



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50707 (13) C2

(51) 6 C07D487/04, A61K31/395, C07F9/30

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ МАТРИЧНИХ МЕТАЛОПРОТЕАЗ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 96010343

(22) 27 07 1994

(24) 15 11 2002

(86) PCT/US94/08510, 27 07 1994

(31) 08/102 655

(32) 05 08 1993

(33) US

(46) 15 11 2002, Бюл. №11, 2002 р

(72) Кастеляно Арліндо Л., СА, Лайек Тенг Дж., СА,
Хорн Стивен., СА, Юан Женгю., СА, Крантц Алек-
сандер., US

(73) СІНТЕКС (С Ш А) ІНК., US

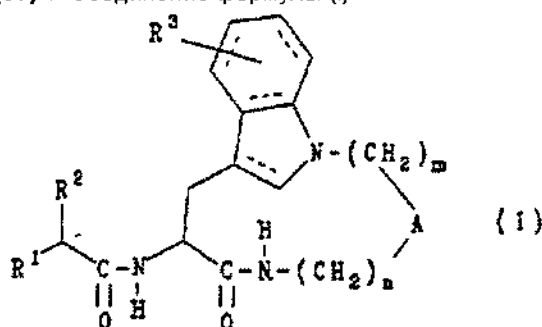
(56) WO 9309136

EP 0438223

WO 9206966

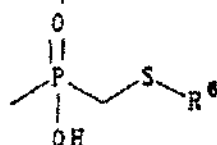
WO 9221360

(57) 1 Соединение формулы (I)



где штриховые линии обозначают необязательные двойные связи, и, если n равно 1, 2 или 3, m равно 3 или 4, то A обозначает $-\text{CH}_2-$, R^1 обозначает

а) $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает меркапто, ацетилтио, карбокси, гидроксиаминокарбонил, N-гидроксиформамидометил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, арапкоксикарбонил, бензилоксиаминокарбонил или



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

б) $-\text{CH}(\text{R}^7)-\text{R}^8$, где R^7 обозначает алкил, гидрокси, amino, аминометил, алкилсульфониламидометил, арапкисульфониламидометил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламинометил, алкиламинокарбониламидометил, бензоксазоламинометил, аминокарбонил или карбокси, и R^8 обозначает карбокси, гидроксиаминокарбонил, алкоксикарбонил или арапкоксикарбонил,

в) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^9)-\text{R}^{10}$, где R^9 обозначает водород, алкил или арапкил и R^{10} обозначает карбокси, алкоксикарбонил, арапкоксикарбонил, фосфонил или диапкилфосфонил,

R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или арапкил, и

R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси,

или, если n равно 2 или 3, m равно 3 или 4, то A обозначает $-\text{N}(\text{R}^{11})-$, где R^{11} обозначает водород или алкил,

R^1 , R^2 и R^3 имеют указанные выше значения,

или, если n равно 0, m равно 4, 5 или 6, то

A обозначает $-\text{CH}(\text{R}^{12})-$, где R^{12} обозначает карбокси, алкоксикарбонил или необязательно замещенный карбамоил, и

R^1 , R^2 и R^3 имеют указанные выше значения,

в виде отдельного стереоизомера или в виде их смеси,

или его фармацевтически приемлемые соли

2 Соединение по п. 1, где n равно 1, 2 или 3, m равно 3, A обозначает

$-\text{CH}_2-$, R^2 обозначает алкил или арапкил, и R^3 обозначает водород, галоген или алкокси

3 Соединение по п. 2, где R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, причем R^4 обозначает карбокси, гидроксиаминокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, арапкоксикарбонил, бензилоксиаминокарбонил или N-гидроксиформамидометил, R^2 обозначает 2-метилпропил и R^3 обозначает водород

4 Соединение по п. 3, где n равно 2 и R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ или $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{OH})\text{CHO}$

5 Отдельный стереоизомер соединения по п. 4, а именно, (3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-

12(19),13(18),14,16-тетраен-10-

илкарбамоил)гексановая кислота или (3R,10S)-N-

гидрокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-

дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-

(13) C2

(11) 50707

(19) UA

12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида

6 Соединение по п 3, где n равно 3 и R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$

7 Отдельный стереоизомер соединения по п 6, а именно, (3R,11S)-N-гидрокси-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{14,19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексанамида

8 Соединение по п 3, где n равно 1 и R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$

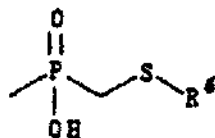
9 Отдельный стереоизомер соединения по п 8, а именно, (3R,9S)-5-метил-3-(8-оксо-1,7-дiazатрицикло[9 6 1 0^{12,17}]октадека-11(18), 12(17), 13,15-тетраен-9-илкарбамоил)гексановая кислота, или (3R,9S)-N-гидрокси-5-метил-3-(8-оксо-1,7-дiazатрицикло[9 6 1 0^{12,17}]октадека-11(18), 12(17), 13,15-тетраен-9-илкарбамоил) гексанамида

10 Соединение по п 2, где R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает меркапто или ацетилтио

11 Соединение по п 10, где n равно 2 и R^1 обозначает $-\text{CH}_2\text{SH}$ или $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$

12 Соединение по п 11, а именно, (10S)-2-меркаптометил-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)пентанамида или (10S)-2-ацетилтиометил-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил) пентанамида

13 Соединение по п 2, где R^1 обозначает



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

14 Соединение по п 13, где n равно 2 и R^6 обозначает хинол-2-ил

15 Соединение по п 14, а именно, (10S)-[4-метил-2-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)пентил]-(хинопин-2-илтиометил)фосфиновая кислота

16 Соединение по п 2, где R^1 обозначает $-\text{CH}(\text{R}^7)-\text{R}^8$, где R^7 обозначает алкил, алкоксикарбонил или карбокси, и R^8 обозначает карбокси, гидроксиаминокарбонил, алкоксикарбонил, арил-оксикарбонил или фосфонил

17 Соединение по п 16, где R^7 обозначает метоксикарбонил или метил

18 Соединение по п 17, где R^8 обозначает гидроксиаминокарбонил

19 Отдельный стереоизомер соединения по п 18, где n равно 2, а именно, (3R,10S)-N-гидрокси-5-метил-2-метоксикарбонил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил) гексанамида

20 Соединение по п 2, где R^1 обозначает $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^9)-\text{R}^{10}$, где R^9 обозначает водород, алкил или арилалкил, и R^{10} обозначает карбокси, алкоксикарбонил или арилалкоксикарбонил

21 Соединение по п 20, где R^9 обозначает алкил и R^{10} обозначает карбокси или алкоксикарбонил

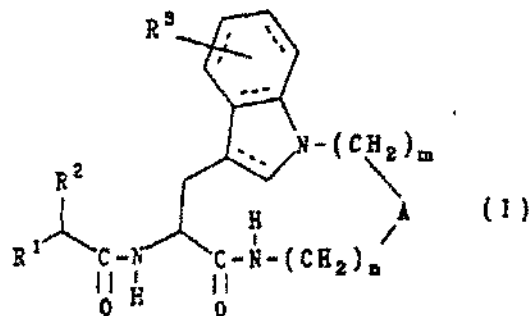
22 Соединение по п 1, где n равно 2 или 3, m равно 4, А обозначает $-\text{N}(\text{R}^{11})-$, где R^{11} обозначает водород или алкил, R^2 обозначает алкил, и R^3 обозначает водород, галоген или алкокси

23 Соединение по п 22, где R^2 обозначает 2-метилпропил, R^3 обозначает водород и R^{11} обозначает метил

24 Соединение по п 23, где R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает карбокси, гидроксиаминокарбонил, N-гидроксиформамидометил, алкоксикарбонил, арилалкоксикарбонил, арилалкоксикарбонил или бензилоксиаминокарбонил

25 Соединение по п 24, где n равно 2 и R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$

26 Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



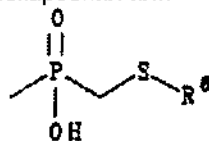
где штриховые линии обозначают необязательные двойные связи, и

если n равно 1, 2 или 3, m равно 3 или 4, то

А обозначает $-\text{CH}_2-$,

R^1 обозначает

а) $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает меркапто, ацетилтио, карбокси, гидроксиаминокарбонил, N-гидроксиформамидометил, алкоксикарбонил, арилалкоксикарбонил, арилалкоксикарбонил, бензилоксиаминокарбонил или



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

б) $-\text{CH}(\text{R}^7)-\text{R}^8$, где R^7 обозначает алкил, гидрокси, amino, аминометил, алкилсульфониламидометил, арилалкилсульфониламидометил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламинметил, алкиламинокарбониламинметил, бензоксазоламинметил, аминокарбонил или карбокси, и R^8 обозначает карбокси, гидроксиаминокарбонил, алкоксикарбонил или арилалкоксикарбонил,

в) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^9)-\text{R}^{10}$, где R^9 обозначает водород, алкил или арилалкил и R^{10} обозначает карбокси, ал-

коксикарбонил, аралкоксикарбонил, фосфонил или диалкилфосфонил,
 R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилап-
 кил или аралкил, и
 R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкок-
 си,
 или, если n равно 2 или 3, m равно 3 или 4, то
 А обозначает $-N(R^{11})-$, где R^{11} обозначает водород
 или алкил, и

R^1 , R^2 и R^3 имеют указанные выше значения,
 или, если n равно 0, m равно 4, 5 или 6, то
 А обозначает $-CH(R^{12})-$, где R^{12} обозначает карбо-
 кси, алкоксикарбонил или
 необязательно замещенный карбамоил, и
 R^1 , R^2 и R^3 имеют указанные выше значения,
 в виде отдельного стереоизомера или в виде их
 смеси,
 или его фармацевтически приемлемую соль

Настоящее изобретение относится к соедине-
 ниям и их фармацевтически приемлемым солям,
 обладающим способностью ингибировать матрич-
 ные металлопротеазы, в частности интерстициа-
 льные коллагеназы, и, следовательно, пригодным
 для лечения болезненных состояний у млекопи-
 тающих, облегчаемых ингибированием таких мат-
 ричных металлопротеаз

Матричные металлопротеазы представляют
 собой семейство протеаз, ответственных за раз-
 ложение и реконструирование соединительных
 тканей. Представители этого семейства фермен-
 тов обладают многочисленными свойствами, в
 том числе цинк- и кальций- зависимостью, секре-
 цией в виде проферментов и 40 - 50% гомологи-
 чностью последовательностей аминокислот

Семейство матричных металлопротеаз вклю-
 чает интерстициальные коллагеназы, полученные
 из фибробластов/макрофагов и нейтрофилов,
 которые катализируют начальное расщепление и
 расщепление с ограниченной скоростью нативного
 коллагена типов I, II, III и X

Коллаген, главный структурный протеин у
 млекопитающих, является основным компонентом
 матрикса многих тканей, например, хрящевой,
 костной, ткани сухожилий и кожи. Интерстициа-
 льные коллагеназы являются очень специфическими
 матричными металлопротеазами, которые расще-
 пляют коллаген с получением двух фрагментов,
 которые спонтанно денатурируют при физиологи-
 ческих температурах и поэтому становятся чувст-
 вительными к расщеплению менее специфичес-
 кими ферментами. Поскольку расщепление с
 помощью коллагеназ приводит к потере структу-
 рной целостности ткани-мишени, то вследствие
 этого по существу возможен и обратный процесс,
 и, следовательно, речь идет о хорошей мишени
 для терапевтического воздействия

Помимо интерстициальных коллагеназ, се-
 мейство матричных металлопротеаз из фермен-
 тов включает две различные, но очень близкие
 желатиназы: фермент 72кДа, секретируемый фи-
 бробластами, и фермент 92кДа, высвобождаемый
 из одноклеточных фагоцитов. Эти желатиназы об-
 ладают способностью разлагать желатины (дена-
 турированные коллагены), нативный коллаген
 типов IV и V, фибронектин и нерастворимый эла-
 стин

Семейство матричных металлопротеаз также
 включает стромелизины 1 и 2, обладающие спо-
 собностью расщеплять широкий спектр матричных
 субстратов, в том числе ламинин, фибронектин,
 протеогликаны и коллаген типов IV и IX в их неге-
 ликональной области

Матрилизин (мнимая металлопротеаза или
 ММП) является недавно открытым представите-
 лем семейства матричных металлопротеаз. Мат-
 рилизин обладает способностью разлагать широ-
 кий спектр матричных субстратов, в том числе
 протеогликаны, желатины, фибронектин, эластин
 и ламинин. Его экспрессия была зафиксирована в
 одноклеточных фагоцитах, эксплантатах матки
 крыс и в единичных случаях в опухолях

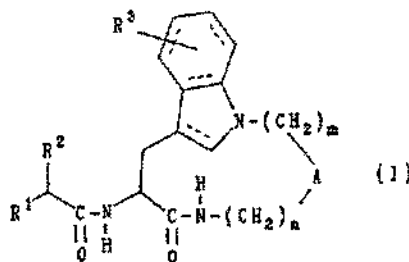
Считается, что ингибиторы матричных мета-
 ллопротеаз пригодны для лечения артритов, бо-
 лезней, связанных с резорбцией кости (таких, как
 остеопороз), увеличения деструкции коллагена,
 связанного с диабетом, болезней пародонта,
 язв на роговице, язв на коже и метастазов опухо-
 лей

Предназначение и потенциальные возможнос-
 ти использования ингибиторов коллагеназ описа-
 ны, например, в J Enzyme Inhibition (1987), т. 8,
 стр. 1 - 22, и в Drug News & Perspectives (1990), т.
 3, № 8, стр. 453 - 458. Ингибиторы матричных ме-
 таллопротеаз также являются предметом различ-
 ных патентов и заявок на патент, например, патен-
 тов США 5189178 (Galardy) и 5183900 (Galardy),
 опубликованных заявок на Европейские патенты
 0438223 (Beecham) и 0276436 (F Hoffmann-La
 Roche), Международных заявок PCT 92/21360
 (Merck), 92/06966 (Beecham) и 92/09563
 (Glycomed)

Краткое изложение сущности изобретения

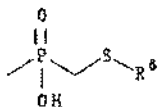
В изобретении предложены новые соедине-
 ния, которые пригодны в качестве ингибиторов
 матричных металлопротеаз, в частности, интер-
 стициальных коллагеназ, которые эффективны при
 лечении болезненных состояний, характеризую-
 щихся повышенной активностью матричных мета-
 ллопротеаз

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



где штриховые линии обозначают необязатель-
 ные двойные связи, и,
 если n равно 1, 2 или 3, m равно 3 или 4, то
 А обозначает $-CH_2-$,
 R^1 обозначает

а) $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает меркапто, ацетилтио, карбокси, гидроксиаминокарбонил, N-гидроксиформамидометил, гидроксиаминоалкоксикарбонил, арилоксикарбонил, аралкоксикарбонил, бензилоксиамино-карбонил или



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

б) $-\text{CH}(\text{R}^7)-\text{R}^8$, где R^7 обозначает алкил, алкоксикарбонил или карбокси, и R^8 обозначает карбокси, гидроксиаминокарбонил, алкоксикарбонил или аралкоксикарбонил,

в) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^9)-\text{R}^{10}$, где R^9 обозначает водород, алкил или аралкил и R^{10} обозначает карбокси, алкоксикарбонил или аралкоксикарбонил, фосфонил, диалкилфосфонил, метоксифосфонил,

R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, и

R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси,

или, если n равно 2 или 3, m равно 3 или 4, то

A обозначает $-\text{N}(\text{R}^{11})-$, где R^{11} обозначает водород или алкил,

R^1 , R^2 и R^3 имеют указанные выше значения,

или, если n равно 0, m равно 4, 5 или 6, то

A обозначает $-\text{CH}(\text{R}^{12})-$, где R^{12} обозначает карбокси, алкоксикарбонил или необязательно замещенный карбамоил, и R^1 , R^2 и R^3 имеют указанные выше значения, в виде отдельного стереоизомера или их смеси, или их фармацевтически приемлемая соль

Другой предмет настоящего изобретения относится с способам ингибирования активности матричных металлопротеаз у млекопитающих, включающим назначение млекопитающему, в случае необходимости, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как определено выше, в виде отдельного стереоизомера или в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли

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

Подробное описание изобретения

Определения

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

"ВОС" обозначает трет-бутоксикарбонил

"КБЗ" обозначает бензилоксикарбонил (карбо-бензилокси)

"ДМФ" обозначает N,N-диметилформамид

"ЭДКИ" обозначает N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

"ГОБТ" обозначает 1-гидроксibenзтриазол

"Ацетилтио" обозначает радикал $-\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$

"Галоген" обозначает бром, хлор или фтор

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

"Алкокси" обозначает радикал формулы $-\text{OR}_a$, где R_a обозначает алкил, как определено выше, например, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, 1-метилэтокси, н-бутокси, трет-бутокси и т.п.

