

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 105002 A

7(51) A 61 K 38/05
C 07 D 211/14
C 07 D 265/28



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105002
(22) Заявено на 29.11.2000
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 84320 (32) 05.05.98 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 7 на 31.07.2001
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
WARNER-LAMBERT COMPANY
MORRIS PLAINS, NJ (US)
BASF AKTIENGESELLSCHAFT
LUDWIGSHAFEN (DE)

(72) Изобретател(и):
Bradley William Caprathe, Livonia, MI
John Lodge Gilmore, Wilmington, DE
William Glen Harter, Chelsea, MI (US)
Sheryl Jeanne Hays, Paris (FR)
Kristen Michele Knapp, Ypsilanti, MI
Catherine Rose Kostlan, Saline, MI
Elizabeth Ann Lunney
Kimberly Suzanne Para
Paul Galatsis
Anthony Jerome Thomas, Ann Arbor, MI (US)

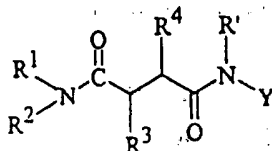
(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US99/09463, 30.04.99

(87) № и дата на PCT публикация:
WO99/56765, 11.11.99

(54) СУКЦИНАМИДНИ ИНХИБИТОРИ НА ИНТЕРЛЕВКИН-1 β КОНВЕРТИРАЩ ЕНЗИМ

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула



до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до методи за лечение на мозъчен кръвоизлив, възпалителни заболявания като ревматоиден артрит или възпаление на червата, септичен шок, реперфужно увреждане, болест на Алцхаймер, шигелозис и мултипла склероза.

35 претенции

BG 105002 A

СУКЦИНАМИДНИ ИНХИБИТОРИ НА ИНТЕРЛЕВКИН-1 β КОНВЕРТИРАЩ ЕНЗИМ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася за серия от сукцинамидни съединения, които инхибират интерлекин-1 β конвертиращ ензим. Това изобретение се отнася, също така, за фармацевтично приемливи състави, които съдържат съединение, което е инхибитор на интерлекин-1 β конвертиращ ензим, както и метод за приложение на съставите за лечение на удар, възпалителни заболявания, септичен шок, реперфужно увреждане, болест на Алцхаймер и шигелозис.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Интерлекин 1 β -протеаза (известен също като интерлекин-1 β конвертиращ ензим, ICE или Caspase 1) въздейства върху про-интерлекин-1 β (pro-IL-1 β) така, че да произвежда интерлекин-1 β (IL-1 β), който е възпаляващ цитокин (Kostura M.J. и сътр., Proc. Nat. Acad. Sci. 1989; 86:5227-5231 и Black R.A. и сътр., FEBS Let. 1989; 247: 386-391). Някои заболявания се асоциират с интерлекин-1 активност. Примери на заболявания, при които интерлекин-1 е замесен, включват възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, възпалително заболяване на червата и нервно-възпалителни разстройства като удар, мултиплетна склероза и болест на Алцхаймер (Dinarello C.A., Eur. Cytokine Netw., 1994; 5: 517). Други видове заболявания включват септичен шок, реперфужно увреждане и шигелозис.

Средства, които изменят IL-1 β активността, могат да покажат полезен ефект *in vivo*. Например, съединения, които са интерлекин-1 рецепторни антагонисти, показват инхибиране на исхемичното и

нервнотоксичното увреждане на главния мозък при пълхове. (напр. Relton J. K. и сътр., *Brain Research Bulletin* 1992; 29: 243-246). В допълнение ICE инхибиторите показват намаление на възпалението и треската при пълхове (Elford P. R. и сътр. *British Journal of Pharmacology* 1995;115:601-606). Инхибитори на ICE могат да бъдат други цистеинови протеази в групата на ICE. Напоследък номенклатурата на тази група цистеинови протеази (също известни като Caspases с ICE, познат като Caspase-1) е допълнително дефинирана. Дадените по-долу протеази са типични представители на този клас ензими, използвайки номенклатурата, описана в Dinemri и сътр., *Cell* 1996; 87:171: Caspase-2 (известен също като Ich-1); Caspase-3 (известен също като CPP32, Yama и апопаин); Caspase-4 (известен още като TX, Ich-2 и ICE rel-II); Caspase-5 (познат също като ICE rel-III); Caspase-6 (познат още като Mch2); Caspase-7 (известен също като Mch3); Caspase-8 (познат също като FLUCE и Mch5); Caspase-9 (известен още като ICE-LAP6 и Mch6); Caspase-10 (известен още като Mch4). Известно е, че членовете на групата на този ензим играят ключова биологична роля както при възпаленията, така и при апоптозис (програмирано унищожение на клетката) (Tornberry N. A. и сътр., *Perspectives in Drug Discovery and Design* 1994; 2: 389-399).

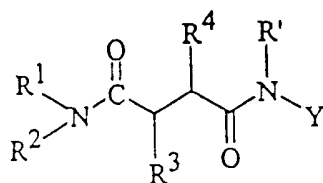
В допълнение към ефектите при IL-1 β образуване, известно е, че ICE играе роля в генерирането на възпалителният медиатор интерферон- γ (Ghayur и сътр. *Nature* 1997; 386 (6625): 619-623). ICE преработва неактивната проформа на интерферон- γ включващия фактор (IGIF; интерлевкин-18) в активен IGIF, протеин, който индуцира продукцията на интерферон- γ чрез Т-клетки и е естествен унищожител на клетки. Интерферон- γ е свързан с патогенезиса на заболявания като възпалителни разстройства и септичен шок. Следователно може да се очаква, че ICE инхибиторите ще имат полезен ефект при тези болестни състояния чрез въздействието си върху интерферон- γ .

Болшинството от ICE инхибиторите, описани в техниката, са на основата на пептиди (напр. Dolle R. и сътр., J. Med. Chem. 1996; 39: 2438; и Semple G. и сътр., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997; 7: 1337). Рентгеновата кристалография и молекулярното моделиране показват, че инхибиторите на база пиридон са подходящи заместители за P₂ - P₃ изграждане в инхибиторите на база пептид (Goles J. и сътр., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997; 7: 2181-2186).

Патентна заявка WO 9526958 предлага употребата на инхибитори на ICE на базата на пиримидон. За съединенията, включени в патентна заявка WO 9526958, е показано, че имат известна активност в *in vivo* модели, а така също, че имат *in vivo* IC₅₀ обхват от 0.1 до 10 мкм, отразяващ процента инхибиране на освобождаването на IL-1β. Доколкото тези стойности отразяват само някаква активност, търсенето на по-добри ICE инхибитори за лечение на такива болести като възпаления, болест на Алцхаймер, удар и септичен шок е желателно.

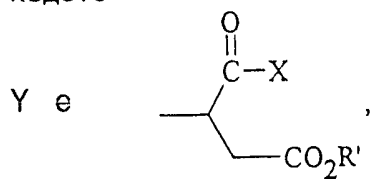
ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

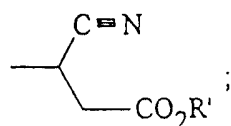
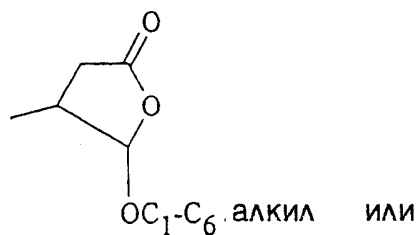
Настоящото изобретение осигурява съединения с формула I



I

където





всеки R¹ е независимо един от друг водород или C₁ - C₆ алкил;

R¹ и R² са независимо един от друг водород, C₁ - C₆ алкил,

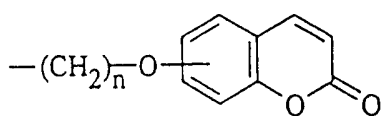
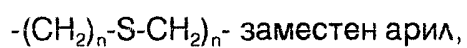
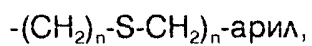
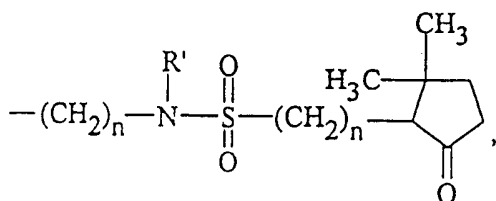
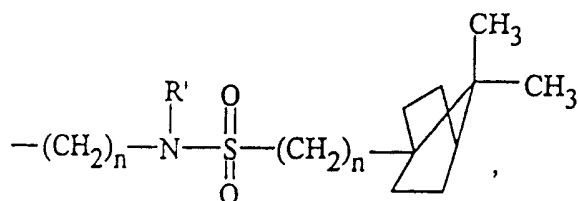
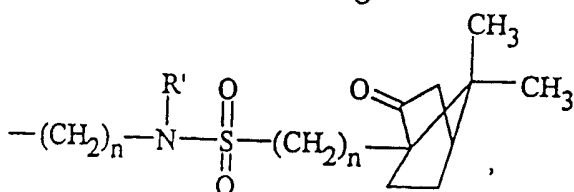
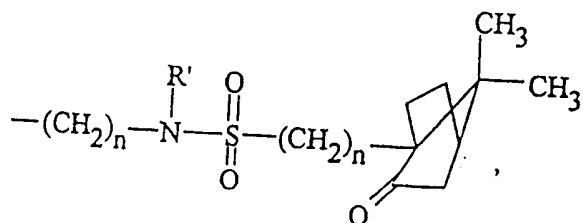
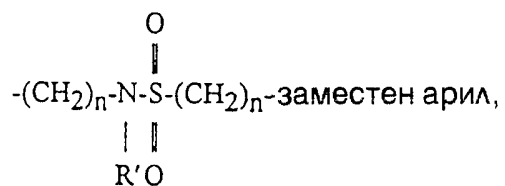
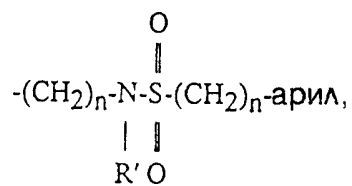
- OH, -(CH₂)_n арил,
- (CH₂)_n -заместен арил,
- (CH₂)_n -O-арил,
- (CH₂)_n-O-заместен арил,
- (CH₂)_n-S-арил,
- (CH₂)_n-S-заместен арил,
- (CH₂)_n-S-хетероарил,
- (CH₂)_n-S-заместен хетероарил,
- (CH₂)_n-NR¹-арил,
- (CH₂)_n-NR¹-заместен арил,
- (CH₂)_n-NR¹-хетероарил,
- (CH₂)_n-NR¹-заместен хетероарил,
- (CH₂)_n-хетероарил или
- (CH₂)_n-заместен хетероарил;

всяко n е независимо едно от друго от 0 до 6;

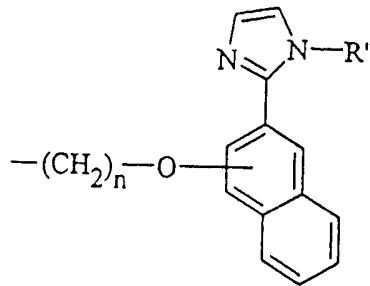
R³ е водород или C₁ - C₆ алкил;

R⁴ е C₁ - C₆ алкил или водород и

X е водород,



ИЛИ



или фармацевтично приемливи соли от тях.

В предпочитано изпълнение на съединенията с формула I

R' е водород или метил.

В друго предпочитано изпълнение всеки R' е водород.

В друго предпочитано изпълнение R³ е водород и R⁴ е метил, етил или изопропил.

В друго предпочитано изпълнение R¹ е водород или метил и R² е -(CH₂)_n-фенил,

водород,

-(CH₂)_n-O-фенил,

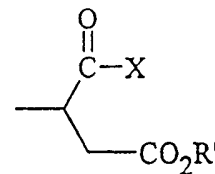
-OH,

-(CH₂)_n-бензимидазоил,

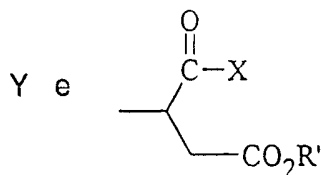
-(CH₂)_n-индолил или

-(CH₂)_n-фенол.

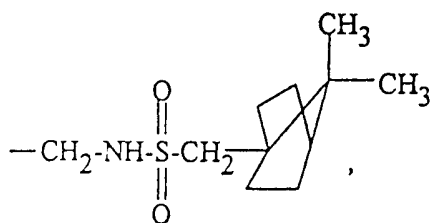
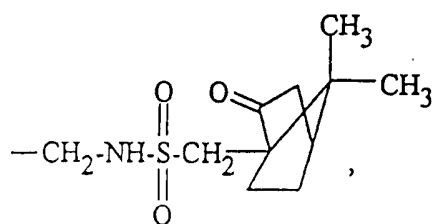
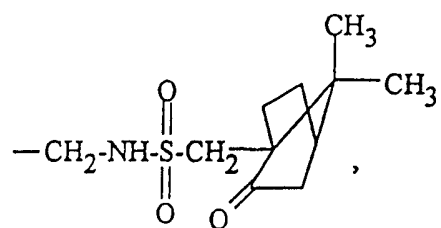
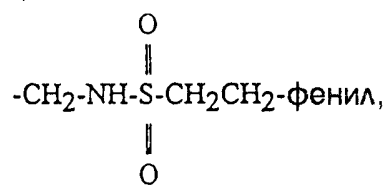
В друго предпочитано изпълнение Y е



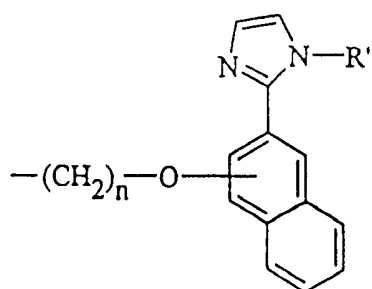
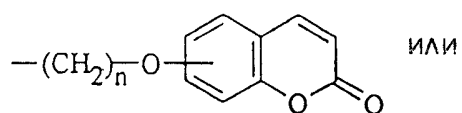
В още по-предпочитано изпълнение, където



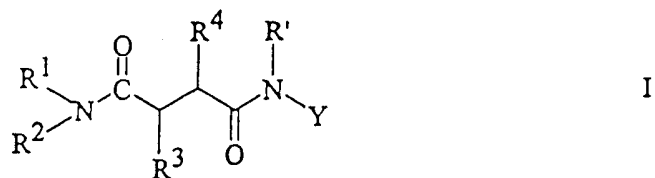
X е водород,



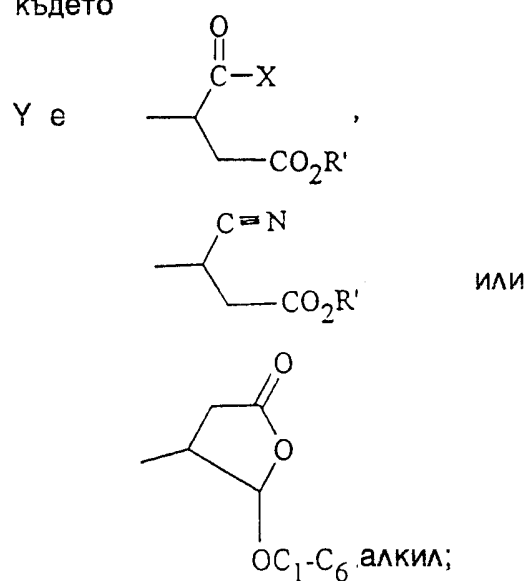
$\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Фенил},$



В повече предпочитано изпълнение, настоящето изобретение осигурява съединения с формула I



където



всеки R' е независимо един от друг водород или метил;

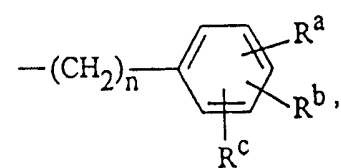
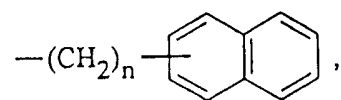
всяко n е независимо едно от друго 2 до 3;

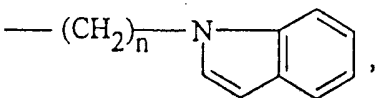
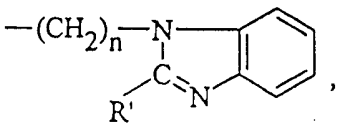
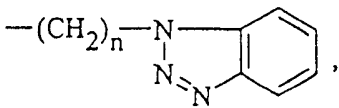
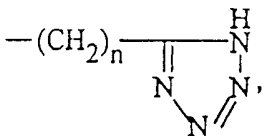
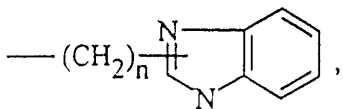
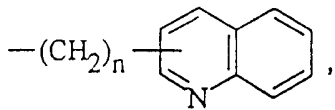
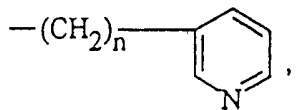
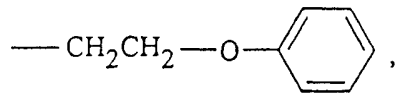
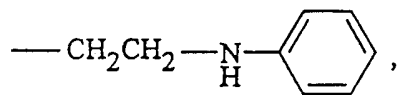
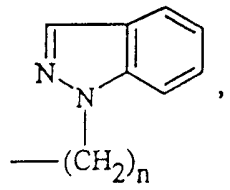
R¹ и R² са независимо един от друг водород,

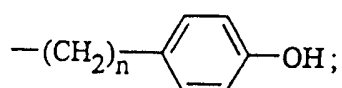
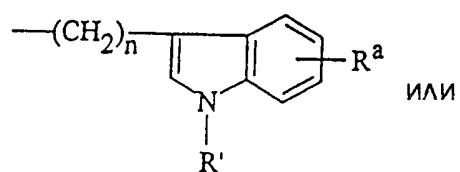
-(CH₂)_n-фенил,

-(CH₂)_n-O-фенил,

-ОН,





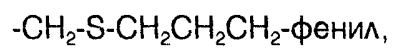
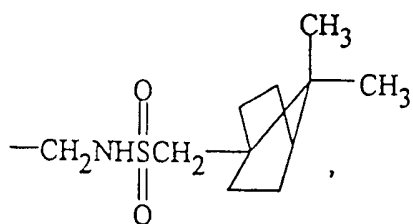
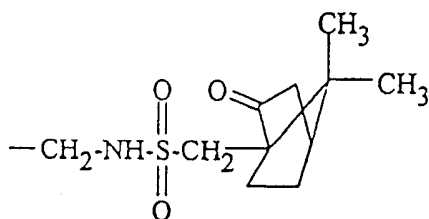
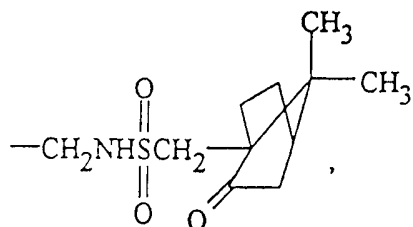
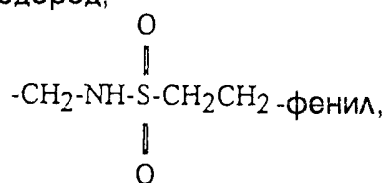


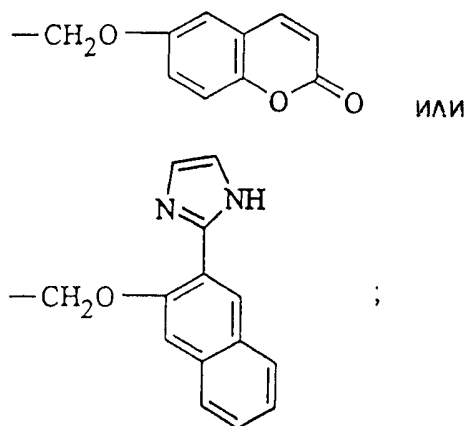
R^a , R^b и R^c са независимо един от друг халоген, $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ алкил или водород;

R^3 е водород;

R^4 е метил, етил или изопропил и

X е водород,





и фармацевтично приемливи соли от тях.

В предпочитано изпълнение на формула I

R¹ е водород и

R² е -(CH₂)_n-индолил,

-(CH₂)_n-заместен индолил,

-(CH₂)_n-NH-фенил,

-(CH₂)_n-O-фенил,

-(CH₂)_n-тетразолил,

-(CH₂)_n-фенил,

-(CH₂)_n-заместен фенил,

-(CH₂)_n-заместен бензимидазолил,

-(CH₂)_n-бензтриазолил,

-(CH₂)_n-индазолил,

-(CH₂)_n-бензимидазолил,

-(CH₂)_n-пиридил,

-(CH₂)_n-нафтил или

-(CH₂)_n-хинолинил.

В най-предпочитано изпълнение настоящето изобретение осигурява съединенията:

3-(2-Метил-3-фенетилкарбамоил-пропиониламино)-4-оксо-5-(2-фенил-

етансулфониламино)-пентанова киселина;

3-(2-Карбамоилметил-3-метил-бутириламино)-5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-[3-метил-2-(фенетилкарбамоил-метил)-бутириламино]-4-оксо-пентанова киселина;

3-(2-Карбамоилметил-3-метил-бутириламино)-4-оксо-5-(2-фенил-етансулфонил-амино)-пентанова киселина;

3-[3-Метил-2-(фенетилкарбамоил-метил)-бутириламино]-4-оксо-5-(2-фенил-етансулфониламино)-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-[3-метил-2-(фенетилкарбамоил-метил)-бутириламино]-4-оксо-пентанова киселина;

(S,S)-3-[3-Метил-2-{(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина;

3-[3-Метил-2-{(3-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-[3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино]-4-оксо-пентанова киселина;

3-[3-Метил-2-(фенетилкарбамоил-метил)-бутириламино]-4-оксо-5-(3-фенил-пропилсулфанил)-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-[3-метил-2-{(метил-фенетил-карбамоил)-метил}-бутириламино]-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-[3-метил-2-{(фенил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино]-4-оксо-пентанова киселина;

3-[3-Метил-2-{(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино]-4-

оксо-5-(2-оксо-2Н-хромен-илокси)-пентанова киселина;

5-[3-(1Н-Имидазол-2-ил)-нафталин-2-илокси]-3-{3-метил-2-[3-фенил-пропилкарбамоил]-метил}бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-гидроксикарбамоилметил-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-{{2-(1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-метил}-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{{3-(4-гидроксифенил)-пропилкарбамоил}-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-{{2-(1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-метил}-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-{{2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-метил}бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-{{2-(7-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-метил}бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-{{2-(6-флуоро-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-метил}-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-[3-метил-2-({метил-[2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етил]-карбамоил}-метил)бутириламино]-4-оксо-пентанова киселина;

3-{2-[2-Бензимидазол-1-ил-етилкарбамоил]-метил}-3-метил-бутириламино}-5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-

илметансулфониламино)-4-оксо-маслена киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-[[2-(1Н-тетразол-5-ил)-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)—4-оксо-3-{2-{(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил}бутириламино}-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-[[2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

3-(3-Метил-2-[[2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил]метил]-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-{3-Метил-2-({метил-[2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етил]-карбамоил}-метил)-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина;

3-{2-{(2-Бензимидазол-1-ил-етилкарбамоил)-метил}-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-[[3-(4-хидрокси-фенил)-пропилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(2-пиридин-4-ил-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(2-нафталин-2-ил-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(3-пиридин-4-ил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-

3-{3-метил-2-{(3-хиолин-2-ил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(3-нафталин-2-ил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(3-пиридин-3-ил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(2-нафталин-2-ил-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-{[2-(7-метил-1H-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил}-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-{[2-(6-флуоро-1H-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил}-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

3-[3-Метил-2-({метил-[2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-етил]-карбамоил]-метил)-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина;

3-(3-Метил-2-{[метил-(2-фенокси-етил)-карбамоил]-метил}-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-(2-{[2-(5,6-Диметил-бензоимидазол-1-ил)-етилкарбамоил]-метил}-3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина, трифлуорацетатна сол;

5-(7,7-Диметил-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-{[2-(1H-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил}-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(3-пиридин-4-ил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(3-хинолин-2-ил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(3-нафталин-1-ил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(3-пиридин-3-ил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

3-{2-{(2-Бензимидазол-1-ил-етилкарбамоил)-метил}-3-метил-бутириламино}-5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-{[2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил}-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(2-пиридин-4-ил-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

3-(2-{[2-(5-Ацетил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил}-3-метил-бутириламино)-5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-{[2-(1Н-тетразол-5-ил)-етилкарбамоил]-метил}-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

N⁴-(2-Бензоимидазол-1-ил-етил)-N¹-(2-етокси-5-оксо-тетрагидрофуран-3-ил)-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)- N^4 -{2-(1Н-индол-3-ил)-етил]-2-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -{2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етил]-сукцинамид;

N^4 -{2-(5,6-Днхлоро-бензоимндазол-1-ил)-етил]- N^1 -(2-етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)-2-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -(2-феноксн-етил)-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -{2-(6-метоксн-1Н-индол-3-ил)-етил]-сукцинамид;

N^4 -(2-Бензотрнэзол-1-ил-етил)- N^1 -(2-етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)-2-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)- N^4 -(2-индазол-1-ил-етил)-2-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -(2-феннлаамно-етил)-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)- N^4 -{2-(6-флуоро-1Н-индол-3-ил)-етил]-2-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)- N^4 -{2-(7-метил-1Н-индол-3-ил)-етил]-2-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -{2-(2-метнл-бензоимндазол-1-ил)-етил]-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -{3-(3,4,5-трнметоксн-феннл)-пропил]-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -{2-(феннл)-етил]-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -{4-(феннл)-бутил]-сукцинамид;

N^1 -(2-Етоксн-5-оксо-тетрагндро-фуран-3-ил)- N^4 -(2-индол-1-ил-етил)-2-

изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -[4-(фенил)-пропил]-сукцинамид;

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)- N^4 -[2-(5-флуоро-1H-индол-3-ил)-етил]-2-изопропил-сукцинамид;

3-{2-[2-Бензоимидазол-1-ил-етилкарбамоил]-метил}-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина;

3-(3-Метил-2-[[2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-(2-[[2-(5-Флуоро-1-метил-1H-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-(2-[[2-(5,6-Дихлоро-бензоимидазол-1-ил)-етилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-(2-[[2-Бензоимидазол-1-ил-етил]-метил-карбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-{2-[2-Бензотриазол-1-ил-етилкарбамоил]-метил}-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина;

3-{2-[2-Индазол-1-ил-етилкарбамоил]-метил}-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина;

3-[2-([2-(5,6-Диметил-бензоимидазол-1-ил)-етил]-метилкарбамоил)-метил]-3-метил-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина;

3-[2-([2-(2-Метил-бензоимидазол-1-ил)-етил]-метилкарбамоил)-метил]-3-метил-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина;

3-(3-метил-2-[[3-(3,4,5-триметокси-фенил)-пропилкарбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

Етилов естер на 3-{3-метил-2-[2-фенокси-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино}-4-оксо-маслената киселина;

Етилов естер на 3-циано-3-{3-метил-2-[2-фенокси-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино} на пропионовата киселина и

3-Циано-3-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}пропионова киселина.

