах выше, с получением указанного в заголовке соединения.

Пример А-I-19. Йодметил-4-(N-CBZ-L-валилокси)фенилацетат.



а) 4-Метоксибензил-4-гидроксибензил-ацетат.

Его получали из 4-гидроксибензилуксусной кислоты (10 г, 65,7 ммоль) с выходом 70% по процедуре, описанной для примера А-I-18 а) выше, в которой растворитель для перекристаллизации изменяли на смесь гексан-эфир.

б) 4-Метоксибензил-4-(N-CBz-L-валилокси)фенилацетат.

Его получали из 4-метоксибензил-4-гидроксибензил-ацетата (3 г, 11 ммоль) по процедуре, описанной для примера А-I-18 б), с выходом 87%. Растворитель для хроматографии: этилацетат-гексан, 1:2.

с) 4-(N-CBZ-L-Валилокси)фенилуксусная кислота.

Ее получали с выходом 82% из 4-метоксибензил-4-(N-CBz-L-валилокси)фенилацетата (1,6 г, 288 ммоль) по процедуре, описанной для примера А-I-18 с). Растворитель для перекристаллизации: гексан-эфир и небольшое количество дихлорметана. Это соединение может быть активировано и этерифицировано лекарственным средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> 45°C): 7,36-7,27 (м, 7H), 7,02 (д, 2H), 5,25 (д, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,52 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 2,3 (м, 1H), 1,08 (д, 3H), 1,02 (д, 3H).

д) Хлорметил-4-(N-CBZ-L-валилокси)фенилацетат.

Его получали из 4-(N-CBZ-L-валилокси)фенилуксусной кислоты (3 г, 7,8 ммоль) с выходом 26% по процедуре, описанной для примера А-I-18 d). Растворитель для хроматографии: гексан-эфир, 3:2.

е) Йодметил-4-(N-CBZ-L-валилокси)фенилацетат.

Хлорметил-4-(N-CBZ-L-валилокси)фенилацетат (0,83 г, 1,9 ммоль) и йодид натрия (1,15 г, 7,6 ммоль) нагревали в ацетонитриле (45 мл) в течение 5 ч. Смесь фильтровали, растворитель

удаляли, остаток помещали в дихлорметан и снова фильтровали. Выпаривание и очистка хроматографией (эфир-гексан, 2:3) давали указанный в заголовке продукт (0,8 г, 80%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> 45°C): 7,38-7,09 (м, 4H), 5,84 (с, 1H), 5,30 (шир.с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,5 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 2,36 (м, 1H), 1,10 (д, 3H), 1,00 (д, 3H).

Пример А-I-20. Йодметил-4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтил)бензоат.

а) 4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтил)толуол.

К охлажденному раствору 4-метилфенилэтанол-2 (5,0 г, 36,7 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,98 г, 8 ммоль) и N-бензилоксикарбонил-L-валина (10,05 г, 40 ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавляли дихлоргексилкарбодиимид (9,1 г, 44 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждали и уретан отфильтровывали. Раствор упаривали при пониженном давлении и добавляли этилацетат (250 мл). Органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

б) 4-(2-N-Бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтил)бензойная кислота.

К охлажденной смеси хромового ангидрида (7,55 г, 75 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли по каплям раствор 4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтил)толуола (9,3 г, 25,1 ммоль) в ацетоне (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и объем уменьшали до приблизительно 100 мл. Добавляли 600 мл 10% раствора хлорида натрия и смесь экстрагировали четыре раза этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили сульфатом натрия. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью дихлорметан/метанол. Выход: 2,1 г = 21%. Этот продукт может быть активирован и этерифицирован непосредственно лекарственным средством или дополнительно модифицирован, как описано ниже.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,79 (д, 3H), 0,90 (д, 3H), 2,08 (м, 1H), 3,04 (т, 2H), 4,28 (д,д, 1H), 4,39 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,26 (д, 1H), 7,34 (м, 7H), 8,04 (д, 2H).

с) Хлорметил-4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтил)бензоат.

К раствору 4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтил)бензойной кислоты (2,0 г, 5,0 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 40% раствор гидроксида тетрабутиламмония (3,1 г, 4,75 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и упаривали два раза

вместе с 1,4-диоксаном и два раза вместе с толуолом. Высушенный продукт растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли йодхлорметан (13,2 г, 75 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и упаривали при пониженном давлении. Добавляли приблизительно 50 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночно хроматографией на силикагеле. Выход: 0,5 г = 23%.

д) Йодметил-4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтил)бензоат.

К раствору хлорметил-4-(2-N-бензилкарбонил-L-валилоксиэтил) бензоата (0,5 г, 1,11 ммоль) в сухом ацетоне (10 мл) добавляли йодид натрия (0,75 г, 5,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и экстрагировали смесью этилацетат/вода. Органическую фазу промывали 5% раствором тиосульфата натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Выход: 0,53 г = 88%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,88 (д, 3H), 0,90 (д, 3H), 2,08 (м, 1H), 3,02 (т, 2H), 4,28 (д,д, 1H), 4,38 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 5,22 (д, 1H), 6,15 (с, 2H), 7,35 (м, 7H), 7,98 (д, 2H).

Пример А-I-21. Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилоксиметил)-2-метилпропионат.

а) 4-Метоксибензил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилоксиметил)-2-метилпропионат.

К охлажденному раствору 4-метоксибензил-2-(гидроксиметил)-2-метилпропионата (6,0 г, 25 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,61 г, 5 ммоль) и N-бензилоксикарбонил-L-изолейцина (6,90 г, 26 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли дициклогексилкарбодиимид (6,2 г, 30 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждали и уретан отфильтровывали. Раствор упаривали и добавляли 200 мл этилацетата. Органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью толуол/ацетон. Выход: 11,7 г = 96%.

б) 2-(N-Бензилоксикарбонил-L-изолейцилоксиметил)-2-метилпропионовая кислота.

К раствору 4-метоксибензил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилоксиметил)-2-метилпропионата (11,0 г, 22,6 ммоль) в 100 мл дихлорметана добавляли трифторуксусную кислоту (15 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении и упаривали два раза вместе с толуолом. Остаток перемешивали в течение 1 ч со 100 мл этанола и белое твердое

вещество отфильтровывали (побочный продукт). Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью гексан/этил-ацетат. Выход: 7,4 г = 89%. Этот продукт может быть активирован и этерифицирован непосредственно лекарственным средством или дополнительно модифицирован, как описано ниже.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,90 (м, 6H), 1,26 (м, 8H), 1,88 (м, 1H), 4,12 (д,д, 2H), 4,38 (д,д, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,32 (д, 1H), 7,28 (м, 5H).

с) Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилокси)-2-метилпропионат.

К раствору 2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилоксиметил)-2-метилпропионовой кислоты (7,0 г, 19 ммоль) в 80 мл 1,4-диоксана добавляли 40% раствор гидроксида тетрабутиламмония (12,4 г, 19 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и упаривали два раза вместе с 1,4-диоксаном и два раза вместе с толуолом. Высушенный продукт растворяли в 25 мл дихлорметана и добавляли йодхлорметан (33,7 г, 190 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и упаривали при пониженном давлении. Добавляли приблизительно 100 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 4,2 г = 54%.

д) Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилоксиметил)-2-метилпропионат.

К раствору хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-изолейцилоксиметил)-2-метилпропионата в 50 мл сухого ацетона добавляли йодид натрия (4,8 г, 32 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и экстрагировали смесью этилацетат/вода. Органическую фазу промывали 5% раствором тиосульфата натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Выход: 3,3 г = 90%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,93 (м, 6H), 1,23 (м, 8H), 4,12 (м, 2H), 4,38 (д,д, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,26 (д, 1H), 5,92 (м, 2H), 5,35 (м, 5H).

Пример А-I-22. Йодметил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)циклогексаноат.

а) 4-Метоксибензил-4-гидроксициклогексаноат.

К раствору этил-4-гидроксициклогексаноата (8,61 г, 50 ммоль) в 50 мл этанола добавляли раствор гидроксида калия (85%, 3,63 г, 55 ммоль) и смесь перемешивали в течение 6 ч при 70°C. Смесь упаривали при пониженном давлении, упаривали два раза вместе с N,N-диметилформамидом и уменьшали объем до приблизительно 100 мл. Добавляли 4-метоксибензилхлорид (9,4 г, 60 ммоль) и смесь

перемешивали в течение 18 ч при 60°C. Смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли 250 мл этилацетата. Органическую фазу промывали пять раз водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Выход: 13,2 г = 100% (неочищенный продукт).

б) 4-Метоксибензил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)циклогексаноат.

К охлажденному раствору 4-метоксибензил-4-гидроксициклогексаноата (7,5 г, 28 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,73 г, 6 ммоль) и N-бензилоксикарбонил-L-валина (7,54 г, 30 ммоль) в дихлорметане (90 мл) добавляли дициклогексилкарбодиимид (6,8 г, 33 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Смесь охлаждали и уретан отфильтровывали. Раствор упаривали и добавляли 250 мл этилацетата. Органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью толуол/ацетон. Выход: 13 г = 93%.

с) 4-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)циклогексановая кислота.

К раствору 4-метоксибензил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)циклогексаноата (12 г, 24,1 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении и упаривали два раза вместе с толуолом. Остаток перемешивали в течение 1 ч с приблизительно 100 мл этанола и белое твердое вещество отфильтровывали (побочный продукт). Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью толуол/ацетон. Выход: 6,8 г = 74%. Этот продукт может быть активирован и этерифицирован непосредственно лекарственным средством или дополнительно модифицирован, как описано ниже.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,91 (м, 6H), 1,52-2,54 (м, 10H), 4,28 (м, 1H), 4,82-5,08 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 5,28 (д, 1H), 7,36 (м, 5H).

д) Хлорметил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)циклогексаноат.