"Арил" обозначает радикал фенила или нафтила

"Арилокси" обозначает радикал формулы $-\text{OR}_b$, где R_b обозначает арил, как определено выше, например, фенокси, хинол-2-илокси, нафт-1-илокси или нафт-2-илокси

"Аралкил" обозначает радикал формулы $-\text{R}_a\text{R}_b$, где R_a обозначает алкил, как определено выше, и R_b обозначает арил, как определено выше, например, бензил, фенилэтилен, 3-фенилпропил и т.п.

"Аралкокси" обозначает радикал формулы $-\text{OR}_a\text{R}_b$, где R_a обозначает алкил, как определено выше, и R_b обозначает арил, как определено выше, например, бензилокси или 3-нафт-2-илпропокси и т.п.

"Алкоксикарбонил" обозначает радикал формулы $-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, где R_b обозначает алкокси, как определено выше, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и т.п.

"Аралкоксикарбонил" обозначает радикал формулы $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, где R_c обозначает аралкокси, как определено выше, например, бензилоксикарбонил, нафт-2-илэтоксикарбонил и т.п.

"Бензилоксиаминокарбонил" обозначает радикал формулы $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{R}_d$, где R_d обозначает фенил

"Карбамоил" обозначает радикал $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$

"Карбокси" обозначает радикал $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$

"Гидроксиамино" обозначает радикал $-\text{NHOH}$

"Гидроксиаминокарбонил" обозначает радикал $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$

"Меркапто" обозначает радикал $-\text{SH}$

"Сульфонил" обозначает радикал $=\text{S}(\text{O})_2$

"Фосфонил" обозначает радикал $-\text{PO}(\text{OH})_2$

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

"Необязательно замещенный арил" обозначает радикал хинол-2-ила, нафт-1-ила, нафт-2-ила, пиридила или фенила, необязательно замещен-

ный одним или более заместителями, например, такими, как галоген, алкил, алкокси, гидроксиль и нитро, например, 6-нитрохинол-2-ил, 6-фторхинол-2-ил, 6-гидроксихинол-2-ил, 6-метоксихинол-2-ил, 6-нитронафт-1-ил, 6-хлорнафт-1-ил, 6-гидроксинафт-1-ил, 6-метоксинафт-1-ил, 6-нитронафт-2-ил, 6-хлорнафт-2-ил, 6-гидроксинафт-2-ил, 6-метоксинафт-2-ил, 6-нитрофенил, 6-хлорфенил, 6-гидроксифенил, 6-метоксифенил, 3-метилпиридил, 4-этилпиридил и т.п.

"Необязательно замещенный карбамоил" обозначает радикал карбамоила, необязательно замещенный по атому азота одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей алкил или арил.

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

"Фармацевтически приемлемая соль" включает как фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, так и фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований.

"Фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль" обозначает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными по биологическим или иным причинам и которые образуются с помощью неорганических кислот, таких, как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органических кислот, таких как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, паратолуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения оснований" обозначает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными по биологическим или иным причинам. Эти соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, образованные из неорганических оснований, включают, но не ограничены ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, образованные из органических оснований, включают, но не ограничены ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включающих встречающиеся в естественных условиях

замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие, как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, триметамин, дициклогексилламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабаин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкозамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т.п. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметамин, дициклогексилламин, холин и кофеин.

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

"Терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения формулы (I), которое, будучи назначенным млекопитающему в случае необходимости, является достаточным для осуществления лечения, как определено ниже, состояний болезни, облегчаемых путем ингибирования активности матричной металлопротеазы, в частности, активности интерстициальной коллагеназы. Количество соединения формулы (I), которое составляет "терапевтически эффективное количество", в значительной степени варьируется в зависимости от соединения, состояния болезни и ее серьезности, а также от млекопитающего, подвергающегося лечению, однако оно может быть определено принятым образом обычным специалистом в данной области техники, полагаясь на его собственные знания и данное описание.

"Лечение" или "лечить", как это используется в настоящем описании, охватывают любое лечение состояния болезни у млекопитающего, прежде всего у человека, которое облегчается путем ингибирования активности матричной металлопротеазы, в частности активности интерстициальной коллагеназы и т.п., и включает

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

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

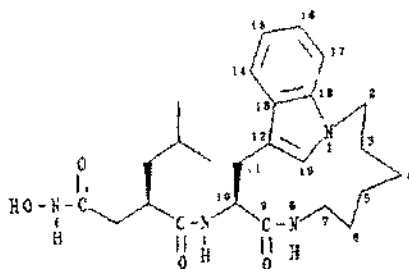
(III) облегчение болезненного состояния, т.е. регрессию болезненного состояния.

"Стереизомеры" относятся к соединениям, имеющим одинаковую молекулярную формулу и природу или последовательность связей, но отличаются по ориентации их атомов в пространстве. Используемая в описании номенклатура в основном представляет собой модифицированную форму номенклатуры IUPAC (Международного союза теоретической и прикладной химии), согласно которой соединения по изобретению названы как производные фосфиновой или алкановой кислот, имеющих трициклоалкильный заместитель. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли имеют в своей структуре по крайней мере два асимметричных атома углерода.

да, один углерод является углеродом, к которому присоединен заместитель R^2 , а другой углерод является углеродом, к которому присоединена индолипметильная группа. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут также существовать в виде отдельных стереоизомеров, рацематов и в виде смесей энантиомеров и диастереомеров. Все указанные отдельные стереоизомеры, рацематы и их смеси включены в объем данного изобретения.

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

Например, следующее соединение формулы (I), где n равно 2, m равно 3, A обозначает $-CH_2-$, R^1 обозначает $-CH_2-R^4$, где R^4 обозначает $-C(O)NHCH_3$, R^2 обозначает 2-метилпропил и R^3 обозначает водород, т.е. соединение, имеющее следующую формулу



названо в настоящем описании как (3R,10S)-N-гидрокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло-[10.6.1.0]^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил) гексанамид,

Применение и назначение

А Применение

Соединения формулы (I) пригодны в качестве ингибиторов матричных металлопротеаз млекопитающих, в частности интерстициальных коллагеназ млекопитающих, предотвращая тем самым разложение коллагена в организме млекопитающего. Эти соединения, кроме того, пригодны для лечения болезненных состояний, связанных с увеличением активности матричных металлопротеаз, прежде всего с увеличением активности интерстициальной коллагеназы, таких, как артриты и остеоартриты, метастазы опухолей, болезни пародонта и язвы роговицы. См., например, Arthritis and Rheumatism (1993), т. 36, № 2, стр. 181 - 189, Arthritis and Rheumatism (1991), т. 34, № 9, стр. 1073 - 1075, Seminars in Arthritis and Rheumatism (1990), т. 19, № 4, Supplement 1, (February), стр. 16 - 20, Drugs of the Future (1990), т. 15, № 5, стр. 495 - 508, и J. Enzyme Inhibition (1987), т. 2, стр. 1 - 22.

Б Испытание

Способность соединений формулы (I) ингибировать активность матричной металлопротеазы, в частности активность интерстициальной коллагеназы, может быть продемонстрирована различными методами in vitro и ex vivo, известными специалистам в данной области техники. Например, активность отдельной металлопротеазы может быть продемонстрирована в опытах in vitro, описанных в Anal Biochem (1985), т. 147, стр. 437, или

их модификациях. Физиологический эффект ингибирования матричных металлопротеаз может быть продемонстрирован в опытах ex vivo на экплантанте бычьего хряща, описанных в Methods of Enzymology (1987), т. 144, стр. 412 - 419, или их модификациях, или в опытах ex vivo на длинной кости эмбриона крысы, описанных в Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1988), т. 85, стр. 8761 - 8765, или их модификациях, или в J. Clin. Invest. (1985), т. 44, стр. 103 - 116, или их модификациях.

В Общее назначение

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

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

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

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

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть также в форме для использования в качестве суппозитория, например, включать от примерно 0,5% до примерно 50% действующего вещества, распределенного в медленно растворяющемся внутри организма носителе, например, полиоксизтиленгликолях и полиэтиленгликолях (ПЭГ), например, ПЭГ 1000 (96%) и ПЭГ 4000 (4%).

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

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

Практические способы получения таких форм дозировки известны или очевидны для специалистов в данной области техники, например, см. в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е издание, (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). Назначаемые композиции в любом случае должны содержать терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, которое может быть облегчено путем ингибирования матричной металлопротеазы в соответствии с рекомендациями данного изобретения.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли должны назначаться в терапевтически эффективном количестве, которое в значительной степени зависит от различных факторов, включающих активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, диету, режим и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарств, серьезность конкретного состояния болезни и терапию, которой подвергается хозяин. Обычно терапевтически эффективная суточная доза составляет от приблизительно 0,14 мг до приблизительно 14,3 мг/кг веса тела в день для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой

соли, предпочтительно от приблизительно 0,7 мг до приблизительно 10 мг/кг веса тела в день, и наиболее предпочтительно от приблизительно 1,4 мг до приблизительно 7,2 мг/кг веса тела в день. Например, при назначении человеку весом 70 кг диапазон доз может быть от приблизительно 10 мг до приблизительно 1,0 г соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в день, предпочтительно от приблизительно 50 мг до приблизительно 700 мг в день, и наиболее предпочтительно от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг в день.

Предпочтительные варианты выполнения изобретения

Предпочтительной группой соединений формулы (I), как описано выше в "Кратком изложении сущности изобретения", являются те соединения, в которых n равно 2 или 3, m равно 3, A обозначает $-\text{CH}_2-$, R^2 обозначает алкил или аралкил, R^3 обозначает водород, гапоген или алкокси.

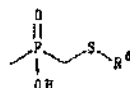
Предпочтительной подгруппой соединений этой группы являются те соединения, где n равно 2, R^2 обозначает 2-метилпропил и R^3 обозначает водород.

Предпочтительным классом соединений этой подгруппы являются те соединения, где R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает карбокси, гидроксикарбонил, алкоксикарбонил, арилалкоксикарбонил или бензилалкоксикарбонил.

Предпочтительным подклассом соединений этого класса являются те соединения, где R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$.

Другим предпочтительным классом соединений подгруппы являются те соединения, где R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает меркапто или ацетилтио.

Другим предпочтительным классом соединений подгруппы являются те соединения, где R^1 обозначает



где R^6 обозначает необязательно замещенный арил, причем арильная группа обозначает хинол-2-ил, нафт-1-ил, нафт-2-ил, пиридил или фенил.

Предпочтительным подклассом соединений этого класса являются те соединения, где R^6 обозначает хинол-2-ил.

Другим предпочтительным классом соединений подгруппы являются те соединения, где R^1 обозначает $-\text{CH}(\text{R}^7)-\text{R}^8$, где R^7 обозначает алкил, алкоксикарбонил или карбокси, и R^8 обозначает карбокси, гидроксикарбонил, алкоксикарбонил или арилалкоксикарбонил.

Предпочтительным подклассом соединений этого класса являются те соединения, где R^7 обозначает метоксикарбонил.

Особенно предпочтительными в этом подклассе являются те соединения, где R^8 обозначает карбокси или гидроксикарбонил.

Другим предпочтительным классом соединений подгруппы являются те соединения, где R^1 обозначает $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^9)-\text{R}^{10}$, где R^9 обозначает водород, алкил или аралкил, и R^{10} обозначает

карбоксии, алкоксикарбонил или аралкоксикарбонил

Другой подгруппой соединений данной группы являются те соединения, где n равно 2 или 3, m равно 4, A обозначает $-N(R^{11})-$, где R^{11} обозначает водород или алкил, R^2 обозначает алкил, и R^3 обозначает водород, галоген или алкокси

Предпочтительным классом соединений этой подгруппы являются те соединения, где n равно 2, R^2 обозначает 2-метилпропил, R^3 обозначает водород и R^{11} обозначает метил

Предпочтительным подклассом соединений этого класса являются те соединения, где R^1 обозначает $-CH_2-R^4$, где R^4 обозначает карбоксии, гидроксикарбонил, алкоксикарбонил, арилкоксикарбонил, аралкоксикарбонил или бензилоксикарбонил

Особенно предпочтительны в этом подклассе те соединения, где R^1 обозначает $-CH_2-C(O)NHOH$

Другой предпочтительной подгруппой соединений этой группы являются те соединения, где n равно 0, m равно 4, 5 или 6, A обозначает $-CH(R^{12})-$, где R^{12} обозначает карбоксии, алкоксикарбонил или необязательно замещенный карбамоил, и R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, указанные выше

Таким образом, наиболее предпочтительными соединениями формулы (I) являются следующие соединения

(3R,10S)-N-гидрокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19), 13(18), 14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамид,

(3R,11S)-N-гидрокси-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11.6.1.0^{14.19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексанамид,

(3R,9S)-N-гидрокси-5-метил-3-(8-оксо-1,7-дiazатрицикло[9.6.1.0^{12.17}]октадека-11(18),12(17),13,15-тетраен-9-илкарбамоил)гексанамид,

(3R,9S)-5-метил-3-(8-оксо-1,7-дiazатрицикло[9.6.1.0^{12.17}]октадека-11(18),12(17),13,15-тетраен-9-илкарбамоил)гексановая кислота,

(10S)-2-меркаптометил-4-метил-К-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)пентанамид,

(10S)-4-метил-2-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)пентил(хинолин-2-илтиометил)фосфиновая кислота,

(10S)-2-ацетилтиометил-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)пентанамид и

(3R,10S)-N-гидрокси-5-метил-2-метоксикарбонил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19), 13(18), 14,16-тетраен-10-илкарбамоил) гексанамид

Получение соединений формулы (I)

Соединения формулы (I) в виде отдельных стереоизомеров или в виде их смесей, а также их фармацевтически приемлемые соли являются

производными пептидов, которые могут быть получены из производных составляющих α -аминокислот. Стандартные способы образования пептидных связей дополнительно приведены в M. Bodanszky и др. *The Practice of Peptide Synthesis* (1984), Springer-Verlag, M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis* (1984), Springer-Verlag, J.P. Greenstein и др., *Chemistry of the Amino Acids* (1961), т. 1 - 3, John Wiley and Sons Inc., G.R. Pettit, *Synthetic Peptides* (1970), т. 1 - 2, Van Nostrand Reinhold Company