Също така се осигурява фармацевтичен състав, който съдържа съединение с формула I.

Осигурява се също метод за лечение или предпазване от удар, като методът включва приложението на пациент, имащ, имал или с риск да получи удар, на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I.

Осигурява се също метод за лечение на възпалителни заболявания, като методът включва приложението на пациент, имащ възпалително заболяване, на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I.

В предпочитано изпълнение, методът за лечение на възпалителни заболявания се отнася за възпалително заболяване като ревматоиден артрит или възпаление на червата.

Осигурява се също метод за лечение на септичен шок, като методът включва приложението на пациент, имащ септичен шок, на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I.

Осигурява се също метод за лечение на реперфужно увреждане, като методът включва приложението на пациент, имащ реперфужно увреждане, на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I.

Осигурява се също метод за лечение на болестта на Алцхаймер, като методът включва приложението на пациент, имащ болест на Алцхаймер, на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I.

Осигурява се също метод за лечение на шигелозис, като методът включва приложението на пациент, имащ шигелозис, на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I.

Осигурява се също метод за лечение на мултиплетна склероза, като методът включва приложението на пациент, имащ мултиплетна склероза,

на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I.

Осигурява се също метод за инхибиране на интерлевкин-1 β конвертиращ ензим, като методът се състои в приложението на пациент, нуждаещ се от инхибиране на интерлевкин-1 β инхибиращ ензим, на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I.

Терминът „алкил“ означава права или разклонена верига на въглеродород. Характерни примери за алкилни групи са метил, етил, пропил, изопропил, изобутил, бутил, три-бутил, вторичен бутил, пентил и хексил. Предпочитани алкили са C₁-C₆ алкил.

Терминът „алкокси“ означава алкилна група прикрепена към кислороден атом. Характерни примери за алкоксигрупи включват метокси, етокси, три-бутокси, пропокси и изобутокси.

Терминът „халоген“ включва хлор, флуор, бром и йод.

Терминът „алкенил“ означава права или разклонена въглеродородна верига, притежаваща една или повече двойни връзки въглерод-въглерод.

Терминът „алкинил“ означава разклонена или права въглеродородна верига, притежаваща една или повече тройни връзки въглерод-въглерод.

Терминът „арил“ означава ароматен въглеродород. Характерни примери за арилни групи са фенил и нафтил.

Терминът „хетероатом“ включва кислород, азот и сяра.

Терминът „хетероарил“ означава арилна група, в която един или повече въглеродни атоми от ароматен въглеродород са заместени с хетероатом. Примери за хетероарилни радикали включват, без това да бъде ограничение, пиридил, имидазолил, пиролил, бензимидазолил, тетразолил, бензотриазолил, тиенил, фурил, пиранил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, хинолил, нафтиридинил и изоксазолил.

Терминът „циклоалкил“ означава цикличен въглеродород. Примери за циклоалкилни групи включват циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклохексил.

Символът „ - „ означава връзка.

Терминът „ пациент“ означава всички животни, включително хората. Примери за пациенти включват хора, говеда, кучета, котки, кози, овце и свине.

Терминът „ заместен“ означава, че основният органичен радикал има един или повече заместители. Например заместен циклохексил означава циклохексолов радикал, притежаващ един или повече заместители. Като заместители се включват, но без това да бъде ограничение, водород, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_1$ - C_8 алкил, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{COC}_1-\text{C}_6 \end{array}$ алкил, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CC}_1-\text{C}_6 \end{array}$ алкил, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NHCOC}_1-\text{C}_6 \end{array}$ алкил, $-\text{O}$ -фенил, $-\text{NHC}_1-\text{C}_8$ алкил, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ алкил})_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_8$ алкил, $-\text{OC}_1-\text{C}_8$ алкил и $-\text{OH}$. Специално предпочитани заместители включват, но без това да бъде ограничение,

три-бутил, метил, $-\text{OH}$, NH_2 , $-\text{SCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{COC}_1-\text{C}_6 \end{array}$ алкил, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NHCOC}_1-\text{C}_6 \end{array}$ алкил, бром, флуор и хлор.

Терминът „циклоалкенил“ означава циклоалкилна група, имаща поне една двойна връзка въглерод-въглерод. Примери за циклоалкенил включват циклопентен, циклобутен и циклохексен.

Терминът „хетероцикъл“ или „хетероциклоалкил“ означава циклоалкилова група, където един или повече въглеродни атома са заместени с хетероатом. Примери за хетероцикли включват, но без това да бъде ограничение, пирролидинил, пиперидинил и пиперазинил.

Съединенията с формула I могат да бъдат прилагани на пациент самостоятелно или като част от фармацевтично приемлив състав. Съставите могат да бъдат прилагани на пациенти като хора и животни както орално, ректално, парентерално (интравенозно, интрамускулно или субкутантно), интрацистернално, интравагинално, интраперитониално, интравезикално, локално (прахове, мехлеми или хапчета), така също и под

формата на букален или назален спрей.

Съставите, подходящи за парентерално инжектиране, могат да съдържат физиологично приемливи стерилни водни и неводни разтвори, дисперсии, суспензии или емулсии и стерилни прахове за превръщане в стерилни инжекционни разтвори или дисперсии. Примери за подходящи водни и неводни носители, разредители разтворители или преносители включват вода, етанол, полиоли (пропиленгликол, полиетиленгликол, глицерол и подобни), подходящи смеси от тях, растителни масла (като зехтин) и инжекционно приложими органични естери като етилов олеат. Чисти течности могат да бъдат запазвани, например чрез употребата на обвивки от типа на лецитин, чрез поддържане на изискван брой частици в случая на дисперсии и чрез употребата на повърхностно активни вещества.

Тези състави могат да съдържат добавки като консервиращи, овлажняващи, емулгиращи и диспергиращи средства. Предпазване от действието на микроорганизми може да бъде осигурено чрез различни антибактериални и антигъбични средства, например парааминобензоени киселини, хлорбутанол, фенол, сорбинова киселина и подобни. Възможно е, също така, включването на изотонични средства, например захари, натриев хлорид и подобни. Продължителна абсорбция на инжекционно фармацевтичната форма може да бъде постигана чрез употребата на средства, забавящи абсорбцията, например алуминиев моностеарат и желатин.

Твърдите дозиращи форми за орално приложение включват капсули, таблетки, хапчета, прахове и гранули. При такива твърди дозиращи форми, активното съединение се смесва с поне един инертен ексципиент (или носител) като натриев цитрат или дикалциев фосфат или

(a) пълнежи или разширители, например нишесте, лактоза, захароза, гликоза, манитол и силициева киселина;

(b) свързващи вещества, като например карбоксиметилцелулоза, жела-

тин, поливинилпиролон, захароза и акация;

(с) овлажнители, като например глицерин;

(d) раздробяващи средства, като агар-агар, калциев карбонат, картофено или тапиоково нишесте, алгинова киселина, известни комплексни силикати и натриев карбонат.

(e) забавители на разтварянето, като например парафин;

(f) ускорители на абсорбцията, като например квартернерни амониеви съединения;

(g) омокрящи средства, като например цетилов алкохол и глицеринов моностеарат;

(h) адсорбенти, като например каолин и бентонит и

(i) смазващи вещества, като например талк, калциев стеарат, магнезиев стеарат, твърди полиетиленгликоли, натриев лаурилсулфат или техни смеси. В случаите на капсули, таблетки и хапчета дозиращите форми могат да съдържат, също така, буферни средства.

Твърди състави от подобен тип могат също да бъдат използвани като пълнители в меки или твърдо обвити желатинови капсули, с прилагането на инертни пълнители като лактоза, а така също и полиетиленгликоли с високо молекулно тегло и подобни.

Твърдите дозировъчни форми като таблетки, дражета, капсули, хапчета и гранули могат да бъдат получавани с обвивки, като чревни обвивки и други, добре познати в техниката. Те могат да съдържат опалесциращи средства, а могат, също така, да бъдат от същия състав, в който те освобождават активното съединение или съединения, в известна част от интестиналния тракт и със забавено действие. Примери на закрепващи състави, които могат да бъдат използвани, са полимерните вещества и восъци. Активните съединения могат също да бъдат под формата на микрокапсули, евентуално с един или повече от гореспоменатите ексципиенти.

Течните дозировъчни форми за орално приложение включват фармацевтично приемливи емулсии, разтвори, суспензии, сиропи и елексири. В добавка към активните съединения, течните дозировъчни форми могат да съдържат инертни разредители, обикновено използвани в техниката, като вода, или други разтворители, разтварящи средства и емулгатори, като например, етилов алкохол, изопропилов алкохол, етилов карбонат, етилов ацетат, бензилов алкохол, бензилбензоат, пропиленгликол, 1,3-бутиленгликол, диметилформаид, масла, по-специално памучно масло, фъстъчено масло, масло от зърнени зародиши, зехтин, рициново масло, сусамено масло, глицерин, тетраhydroфурфуолов алкохол, полиетиленгликоли и естери на сорбитанови мастни киселини или смеси от тези вещества и подобни.

Освен инертни разредители, съставите могат да включват добавки като омекотяващи средства, емулгатори и суспендиращи средства, подсладящи, подправящи и одориращи средства.

Суспензиите, в допълнение към активните съединения, могат да съдържат суспендиращи средства, като например етоксилирани изостеарилови алкохоли, полиоксиетиленови сорбитоли и сорбитанови естери, микрокристална целулоза, алуминиев метакрилат, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси от тези вещества и подобни.

Съставите за ректално приложение са предпочитано супозитории, които могат да бъдат получени чрез смесване на съединенията на настоящето изобретение с подходящи недразнещи ексципиенти или носители като кокосово масло, полиетиленгликол или супозиторен восък, които са твърди при обикновена температура, но се втечняват при телесна температура, поради което се смесват в ректума или вагиналната кухина и освобождават активната компонента.

Дозировъчните форми за локално приложение на съединение от настоящето изобретение включват пасти, прахове, спрейове и инхаланти.

Активното съединение се смесва в стерилни условия с физиологично подходящ носител и някои консерванти, буфери или тласкачи, ако това е необходимо. Очните форми за приложение, очни унгвенти, прахове и разтвори са също в обсега на настоящето изобретение.

Съединенията от настоящето изобретение могат да бъдат прилагани на пациент при нива на дозите в границата от около 0.1 до около 1.000 мг на ден. За среден на възраст човек с телесно тегло около 70 кг предпочитаната доза е в границите от около 0.01 до около 100 мг/кг телесно тегло на ден. Специфичната доза за приложение, обаче, може да варира. Например дозата може да зависи от броя на факторите, включващи изискванията на пациента, сериозността на условията за лечение и фармакологичната активност на използваното съединение. Разпределението на оптималните дозировки за отделен пациент е добре познато в тази, изискваща опитност, област на техниката.

Термините фармацевтично приемливи соли, естери, амиди и пролекарства, използвани в настоящето, се отнасят за такива като карбоксилни соли, присъединителни соли на аминокиселини, естери, амиди и пролекарства от съединенията на настоящето изобретение, които са в рамките на известната медицинска практика, подходящи за употреба при контакт с тъканите на пациентите без да предизвикват токсичност, възпаление, алергична реакция и подобни, съизмерими с логичното съотношение полезност/риск и ефективни за предвидената им употреба, така както и амфотерните форми, където е възможно, от съединенията на изобретението. Терминът „соли“ се отнася за относително нетоксични, неорганични и органични киселинни присъединителни соли от съединенията на настоящето изобретение. Тези соли могат да бъдат получени *in situ* по време на изолирането и пречистването на съединенията или чрез разделителни реакции с пречистваното съединение в неговата свободна основна форма с подходяща органична или неорганична киселина и

изолирането на така образуваната сол. Типични соли са хидробромидна, хидрохлоридна, сулфатна, бисулфатна, нитратна, ацетатна, оксалатна, валератна, олеатна, палмитатна, стеаратна, лауратна, боратна, бензоатна, лактатна, фосфатна, тозилатна, цитратна, малеатна, фумаратна, сукцинатна, тартаратна, нафтилатна, мезилатна, глюкохептонатна, лактобионатна и лаурилсулфонатна соли и подобни. Те могат да включват катиони основно на алкални и алкалоземни метали, като натрий, литий, калий, калций, магнезий и подобни, така както и нетоксични амониеви, квартернерни амониеви и аминни катиони, включващи, без това да се счита за ограничение, амониев, тетраметиламониев, тетраметиламониев метиламин, диметиламин, триметиламин, триетиламин, етиламин и подобни. (виж, например, Berge S.M. и сътр., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977;66: 1-9, което тук е включено реферативно).

Примери за фармацевтично приемливи, нетоксични естери от съединенията на настоящето изобретение включват C_1 - C_6 алкилови естери, където алкилната група е с права или разклонена верига. Приемливи естери са също така C_5 - C_7 циклоалкилови естери, като арилалкиловите естери каквито са, без това да се счита за ограничение, бензиловите. C_1 - C_4 алкиловите естери са предпочитани. Естери от съединенията на настоящето изобретение могат да бъдат получени съгласно конвенционални методи.

Примери за фармацевтично приемливи, нетоксични амиди от съединенията на това изобретение включват амиди, производни на амоняка, първични C_1 - C_6 алкилови амини и вторични C_1 - C_6 диалкилови амини, където алкилните групи са с права или разклонена верига. В случая на вторични амини, аминът може да бъде също така под формата на 5- или 6-членен хетероцикъл, съдържащ един азотен атом. Амидите, производни на амоняка, C_1 - C_6 алкиловите първични амини и C_1 - C_2 диалкиловите вторични амини са предпочитани. Амидите от съединенията на изобретението могат

да бъдат получавани съгласно конвенционални методи.

Терминът „пролекарство“ се отнася за съединения, които бързо се трансформират *in vivo* до получаване на изходното съединение с горните формули, например чрез хидролиза в кръвта. Изчерпателна дискусия е проведена в Higuchi и Stella V., „Pro-drugs as Novel Delivery Systems“, том 14 на A.C.S. Symposium Series и в Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, като и двете са включени тук реферативно.

В допълнение, съединенията на настоящето изобретение могат бъдат под формата на солвати или не като такива във фармацевтично приемливи разтворители като вода, етанол и подобни. Най-общо солватните форми се считат еквивалентни на несолватните форми за целите на настоящето изобретение.

Съединенията на настоящето изобретение могат да съществуват в различни стереоизометрични форми чрез въртене при наличието на асиметрични центрове в съединенията, т.е. всеки асиметричен въглероден атом може да има или R или S конфигурация. Следва да се счита, че всички стереоизометрични форми на съединенията, както и смеси от тях, включващи рецемични смеси, съставляват част от това изобретение.

Съединенията от настоящето изобретение се прилагат на пациент при необходимост от ICE инхибиране. Най-общо, пациенти, нуждаещи се от ICE инхибиране, са такива пациенти, имащи заболяване или състояние, при което ICE играе някаква роля. Примери на такива заболявания включват, без това да се счита за ограничение, възпалителни заболявания като ревматоиден артрит и възпаление на червата, нервно-възпалителни разстройства като удар и септичен шок. Други заболявания са реперфужно увреждане, болест на Алцхаймер и шигелозис.

„Терапевтично ефективно количество“ е количество от съединение с формула I, което при прилагане на пациент, имащ заболяване и който може

да бъде лекуван със съединение с формула I, облекчава симптома на заболяването. Терапевтично ефективно количество от съединение с формула I може бързо да бъде определено чрез опит в техниката на прилагане на съединение с формула I на пациент и отчитане на резултатите.

За илюстрация на получаването на съединенията от настоящето изобретение са дадени схемите I-VII.

Схема I

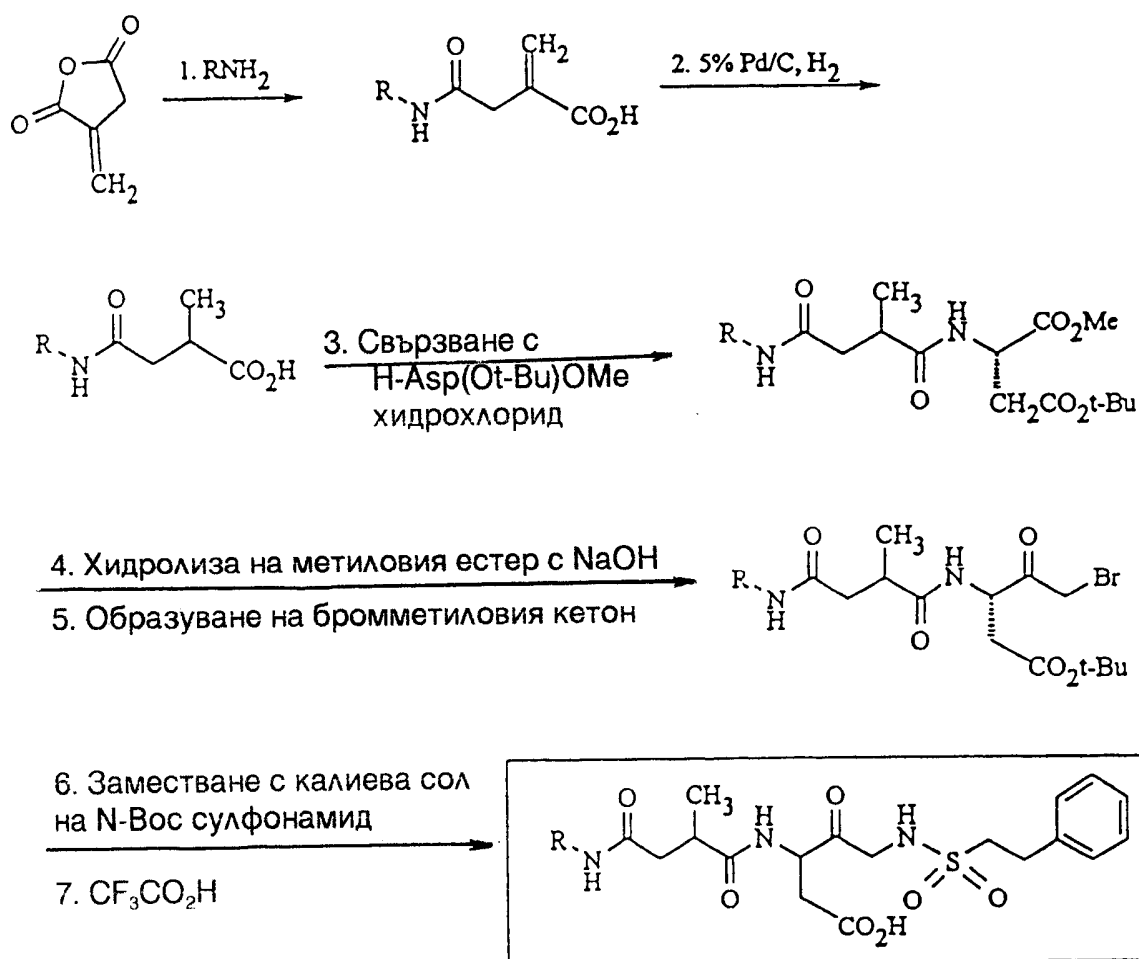


Схема II

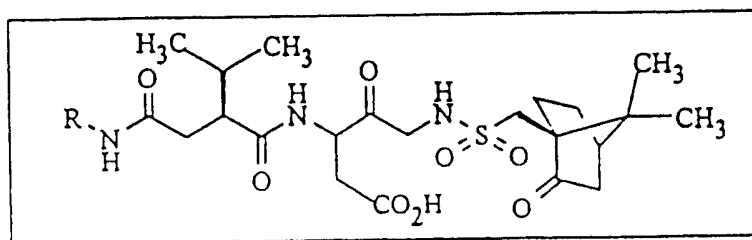
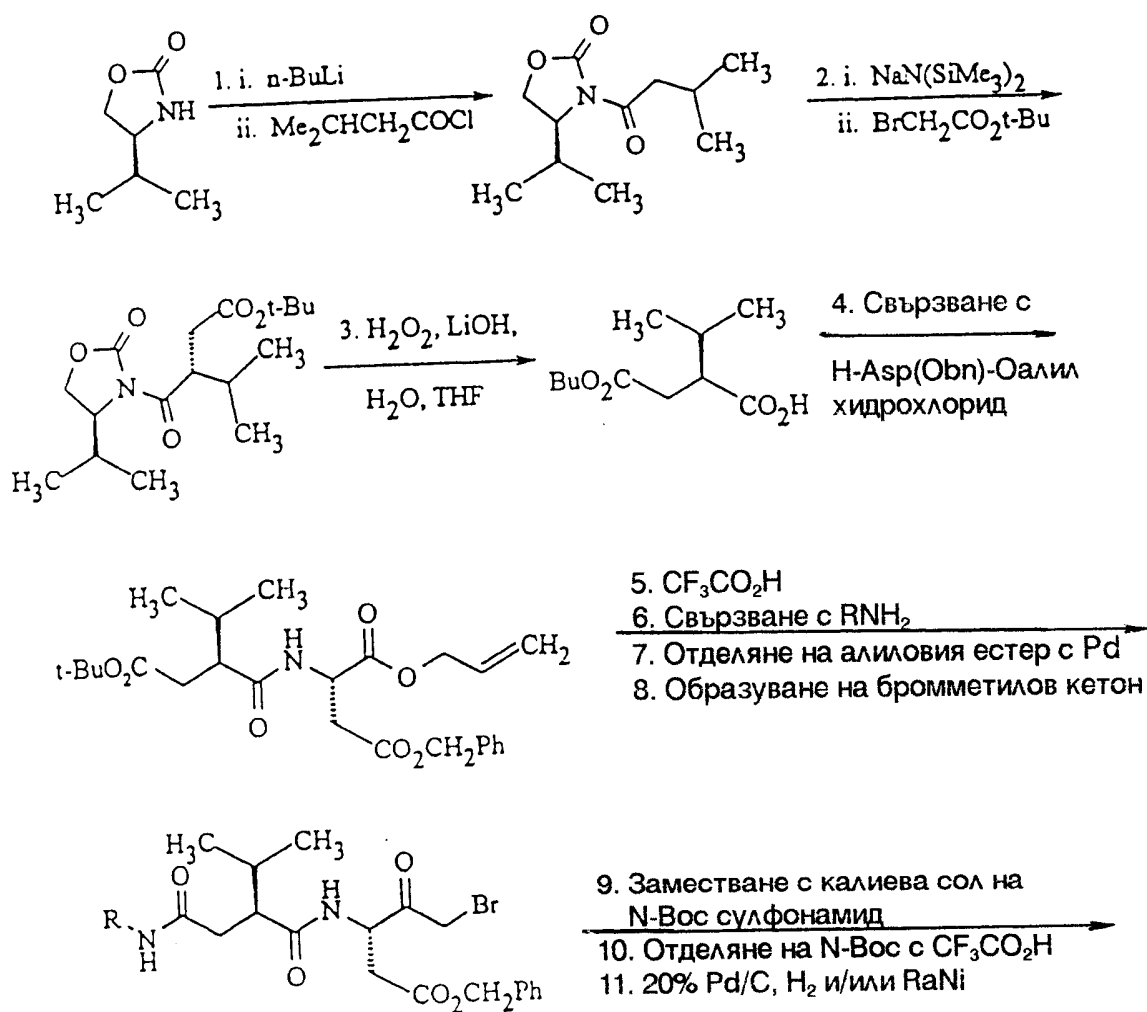
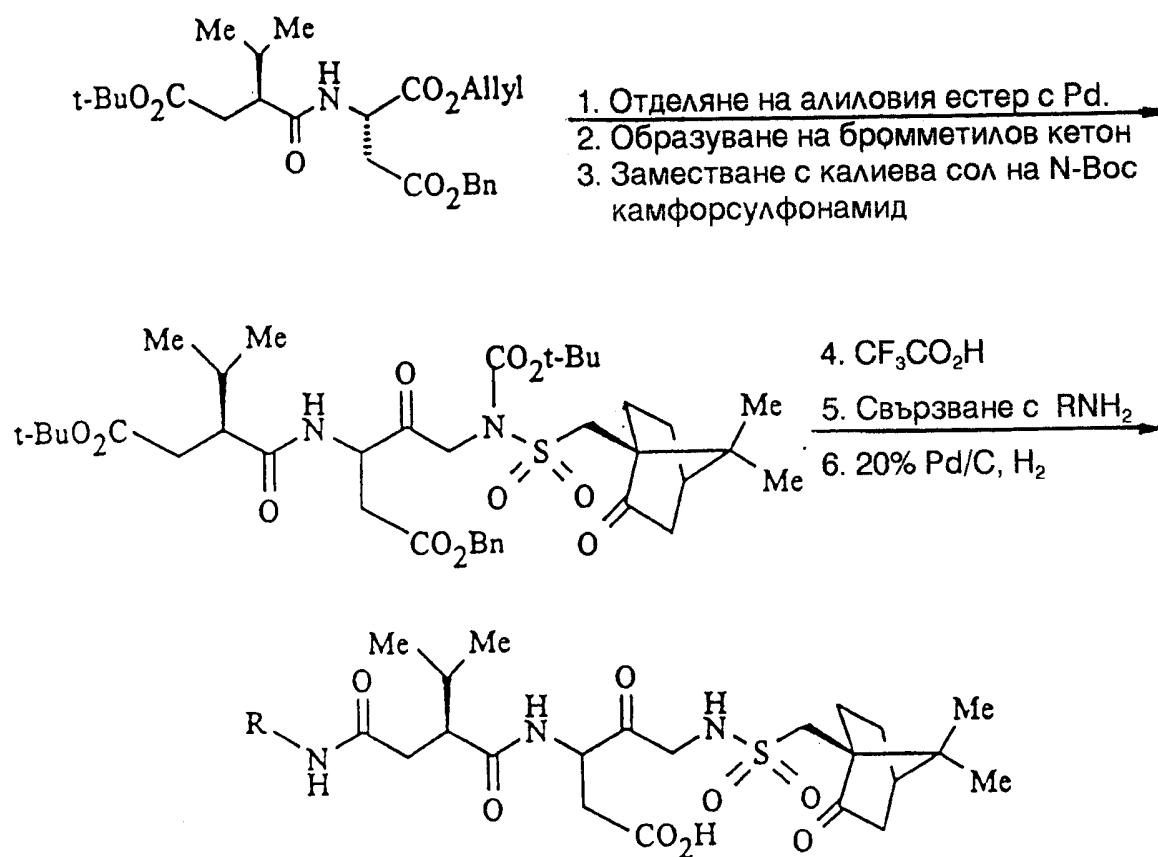
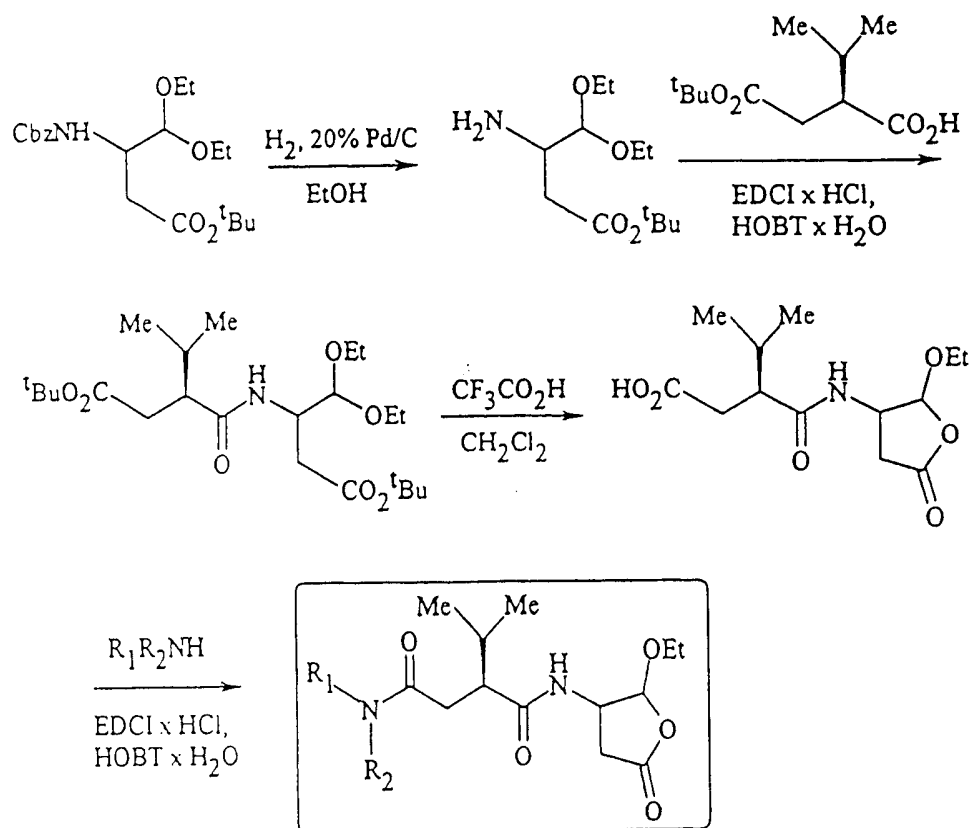


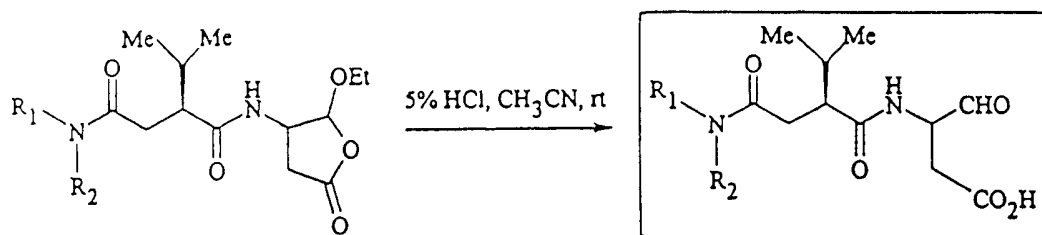
Схема V



Cxema VI



Cxema VII



Опитният специалист в техниката може да оцени, че изходните материали могат да варират, както и да се използват допълнителни етапи за получаване на съединения, обхванати от настоящето изобретение, както е демонстрирано в следващите примери.