К раствору 4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)циклогексановой кислоты (6,6 г, 20 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) добавляли 40% раствор гидроксида тетрабутиламмония (11,34 г, 17,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и упаривали два раза вместе с 1,4-диоксаном и два раза вместе с толуолом. Высушенный продукт растворяли в 60 мл дихлорметана и добавляли йодхлорметан (30,9 г, 175 ммоль). Раствор перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре и упаривали при пониженном давлении. Добавля-

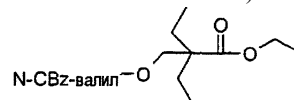
ли приблизительно 100 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью толуол/ацетон. Выход: 4,1 г = 55%.

е) Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)циклогексаноат.

К раствору хлорметил-4-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)циклогексаноата (4,0 г, 9,4 ммоль) в сухом ацетоне (50 мл) добавляли йодид натрия (6,3 г, 42 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и экстрагировали смесью этилацетат/вода. Органическую фазу промывали 5% раствором тиосульфата натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Выход: 4,5 г = 93%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,90 (м, 6H), 1,52-2,02 (м, 8H), 2,18 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,76-5,08 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 5,26 (д, 1H), 5,91 (д, 2H), 7,34 (м, 5H).

Пример А-I-23. Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-этилбутират.



а) 2-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-этилбутан-1-ол.

К охлажденному раствору 2-этил-2-гидроксиметилбутан-1-ола (33,1 г, 250 ммоль), 4-диметиламинопиридина (1,22 г, 10 ммоль) и N-бензилоксикарбонил-L-валина (12,6 г, 50 ммоль) в 350 мл дихлорметана добавляли по каплям раствор дициклогексилкарбодиимида (12,4 г, 60 ммоль) в 50 мл дихлорметана. Смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре и охлаждали. Уретан отфильтровывали и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли 350 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью дихлорметан/метанол. Выход: 16,4 г = 90%.

с) 2-(N-Бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-этилмасляная кислота.

К охлажденному раствору хромового ангидрида (8,5 г, 85,2 ммоль) в 100 мл уксусной кислоты добавляли по каплям раствор 2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-этилбутан-1-ола (10,4 г, 28,4 ммоль) в 50 мл ацетона и смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Смесь добавляли к 1000 мл 10% раствора хлорида натрия и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Органическую фазу промывали дважды соевым раствором, сушили сульфатом натрия и упаривали при

пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью гексан/этилацетат. Выход: 7 г = 65%. Продукт может быть активирован и этерифицирован непосредственно лекарственным средством или дополнительно модифицирован, как описано ниже.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,88 (м, 12H), 1,67 (м, 4H), 2,14 (м, 1H), 4,26 (м, 3H), 5,10 (с, 2H), 5,30 (д, 2H), 7,34 (м, 5H).

д) Хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-этилбутират.

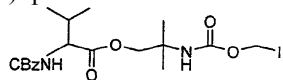
К раствору 2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-этилмасляной кислоты (7,2 г, 18,9 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляли 40% раствор гидроксида тетрабутиламмония (12,26 г, 18,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и упаривали один раз вместе с 1,4-диоксаном и два раза вместе с толуолом. Высушенный продукт растворяли в 30 мл дихлорметана и добавляли йодхлорметан (49,4 г, 280 ммоль). Раствор перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре и упаривали при пониженном давлении. Добавляли приблизительно 100 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 5,2 г = 63%.

е) Йодметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-этилбутират.

К раствору хлорметил-2-(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)-2-этилбутирата (5,0 г, 11,7 ммоль) в сухом ацетоне (60 мл) добавляли йодид натрия (7,5 г, 50 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и экстрагировали смесью этилацетат/вода. Органическую фазу промывали 5% раствором тиосульфата натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Выход: 5,4 г = 90%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,92 (м, 12H), 1,65 (м, 4H), 2,18 (м, 1H), 4,28 (м, 3H), 5,10 (с, 2H), 5,22 (д, 1H), 5,92 (с, 2H), 7,36 (м, 5H).

Пример А-1-24. 2-(N-(Йодметоксикарбонил)амино)-2-метил-1-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропан.



а) 2-(N-трет-Бутилоксикарбониламино)-2-метил-1-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропан.

К охлажденному раствору 2-(N-трет-бутилоксикарбонил)амино-2-метилпропан-1-ола (J. Am. Chem. Soc. 113 (1991) p. 8883) (4,73 г, 25 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,61 г, 5 ммоль) и N-бензилоксикарбонил-L-валина (6,28 г, 25 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли

дициклогексилкарбодиимид (6,19 г, 30 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Смесь охлаждали, уретан отфильтровывали и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат (200 мл) и органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью гексан/этилацетат. Выход: 10,2 г = 96%.

б) 2-Амино-2-метил-1-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропан.

К раствору 2-(N-(третбутилоксикарбонил)амино)-2-метил-1-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропана (10 г, 23 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (30 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении и добавляли 10% раствор карбоната натрия. Продукт экстрагировали четыре раза дихлорметаном, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью дихлорметан/метанол. Выход: 3,0 г = 40% (неочищенный продукт).

с) 2-(N-(Хлорметоксикарбонил)амино)-2-метил-1-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропан.

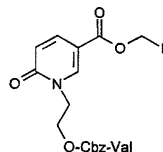
К раствору 2-амино-2-метил-1-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропана (2,9 г, 9 ммоль) и пиридина (2 мл) в дихлорметане (50 мл) добавляли хлорметилхлорформат (1,55 г, 12 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли этилацетат. Органическую фазу промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью гексан/этилацетат. Выход: 1,1 г = 29%.

д) 2-(N-(Йодметоксикарбонил)амино)-2-метил-1-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропан.

К раствору 2-(N-(хлорметоксикарбонил)амино)-2-метил-1-(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)пропана (1,05 г, 2,53 ммоль) в сухом ацетоне (20 мл) добавляли йодид натрия (1,8 г, 12 ммоль) и смесь перемешивали в течение 36 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Органическую фазу промывали 10% раствором тиосульфата натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Выход: 1,04 г = 81%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,92 (м, 6H), 1,35 (с, 6H), 2,10 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 4,35 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,32 (д, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,91 (с, 2H), 7,35 (м, 5H).

Пример А-I-25. Йодметилловый эфир 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.



а) 4-Метоксибензиловый эфир 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

К раствору 6-гидроксиникотиновой кислоты (4,87 г, 35 ммоль) в ДМФ (100 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутоксид калия (3,93 г, 35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Добавляли 4-метоксибензилхлорид (8,30 г, 53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. ДМФ выпаривали под вакуумом, остаток растворяли в эфире (200 мл) и промывали водой (3 x 100 мл). Органическую фазу сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали с получением 4,41 г 4-метоксибензилового эфира 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

б) 4-Метоксибензиловый эфир 1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

К раствору 4-метоксибензилового эфира 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4,41 г, 17 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,58 г, 18,7 ммоль) в ДМФ (100 мл) при комнатной температуре добавляли 2-бромэтанол (2,02 г, 16,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 ч, после чего ДМФ выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт выделяли колоночной хроматографией (силикагель, 2 → 5% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 3,91 г 4-метоксибензилового эфира 1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

с) 4-Метоксибензиловый эфир 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

К смеси DCC (5,06 г, 24,5 ммоль), DMAP (318 мг, 2,6 ммоль) и N-CBz-L-валина (6,48 г, 25,8 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 4-метоксибензилового эфира 1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (6,40 г, 24 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл). После 1 ч при 0°C температуре реакционной смеси давали подняться до комнатной температуры и затем смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через стеклянный фильтр и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (силикагель, 2 → 5% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 6,81 г 4-метоксибензилового эфира 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

а) 1-(2-N-CBz-L-Валилоксиэтил)-2-пиридон-5-карбоновая кислота.

К раствору 4-метоксибензилового эфира 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (6,46 г, 12 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (85 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (15 мл). После 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (силикагель, 3 → 6% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 4,91 г 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-2-пиридон-5-карбоновой кислоты. Продукт может быть активирован и этерифицирован непосредственно лекарственным средством или дополнительно модифицирован, как описано ниже.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 12,15 (шир.с, 1H), 8,29 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J=9,5, 2,2$  Гц, 1H), 7,31 (м, 5H), 6,69 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 5,53 (д, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,52-4,05 (м, 5H), 2,20-2,00 (м, 1H), 0,90 (д, 3H), 0,81 (д, 3H).

е) Хлорметиловый эфир 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

К раствору 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-2-пиридон-5-карбоновой кислоты (4,91 г, 11,8 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли по каплям 40% раствор гидроксида тетрабутиламмония (7,65 г). После перемешивания в течение 5 мин раствор упаривали досуха упариванием вместе с диоксаном и толуолом. Остаток растворяли в дихлорметане (200 мл) и затем добавляли хлорйодметан (8,74 мл, 120 ммоль) и раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток встряхивали со смесью гексан/этилацетат (1:1 об/об, 200 мл). Желтое кристаллическое твердое вещество отфильтровывали и фильтрат промывали водным раствором тиосульфата натрия (0,1M) и фильтровали через безводный сульфат натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии (силикагель, 2-4% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 1,80 г хлорметилового эфира 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

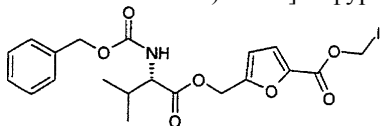
ф) Йодметилловый эфир 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

К раствору хлорметилового эфира 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,80 г, 3,87 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли йодид натрия (2,32 г, 15,5 ммоль). Раствор перемешивали в течение 4 ч при 60°C. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали водным тиосульфатом натрия (0,1M). Органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очи-

щали колоночной хроматографией (силикагель, 1% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 2,04 г йодметилового эфира 1-(2-N-CBz-L-валилоксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,19 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,79 (дд,  $J=9,6$ , 2,5 Гц, 1H), 7,32 (м, 5H), 6,52 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,38 (д, 1H), 5,07 (м, 2H), 4,54-4,06 (м, 5H), 2,20-2,00 (м, 1H), 0,91 (д, 3H), 0,81 (д, 3H).

Пример А-I-26. Йодметил-5-[(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)метил]-2-фуруат.



(а) 5-[(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)метил]-2-фуральдегид.