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

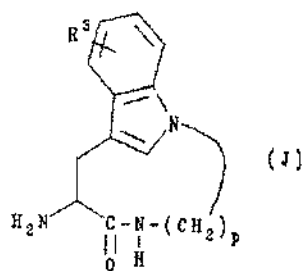
Выбор защитных групп для концевых аминокислотных групп соединений, используемых для получения соединений формулы (I), частично определяется конкретными условиями амидного или пептидного сочетания, а частично компонентами аминокислоты и/или пептида, включенными в сочетание. Обычно используемые аминокислотные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

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

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

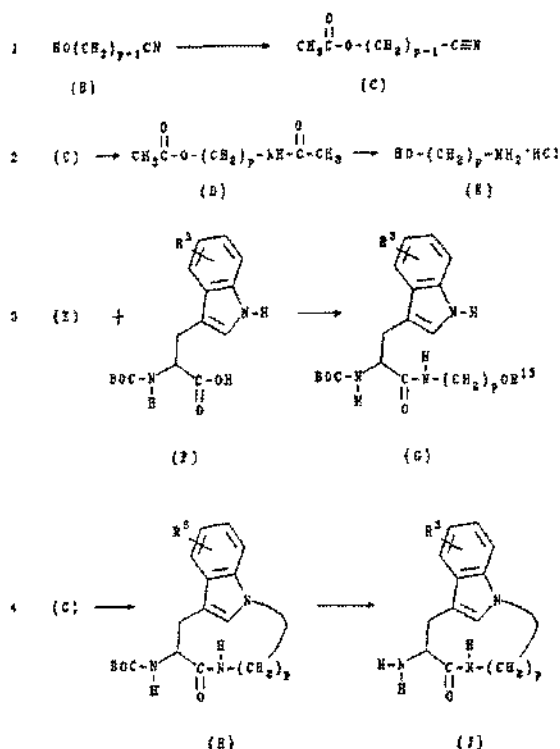
A. Получение промежуточных продуктов соединения формулы (J)

Соединения следующей формулы (J)



где R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, а p равно 5, 6, 7 или 8, используют при получении соединений формулы (I) и получают в соответствии со следующей реакционной схемой 1, где R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, p равно 5, 6, 7 или 8, BOC обозначает трет-бутоксикарбонил, и R^{13} обозначает водород, мезил или тозил

Реакционная схема 1



Соединения формул (B) и (F) являются коммерчески доступными, например, выпускаются фирмами Karl Industries, Inc или Sigma соответственно, или могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники

Обычно соединения формулы (J) получают сначала эстерификацией спирта формулы (B) с уксусным ангидридом в присутствии основания, предпочтительно пиридина, для образования соединения формулы (C), которое затем восстанавливают в присутствии уксусного ангидрида для образования соединения формулы (D). Соединение формулы (D) подвергают гидролизу в кислой среде, предпочтительно с соляной кислотой, для образования соединения формулы (E), которое затем подвергают сочетанию с соединением формулы (F) в стандартных условиях пептидного сочетания, например, с ЭДКИ в присутствии ГОБТ в ДМФ, для образования соединения формулы (G),

где R^{13} обозначает гидроксил. Это соединение затем обрабатывают либо тозилхлоридом, либо мезилхлоридом для образования соединения формулы (G), где R^{13} обозначает мезил или тозил. Путем циклизации полученных таким образом тозилатов с избытком NaH в инертном растворителе, предпочтительно ТГФ, при сильном разбавлении и при комнатной температуре, получают соединения формулы (H). Защитную группу в соединениях формулы (H) удаляют в слабокислой среде, предпочтительно в присутствии трифторуксусной кислоты, получая соединения формулы (J).

Б. Получение соединений формул (Ia), (Ib), (Ic) и (Id)

Соединения формулы (Ia) представляют собой соединения формулы (I), где n равно 1, 2 или 3, m равно 3 или 4, A обозначает $-\text{CH}_2-$, R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает трет-бутоксикарбонил, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или арилалкил, и R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси.

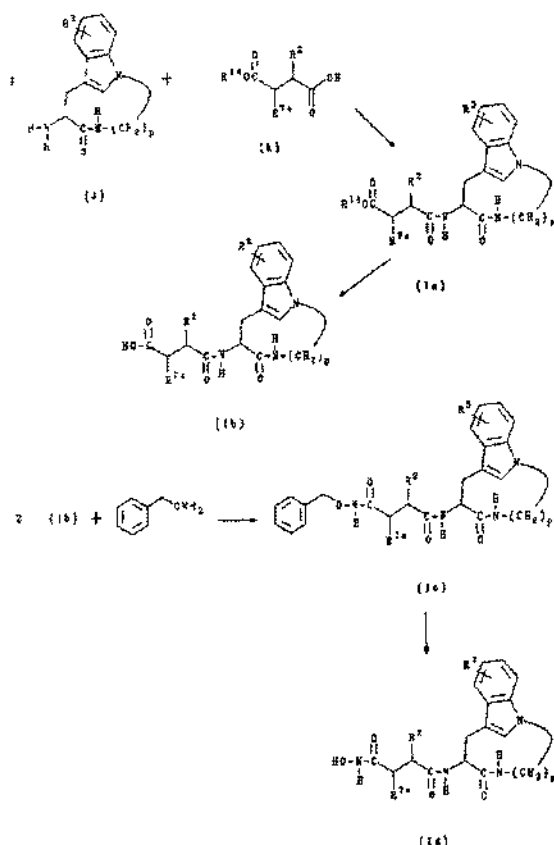
Соединения формулы (Ib) представляют собой соединения формулы (I), где n равно 1, 2 или 3, m равно 3 или 4, A обозначает $-\text{CH}_2-$, R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает карбокси, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или арилалкил, и R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси.

Соединения формулы (Ic) представляют собой соединения формулы (I), где n равно 1, 2 или 3, m равно 3 или 4, A обозначает $-\text{CH}_2-$, R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает бензилоксиаминокарбонил, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или арилалкил, и R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси.

Соединения формулы (Id) представляют собой соединения формулы (I), где n равно 1, 2 или 3, m равно 3 или 4, A обозначает $-\text{CH}_2-$, R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает гидроксикарбонил, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или арилалкил, и R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси.

Соединения формул (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) получают по приведенной ниже реакционной схеме 2, где p равно 5, 6, 7 или 8, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или арилалкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, R^{14} обозначает трет-бутил или бензил и R^{15} обозначает водород или алкоксикарбонил.

Реакционная схема 2



Соединения формулы (K) получают способами, приведенными в описании, или они могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники

Обычно соединения формул (1a), (1b) и (1c) получают сначала сочетанием соединения формулы (J) с соединением формулы (K) в стандартных условиях пептидного сочетания для образования соединения формулы (1a). Защитную группу в соединении формулы (1a) затем удаляют в слабо кислой среде, получая соединение формулы (1b).

Соединение формулы (1b) затем подвергают сочетанию с О-бензилгидроксиамином в стандартных условиях пептидного сочетания для образования соединения формулы (1c). Бензильную защитную группу в соединении формулы (1c) затем удаляют в условиях каталитического гидрирования, получая соединение формулы (1d).

В. Получение соединений формул (1e) и (1f)

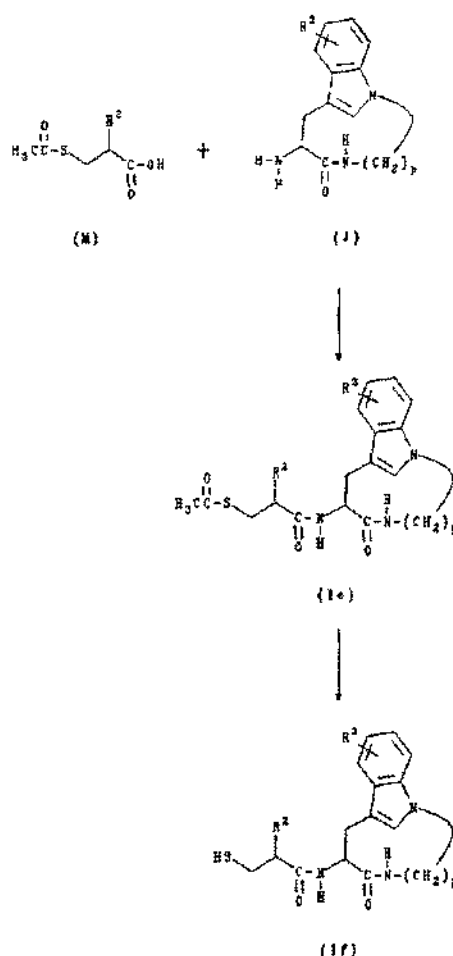
Соединения формулы (1e) представляют собой соединения формулы (I), где n равно 1, 2 или 3, m равно 3 или 4, A обозначает $-\text{CH}_2-$, R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает ацетилтио, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или арилалкил, и R^3 обозначает водород.

Соединения формулы (1f) представляют собой соединения формулы (I), где n равно 1, 2 или 3, m равно 3 или 4, A обозначает $-\text{CH}_2-$, R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает меркапто, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или арилалкил, и R^3 обозначает водород.

Соединения формул (1e) и (1f) получают в соответствии с приведенной ниже реакционной схемой.

мой 3, где R^2 и R^3 имеют вышеуказанные значения и p равно 5, 6, 7 или 8.

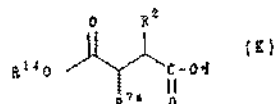
Реакционная схема 3



Соединения формулы (M) являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники. Обычно соединения формул (1e) и (1f) получают сначала сочетанием соединения формулы (M) с соединением формулы (J) в стандартных условиях пептидного сочетания для образования соединения формулы (1e). Путем обработки соединений формулы (1e) концентрированным NH_4OH в метаноле, получают соответствующие соединения формулы (1f).

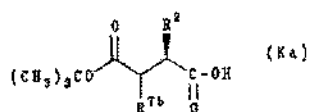
Г. Получение индивидуальных стереоизомеров соединений формулы (K)

Соединения формулы (K)



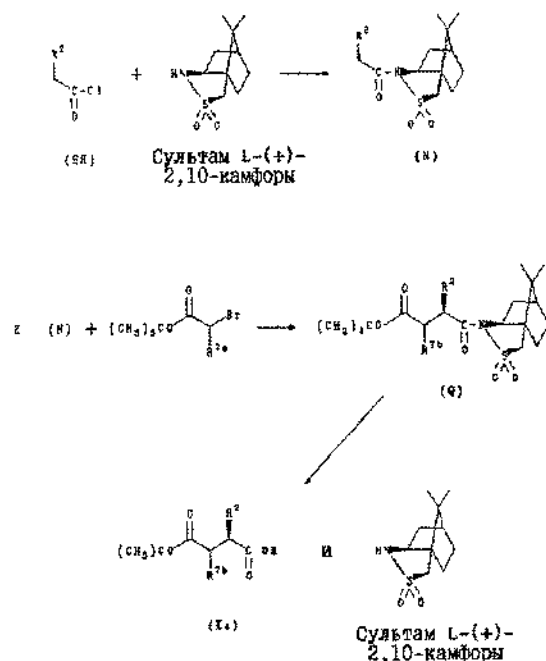
где R^{14} обозначает трет-бутил или бензил и R^{7a} обозначает водород, алкоксикарбонил, гидроксикарбамоил, карбокси или необязательно замещенный карбамоил, используют для получения соединений формулы (I). Индивидуальные стереоизомеры соединений формулы (K) используют для получения индивидуальных стереоизомеров

соединений формулы (I) В частности, соединения нижеприведенной формулы (Ka)



где R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, и R^{7b} обозначает водород, являются стереоизомерами соединений формулы (K), которые имеют R-конфигурацию вокруг атома углерода, к которому присоединен заместитель R^2 Соединения формулы (Ka) получают в соответствии с приведенной ниже реакционной схемой 4, где R^2 и R^{7b} имеют значения, указанные выше

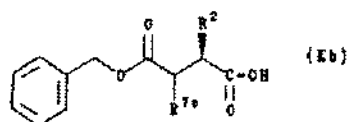
Реакционная схема 4



Аналогичным способом, но заменяя сультам Б-(-)-2,10-камфоры на сультам L-(+)-2,10-камфоры, получали соответствующие индивидуальные изомеры с S-конфигурацией

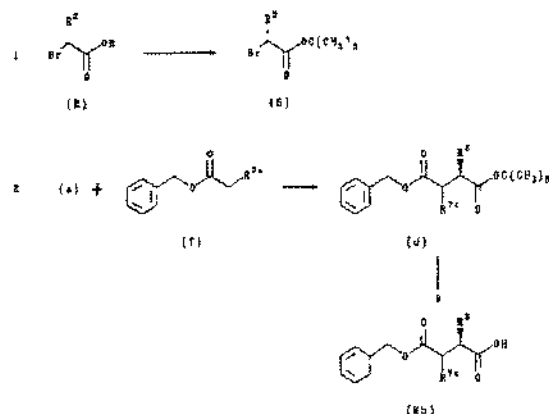
Соединения формулы (HN) являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, способом, описанным ниже в примере 11 Сультам L-(+)-2,10-камфоры и сультам D-(-)-2,10-камфоры являются коммерчески доступными, например, выпускаются фирмой Aldrich

Обычно соединения формулы (Ka) получают, конденсируя сначала соединение формулы (HN) с сультамом L-(+)-2,10-камфоры и получая соединение формулы (N) Используя NaHMDS для образования аниона в течение часа, реакцию затем останавливают смешением с охлажденным трет-бутилбромацетатом для получения соответствующего эфира формулы (Q) Затем удаляют камфорную группу в щелочной среде, получая индивидуальный стереоизомер соединения формулы (Ka), где углерод, к которому присоединен заместитель R^2 , находится в (R)-конфигурации Соединения формулы (Kb)



где R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, и R^{7c} обозначает алкоксикарбонил, также являются индивидуальными стереоизомерами соединений формулы (K), и их получают в соответствии с приведенной ниже реакционной схемой 5, где R^2 и R^{7c} имеют значения, указанные выше

Реакционная схема 5



Соединения формул (R) и (T) являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники

Обычно соединения формулы (Kb) получают, сначала обрабатывая соединение формулы (R) изобутином и каталитическим количеством концентрированной H_2SO_4 в метиленхлориде с последующей перегонкой для получения соединения формулы (S) Соединение формулы (S) затем подвергают взаимодействию с соединением формулы (T) в присутствии трет-бутоксидка калия для получения соединения формулы (U) Путем гидролиза соединения формулы (U) в кислой среде, предпочтительно с трифторуксусной кислотой при комнатной температуре, получают соединение формулы (Kb), где R^{7c} обозначает алкоксикарбонил

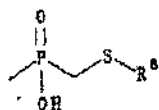
Соединения формулы (K), где R^{7a} обозначает карбокси, могут быть получены из соединений формулы (Kb), где R^{7c} обозначает алкоксикарбонил, способами, известными специалистам в данной области техники

В дополнение к вышеописанным способам получения индивидуальных стереоизомеров соединений формулы (K), соединения формулы (K), где R^{7a} обозначает алкил, могут быть получены обработкой соединения формулы (K), где R^{7a} обозначает водород, в апротонном растворителе, например, ТГФ, в присутствии NaN (тетраметилсилана)₂ с гапоалканом, предпочтительно йодметаном, для получения соединения формулы (K), где R^{7a} обозначает алкил

Д Получение соединений формулы (Ig)