Както е показано на Схема I, ацилирането на подходящ амин с итакониев анхидрид води до получаване на желаната акрилова киселина, която се хидрира до получаване на съответната пропионова киселина. Киселината се свързва с подходяща аминокиселина, при стандартни за пептидно свързване условия, като например HOBT и EDCI в присъствието на основа като 4-метилморфолин, до получаване на желания сукцинамиден естер. След това метиловият естер се хидролизира с основа като натриев хидроксид. Резултантният *t*-бутилов киселинен естер впоследствие се трансформира до бромметилов кетон чрез, например, формиране на анхидридна смес от киселината, третиране на анхидридна смес с диазометан и след това бромиране с HBr в оцетна киселина. Заместването на бромид с калиева сол на *N*-Вос сулфонамид води до получаването на желаното сулфонилово съединение. След това *t*-бутиловият естер се подлага на хидролиза до киселина в присъствието на киселина като, например, трифлуороцетна киселина.

Както е показано на Схема II, (4*S*)-(-)-4-изопропил-2-оксазолидон се ацилира с киселинен хлорид в присъствието на основа до образуване на желания оксазолидинон, които впоследствие се алкилира в присъствието на основа с *t*-бутилов бромацетат. След това полученият *N*-ацилоксазолидинон се хидролизира до *t*-бутилов естер на янтарната киселина основно по процедурата, описана в Tet. Lett. 1987;28: 6141-6144. По-нататък киселината се свързва до 1-алил-4-бензил-(*S*)-2-аминосукцинат при стандартни за пептидно свързване условия, както е дефинирано по-горе в Схема I. *t*-Бутиловият естер от този продукт се отцепва и киселината се обработва с *O*-бензилхидроксиламин при условия,

подобни за пептидно свързване, до получаване на желания бензилоксикарбамоил. След това алиловият естер се отцепва основно по процедурата, описана в *Jet. Lett.* 1995; 36: 5741-5744 и получената киселина се трансформира до бромметил кетон, както е описано по-горе в Схема I. Бромидът се замества с калиева сол на N-Вос сулфонамид, Вос групата се отцепва с киселина и бензиловият естер се хидрира върху, например, Pd/C или Raney никел, до добиване на желаната пентанова киселина.

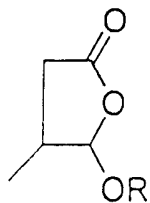
В Схема III бензиловият естер на янтарната киселина (продукт 3) в Схема II се образува от бензилов алкохол в присъствието на дехидратиращо средство, като, например EDCI и t-бутиловият естер, след това се хидролизира с киселина. Бензиловият естер на янтарната киселина по-нататък се свързва с подходящ амин при стандартни за пептидно свързване условия, както е описано по-горе в Схема I и тогава бензиловият естер се отцепва през хидриране, както е описано в Схема II, до получаване на маслена киселина. По-нататък киселината се свързва до аминокалкохол, показано в етап 5 и полученият алкохол се окисява до алдехид основно чрез процедурата, описана от Dess и Martin в *J.Org. Chem.* 1993; 58:2899 и в *J. Org. Chem.* 1983; 48: 4156-4158. Крайният продукт се получава след хидролиза на t-бутиловия естер с киселина.

Както е показано на Схема IV, янтарната киселина от Схема II (продукт 3) се съединява с аминокестера от етап 1 при условия за пептидно свързване, подобни на описаните по-горе в Схема I. Естерът се подлага на хидролиза с основа, като например, литиев хидроксид и получената киселина се конвертира до бромметилкетон, както е описано в Схема II. Бромидът се измества от калиева сол на подходящ нуклеофил и t-бутиловият естер се подлага на хидролиза с киселина до получаване на желания продукт.

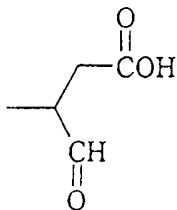
Както е показано на Схема VI, бензилоксикарбонилната (Cbz) защитена група на диетиловия ацетал от Cbz-Asp(OtBu)-H се отстранява

чрез хидриране в присъствието на 20% Pd/C като катализатор. Този амин се свързва до моно-защитена янтарна киселина от Схема II (продукт 3) при стандартни за пептиди условия, като, например, HOBT и EDCI в присъствието на основа, като 4-метилморфолин. Отстраняването на t-бутиловите групи може да бъде постигнато с, например, трифлуороцетна киселина в дихлорметан до получаване на сукцинов O-етилацетал. Свързването на тази киселина при стандартни за пептидно свързване условия, както е изложено по-горе, например с различни амини, дава желаня продукт.

Следва да се отбележи, че съединенията, съдържащи циклична структура



могат да съществуват в равновесие с форма на отворена верига



. Както цикличните форми, така и формите с отворена

верига са част от настоящето изобретение.

Както е показано на Схема VII, киселинната хидролиза на цикличния O-етилацетал на Схема V (продукт 4), например, в разредена в ацетонитрил солна киселина, дава алдехид-киселина.

Цитираните в тази заявка статии и реферати, включително и патенти, са включени в настоящето реферативно.

Исходните материали и различните междинни продукти могат да бъдат получавани от търговската мрежа, приготвяни от търговски достъпни органични съединения или получавани с прилагане на добре познати

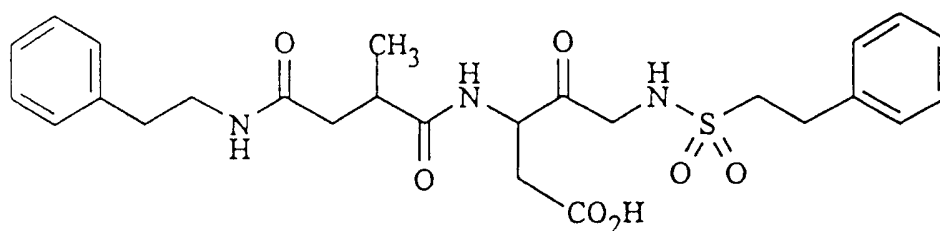
методи на синтез.

Примерите, представени по-долу, се дават за илюстрация на специфични изпълнения от изобретението и не служат за ограничаване обхвата на изложеното, включително и претенциите, по какъвто и да е начин.

ПРИМЕРИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ

ПРИМЕР 1

3-(2-Метил-3-фенетилкарбамоил-пропиониламино)-4-оксо-5-(2-фенил-етансулфониламино)-пентанова киселина.



Етап А

Разтвор на итаконов анхидрид (5.00 г, 44.6 ммола) и фенетиламин (5.95 г, 49.1 ммола) в 100 мл ацетонитрил се разбърква при стайна температура под азот в продължение на 72 часа. Сместа (твърдо състояние) се концентрира, след което се разделя между EtOAc и HCl. Органичната фаза се промива със солена луга, суши се ($MgSO_4$), концентрира се и остатъкът изкрystalизира от диетилов етер до получаване на 5.24 г (50%) 2-(фенетилкарбамоил-метил)-акрилова киселина във вид на бяло твърдо тяло.

Точка на топене 133-140°C.

MS (APCI) m/z 234.2 (M+1, 67.4%) и 216.2 (M-17, 100%).

Аналитично изчислено за $C_{13}H_{15}NO_3$ (233.269):

C, 66.94; H, 6.48; N, 6.00.

Установено: C, 66.74; H, 6.56; N, 6.00.

Етап В

Разтвор на 2-(фенетилкарбамоил-метил)-акрилова киселина (2.76 г, 11.8 ммол, пример I, етап А) в 100 мл THF се обработва с 5% Pd/C (0.2 г) и се подлага на хидриране при стайна температура и 52 psig налягане на водород в продължение на 2.5 часа. Сместа се филтрува и концентрира до получаване на 2.39 г (86%) 2-(фенетилкарбамоил-метил)-пропионова киселина във вид на сиво-белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 236.0 (M+1, 100%).

Аналитично изчислено за $C_{13}H_{17}NO_3$ (235.285):

C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95.

Установено: C, 65.31; H, 7.05; N, 5.80.

Етап С

Смес на 2-(фенетилкарбамоил-метил)-пропионова киселина (1.63 г, 6.93 ммол, пример 1, етап В), H-Asp(OtBu)-OMe-HCl (1.83 г, 7.64 ммол, добиван от Bachem Bioscience Inc.), хидратиран 1-хидроксибензотриазол (НОВТ·Н₂О, 1.17 г, 7.64 ммол), N-етил-N'-(3-диметиламинопропил)-карбодимид хидрохлорид (EDCI·HCl, 1.46 г, 7.62 ммол) и 4-метилморфолин (0.95 мл, 8.64 ммол) в 100 мл дихлорметан се разбърква при стайна температура в продължение на 24 часа. Сместа се концентрира, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO₃. Органичният екстракт се промива с наситен KН₂PO₄ и солена луга, суши се (MgSO₄), филтрува се, концентрира се и се хроматографира (силикагел, 25% хексани/75% EtOAc) до получаване на 2.54 г (87%) 1-метил-4-три-бензил-(2-метил-3-фенетилкарбамоил-пропиониламино)-сукцинат във вид на воськоподобно бяло твърдо тяло.

MS (APCI) m/z 420.9 (M, 100%).

Аналитично изчислено за $C_{22}H_{32}N_2O_6$ (420.510):

C, 62.84; H, 7.67; N, 6.66.

Установено: C, 62.68; H, 7.69; N, 6.54.

Етап D

Разтвор на 1-метил-4-три-бензил-2-(2-метил-3-фенетилкарбамоил-пропиониламино)-сукцинат (2.11 г, 5.01 ммолa, пример 1, етап C) и 0.1N разтвор на натриев хидрохлорид (60.1 мл, 6.01 ммолa) в 60 мл етанол се разбърква при стайна температура в продължение на 12 часа. Разтворът се концентрира, подкислява с разтвор на наситен KH_2PO_4 до pH около 5 и се екстрахира с хлороформ (2x100 мл). Събраният хлороформен екстракт се суши ($MgSO_4$), филтрува се и се концентрира до получаване на 2.23 г (около 100%) 4-три-бутил-2-(2-метил-3-фенетилкарбамоил-пропиониламино)-сукцинат във вид на безцветно масло, което се използва по-нататък без пречистване.

Разтвор на 4-три-бутил-2-(2-метил-3-фенетилкарбамоил-пропиониламино)-сукцинат (2.23 г, 5.49 ммолa) и 4-метилморфолин (0.61 мл, 5.73 ммолa) в 50 мл THF в плътно затворена облодънна колба от 250 мл се охлажда до $-45^\circ C$ (суха смес от лед и ацетонитрил) и се обработва с изобутилов хлорформиат (0.75 мл, 5.78 ммолa). Твърдите междинни продукти и сместа се разбъркват 15 минути, след което се обработват с 0.25 до 0.50 M диазометан в разтвор на етер (55 мл, 27.5 ммолa, произведен от Diazald и току-що дестилиран). Охлаждащата вана се отстранява, слабожълтият разтвор се разбърква при стайна температура 2 часа, охлажда се до $0^\circ C$ и се обработва на капки с разтвор на 48% солна киселина (10 мл, 184 ммолa) в 10 мл оцетна киселина. Безцветният разтвор се разбърква при стайна температура в продължение на 30 минути, след което се разделя на фракции между EtOAc и вода (всеки по около 200 мл).

Органичната фаза се промива с вода, наситен разтвор на NaHCO_3 и солени разтвори, суши се (MgSO_4), филтрува се и се концентрира до получаване на 1.40 г (53%) три-бутилов естер на 5-бромо-2-(2-метил-3-фенетилкарбамоил-пропиониламино)-4-оксо-пентановата киселина във вид на светложълто твърдо тяло.

Етап Е

Разтвор на 1,1-диметилетил[(2-фенилетил)сулфонил]карбамат (0.47 г, 1.66 ммол) в 3.0 мл DMF при стайна температура и в атмосфера на азот се обработва с калиев три-бутоксид (0.21 г, 1.66 ммол). Пробата се разбърква 1 час при стайна температура, охлажда се до 0°C , след което се обработва с три-бутилов естер на 2-(2-метил-3-фенетилкарбамоил-пропиониламино)-5-бромо-4-оксо-пентановата киселина (0.67 г, 1.38 ммол, пример 1, етап D). Пробата се оставя да се нагрее до стайна температура през нощта, след което се разделя на фракции между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO_3 . Органичната фаза се промива с наситен разтвор на KH_2PO_4 и солени разтвори, суши се (MgSO_4), филтрува се и се концентрира. Остатъкът се хроматографира (силикагел, 50% хексани/50%EtOAc) до получаване на 0.43 г (52%) 1,1-диметилетил 5-[[[(1,1-диметилетокси)карбонил] [(2-фенилетил)-сулфонил]амино]-3-[[2-метил-1,4-диоксо-4-[(2-фенилетил)амино]бутил]-амино]-4-оксо-пентаноат във вид на шуплесто светложълто твърдо тяло.

Етап F

Разтвор на 5-три-бутилов естер на 3-(2-метил-3-фенетилкарбамоил-пропиониламино)-4-оксо-5-[(2-фенил-етансулфонил)-N-Вос-амино]-пентановата киселина (0.40 г, 0.58 ммол, пример 1, етап E) и трифлуороцетна киселина (10 мл) в 20 мл дихлорметан се разбърква 2 часа при стайна температура. Разтворът се концентрира до жълто масло. Добавят се около 50 мл диетилов етер, при което маслото се втвърдява.

Пробата се разбърква при стайна температура през нощта, филтрува се, промива се със свеж етер и се суши под вакуум до получаване на 0.28 г (89%) 3-(2-метил-3-фенетилкарбамоил-пропиониламино)-4-оксо-5-(2-фенил-етансулфониламино)-пентанова киселина във вид на бяло твърдо вещество. MS (APCI) m/z 532.1 ($M+1$, 100%).

Аналитично изчислено за $C_{26}H_{33}N_3O_7S$ (531.633):

C, 58.74; H, 6.26; N, 7.90.

Установено: C, 58.38; H, 6.23; N, 7.71.

ПРИМЕР 2

3-(2-Карбамоилметил-3-метил-бутириламино)-5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламин)-4-оксо-пентанова



Етап А

Разтвор на (4S)-(-)-4-изопропил-2-оксазолидинон (19.85 г, 0.154 мола) в 400 мл THF при -78°C под N_2 се обработва с *n*-бутилов литий на капки (64.5 мл, 0.161 мола, 2.5 М разтвор на хексани) като се образува твърда фаза. Сместа се разбърква при -78°C в продължение на 30 минути, след което се обработва с изо-хлоранхидрид на валериановата киселина, добавян на капки (20.6 мл, 0.169 мола). Реакционната смес се оставя през нощта да се загрее бавно до стайна температура. Пробата се концентрира и разделя между EtOAc и наситен разтвор на KH_2PO_4 . Органичната фаза се промива със солена луга, суши се ($MgSO_4$) и полученото жълто масло се хроматографира (MPLC, силикагел, 10% EtOAc в хексани) до добиване на 29.8 г (91%) (S)-4-изопропил-3-(3-метил-бутирил)-оксазолидин-2-он във вид на светложълто масло.

Етап В

Разтвор на (S)-4-изопропил-3-(3-метил-бутирил)-оксазолидин-2-он (20.8 г, 97.5 мммола, пример 2, етап А) в 500 мл THF при -78°C под азот се обработва на капки с натриев бис(триметилсилил)амид (107 мл, 107 мммола, 1.0 М разтвор в THF). Разтворът се разбърква при -78°C в продължение на 30 минути, след което се третира на капки с разтвор на три-бутилов бромацетат (18.0 мл, 121.9 мммола) в 100 мл THF. Пробата се разбърква 1 час при -78°C , след което се гаси чрез добавяне на капки на наситен разтвор на KH_2PO_4 (около 125 мл). Сместа се подгрива до стайна температура, концентрира се (до отделяне на по-голямото количество THF) и тогава се екстрахира с етер. Органичният екстракт се промива с наситен NaHCO_3 и солен разтвор, суши се (MgSO_4), концентрира се и се подлага на кристализация от етер-петролев етер до получаване на 21.1 г (66%) три-бутилов естер на [(S-(R*, R*))]-3-(4-изопропил-2-оксо-оксазолидин-3-карбонил)-4-метил-пентановата киселина във вид на бяло твърдо вещество. Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (327.424):

C, 62.36; H, 8.93; N, 4.28.

Установено: C, 62.30; H, 9.07; N, 4.09.

Етап С

Хидролизата на N-ацилоксазолидона се осигурява като се използва литиев хидропероксид, следвайки процедурата на Evans D.A. и сътр. (Tet. Lett. 1987] 28:6141-6144). Към разбърквания при 0°C разтвор от три-бутилов естер на [(S-(R*, R*))]-3-(4-изопропил-2-оксо-оксазолидин-3-карбонил)-4-метил-пентановата киселина (9.05 г, 27.64 мммола, Пример 2, етап В) в 250 мл THF се добавя на капки водороден пероксид (14.1 мл, 138 мммола, 30 тегл.% воден разтвор) последвано от 1.0 М разтвор на литиев хидроксид (55.3 мл, 55.3 мммола). Реакционната смес се оставя да се загрее бавно до

стайна температура през нощта. Реакционната смес се концентрира до отделяне на по-голямото количество THF, след което основният разтвор се промива с CH_2Cl_2 (2 x 100 мл). Водната фаза се охлажда, подкислява се с наситен разтвор на KH_2PO_4 до pH около 5 и се екстрахира в EtOAc. Органичната фаза се промива със солен разтвор, суши се (MgSO_4) и се концентрира до получаване на 5.66 г (95%) 4-три-бутилов естер на (S)-2-изопротил-янтарната киселина във вид на безцветно масло, което се използва по-нататък без пречистване.

Етап D

Смес на 4-три-бутилов естер на (S)-2-изопротил-янтарната киселина (10.77 г, 49.8 ммол, Пример 2, етап C), хидрохлорид на 4-бензил-1-алил-(S)-2-амино-сукцинат (14.93 г, 49.81 ммол), НОВТ- H_2O (8.4 г, 54.8 ммол), EDCI·HCl (10.5 г, 54.8 ммол) и 4-метилморфолин (8.2 мл, 74.6 ммол) в 250 мл CH_2Cl_2 се разбърква 12 часа при стайна температура. Сместа се концентрира, след което се разделя между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO_3 . Екстрактът с EtOAc се промива с наситен разтвор на KH_2PO_4 и солена луга, суши се (MgSO_4), филтрува се, концентрира се и се хроматографира (MPLC, силикагел, 20% EtOAc в хексани) до получаване на 19.21 г (84%) 1-алил-4-бензил-[S-(R*,R*)]-2-(2-три-бутоксикарбонилметил-3-метилбутириламино)-сукцинат във вид на слабо жълто масло.

Етап E

Разтвор на 1-алил-4-бензил-[S-(R*,R*)]-2-(2-три-бутоксикарбонилметил-3-метилбутириламино)-сукцинат (9.3 г, 23.0 ммол, Пример 2, етап D) и трифлуороцетна киселина (35 мл) в 35 мл CH_2Cl_2 се разбърква 2 часа при стайна температура под азот. Пробата се концентрира, преразредва се в CH_2Cl_2 , след което се обработва с EDCI·HCl (8.8 г, 46.0 ммол), НОВТ- H_2O (6.2 г, 46.0 ммол) и O-бензилхидроксил-аминхидрохлорид (7.3 г, 46.0

ммола). Добавя се на капки 4-метил-морфолин (11.6 г, 115 ммола) и реакционната смес се разбърква през нощта при стайна температура. Пробата се разрежда с CH_2Cl_2 и се промива последователно с 5% разтвор на HCl и наситен разтвор на NaHCO_3 . Органичният екстракт се суши (Na_2SO_4) и се концентрира до осигуряване на 10.25 г (88%) 1-алил-4-три-бутил-2-[2-(бензилоксикарбамоил-метил)-3-метил-бутириламино]-сукцинат във вид на бяло твърдо вещество, което се въвежда в следващия етап без пречистване.

Етап F

Алиловият естер се разцепва, прилагайки процедурата на Dessolin M. и сътр. (Tet. Lett. 1995;36:5741-5744). Разтвор на 1-алил-4-три-бутил-2-[2-(бензилоксикарбамоил-метил)-3-метил-бутириламино]-сукцинат (10.25 г, 19.7 ммола, пример 2, етап E) и тетракис (трифенилфосфин)паладий (0) (0.462 г, 0.40 ммола) в CH_2Cl_2 се обработва при 0°C под N_2 с фенилсилан (4.26 г, 39.4 ммола) на капки. Реакционната смес се оставя за повече от час да се нагрее до стайна температура, след което се промива с наситен разтвор на KH_2PO_4 . Органичният слой се екстрахира с 0.5N NaOH . Алкалната водна фаза се подкислява с концентрирана HCl и се екстрахира с EtOAc . Органичният екстракт се суши (Na_2SO_4), филтрува и концентрира до осигуряване на 6.2 г (72%) 4-бензилов естер на заместената янтарна киселина във вид на шуплесто бяло твърдо вещество.

Към разтвор на горната киселина (6.0 г, 12.8 ммола) и 4-метилморфолин (1.3 г, 12.8 ммола) в THF (50 мл) при -42°C се добавя на капки изобутилов хлорформиат (1.8 г, 12.8 ммола). След разбъркване в продължение на 30 минути реакционната смес се добавя към разтвор на diazometan в диетилов етер ($\sim 0.5 \text{ M}$, 200 мл) при 0°C . Реакционната смес се разбърква 2 часа при стайна температура, след което се охлажда до 0°C . Добавя се на капки разтвор от 48% HBr (20 мл) и HOAc (20 мл) и

реакционната смес се разбърква в продължение на 30 минути при 0°C. Пробата се разрежда с диетилов етер и се промива с вода (2 x) и наситен разтвор на NaHCO₃ (2x). Органичният слой се суши (Na₂SO₄) и се концентрира. Остатъкът се разтваря в CH₂Cl₂ и полученият продукт се утаява с хексани. Твърдата фаза се събира чрез филтруване, промива се добре с хексани и се суши до получаване на 1.5 г (15%) бензилов естер на 3-[2-(бензилоксикарбамоил-метил)-3-метил-бутириламино]-5-бромо-4-оксопентановата киселина във вид на бяло твърдо вещество.

Етап G

Към разтвор на (S)-1,1-диметилетил[[(7,7-диметил-2-оксобичило [2.2.1]хепт-1-ил)метил]сулфонил]карбамат (0.273 г, 0.82 ммола) в безводен DMF (3 мл) се добавя калиев три-бутоксид (0.092 г, 0.82 ммола). Реакционната смес се разбърква 1 час под азотна атмосфера. Този разтвор се добавя на капки към разтвор на бензилов естер на 3-[2-(бензилоксикарбамоил-метил)-3-метил-бутириламино]-5-бромо-4-оксопентановата киселина. (0.400 г, 0.75 ммола, Пример 2, етап F) в безводен DMF (3 мл) и реакционната смес се разбърква през нощта. Пробата се разрежда с EtOAc и се промива със солена луга. Слой с EtOAc се суши (Na₂SO₄) и се концентрира. Остатъкът се хроматографира (силикагел, 40% EtOAc/60% хексани) до осигуряване на 0.271 г фенилметил-5-[[(1,1-диметилетокси)карбамоил]-[[(7,7-диметил-2-оксобичило [2.2.1]хепт-1-ил)метил]сулфонил]амино]-3-[[2-(1-метилетил)-1,4-диоксо-4-(фенилметокси)амино]бутил]амино]-4-оксопентаноат във вид на бяло шуплесто твърдо вещество.

Пробата се обработва с 50% трифлуороцетна киселина в CH₂Cl₂ (6 мл) в продължение на 1 час. След това се разрежда с CH₂Cl₂ и се промива с наситен разтвор на NaHCO₃. Органичният слой се суши (Na₂SO₄) и се концентрира до получаване на 0.237 г бяло твърдо вещество, което се

използва в следващия етап без пречистване.