Раствор 5-(гидроксиметил)-2-фуральдегида (1,00 г, 7,69 ммоль) в 5 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли к смеси N-бензилоксикарбонил-L-валина (2,40 г, 9,57 ммоль), N,N'-дициклогексилкарбодиимида (2,00 г, 9,69 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (117 мг, 0,96 ммоль) в 45 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После перемешивания в течение ночи реакционную суспензию фильтровали, концентрировали под вакуумом и подвергали колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 2/1 петролейный эфир-этилацетат) с получением эфира валина (количественный выход).

(б) 5-[(N-Бензилоксикарбонил-L-валилокси)метил]-2-фуранкарбоновая кислота.

Раствор  $\text{NaClO}_4$  (2,8 ммоль) в 3 мл воды добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 5-[(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)метил]-2-фуральдегида (798 мг, 2,22 ммоль) из стадии (а) в 3 мл MeCN при охлаждении в бане со льдом. Спустя 2,5 ч баню со льдом удаляли, добавляли еще 2 мл MeCN и двухфазную жидкую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, подщелачивали до щелочного pH насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Отделенный водный раствор подкисляли до pH 2 5% водной HCl и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Этот второй этилацетатный раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали досуха под вакуумом с получением карбоновой кислоты (287 мг, 34%), которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Это соединение может быть активировано и этерифицировано непосредственно лекарственным средством или дополнительно модифицировано, как описано ниже.

$^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,84 и 0,93 (2д, 3Н каждый,  $J=6,8$  Гц), 2,15 (м, 1Н), 4,35 (дд, 1Н,  $J=9,0$ , 4,7 Гц), 5,10-5,24 (м, 4Н), 5,44 (д, 1Н,

$J=9,0$  Гц), 6,54 (д, 1Н,  $J=3,3$  Гц), 7,23 (д, 1Н,  $J=3,3$  Гц), 7,33 (с, 5Н), 11,05 (шир.с, 1Н).

(с) Хлорметил-5-[(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)метил]-2-фуруат.

Гидроксид тетрабутиламмония (40 мас.% раствор в воде, 0,55 мл, 0,84 ммоль) добавляли к карбоновой кислоте (286 мг, 0,76 ммоль) из стадии (б) в 5 мл диоксана. Желтый раствор концентрировали под вакуумом, упаривали несколько раз вместе с диоксаном, толуолом и, наконец,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Остаток загружали 10 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и добавляли хлорйодметан (0,55 мл, 7,55 ммоль). После перемешивания в течение 20,5 ч реакционную смесь концентрировали и подвергали колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 2/1 петролейный эфир-этилацетат) с получением хлорметилового эфира (137 мг, 42%).

(д) Йодметил-5-[(N-бензилоксикарбонил-L-валилокси)метил]-2-фуруат.

Весь хлорметиловый эфир (137 мг, 0,32 ммоль) из стадии (с) нагревали с обратным холодильником с NaI (195 мг, 1,3 ммоль) в 3,2 мл сухого MeCN при 70°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 3/1 петролейный эфир-этилацетат) с получением йодметилового эфира (152 мг, 92%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,84 и 0,93 (2д, 3Н каждый,  $J=6,8$  Гц), 2,16 (м, 1Н), 4,33 (дд, 1Н,  $J=9,1$ , 4,7 Гц), 5,09-5,21 (м, 4Н), 5,36 (д, 1Н,  $J=9,1$  Гц), 6,08 (с, 2Н), 6,52 (д, 1Н,  $J=3,4$  Гц), 7,19 (д, 1Н,  $J=3,5$  Гц), 7,33 (с, 5Н).

Пример А-I-27. 4-(2-N-Бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтил)бензойная кислота.

(а) 4-Метоксибензил-4-(2-гидроксиэтокси)бензоат.

К раствору 4-метоксибензил-4-гидроксibenзоата (7,0 г, 27 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли карбонат калия (4,15 г, 30 ммоль) и 2-бромэтанол. Смесь перемешивали в течение 48 ч при 80°C, упаривали при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Органическую фазу промывали пять раз водой и сушили сульфатом натрия. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью гексан/этилацетат. Выход: 6,8 г = 83%.

(б) 4-Метоксибензил-4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтокси)бензоат.

К раствору 4-метоксибензил-4-(2-гидроксиэтокси)бензоата (6,6 г, 21,8 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,61 г, 5 ммоль) и N-бензилоксикарбонил-L-валина (6,3 г, 25 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли дициклогексилкарбодиимид (5,2 г, 25 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждали и уретан отфильтровывали. Раствор упаривали и добавляли этилацетат (200 мл). Органическую фазу промывали

дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле со смесью дихлорметан/метанол. Выход: 10,6 г = 90%.

с) 4-(2-N-Бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтокси)бензойная кислота.

К раствору 4-метоксибензил-4-(2-N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиэтокси)бензоата (10,2 г, 19,04 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении и упаривали два раза вместе с толуолом. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 6,9 г = 87%. Этот продукт может быть активирован и этерифицирован непосредственно лекарственным средством или дополнительно модифицирован, как описано выше, т.е. обработкой основанием, хлорйодметаном, отделением и затем обработкой NaI.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,94 (м, 6H), 2,18 (м, 1H), 4,22-4,68 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 6,94 (д, 2H), 7,35 (м, 5H), 8,05 (д, 2H).

Пример 1. 3,3-бис(N-CBZ-L-Валилоксиметил)пропионовая кислота.

а) 4,4-бис(N-CBZ-L-Валилоксиметил)бут-1-ен.

К раствору 2-аллил-1,3-пропандиола (2,32 г, 20 ммоль), N-CBZ-L-валина (10,06 г, 40 ммоль) и DMAP (0,488 г, 4 ммоль) в 120 мл дихлорметана добавляли DCC (9,08 г, 44 ммоль) порциями и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 5°C и уретан отфильтровывали. Фильтрат упаривали и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 9,0 г.

б) 3,3-бис(N-CBZ-L-Валилоксиметил) пропионовая кислота.

К охлажденному раствору 4,4-бис(N-CBZ-L-валилоксиметил)бут-1-ена (14,6 г, 25 ммоль) и тетрабутиламмонийбромид (1,3 г, 4 ммоль) в 120 мл бензола добавляли 100 мл воды. При сильном перемешивании перманганат калия (15,8 г, 100 ммоль) добавляли порциями и смесь перемешивали в течение 2 ч между 15 и 20°C. К суспензии добавляли водный раствор бисульфита натрия до обесцвечивания смеси. Смесь подкисляли 2н. хлористо-водородной кислотой и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Органическую фазу промывали два раза водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 7,5 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,89 (м, 12H), 2,05 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 4,20 (м, 6H), 5,11 (с, 4H), 5,30 (м, 2H), 7,35 (м, 10H).

Пример 2. 2',3'-Дидезокси-3'-фтор-5'-О-[3,3-бис(L-валилоксиметил)пропионил]гуанозин.

а) 2',3'-Дидезокси-3'-фтор-5'-О-[3,3-бис(N-CBZ-L-валилоксиметил)пропионил]гуанозин.

Раствор 2',3'-дидезокси-3'-фторгуанозина (1,35 г, 5 ммоль), 3,3-бис(N-бензилоксикарбонил-L-валилоксиметил)пропионовой кислоты (3,6 г, 6 ммоль), DMAP (0,061 г, 0,5 ммоль) и НОВТ (0,81 г, 6 ммоль) упаривали два раза вместе с ДМФ и объем снижали до 120 мл. Добавляли DCC (1,24 г, 6 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат (200 мл) и органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 2,7 г.

б) 2',3'-Дидезокси-3'-фтор-5'-О-[3,3-бис(L-валилоксиметил)пропионовая кислота]гуанозин.

Раствор 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-[3,3-бис(N-CBZ-L-валилоксиметил)пропионил]гуанозина (2,6 г, 3,1 ммоль) в 80 мл этилацетата, 20 мл метанола и 20 мл уксусной кислоты гидрировали с палладиевой чернью (0,3 г) в течение двух часов при нормальном давлении. Катализатор отфильтровывали и промывали этилацетатом и метанолом. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли в виде бисацетатной соли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 1,2 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,90 (м, 12H), 1,78 (м, 2H), 2,50-3,00 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 4,02-4,45 (м, 8H), 5,34-5,59 (м, 1H), 6,17 (м, 1H), 6,62 (с, 2H), 7,88 (с, 1H).

Пример 3. 2',3'-Дидезокси-3'-фтор-5'-О-3-[1,3-бис-(L-валилокси)-2-пропилоксикарбонил-пропаноил]гуанозин.

а) Моноэфир 1,3-дibenзилокси-2-пропилсукцинат.

Раствор 1,3-дibenзилоксипропан-2-ола (6,8 г, 25 ммоль) и янтарного ангидрида (7,5 г, 75 ммоль) и DMAP (12,2 г, 100 ммоль) перемешивали в течение одного часа при 60°C. Смесь упаривали при пониженном давлении, подкисляли 2н. HCl и экстрагировали два раза этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали три раза водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 7,8 г.

б) Синтез 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-[3-(1,3-дibenзилокси-2-пропилоксикарбонил)пропаноил]гуанозина.

Смесь 2',3'-дидезокси-3'-фторгуанозина (1,61 г, 6 ммоль), НОВТ (0,972 г, 7,2 ммоль), DMAP (73,3 мг, 0,6 ммоль) и моноэфира 1,3-дibenзилокси-2-пропилсукцината (2,68 г, 7,2 ммоль) упаривали два раза вместе с ДМФ и

объем уменьшали до приблизительно 150 мл. Добавляли DCC (1,55 г, 7,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат (200 мл) и органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 3,3 г.

с) Синтез 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-[3-(1,3-дигидрокси-2-пропилоксикарбонил)пропаноил]гуанозина.

Раствор 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-[3-(1,3-дибензилокси-2-пропилоксикарбонил)пропаноил]гуанозина (3,2 г, 5,13 ммоль) в 50 мл этилацетата, 50 мл метанола и 10 мл уксусной кислоты гидрировали с палладиевой чернью (0,6 г) под давлением 40 psi (275790,28 Па) в течение ночи. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 1,64 г.