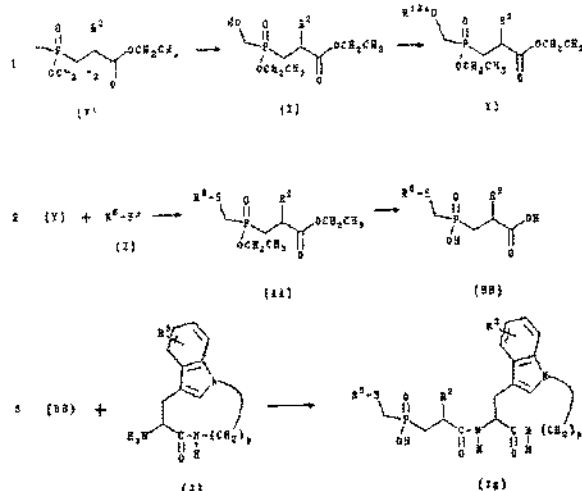
Соединения формулы (Ig) представляют собой соединения формулы (I), где n равно 1, 2 или

3, m равно 3 или 4, A обозначает $-\text{CH}_2-$, R^1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, где R^4 обозначает



где R^6 обозначает необязательно замещенный арил, причем арильная группа обозначает хинол-2-ил, нафт-1-ил, нафт-2-ил, пиридил или фенил, R^2 обозначает алкил, и R^3 обозначает водород. Соединения формулы (lg) могут быть получены в соответствии с приведенной ниже реакционной схемой 6, где p равно 5, 6, 7 или 8, R^2 и R^6 имеют указанные выше значения и R^{12a} обозначает мезил или тозил

Реакционная схема 6



Соединения формулы (W) могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, или могут быть получены в соответствии со способом, описанным ниже в примере 19

Соединения формулы (Z) являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники

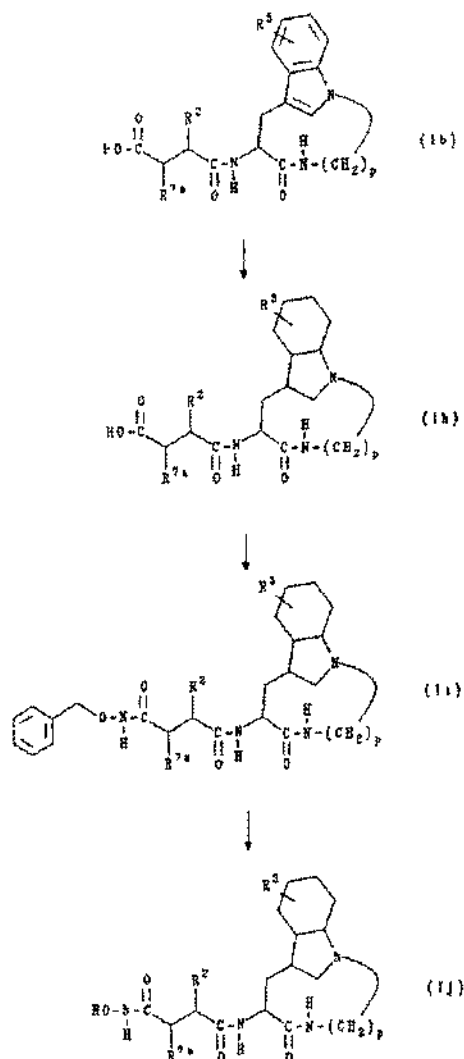
Обычно соединения формулы (lg) получают, сначала обрабатывая соединение формулы (W) формамидом для получения соединения формулы (X). Соединение формулы (X) затем обрабатывают хлоридом тозила или мезила в щелочной среде для получения соединения формулы (Y). Соединение формулы (Y) затем подвергают взаимодействию с солью соединения формулы (Z) (предпочтительно натриевой солью, полученной взаимодействием соединения формулы (Z) с гидридом натрия) для получения соединения формулы (AA). Соединение формулы (AA) затем подвергают гидролизу в щелочной среде для получения соединения формулы (BB). Соединение формулы (BB) затем подвергают сочетанию с соединением формулы (J) в стандартных для пептидов условиях, предпочтительно с 1,1'-карбонилдиимидазолом, для получения соединения формулы (lg).

Е. Получение соединений формул (lh), (li) и (lj)

Соединения формул (lh), (li) и (lj) являются соединениями формулы (lb), формулы (lc) и фор-

мулы (ld) соответственно, как описано выше в разделе Б, где индольное кольцо является полностью насыщенным. Их получают в соответствии с приведенной ниже реакционной схемой 7, где R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или арилалкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, R^{7a} обозначает водород и p равно 5, 6, 7 или 8

Реакционная схема 7



Обычно соединения формул (lh), (li) и (lj) получают, восстанавливая сначала соединение формулы (lb) в условиях каталитического гидрирования для образования соединения формулы (lh). Соединение формулы (lh) затем подвергают взаимодействию с O-бензилгидроксиламином в условиях стандартного пептидного сочетания для получения соединения формулы (li). Затем из соединения формулы (li) удаляют бензильную защитную группу в условиях каталитического гидрирования для получения соединения формулы (lj).

Ж. Получение соединений формул (lk), (ll), (lm) и (ln)

Соединения формулы (lk) представляют собой соединения формулы (l) с аллильной связью,

где n равно 2 или 3, m равно 4, A обозначает $-NR^{11}$, где R^{11} обозначает водород или алкил, R^1 обозначает $-\text{CH}_2\text{-R}^4$, где R^4 обозначает третбутоксикарбонил, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси

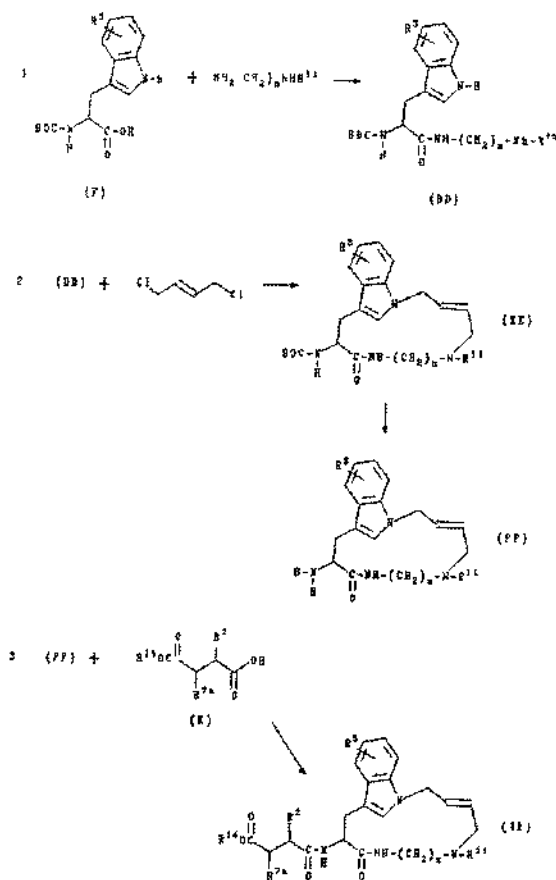
Соединения формулы (II) представляют собой соединения формулы (I) с аллильной связью, где n равно 2 или 3, m равно 4, A обозначает $-NR^{11}$, где R^{11} обозначает водород или алкил, R^1 обозначает $-\text{CH}_2\text{-R}^4$, где R^4 обозначает карбокси, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси

Соединения формулы (Im) представляют собой соединения формулы (I) с аллильной связью, где n равно 2 или 3, m равно 4, A обозначает $-NR^{11}$, где R^{11} обозначает водород или алкил, R^1 обозначает $-\text{CH}_2\text{-R}^4$, где R^4 обозначает бензилоксиаминокарбонил, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси

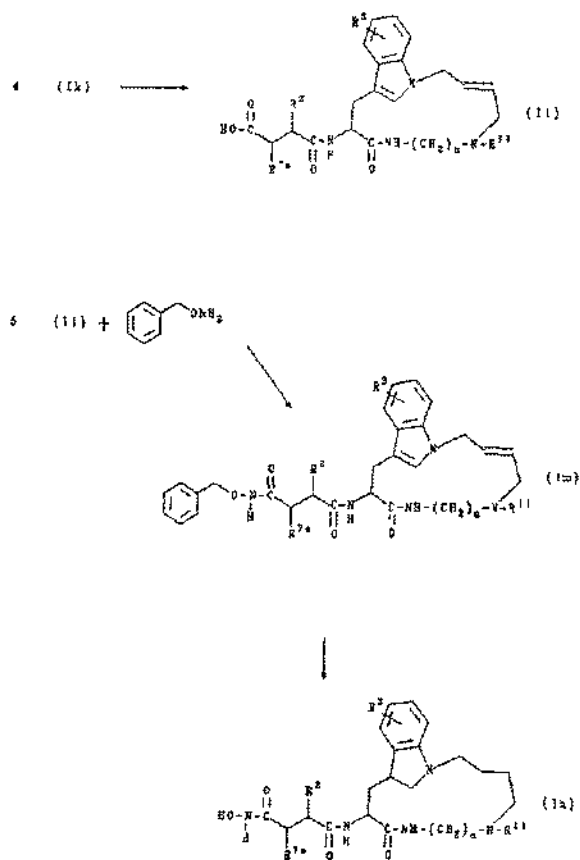
Соединения формулы (In) представляют собой соединения формулы (I), где n равно 2 или 3, m равно 4, A обозначает $-NR^{11}$, где R^{11} обозначает водород или алкил, R^1 обозначает $-\text{CH}_2\text{-R}^4$, где R^4 обозначает гидроксиаминокарбонил, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси

Соединения формул (Ik), (Il), (Im) и (In) получают в соответствии со следующей реакционной схемой 8, где n равно 2 или 3, R^2 и R^{11} имеют указанные выше значения, R^{14} обозначает третбутил, R^{7a} обозначает водород, и BOC обозначает трет-бутоксикарбонил

Реакционная схема 8



Реакционная схема 8 (продолжение)



Соединения формулы (K) получают способами, известными специалистам в данной области техники, или представленными в описании способами.

Обычно соединения формул (Ik), (Il), (Im) и (In) получают сначала взаимодействием соединений формулы (F) с диаминаalkanом или моноалкилзамещенным диаминаalkanом в стандартных условиях пептидного сочетания, например, с ГОБТ и ЭДКИ, в инертном растворителе, например, ДМФ, для образования соединения формулы (DD). Соединение формулы (DD) затем подвергают взаимодействию с транс-1,4-дихлорбут-2-еном в щелочной среде для образования соединения формулы (EE). Аминозащитную группу соединения формулы (EE) затем удаляют в слабокислой среде, предпочтительно с трифторуксусной кислотой, для образования соединения формулы (FF).

Соединение формулы (FF) затем подвергают сочетанию с соединением формулы (K) в стандартных условиях пептидного сочетания, например, с ГОБТ и ЭДКИ, для образования соединения формулы (Ik). Защитную группу соединения формулы (Ik) затем удаляют в слабокислой среде, предпочтительно с трифторуксусной кислотой, для образования соединения формулы (Il). Соединение формулы (Il) затем обрабатывают О-бензилгидроксиламином в стандартных условиях пептидного сочетания для получения соединения формулы (Im). Защитную группу соединения формулы (Im) затем удаляют в условиях каталитичес-

кого гидрирования для получения соединения формулы (In).

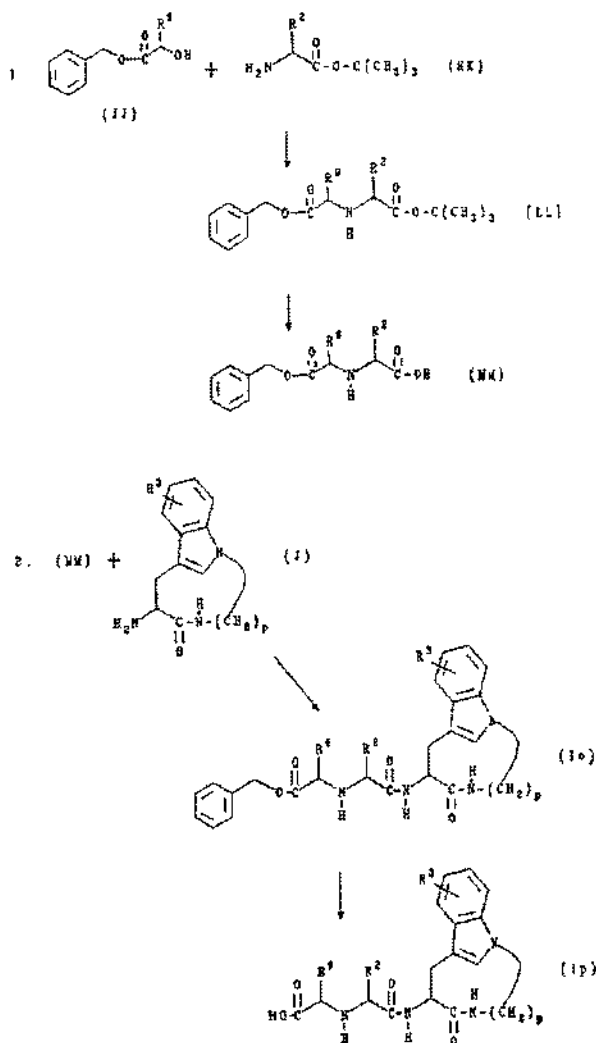
3 Получение соединений формул (Io) и (Ip)

Соединения формулы (Io) представляют собой соединения формулы (I), где n равно 1, 2 или 3, m равно 3 или 4, A обозначает $-\text{CH}_2-$, R^1 обозначает $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^9)-\text{R}^{10}$, где R^9 обозначает водород, алкил или аралкил и R^{10} обозначает аралкоксикарбонил, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси.

Соединения формулы (Ip) представляют собой соединения формулы (I), где n равно 1, 2 или 3, m равно 3 или 4, A обозначает $-\text{CH}_2-$, R^1 обозначает $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^9)-\text{R}^{10}$, R^9 обозначает водород, алкил или аралкил и R^{10} обозначает карбокси, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси.

Соединения формул (Io) и (Ip) получают в соответствии с приведенной ниже реакционной схемой 9, где p равно 5, 6, 7 или 8, R^2 , R^3 и R^9 имеют указанные выше значения.

Реакционная схема 9



Соединения формулы (Jj) получают способами, известными специалистам в данной области

техники, или способом, описанном ниже в примере 36

Обычно соединения формулы (II) и (Im) получают сначала обработкой соединения формулы (JJ) трифлиновым ангидридом, а затем обработкой соединением формулы (KK) в щелочной среде для образования соединения формулы (LL). Затем соединение формулы (LL) подвергают гидролизу в слабокислой среде, предпочтительно с трифторуксусной кислотой, для образования соединения формулы (MM). Затем соединение формулы (MM) подвергают сочетанию с соединением формулы (J) в стандартных условиях пептидного сочетания для образования соединения формулы (Io). Затем в соединении (Io) удаляют защитную группу для образования соединения формулы (Ip).

Кроме того, все соединения формулы (I), существующие в виде свободного основания, могут быть превращены в их фармацевтически приемлемые соли путем обработки подходящей неорганической или органической кислотой. Соли соединений формулы (I) могут также быть превращены в форму свободного основания или другую соль.