Етап Н

Към разтвор на горното съединение (0.237 г, Пример 2, етап G) в 75 мл THF се добавя 10% Pd/C (0.50 г) и сместа се хидрира при 50 psi H₂ 3 часа при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и се добавя Raney никел (0.10 г). Тази реакционна смес отново се хидрира при 50 psi в продължение на 15 часа. Пробата се филтрува и полученият филтрат се концентрира. Остатъкът се разделя между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO₃. Водният слой се отделя, подкислява се с HCl и се екстрахира с EtOAc. Органичният пласт се суши (Na₂SO₄) и се концентрира до получаване на 0.065 г 3-(2-карбамоилметил-3-метил-бутириламино)-5-(7,7-диметил-2-оксобикало[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-4-оксопентанова киселина (съединение 2) във вид на розово твърдо вещество. Аналитично изчислено за C₂₂H₃₅N₃O₈S x 0.27 C₄H₈O₂ (525.392):

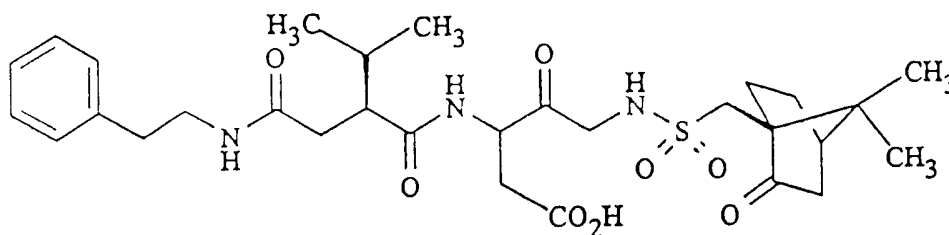
C, 52.76; H, 7.13; N, 8.00.

Установено: C, 52.36; H, 7.06; N, 7.65.

Дадените по-долу съединения могат да се получат съгласно процедурата от Пример 2.

ПРИМЕР 3

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бикало[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-[3-метил-2-(фенетилкарбамоил-метил)-бутириламино]-4-оксопентанова киселина



Светлокафяво шуплесто твърдо вещество.

MS(APCI) m/z 606.4 (M+1, 25.0%), 346.3 (100%).

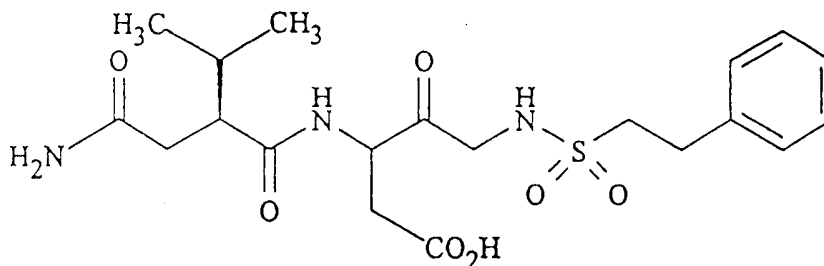
Аналитично изчислено за $C_{30}H_{43}N_3O_8S \times 0.50 H_2O$ (614.764):

C, 58.61; H, 7.21; N, 6.84.

Установено: C, 58.62; H, 7.18; N, 6.81.

ПРИМЕР 4

3-(2-Карбамоилметил-3-метил-бутириламино)-4-оксо-5-(2-фенил-етансулфонил-амино)-пентанова киселина



MS(APCI) m/z 456.3 (M+1, 74.7%), 242.2 (100%).

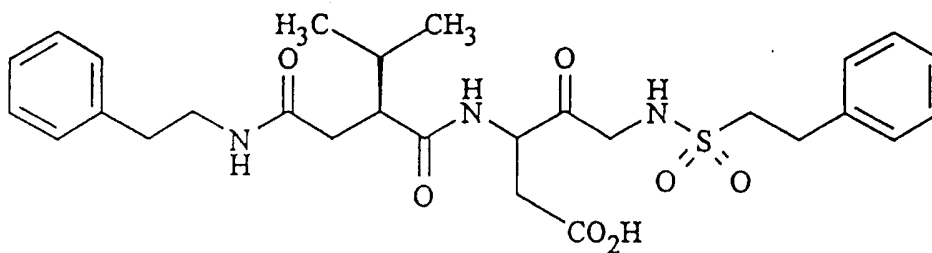
Аналитично изчислено за $C_{20}H_{29}N_3O_7S \times 0.13 CF_3CO_2H$ (470.357):

C, 51.74; H, 6.24; N, 8.93.

Установено: C, 51.70; H, 5.97; N, 8.61.

ПРИМЕР 5

3-[3-Метил-2-(фенетилкарбамоил-метил)-бутириламино]-4-оксо-5-(2-фенил-етансулфониламино)-пентанова киселина



Бяло твърдо вещество.

MS(APCI) m/z 560.4 ($M+1$, 50.7%), 346.3 (100%).

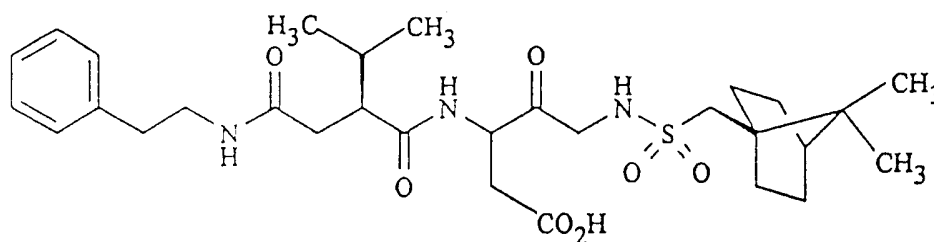
Аналитично изчислено за $C_{28}H_{37}N_3O_7S \times 0.27 H_2O$ (564.551):

C, 59.57; H, 6.70; N, 7.44.

Установено: C, 59.56; H, 6.52; N, 7.41.

ПРИМЕР 6

5-(7,7-Диметил-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-[3-метил-2-(фенетилкарбамоил-метил)-бутириламино]-4-оксопентанова киселина



Светло-кремаво твърдо вещество.

Аналитично изчислено за $C_{30}H_{45}N_3O_7S$ (591.773):

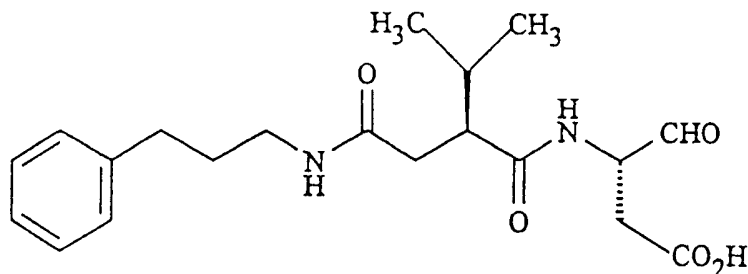
C, 60.89; H, 7.66; N, 7.10.

Установено: C, 60.61; H, 7.65; N, 7.03.

Изходният N-Вос сулфонамид се получава чрез Wolff-Kishner редукция на (1S)(+)-10-камфорсулфонамид, последвано от ацилиране с ди-(t-бутил)-дикарбонат съгласно процедурата от Пример 2, етап В, Neustadt R. (Tet. Lett. 1994;35;379-380).

ПРИМЕР 7

(S,S)-3-[3-Метил-2-[(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина



Етап А

Смес на 4-три-бутилов естер на (S)-2-изопропил-янтарната киселина (14.5 г, 67.0 ммола, Пример 2, етап С), EDCI·HCl (15.4 г, 80.3 ммола), бензилов алкохол (8.7 мл, 84.1 ммола) и 4-диметиламинопиридин (1.5 г, 12.3 ммола) в 500 мл CH₂Cl₂ се разбърква 12 часа при стайна температура. Пробата се концентрира, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO₃. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на KH₂PO₄ и солен разтвор, суши се (MgSO₄), филтрува се и се концентрира. Полученото жълто масло се хроматографира (MPLC, силикагел, 10% EtOAc в хексани) като се добиват 15.6 г (76%) 1-бензилов естер, 4-три-бутилов естер на (S)-2-изопропил-янтарната киселина във вид на безцветно масло.

MS(APCI) m/z 307.2 (M+1, 92.2%), 252.2 (M-54, 90.9%) и 251.1 (M-55, 100%).

Три-бутиловият естер се хидролизира с 20% трифлуороцетна киселина в CH₂Cl₂ при стайна температура до получаване на 1-бензилов естер на (S)-2-изопропил-янтарната киселина във вид на светложълто масло.

MS(APCI) m/z 251.1 (M+1, 100%).

Етап В

Смес на 1-бензилов естер на (S)-2-изопропил-янтарната киселина (3.45 г, 13.78 ммола, Пример 3, етап А), 3-фенил-1-пропиламин (2.15 мл, 15.12 ммола), НОВТ·Н₂O (2.32 г, 15.12 ммола), EDCI·HCl (2.91 г, 15.18 ммола) и 4-

метилморфолин (2.3 мл, 20.65 ммола) в 100 мл CH_2Cl_2 се разбърква 12 часа при стайна температура. Пробата се концентрира и след това се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO_3 . Органичната фаза се промива с наситен разтвор на KH_2PO_4 и солена разтвор, суши се (MgSO_4), филтрува се и се концентрира до получаване на 5.0 г (98%) бензилов естер на (S)-2-(фенилпропилкарбамоил-метил)-3-метилмаслената киселина във вид на светложълто масло.

MS(APCI) m/z 369.2 (M+2, 100%), 368.2 (M+1, 97.4%).

Хидрирането на бензиловия естер на (S)-2-(фенилпропилкарбамоил-метил)-3-метилмаслената киселина с 20% Pd/C в EtOH при атмосферно налягане дава (S)-2-(фенилпропилкарбамоил-метил)-3-метилмаслена киселина във вид на безцветно масло.

MS(APCI) m/z 279.1 (M+2, 83.1%), 278.1 (M+1, 83.1%) и 260.1 (M-17, 100%).

Етап С

Смес на (S)-2-(фенилпропилкарбамоил-метил)-3-метилмаслена киселина (2.04 г, 7.34 ммола, Пример 3, етап В), три-бутилов естер монохидрохлорид на 3-амино-4-хидрокси-маслената киселина (1.71 г, 8.08 ммола), $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.24 г, 8.10 ммола), EDCI·HCl (1.55 г, 8.08 ммола) и 4-метилморфолин в 50 мл CH_2Cl_2 се разбърква 12 часа при стайна температура. Пробата се концентрира и след това се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO_3 . Органичната фаза се промива с наситен разтвор на KH_2PO_4 и солена разтвор, суши се (MgSO_4), филтрува се и се концентрира. Пробата се хроматографира (MPLC, силикагел, 25% хексани/75% EtOAc) като се получават на 1.64 г (52%) три-бутилов естер на (S,S)-3-{3-метил-2-[(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-хидрокси-маслената киселина във вид на шуплесто бяло твърдо вещество.

MS(APCI) m/z 436.3 (M+2, 100%), 435.3 (M+1, 83.1%).

Етап D

Разтвор на три-бутилов естер на (S,S)-3-{3-метил-2-[3-фенил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-хидрокси-маслената киселина (1.54 г, 3.54 ммола, Пример 3, етап C) и Dess-Martin реагент (2.26 г, 5.33 ммола, получен като се следва процедурата на R.E. Ireland и Liu (*J. Org. Chem.* 1993;58;2899)) в 100 мл CH_2Cl_2 се разбърква 2 часа при стайна температура. Пробата се преработва отново като се прилага процедурата на D.V.Dess и J.C.Martin (*J. Org. Chem.* 1983;48;:4156-4158) до получаване на 1.16 г (77%) три-бутилов естер на (S,S)-3-{3-метил-2-[3-фенил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-маслената киселина във вид на восъкоподобно бяло твърдо вещество.

MS(APCI) m/z 434.3 (M+2, 83.1%) и 433.3 (M+1, 100%).

Аналитично изчислено за $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \times 0.50 \text{H}_2\text{O}$ (441.573):

C, 65.28; H, 8.45; N, 6.34.

Установено: C, 65.31; H, 8.13; N, 6.16.

Етап E

Разтвор на три-бутилов естер на (S,S)-3-{3-метил-2-[3-фенил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-маслената киселина (1.10 г, 2.54 ммола, Пример 3, етап D) и 5.0 мл трифлуороцетна киселина в 20 мл CH_2Cl_2 се разбърква един час при стайна температура. Пробата се концентрира и след това се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на KH_2PO_4 . Органичната фаза се промива с наситен разтвор на KH_2PO_4 и солен разтвор, суши се (MgSO_4), филтрува се и се концентрира до получаване на 0.83 г (86%) (S,S)-3-{3-метил-2-[3-фенил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина във вид на светлокремаво шуплесто твърдо вещество (съединение 7).

MS(APCI) m/z 377.2 (M+1, 100%).

Аналитично изчислено за $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \times 0.25 \text{H}_2\text{O}$ (380.960):

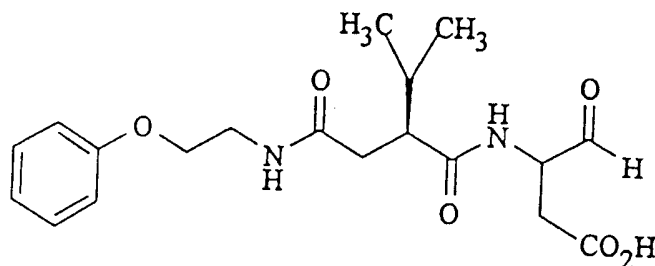
C, 63.06; H, 7.54; N, 7.35.

Установено: C, 63.08; H, 7.25; N, 6.98.

Следващите съединения могат да бъдат получени съгласно процедурата, описана в Пример 7.

ПРИМЕР 8

3-{3-Метил-2-[(3-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина



Шуплесто бяло твърдо вещество.

MS(APCI) m/z 379.1 ($M+1$, 100%).

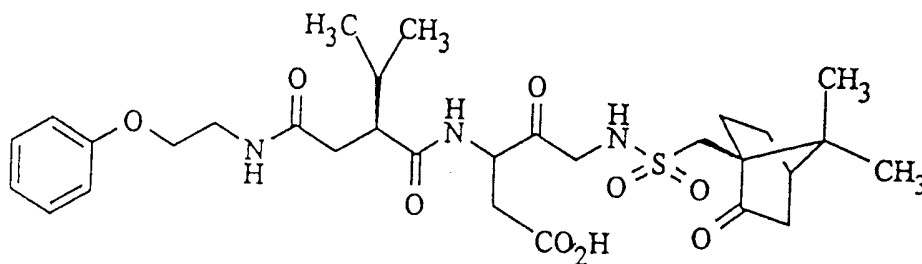
Аналитично изчислено за $C_{19}H_{26}N_2O_6 \times 0.50 H_2O$ (387.437):

C, 58.90; H, 7.02; N, 7.23.

Установено: C, 58.91; H, 6.78; N, 7.02.

ПРИМЕР 9

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина



Етап А

Смес на (S)-2-(3-фенокси-етилкарбамоил-метил)-3-метилмаслена киселина (3.51 г, 12.56 ммол, получена като се прилага методиката, описана в Пример 3, етапи А и В), H-Asp(OtBu)Ome x HCl (3.31 г, 13.82 ммол), HOBT x H₂O (2.12 г, 13.82 ммол), EDCI·HCl (12.65 г, 13.82 ммол) и 4-метилморфолин (2.9 мл, 26.38 ммол) в 100 мл CH₂Cl₂ се разбърква 12 часа при стайна температура. Пробата се концентрира и след това се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO₃. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на KH₂PO₄ и солен разтвор, суши се (MgSO₄), филтрува се и се концентрира. Пробата се хроматографира (MPLC, силикагел, 25% хексани/75%EtOAc) като се получават на 4.70 г (81%) 1-метилов естер, 4-три-бутилов естер на (S,S)-2-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-янтарната киселина във вид на бяло твърдо вещество. MS(APCI) m/z 465.2 (M+1, 100%).

Аналитично изчислено за C₂₄H₃₆N₂O₇ (464.564):

C, 62.05; H, 7.81; N, 6.03.

Установено: C, 62.07; H, 7.85; N, 5.97.

Етап В

Към разбъркван при стайна температура разтвор на 1-метилов естер, 4-три-бутилов естер на (S,S)-2-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-янтарната киселина (4.18 г, 9.00 ммол, Пример 4, етап А) в 100 мл THF се добавя на капки 0.2 M разтвор на литиев хидроксид (47.3 мл, 9.46 ммол). Пробата се разбърква 30 минути, подкиселява се с наситен разтвор на KH₂PO₄, концентрира се (до отделяне на THF) и се екстрахира с EtOAc. Органичният екстракт се промива със солен разтвор, суши се (MgSO₄), филтрува се и се концентрира до светложълто масло. Пробата се подлага на кристализация от CH₂Cl₂-хексани, което дава 1.96 г (48%) 4-три-бутилов естер на (S,S)-2-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-янтарната киселина във вид на бяло твърдо

вещество.

MS(APCI) m/z 451.2 ($M+1$, 100%).

Аналитично изчислено за $C_{23}H_{34}N_2O_7$ (450.537):

C, 61.32; H, 7.61; N, 6.22.

Установено: C, 61.29; H, 7.71; N, 6.08.

Етап С

Като се прилага процедурата, описана в Пример 1, етап D, 4-трибутилов естер на (S,S)-2-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}янтарната киселина (2.92 г, 6.47 ммол) се превръща в 3.25 г (95.2%) три-бутилов естер на (S,S)-5-бромо-3-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентановата киселина във вид на белезникаво твърдо вещество.

MS(APCI) m/z 529.1/527.1 ($M+1$, 100/98.7%).

Етап D

Към разбъркван при стайна температура N-Вос камфорсулфонамид (1.04 г, 3.14 ммол, получен от (1S)-(+)-10 камфорсулфонамид, като се следва процедурата за ацилиране в етап B. Neustadt R., Tel.Lett. 1994;35:379-380) в 5.0 млDMF се добавя наведнъж калиев три-бутоксид (0.35 г, 3.13 ммол). Пробата се разбърква 30 минути при стайна температура, охлажда се до 0°C, след което се обработва с три-бутилов естер на (S,S)-5-бромо-3-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентановата киселина (1.50 г, 2.84 ммол, Пример 4, етап C). Пробата се оставя през нощта да се загрее бавно до стайна температура, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на KH_2PO_4 . Органичната фаза се промива със солен разтвор, суши се ($MgSO_4$), филтрува се и се концентрира, след което пробата се хроматографира (MPLC, силикагел, 50%хексани/50%EtOAc) като се получават на 1.43 г (64%) 1,1-диметилетил

5-[[(1,1-диметилетокси)карбонил][[(7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]хепт-1-ил)метил]сулфонил]амино]-3-[[2-(1-метилетил)-1,4-диоксо-4-{(2-феноксипетил)амино}бутил]амино]-4-оксопентаноат във вид на шуплесто бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 778.3 (M+1, 100%).

Етап Е

Разтвор на 1,1-диметилетил 5-[[(1,1-диметилетокси)карбонил][[(7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]хепт-1-ил)метил]сулфонил]амино]-3-[[2-(1-метилетил)-1,4-диоксо-4-{(2-феноксипетил)амино}бутил]амино]-4-оксопентаноат (1.38 г, 1.77 ммол, Пример 4, етап D) и 10 мл трифлуороцетна киселина в 20 мл CH_2Cl_2 се разбърква 1 час при стайна температура. Разтворът се концентрира до шуплесто твърдо вещество. Твърдото вещество се разтваря в 0.1 М разтвор на натриев хидроксид и се промива с EtOAc (25 мл). Основната водна фаза (pH ~10-11) се подкиселява с наситен разтвор на KH_2PO_4 до pH ~ 5.0 и се екстрахира с EtOAc. Органичният екстракт се промива със солена вода, суши се (MgSO_4), филтрува се и се концентрира до 0.57 г (52%) 5-(7,7-диметил-2-оксо-бикакло[2.2.1]хепт-1-илметансулфонамино)-3-{3-метил-2-{(2-феноксипетилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина във вид на шуплесто бяло твърдо вещество (съединение 9).

MS (APCI) m/z 622.1 (M+1, 40.3%) и 362.1 (100%).

Аналитично изчислено за $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ (621.756):

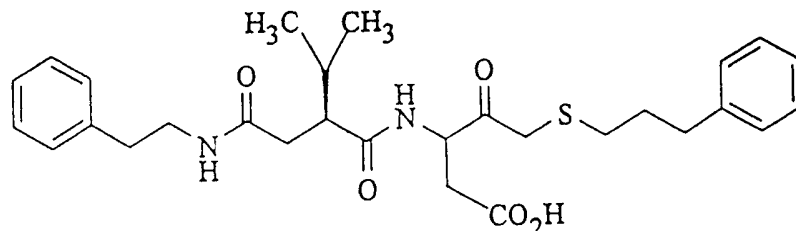
C, 57.95; H, 6.97; N, 6.76.

Установено: C, 57.63; H, 7.15; N, 6.59.

Следващите съединения могат да бъдат получени съгласно процедурата в Пример 9.

ПРИМЕР 10

3-[3-Метил-2-(фенетилкарбамоил-метил)-бутирамино]-4-оксо-5-(3-фенил-пропилсулфанил)-пентанова киселина



Бяло твърдо вещество.

MS(APCI) m/z 527.2 ($M+1$, 100%).

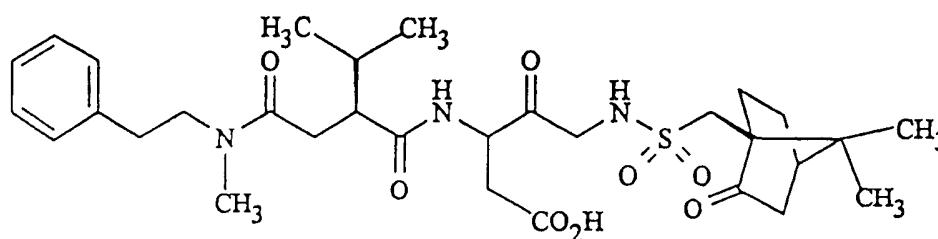
Аналитично изчислено за $C_{29}H_{38}N_2O_5S$ (526.701):

C, 66.13; H, 7.27; N, 5.32.

Установено: C, 65.99; H, 7.24; N, 5.20.

ПРИМЕР 11

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(метил-фенетил-карбамоил)-метил]-бутирамино}-4-оксопентанова киселина



Белезникаво шуплесто твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 620.2 ($M+1$, 40.3%), 360.2 (100%).

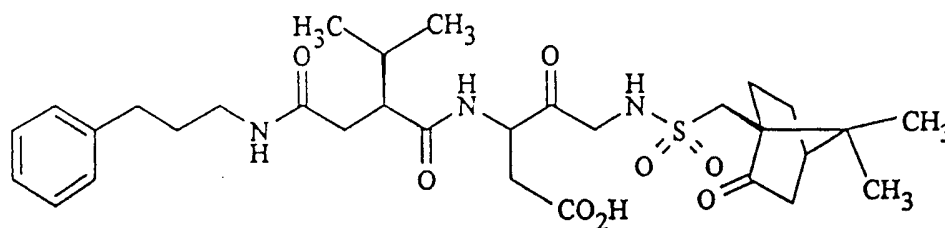
Аналитично изчислено за $C_{31}H_{45}N_3O_8S \times 0.70 H_2O$ (632.394):

C, 58.88; H, 7.40; N, 6.64.

Установено: C, 58.89; H, 7.48; N, 6.39.

ПРИМЕР 12

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина



Бяло шуплесто твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 620.2 ($M+1$, 37.7%), 360.2 (100%).

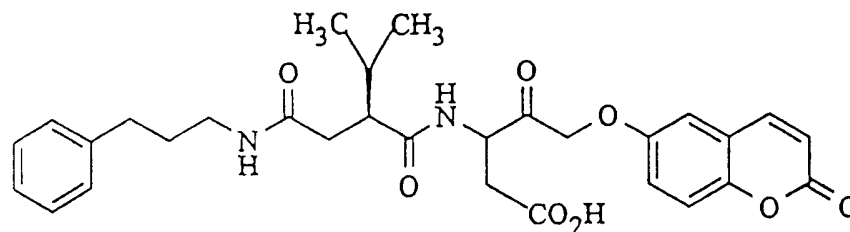
Аналитично изчислено за $C_{31}H_{45}N_3O_8S \times 0.50 H_2O$ (628.791):

C, 59.22; H, 7.37; N, 6.68.

Установено: C, 59.22; H, 7.37; N, 6.50.

ПРИМЕР 13

3-{3-Метил-2-[(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-5-(2-оксо-2Н-хромен-6-илокси)-пентанова киселина



Светлокафяво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 551.2 ($M+1$, 62.3%), 345.2 (100%).

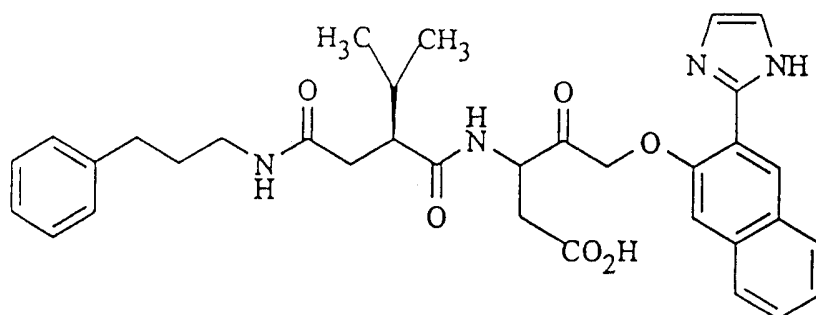
Аналитично изчислено за $C_{30}H_{34}N_2O_8 \times 0.50 H_2O$ (559.622):

C, 64.39; H, 6.30; N, 5.01.

Установено: C, 64.39; H, 6.18; N, 5.00.

ПРИМЕР 14

5-[3-(1H-Имидазол-2-ил)-нафталин-2-илокси]-3-{3-метил-2-[(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина



MS (APCI) m/z 599 ($M+1$, 13%).

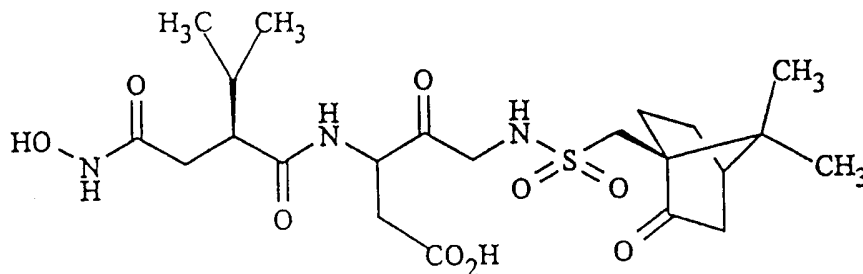
Аналитично изчислено за $C_{34}H_{38}N_4O_6 \times CF_3CO_2H \times H_2O$ (730.745):

C, 59.17; H, 5.66; N, 7.67.