а) Синтез 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-{3-[1,3-бис(N-CBZ-L-валилокси)-2-пропилоксикарбонил]пропаноил}гуанозина.

Смесь 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-[3-(1,3-дигидрокси-2-пропилоксикарбонил)пропаноил]гуанозина (1,93 г, 2,93 ммоль), N-CBz-L-валина (1,76 г, 7 ммоль), НОВТ (0,95 г, 7 ммоль) и DMAP (85,5 мг, 0,7 ммоль) упаривали два раза с ДМФ и объем уменьшали до приблизительно 60 мл. Добавляли DCC (1,55 г, 7,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь нагревали в течение четырех часов при 60°C и затем охлаждали до приблизительно 10°C. Смесь фильтровали и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат (150 мл) и органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 1,6 г.

е) Синтез 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-{3-[1,3-бис-(L-валилокси)-2-пропилоксикарбонил]пропаноил}гуанозина.

Раствор 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-{3-[1,3-бис(N-CBZ-L-валилокси)-2-пропилоксикарбонил]пропаноил}гуанозина (1,6 г, 1,75 ммоль) в 80 мл этилацетата, 20 мл метанола и 20 мл уксусной кислоты гидрировали с палладиевой чернью (0,3 г) в течение двух часов при комнатной температуре и нормальном давлении. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли в виде диаце-

татной соли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 1,02 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,84 (м, 12H), 1,85 (м, 2H), 2,58 (м, 4H), 2,60-3,10 (м, 2H), 3,11 (м, 2H), 3,61-4,39 (м, 7H), 5,19 (м, 1H), 5,35-5,56 (м, 1H), 6,16 (м, 1H), 6,62 (с, 2H), 7,89 (с, 1H).

Пример 4. 2',3'-Дидезокси-3'-фтор-5'-О-[2-(L-валилокси)пропионил]гуанозин.

а) Синтез 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-[2-(N-CBZ-L-валилокси)пропионил]гуанозина.

Смесь 2',3'-дидезокси-3'-фторгуанозина (404 мг, 1,5 ммоль), 2-(N-CBZ-L-валилокси)пропионовой кислоты (0,582 г, 1,8 ммоль), DMAP (22 мг, 0,18 ммоль) и НОВТ (243 мг, 1,8 ммоль) упаривали два раза с ДМФ и объем уменьшали до приблизительно 30 мл. Добавляли DCC (412 г, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли 100 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 0,72 г.

б) Синтез 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-[2-(L-валилокси)пропаноил]гуанозина.

Раствор 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-[2-(N-CBZ-L-валилокси)пропаноил]гуанозина (0,6 г, 1,04 ммоль) в 20 мл этилацетата, 10 мл метанола и 10 мл уксусной кислоты гидрировали с палладиевой чернью (0,1 г) в течение двух часов при комнатной температуре и нормальном давлении. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом. Раствор упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде ацетатной соли. Выход: 0,5 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,88 (м, 6H), 1,40 (д, 3H), 1,92 (м, 4H), 2,52-3,04 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 4,18-4,42 (м, 3H), 5,06 (м, 1H), 5,32-5,58 (м, 2H), 6,18 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 7,90 (с, 1H).

Пример 5. 2',3'-Дидезокси-3'-фтор-5'-О-[2,3-бис-(L-валилокси)пропаноил]гуанозин.

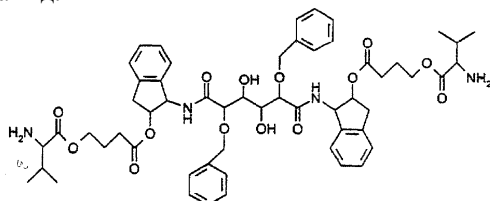
а) 2',3'-Дидезокси-3'-фтор-5'-О-[2,3-бис(N-CBz-L-валилокси)пропаноил]гуанозин.

Смесь 2',3'-дидезокси-3'-фторгуанозина (2,15 г, 8 ммоль), 2,3-бис(N-CBZ-L-валилокси)пропановой кислоты (6,2 г, 10,8 ммоль), DMAP (244 мг, 2 ммоль) и НОВТ (1,46 г, 10,8 ммоль) упаривали два раза с ДМФ и объем уменьшали до приблизительно 120 мл. Добавляли DCC (2,48 г, 12 ммоль) и смесь перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре. Смесь фильтровали и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли 150 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды 5% уксусной кислотой, 5% гидрокарбонатом натрия и водой. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хро-

матографией на силикагеле. Выход: 2,25 г = 35%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): 0,88 (м, 12H), 2,12 (м, 2H), 2,50-3,00 (м, 2H), 3,88-4,14 (м, 2H), 4,22-4,62 (м, 6H), 5,04 (с, 4H), 5,30-5,61 (м, 2H), 6,16 (м, 1H), 6,50 (с, 2H), 7,32 (м, 10H), 7,70 (м, 2H), 7,92 (с, 1H).

Пример 6. N1,N6-бис{(1S,2R)-1-[2-4-(L-Валилокси)бутаноилокси]инданил}-(2R,3R,4R,5R)-2,5-ди(бензилокси)-3,4-дигидрогександиамида.



а) N1,N6-бис{(1S,2R)-1-[2-4-(N-Вос-L-Валилокси)бутаноилокси]инданил}-(2R,3R,4R,5R)-2,5-ди(бензилокси)-3,4-дигидрогександиамида.

К N1,N6-бис[(1S,2R)-1-(2-гидрокси)инданил]-(2R,3R,4R,5R)-2,5-ди(бензилокси)-3,4-дигидрогександиамида из WO 98/45330 (326 мг, 0,5 ммоль) и 4-(N-Вос-L-валилокси)масляной кислоты (295 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (12 мг, 0,1 ммоль). Раствор охлаждали до -10°C и добавляли по каплям на протяжении 2 ч DCC (206 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 18 ч. Затем ее фильтровали через целит и выливали в водный раствор бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (103 мг).

б) N1,N6-бис{(1S,2R)-1-[2-4-(L-Валилокси)бутаноилокси]инданил}-(2R,3R,4R,5R)-2,5-ди(бензилокси)-3,4-дигидрогександиамида.

Промежуточное соединение стадии а) (90 мг) обрабатывали трифторуксусной кислотой (6 мл) при 0°C в течение 2 ч. Раствор сушили и упаривали последовательно вместе с толуолом и метанолом с получением указанного в заголовке продукта с количественным выходом.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 7,22 (м, 18H), 5,61 (м, 4H), 4,60-3,65 (м, 12H), 3,12 (дд, 4H), 2,15 (м, 4H), 1,80 (м, 4H), 0,90 (м, 12H).

Пример 7. Бис-трифторацетат N1-[(1S,2R)-2-[4-(L-валилокси)бутаноилокси]-2,3-дигидро-1H-инденил]-N6-[(1S)-2-метил-1-(метилкарбамоил)пропил]-(2R,3R,4R,5R)-2,5-ди[4-(2-тиазолил)бензилокси]-3-гидрокси-4-[4-(L-валилокси)бутаноилокси]гександиамида.

а) N1-[(1S,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инденил]-N6-[(1S)-2-метил-1-(метилкарбамоил)пропил]-(2R,3R,4R,5R)-2,5-ди[4-(2-тиазолил)бензилокси]-3,4-дигидрогександиамида.

Смесь N1-[(1S,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инденил]-N6-[(1S)-2-метил-1-(метилкарбамоил)пропил]-(2R,3R,4R,5R)-2,5-ди(2-

бромбензилокси)-3,4-дигидрогександиамида, полученного аналогично примеру 11 WO 98/45330, с использованием 4-бромбензила (130 мг, 0,164 ммоль), трибутил-2-тиазолилолова (554 мг, 1,47 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (120 мг, 0,5M суспензия в ДМФ) и сухого ДМФ (3 мл) дважды дегазировали и промывали аргоном и затем перемешивали при 90°C/16 ч, упаривали почти досуха, промывали небольшим количеством эфира и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол 20:1) с получением 95,5 мг (73%) твердого вещества нестандартного белого цвета.

б) N1-[(1S,2R)-2-[4-(N-Вос-L-валилокси)бутаноилокси]-2,3-дигидро-1H-инденил]-N6-[(1S)-2-метил-1-(метилкарбамоил)пропил]-(2R,3R,4R,5R)-2,5-ди[4-(2-тиазолил)бензилокси]-3-гидрокси-4-[4-(N-Вос-L-валилокси)бутаноилокси]гександиамида.

Для получения этого диацелированного производного раствор промежуточного соединения стадии а) (49,5 мг, 0,062 ммоль), 4-(L-валилокси)масляной кислоты (100 мг, 0,33 ммоль), дициклогексилкарбодиимида (50 мг, 0,24 ммоль) и 4-(N,N-диметиламино)пиридина (10 мг, 0,082 ммоль) в дихлорметане (1 мл) выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденную дициклогексилмочевину отфильтровывали и раствор упаривали до небольшого объема и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-гексан-метанол 20:10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде стеклообразного вещества (71 мг, 84%).

с) Бис-трифторацетат N1-[(1S,2R)-2-[4-(L-валилокси)бутаноилокси]-2,3-дигидро-1H-инденил]-N6-[(1S)-2-метил-1-(метилкарбамоил)пропил]-(2R,3R,4R,5R)-2,5-ди[4-(2-тиазолил)бензилокси]-3-гидрокси-4-[4-(L-валилокси)бутаноилокси]гександиамида.

Промежуточное соединение стадии б) (71 мг, 0,0518 ммоль) растворяли в 1 мл неразбавленной трифторуксусной кислоты с охлаждением и выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор упаривали до небольшого объема, лиофилизировали с диоксаном, затем с водой, содержащей 10% диоксана, с получением 66,6 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде легкого порошка нестандартного белого цвета.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 62,9 МГц) δ 17,5, 18,0, 23,6, 30,0, 31,1, 58,5, 65,0, 71,2, 71,6, 119,1, 123,2, 124,0, 126,8, 128,2, 128,5, 128,8, 133,4, 137,9, 139,3, 143,5, 161,7, 168,8, 169,1, 171,3.

