



(51) МПК

C07K 1/02 (2006.01)*C07K* 7/64 (2006.01)*C07K* 14/68 (2006.01)*A61K* 38/12 (2006.01)*A61K* 38/34 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012125033/04, 15.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.11.2009 US 61/281,359

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2014 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 18.06.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/056696 (15.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/060355 (19.05.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.
3, ООО "Юридическая фирма "Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)

(72) Автор(ы):

ДУН Чжэн Синь (US)(54) СПОСОБ СИНТЕЗА Ас-Arg-ЦИКЛО(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂

(57) Формула изобретения

1. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе, включающий методику конденсации фрагментов.

2. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.1, в котором используют защищенные аминокислоты.

3. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.2, в котором указанные защищенные аминокислоты выбраны из группы, состоящей из аминокислот, защищенных Вос, аминокислот, защищенных бензилоксикарбонилем, аминокислот, защищенных Fmoc и защищенных фторангидридов аминокислот.

4. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.3, где указанный защищенный фторангидрид аминокислоты представляет собой фторангидрид Fmoc аминокислоты или фторангидрид Bsmoc аминокислоты.

5. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по любому из пп.1-4, где применяется методика сшивания смешанного ангидрида.

6. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по любому из пп.1-4, где применяется методика сшивания пептид-гидразида.

7. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по любому из пп.1-4, где для превращения сложноэфирной функциональной группы в

амидную функциональную группу применяется аммиак.

8. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по любому из пп.1-4, где применяется защищенный пептидный фрагмент Trp-Cys или Arg-Trp.

9. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.8, где указанный защищенный пептидный фрагмент Trp-Cys представляет собой Boc-Trp-Cys(Acm)-OMe или Boc-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe.

10. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.8, где применяется защищенный пептидный фрагмент D-Ala-His или His-D-Phe.

11. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.10, где указанный защищенный пептидный фрагмент D-Ala-His представляет собой бензилоксикарбонил-D-Ala-His-OH или бензилоксикарбонил-D-Ala-His(Trt)-OH.

12. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.8, включающий стадии:

(а) синтеза фрагмента бензилоксикарбонил-D-Ala-His-OH из бензилоксикарбонил-D-Ala-OH и H-His-OH в присутствии сшивающего реагента;

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента бензилоксикарбонил-D-Ala-His(Trt)-OH из бензилоксикарбонил-D-Ala-OH и H-His(Trt)-OH в присутствии сшивающего реагента;

(b-1) синтеза фрагмента бензилоксикарбонил-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe из бензилоксикарбонил-D-Phe-OH и H-Arg(Pbf)-OMe в присутствии сшивающего реагента;

(b-2) синтеза фрагмента H-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe путем гидрирования фрагмента бензилоксикарбонил-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe, полученного на стадии (b-1);

(с-1) синтеза фрагмента бензилоксикарбонил-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe из бензилоксикарбонил-D-Ala-His-OH и фрагмента H-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe, полученного на стадии (b-2), в присутствии сшивающего реагента;

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента бензилоксикарбонил-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe из бензилоксикарбонил-D-Ala-His(Trt)-OH и фрагмента H-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe, полученного на стадии (b-2), в присутствии сшивающего реагента;

(с-2) синтеза фрагмента H-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe гидрированием фрагмента бензилоксикарбонил-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe, полученного на стадии (с-1);

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента H-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe гидрированием фрагмента бензилоксикарбонил-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe, полученного на стадии (с-1);

(d-1) синтеза фрагмента Fmoc-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-OH из Fmoc-Arg(Pbf)-OH и H-Cys(Acm)-OBzl в присутствии сшивающего реагента с последующим гидрированием;

(d-2) синтеза фрагмента H-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-OH из фрагмента Fmoc-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-OH, полученного на стадии (d-1), в присутствии основания;

(d-3) синтеза фрагмента Ас-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-OH из фрагмента H-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-OH, полученного на стадии (d-2);