Установено: C, 58.84; H, 5.61; N, 7.68.

ПРИМЕР 15

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-хидроксикарбамоилметил-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина



Етап А

Като се прилага процедурата, описана в Пример 2, етап F, 1-алил-4-бензил-[S-(R*, R*)]-2-(2-три-бутоксикарбонилметил-3-метил-бутириламино)-

сукцинат (10.68 г, 23.52 ммoла, Пример 2, етап D) се превръща в 7.70 г (78%) 4-бензилов естер на [S-(R*, R*)]-2-(2-три-бутоксикарбонилметил-3-метил-бутириламино)-янтарната киселина във вид на бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 422.3 (M+1, 12.1%) и 366.2 (M-55, 100%).

Аналитично изчислено за C₂₂H₃₁NO₇ (421.495):

C, 62.69; H, 7.41; N, 3.32.

Установено: C, 62.42; H, 7.33; N, 3.17.

Етап B

Като се използва процедурата, описана в Пример 1, етап D, 4-бензилов естер на [S-(R*, R*)]-2-(2-три-бутоксикарбонилметил-3-метил-бутириламино)-янтарната киселина (6.08 г, 14.43 ммoла, Пример 4, етап A) се превръща в 4.62 г (64%) бензилов естер на [S-(R*, R*)]-5-бромо-3-(2-три-бутоксикарбонилметил-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентановата киселина във вид на бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 498.2/500.2 (M+1, 76.5/74.7%) и 442.2/444.2 (M-55, 100/97.1%)

Аналитично изчислено за C₂₃H₃₂BrNO₆ (498.424):

C, 55.43; H, 6.47; N, 2.81.

Установено: C, 55.28; H, 6.33; N, 2.77.

Етап C

Към разтвор на (S)-1,1-диметилетил[[7,7-диметил-2-оксобицикло-[2.2.1]хепт-1-илметил]сулфонил]карбамат (0.862 г, 2.60 ммoла) в безводен DMF (4 мл) се добавя калиев три-бутоксид (0.307 г, 2.74 ммoла). Реакционната смес се разбърква 30 минути под азотна атмосфера. След това този разтвор се добавя на капки към разтвор на бензилов естер на [S-(R*, R*)]-5-бромо-3-(2-три-бутоксикарбонилметил-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентановата киселина (1.18 г, 2.37 ммoла, Пример 5, етап B) в

безводен DMF (4 мл) и реакционната смес се разбърква през нощта. Пробата се разрежда с EtOAc и се промива със солен разтвор (2x). Фазата с EtOAc се суши (Na_2SO_4) и се концентрира. Остатъкът се хроматографира (силикагел, 20% EtOAc в хексани (до получаване на 0.850 г фенилметил-5-[[(1,1-диметил-етокси)карбонил]-[(7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]хепт-1-ил)метил]сулфонил]амино]-3-[[4-(1,1-диметилетокси)-2-(1-метилетил)-1,4-диоксобутил]амино]-4-оксопентаноат във вид на бяло шуплесто твърдо вещество.

Етап D

Фенилметил-5-[[(1,1-диметилетокси)карбонил]-[(7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]хепт-1-ил)метил]сулфонил]амино]-3-[[4-(1,1-диметилетокси)-2-(1-метилетил)-1,4-диоксобутил]амино]-4-оксопентаноат 0.850 г, 1.15 ммол, Пример 5, етап C) се обработва с трифлуороцетна киселина/ CH_2Cl_2 (1:1, 15 мл) в продължение на 1 час. Пробата се концентрира до получаване на маслен остатък, който се използва в следващия етап без по-нататъшно пречистване. Остатъкът се разтваря в 20 мл CH_2Cl_2 и се третира с EDCI·HCl (0.441 г, 2.3 ммол), HOBT· H_2O (0.311 г, 2.3 ммол) и O-бензилхидроксиламинхидрохлорид (0.276 г, 1.73 ммол). Добавя се на капки 4-метилморфолин (0.506 г, 5.0 ммол) и реакционната смес се разбърква през нощта при стайна температура. Пробата се разрежда с EtOAc и се промива последователно с 5% разтвор на HCl и наситен разтвор на NaHCO_3 . Органичният екстракт се суши (Na_2SO_4) и се концентрира. Остатъкът се хроматографира (силикагел, 10% EtOAc в хексани) до достигане на 0.400 г бензилов естер на 3-[2-(бензилоксикарбамоил-метил)-3-метил-бутириламино]-5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфонамино)-4-оксо-пентановата киселина във вид на бяло твърдо вещество.

Етап Е

Към разтвор на бензилов естер на 3-[2-(бензилоксикарбамоил-метил)-3-метил-бутириламино]-5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфонамино)-4-оксо-пентановата киселина (0.237 г, Пример 5, етап D) в 75 мл THF се добавя 10% Pd/C (0.50 г) и сместа се подлага на хидролиза при 50 psi водород и стайна температура в продължение на 5 часа. Реакционната смес се филтрува и концентрира. Остатъкът се фракционира между EtOAc и 0.5 N разтвор на NaOH. Водният слой се подкиселява с HCl и се екстрахира с EtOAc. Органичният екстракт се суши (Na_2SO_4) и се концентрира и остатъкът се пулверизира в етер/хексани. Твърдото вещество се отделя чрез филтруване и се суши до получаване на 5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-ил)метансулфонамино)-3-(2-хидроксикарбамоилметил-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина (съединение 15).

MS (APCI) m/z 518.1 (M+1, 100%)

Аналитично изчислено за $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_9\text{S} \times 0.45 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \times 0.59 \text{ H}_2\text{O}$ (567.880):

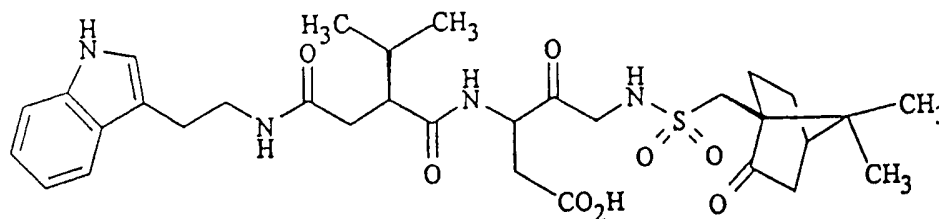
C, 50.34; H, 7.06; N, 7.40.

Установено: C, 50.34; H, 6.80; N, 7.40.

Следващите съединения могат да бъдат получени съгласно процедурата, описана в Пример 15.

ПРИМЕР 16

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфонамино)-3-(2-[[2-(1H-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина



Бяло шуплесто вещество.

MS (APCI) m/z 645.3 ($M+1$, 79.2%) и 285.1 (100%)

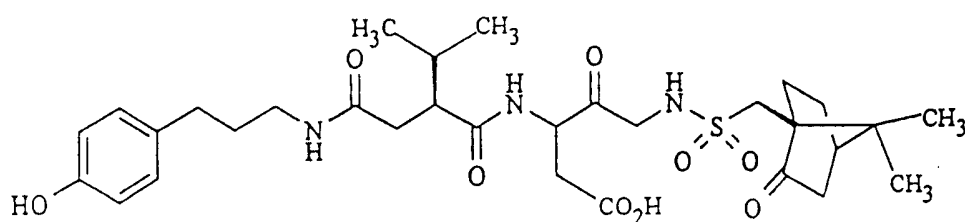
Аналитично изчислено за $C_{32}H_{44}N_4O_8S \times 0.85 H_2O$ (660.107):

C, 58.23; H, 6.98; N, 8.49.

Установено: C, 58.23; H, 6.74; N, 8.26.

ПРИМЕР 17

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфонамино)-3-{3-метил-2-[[3-(4-хидроксифенил)-пропилкарбамоил]-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 636.2 ($M+1$, 36.1%) и 376.1 (100%)

Аналитично изчислено за $C_{31}H_{45}N_3O_9S \times 0.40 H_2O$ (646.989):

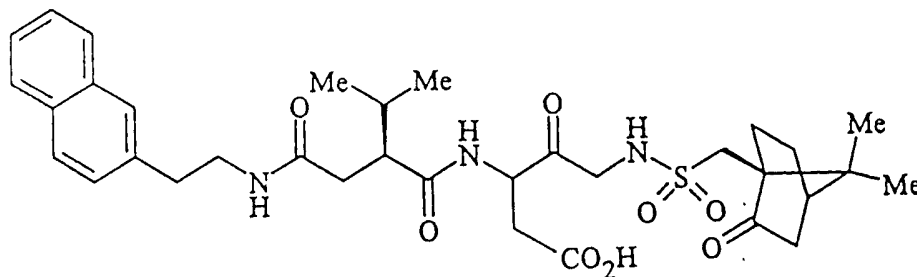
C, 57.91; H, 7.18; N, 6.54.

Установено: C, 58.10; H, 7.46; N, 6.14.

По методи, аналогични на Пример 2, като се използват подходящи изходни материали, могат да се получат съответните съединения (Примери 18 до 20).

ПРИМЕР 18

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(2-нафталин-2-ил-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 656.2 ($M+1$, 31.2%) и 217.1 (100%)

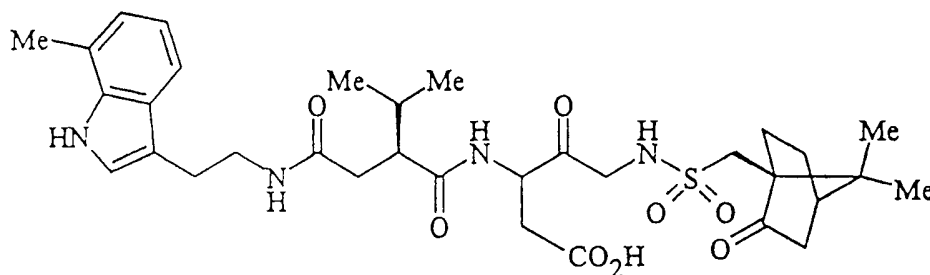
Аналитично изчислено за $C_{34}H_{45}NO_8S \times 0.90 H_2O$ (672.031):

C, 60.77; H, 7.02; N, 6.25.

Установено: C, 60.80; H, 6.95; N, 5.93.

ПРИМЕР 19

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-[[2-(7-метил-1H-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина



Розово твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 659.3 ($M+1$, 31.2%) и 399.2 (100%)

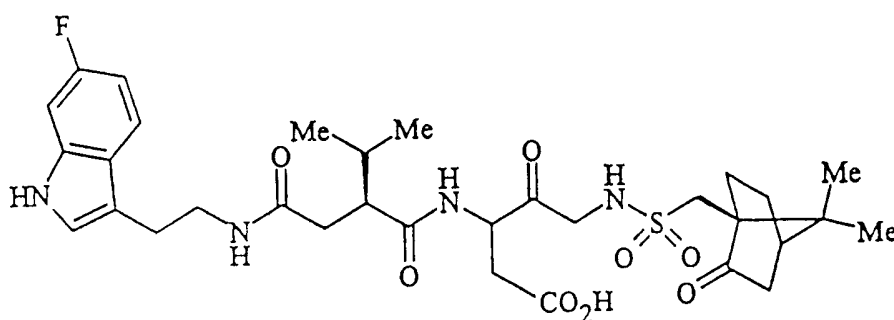
Аналитично изчислено за $C_{33}H_{46}N_4O_8S \times 0.20 H_2O$ (662.424):

C, 59.84; H, 7.06; N, 8.46.

Установено: С, 59.98; Н, 7.35; N, 8.08.

ПРИМЕР 20

**5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансул-
фониламино)-3-(2-{{2-(6-флуоро-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-
метил}-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина**



Шуплесто белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 663.3 ($M+1$, 14.1%) и 403.2 (100%)

Аналитично изчислено за $C_{32}H_{43}FN_4O_8S \times 0.90 H_2O$ (678.998):

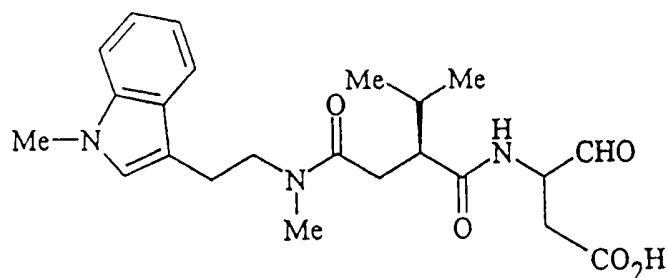
С, 56.61; Н, 6.65; N, 8.25.

Установено: С, 56.92; Н, 6.78; N, 7.86.

По методи, аналогични на Пример 7, като се използват подходящи изходни материали, могат да се получат съответните съединения (Примери 21 до 23).

ПРИМЕР 21

**3-[3-Метил-2-{{метил-[2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етил]-карбамоил}-
метил}-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина**



Шуплесто белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 428.3 (M-1, 100%)

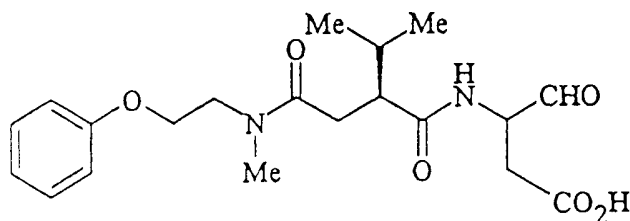
Аналитично изчислено за $C_{23}H_{31}N_3O_5 \times 0.35 CF_3CO_2H$ (469.429):

C, 60.64; H, 6.73; N, 8.95.

Установено: C, 60.46; H, 6.93; N, 8.78.

ПРИМЕР 22

3-(3-Метил-2-[[метил-(2-фенокси-етил)-карбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина



Шуплесто бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 393.2 (M+1, 100%)

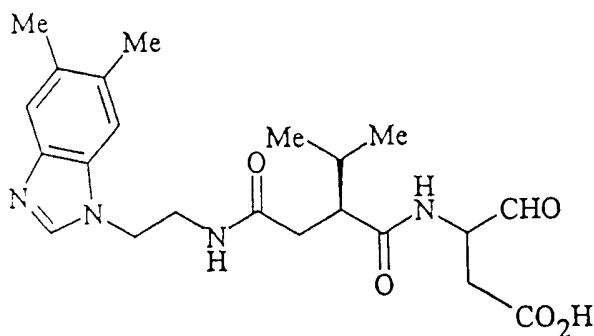
Аналитично изчислено за $C_{20}H_{28}N_2O_6 \times 0.85 H_2O$ (407.769):

C, 58.91; H, 7.34; N, 6.87.

Установено: C, 58.87; H, 7.02; N, 6.59.

ПРИМЕР 23

3-(2-[[2-(5,6-Диметил-бензоимидазол-1-ил)-етилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина, трифлуорацетатна сол



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 431.1 (M+1, 35.7%) 190.2 (100%)

Аналитично изчислено за $C_{22}H_{30}N_4O_5 \times 1.30 CF_3CO_2H$ (578.740):

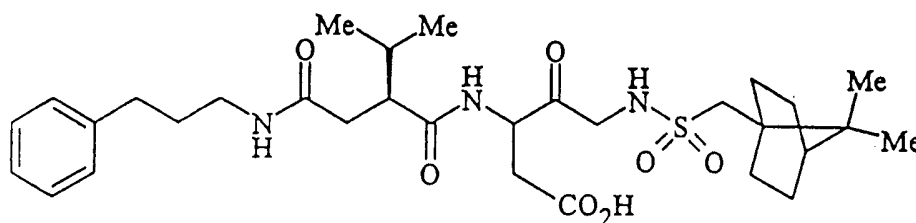
C, 51.06; H, 5.45; N, 9.68.

Установено: C, 51.03; H, 5.50; N, 9.38.

По методи, аналогични на Пример 9, като се използват подходящи изходни материали, могат да се получат съответните съединения (Примери 24 до 25).

ПРИМЕР 24

5-(7,7-Диметил-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфонамино)-3-{3-метил-2-[(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 606.1 (M+1), 360.1 (100%)

Аналитично изчислено за $C_{31}H_{47}N_3O_7S \times 0.25 CF_3CO_2H$ (634.306):

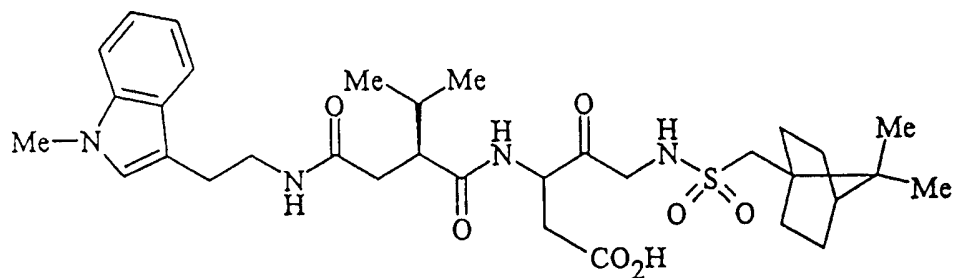
C, 59.65; H, 7.51; N, 6.62.

Установено: C, 59.73; H, 7.67; N, 6.27.

ПРИМЕР 25

5-(7,7-Диметил-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфонамино)-3-(2-

**{[2-(1H-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил}-3-метил-
бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина**



Жълтеникавокафяво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 654.2 ($M+1$), 399.1 (100%)

Аналитично изчислено за $C_{33}H_{48}N_4O_7S \times 0.34 CF_3CO_2H$ (683.605):

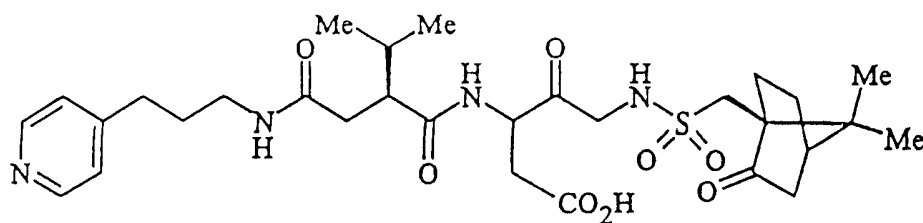
C, 59.18; H, 7.13; N, 8.20.

Установено: C, 59.34; H, 7.13; N, 7.81.

По методи, аналогични на Пример 7, като се използват подходящи изходни материали, могат да се получат съответните съединения (Примери 26 до 34).

ПРИМЕР 26

**5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-
илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(3-пиридин-4-ил-
пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова
киселина**



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 621.1 ($M+1$, 5.1%) и 261.1 (100%)

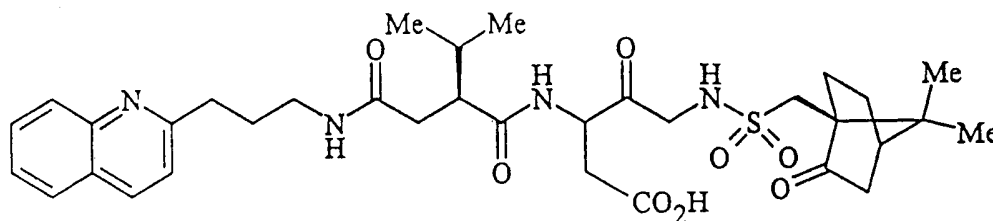
Аналитично изчислено за $C_{30}H_{44}N_4O_8S \times 1.26 CF_3CO_2H$ (764.442):

C, 51.10; H, 5.97; N, 7.33.

Установено: C, 51.06; H, 6.06; N, 7.08.

ПРИМЕР 27

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(3-хинолин-2-ил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 671.3 ($M+1$, 70.5%), 158.1 (100%)

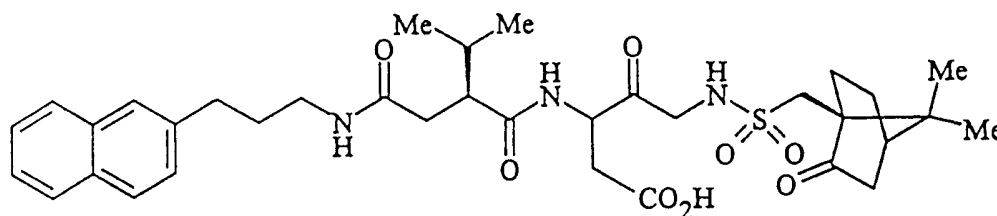
Аналитично изчислено за $C_{34}H_{46}N_4O_8S \times 0.95 H_2O$ (687.946):

C, 59.36; H, 7.02; N, 8.14.

Установено: C, 59.60; H, 6.71; N, 7.75.

ПРИМЕР 28

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(3-нафталин-1-ил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 670.3 ($M+1$, 79.2%), 410.2 (100%)

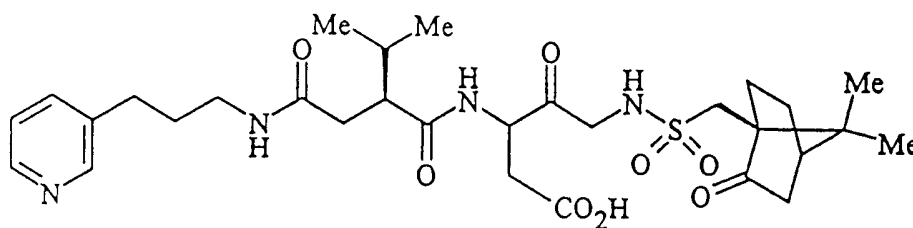
Аналитично изчислено за $C_{35}H_{47}N_3O_8S \times 0.90 EtOAc$ (749.141):

C, 61.89; H, 7.29; N, 5.61.

Установено: C, 61.90; H, 7.28; N, 5.57.

ПРИМЕР 29

**5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансул-
фониламино)-3-{3-метил-2-[(3-пиридин-3-ил-пропилкарбамоил)-
метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина**



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 621.1 ($M+1$, 6.5%), 261.1 (100%)

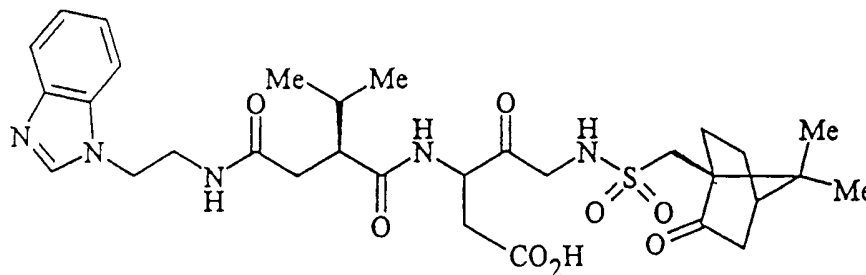
Аналитично изчислено за $C_{30}H_{44}N_4O_8S \times 1.20 CF_3CO_2H$ (757.600):

C, 51.37; H, 6.23; N, 7.34.

Установено: C, 51.37; H, 6.01; N, 7.40.

ПРИМЕР 30

**3-{2-Бензоимидазол-1-ил-етилкарбамоил)-метил]-3-метил-
бутириламино}-5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-
илметансулфониламино)-4-оксо-пентанова киселина**



Шуплесто бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 646.2 (M+1, 10.4%), 286.1 (100%)

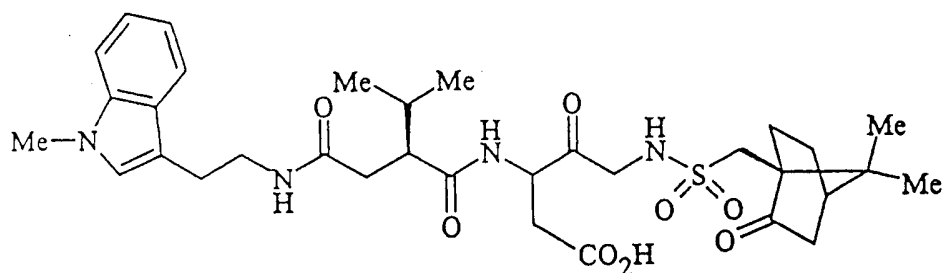
Аналитично изчислено за $C_{31}H_{43}N_5O_8S \times 1.46 CF_3CO_2H$ (812.256):

C, 50.16; H, 5.52; N, 8.62.

Установено: C, 50.18; H, 5.73; N, 8.46.

ПРИМЕР 31

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфонамино)-3-(3-метил-2-[[2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 659.2 (M+1, 41.6%), 399.1 (100%)

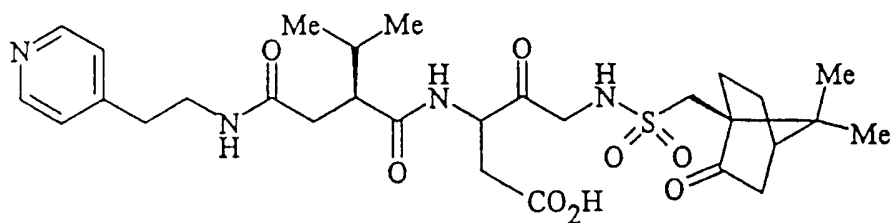
Аналитично изчислено за $C_{33}H_{46}N_4O_8S \times 0.17 CF_3CO_2H$ (678.205):

C, 59.05; H, 6.86; N, 8.26.

Установено: C, 59.07; H, 6.95; N, 7.98.

ПРИМЕР 32

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфонамино)-3-{3-метил-2-[[2-пиридин-4-ил-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 608.2 (M+2, 64.9%), 607.2 (M+1, 54.5%), 347.2 (100%)

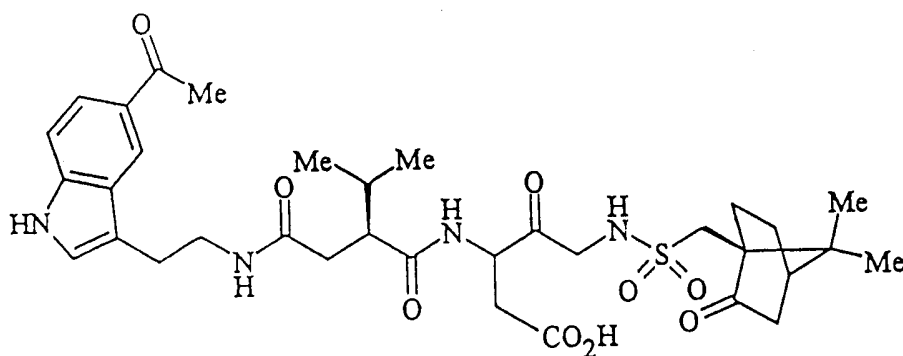
Аналитично изчислено за $C_{29}H_{42}N_4O_8S \times 1.66 CF_3CO_2H$ (796.024):

C, 48.77; H, 5.53; N, 7.04.

Установено: C, 49.12; H, 5.43; N, 6.60.