Пример 8. Применение трифункционального линкера к несущему гидроксил лекарственному средству.

а) 6/18/20-О-моно-(6-(N-тритилвалилокси)-5-(1-стеароилоксиметил)гексаноил)рифабутин.

Высушенный рифабутин (343 мг, 0,42 ммоль) и 6-(N-тритилвалилокси)-5-(1-стеароилоксиметил)гексановую кислоту (323 мг, 0,42

ммоль) растворяли вместе в сухом дихлорметане (3,5 мл). Затем добавляли диметиламинопиридин (6 мг, 0,05 ммоль) и дициклогексилкарбодиимид (93 мг, 0,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 20°C. Смесь фильтровали и экстрагировали 5% водным бикарбонатом натрия и дихлорметаном три раза. Остаток, полученный упариванием органической фазы, хроматографировали на силикагеле и продукт элюировали смесью 0% → 2% EtOH/дихлорметан. (Выход 316 мг).  $R_f$  (5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>): 0,75.

б) 6/18/20-О-моно-(6-(валилокси)5-(1-стеарилоксиметил)гексаноил)рифабутин.

Продукт из стадии а) (316 мг, 0,2 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл) и затем добавляли 80% уксусную кислоту (20 мл) и раствор перемешивали в течение 5 мин при 20°C. Раствор упаривали и упаривали вместе с диоксаном два раза и вместе с толуолом один раз. Остаток хроматографировали на силикагеле и продукт элюировали смесью 0% → 5% EtOH/дихлорметан. (Выход 230 мг).  $R_f$  (5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>): 0,50.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,35 (шир, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,42 (д,д, 1H), 6,12 (м, 2H), 5,91 (д,д, 1H), 5,12 (д, 1H), 5,07 (д,д, 1H), 4,94 (д, 1H), 4,18-3,96 (м, 4H), 3,46 (д, 1H), 3,31 (д,д, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,98 (м, 2H), 2,86 (д,д, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,48 (к, 1H), 2,38-2,32 (м, 5H), 2,30 (с, 3H), 2,13 (т, 2H), 2,05 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 2,00 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 11H), 1,78 (с, 3H), 1,68-1,50 (м, 5H), 1,25 (м, 28H), 1,15 (м, 2H), 1,05-0,85 (м, 21H), 0,47 (д, 3H), 0,18 (д, 3H).

Пример 9. Применение трифункционального линкера к альтернативному гидроксисодержащему лекарственному средству.

а) Получение дибензилового эфира 1,3-бис(2-карбоксихромон-5-илокси)пропан-2-ола.

Динатриевую соль 1,3-бис(2-карбоксихромон-5-илокси)пропан-2-ола (2,5 г, 5,2 ммоль) суспендировали в ДМФ. К суспензии добавляли бензилбромид (0,734 мл, 6,2 ммоль) и реакцию выдерживали в течение ночи при перемешивании. Добавляли дополнительную порцию бензилбромида (0,734 мл, 6,2 ммоль). Спустя 24 ч реакционную смесь выливали в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой два раза и упаривали с получением дибензилового эфира 1,3-бис(2-карбоксихромон-5-илокси)пропан-2-ола (1,72 г).

б) Получение дибензилового эфира 2-[5-(N-тритил-L-валилоксиметил)-6-стеарилоксигексаноилокси]-1,3-бис(2-карбоксихромон-5-илокси)пропана.

К раствору дибензилового эфира 1,3-бис(2-карбоксихромон-5-илокси)пропан-2-ола (270 мг, 0,42 ммоль), 5-(N-тритил-L-валилоксиметил)-6-стеарилоксигексановой кислоты (323 мг, 0,42 ммоль) и диметиламинопиридина (6 мг, 0,05

ммоль) в дихлорметане добавляли DCC (92 мг, 0,45 ммоль). Спустя 3 дня реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат промывали водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили. Продукт дибензиловый эфир 2-[5-(N-тритил-L-валилоксиметил)-6-стеарилоксигексаноилокси]-1,3-бис(2-карбоксихромон-5-илокси)пропана выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. 250 мг.

с) Получение 2-[5-(L-валилоксиметил)-6-стеарилоксигексаноилокси]-1,3-бис(2-карбоксихромон-5-илокси)пропана.

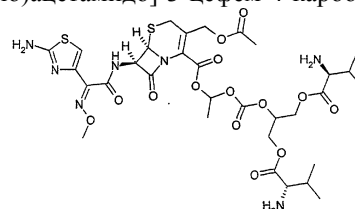
Дибензиловый эфир 2-[5-(N-тритил-L-валилоксиметил)-6-стеарилоксигексаноилокси]-1,3-бис(2-карбоксихромон-5-илокси)пропана (238 мг, 0,17 ммоль) растворяли в этилацетате (1,5 мл). К раствору добавляли 80% уксусную кислоту (10 мл). Спустя два часа раствор упаривали и очищали колоночной хроматографией с получением 197 мг 2-[5-(L-валилоксиметил)-6-стеарилоксигексаноилокси]-1,3-бис(2-карбоксихромон-5-илокси)пропана.

д) Получение 2-[5-(L-валилоксиметил)-6-стеарилоксигексаноилокси]-1,3-бис(2-карбоксихромон-5-илокси)пропана.

2-[5-(L-валилоксиметил)-6-стеарилоксигексаноилокси]-1,3-бис(2-карбоксихромон-5-илокси)пропан (190 мг, 0,16 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из метанола (6 мл), этилацетата (2 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) и гидрировали на палладиевой черни (30 мг) в течение 1 ч. После фильтрования раствор сушили и упаривали вместе с толуолом с получением 160 мг указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): 7,77 (т, 2H), 7,27 (д, 2H), 7,12 (д, 2H), 6,68 (с, 2H), 5,60 (м, 1H), 4,60 (м, 4H), 4,05 (м, 5H), 2,50-2,10 (м, 6H), 1,90-1,50 (м, 6H), 1,26 (м, 28H), 0,93 (м, 9H).

Пример 10. 1-[(1,3-бис(L-Валилокси)-2-пропокси)карбонилокси]этил-(7R)-3-ацетоксиметил-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат.



а) 1-[(1,3-бис(N-трет-Бутоксикарбонил-L-валилокси)-2-пропокси)карбонилокси]этил-(7R)-3-ацетоксиметил-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат.

Раствор 1,3-бис(N-трет-бутоксикарбонил-L-валилокси)-2-пропил-1-йодэтилкарбоната (0,156 ммоль) и цефотаксим натрия (67,8 мг, 0,142 ммоль) в 3,2 мл сухого N,N'-диметилформамида перемешивали в атмосфере аргона в течение 22 ч. Реакционную смесь концентрировали и подвергали колоночной хроматографии

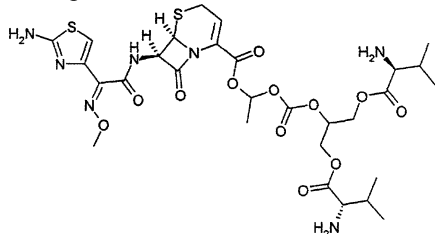
(диоксид кремния, 2/1 петролейный эфир-этилацетат и затем 20/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол) с получением масла, обогащенного целевым продуктом. Масло растворяли в 10 мл этилацетата, промывали водой, сушили и концентрировали. Вторая хроматография (диоксид кремния, 40/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол) давала указанное в заголовке соединение (59,7 мг) в виде твердого вещества кремового цвета.

б) 1-[(1,3-бис(L-Валилокси)-2-пропокси)карбонилокси]этил-(7R)-3-ацетоксиметил-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетида]-3-цефем-4-карбоксилат.

Раствор Вос-защитенного эфира цефотаксима (247 мг), полученного в стадии (а), растворяли в 1,5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 1,5 мл  $\text{CF}_3\text{COOH}$ . Спустя 7 мин растворитель удаляли под вакуумом с получением мелких светложелтых твердых частиц указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли.

$^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,94-1,04 (м, 12H), 1,53 (д, 3H,  $J=5,4$  Гц), 2,07 и 2,08 (2с, 3H всего), 2,19 (м, 2H), 3,57-3,77 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 4,03 (шир.с, 2H), 4,37-4,68 (м, 4H), 4,72-4,97 (ABк, 2H), 5,18-5,27 (шир, 1H), 5,23 (д, 1H,  $J=4,9$  Гц), 5,88 (м, 1H), 6,80-6,95 (м, 2H), 8,50 (шир, с), 9,74 и 9,79 (2д, 1H всего,  $J=8,1$  Гц).

Пример 11. 1-[(1,3-бис(L-Валилокси)-2-пропокси)карбонилокси]этил-(Z)-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-цефем-4-карбоксилат.



а) 1-[(1,3-бис(N-трет-Бутоксикарбонил-L-валилокси)-2-пропокси)карбонилокси]этил-(Z)-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-цефем-4-карбоксилат.

Смесь цефтизоксима натрия (550 мг, 1,36 ммоль) и 1,3-бис(N-трет-бутоксикарбонил-L-валилокси)-2-пропил-1-йодэтилкарбоната (1,5 ммоль) в 27 мл сухого ДМФ перемешивали в атмосфере азота в течение 3 ч. ДМФ удаляли под вакуумом и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали последовательно 5%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и соевым раствором, перемешивали с безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и активированным углем в течение 15 мин, фильтровали через целит и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (2/1 петролейный эфир-этилацетат, 20/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол) давала фракции, обогащенные целевым продуктом. Вторая колоночная хроматография (диоксид кремния, 40/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол) давала указанное в заголовке соединения (410 мг).

б) 1-[(1,3-бис(L-Валилокси)-2-пропокси)карбонилокси]этил-(Z)-7-[2-(2-аминотиазол-4-

ил)-2-метоксииминоацетида]-3-цефем-4-карбоксилат.