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента Ас-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-OH из фрагмента Ас-Arg(Pbf)-OH и H-Cys(Acm)-OMe в присутствии сшивающего реагента, с последующим гидролизом с использованием основания;

(е-1) синтеза фрагмента Ас-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe из Ас-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-OH и H-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe в присутствии сшивающего реагента;

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента Ас-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe из Ас-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-OH и H-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-OMe

-ОМе в присутствии сшивающего реагента;

(е-2) синтеза фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-ОН гидролизом фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-ОМе, полученного на стадии (е-1), в присутствии основания;

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-ОН гидролизом фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-ОМе, полученного на стадии (е-1), в присутствии основания;

(f) синтеза фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-NHNH₂ из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-ОМе, полученного на стадии (е-1), в присутствии гидразина;

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-NHNH₂ из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-ОМе, полученного на стадии (е-1), в присутствии гидразина;

(g-1) синтеза фрагмента Boc-Trp-Cys(Acm)-ОМе из Boc-Trp-ОН и H-Cys(Acm)-ОМе в присутствии сшивающего реагента;

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента Boc-Trp(For)-Cys(Acm)-ОМе из Boc-Trp(For)-ОН и H-Cys(Acm)-ОМе в присутствии сшивающего реагента;

(g-2) синтеза фрагмента H-Trp-Cys(Acm)-ОМе из фрагмента Boc-Trp-Cys(Acm)-ОМе, полученного на стадии (g-1), в присутствии TFA;

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента H-Trp(For)-Cys(Acm)-ОМе из фрагмента Boc-Trp(For)-Cys(Acm)-ОМе, полученного на стадии (g-1), в присутствии TFA;

(h) синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-ОМе из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-NHNH₂, полученного на стадии (f), и H-Trp(For)-Cys(Acm)-ОМе с использованием кислоты и трет-бутилнитрита;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-ОМе из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-NHNH₂, полученного на стадии (f), и H-Trp(For)-Cys(Acm)-ОМе с использованием кислоты и трет-бутилнитрита;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-ОМе из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-NHNH₂, полученного на стадии (f), и H-Trp-Cys(Acm)-ОМе с использованием кислоты и трет-бутилнитрита;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-ОМе из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-NHNH₂, полученного на стадии (f), и H-Trp-Cys(Acm)-ОМе с использованием кислоты и трет-бутилнитрита;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-ОМе из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-ОН и H-Trp-Cys(Acm)-ОМе в присутствии сшивающего реагента;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-ОМе из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-ОН и H-Trp(For)-Cys(Acm)-ОМе в присутствии сшивающего реагента;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-ОМе из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-ОН и H-Trp(For)-Cys(Acm)-ОМе в присутствии сшивающего реагента;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-ОМе из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-ОН и H-Trp-Cys(Acm)-ОМе в присутствии сшивающего реагента;

- или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys(Acm)-OMe из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe в присутствии TFA;
- или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys(Acm)-OMe из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe в присутствии TFA;
- или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe в присутствии TFA;
- или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe в присутствии TFA;
- (i) синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-NH₂ из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (h), в присутствии аммиака;
- или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys(Acm)-NH₂ из фрагмента Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (h), в присутствии аммиака;
- или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys(Acm)-NH₂ из фрагмента Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (h), в присутствии аммиака;
- или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-NH₂ из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (h), в присутствии аммиака;
- или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys(Acm)-NH₂ из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-NH₂ в присутствии TFA;
- или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys(Acm)-NH₂ из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-NH₂ в присутствии TFA; и
- (j) синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ из Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys(Acm)-NH₂ с использованием окисляющего агента.
13. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.12, в котором:
- указанный окисляющий агент является йодом;
 - указанный сшивающий агент представляет собой DCC, HBTU, HATU, DIC, EDC или изобутиловый эфир хлормуравьиной кислоты; и
 - указанное основание представляет собой Et₂NH, TAEА, пиперазин, гидроксид натрия или гидроксид калия.
14. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.8, в котором используется защищенный пептидный фрагмент Cys-D-Ala или Arg-Cys.
15. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.14, где указанный защищенный пептидный фрагмент Cys-D-Ala представляет собой Boc-Cys(Acm)-D-Ala-OH.
16. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.14, включающий стадии:

(a-1) синтеза фрагмента Boc-Cys(Acm)-D-Ala-OH из Boc-Cys(Acm)-OH и H-D-Ala-OH в присутствии сшивающего реагента;

(a-2) синтеза фрагмента H-Cys(Acm)-D-Ala-OH из фрагмента Boc-Cys(Acm)-D-Ala-OH, полученного на стадии (a-1), в присутствии TFA;

(b) синтеза фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-OH из Ac-Arg(Pbf)-OH и фрагмента H-Cys(Acm)-D-Ala-OH, полученного на стадии (a-2), в присутствии сшивающего реагента;

(c-1) синтеза фрагмента Boc-His-D-Phe-OMe из Boc-His-OH и H-D-Phe-OMe в присутствии сшивающего реагента;

(c-2) синтеза фрагмента H-His-D-Phe-OMe из фрагмента Boc-His-D-Phe-OMe, полученного на стадии (c-1), в присутствии TFA;

(d-1) синтеза фрагмента Boc-Trp-Cys(Acm)-OMe из Boc-Trp-OH и H-Cys(Acm)-OMe в присутствии сшивающего реагента;

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента Boc-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe из Boc-Trp(For)-OH и H-Cys(Acm)-OMe в присутствии сшивающего реагента;

(d-2) синтеза H-Trp-Cys(Acm)-OMe из фрагмента Boc-Trp-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (d-1), в присутствии TFA;

или, в качестве альтернативы, синтеза H-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe из фрагмента Boc-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (d-1), в присутствии TFA;

(e-1) синтеза фрагмента бензилоксикарбонил-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe из бензилоксикарбонил-Arg(Pbf)-OH и фрагмента H-Trp-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (d-2), в присутствии сшивающего реагента;

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента бензилоксикарбонил-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe из бензилоксикарбонил-Arg(Pbf)-OH и фрагмента H-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (d-2), в присутствии сшивающего реагента;

(e-2) синтеза фрагмента H-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe гидрированием фрагмента бензилоксикарбонил-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (e-1);

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента H-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe гидрированием фрагмента бензилоксикарбонил-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (e-1);

(f-1) синтеза фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-OMe из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-OH, полученного на стадии (b), и фрагмента H-His-D-Phe-OMe, полученного на стадии (c-2), в присутствии сшивающего реагента;

(f-2) синтеза фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-NHNH₂ из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-OMe, полученного на стадии (f-1), в присутствии гидразина;

или, в качестве альтернативы, синтеза фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-OH путем гидролиза фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-OMe, полученного на стадии (f-1), в присутствии основания;

(g) синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-NHNH₂, полученного на стадии (f-2), и фрагмента H-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (e-2), с использованием кислоты и трет-бутилнитрита;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-NHNH₂, полученного на стадии (f-2), и фрагмента H-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (e-2), с использованием кислоты и трет-бутилнитрита;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-OH, полученного на стадии (f-2), и фрагмента H-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (e-

2), в присутствии сшивающего агента;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe из фрагмента Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-OH, полученного на стадии (f-2), и фрагмента H-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (e-2), в присутствии сшивающего агента;

(h) синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-NH₂ из Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (g), в присутствии аммиака;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-NH₂ из Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (g), в присутствии аммиака;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-NH₂ из Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (g), в присутствии аммиака;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-NH₂ из Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(For)-Cys(Acm)-OMe, полученного на стадии (g), в присутствии аммиака;

(i) синтеза Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys(Acm)-NH₂ из Ac-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp-Cys(Acm)-NH₂, полученного на стадии (h), в присутствии TFA; и

(j) синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ из Ac-Arg-Cys(Acm)-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys(Acm)-NH₂, полученного на стадии (i), с использованием окисляющего агента.

17. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.16, в котором:

указанный окисляющий агент является йодом;

указанный сшивающий агент представляет собой DCC, HBTU, HATU, DIC, EDC или изобутиловый эфир хлормуравьиной кислоты; и

указанное основание представляет собой Et₃NH, TAEА, пиперазин, гидроксид натрия или гидроксид калия.

18. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе, включающий линейную постадийную методику синтеза.

19. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.18, в котором используются защищенные аминокислоты.

20. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.19, где указанные защищенные аминокислоты выбраны из группы, состоящей из аминокислот, защищенных Boc, аминокислот, защищенных Fmoc, и защищенных фторангидридов аминокислот.

21. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.20, где указанные защищенные фторангидриды аминокислот представляет собой Fmoc фторангидриды аминокислот и Bsmoc фторангидриды аминокислот.

22. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по любому из пп.18-21, где на С-конце защищенной пептидной цепи используется диметилциклопропилметиламин.

23. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.22, в котором используют фрагмент Fmoc-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP.

24. Способ синтеза Ас-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.23, включающий стадии:

(а) синтеза Н-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP в присутствии основания;

(b) синтеза Fmoc-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-Trp(Boc)-OH и Н-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (а), в присутствии сшивающего реагента;

(с) синтеза Н-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (b), в присутствии основания;

(d) синтеза Fmoc-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-Arg(Pbf)-OH и Н-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (с), в присутствии сшивающего реагента;

(е) синтеза Н-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (d), в присутствии основания;

(f) синтеза Fmoc-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-D-Phe-OH и Н-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (е), в присутствии сшивающего реагента;

(g) синтеза Н-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (f), в присутствии основания;

(h) синтеза Fmoc-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-His(Trt)-OH и Н-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (g), в присутствии сшивающего реагента;

(i) синтеза Н-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (h), в присутствии основания;

(j) синтеза Fmoc-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-D-Ala-OH и Н-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (i), в присутствии сшивающего реагента;

(k) синтеза Н-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (j), в присутствии основания;

(l) синтеза Fmoc-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-Cys(Trt)-OH и Н-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (k), в присутствии сшивающего реагента;

(m) синтеза Н-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (l), в присутствии основания;

(n) синтеза Fmoc-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-Arg(Pbf)-OH и Н-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (m), в присутствии сшивающего реагента;

(о) синтеза Н-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP из Fmoc-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-CMe₂CP, полученного на стадии (n), в присутствии основания;

(p) синтеза Ас-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-

СМ₂СР из Н-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-СМ₂СР, полученного на стадии (о), и Ac₂O, AcCl или AcBr;

или, в качестве альтернативы, синтеза Ac-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-СМ₂СР из Ac-Arg(Pbf)-ОН и Н-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-СМ₂СР, полученного на стадии (m), в присутствии сшивающего реагента;

(q) синтеза Ac-Arg-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH₂ из Ac-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-D-Ala-His(Trt)-D-Phe-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Cys(Trt)-NH-СМ₂СР, полученного на стадии (p), в присутствии TFA; и

(r) синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ из Ac-Arg-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH₂, полученного на стадии (q), в присутствии окисляющего агента.

25. Способ синтеза Ac-Arg-цикло(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ в жидкой фазе по п.24, в котором:

указанный окисляющий агент является йодом, кислородом, воздухом или ДМСО;

указанный сшивающий агент представляет собой DCC, HBTU, HATU, DIC, EDC или изобутиловый эфир хлормуравьиной кислоты; и

указанное основание представляет собой Et₂NH, TAEА или пиперазин.

RU 2012125033 A

RU 2012125033 A