ПРИМЕР 33

3-(2-[[2-(5-Ацетил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-4-оксо-пентанова киселина



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 687.3 (M+1, 18.7%), 327.2 (100%)

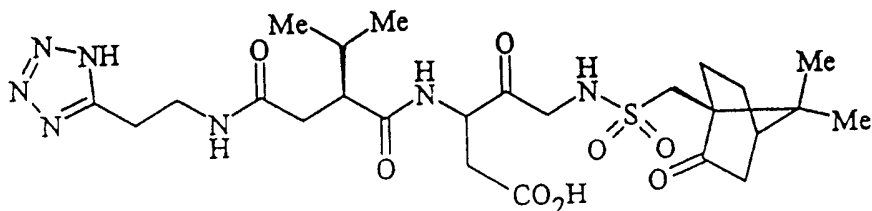
Аналитично изчислено за $C_{34}H_{46}N_4O_9S \times 0.75 H_2O$ (700.343):

C, 58.31; H, 6.84; N, 8.00.

Установено: C, 58.51; H, 6.88; N, 7.61.

ПРИМЕР 34

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-[[2-(1Н-тетразол-5-ил)-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино)4-оксо-пентанова киселина



Сиво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 596.3 (M-1, 24.7%), 113.2 (100%)

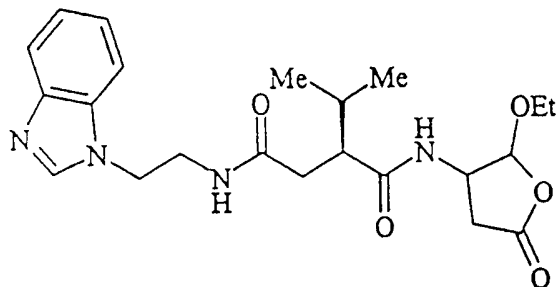
Аналитично изчислено за $C_{25}H_{39}N_7O_8S \times CF_3CO_2H \times 0.27 Et_2O$ (731.733):

C, 46.09; H, 5.88; N, 13.40

Установено: C, 46.08; H, 5.78; N, 13.37.

ПРИМЕР 35

N^4 -(2-Бензоимидазол-1-ил-етил)- N^1 -(2-етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил-сукцинамид



Етап А

Разтвор на диетилацетал на β -три-бутилов естер на N -бензилоксикарбонил-3-амино-4-оксо-маслената киселина (24.1 г, 63.2 ммола, получен от Cbz-Asp(OtBu)-OH като се следва процедурата на Чапман К.Т. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1992;2:613-618) в 150 мл етанол, се обработва с 1.0 г 20% Pd/C. Пробата се хидрира 3.5 часа при стайна температура и 51 psig H_2 , след което се филтрува и концентрира до получаване на 15.8 г (~ 100%) диетилацетал на β -три-бутил-3-амино-4-оксо-бутират вид на жълта течност.

MS (APCI) m/z 248.1 (M+1, 100%).

Етап В

Смес на диетилацетал на β -три-бутилов естер на 3-амино-4-оксо-маслената киселина (15.8 г, 63.9 мммола, Пример 35, етап А, 4-три-бутилов естер на (S)-2-изопропил-янтарната киселина (15.2 г, 70.3 мммола, Пример 2, етап С), EDCI x HCl (13.5 г, 70.4 мммола), НОВТ x H₂O (10.8 г, 70.5 мммола) и 4-метилморфолин (8.8 мл, 80.0 мммола) в 250 мл CH₂Cl₂ се разбърква 12 часа при стайна температура. Разтворът се концентрира, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO₃. Органичният екстракт се промива с наситен разтвор на KH₂PO₄ и солен разтвор, суши се (MgSO₄), филтрува се и се концентрира. Полученото тъмно кафяво масло се хроматографира (MPLC, силикагел, 100% CH₂Cl₂ до 2% MeOH в CH₂Cl₂) до получаване на 13.9 г (49%) диетилацетал на β -три-бутил-3-(2-три-бутоксикарбонилметил-3-метил-бутириламино)-4-оксо-бутанат във вид на светложълто масло.

MS (APCI) m/z 224.1 (100%).

Етап С

Разтвор на диетилацетал на β -три-бутил-(2-три-бутоксикарбонилметил-3-метил-бутириламино)-4-оксо-бутанат (8.3 г, 18.6 мммола, Пример 35, етап В) в 100 мл CH₂Cl₂ се обработва с 20 мл трифлуороцетна киселина. Разтворът се разбърква 2 часа при стайна температура, концентрира се, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на KH₂PO₄. Органичният екстракт се промива със солен разтвор, суши се (MgSO₄), филтрува се и се концентрира до получаване на 3.8 г (71%) N-(2-етокси-5-оксо-тетрахидро-фуран-3-ил)-2-изопропил-янтарна киселина във вид на жълто масло.

MS (APCI) m/z 288.1 (M+1, 100%).

Етап D

Смес на N-(2-етокси-5-оксо-тетрахидро-фуран-3-ил)-2-изопропил-янтарна киселина (3.8 г, 13.1 ммол, Пример 35, етап C), 1-(2-аминоетил)бензимидазол (3.2 г, 19.8 ммол, получен от бензимидазол, като се използва процедурата на Quadro A.M. и сътр., *Synthetic Communications*, 1991;21:535-544), НОВТ x H₂O (2.4 г, 15.8 ммол), EDCI x HCl (3.0 г, 15.8 ммол), и N-метилморфолин (2.2 мл, 20.0 ммол) в 100 мл CH₂Cl₂ се разбърква 12 часа при стайна температура. Разтворът се концентрира, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO₃. Органичният екстракт се промива с наситен разтвор на KH₂PO₄ и солени разтвори, суши се (MgSO₄), филтрува се и се концентрира. Полученото светлокафяво маслоподобно твърдо вещество се хроматографира (MPLC, силикагел, 5% MeOH в CH₂Cl₂) до получаване на 2.8 г (49%) N⁴-(2-бензоимидазол-1-ил-етил)-N¹-(2-етокси-5-оксо-тетрахидро-фуран-3-ил)-2-изопропил-сукцинамид във вид на шуплесто бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 432.2 (M+2, 100%).

Аналитично изчислено за C₂₂H₃₀N₄O₅ (430.508):

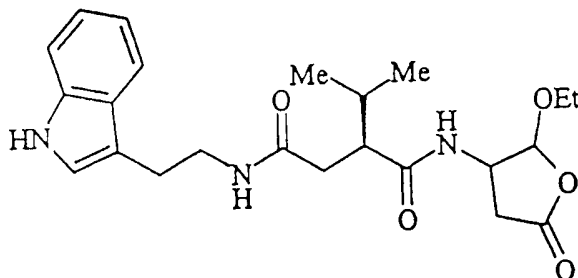
C, 61.38; H, 7.02; N, 13.01

Установено: C, 61.18; H, 6.95; N, 13.05.

По методи, аналогични на Пример 35, като се използват подходящи изходни материали, могат да се получат съответните съединения (Примери 36 до 52). Изходните 2-арил-етиламини, които не са в търговската мрежа, могат да бъдат получени като се следва процедурата на Quadro A.M. и сътр., *Synthetic Communications*, 1991;21:535-544).

ПРИМЕР 36

N¹-(2-Етоксн-5-оксо-тетрахидро-фуран-3-ил)-N⁴-[2-(1H-индол-3-ил)-етил]-2-изопропил-сукцинамид



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 430.3 ($M+1$, 100%).

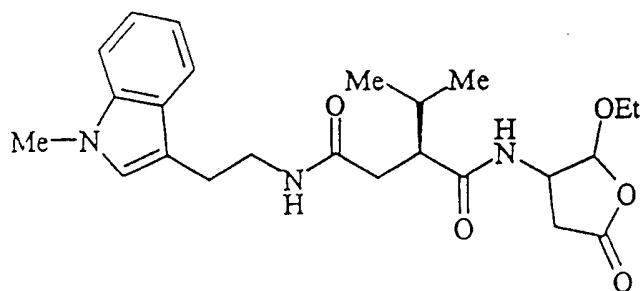
Аналитично изчислено за $C_{23}H_{31}N_3O_5 \times 0.25 H_2O$ (434.024):

C, 63.65; H, 7.32; N, 9.68.

Установено: C, 63.68; H, 7.34; N, 9.36.

ПРИМЕР 37

N¹-(2-Етоксн-5-оксо-тетрахндро-фуран-3-нл)-2-нзопропнл-N⁴-[2-(1-метнл-1Н-нндоп-3-нл)-етнл]-сукцннамнд



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 444.3 ($M+1$, 53.5%), 299.2 (100%).

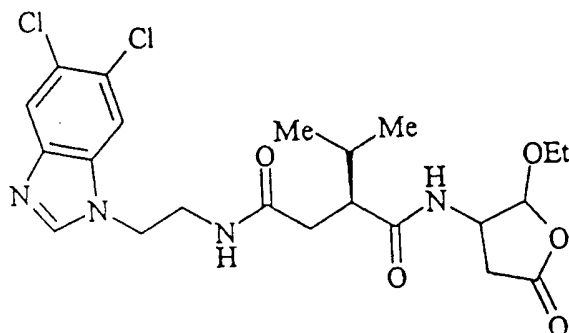
Аналитично изчислено за $C_{24}H_{33}N_3O_5$ (443.548):

C, 64.99; H, 7.50; N, 9.47.

Установено: C, 65.16; H, 7.47; N, 9.40.

ПРИМЕР 38

N⁴-[2-(5,6-Дихлоро-бензоимидазол-1-ил)-етил]-N¹-(2-етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил-сукцинамид



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 354.1 (100%).

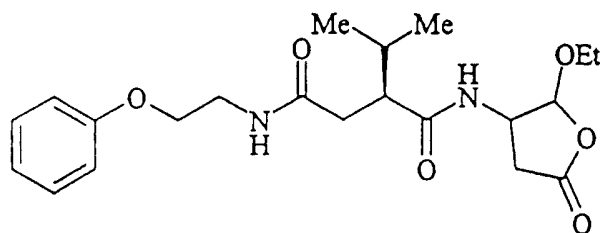
Аналитично изчислено за C₂₂H₂₈Cl₂N₄O₅ (499.398):

C, 52.91; H, 5.65; N, 11.22.

Установено: C, 52.91; H, 5.70; N, 11.07.

ПРИМЕР 39

N¹-(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил-N⁴-(2-фенокси-етил)-сукцинамид



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 407.2 (M+1, 66.2%), 262.1 (100%).

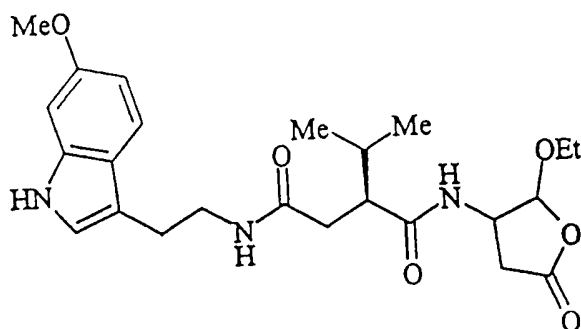
Аналитично изчислено за C₂₁H₃₀N₂O₆ (406.483):

C, 62.05; H, 7.44; N, 6.89.

Установено: C, 62.29; H, 7.49; N, 6.74.

ПРИМЕР 40

N¹-(2-Етоксип-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил-N⁴-[2-(6-метокси-1H-индол-3-ил)-етил]-сукцинамид



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 460.1 (M+1, 100%).

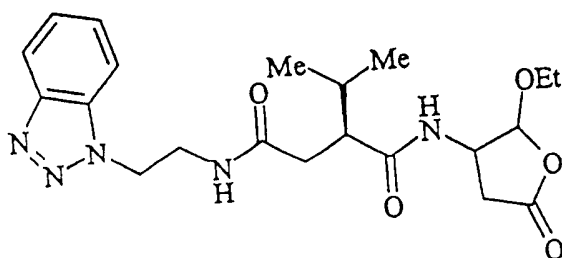
Аналитично изчислено за C₂₄H₃₃N₃O₆ (459.547):

C, 62.73; H, 7.24; N, 9.14.

Установено: C, 63.11; H, 7.02; N, 9.11.

ПРИМЕР 41

N⁴-(2-Бензотриазол-1-ил-етил)-N¹-(2-етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил-сукцинамид



Жълто твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 432.1 (M+1, 100%).

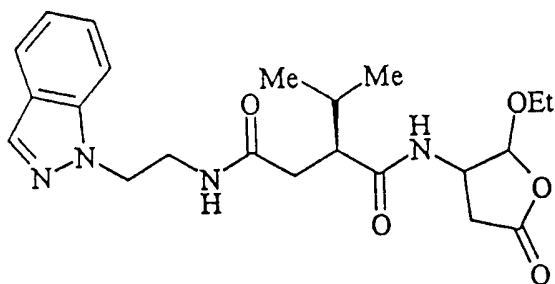
Аналитично изчислено за C₂₁H₂₉N₅O₅ (431.496):

C, 58.46; H, 6.77; N, 16.23.

Установено: C, 56.96; H, 6.45; N, 15.64.

ПРИМЕР 42

N¹-(2-Етоксип-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-N⁴-(2-индазол-1-ил-етил)-2-изопропил-сукцинамид



Жълто твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 431.2 (M+1, 100%).

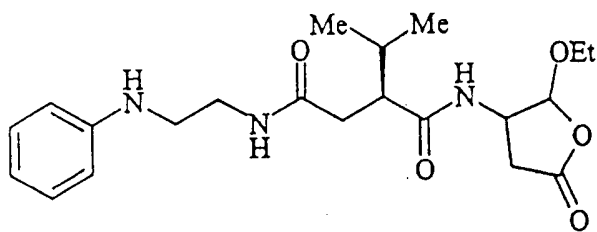
Аналитично изчислено за C₂₂H₃₀N₄O₅ (430.508):

C, 61.38; H, 7.02; N, 13.01.

Установено: C, 60.91; H, 7.16; N, 12.81.

ПРИМЕР 43

N¹-(2-Етоксип-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил-N⁴-(2-фениламино-етил)-сукцинамид



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 406.1 (M+1, 100%).

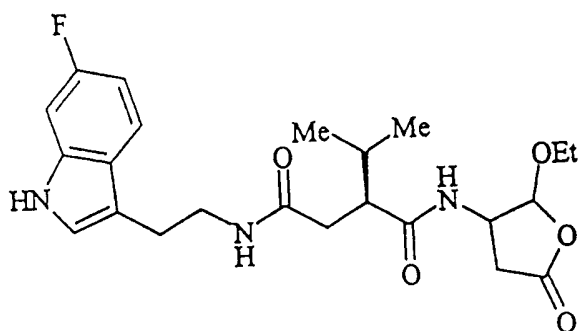
Аналитично изчислено за C₂₁H₃₁N₃O₅ x 0.15 H₂O (408.201):

C, 61.79; H, 7.73; N, 10.29.

Установено: C, 61.77; H, 7.56; N, 10.20.

ПРИМЕР 44

N¹-(2-Етоксипентан-3-ил)-N⁴-[2-(6-флуоро-1H-индол-3-ил)-етил]-2-изопропил-сукцинамид



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 446.1 (M-1, 100%).

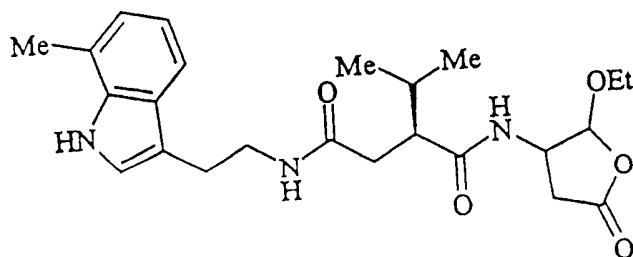
Аналитично изчислено за C₂₃H₃₀FN₃O₅ (447.511):

C, 61.73; H, 6.76; N, 9.39.

Установено: C, 62.22; H, 6.59; N, 10.45.

ПРИМЕР 45

N¹-(2-Етоксипентан-3-ил)-N⁴-[2-(7-метил-1H-индол-3-ил)-етил]-2-изопропил-сукцинамид



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 442.1 (M-1, 100%).

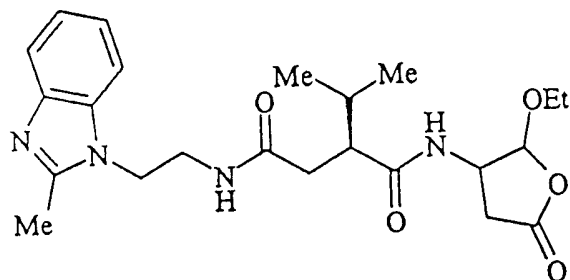
Аналитично изчислено за C₂₄H₃₃N₃O₅ (443.548):

C, 64.99; H, 7.50; N, 9.47.

Установено: C, 65.28; H, 7.65; N, 9.46.

ПРИМЕР 46

N¹-(2-Етоксипентан-3-ил)-2-изопропил-N⁴-[2-(2-метилбензоимидазол-1-ил)-этил]-сукцинамид



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 446.2 (M+2, 55.9%), 445.2 (M+1, 51.5%), 300.1 (100%).

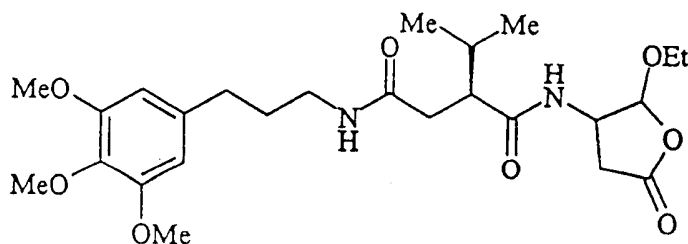
Аналитично изчислено за $C_{23}H_{32}N_4O_5 \times 0.50 H_2O$ (453.543):

C, 60.91; H, 7.33; N, 12.35.

Установено: C, 60.94; H, 7.04; N, 12.05.

ПРИМЕР 47

N¹-(2-Етоксипентан-3-ил)-2-изопропил-N⁴-[3-(3,4,5-триметокси-фенил)-пропил]-сукцинамид



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 495.1 (M+1, 100%).

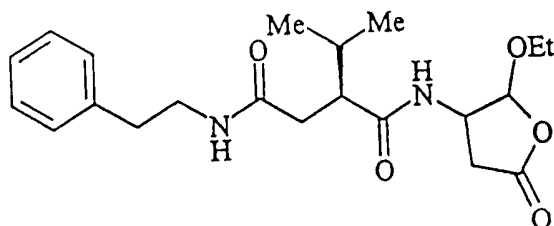
Аналитично изчислено за $C_{25}H_{36}N_2O_8$ (494.590):

C, 60.71; H, 7.74; N, 5.66.

Установено: C, 60.47; H, 7.85; N, 5.77.

ПРИМЕР 48

N¹-(2-Етоксиг-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил)-2-изопропил-N⁴-[2-(фенил)-етил]-сукцинамид



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 389.1 (M-1, 100%).

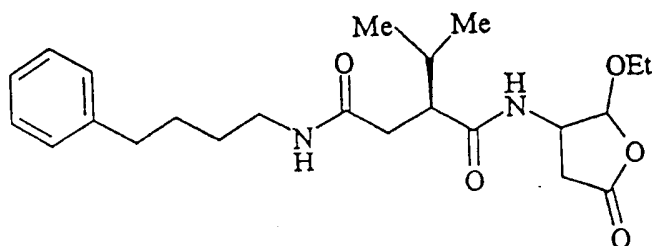
Аналитично изчислено за C₂₁H₃₀N₂O₅ (390.484):

C, 64.60; H, 7.74; N, 7.17.

Установено: C, 64.50; H, 7.90; N, 6.83.

ПРИМЕР 49

N¹-(2-Етоксиг-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил)-2-изопропил-N⁴-[4-(фенил)-бутил]-сукцинамид



Рохкаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 419.1 (M+1, 100%).

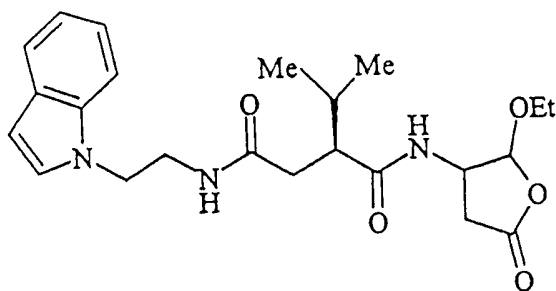
Аналитично изчислено за C₂₃H₃₄N₂O₅ (418.538):

C, 66.01; H, 8.19; N, 6.69.

Установено: C, 65.91; H, 8.21; N, 6.50.

ПРИМЕР 50

N¹-(2-Етоксиг-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил)-N⁴-(2-индол-1-ил-етил)-2-изопропил-сукцинамид



Тъмно червенокафяво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 430.1 (M+1, 100%).

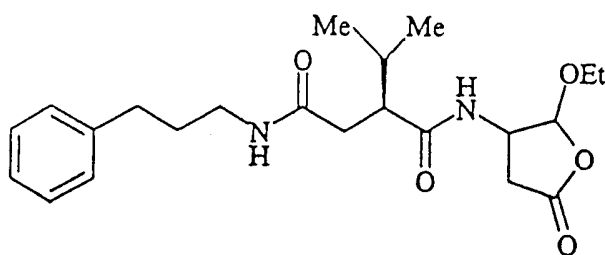
Аналитично изчислено за C₂₃H₃₁N₃O₅ (429.521):

C, 64.32; H, 7.28; N, 9.78.

Установено: C, 64.68; H, 7.02; N, 10.07.

ПРИМЕР 51

N¹-(2-Етоксиг-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил)-2-изопропил-N⁴-[4-(фенил)-пропил]-сукцинамид



Светлокафяво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 405.1 (M+1, 100%).

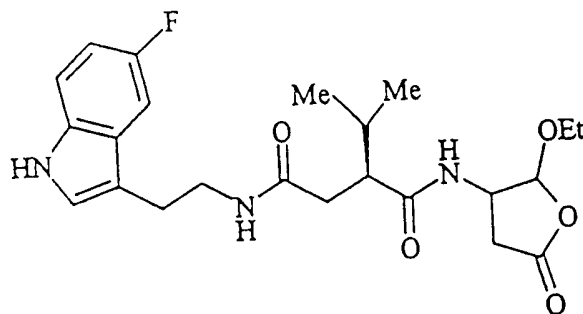
Аналитично изчислено за C₂₂H₃₂N₂O₅ (404.511):

C, 65.32; H, 7.97; N, 6.93.

Установено: C, 66.27; H, 8.07; N, 7.21.

ПРИМЕР 52

N¹-(2-Етоксип-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-N⁴-[2-(5-флуоро-1H-индол-3-ил)-етил]-2-изопропил-сукцинамид



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 446.1 (M-1, 100%).

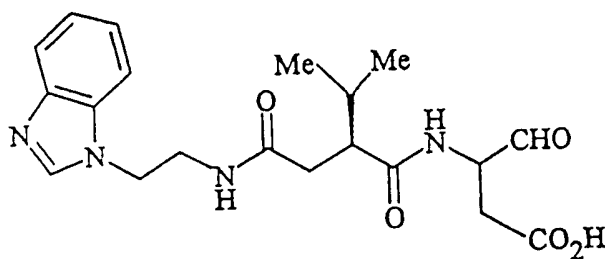
Аналитично изчислено за C₂₃H₃₀FN₃O₅ (447.511):

C, 61.73; H, 6.76; N, 9.39.

Установено: C, 61.35; H, 6.78; N, 9.36.

ПРИМЕР 53

3-{2-[(2-Бензоимидазол-1-ил-етилкарбамоил)-метил]-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина



Разтвор на N⁴-(2-бензоимидазол-1-ил-етил)-N¹-(2-етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил-сукцинамид (1.25 г, 2.54 ммол, Пример 35, етап D) в 25 мл ацетонитрил се обработва с 25 мл 5% разтвор на HCl. Пробата се разбърква 1 час, след това се концентрира до белезникаво твърдо вещество. Тази проба се промива с ацетон, филтрува се и се суши

под вакуум до получаване на 1.10 г 3-{2-[2-(2-бензоимидазол-1-ил-етилкарбамоил)-метил]-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина, хидрохлорид във вид на бяло твърдо вещество, т. т. 134-141°C, разлагане.

MS (APCI) m/z 403.3 ($M+1$, 100%).

Аналитично изчислено за $C_{20}H_{26}N_4O_5 \times HCl \times 1.18 H_2O$ (460.173):

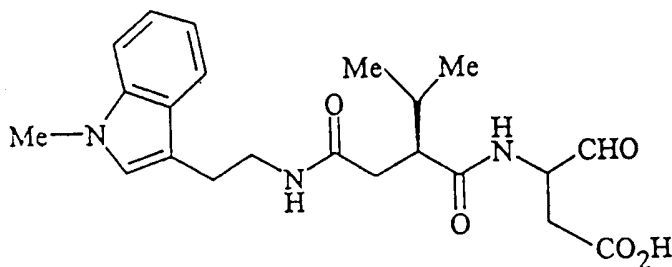
C, 52.20; H, 6.43; N, 12.18.

Установено: C, 52.21; H, 6.70; N, 11.52.

По методи, аналогични на Пример 53, като се използват подходящи изходни материали, могат да се получат съответните съединения (Примери 54 до 62).

ПРИМЕР 54

3-(3-Метил-2-[[2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина



Реакционната смес се алкализира, екстрахира и хроматографира (MPLC, силикагел, 1% CF_3CO_2H - 20% ацетон в CH_2Cl_2) до получаване на съединението в заглавието във вид на сиво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 416.3 ($M+1$, 32.5%), 398.1 ($M-17$, 100%).

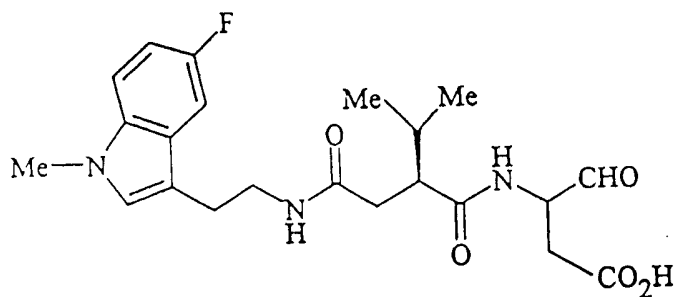
Аналитично изчислено за $C_{22}H_{29}N_3O_5 \times CF_3CO_2H$ (421.195):

C, 63.02; H, 6.95; N, 9.98.

Установено: C, 63.16; H, 6.84; N, 9.62.

ПРИМЕР 55

3-(2-[[2-(5-Флуоро-1-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил]-
3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина



Реакционната смес се алкализира, екстрахира и хроматографира (MPLC, силикагел, 1% HCO_2H - 20% ацетон в CH_2Cl_2) до получаване на съединението в заглавието във вид на бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 434.2 ($M+1$, 100%).

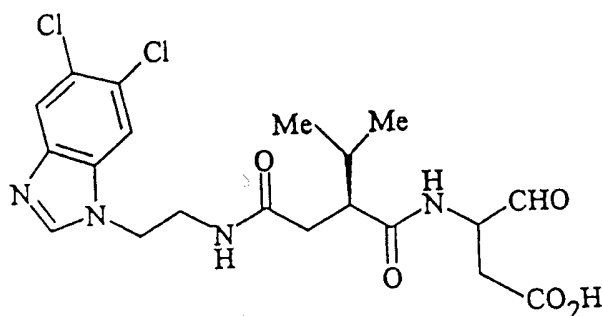
Аналитично изчислено за $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5 \times \text{HCO}_2\text{H}$ (477.669):

C, 57.73; H, 6.31; N, 8.80.