Вос-защитенный эфир цефтизоксима (347 мг) из стадии (а) растворяли в 2,5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 2,5 мл  $\text{CF}_3\text{COOH}$ . Спустя 15 мин растворитель удаляли под вакуумом с получением мелких светло-желтых твердых частиц указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли.

$^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,95-1,04 (м, 12H), 1,54 (д, 3H,  $J=5,4$  Гц), 2,20 (м, 2H), 3,64-3,66 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,97 (шир.с, 2H), 4,37-4,66 (м, 4H), 5,15-5,20 (м, 2H), 5,87 (дд, 1H,  $J=8,1$ , 5,0 Гц), 6,67 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,82 (к, 1H), 8,46 (шир.с), 9,54 и 9,55 (2д, 1H, всего,  $J=8$  Гц).

Пример 12. (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(L-изолейцилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

а) (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(N-Вос-L-изолейцилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

К раствору (1S,2S)-N-{цис-2-[6-фтор-2-гидрокси-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевины, полученной, как показано в РСТ/SE 99/00053 (2,03 г, 5,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 20°C добавляли NaN (60%, 220 мг, 5,5 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1,5 ч при 20°C добавляли йодметилловый эфир N-ВОС-L-изолейцина (16,5 г, 16,5 ммоль). Раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (оксид алюминия 90, 1% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 1,76 г указанного в заголовке продукта.

б) (1S,2S)-N-{цис-2-[6-фтор-2-(L-изолейцилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

К ТФУ (30 мл) при 0°C добавляли (1S,2S)-N-{цис-2-[6-фтор-2-(N-Вос-L-изолейцилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)] мочевину (1,81 г, 2,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем концентрировали при пониженном давлении при 0°C. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (силикагель, 10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 1,48 г указанного в заголовке соединения в виде ТФУ-соли.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,50 (шир.с, 1H), 9,42 (шир.с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,81 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,73 (д, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,05-2,68 (м, 2H), 2,29 (дд, 1H), 2,10-1,88 (м, 2H), 1,57-1,21 (м, 3H), 1,09 (т, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,91 (т, 3H).

Пример 13. (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(L-валилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]цик-

пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

а) (1S,2S)-N-{цис-2-[6-фтор-2-(N-CBz-L-валилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

К раствору (1S, 2S)-N-{цис-2-[6-фтор-2-гидрокси-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевины (368 мг, 1 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия в парафине (60%, 38 мг, 0,95 ммоль). Спустя 1,5 ч к раствору добавляли N-CBz-L-валилоксиметил-йодид (1,09 г, 2,8 ммоль), полученный аналогично N-BOC-L-изолейцилоксиметилйодиду, описанному выше, и реакцию выдерживали в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целит и выливали в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали метилхлоридом. Органическую фазу сушили и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с получением 210 мг.

б) (1S,2S)-N-{цис-2-[Фтор-2-(L-валилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

(1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(N-CBz-L-валилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевину (200 мг, 0,32 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из метанола (5 мл), этилацетата (2 мл) и уксусной кислоты (1 мл). К раствору добавляли палладиевую чернь (35 мг). Раствор выдерживали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 2 ч. После фильтрования раствор упаривали и продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 66 мг.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,20 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,44 (дд, 1H), 6,94 (м, 2H), 5,80 (дд, 2H), 3,37 (1H), 2,88 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,08 (т, 3H), 0,94 (м, 6H).

Пример 14. (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(2,2-диметил-3-(L-валилокси)пропионилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

а) (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(2,2-диметил-3-(N-Вос-L-валилокси)пропионилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

К раствору (1S,2S)-N-{цис-2-[6-фтор-2-гидрокси-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевины (368 мг, 1 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия в парафине (60%, 38 мг, 0,95 ммоль). Спустя 1 ч к раствору добавляли йодметилловый эфир 2,2-диметил-3-(N-Вос-L-валилокси)пропионовой кислоты (1,35 г, 3 ммоль). После 5 ч при комнатной температуре температуру повышали до 50°C и реакцию выдерживали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали метилхлоридом. Органическую фазу сушили и продукт выделяли колоночной хроматографией на оксиде алюминия. 140 мг.

б) (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(2,2-диметил-3-(L-валилокси)пропионилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

(1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(2,2-диметил-3-(L-валилокси)пропионилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевину (120 мг) обрабатывали трифторуксусной кислотой при 0°C в течение 20 мин. Раствор упаривали и выпаривали последовательно вместе с толуолом и метанолом с получением указанного в заголовке продукта с количественным выходом.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,33 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,16 (м, 1H), 6,96 (т, 1H), 5,70 (дд, 2H), 4,18 (дд, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,16 (м, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,25 (д, 6H), 1,04 (м, 9H).

Пример 15. (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(3,3-бис-(L-валилоксиметил)пропионилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

а) (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(3,3-бис-(N-CBz-L-валилоксиметил)пропионилметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

К раствору (1S,2S)-N-{цис-2-[6-фтор-2-гидрокси-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевины (331 мг, 1 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия в парафине (60%, 32 мг, 0,81 ммоль). Спустя 1 ч к раствору добавляли йодметилловый эфир 3,3-бис-(N-CBz-L-валилоксиметил)пропионовой кислоты (1,3 г, 1,8 ммоль). После 5 ч при комнатной температуре температуру повышали до 50°C и реакцию выдерживали в течение 18 ч. Смесь выливали в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали метилхлоридом. Органическую фазу сушили и продукт выделяли колоночной хроматографией на оксиде алюминия (185 мг).

б) (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(3,3-бис-(L-валилоксиметил)пропионилметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

(1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(3,3-бис-(N-CBz-L-валилоксиметил)пропионилоксиметилокси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевину (170 мг, 0,17 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из метанола (5 мл), этилацетата (2 мл) и уксусной кислоты (1 мл). К раствору добавляли палладиевую чернь (30 мг). Раствор выдерживали в атмосфере водорода в течение 4 ч. После фильтрования раствор упаривали и продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле. 80 мг.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): 8,38 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,12 (т, 1H), 5,70 (дд, 2H), 4,00 (с, 4H), 3,16 (м, 1H), 3,08 (д, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,11 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 0,95 (т, 3H), 0,98 (дд, 12H).

Пример 16. (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(2-(L-валилокси)этоксикарбонил-оксиметил-окси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

а) (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(2-(N-CBz-L-валилокси)этоксикарбонил-оксиметил-окси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

К раствору (1S,2S)-N-{цис-2-[6-фтор-2-гидрокси-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевины (368 мг, 1 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия в парафине (60%, 38 мг, 0,95 ммоль). Спустя 1,5 ч к раствору добавляли 2-(N-CBz-L-валилокси)этоксикарбонил-оксиметил-йодид (864 мг, 1,7 ммоль). Реакцию выдерживали в течение 48 ч. Смесь выливали в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали метилхлоридом. Органическую фазу сушили и продукт выделяли хроматографией на силикагеле. 210 мг.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,21 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,28 (м, 6H), 6,90 (м, 2H), 5,75 (дд, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,35 (м, 4H), 2,85 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,16 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,11 (т, 3H), 0,93 (дд, 6H).

б) (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(2-(L-валилокси)этоксикарбонил-оксиметил-окси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

(1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(2-(N-CBz-L-валилокси)этоксикарбонил-оксиметил-окси)-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевину освобождали от защитных групп общепринятыми способами, такими как использование палладиевой черни в смешанном растворителе, состоящем из метанола, этилацетата и уксусной кислоты в атмосфере водорода при атмосферном давлении с последующей обычной обработкой, такой как фльтрация, выпаривание и колоночная хроматография на силикагеле.

Пример 17. (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-(1,3-бис-L-валилокси-2-(пропоксикарбонил-оксиметил-окси)-3-пропионилфенил)циклопропил)]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

а) (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-(1,3-бис(N-BOC-L-валилокси-2-(пропоксикарбонил-оксиметил-окси)-3-пропионилфенил)циклопропил)]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

NaH (121 мг, 60% м/м в минеральном масле, 3,0 ммоль) добавляли к смеси (1S,2S)-N-[цис-2-(6-фтор-2-гидрокси-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевины (1,05 г, 2,85 ммоль) в 15 мл сухого ТГФ в атмосфере N<sub>2</sub>. Спустя 1 ч раствор концентрировали досуха и повторно растворяли в 10 мл ДМФ. Добавляли 2-О-йодметоксикарбонил-1,3-ди-О-(N-трет-бутоксикарбонил-L-валил)глицерин (2,96 г, 4,39 ммоль) в 15 мл ДМФ и реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Удаление растворителя под вакуумом с последующей колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 2/1 этилацетат - петролейный эфир)

давало 1,46 г (56%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

б) (1S,2S)-N-[цис-2-(6-фтор-2-(1,3-бис-L-валилокси-2-(пропоксикарбонил-оксиметил-окси)-3-пропионилфенил)циклопропил)]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

Охлажденную на льду трифторуксусную кислоту (30 мл) добавляли к промежуточному соединению стадии а) (1,69 г, 1,85 ммоль) в бане со льдом в атмосфере N<sub>2</sub>. Спустя 7 мин реакционную смесь концентрировали под вакуумом, упаривая несколько раз, сначала с толуолом и наконец с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Маслянистый остаток хроматографировали сразу же на колонке силикагеля с 10-20% метанолом в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением 1,37 г продукта в виде трифторацетатной соли.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,07-1,12 (м, 15H), 1,26 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 4,08 (м, 2H), 4,44-4,71 (м, 4H), 5,26 (м, 1H), 5,79 и 5,91 (AB к, 2H), 7,10-7,18 (м, 2H), 7,59 (дд, 1H), 7,93 (дд, 1H), 8,30 (д, 1H). <sup>19</sup>F-ЯМР (235 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ -103,5, -73,5.