В целом, соединения формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) и (Ip), которые все являются соединениями формулы (I), получают путем

1 взаимодействия соединения формулы (K), где R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^{7a} обозначает водород или алкоксикарбонил, и R^{14} обозначает трет-бутил или бензил, с соединением формулы (J), где p равно 5, 6, 7 или 8, и R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, для получения соединения формулы (Ia), где p , R^2 , R^3 , R^{7a} и R^{14} имеют значения, указанные для соединений формул (K) и (J),

2 обработки соединения формулы (Ia), где p равно 5, 6, 7 или 8, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, R^{7a} обозначает водород или алкоксикарбонил, R^{14} обозначает трет-бутил или бензил, для получения соединения формулы (Ib), где p , R^2 , R^3 и R^{7a} имеют значения, указанные для соединения формулы (Ia),

3 обработки соединения формулы (Ib), где p равно 5, 6, 7 или 8, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, и R^{7a} обозначает водород или алкоксикарбонил, с *O*-бензилгидроксиламином для получения соединения формулы (Ic), где p , R^2 , R^3 и R^{7a} имеют значения, указанные для соединения формулы (Ib),

4 обработки соединения формулы (Ic), где p равно 5, 6, 7 или 8, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, и R^{7a} обозначает водород или алкоксикарбонил, для получения соединения формулы (Id), где p , R^2 , R^3 и R^{7a} имеют значения, указанные для соединения формулы (Ic),

5 взаимодействия соединения формулы (M), где R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, с соединением формулы (J), где p равно 5, 6, 7 или 8, и R^3 обозначает водород, для получения соединения формулы (Ie), где p , R^2

и R^3 имеют значения, указанные для соединений формул (M) и (J),

6 обработки соединения формулы (Ie), где p равно 5, 6, 7 или 8, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, и R^3 обозначает водород, для получения соединения формулы (If), где p , R^2 , R^3 имеют значения, указанные для соединения формулы (Ie),

1 взаимодействия соединения формулы (BB), где R^2 обозначает алкил, и R^6 обозначает необязательно замещенный арил, причем арильная группа обозначает хинол-2-ил, нафт-1-ил, нафт-2-ил и фенил, с соединением формулы (J), где p равно 5, 6, 7 или 8, и R^3 обозначает водород, для получения соединения формулы (Ig), где p , R^2 , R^3 и R^6 имеют значения, указанные для соединений формул (BB) и (J),

8 обработки соединения формулы (Ib), где p равно 5, 6, 7 или 8, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, и R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, для получения соединения формулы (Ih), где p , R^2 и R^3 имеют значения, указанные для соединения формулы (Ib),

9 обработки соединения формулы (Ih), где p равно 5, 6, 7 или 8, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, и R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, для получения соединения формулы (Ii), где p , R^2 и R^3 имеют значения, указанные для соединения формулы (Ih),

10 обработки соединения формулы (Ii), где p равно 5, 6, 7 или 8, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, и R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, для получения соединения формулы (Ij), где p , R^2 и R^3 имеют значения, указанные для соединения формулы (Ii),

11 взаимодействия соединения формулы (FF), где n равно 2 или 3, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, и R^{11} обозначает водород или алкил, с соединением формулы (K), где R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^{7a} обозначает водород, и R^{14} обозначает трет-бутил, для получения соединения формулы (Ik), где n , R^2 , R^3 , R^{7a} , R^{11} и R^{14} имеют значения, указанные для соединений формул (FF) и (K),

12 обработки соединения формулы (Ik), где n равно 2 или 3, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, R^{7a} обозначает водород, R^{11} обозначает водород или алкил и R^{14} обозначает трет-бутил, для получения соединения формулы (Il), где n , R^2 , R^3 , R^{7a} и R^{11} имеют значения, указанные для соединения формулы (Ik),

13 обработки соединения формулы (Il), где n равно 2 или 3, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, и R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, R^{7a} обозначает водород, R^{11} обозначает водород или алкил, *O*-бензилгидроксиламином для получения соединения формулы (Im), где n , R^2 , R^3 , R^{7a} и R^{11} имеют значения, указанные для соединения формулы (Il),

14 обработки соединения формулы (Im), где p равно 2 или 3, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, и R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, R^{7a} обозначает водород, R^{11} обозначает водород или алкил, для получения соединения формулы (In), где p , R^2 , R^3 , R^{7a} и R^{11} имеют значения, указанные для соединения формулы (GG),

15 взаимодействия соединения формулы (MM), где R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, и R^9 обозначает водород, алкил или аралкил, с соединением формулы (J), где p равно 5, 6, 7 или 8, и R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, для получения соединения формулы (Io), где p , R^2 , R^3 и R^9 имеют значения, указанные для соединений формул (MM) и (J), и

16 обработки соединения формулы (Io), где p равно 5, 6, 7 или 8, R^2 обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или аралкил, R^3 обозначает водород, галоген, алкил или алкокси, и R^9 обозначает водород, алкил или аралкил, для получения соединения формулы (Io), где p , R^2 , R^3 и R^9 имеют значения, указанные для соединения формулы (Io)

Следующие примеры приведены в качестве рекомендаций для осуществления настоящего изобретения на практике и не ограничивают объем изобретения

Пример 1

Соединение формулы (E)

А 6-циан-1-гексанол (7,1г, 55,8ммоль) растворяли в 30мл уксусного ангидрида в атмосфере аргона. К этому материалу добавляли по каплям 5,3мл (65,4ммоль) пиридина и смесь оставляли перемешиваться в течение 2 часов. Содержимое колбы затем сливали в химический стакан, содержащий 50мл ледяной воды, и материал перемешивали в течение 15 минут. Затем смесь перемещали в делительную воронку объемом 250мл и добавляли простой эфир (100мл). После встряхивания эфирную фазу выделяли, а водную фазу дважды промывали простым эфиром (2x100мл). Объединенную эфирную фазу промывали соляным раствором, сушили ($MgSO_4$) и фильтровали. Путем выпаривания (ротаторный испаритель и вакуумный насос) получали 6-циан-1-ацетоксигексан (соединение формулы (C)), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Б 6-циан-1-ацетоксигексан (55,8ммоль) растворяли в приблизительно 100мл уксусного ангидрида в реакционном сосуде Парра (объемом 500мл). Сюда же добавляли уксусную кислоту (0,5мл), а затем оксид платины (100мг). Сосуд помещали в гидрогенизатор Парра и заряжали газообразным водородом (давление 40фунт/дюйм). Материал встряхивали в течение 12 часов, фильтровали через целит (для удаления катализатора), заряжали свежим оксидом платины (100мг) и водородом (при давлении 40фунт/дюйм) и встряхивали еще в течение 24 часов. Материал фильтровали через целит и все летучие компоненты удаляли при пониженном давлении (ротаторный испаритель).

Целевой 1-ацетокси-7-ацетамидогептан был достаточно чистым для использования на следующей стадии (выход 11,8г).

В 1-ацетокси-7-ацетамидогептан (11,8г, 54,3ммоль) растворяли в 20 л метанола в круглодонной колбе объемом 200мл. Сюда же добавляли 50мл 40%-ной водной соляной кислоты и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 60 часов. Все летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Целевой 7-амино-1-гептанол получали в виде кристаллической гидрохлоридной соли, температура плавления 74 - 81°C, МС 131 (МН⁺).

Пример 2

Соединение формулы (G)

А N-метилморфолин (2,2мл, 19,7ммоль) добавляли по каплям при комнатной температуре к гидрохлоридной соли 7-амино-1-гептанола (3,3г, 19,7ммоль) в 50мл сухого ДМФ в атмосфере аргона при перемешивании. После перемешивания в течение 5 минут добавляли следующую смесь: N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан (5г, 16,45ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (2,52г, 16,45ммоль) и гидрохлорид ЭДКИ (4,73г, 24,7ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов и затем ДМФ удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали холодной 2,5%-ной HCl (100мл) и этилацетатом (3x100мл) и перемещали в делительную воронку. Органическую фазу выделяли и промывали последовательно холодной 2,5%-ной HCl (100мл), а затем соляным раствором (100мл). Этилацетатную фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали, получая N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-(7-гидроксигептил)амид.

ИК (точный) 3300, 2921, 1685, 1645, 1490, 1356, 1157 cm^{-1}

¹H-ЯМР (80МГц, $CDCl_3$) δ 0,98 - 1,62 (m, 10H, $-(CH_2)_5-$), 1,45 (s, 9H, трет-бутил), 2,86 - 3,32 (m, 4H, $CH-CH_2$, $NH-CH_2$), 3,68 (t, 2H, J = 5,6Гц, $-CH_2OH$), 4,22 - 4,55 (m, 1H, CH), 5,12 - 5,32 (широкий d, 1H, $NH-CH$), 5,65 - 5,9 (широкий t, 1H, $NH-CH_2$), 6,98 - 7,92 (m, 5H, ArH), 8,63 (широкий s, индол NH).

Б Раствор N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-(7-гидроксигептил)амида (8,2г) в 150мл безводного пиридина охлаждали до 0°C (ледяная баня). Пара-толуолсульфонилхлорид (4,7г) добавляли к раствору в виде одной порции и охлажденную смесь оставляли перемешиваться в течение 7 часов. Реакцию останавливали, добавляя 50мл ледяной воды и удаляя все летучие компоненты при пониженном давлении. Продукт, N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-(N'-(7-(4'-метилфен-1-ил)сульфонилокси)гептил)амид, выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве растворителей для элюирования смесь 10 - 40% этилацетат/гексан. Этот материал кристаллизовался при стоянии, МС 572 (МН⁺).

В В другом варианте к раствору, содержащему N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан (5,0г, 16,45ммоль), 6-амино-1-гексанол (2,31г, 19,74ммоль) и 1-гидроксibenзотриазол H_2O (2,52г, 16,45ммоль) в сухом ДМФ (50мл), при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли ЭДКИ (4,73г, 24,68ммоль). После перемешивания в

течение ночи ДМФ удаляли в высоком вакууме. Осадок распределяли между этилацетатом (150мл) и 1Н НСl (75мл). Органический слой затем промывали 1Н НСl (75мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (2x75мл) и в завершение соляным раствором (50мл). Органический слой сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха, получая 6,45г (97%) N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-(6-гидроксигексил)амида в виде белой пены, МС 404,3 (М + Н)⁺. Чистота продукта подтверждена анализом с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Г. Продолжая далее процесс, к N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-(6-гидроксигексил)амиду (5,5г, 13,64ммоль) в 150мл сухого пиридина при 0°C в атмосфере аргона добавляли 3,9г (20,46ммоль) паратолуолсульфонилхлорида. Гомогенный раствор перемешивали при этой температуре в течение ночи. Реакцию останавливали путем смешения с 25мл воды и избыток пиридина удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (130мл) и промывали 1Н НСl (2x50мл), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50мл) и соляным раствором (50мл). Органический слой сушили ($MgSO_4$) и выпаривали для получения N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-(6-(4'-метилфен-1-ил)сульфонилокси)гексил)амида в виде бледно-желтого масла (5,77г, 76%), МС 558,3 (М + Н)⁺.

Д. К 5-гидокситриптофану (3,5г, поставляется фирмой Sigma) и триэтиламину (5,6мл) в воде (25мл) и тетрагидрофуране (50мл) добавляли $BOC-ON$ [2-(трет-бутоксикарбонилоксиимино)-2-фенилацетонитрил]. Спустя 2,5 часа тетрагидрофуран удаляли, добавляли 10% Na_2CO_3 (20мл) и смесь разделяли с помощью простого эфира (50мл). Водную фракцию далее экстрагировали простым эфиром (20мл) и затем подкисляли холодной 10% НСl в двухфазной системе, содержащей этилацетат (100мл). Этилацетатную фракцию отделяли и промывали водой (30мл), соляным раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали до получения сиропа. Сироп подвергали взаимодействию с 6-амино-1-гексанолом способом, аналогичным описанному выше в примере 1В для получения N-трет-бутоксикарбонил-L-(5-гидрокситриптофан-N'-(6-гидроксигексил)амида. Половину этого продукта экстрагировали 40мл ДМФ и обрабатывали K_2CO_3 (5г) и йодметаном (1,2г) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем распределяли между водой (50мл) и этилацетатом (80мл), органическую фракцию затем промывали водой (2x20мл), соляным раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали до получения масла. Затем производили очистку продукта, N-трет-бутоксикарбонил-L-(5-метокси)триптофан-N-(6-гидроксигексил)амида, с помощью хроматографии на силикагеле, Н-ЯМР δ ($CDCl_3$) 0,9 - 1,6 (m, CH_2 , 8H), 1,45 (s, 9H), 2,7 - 3,3 (m, 5H), 3,6 (t, 2H), 13,85 (s, 3H), 4,35 (m, 1H), 5,3 (широкий d, 1H), 5,85 (широкий t, 1H), 6,75 - 8,3 (m, 4H), 8,73 (широкий s, 1H).

Е. Аналогичным способом были получены следующие соединения

N-трет-бутоксикарбонил-L-(5-этокситриптофан-N'-(6-гидроксигексил)амид,

N-трет-бутоксикарбонил-L-(5-пропокситриптофан-N'-(6-гидроксигексил)амид,

N-трет-бутоксикарбонил-L-(5-этил)триптофан-N'-(6-гидроксигексил)амид, и

N-трет-бутоксикарбонил-L-(4-метил)триптофан-N'-(6-гидроксигексил)амид

Пример 3

Соединения формулы (H)

А. N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-(4'-метилфен-1-ил)сульфонилокси)гексил)амид (6,78г) порциями добавляли к раствору NaH (60% в масле, 1,9г) в 1,1 литр безводного тетрагидрофурана и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали водой (150мл) и CH_2Cl_2 (150мл). Водную фазу слегка подкисляли 2,5%-ной НСl (pH = 3 - 4) и органическую фазу выделяли (3x150мл) и промывали последовательно холодной 2,5% НСl (150мл), 5% $NaHCO_3$ (150мл) и соляным раствором (150мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали, получая желто-зеленый полутвердый материал. Путем очистки с помощью хроматографии на силикагеле получали (11S)-11-N'-(бензил оксикарбонил)амино-10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11.6.1.0^{14,19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен с температурой плавления 208 - 209°C, МС 400 (М + Н)⁺.

Б. В другом варианте к N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-(6-(4'-метилфен-1-ил)сульфонилокси)гексил)амиду (5,0г, 8,97ммоль) в одном литре сухого ТГФ при 0°C в атмосфере аргона добавляли 4 эквивалента 60% NaH (1,44г, 36ммоль) небольшими порциями в течение 10 минут. Затем смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную желтую смесь упаривали до ~200мл и затем добавляли 1 литр дистиллированной воды. Затем смесь подкисляли 1Н НСl при интенсивном перемешивании. Желтый осадок собирали путем фильтрации и сушили над P_2O_5 в высоком вакууме в течение ночи. Сухой неочищенный продукт (8г) хроматографировали на силикагеле 60, элюируя 30% этилацетатом в CH_2Cl_2 для получения 1,2г (35%) (10S)-10-N'-(бензилоксикарбонил)амино-9-оксо-1,8-diazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраена в виде белого порошка, МС 386 (М + Н)⁺, t_m 222 - 223°C.

В. В другом варианте к раствору N-трет-бутоксикарбонил-L-триптофан-N'-(6-(4'-метилфен-1-ил)сульфонилокси)гексил)амиду (1,21г, 2,17ммоль) в 45мл химически чистого метиленхлорида добавляли 15мл 40% водного КОН и 0,3 эквивалента хлорида бензилтриэтиламмония (0,65ммоль, 148мг).