Установено: C, 57.73; H, 6.39; N, 8.65.

ПРИМЕР 56

3-(2-[[2-(5,6-Дихлоро-бензоимидазол-1-ил)-етилкарбамоил]-метил]-
3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 354.1/356.1/358.1 ($M+1$, 100/48.6/14.3%).

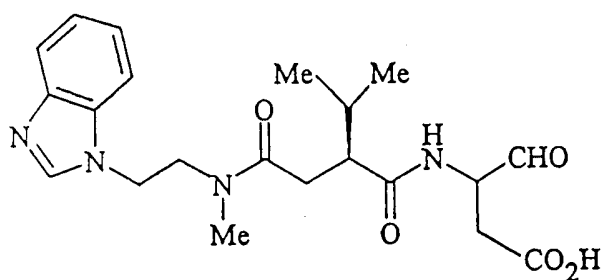
Аналитично изчислено за $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5 \times \text{HCl} \times 0.50 \text{H}_2\text{O}$ (516.813):

C, 46.48; H, 5.05; N, 10.84.

Установено: C, 46.56; H, 5.31; N, 10.17.

ПРИМЕР 57

3-(2-[[2-Бензоимидазол-1-ил-етил)-метил-карбамоил]-метил}-3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина



Бежово твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 417.2 ($M+1$, 100%).

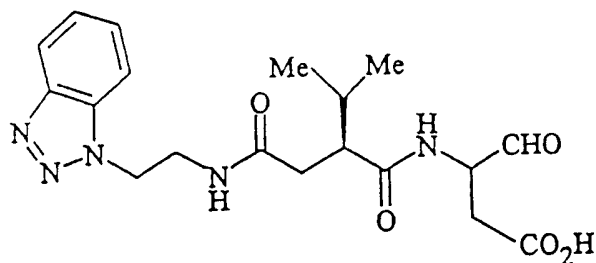
Аналитично изчислено за $C_{21}H_{28}N_4O_5 \times 2.57 HCl$ (510.186):

C, 49.44; H, 6.04; N, 10.98.

Установено: C, 49.46; H, 6.41; N, 10.63.

ПРИМЕР 58

3-{2-[(2-Бензотриазол-1-ил-етилкарбамоил)-метил]-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 404.0 ($M+1$, 100%).

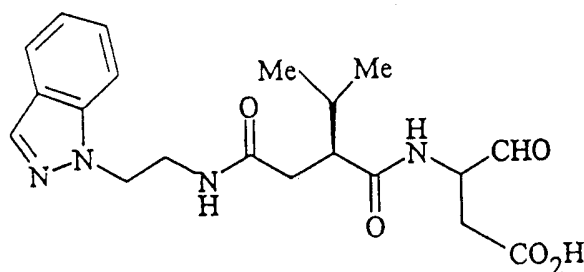
Аналитично изчислено за $C_{19}H_{25}N_5O_5 \times 1.54 HCl \times 0.59 H_2O$ (470.221):

C, 48.53; H, 5.94; N, 14.89.

Установено: C, 48.54; H, 5.94; N, 14.51.

ПРИМЕР 59

3-{2-[(2-Индазол-1-ил-етилкарбамоил)-метил]-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 403.1 ($M+1$, 100%).

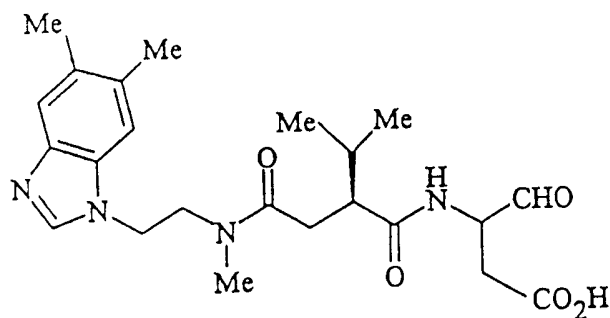
Аналитично изчислено за $C_{20}H_{26}N_4O_5 \times 1.34 HCl \times 1.22 H_2O$ (473.290):

C, 50.76; H, 6.34; N, 11.84.

Установено: C, 50.75; H, 6.34; N, 11.71.

ПРИМЕР 60

3-[2-({[2-(5,6-Диметил-бензоимидазол-1-ил)-етил]-метилкарбамоил)-метил]-3-метил-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 443.1 (M-1, 100%).

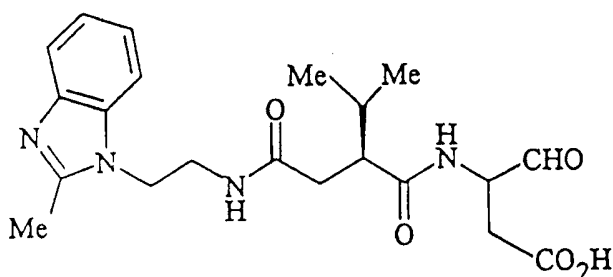
Аналитично изчислено за $C_{23}H_{32}N_4O_5 \times 2.0 HCl \times 0.35 H_2O$ (523.763):

C, 52.74; H, 6.68; N, 10.70.

Установено: C, 52.75; H, 6.88; N, 10.39.

ПРИМЕР 61

3-[2-({[2-(2-Метил-бензоимидазол-1-ил)-етил]-метилкарбамоил}-метил)-3-метил-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина



Белезникаво твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 415.1 (M-1, 100%).

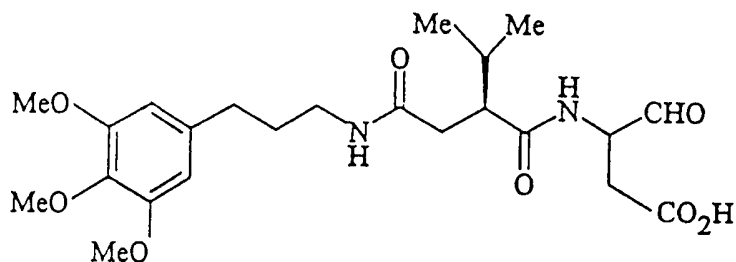
Аналитично изчислено за $C_{21}H_{28}N_4O_5 \times 1.1 HCl$ (456.588):

C, 55.24; H, 6.42; N, 12.27.

Установено: C, 55.14; H, 6.64; N, 11.01.

ПРИМЕР 62

3-(3-Метил-2-({[3-(3,4,5-триметокси-фенил)-пропилкарбамоил]-метил}-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина



Бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 467.1 ($M+1$, 100%).

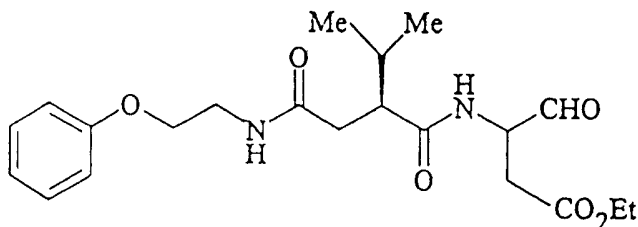
Аналитично изчислено за $C_{23}H_{34}N_2O_8 \times 0.70 H_2O$ (479.147):

C, 57.66; H, 7.45; N, 5.85.

Установено: C, 57.44; H, 7.13; N, 5.72.

ПРИМЕР 63

Етилов естер на 3-{3-метил-2-[(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутирамино}-4-оксо-маслената киселина



Етап А

Смес на 1-бензилов естер на (S)-2-изопропил-янтарната киселина (10.1 г, 40.2 ммол, пример 3, етап А), 2-фенокси-1-етиламин (6.1 г, 44.2 ммол), НОВТ х H_2O (7.7 г, 50.2 ммол), EDCI х HCl (9.6 г, 50.2 ммол) и N-метилморфолин (6.6 мл, 60.0 ммол) в 100 мл CH_2Cl_2 се разбърква 12 часа при стайна температура. Пробата се концентрира, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на $NaHCO_3$. Органичният екстракт се промива с наситен разтвор на KH_2PO_4 и солена разтвор, суши се ($MgSO_4$), филтрува се и се концентрира. Получената кафява течност се хроматографира (MPLC, силикагел, 80% хексани-20% EtOAc до 50% хексани-50% EtOAc) като се получават 12.3 г (83%) бензилов естер на (S)-2-[(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-3-метил-маслената киселина във вид на светложълта течност. MS (APCI) m/z 370.0 ($M+1$, 100%).

Хидрирането на бензиловия естер на (S)-2-[(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-3-метил-маслената киселина (12.3 г, 33.2 ммол) с 20% Pd/C

в 100 мл етанол при атмосферно налягане дава 9.6 г (~100%) (S)-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-3-метил-маслена киселина във вид на светложълто масло. MS (APCI) m/z 280.0 (M+1, 100%).

Етап В

Смес на (S)-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-3-метил-маслена киселина (4.8 г, 17.2 ммол, пример 63, етап А), хидрохлорид на етиловия естер на 3-амино-4-пентановата киселина (3.8 г, 21.2 ммол, получен с прилагане на процедурата на Hauser F.M. и сътр. *J. Org. Chem.* 1987;52:5041-5044), НОВТ х H_2O (3.3 г, 21.5 ммол), EDCI х HCl (4.1 г, 21.5 ммол) и N-метилморфолин (4.7 мл, 42.7 ммол) в 150 мл CH_2Cl_2 се разбърква 12 часа при стайна температура. Пробата се концентрира, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на $NaHCO_3$. Органичният екстракт се промива с наситен разтвор на KH_2PO_4 и солена разтвор, суши се ($MgSO_4$), филтрува се и се концентрира. Полученото жълто маслообразно твърдо вещество се хроматографира (MPLC, силикагел, 25% хексани-75% EtOAc) като се получават 4.2 г (60%) етилов естер на 3-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-пентеновата киселина във вид на восъкоподобно светложълто твърдо вещество. MS (APCI) m/z 405.1 (M+1, 100%).

Етап С

В разтвор на етилов естер на 3-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-пентеновата киселина (4.2 г, 10.3 ммол, Пример 63, етап В) в 100 мл CH_2Cl_2 барботира газ озон при температура $-78^\circ C$ докато разтворът добие син цвят. Реакцията се гаси при $-78^\circ C$ чрез добавяне на капки диметилсулфид (2.3 мл, 31.3 ммол). Пробата се концентрира, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на $NaHCO_3$. Органичният екстракт се промива с наситен разтвор на KH_2PO_4 .

и солен разтвор, суши се ($MgSO_4$), филтрува се, концентрира се и се хроматографира (MPLC, силикагел, 25% хексани-75% EtOAc) като се получава етилов естер на 3-{3-метил-2-[(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-маслената киселина във вид на бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 407.1 ($M+1$, 100%).

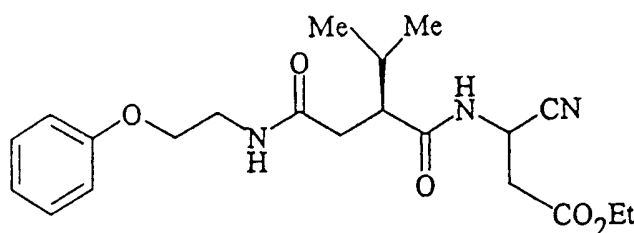
Аналитично изчислено за $C_{21}H_{30}N_2O_6 \times 0.17 H_2O$ (409.546):

C, 61.59; H, 7.47; N, 6.84.

Установено: C, 61.57; H, 7.46; N, 6.69.

ПРИМЕР 64

Етилов естер на 3-циано-3-{3-метил-2-[(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-пропионовата киселина



Етап А

Разтвор на 4-амино-3-[(бензилоксикарбонил)-амино]-4-оксо-маслена киселина (8.9 г, 33.6 ммола) и 10 капки концентрирана сяра киселина в 250 мл етанол кипи на обратен хладник в продължение на 12 часа. Разтворът се охлажда и концентрира, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на $NaHCO_3$. Органичният екстракт се промива с наситен разтвор на KH_2PO_4 и солен разтвор, суши се ($MgSO_4$), филтрува се и се концентрира като се получават 4.7 г (48%) етилов естер на 4-амино-3-[(бензилоксикарбонил)-амино]-4-оксо-маслената киселина във вид на бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 295.0 ($M+1$, 100%).

Аналитично изчислено за $C_{14}H_{18}N_2O_5$ (294.310):

C, 57.14; H, 6.16; N, 9.52.

Установено: C, 57.28; H, 6.11; N, 9.45.

Хидрирането на етиловия естер на 4-амино-3-[бензилоксикарбонил]-амино]-4-оксо-маслената киселина (2.1 г, 7.4 ммол) с 20% Pd/C в 100 мл етанол при атмосферно налягане дава 1.2 г (~100%) етилов естер на 3,4-диамино-4-оксо-маслената киселина във вид на безцветно маслоподобно твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 161.1 (M+1, 100%).

Етап В

Смес на (S)-2-[2-фенокси-етилкарбамоил]-метил]-3-метил-маслена киселина (2.5 г, 9.0 ммол, Пример 63, етап А), етилов естер на 3,4-диамино-4-оксо-маслената киселина (1.2 г, 7.4 ммол, Пример 64, етап А), НОВТ х H_2O (1.4 г, 9.3 ммол), EDCI х HCl (3.6 г, 18.6 ммол) и N-метилморфолин (2.1 мл, 19.1 ммол) в 100 мл CH_2Cl_2 се разбърква 12 часа при стайна температура. Пробата се концентрира, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на $NaHCO_3$. Органичният екстракт се промива с наситен разтвор на KH_2PO_4 и солен разтвор, суши се ($MgSO_4$), филтрува се и се концентрира. Полученото белезникаво маслообразно твърдо вещество се хроматографира (MPLC, силикагел, 5% метанол в хлороформ) като се получават 0.35 г (11%) етилов естер на 4-амино-3-[3-метил-2-[2-фенокси-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино]-4-оксо-маслената киселина във вид на бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 420.1 (M-1, 30.9%), 374.1 (100%).

Аналитично изчислено за $C_{21}H_{31}N_3O_6$ (421.498):

C, 59.84; H, 7.41; N, 9.97.

Установено: C, 60.23; H, 7.38; N, 9.90.

Етап С

Към разбъркван разтвор на етилов естер на 4-амино-3-{3-метил-2-[(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-маслената киселина (0.35 г, 0.83 ммол), Пример 64, етап В) и триетиламин (0.29 мл, 2.08 ммол) в 50 мл THF при 0°C и под азот се добавя на капки трифлуороцетен анхидрид (0.14 мл, 0.99 ммол). Пробата се разбърква при 0°C 1 час, след което се гаси при 0°C чрез добавяне на капки на наситен разтвор на NaHCO₃ (~10 мл). Пробата се концентрира и се екстрахира с EtOAc. Органичният екстракт се промива с наситен разтвор на KH₂PO₄ и солен разтвор, суши се (MgSO₄), филтрува се и се концентрира. Хроматографирането (MPLC, силикагел, 25%хексани-75%EtOAc) дава 0.21 г етилов естер на 3-циано-3-{3-метил-2-[(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-пропионовата киселина във вид на бяло твърдо вещество. MS (APCI) m/z 404.1 (M+1, 100%).

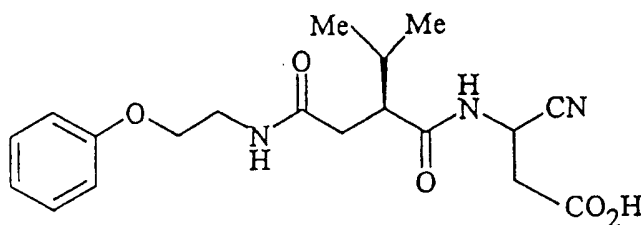
Аналитично изчислено за C₂₁H₂₉N₃O₅ (409.788):

C, 61.55; H, 7.30; N, 10.25.

Установено: C, 61.73; H, 7.23; N, 9.87.

ПРИМЕР 65

3-циано-3-{3-метил-2-[(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-пропионова киселина



Етап А

Смес на (S)-2-[(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-3-метил-маслена

киселина (1.67 г, 5.99 ммолa, Пример 63, етап А), Н-Asp(OtBu)-OmeHCl (1.58 г, 6.59 ммолa), НОВТ x H₂O (1.0 г, 6.53 ммолa), EDCI x HCl (1.26 г, 6.57 ммолa) и N-метилморфолин (1.50 мл, 13.64 ммолa) в 50 мл CH₂Cl₂ се разбърква 12 часа при стайна температура. Пробата се концентрира, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO₃. Органичният екстракт се промива с наситен разтвор на KН₂PO₄ и солен разтвор, суши се (MgSO₄), филтрува се и се концентрира. Полученото жълто масло се хроматографира (MPLC, силикагел, 25% хексани/75% EtOAc) като се получават 1.69 г (61%) 4-три-бутил-1-метил-2-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-сукцинат във вид на восъкоподобно бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 465.2 (M+1, 100%).

Етап В

Разтвор на 4-три-бутил-1-метил-2-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-сукцинат (1.69 г, 3.65 ммолa, Пример 65, етап А) в THF се обработва при стайна температура с 1.0 М разтвор на литиев хидроксид (4.4 мл, 4.40 ммолa). Помътнялата проба се разбърква 1 час при стайна температура, подкиселява се с наситен разтвор на KН₂PO₄ (~50мл), концентрира се (до отстраняване на по-голямото количество THF), след което се екстрахира с EtOAc. Органичният екстракт се промива със солен разтвор, суши се (MgSO₄) и се филтрува като се получават 1.38 г (84%) 4-три-бутилов естер на 2-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}янтарната киселина във вид на бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 451.2 (M+1, 76.5%), 179.1 (100%).

Аналитично изчислено за C₂₃H₃₄N₂O₇ x 0.20 H₂O (454.140):

C, 60.83; H, 7.64; N, 6.17.

Установено: C, 60.84; H, 7.63; N, 5.98.

Етап С

Разбъркван разтвор на 4-три-бутилов естер на 2-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}янтарната киселина (1.00 г, 2.23 ммола, Пример 65, етап В) и N-метилморфолин (0.31 мл, 2.82 ммола) в 25 мл CH_2Cl_2 при около -45°C (суспензия на сух лед с CH_3CN) се обработва с изо-бутилов хлорформиат (0.32 мл, 2.47 ммола) на капки. Пробата се разбърква 15 минути, след което се гаси с добавяне на капки на концентриран разтвор на амониев хидроксид (5 мл). Так обработената проба се оставя да се загрее до стайна температура, концентрира се и се екстрахира с EtOAc. Органичният екстракт се промива със солен разтвор, суши се (MgSO_4) и се филтрува като се получават 1.12 г (~100%) три-бутилов естер на 4-амино-3-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}4-оксо-маслената киселина във вид на бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 448.1 (M-1, 92.6%), 374.0 (100%).

Горният амид се дехидратира като се прилагат същите условия, както описаните в Пример 64, етап С, след което се хроматографира (MPLC, силикагел, 25% хексани/75% EtOAc) до получаване на 0.64 г (62%) три-бутилов естер на 3-циано-3-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-пропионовата киселина във вид на бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 305.1 (M+1, 100%).

Етап D

Разтвор на три-бутилов естер на 3-циано-3-{3-метил-2-{(2-фенокси-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}пропионовата киселина (0.64 г, 1.48 ммола, Пример 65, етап С) и 5.0 мл трифлуороцетна киселина в 25 мл CH_2Cl_2 се разбърква 1 час при стайна температура. Пробата се концентрира, след което се фракционира между EtOAc и наситен разтвор на KH_2PO_4 .

Органичният екстракт се промива със солен разтвор, суши се (MgSO_4), филтрува се и се концентрира до светложълто масло. Добавя се диетилов етер (~50 мл) и маслото бавно се втвърдява. Пробата се филтрува и суши под вакуум до получаване на 0.28 г (49%) 3-циано-3-{3-метил-2-[2-феноксипропионоил]-метил]-бутириламино}пропионова киселина във вид на бяло твърдо вещество.

MS (APCI) m/z 377.0 ($M+2$, 100%).

Аналитично изчислено за $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5 \times 1.20 \text{H}_2\text{O}$ (397.047):

C, 57.48; H, 6.96; N, 10.58.

Установено: C, 57.53; H, 6.68; N, 10.28.

БИОЛОГИЧНИ ОПИТИ

ИЗПИТВАНИЯ ЗА ИНХИБИРАНЕ

Съединенията с формула I са инхибитори на ICE, което се демонстрира с измерването на K_i (мкМ) и IC_{50} (мкМ), като се прилага редът, описан в настоящето. Приготвя се серия разреждания на всяко съединение от изобретението, като се използва начално 8-кратно разреждане на изходен материал DMSO в HGE (100 мл HEPES, 20% глицерин об./об., 0.5 mM EDTA), последвано от серия седем 2-кратни разреждания в HGE+ 12.5% DMSO. Десет микролитра от разредените материали или носител (HGE+12.5% DMSO) се поставят в три опита върху 96-гнездово микротитраторно блюдо. Ензим се разрежда в буфер за изпитване (HGE, 5 мкМ DTT, 15 мкМ Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-AMC; 0.5 нМ крайна концентрация на ензима, предварително нагрят до 30°C) и тази реакционна смес се прибавя към блюдото по 90 мкл/гнездо. Хидролизата на субстрата се установява за 300 секунди при 30°C, като се прилага възбуждане 385 и 460 нм и съответно емисионни филтри. Трите криви от трите опита се осредняват и наклоните се определят чрез линейна регресия. За

определяне на K_i графиките на процента инхибиране като функция от концентрацията на инхибитора се обработват чрез нелинейна регресия в обратим, сравнителен модел:

$$\% \text{ инхибиране} = \frac{100 \cdot [I]}{[I] + K_i \cdot \left(1 + \frac{[S]}{K_M}\right)}$$

където факторът на сравнение е $(1 + [S]/K_M) = 2$

Опит за определяне на ефекта (IC_{50}) на ICE колориметрична доза

Разредени материали от инхибитори се получават чрез серия двукратно разреждане на изходния материал, чиято концентрация се избира (въз основа на подбор от резултати или на базата на първоначални опити за оценка на IC_{50}) за достигане на приблизително 95% инхибиране в най-концентрираното гнездо. Аликвотна част от всяко разреждане се прехвърля в микротитраторното блюдо при три опита.

ICE ензимът се разрежда приблизително до 24 нМ в HGE буфер (100 мМ HEPES pH 7.5, 0.5 мМ EDTA, 20% глицерин, 0.1% албумин от говежди серум (BSA) и се активира с добавяне на дитиотрейтол (DTT) до крайна концентрация 5 мМ. Аликвотна част от активираният ензим се поставя в гнездата, съдържащи инхибитор или носител и блюдото се инкубира 60 минути при стайна температура. Във всяко гнездо се добавя субстрат (Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-pNA) до крайна концентрация 50 мкМ и блюдото се поставя в микротитратор със записващо устройство с термостатиране до 25°C. Като се започва 5 минути след добавяне на субстрата, в продължение на 1 час се отчита оптичната плътност (405 нм) в гнездата и активността се

определя като средна стойност на промяната на оптичната плътност по време на този интервал.

Опит за определяне IC_{50} в клетки PBMC

Доказателството, че съединенията с формула I са инхибитори на ICE, което води до инхибиране на IL-1 β продукцията в човешките периферни кръвоносни моноядрени клетки (PBMCs), е описано в настоящето по-нататък. PBMCs се изолират от хепаринизирана кръв чрез центрофугиране върху фикола подложка, след което се промиват трикратно със солено-фосфатен буфер. PBMCs се суспендира в среда, съдържаща RPMI 1640 с glutамин, пеницилин, стрептомицин и човешки АВ серум, след което се поставя в 96-гнездови плоскодънни блюда с 10^6 клетки на гнездо. PBMCs се стимулират през нощта с 10 нг/мл липополизахарид (LPS, *E. coli* от типа 0111:B4; Calbiochem) в присъствието или отсъствието на съединение с формула I. Материалът се събира и се определя нивото на развития IL-1 β като се използва ELISA комплект на R&D Systems. Клетките се обработват допълнително 4 часа в присъствието на 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолов бромид (MTT) до приключване на тяхната жизнеспособност.

Опит за определяне на ефекта (IC_{50}) на Ich колориметрична доза

Инхибирането на Ich-2 ензим се установява както е описано по-горе за ICE, с тази разлика, че ензимът се използва при 64 нМ и 60 мкМ Ich-2-специфичен субстрат Ac-Leu-Glu-Val-Asp-pNA, освен ICE субстрата (Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-pNA).

Резултатите от тези опити са показани по-долу в Таблица 2.