Пример 18. (1S,2S)-N-[цис-2-(6-фтор-2-(L-валилокси)метоксикарбонил-окси-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

а) (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-хлорметоксикарбонил-окси-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

Хлорметилхлорформат (2,3 мл, 25 ммоль) добавляли шприцом к смеси (1S,2S)-N-[цис-2-(6-фтор-2-гидрокси-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевины (4,695 г, 12,7 ммоль) и пиридина (6,1 мл, 76 ммоль) в 65 мл сухого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с охлаждением в бане со льдом в атмосфере N<sub>2</sub>. Спустя 10 мин баню со льдом удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч 40 мин. Смесь разбавляли 100 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали 50 мл H<sub>2</sub>O. Водную фазу повторно экстрагировали 25 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические фазы промывали 50 мл насыщенного NaHCO<sub>3</sub>, затем 2 x 50 мл солевого раствора. Высушивание над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрирование под вакуумом давали неочищенный материал, который подвергали колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1/1 этилацетат - петролейный эфир) с получением 4,05 г (69%) указанного в заголовке продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15 (т, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 2,87 (к, 2H), 3,29 (м, 1H), 5,87 (с, 2H), 6,97 (д, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,76 (дд, 1H), 8,10 (дд, 1H), 9,26 (шир.с, 1H), 10,09 (шир.с, 1H).

б) (1S,2S)-N-[Цис-2-(6-фтор-2-йодметоксикарбонил-окси-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

(1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-хлорметоксикарбонил-окси-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевину (3,97 г, 8,6 ммоль) и NaI (5,17 г, 34,5 ммоль) в 85 мл

сухого ацетонитрила нагревали с обратным холодильником при 70°C в течение 4 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Растворитель удаляли в вакууме, остаток распределяли между 100 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 25 мл H<sub>2</sub>O, водную фазу повторно экстрагировали 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и органические фазы объединяли, промывали последовательно 2 x 25 мл 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и 2 x 25 мл солевого раствора и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Колоночная флэш-хроматография (силикагель, 2/1 этилацетат - петролейный эфир) неочищенного продукта, полученного после концентрирования в вакууме, давала 4,15 г материала, содержащего 92% указанного в заголовке соединения и следы исходного материала.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (т, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,86 (к, 2H), 3,32 (м, 1H), 6,08 (с, 2H), 6,97 (д, 1H), 7,08 (м, 1H), 7,70-7,76 (м, 2H), 8,13 (д, 1H), 8,90 (шир.с, 1H), 9,30 (шир.с, 1H).

с) (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-(N-BOC-L-валилокси)метоксикарбонилокси-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)] мочевины.

Гидроксид тетрабутиламмония (40 мас.% раствор в воде, 6,4 мл, 9,8 ммоль) добавляли к Вос-L-валину (2,54 г, 11,7 ммоль) в 30 мл диоксана. Раствор концентрировали в вакууме, упаривая несколько раз с диоксаном, толуолом и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, и сушили под вакуумом в течение ночи. Полученную Q-соль (квадратичную соль) растворяли в 30 мл сухого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и добавляли (1S,2S)-N-[цис-2-(6-фтор-2-(йодметоксикарбонилокси)-3-пропионилфенил)-циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевину (7,1 ммоль) в 65 мл сухого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. После перемешивания в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 18 ч реакционную смесь промывали 3 x 50 мл H<sub>2</sub>O, 1 x 50 мл 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и 2 x 50 мл H<sub>2</sub>O. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и подвергали колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 3/1 этилацетат - петролейный эфир) с получением 2,21 г (49%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,98 (д, 3H), 1,02 (д, 3H), 1,17 (т, 3H), 1,24 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,59 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 2,96 (к, 2H), 3,24 (м, 1H), 4,15 (д, 1H), 5,94 и 6,02 (AB к, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,94 (дд, 1H), 8,23 (дд, 1H).

д) (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-(L-валилокси)метоксикарбонилокси-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевины.

Холодную трифторуксусную кислоту (40 мл) добавляли к (1S,2S)-N-[цис-2-(6-фтор-2-(N-BOC-L-валилокси)метоксикарбонилокси-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевине (1,94 г, 3,02 ммоль) с охлаждением в бане со льдом в атмосфере N<sub>2</sub>. Спустя 5 мин раствор концентрировали в вакууме, упаривая несколько раз с толуолом и затем с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и сушили под вакуумом в течение

нескольких часов с получением соединения в виде трифторацетатной соли с количественным выходом.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,12-1,18 (м, 9H), 1,25 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,97 (к, 2H), 3,26 (м, 1H), 4,16 (д, 1H), 6,01 и 6,37 (AB к, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,99 (дд, 1H), 8,22 (д, 1H).

<sup>19</sup>F-ЯМР (235 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ -102,7, -74,0.

Пример 20. (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(3-карбоксипропионил оксиметил окси-3-пропионилфенил)]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

а) (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(3-бензилоксикарбонилпропионил оксиметил окси-3-пропионилфенил)]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

Йодметилловый эфир 3-бензилоксикарбонилпропионовой кислоты (522 мг, 1,5 ммоль) добавляли к раствору (1S,2S)-N-{цис-2-[6-фтор-2-гидрокси-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевины (185 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл), который обрабатывали гидридом натрия в парафине (60%, 20 мг, 0,5 ммоль) в течение 30 мин. После 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливали в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали метиленхлоридом. Органическую фазу сушили и продукт выделяли колоночной хроматографией на оксиде алюминия. 115 мг.

б) (1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(3-карбоксипропионил оксиметил окси-3-пропионилфенил)]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина.

(1S,2S)-N-{цис-2-[6-Фтор-2-(3-карбоксилпропионил оксиметил окси-3-пропионилфенил)]циклопропил}-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевину (100 мг, 0,17 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из этилацетата (3 мл) и уксусной кислоты (1 мл). К раствору добавляли палладиевую чернь (30 мг). Раствор выдерживали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение трех часов. После фильтрования раствор упаривали и продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле. 81 мг.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,21 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,08 (д, 5H), 6,97 (т, 1H), 5,73 (дд, 2H), 5,17 (с, 2H), 3,26 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,60 (м, 4H), 2,09 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,11 (т, 3H).

Пример 21. (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-О-(4-L-валилоксибензоил)-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-(5-цианопирид-2-ил)мочевина.

а) 4-Бензилоксибензойная кислота.

К раствору 4-гидроксibenзойной кислоты (6,9 г, 50 ммоль) в 150 мл ДМФ добавляли третбутоксид калия (12,34 г, 110 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Добавляли бензилбромид (20,5 г, 120 ммоль) и смесь перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре. Смесь

упаривали при пониженном давлении и добавляли 100 мл 1,4-диоксана и раствор гидроксида натрия (6,0 г, 150 ммоль) в 50 мл воды. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение двух часов, охлаждали и упаривали при пониженном давлении. Добавляли воду и смесь подкисляли уксусной кислотой. Продукт фильтровали, промывали холодной водой и сушили. Выход: 10,2 г = 89%.

б) 4-Бензилоксибензоилхлорид.

К смеси 4-бензилоксибензойной кислоты (2,28 г, 10 ммоль) в 20 мл сухого дихлорметана добавляли пять капель ДМФ и 2,5 мл тионилхлорида. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение трех часов и упаривали при пониженном давлении. Выход: 2,45 г = 100%.

с) (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-О-(4-бензилоксибензоил)-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридин-2-ил)]мочевина.

К раствору (1S,2S)-N-{цис-2-[6-фтор-2-гидрокси-3-пропионилфенил]циклопропил}-N'-(5-цианопиридин-2-ил)мочевины (184 мг, 0,5 ммоль) в 3 мл ДМФ добавляли трет-бутоксид калия (78,5 мг, 0,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляли раствор 4-бензилоксибензоилхлорида (185 мг, 0,75 ммоль) в 1 мл ДМФ и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 40 мл этилацетата и органическую фазу промывали четыре раза водой. Раствор сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 180 мг = 62%.

д) (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-О-(4-гидроксибензоил)-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-(5-цианопиридин-2-ил)мочевина-О-4-гидроксибензоат.

Раствор промежуточного соединения стадии с) (170 мг, 0,29 ммоль) в 15 мл этилацетата и 15 мл метанола гидрировали с 10% палладием на угле (30 мг) три раза при комнатной температуре и нормальном давлении. Катализатор отфильтровывали и промывали этилацетатом и метанолом и растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 100 мг = 70%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): 0,93 (м, 4H), 1,32 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,85 (м, 2H), 3,05 (м, 1H), 6,92 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 8,00 (м, 4H), 8,38 (м, 1H).

е) (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-О-(4-Л-валилоксибензоил)-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-(5-цианопиридин-2-ил)мочевина.

Группу R<sub>2</sub>, такую как N-защищенный L-валил, ацилировали открытой гидроксигруппой кольца с использованием общепринятых условий ацилирования, описанных здесь, и освободили от защитной группы с получением соединения данного изобретения.

Пример 22. (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-О-(4-изолейцилоксибензоилсиметил)-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[(5-цианопиридин)]мочевина-О-метилен-4-гидроксибензоат-О-L-изолейциловый эфир.

а) Метил-4-(4-метоксибензилокси)бензоат.

К раствору метил-4-гидроксибензоата (6,85 г, 45 ммоль) в 80 мл ДМФ добавляли трет-бутоксид калия (5,6 г, 51 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Добавляли 4-метоксибензилхлорид (8,3 г, 52 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли 200 мл этилацетата. Органическую фазу промывали четыре раза водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Выход: 12,3 г = 100%.

б) 4-(4-Метоксибензилокси)бензойная кислота.

К раствору метил-4-(4-метоксибензилокси)бензоата (12,2 г, 44,8 ммоль) в 50 мл 1,4-диоксана добавляли раствор гидроксида лития (2,15 г, 89,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли 5% уксусную кислоту. Продукт фильтровали, промывали водой и сушили. Выход: 10,1 г = 87%.

с) Хлорметил-4-(4-метоксибензилокси)бензоат.