Двухфазную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали 25мл метиленхлорида. Объединенный органический слой промывали водой (25мл), сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха. Остаток перемешивали в 10% эфире в петролейном эфире при 0°C в течение 15 минут и фильтровали для получения 792мг (93%) (10S)-10-N'-(бензилоксикарбонил)амино-9-оксо-1,8-

дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраена в виде белого порошка

Пример 4

Соединения формулы (J)

А (11S)-10-N'-(бензилоксикарбонил)амино-10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{14 19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраена (850мг) растворяли в 5мл раствора 10% трифторуксусной кислоты в метилхлориде и перемешивали в течение 1 часа. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали CH₂Cl₂ (40мл) и 1N NaOH (40мл) и помещали в делительную воронку. Органическую фазу выделяли и промывали соляным раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали для получения 654мг

(11S)-10-амино-10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{13 18}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраена

Б В другом варианте (10S)-10-N'-(бензилоксикарбонил)амино-9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен (0,5ммоль, 193мг) перемешивали в 20% ТФК/CH₂Cl₂ (10мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Избыток ТФК и растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (30мл) и промывали 1N HCl (25мл), соляным раствором (10мл) и сушили (MgSO₄). Путем выпаривания досуха получали 140мг (кол.) (10S)-10-амино-9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраена в виде белой пены, t_{пл} 157 - 160°C, МС 286,2 (М + Н)⁺

Пример 5

Соединения формулы (Ia)

А К перемешиваемому раствору, содержащему (11S)-10-амино-10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{14 19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен (654мг) и рацемическую 4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентановую кислоту (800мг) в 30мл безводного ДМФ, добавляли в атмосфере аргона 1-гидроксibenзтри-азол (360мг), а затем ЭДКИ (940мг). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи и затем удаляли ДМФ при пониженном давлении. Остаток экстрагировали смесью, содержащей CH₂Cl₂ (100мл) и 1,5%-ную холодную HCl (100мл), и помещали в делительную воронку. Органическую фазу выделяли и промывали последовательно 1,5% HCl (100мл), 5% NaHCO₃ (100мл) и соляным раствором (100мл). Фазу CH₂Cl₂ сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали, получая полукристаллический продукт: трет-бутиловый эфир (11S)-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{14 19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексановой кислоты. Два отдельных стереоизомера этого соединения разделяли с помощью хроматографии на силикагеле с этилацетатом/гексаном в качестве растворителя для элюирования. Менее полярный стереоизомер имел температуру плавления 154 - 157°C, [α]_D²⁴ = -43,9°, c = 23,8мг/2мл CHCl₃, тогда как более полярный стереоизомер имел температуру плавления 168 - 171°C, [α]_D²⁴ = -19,1°, c = 11,86мг/2мл CHCl₃.

Б В другом варианте к раствору, содержащему

(2R)-4-метил-2-(трет-бутоксикарбонилметил)пентановую кислоту, полученную описанным выше способом, (2,39г, 10,4ммоль), ГОБТ Н₂O (2,5г, 1экв), N-метилморфолин (2,3мл, 2экв) и (10S)-10-амино-9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен (2,96г, 1экв) в сухом ДМФ (200мл), в атмосфере аргона добавляли ЭДКИ (3,96г, 2,0экв). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем на следующее утро удаляли ДМФ при 35°C в высоком вакууме. Остаток распределяли между CH₂Cl₂ (150мл)/водой (75мл), затем органический слой промывали 0,5N HCl (2x75мл), насыщенным NaHCO₃ (2x75мл) и в завершение соляным раствором (1x75мл). После сушки слоя CH₂Cl₂ над Na₂SO₄ его фильтровали и упаривали досуха. Путем очистки с помощью колонной хроматографии (петролейный эфир или смесь до 30% этилацетат/петролейный эфир) получали трет-бутиловый эфир (3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановой кислоты (3,24г, 62,7%)

В Аналогичным способом были получены следующие соединения формулы (Ia)

трет-бутиловый эфир (3R,10S)-4-фенил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)бутановой кислоты, МС 532 (М + Н)⁺,

трет-бутиловый эфир (3R,10S)-4-циклогексил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)бутановой кислоты, МС 538 (М + Н)⁺,

трет-бутиловый эфир (3R,10S)-6-фенил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановой кислоты, МС 560 (М + Н)⁺,

трет-бутиловый эфир (3R,10S)-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановой кислоты, МС 484 (М + Н)⁺, и

бензиловый эфир (3R,10S)-2-метоксикарбонил-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановой кислоты, МС 590 (М + Н)⁺

Г В другом варианте к (2R)-4-метил-2-(трет-бутоксикарбонилметил)пентановой кислоте (1г, 4,34ммоль) в сухом ТГФ (100мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли по каплям NaN(тетраметилсилан)₂ (1,0М в ТГФ, 10,9мл, 2,5экв) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли йодметан (0,33мл, 1,2экв) и образовавшуюся смесь перемешивали в течение ночи при температуре от -78°C до комнатной. На следующий день реакцию останавливали путем смешения с водой (100мл). После экстрагирования эфиром (3x100мл) водный слой объединяли с этилацетатом и при перемешивании добавляли 4N HCl до pH = 2. Также добавляли до насыщения

хлорид натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом (3x100мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая (2R)-4-метил-2-((1-метил-1-трет-бутоксикарбонил)метил)пентановую кислоту в виде темно-коричневого масла (1г). К этому неочищенному продукту реакции (500мг) и (10S)-10-амино-9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраену (399мг, 0,7экв.) в сухом ДМФ при 0°C в атмосфере аргона добавляли ГОБТ-Н₂O (1,1экв., 234мг), а затем ЭДКИ (663мг, 2,5экв.). Образовавшуюся смесь перемешивали в течение ночи при температуре от 0°C до комнатной. Большую часть ДМФ удаляли с помощью вакуумной отгонки при 65°C. Затем остаток распределяли между CH_2Cl_2 (150мл)/водой. После промывки 0,5Н HCl (2x75мл), насыщенным NaHCO_3 (2x75мл) и соляным раствором (1x75мл) органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью быстрой колоночной хроматографии на кремнеземе, элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире, получая на выходе смесь трех соединений, двух индивидуальных стереоизомеров трет-бутилового эфира (3R,10S)-2-метил-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановой кислоты и трет-бутилового эфира (3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановой кислоты. Дальнейшая очистка предусматривает выделение трех соединений трет-бутилового эфира (3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановой кислоты (13мг) в виде белого твердого вещества, смеси 11 стереоизомеров (5мг) в виде белого твердого вещества и менее полярного стереоизомера трет-бутилового эфира (3R,10S)-2-метил-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановой кислоты (15мг), 300МГц, ¹H-ЯМР в CDCl_3 (менее полярный диастереомер) δ (-0,2) - (-0,05) (m, 1H), 0,5 - 0,7 (m, 1H), 0,9 (dd, J = 4Гц, J = 6,7Гц, 6H), 1,15 (d, J = 8,4Гц, 3H), 1,18 - 1,4 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,45 - 1,73 (m, 4H), 1,75 - 1,8 (m, 2H), 2,5 - 2,7 (m, 3H), 2,89 (dd, J = 10,9Гц, J = 15Гц, 1H), 3,34 - 3,5 (m, 2H), 3,95 - 4,1 (m, 1H), 4,25 - 4,4 (m, 1H), 4,72 - 4,82 (m, 1H), 5,22 - 5,3 (m, 1H), 6,52 (d, J = 7,5Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 6,7Гц, J = 8,4Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 5Гц, J = 7,1Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,4Гц, 1H).

Пример 6

Соединения Формулы (Ib)

А В менее полярный стереоизомер трет-бутилового эфира (11S)-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11.6.1.0^{14,19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексановой кислоты (300мг) добавляли 5мл раствора из смеси 10% трифторуксусная кислота/метилхлорид таким образом, чтобы покрыть его, и оставляли перемешиваться. Через

2,5 часа тонкослойная хроматография показала, что реакция закончена. Все летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (40мл), помещали в делительную воронку и постепенно промывали 0,5%-ной HCl (40мл) и соляным раствором (40мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали для получения менее полярного стереоизомера (11S)-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11.6.1.0^{14,19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексановой кислоты.

Б Аналогичным способом более полярный стереоизомер трет-бутилового эфира (11S)-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11.6.1.0^{14,19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексановой кислоты подвергали гидролизу, получая более полярный стереоизомер (11S)-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11.6.1.0^{14,19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексановой кислоты.

В В другом варианте трет-бутиловый эфир (3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановой кислоты (3,24г, 6,5ммоль) экстрагировали 95% ТФК (водной) (30мл) при 0°C и затем перемешивали в течение 20 минут. Затем удаляли ледяную баню и смесь перемешивали еще один час. После концентрирования до масла остаток экстрагировали этилацетатом (250мл) и промывали водой (7x150мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха, получая отдельный стереоизомер (3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановой кислоты в виде белого порошка, 2,83г (выход 98,4%), МС 442 (М + Н)⁺ (соединение 1).

Г Аналогичным способом, но заменяя трет-бутиловый эфир (3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановой кислоты на соответствующее соединение формулы (Ia), были получены следующие соединения формулы (Ib).

(3R,10S)-4-фенил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)бутановая кислота, МС 474(МН),

(3R,10S)-4-циклогексил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)бутановая кислота, МС 482 (М + Н)⁺,
(3R,10S)-3-циклогексил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)пропионовая кислота, МС 468 (М + Н)⁺,

(3R,10S)-6-фенил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановая кислота, МС 502 (М - Н),

(3R,10S)-3-(9-оксо-1,8-
дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановая кислота, МС 426 (М - Н),

(3R,10S)-2-амино-5-метил-3-(9-оксо-1,8-
дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановая кислота, МС 457 (М +
Н)⁺,

(3R,10S)-2-гидрокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-
дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановая кислота, МС 458 (М +
Н)⁺, и

(3R,9S)-5-метил-3-(8-оксо-1,7-
дiazатрицикло[9 6 1 0^{12 17}]октадека-
11(18),12(17),13,15-тетраен-9-
илкарбамоил)гексановая кислота

Д (3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-
дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановую кислоту (183г) вносили в
40мл сухого CH₂Cl₂ и при 0°C добавляли этанол
(0,5мл, 5экв), а затем N,N-диметиламинопиридин
(0,1экв, 5мг) и, наконец, ЭДКИ (209мг, 5экв). Об-
разовавшийся раствор перемешивали в течение
ночи при температуре в интервале от 0°C до ком-
натной. Дополнительно добавляли CH₂Cl₂ (100мл)
и смесь промывали 0,5Н HCl (2x50мл), насыщен-
ным NaHCO₃ (2x50мл) и в завершение соляным
раствором (1x50мл). Органический слой сушили
над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха.
Путем перекристаллизации из этилацетата и пет-
ролейного эфира получали этиловый эфир
(3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-
дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановой кислоты в виде белого
твердого вещества (Выход 108мг, 55%), МС 470
(М + Н)⁺

Е В другом варианте менее полярный стерео-
изомер трет-бутилового эфира (3R,10S)-2-
метил-5-метил-3-(9-оксо-1,8-
дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановой кислоты, полученного
выше в примере 5Г (15мг), экстрагировали CH₂Cl₂
(2,4мл) и ТФК (0,6мл) и образовавшуюся смесь
перемешивали при комнатной температуре в те-
чение 4 часов. Растворитель удаляли при пони-
женном давлении при 35°C. Затем добавляли эти-
лацетат и раствор промывали водой (3x10мл).
Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтро-
вали и упаривали досуха. Путем перекристалли-
зации из этилацетата/петролейного эфира полу-
чали (3R,10S)-2-метил-5-метил-3-(9-оксо-1,8-
дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановую кислоту в виде белого
твердого вещества (7мг), МС 456,3 (М + Н)⁺

Ж Аналогичным способом смесь 1:1 стерео-
изомеров трет-бутилового эфира (3R,10S)-2-
метил-5-метил-3-(9-оксо-1,8-
дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановой кислоты (полученную

выше в примере 5Г) (5мг) гидролизovali, получая
3мг белого твердого вещества,

300МГц, ¹H-ЯМР в CDCl₃ δ (-0,5) - (-0,3) (m,
1H), 0,6 - 0,8 (m, 1H), 0,8 - 1,05 (m, 6H), 1,05 - 1,22
(m, 2H), 1,35 (3H, dd, J = 9Гц), 1,4 - 1,7 (m, 3H), 1,7
- 1,95 (m, 3H), 2,3 - 2,48 (m, 1H), 2,54 - 2,73 (m, 1H),
2,8 - 3,0 (m, 2H), 3,38 - 3,5 (m, 1H), 3,52 - 3,72 (m,
1H), 3,8 - 3,98 (m, 1H), 4,34 - 4,45 (m, 1H), 4,7 - 4,84
(m, 1H), 5,0 - 5,08 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,15 - 7,25
(m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4Гц, 1H),
7,88 (d, J = 8,4Гц)

З В другом варианте бензиловый эфир
(3R,10S)-2-метоксикарбонил-5-метил-3-(9-оксо-1,8-
дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановой кислоты, экстрагировали
этанолом (35мл, требовалось некоторое нагрева-
ние) и добавляли формиат аммония (1642мг,
3экв), а затем добавляли 10% Pd на активиро-
ванном древесном угле (100мг). После перемешива-
ния в атмосфере аргона при комнатной темпе-
ратуре в течение 3 часов реакция была закончена.
Смесь фильтровали под вакуумом через слой це-
лита толщиной 1см, затем концентрировали, до-
бавляли MeOH и полученный продукт фильтрова-
ли через ватную пробку. После концентрирования
к остатку добавляли CH₂Cl₂ и полученный продукт
интенсивно перемешивали и затем фильтровали.
Фильтрат концентрировали и перекристаллизовы-
вали из этилацетата/петролейного эфира, полу-
чая (3R,10S)-2-метоксикарбонил-5-метил-3-(9-
оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановую кислоту в виде белого
твердого вещества (выход 140мг), МС 500,3 (М +
Н)⁺

И (3R,10S)-2-метоксикарбонил-5-метил-3-(9-
оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановую кислоту экстрагировали
этанолом (25мл) и затем добавляли по каплям 1Н
LiOH (0,3мл, 3экв). Полученный гомогенный рас-
твор перемешивали при комнатной температуре в
течение 3 часов. Большую часть этанола удаляли
при пониженном давлении при 30°C. Затем доба-
вляли при перемешивании воду (5мл) и этилаце-
тат (30мл), добавляли 4Н HCl до получения pH =
2. Этилацетатный слой далее промывали соля-
ным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали
и упаривали досуха. Очищали с помощью высоко-
эффективной жидкостной хроматографии с обра-
щенной фазой, получая 47мг (3R,10S)-2-карбокси-
5-метил-3-(9-оксо-1,8-
дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-
12(19),13(18),14,16-тетраен-10-
илкарбамоил)гексановую кислоту в виде белого
твердого вещества, МС 484,5 (М - Н)

Пример 7

Соединения формулы (Ic)

А Раствор менее полярного стереоизомера
(11S)-5-метил-3-(10-оксо-1,9-
дiazатрицикло[11 6 1 0^{14 19}]эйкоза-
13(20),14(19),15,17-тетраен-11-
илкарбамоил)гексановой кислоты (210мг) и моно-
гидрата 5-гидроксибензотриазола (109мг) в безвод-
ном ДМФ (20мл) охлаждали в атмосфере аргона

до 0°C (в ледяной бане) К этой смеси добавляли ЭДКИ (282мг) и перемешивание продолжали в течение 0,5 часа. Затем к раствору добавляли О-бензилгидроксиамин (0,27мл) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Все летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (100мл) и 20% HCl (100мл) и помещали в делительную воронку. Органическую фазу выделяли и водную фазу промывали (2x100мл) CH_2Cl_2 . Органический материал затем промывали последовательно 5% NaHCO_3 , соляным раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали для получения (11S)-N-бензилокси-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{14 19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексанамида в виде кристаллического вещества. Продукт далее очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, после чего путем кристаллизации из горячей смеси этилацетат/ CH_2Cl_2 получали более полярный стереоизомер соединения, имеющий температуру плавления 232 - 233°C, и менее полярный стереоизомер соединения, имеющий температуру плавления 251 - 253°C.