ТАБЛИЦА 2

Пример №	ICE K _j (мкМ)	ICE IC ₅₀ (мкМ)	РВМС IC ₅₀ (мкМ)	Ich-2 IC ₅₀ (Kaspase 4) (мкМ)
1	1.60	14.50	82.50	88.96
2	0.106	0.79	6.25	3.31
3	0.045	0.40	3.00	4.65
4	2.18	16.80	65.00	9.72
5	0.336	3.55	35.00	9.02
6	0.142	1.060	3.25	9.59
7	0.115	0.444	6.00	20.72
8	0.0150	0.54	3.75	-
9	0.0234	0.053	2.10	4.22
10	0.539	3.270	21.50	25.74
11	0.058	0.440	5.50	15.69
12	0.0128	0.061	1.20	1.71
13	0.0067	0.052	2.35	0.25
14	0.1066	0.0087	19.00	-
15	0.441	2.050	17.50	13.08
16	0.0025	0.0051	0.35	1.47
17	0.0329	0.0790	2.25	4.68
18	0.0236	0.0894	2.05	3.01
19	0.0009	0.0085	0.40	2.38
20	0.0015	0.0110	2.45	61.97
21	0.0280	0.130	7.50	209.07
22	0.1330	1.6700	19.00	-
23	0.0029	0.0145	3.60	4.43
24	0.0207	0.3600	1.60	8.66
25	0.0058	0.483	1.10	3.54

Пример No	ICE K _j (мкм)	ICE IC ₅₀ (мкм)	РВМС IC ₅₀ (мкм)	Ich-2 IC ₅₀ (Каспас 4) (мкм)
26	0.0266	0.1360	2.00	9.91
27	0.0175	0.1470	1.00	9.93
28	0.0061	0.2540	0.55	5.58
29	0.0245	0.1130	1.90	4.79
30	0.0011	0.0052	0.41	3.14
31	0.0004	0.0059	0.24	1.24
32	0.0260	0.4580	3.30	14.12
33	0.0065	0.0230	1.60	3.09
34	0.0166	0.1150	2.60	1.10
35	0.0511	1.060	5.50	-
36	0.6300	0.5990	1.30	101.17
37	0.0297	0.5810	2.00	127.60
38	0.0164	0.3770	3.40	18.73
39	0.4465	13.2000	5.00	-
40	0.0354	1.1500	2.90	-
41	0.4090	13.0000	17.50	-
42	0.1910	1.7300	7.50	-
43	0.0981	2.2800	7.50	-
44	0.0475	1.2200	2.50	-
45	0.0370	0.7500	2.60	173.83
46	0.0284	0.4380	6.50	366.57
47	1.9300	112.0000	11.00	-
48	1.0060	59.9000	13.50	-
49	2.1500	123.0000	-	-
50	0.0538	0.9240	2.00	-
51	0.259	15.00	16.25	-

Пример No	ICE K _i (мкМ)	ICE IC ₅₀ (мкМ)	РВМС IC ₅₀ (мкМ)	Ich-2 IC ₅₀ (Каспас 4) (мкМ)
52	0.0185	0.4855	0.75	-
53	0.0200	0.0737	8.30	32.51
54	0.0400	0.0370	2.85	11.13
55	0.0079	0.370	5.30	11.48
56	0.0044	0.0286	3.25	4.02
57	0.0229	0.2270	3.75	38.03
58	0.0318	0.3360	7.75	10.63
59	0.0332	0.0566	3.75	10.40
60	0.0092	0.4680	5.00	12.71
61	0.0047	0.0233	2.90	-
62	0.274	2.560	23.00	
63	6.92	197.00	14.50	
64	>100	-	>100	-
65	107.00	-	>100	-

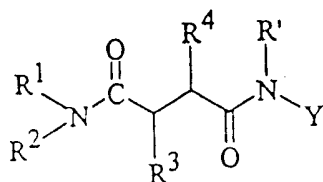
В цялото изложение на настоящето изобретение са използвани дадените по-долу абривиатури:

HEPES	4-(2-Хидроксиметил)-1-пиперазин-етан-сулфонова киселина.
DTT	Дитиотрейтол
EDTA	Етилендиамин-тетраоцетна киселина
Ac	Ацетил
Glu	Глутаминова киселина
LEU	Леуцин
Tyr	Тирозин

Val	Валин
Ala	Аланин
Asp	Аспаргинова киселина; α -аминоянтарна киселина
AMC	7-амино-4-метил кумарин
pNA	Пара-нитроанилин
mp	Точка на топене
EtOAc	Етилов ацетат
MS	Мас-спектроскопия
THF	Тетрахидрофуран
t-Bu	Три-бутил
Me	Метил
DMF	Диметилформаид
MPLC	Течностна хроматография при средно налягане.
Psig	Футове на квадратен цол(подналягане)
HOBT	t-Хидробензотриазол
EDCI	N-Етил-N'-диметил-аминопропилкарбодиимид

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

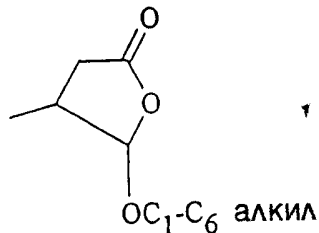
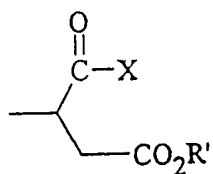
1. Съединение с формула I



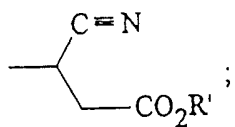
I

където

Y е



или



всеки R' е независимо един от друг водород или C₁-C₆ алкил;

R¹ и R² са независимо един от друг водород, C₁-C₆ алкил,

- -ОН, -(CH₂)_n арил,
- (CH₂)_n -заместен арил,
- (CH₂)_n -О-арил,
- (CH₂)_n -О-заместен арил,
- (CH₂)_n -S-арил,
- (CH₂)_n -S-заместен арил,

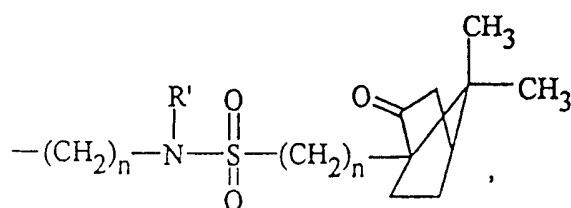
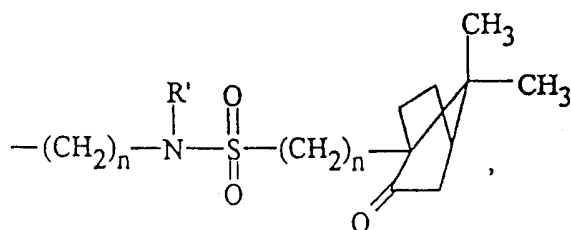
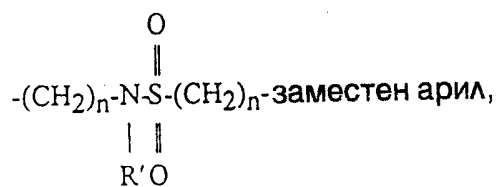
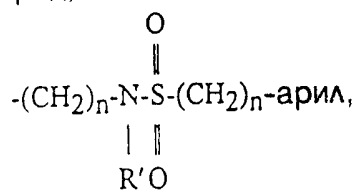
- $(\text{CH}_2)_n$ -S-хетероарил,
- $(\text{CH}_2)_n$ -S-заместен хетероарил,
- $(\text{CH}_2)_n$ -NR'-арил,
- $(\text{CH}_2)_n$ -NR'-заместен арил,
- $(\text{CH}_2)_n$ -NR'-хетероарил,
- $(\text{CH}_2)_n$ -NR'-заместен хетероарил,
- $(\text{CH}_2)_n$ -хетероарил или
- $(\text{CH}_2)_n$ -заместен хетероарил;

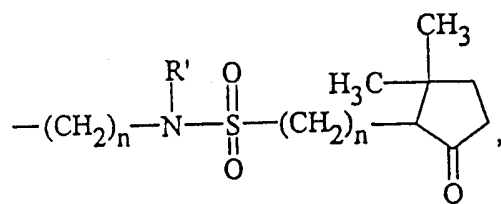
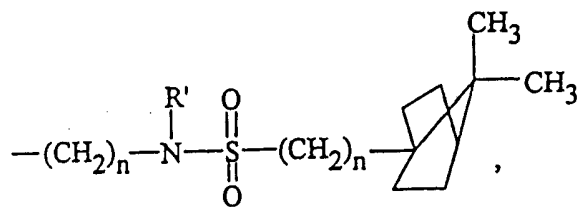
всяко n е независимо едно от друго от 0 до 6;

R^3 е водород или $C_1 - C_6$ алкил;

R^4 е $C_1 - C_6$ алкил или водород и

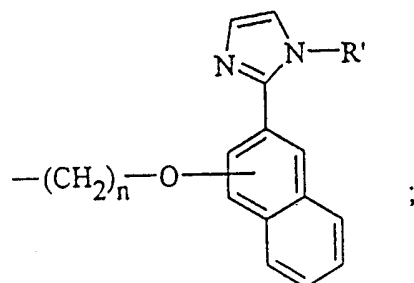
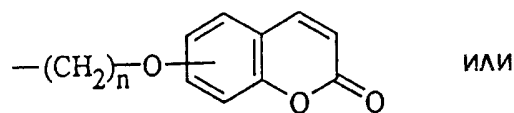
X е водород,





$-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -арил,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -заместен арил,



и фармацевтично приемливи соли от него.

2. Съединение съгласно Претенция 1, характеризиращо се с това, че R' е водород или метил.
3. Съединение съгласно Претенция 1, характеризиращо се с това, че всяко R' е водород.
4. Съединение съгласно Претенция 1, характеризиращо се с това, че R^3 е водород и

R^4 е метил, етил или изопропил.

5. Съединение съгласно Претенция 1, характеризиращо се с това, че

R^1 е водород или метил и

R^2 е $-(CH_2)_n$ -фенил,

водород,

$-(CH_2)_n$ -О-фенил,

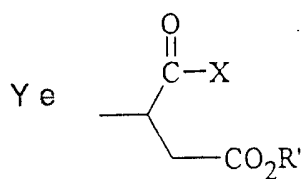
-ОН,

$-(CH_2)_n$ -бензимидазоил,

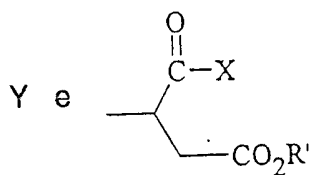
$-(CH_2)_n$ -индолил или

$-(CH_2)_n$ -фенол.

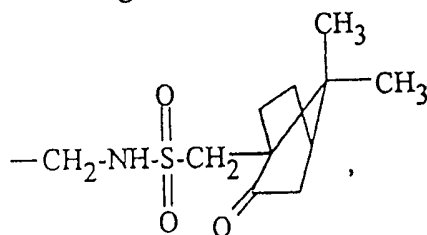
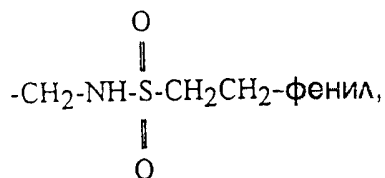
6. Съединение съгласно Претенция 1, характеризиращо се с това, че

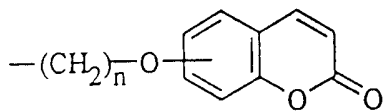
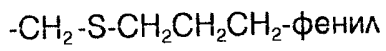
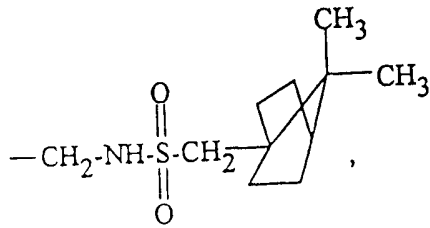
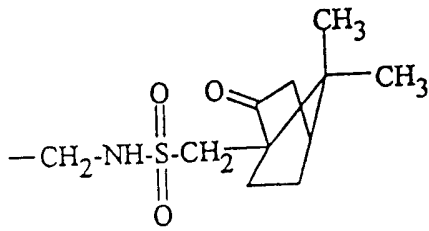


7. Съединение съгласно Претенция 1, характеризиращо се с това, че

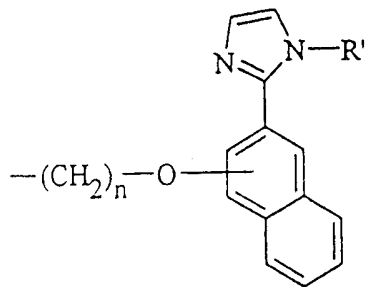


X е водород,

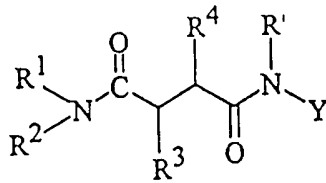




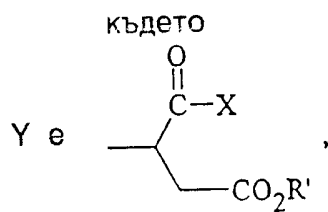
ИЛИ

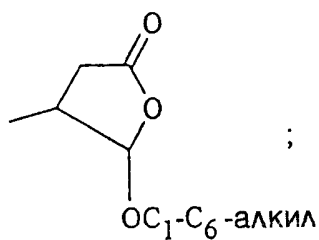
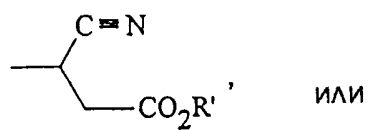


8. Съединение с формула I съгласно Претенция I:



I





всеки R' е независимо един от друг водород или метил;

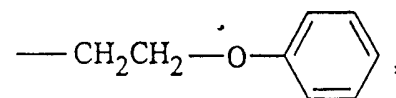
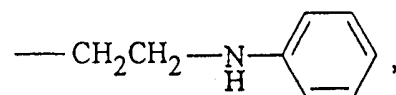
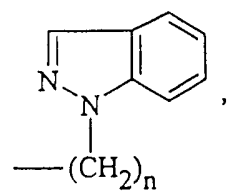
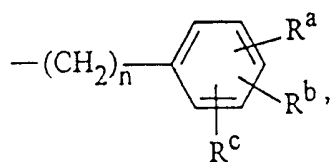
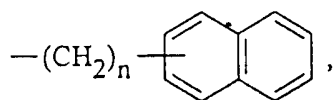
всяко n е независимо едно от друго 1, 2 до 3;

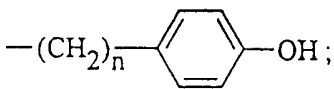
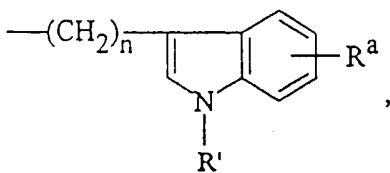
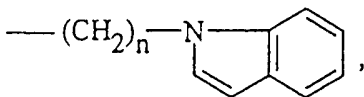
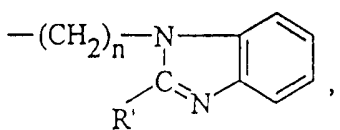
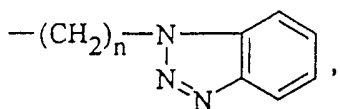
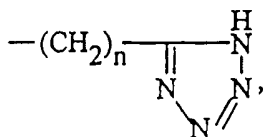
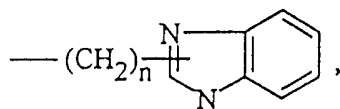
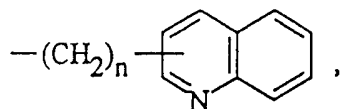
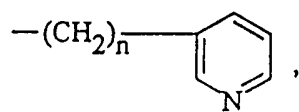
R¹ и R² са независимо един от друг водород,

-(CH₂)_n-фенил,

-(CH₂)_n-О-фенил,

-ОН,



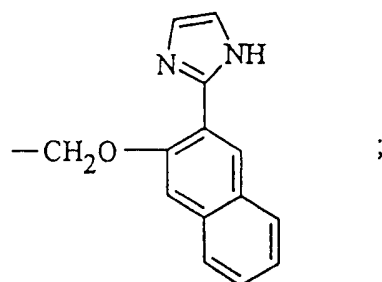
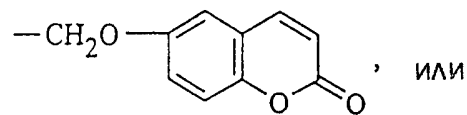
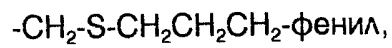
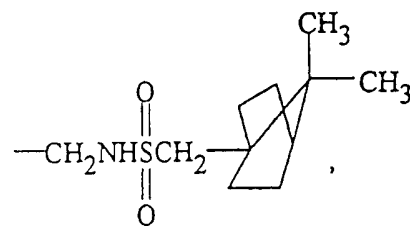
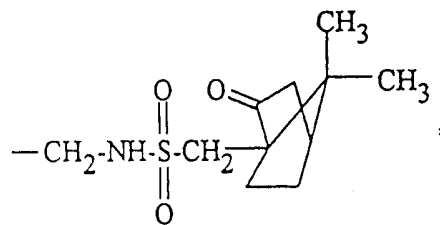
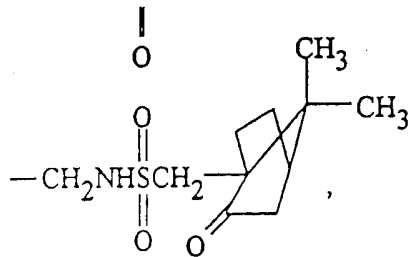
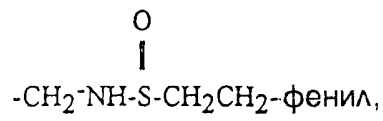


R^a , R^b и R^c са независимо един от друг халоген, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкил или водород;

R^3 е водород;

R^4 е метил, етил или изопропил и

X е водород,



и фармацевтично приемливи соли от него.

9. Съединение съгласно Претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 е водород и

- R^2 е $-(CH_2)_n$ -индолил,
 $-(CH_2)_n$ -заместен индолил,
 $-(CH_2)_n$ -NH-фенил,
 $-(CH_2)_n$ -O-фенил,
 $-(CH_2)_n$ -тетразолил,
 $-(CH_2)_n$ -фенил,
 $-(CH_2)_n$ -заместен фенил,
 $-(CH_2)_n$ -заместен бензимидазолил,
 $-(CH_2)_n$ -бензтриазолил,
 $-(CH_2)_n$ -индазолил,
 $-(CH_2)_n$ -бензимидазолил,
 $-(CH_2)_n$ -пиридил,
 $-(CH_2)_n$ -нафтил или
 $-(CH_2)_n$ -хинолинил.

10. Съединението съгласно Претенция I , избрано от групата:

3-(2-Метил-3-фенетилкарбамоил-пропиониламино)-4-оксо-5-(2-фенил-етансулфониламино)-пентанова киселина;

3-(2-Карбамоилметил-3-метил-бутириламино)-5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-[3-метил-2-(фенетилкарбамоил-метил)-бутириламино]-4-оксо-пентанова киселина;

3-(2-Карбамоилметил-3-метил-бутириламино)-4-оксо-5-(2-фенил-етансулфонил-амино)-пентанова киселина;

3-[3-Метил-2-(фенетилкарбамоил-метил)-бутириламино]-4-оксо-5-(2-фенил-етансулфониламино)-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-[3-метил-2-(фенетилкарбамоил-метил)-бутириламино]-4-оксо-пентанова

киселина;

(S,S)-3-{3-Метил-2-{(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина;

3-{3-Метил-2-{(3-феноксид-этилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(2-феноксид-этилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

3-{3-Метил-2-{(фенетилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-5-(3-фенил-пропилсульфанил)-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(метил-фенетил-карбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(фенил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

3-{3-Метил-2-{(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-5-(2-оксо-2Н-хромен-илокси)-пентанова киселина;

5-{3-(1Н-Имидазол-2-ил)-нафталин-2-илокси}-3-{3-метил-2-{(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-гидроксикарбамоилметил-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-{[2-(1Н-индол-3-ил)-этилкарбамоил]-метил-3-метил}-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина или

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{[3-(4-гидроксифенил)-пропилкарбамоил]-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

11. Съединението съгласно Претенция I, избрано от групата:

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-{{2-(1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-метил}-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-{{2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-метил}-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-{{2-(7-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-метил}-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-{{2-(6-флуоро-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-метил}-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-[3-метил-2-{{метил-{{2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етил}-карбамоил}-метил}-бутириламино]-4-оксо-пентанова киселина;

3-{{2-{{2-Бензимидазол-1-ил-етилкарбамоил}-метил}-3-метил-бутириламино}-5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-4-оксо-маслена киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-{{2-(1Н-тетразол-5-ил)-етилкарбамоил}-метил}-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-4-оксо-3-{{2-{{3-фенил-пропилкарбамоил}-метил}-бутириламино}-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-{{2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-метил}-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

3-(3-Метил-2-[[2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил]метил]-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-[3-Метил-2-({метил-[2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етил;-карбамоил]-метил)-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина;

3-{2-[2-Бензимидазол-1-ил-етилкарбамоил)-метил]-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-[[3-(4-хидрокси-фенил)-пропилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[2-пиридин-4-ил-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[2-нафталин-2-ил-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[3-пиридин-4-ил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[3-хинолин-2-ил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[3-нафталин-2-ил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина или

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[3-пиридин-3-ил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

12. Съединението съгласно Претенция I, избрано от групата:

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(2-нафталин-2-ил-этилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-[[2-(7-метил-1H-индол-3-ил)-этилкарбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-[[2-(6-флуоро-1H-индол-3-ил)-этилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

3-[3-Метил-2-({метил-[2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-этил]-карбамоил]-метил)-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина;

3-(3-Метил-2-[[метил-(2-фенокси-этил)-карбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-(2-[[2-(5,6-Диметил-бензоимидазол-1-ил)-этилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина, трифлуорацетатна сол;

5-(7,7-Диметил-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(3-фенил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(2-[[2-(1H-индол-3-ил)-этилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(3-пиридин-4-ил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(3-хинолин-2-ил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-[(3-нафталин-1-ил-пропилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-

оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(3-пиридин-3-ил-пропилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина или

3-{2-{(2-Бензимидазол-1-ил-етилкарбамоил)-метил}-3-метил-бутириламино}-5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-4-оксо-пентанова киселина;

13. Съединението съгласно Претенция I, избрано от групата:

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-{{1-метил-1H-индол-3-ил}-етилкарбамоил}-метил)-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-{3-метил-2-{(2-пиридин-4-ил-етилкарбамоил)-метил}-бутириламино}-4-оксо-пентанова киселина;

3-(2-{{2-(5-Ацетил-1H-индол-3-ил)-етилкарбамоил}-метил}-3-метил-бутириламино)-5-(7,7-диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-4-оксо-пентанова киселина;

5-(7,7-Диметил-2-оксо-бицикло[2.2.1]хепт-1-илметансулфониламино)-3-(3-метил-2-{{2-(1H-тетразол-5-ил)-етилкарбамоил}-метил}-бутириламино)-4-оксо-пентанова киселина;

N⁴-(2-Бензоимидазол-1-ил-етил)-N¹-(2-етокси-5-оксо-тетрахидрофуран-3-ил)-изопропил-сукцинамид;

N¹-(2-Етокси-5-оксо-тетрахидро-фуран-3-ил)-N⁴-(2-(1H-индол-3-ил)-етил)-2-изопропил-сукцинамид;

N¹-(2-Етокси-5-оксо-тетрахидро-фуран-3-ил)-2-изопропил-N⁴-(2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-етил)-сукцинамид;

N⁴-(2-(5,6-Дихлоро-бензоимидазол-1-ил)-етил)-N¹-(2-етокси-5-оксо-тетрахидро-фуран-3-ил)-2-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -(2-фенокси-етил)-сукцинамид или

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -[2-(6-метокси-1H-индол-3-ил)-етил]-сукцинамид;

14. Съединението съгласно Претенция I, избрано от групата:

N^4 -(2-Бензотриазол-1-ил-етил)- N^1 -(2-етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)- N^4 -(2-индазол-1-ил-етил)-2-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -(2-фениламино-етил)-сукцинамид;

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)- N^4 -[2-(6-флуоро-1H-индол-3-ил)-етил]-2-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)- N^4 -[2-(7-метил-1H-индол-3-ил)-етил]-2-изопропил-сукцинамид;

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -[2-(2-метил-бензоимидазол-1-ил)-етил]-сукцинамид;

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -[3-(3,4,5-триметокси-фенил)-пропил]-сукцинамид;

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -[2-(фенил)-етил]-сукцинамид;

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -[4-(фенил)-бутил]-сукцинамид или

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)- N^4 -(2-индол-1-ил-етил)-2-изопропил-сукцинамид;

15. Съединението съгласно Претенция I, избрано от групата:

N^1 -(2-Етокси-5-оксо-тетраhydro-фуран-3-ил)-2-изопропил- N^4 -[4-

(фенил)-пропил]-сукцинамид;

N¹-(2-Етоксид-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил)-N⁴-[2-(5-флуоро-1Н-индол-3-ил)-етил]-2-изопропил-сукцинамид;

3-{2-[2-Бензоимидазол-1-ил-етилкарбамоил]-метил}-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина;

3-(3-Метил-2-[[2-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-(2-[[2-(5-Флуоро-1-метил-1Н-индол-3-ил)-етилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-(2-[[2-(5,6-Дихлоро-бензоимидазол-1-ил)-етилкарбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-(2-[[2-Бензоимидазол-1-ил-етил)-метил-карбамоил]-метил]-3-метил-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

3-{2-[2-Бензотриазол-1-ил-етилкарбамоил]-метил}-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина;

3-{2-[2-Индазол-1-ил-етилкарбамоил)-метил]-3-метил-бутириламино}-4-оксо-маслена киселина;

3-[2-([[2-(5,6-Диметил-бензоимидазол-1-ил)-етил]-метилкарбамоил]-метил)-3-метил-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина;

3-[2-([[2-(2-Метил-бензоимидазол-1-ил)-етил]-метилкарбамоил]-метил)-3-метил-бутириламино]-4-оксо-маслена киселина;

3-(3-метил-2-[[3-(3,4,5-триметокси-фенил)-пропилкарбамоил]-метил]-бутириламино)-4-оксо-маслена киселина;

Етилов естер на 3-{3-метил-2-[2-феноксид-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}-4-оксо-маслената киселина;

Етилов естер на 3-циано-3-{3-метил-2-[2-феноксид-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино} на пропионовата киселина или

3-Циано-3-{3-метил-2-[2-феноксид-етилкарбамоил)-метил]-бутириламино}пропионова киселина.

16. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение от Претенция 1.
17. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение от Претенция 8.
18. Метод за лечение или предпазване от удар, състоящ се в това, че на пациент, имащ, имал или с риск да получи удар, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 1.
19. Метод за лечение или предпазване от удар, състоящ се в това, че на пациент, имащ, имал или е с риск да получи удар, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 8.
20. Метод за лечение на възпалителни заболявания, състоящ се в това, че на пациент, имащ възпалително заболяване, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 1.
21. Метод за лечение на възпалителни заболявания, състоящ се в това, че на пациент, имащ възпалително заболяване, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 8.
22. Методът от Претенция 20, състоящ се в това, че възпалителното заболяване е ревматоиден артрит или възпалително заболяване на червата.
23. Методът от Претенция 21, състоящ се в това, че възпалителното заболяване е ревматоиден артрит или възпалително заболяване на

червата.

24. Метод за лечение на септичен шок, състоящ се в това, че на пациент, имащ септичен шок, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 1.
25. Метод за лечение на септичен шок, състоящ се в това, че на пациент, имащ септичен шок, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 8.
26. Метод за лечение на реперфужно увреждане, състоящ се в това, че на пациент, имащ реперфужно увреждане, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 1.
27. Метод за лечение на реперфужно увреждане, състоящ се в това, че на пациент, имащ реперфужно увреждане, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 8.
28. Метод за лечение на болестта на Алцхаймер, характеризиращ се с това, че се състои в прилагането на пациент, имащ болест на Алцхаймер, на терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 1.
29. Метод за лечение на болестта на Алцхаймер, състоящ се в това, че на пациент, имащ болест на Алцхаймер, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 8.
30. Метод за лечение на шигелозис, състоящ се в това, че на пациент, имащ шигелозис, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 1.

31. Метод за лечение на шигелозис, състоящ се в това, че на пациент, имащ шигелозис, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 8.
32. Метод за лечение на мултиплетна склероза, състоящ се в това, че на пациент, имащ мултиплетна склероза, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 1.
33. Метод за лечение на мултиплетна склероза, състоящ се в това, че на пациент, имащ мултиплетна склероза, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 8.
34. Метод инхибиращ 1β -интерлевкин конвертиращ ензим, състоящ се в това, че на пациент, нуждаещ се от инхибиране на 1β -интерлевкин конвертиращ ензим, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 1.
35. Метод инхибиращ 1β -интерлевкин конвертиращ ензим, състоящ се в това, че на пациент, нуждаещ се от инхибиране на 1β -интерлевкин конвертиращ ензим, се прилага терапевтично ефективно количество от съединение от Претенция 1.