К раствору 4-(4-метоксибензилокси)бензойной кислоты (5,16 г, 20 ммоль) в 100 мл 1,4-диоксана добавляли 40% раствор гидроксида тетрабутиламмония (14,27 г, 22 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и упаривали два раза с 1,4-диоксаном и два раза с толуолом. Высушенный продукт растворяли в 60 мл дихлорметана и добавляли йодхлорметан (35,3 г, 200 ммоль). Раствор перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре и упаривали при пониженном давлении. Добавляли около 100 мл этилацетата и органическую фазу промывали дважды водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 4,48 г = 73%.

д) Йодметил-4-(4-метоксибензилокси)бензоат.

К раствору хлорметил-4-(4-метоксибензилокси)бензоата (0,77 г, 2,5 ммоль) в 15 мл сухого ацетона добавляли йодид натрия (1,87 г, 12,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении и экстрагировали смесью этилацетат/вода. Органическую фазу промывали 5% раствором тиосульфата натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Выход: 0,86 г = 86%.

е) (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-О-(4-(4-метоксибензилокси)бензоилсиметил)-3-

пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-циано-пиридил)]мочевина.

К раствору (1S,2S)-N-[цис-2-(6-фтор-2-гидрокси-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевины (368 мг, 1 ммоль) в 5 мл ДМФ добавляли суспензию 60% гидрида натрия в минеральном масле (44 мг, 1,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляли раствор йодметил-4-(4-метоксибензилокси)бензоата (0,84 г, 2,1 ммоль) в 2 мл ТГФ и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 50 мл этилацетата и органическую фазу промывали четыре раза водой, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 525 мг = 82%.

г) (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-О-(4-гидроксibenзоилоксиметил)-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина-О-метил-4-гидроксibenзоат.

К раствору промежуточного соединения стадии е) (100 мг, 0,156 ммоль) в 4 мл дихлорметана добавляли ТФУ (0,5 мл) и раствор перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход: 45 мг = 55%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): 0,84 (м, 3H), 1,10 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,80 (м, 2H), 3,19 (м, 1H), 5,85-6,02 (м, 2H), 6,84 (м, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 8,04 (м, 2H), 8,38 (м, 1H).

г) (1S,2S)-N-[цис-2-(6-Фтор-2-О-(4-L-изолейцилоксиметил)-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевина-О-метил-4-гидроксibenзоат-О-L-изолейциловый эфир.

Группу R<sub>2</sub>, такую как N-защищенный L-изолейцин, ацилировали открытой гидроксигруппой с использованием общепринятых условий ацилирования, описанных здесь, и освобождали от защитной группы с получением соединения данного изобретения.

Биологический пример 1. Фармакокинетика.

Подтверждение того, что перорально вводимые пролекарства, рассматриваемые данным изобретением, высвобождают соответствующее исходное соединение *in vivo*, получают на крысиной модели, которая признана в качестве применимой модели для оценки фармакокинетических параметров аналогов нуклеозидов. Пероральные композиции вводят в фармацевтическом носителе, содержащем пропиленгликоль, или, в случае более растворимых соединений, таких как соединение примера 26 или примера 34, в воде, для предоставления подвешенным животным (в дозе, соответствующей 0,1 ммоль/кг. Для сравнения, крысам вводят внут-

ривенно (iv) 0,01 ммоль/кг метаболита 2',3'-дидезокси-3'-фторгуанозина. Затем проводят мониторинг уровней его в сыворотке, которую берут с интервалами из отдельных животных от 0,5 до 12 ч после введения (5 мин - 6 ч для FLG).

Метаболит анализируют при помощи ВЖХ с УФ-детектированием при 254 нм по способу, аналогичному способу Stahle et al., 1995, J. Pharm. Biomed. Anal. 13, 369-376. Система ВЖХ может быть на основе 0,05M буфера, содержащего дигидрофосфат аммония, с 1,2% 2-пропанолом в качестве растворителя, забуференным до pH 4,5, или с буфером, содержащим 30 mM дигидрофосфат натрия, с 2% ацетонитрилом в качестве растворителя, забуференным до pH 7,0. Может использоваться колонка 100 x 2,1 мм BAS C18 с размером частиц 5 мкм с предохранительной колонкой C18 7 мкм или колонкой Zorbax SB-CN C18 150x4,6 мм с размером частиц 5 мкм. Связывание белка соединениями данного изобретения является незначительным, как и связывание метаболитом, и ультрафильтрация через фильтры Amicon или Microcon 30 применимо для проб сыворотки. Преимущественно главный пик подвергают дополнительной колоночной хроматографии для улучшения отделения FLG от низкомолекулярных компонентов сыворотки. Уровни iv умножают на 10 для получения величин AUC для сравнения с величинами для перорального введения. Абсолютную пероральную биодоступность определяют как отношение между  $AUC_{iv}^{0-\infty}$  и  $AUC_{oral}^{0-\infty}$ .

Таблица 1

	6-ч абсолютная биодоступность, %	12-ч абсолютная биодоступность, %
FLG		9**
5'-O-[3,3-бис(L-валилоксиметил)пропионил]FLG	67	
5'-O-[2-(L-валилокси)пропионил]FLG	68	
5'-O-[3,3-бис(L-валилоксиметил)пропионил]FLG		67,5
5'-O-3-[1,3-бис(L-валилокси)-2-пропилоксикарбонилпропаноил]FLG	51	

\* определено,

\*\* литературная величина

Таким образом, соединения данного изобретения обеспечивают значительно увеличенную пероральную биодоступность в отношении активного метаболита 2',3'-дидезокси-3'-фторгуанозина. Можно видеть, что соединения высвобождаются в кровь в течение длительного времени, а не спонтанно (немедленного максимума (пика)). Это означает, что эффективные количества активного метаболита являются доступными в крови в течение многих часов, высвобождали из однократной суточной дозы. Кроме того, поддерживаемое высвобождение позволяет избежать проблем острой токсичности, наблюдаемой в случае соединений с более быстрой скоростью высвобождения.

Хотя крыса является вполне признанной в качестве хорошей модели для прогнозирования биодоступности аналогов нуклеозидов для человека, видонезависимая биодоступность 5'-О-3-[1,3-бис(L-валилокси)-2-пропилоксикарбонилпропаноил]FLG была подтверждена на самцах и самках коротконогих гончих собак весом приблизительно 11,5 кг, которым вводили перорально 0,05 ммоль/кг (38 мг/кг) соединения в воде или iv 0,005 ммоль/кг (1,35 мг/кг) метаболита в воде. Сбор плазмы и анализ проводили, как описано выше.

Самец собаки,

12-часовая абсолютная биодоступность 51%

Самка собаки,

12-часовая абсолютная биодоступность 74%

Биологический пример 2. Биодоступность.

Высвобождение фенольного исходного соединения из пролекарства данного изобретения подвергали мониторингу у крыс. Соединения примеров P1-4, 6 и 7 готовили в пропиленгликоле в качестве носителя и перорально вводили (в двух повторностях животных) подвергнутым голоданию самцам крыс Sprague-Dawley в дозе, соответствующей 0,027 ммоль/кг. При 30, 60, 120, 240 и 360 мин брали по 0,2 мл крови, центрифугировали и замораживали для последующего анализа. Высвобождающееся фенольное лекарственное средство, (1S,2S)-N-[цис-2-(6-фтор-2-гидрокси-3-пропионилфенил)циклопропил]-N'-[2-(5-цианопиридил)]мочевину, анализировали при помощи ВЖХ. Аликвоты, содержащие 40-100 мкл каждой пробы плазмы, смешивают с равным объемом ацетонитрила (10 с, Vibrofex). Пробу центрифугируют (2 мин, 14000 об/мин) и 30 мкл супернатанта инъецируют в систему ВЖХ следующим образом:

Предварительная

колонка: RP-18, 7 мкм, 15 x 3,2 мм

Колонка: УМС основная, 3 мкм, 150 x 3 мм

Подвижная

фаза: 60% ацетонитрил

в 3 mM ацетате аммония, pH 6,4

Скорость потока: 0,4 мл/мин

Детектирование: УФ, 250 нм

Таблица P-1

Пример	Биодоступность 0-6 ч, %
P-1	34
P-2	18
P-3	27
P-4	18
P-6	50
P-7	70

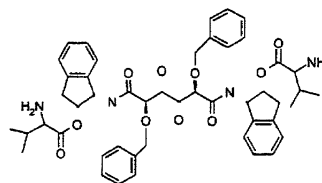
Приведенная выше биодоступность соответствует поддерживаемым уровням активного метаболита в плазме значительно выше ED<sub>50</sub> для ВИЧ-1.

Биологический пример 3.

Биодоступность гидроксисоединения с гидроксигруппой на кольце инданоло примера В-1 оценивали у крыс согласно процедуре биологического примера 2, также с использованием пропиленгликоля в качестве носителя, 58 мг/кг (0,047 ммоль/кг), но в этом случае исходное соединение N1,N6-ди[(1S,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-1-инденил]-(2R,3R,5R)-2,5-ди(бензилокси)-3,4-дигидроксигександиамида при помощи масс-спектрометрии LC-MS с использованием SiM (мониторинга единственного иона) с M/Z детектором ионов 653. Результаты для плазмы представлены в виде мкМ в таблице, приведенной ниже.

Время	Крыса 1	Крыса 2	Крыса 3
0	<0,02	<0,02	<0,02
0,5	0,17	0,46	0,23
1	0,73	1,4	1,22
2	0,86	1,7	1,09
4	0,52	0,67	0,43
6	0,23	0,24	0,08

Таким образом, средняя биодоступность равна 57%. Это должно контрастировать с биодоступностью исходного соединения (ниже уровня детектирования). Интересно, что биодоступность аналога, несущего группы R<sub>2</sub> (изображенные ниже), но не имеющего линкерного компонента данного изобретения, была также ниже уровня детектирования в том же самом анализе:



#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное гуанозина, выбранное из 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-[2-(L-валилокси)пропионил]гуанозина или 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-[2,3-бис(L-валилокси)пропаноил]гуанозина, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где 2-(L-валилокси)пропионильный фрагмент молекулы определяет производное L-молочной кислоты.

3. Соединение по п.1, обозначенное как 2',3'-дидезокси-3'-фтор-5'-О-[(R)-2,3-бис(L-валилокси)пропаноил]гуанозин.