Б В другом варианте к раствору, содержащему (3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановую кислоту (2,5г, 5,82ммоль), $\text{GOBT H}_2\text{O}$ (0,89г, 1экв) и О-бензилгидроксиамин (2,2мл, 3экв) в 200мл ДМФ, при 0°C добавляли ЭДКИ (2,77г, 2,5экв). Образовавшуюся смесь затем перемешивали в течение ночи. ДМФ удаляли с помощью вакуумной отгонки при 65°C. К остатку затем добавляли метанол (14мл), затем эфир (140мл). При 0°C при перемешивании добавляли 0,5N HCl (140мл), а после этого петролейный эфир (140мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, затем белое твердое вещество фильтровали под вакуумом и последовательно промывали водой (100мл), а затем смесью 1:1 простой эфир/петролейный эфир (100мл). Путем сушки под вакуумом (P_2O_5) в течение 3 часов получали (3R,10S)-N-бензилокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида в виде белого твердого вещества (2,7г, 84,9%).

В Аналогичным способом, но заменяя (3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановую кислоту на соответствующее замещенное соединение формулы (Ib), получали следующие соединения формулы (1с).

(3R,10S)-N-бензилокси-2-метоксикарбонил-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида, $\text{MC 605,3 (M + H)}^+$,
(3R,10S)-N-бензилокси-6-фенил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-

12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида, MC 609 (M + H)^+ ,

(3R,10S)-N-бензилокси-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида, MC 533 (M + H)^+

Пример 8

Получение соединений формулы (Id)

А К раствору более полярного стереоизомера (11S)-N-бензилокси-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{14 19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексанамида (90мг) в смеси этанол/тетрагидрофуран (350мл, 2:1) добавляли 10% палладий на активированном древесном угле (30мг). Материал перемешивали, пропуская через него постоянный барботирующий поток газообразного водорода. Через 3 часа тонкослойная хроматография (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) показала, что реакция завершена. Материал фильтровали через слой целита (3 раза) и концентрировали при пониженном давлении до почти сухого остатка. Добавляли метилхлорид (15мл) и материал вновь концентрировали при пониженном давлении до почти сухого остатка и затем повторяли процедуру вновь. К остатку добавляли 3 - 4 капли метанола, вслед за этим добавляли метилхлорид (15мл). Материал перемешивали с охлаждением (в ледяной бане) и добавляли простой эфир (5мл), а затем гексан (2мл). Медленно образующийся кристаллический материал собирали путем фильтрации, получая 50мг более полярного стереоизомера (11S)-N-гидрокси-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{14 19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексанамида с температурой плавления 197 - 201°C, $[\alpha]_D^{25} = -85,1^\circ$, (3,5мг/1,0мл ДМСО) (соединение 2).

Б Аналогичным способом, но заменяя более полярный стереоизомер (11S)-N-бензилокси-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{14 19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексанамида менее полярным, был получен менее полярный стереоизомер (11S)-N-гидрокси-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{14 19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексанамида, температура плавления 212 - 216°C, $[\alpha]_D^{25} = -38,5^\circ$, (4,7мг/1,0мл CH_3OH).

В В другом варианте (3R,10S)-N-бензилокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида (1,0г, 1,83ммоль) экстрагировали раствором 20% ТГФ в этаноле (500мл) и затем порциями добавляли Pd на активированном древесном угле (200мг). Образовавшуюся суспензию перемешивали, пропуская через раствор слегка барботирующий его газообразный H_2 . Спустя 4 часа реакционную смесь фильтровали под вакуумом через слой целита (1,5см) и фильтрат концентрировали и затем экстрагировали метанолом (30мл) и фильтровали через ватную пробку. Путем перекристаллизации из смеси мета-

нол/этилацетат/простой эфир/петролейный эфир получали (3R,10S)-N-гидрокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида (768мг, 92%), МС 455(М - Н)⁺

Г Аналогичным способом, но заменяя (3R,10S)-N-бензилокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида на соответствующее соединение формулы (Ic), получали следующие соединения формулы (Id)

(3R,10S)-N-гидрокси-2-метоксикарбонил-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида, МС 515(М + Н)⁺,

(3R,10S)-N-гидрокси-6-фенил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида, МС 517(М - Н),

(3R,10S)-N-гидрокси-2-аминокарбонил-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида, МС 463 (М)⁺ + ~Н₂O,

(3R,10S)-N-гидрокси-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида, МС 443 (МН)⁺, и

(3R,9S)-5-метил-3-(8-оксо-1,7-дiazатрицикло[9.6.1.0^{12,17}]октадека-11(18),12(17),13,15-тетраен-9-илкарбамоил)гексанамида

Пример 9

Соединения формулы (Ie)

А К раствору, содержащему 4-метил-2-ацетилтиометилпентановую кислоту (612мг, 3ммоль), (10S)-10-амино-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен (427мг, 1,5ммоль) и ГОБТ-Н₂O, (230мг, 1,5ммоль) в сухом ДМФ (30мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли ЭДКИ (863мг, 4,5ммоль) в виде одной порции. После перемешивания в течение ночи ДМФ удаляли при 30°C в высоком вакууме, получая желтоватое полутвердое вещество. Его растворяли в этилацетате (50мл), промывали 1Н НСl (30мл), 5% раствором NaHCO₃ (30мл) и, наконец, соляным раствором (30мл). Органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали досуха. Образовавшееся светло-желтое масло перемешивали в смеси 50% простой эфир/петролейный эфир (40мл), получая 600мг (85%) (10S)-2-ацетилтиометил-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамида в виде смеси стереоизомеров 1:1. Смесь стереоизомеров разделяли с помощью быстрой колоночной хроматографии (LPS-2), элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире, получая менее полярный стереоизомер с температурой плавления 226°C и более полярный стереоизомер с температурой плавления 220°C

Пример 10

Соединения формулы (If)

А К раствору менее полярного стереоизомера (10S)-2-ацетилтиометил-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамида (50мг, 0,106ммоль) в 10мл метанола при 0°C в атмосфере аргона добавляли 0,5мл концентрированного NH₄OH. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C (ледяную баню удаляли после добавления NH₄OH) до комнатной и далее выдерживали при комнатной температуре в течение 1 часа. Избыток метанола удаляли при пониженном давлении, получая белый твердый остаток. Остаток распределяли между этилацетатом (30мл) и 0,1Н НСl (15мл). Органический слой промывали соляным раствором (15мл), сушили (MgSO₄) и упаривали досуха. Твердый остаток перемешивали в смеси 50% простой эфир/петролейный эфир и фильтровали, получая более полярный стереоизомер (10S)-2-меркаптометил-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13,18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамида в виде белого порошка, 41мг (90%), температура плавления 224°C (соединение 3)

Пример 11

Соединения формулы (IH)

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

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

Пример 12

Соединения формулы (N)

А К суспензии 60% NaH (836мг, 1,5экв) в толуоле (200мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли порциями сульфам L-(+)-2,10-камфоры (3,0г, 3,9ммоль). Смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к раствору осторожно по каплям добавляли 4-метилпентаноилхлорид при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 часов реакцию останавливали путем смешения с 10мл воды и добавляли 70мл простого эфира. Реакционную смесь сначала промывали 0,5Н НСl (2x50мл), затем 5% K₂CO₃ (3x50мл) и, наконец, соляным раствором (1x50мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Путем очистки с помощью колоночной хроматографии (смесь 1:6 этилацетат/петролейный эфир в качестве растворителя для элюирования) получали сульфам N-4-метилпентаноил-L-(+)-2,10-камфоры (3,39г, 78%)

Б Аналогичным способом, но заменяя 4-метилпентаноилхлорид соответствующим хлори-

дом, получали следующие соединения формулы (N)

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

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

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

Пример 13

Соединения формулы (Q)

А К раствору сультата N-4-метилпентаноил-L-(+)-2,10-камфоры (3,39г, 10,8ммоль) в 75мл сухого ТГФ при -78°C в атмосфере аргона добавляли по каплям в течение примерно 5 минут NaN(тетраметилсилан)₂ (1,0М в ТГФ, 11,34мл, 1,05экв.) После перемешивания при -78°C в течение 1 часа к смеси добавляли гексаметилфосфорамид (5мл), далее трет-бутилбромацетат (5,2мл, 3экв.), а затем в виде одной порции добавляли 400мг йодида тетра-н-бутиламмония. Полученный раствор выдерживали при -78°C в атмосфере аргона в течение ночи. На следующее утро реакцию останавливали путем смешения с водой (100мл) и затем экстрагировали простым эфиром (3x100мл). Объединенные эфирные слои промывали соляным раствором, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Путем очистки с помощью колоночной хроматографии (при соотношении этилацетат/петролейный эфир от 5/95 до 10/90 в качестве растворителя для элюирования) получали сультат N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметил)пентаноил-L-(+)-2,10-камфоры (4г, 86,5%)

Б Аналогичным способом, но заменяя сультат N-4-метилпентаноил-L-(+)-2,10-камфоры соответствующим соединением формулы (N), получали следующие соединения формулы (Q)

сультат N-(3-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметил)пропаноил-L-(+)-2,10-камфоры, МС 461 M⁺,

сультат N-(5-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметил)пентаноил-L-(+)-2,10-камфоры, МС 490 (M + H)⁺,

сультат N-(2-трет-бутоксикарбонилметил)пентаноил-L-(+)-2,10-камфоры, МС 414 (M + H)⁺

Пример 14

Соединения формулы (Ka)

А К перемешиваемому раствору сультата N-(4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметил)пентаноил-L-(+)-2,10-камфоры (5,45г, 12,7ммоль) в 50% водном ТГФ (150мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли кристаллы LiOH · H₂O (2,14г, 4экв.), затем 30% H₂O₂ (11,5мл). Затем ледяную баню удаляли и образовавшуюся эмульсию перемешивали в течение 3 часов до тех пор, пока она не стала прозрачной. Большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении при 35°C. Затем добавляли CH₂Cl₂ (150мл) и добавлением при перемешивании 4Н HCl доводили до pH = 2. После добавления NaCl водный слой снова экстрагировали CH₂Cl₂ (3x150мл). CH₂Cl₂ удаляли при пониженном давлении при 35°C и затем остаток экстрагировали этилацетатом (150мл). Этот раствор затем экстрагировали 5% K₂CO₃ (3x50мл) и объединенные экстракты

промывали простым эфиром (50мл). Затем CH₂Cl₂ добавляли к водному слою и при перемешивании с NaCl водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3x70мл) и объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая (2R)-4-метил-2-трет-

бутоксикарбонилметилпентановую кислоту в виде бесцветного масла (2,95г, выход количественный)

Б Аналогичным способом, но заменяя сультат N-(4-метил-2-трет-

бутоксикарбонилметил)пентаноил-L-(+)-2,10-камфоры соответствующим соединением формулы (Q), получали следующие соединения формулы (Ka)

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

(2R)-5-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентановую кислоту, МС 293 (M + H)⁺,

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

В (2R)-3-фенил-2-трет-бутоксикарбонилметилпропановую кислоту (55мг) экстрагировали ледяной уксусной кислотой (20мл) и добавляли PtO₂ (25мг) в уксусной кислоте. Затем химический стакан помещали в сосуд высокого давления Парра, создавали вакуум и заряжали H₂ под давлением 100фунт/дюйм. После перемешивания в течение 3 дней смесь фильтровали под вакуумом через слой целита толщиной 1см. Фильтрат затем концентрировали, получая (2R)-3-циклогексил-2-трет-

бутоксикарбонилметилпропановую кислоту (56мг) в виде желтого масла, МС 269 (M - H)

Пример 15

Соединения Формулы (R)

К раствору D-лейцина (50г, 0,381моля) в 570мл 3Н HBr (вод.) при 0°C добавляли нитрит натрия (42г, 1,6экв.) порциями в течение 1 часа 15 минут. Далее реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 0°C и затем экстрагировали простым эфиром (1000мл). После промывки эфирного слоя водой (2x500мл) его сушили над MgSO₄ и концентрировали. Красный сироп затем выпаривали вместе с хлороформом (3x200мл) до удаления окраски и затем отсасывали, получая (2R)-2-бром-4-метилпентановую кислоту в виде бесцветного масла с постоянным весом 71,3г

Пример 16

Соединения формулы (S)

В дихлорметане (80мл) конденсировали изобутан до двойного объема (при -50°C CHCl₃/сухой лед). К этому раствору добавляли (2R)-2-бром-4-метилпентановую кислоту (28г, 143,6ммоль) и, поддерживая температуру на уровне между -40° и -50°C, по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (1мл). Реакционной смеси далее давали нагреться до комнатной температуры в течение 20 часов. Затем раствор концентрировали перед добавлением дополнительного количества метилхлорида (300мл), после чего последовательно промывали насыщенным NaHCO₃ (2x100мл), а затем водой (2x100мл). После сушки над Na₂SO₄ органический слой отфильтровывали и концентрировали, получая желтое масло. Мате-

риал перегоняли, получая 23г трет-бутилового эфира (2R)-2-бром-4-метилпентановой кислоты в виде прозрачного бесцветного масла

Пример 17

Соединения формулы (U)

К бензилметилмалонату (2,13мл, 1экв) и трет-бутоксиду калия (1,36г, 1экв) в сухом ДМФ (100мл) при 0°C добавляли по каплям в течение 1 часа трет-бутиловый эфир (2R)-2-бром-4-метилпентановой кислоты (2,89г, 11,5ммоль) в 50мл ДМФ. Полученный раствор затем перемешивали при 0°C в течение 3 дней. Затем реакционную смесь распределяли между простым эфиром (150мл) и насыщенным хлоридом аммония (80мл). Образовавшуюся смесь фильтровали под вакуумом через целит и отделяли две фазы. Затем водный слой дополнительно экстрагировали простым эфиром (3x100мл) и объединенные эфирные экстракты промывали водой (6x100мл). После сушки над $MgSO_4$ органический слой фильтровали и упаривали досуха. Путем очистки с помощью быстрой колоночной хроматографии (с элюированием смесью 4:96 этилацетат/петролейный эфир) получали трет-бутиловый эфир (2R)-2-[(1-метоксикарбонил-1-бензилоксикарбонил)метил]-4-метилпентановой кислоты (2,55г) в виде прозрачного бесцветного масла, МС 322 (М-ацетон)⁺

Пример 18

Соединения формулы (Kb)

Трет-бутиловый эфир (2R)-2-[(1-метоксикарбонил-1-бензилоксикарбонил)метил]-4-метилпентановой кислоты экстрагировали 5мл 80% ТФК (вод.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1,5 часа, контролируя с помощью тонкослойной хроматографии. Реакция была завершена только на 30%, поэтому добавляли дополнительное количество ТФК (10мл). Через 0,5 часа реакция была завершена. ТФК удаляли в высоком вакууме при 45°C и остаток экстрагировали этилацетатом и промывали водой (5x30мл). После сушки над Na_2SO_4 слой этилацетата фильтровали, концентрировали и отсасывали, получая (2R)-2-[(1-метоксикарбонил-1-бензилоксикарбонил)метил]-4-метилпентановую кислоту в виде твердого вещества (1,68г), МС 322 (М⁺)

Пример 19

Соединения формулы (W)

Кристаллическую фосфиновую кислоту (8,4г, 0,13ммоль) перемешивали в чистом триэтил-орто-формате (22мл, 0,20ммоль) в течение 90 минут при комнатной температуре. Затем эту смесь вводили через канюлю в перемешиваемый раствор, содержащий этилизобутилакрилат (8г, 0,036ммоль) и тетраметилгуанидин (4,5мл, 0,036ммоль), который был охлажден до 0°C в течение 10 минут. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Смесь разбавляли 200мл диэтилового эфира и раствор промывали 1Н HCl (100мл), водой (4x100мл) и соляным раствором (100мл) и сушили над сульфатом магния. Путем выпаривания при пониженном давлении получали 8,15г этилового эфира 2-(этокси)-фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты в виде масла бледно-желтого цвета, МС 349 (М - H₂O)⁺

Пример 20

Соединения Формулы (X)

Неочищенный этиловый эфир 2-(этокси)-фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты (26г) растворяли в 600мл ТГФ/CH₂Cl₂ (50/50) и охлаждали до 0°C. Затем к раствору добавляли диизопропилэтиламин (32мл) и 90,8мл бис-(триметилсилил)ацетамида и образовавшуюся смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением пара-формальдегида (5,5г). Раствор доводили до комнатной температуры и после нагрева до 37°C выдерживали при этой температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли выпариванием и образовавшееся масло растворяли в 200мл этилацетата. Раствор промывали 50мл 1Н HCl (2 раза), 50мл соляного раствора (2 раза), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали, получая 19,3г этилового эфира 2-(этокси)-(гидроксиметил)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты в виде желтоватого масла, МС 281 (МН⁺)

Пример 21

Соединения Формулы (Y)

А. Этиловый эфир 2-(этокси)-(гидроксиметил)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты (5г) растворяли в 20мл CH₂Cl₂ и охлаждали до -20°C (с дублированием). Метансульфонилхлорид (1,5мл) и триэтиламин (3,0мл) добавляли по каплям к раствору. После 15 минут баню удаляли и реакционную смесь оставляли при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Затем каждый раствор промывали 10мл холодной 2% HCl, 10мл NaHCO₃ (насыщенного), 10мл соляного раствора, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали, получая 12,8г (объединенный выход) этилового эфира 2-(этокси)-(метансульфонилоксиметил)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты

Б. Аналогичным способом, но заменяя Метансульфонилхлорид на паратолуолсульфонилхлорид, получали этиловый эфир 2-(этокси)-(паратолуолсульфонилоксиметил)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты

Пример 22

Соединения формулы (AA)

Гидрид натрия (1,52г, (60%)) и 6г 2-хинолинтола смешивали вместе при 0°C в 50мл ДМФ. После прекращения начального выделения H₂ смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и через канюлю добавляли этиловый эфир 2-(этокси)-(метансульфонилоксиметил)фосфиноилметил-4-метилпентановой кислоты (12,8г) в 10мл ДМФ и образовавшуюся смесь затем перемешивали в течение 18 часов, медленно нагревая до комнатной температуры. ДМФ удаляли с помощью выпаривания, остаток растворяли в 50мл этилацетата и промывали 50мл H₂O (2 раза), соляным раствором (50мл), сушили над $MgSO_4$ и выпаривали до желтого полутвердого продукта. Путем очистки с помощью быстрой хроматографии с использованием смеси 10% - 80% этилацетат/гексан для элюирования получали 10г этилового эфира 2-(этокси)-(хинолин-2-

илтиометил)фосфинометил-4-метилпентановой кислоты ($R_f = 0,35$ в 80% этил ацетате/гексане), MC 424 (МН⁺)

Б Аналогичным способом, но заменяя 2-хинолинтиол на 1-нафталинтиол, 2-нафталинтиол или тиофенол, получают следующие соединения формулы (AA)

этиловый эфир 2-(этокси)-(нафт-1-илтиометил)фосфинометил-4-метилпентановой кислоты,

этиловый эфир 2-(этокси)-(нафт-2-илтиометил)фосфинометил-4-метилпентановой кислоты, и

этиловый эфир 2-(этокси)-(фенилтиометил)фосфинометил-4-метилпентановой кислоты

Пример 23

Соединения формулы (BB)

А Этиловый эфир 2-(этокси)-(хинолин-2-илтиометил)фосфинометил-4-метилпентановой кислоты (4,5г) растворяли в 100мл ТГФ и добавляли 12,5мл 2Н NaOH вместе с достаточным количеством метанола для получения гомогенного раствора. Через 18 часов ТГФ удаляли выпариванием, остаток растворяли в 50мл H₂O и промывали 50мл этилацетата. Водную фазу затем подкисляли до pH 4 и продукт экстрагировали 50мл этилацетата (2 раза). Этилацетатную фазу промывали 20мл соляного раствора, сушили над MgSO₄ и выпаривали, получая 3,8г 2-(гидроксид)-(хинолин-2-илтиометил)фосфинометил-4-метилпентановой кислоты в виде желтого масла, MC 368 (МН⁺)

Б Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (BB)

2-(гидроксид)-(нафт-1-илтиометил)фосфинометил-4-метилпентановую кислоту,

2-(гидроксид)-(нафт-2-илтиометил)фосфинометил-4-метилпентановую кислоту, и

2-(гидроксид)-(фенилтиометил)фосфинометил-4-метилпентановую кислоту

Пример 24

Пептизация соединения формулы (BB)

2-(гидроксид)-(хинолин-2-илтиометил)фосфинометил-4-метилпентановую кислоту (5,3г) растворяли в 50мл теплого этанола (абсолютного) и добавляли 4,2г (-)-цинхонидина. По истечении 30 минут выдержки при комнатной температуре начинала осажаться соль. Колбу покрывали фольгой и оставляли стоять в течение 2 дней. Затем соль удаляли фильтрацией под вакуумом и фильтрат упаривали до состояния желтой пены. Соль и фильтрат соответственно растворяли в 100мл этилацетата и промывали последовательно 1% HCl для удаления цинхонидина, сохраняя pH выше 4. Оба раствора сушили по отдельности над MgSO₄ и выпаривали, получая 2,4г отдельного стереоизомера [α]_D²⁴ = +10,88° (9,73мг в метаноле (2мл)) и 2,5г другого отдельного стереоизомера [α]_D²⁴ = -8,70° (9,88мг в метаноле (2мл))

Пример 25

Соединение формулы (lg)

Отдельный стереоизомер 2-(гидроксид)-(хинолин-2-илтиометил)фосфинометил-4-метилпентановой кислоты (300мг, 0,81ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазол (174мг, 1,0ммоль) перемешивали при 0°C в 6мл ТГФ в течение 1,5ч. К раствору добавляли (10S)-10-амино-9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен (270мг, 0,95ммоль) и образовавшейся смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 18 часов. ТГФ удаляли с помощью выпаривания и остаток растворяли в 60мл этилацетата. Этилацетатный раствор промывали 10мл H₂O, 10мл соляного раствора, сушили над MgSO₄ и выпаривали, получая (10S)-[4метил-2-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)пентил]-(хинолин-2-илтиометил)фосфинометил-4-метилпентановую кислоту в виде желтого масла. Очистку проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой, используя в качестве растворителей для элюирования градиент ацетонитрила и 50мл буфера NH₄OAc. Более полярный стереоизомер (30мг) выделяли при 41% ацетонитрила, а менее полярный стереоизомер (10мг) - при 43% ацетонитрила. Фракции лиофилизировали до получения беловатого порошка, MC 635 (МН⁺) (соединение 4)

Пример 26

Соединение Формулы (lh)

(3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексановую кислоту (200мг, 0,45ммоль) растворяли в 10мл ледяной уксусной кислоты и гидрировали при давлении водорода 100фунт/дюйм² в присутствии Pt₂O (60мг) в реакторе Парра при комнатной температуре в течение 15 часов. Газообразным аргонном барботировали реакционную смесь в течение 15 минут, катализатор (Pt₂O) отфильтровывали (через воронку с целитом). Прозрачный фильтрат упаривали досуха и далее дважды проводили совместное выпаривание с толуолом, получая количественный выход (3R,10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадекан-10-илкарбамоил)гексановой кислоты в виде белого твердого вещества, MC 448 (M - H)

Пример 27

Соединение формулы (li)

К (3R, 10S)-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадеканилкарбамоил)гексановой кислоте и О-бензилгидроксиламину (5экв, 2,25ммоль, 277мг) в 10мл сухого ДМФ при комнатной температуре добавляли 1-гидроксидбензотриазол H₂O (2экв, 0,9ммоль, 122мг) и ЭДКИ (5экв, 2,25ммоль, 431мг). Образовавшуюся прозрачную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в высоком вакууме при комнатной температуре и остаток распределяли между этилацетатом (15мл) и 1Н HCl (15мл). Этилацетатный слой затем экстрагировали 1Н HCl (15мл). Объединенные водные экстракты подщелачивали

с помощью 4N NaOH до pH 10 и насыщали NaCl и экстрагировали CH_2Cl_2 (3x15мл). Объединенный экстракт CH_2Cl_2 сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали досуха, получая полутвердый продукт. Этот полутвердый продукт перемешивали в простом эфире (10мл) при 0°C в течение 30 минут и фильтровали, получая 85мг (34%) (3R,10S)-N-гидрокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}])нонадеканилкарбамоил)гексанамида в виде белого порошка, МС 555 (M + H)⁺.

Пример 28

Соединение формулы (II)

(3R,10S)-N-бензипокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}])нонадеканилкарбамоил)гексанамида (75мг, 0,135ммоль) гидрировали при давлении водорода 1 атмосфера в абсолютном этаноле (5мл) в присутствии 10% Pd/C (35мг) в течение 2 часов. Газообразным аргон барботировали реакционную смесь в течение 10 минут и реакционную смесь фильтровали через воронку с целитом. Далее катализатор на целите промывали 5мл этанола. Объединенный фильтрат упаривали досуха до образования твердого остатка. Твердый остаток перемешивали в 10мл 5% MeOH в простом эфире при 0°C в течение 30 минут и после фильтрации получали 57мг (91%) (3R,10S)-N-гидрокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}])нонадеканилкарбамоил)гексанамида в виде беловатого порошка, МС 465 (M + H)⁺.

Пример 29

Соединение формулы (DD)

K N-трет-бутоксикарбонилтриптофану (3ммоль, 914мг) и N-метилэтандинмину (3,6ммоль, 0,27г, 0,32мл) в сухом ДМФ (15мл) добавляли 1-гидроксibenзотриазол H_2O (3ммоль, 459мг) и ЭДКИ (4,5ммоль, 863мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере аргона и избыток растворителя (ДМФ) удаляли в высоком вакууме при 35°C. Остаток растворяли в этилацетате (40мл) и аддукт экстрагировали 1N HCl (3x25мл). Объединенный водный экстракт подщелачивали твердым K_2CO_3 и экстрагировали этилацетатом (3x25мл). Объединенный органический экстракт промывали соляным раствором (30мл) и сушили (MgSO_4). Путем выпаривания досуха получали 920мг (85%) очищенного с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, продукта N'-трет-бутоксикарбонилтриптофан-N-((метил)аминоэтил)амида в виде белой пены.

Пример 30

Соединение формулы (EE)

K интенсивно перемешиваемому раствору N'-трет-бутоксикарбонилтриптофан-N-((метил)аминоэтил)амида (2г, 5,55ммоль) и транс-1,4-дихлорбут-2-ена (8,32ммоль, 1,04г, 0,88мл) в метиленхлориде (75мл) и 40% KOH (50мл) добавляли 0,3экв хлорида бензилтриэтиламония (1,66ммоль, 378мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи желтоватый органический слой отделяли и водный слой затем экстрагировали 30мл CH_2Cl_2 . Объединенный метиленхлоридный экстракт промывали соляным раствором и сушили (MgSO_4). Остаток рас-

творяли в 10мл MeOH и при 0°C добавляли при перемешивании 50мл простого эфира. Образовавшийся желтый твердый продукт отфильтровывали. Фильтрат упаривали досуха, получая 1,12г очищенного с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии продукта 11-N'-(трет-бутоксикарбонил)амино-10-оксо-1,6,9-триаза-6-метил-трицикло[11.6.1.0^{14.19}]эйкоза-3(4),13(20),14(19),15,17-пентаена в виде светложелтого порошка, МС 413 (M + H)⁺.

Пример 31

Соединение формулы (FF)

11-N'-(трет-бутоксикарбонил)амино-10-оксо-1,6,9-триаза-6-метил-трицикло[11.6.1.0^{14.19}]эйкоза-3(4),13(20),14(19),15,17-пентаен (414мг, 1ммоль) перемешивали в 40% ТФК в CH_2Cl_2 (10мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Избыток ТФК и растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метиленхлориде (30мл) и промывали 5% раствором K_2CO_3 (2x15мл) и соляным раствором (15мл). Органический слой сушили (MgSO_4) и выпаривали для получения 240мг (76%) в виде светло-желтой пены 11-амино-10-оксо-1,6,9-триаза-6-метилтрицикло[11.6.1.0^{14.19}]эйкоза-3(4),13(20),14(19),15,17-пентаена, МС 313 (M + H)⁺.

Пример 32

Соединения формулы (Ik)

11-амино-10-оксо-1,6,9-триаза-6-метилтрицикло[11.6.1.0^{14.19}]эйкоза-3(4),13(20),14(19),15,17-пентаен (161мг, 0,7ммоль) и (2R)-4-метил-2-трет-бутоксикарбонилметилпентановую кислоту (220мг, 0,7ммоль) перемешивали в сухом ДМФ (15мл) в присутствии ГОБТ (0,7ммоль), ЭДКИ (1,4ммоль, 268мг) и N-метилморфолина (1,4ммоль, 0,15мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение ночи. Избыток ДМФ удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метиленхлориде (30мл) и промывали водой (30мл). Водную фракцию экстрагировали CH_2Cl_2 (30мл). Объединенный метиленовый экстракт сушили (MgSO_4) и выпаривали до получения светло-коричневого масла. Светло-коричневое масло очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (C_{18} -колонка, градиент CH_3CN -50MM NH_4OH). Целевые фракции лиофилизировали для получения 148мг (40%) трет-бутилового эфира (3R,11S)-5-метил-3-(10-оксо-1,6,9-триаза-6-метилтрицикло[11.6.1.0^{14.19}]эйкоза-3(4),13(20),14(19),15,17-пентаен-11-илкарбамоил)гексановой кислоты в виде светложелтого порошка, МС 525,2 (M + H)⁺.

Пример 33

Соединения формулы (II)

Трет-бутиловый эфир (3R,11S)-5-метил-3-(10-оксо-1,6,9-триаза-6-метилтрицикло[11.6.1.0^{14.19}]эйкоза-3(4),13(20),14(19),15,17-пентаен-11-илкарбамоил)гексановой кислоты (0,228ммоль, 120мг) перемешивали в 20% ТФК в CH_2Cl_2 (5мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Избыток растворителя удаляли при пониженном давлении (ротационный испаритель при 30°C) для

получения неочищенной кислоты, (3R,11S)-5-метил-3-(10-оксо-1,6,9-триаза-6-метил-трицикло[11 6 1 0^{14 13}]эйкоза-3(4),13(20),14(19),15,17-пентаен-11-илкарбамоил)гексановой кислоты в виде светло-коричневого масла. Путем очистки с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой при элюировании буфером CH₃CN-NH₄OAc в градиентных условиях получали 90мг (75%) кислоты в виде светло-желтого порошка, МС 469,1 (М + Н)⁺

Пример 34

Соединение формулы (Im)

(3R,11S)-5-метил-3-(10-оксо-1,6,9-триаза-6-метилтрицикло[11 6 1 0^{14 13}]эйкоза-3(4),13(20),14(19),15,17-пентаен-11-илкарбамоил)гексановую кислоту и О-бензилгидроксиламин (5экв, 2,5ммоль, 308мг) перемешивали в сухом ДМФ (30мл) в присутствии ГОВТ (2экв, 1ммоль, 135мг), ЭДКИ (5экв, 2,5ммоль, 479мг) и N-метилморфолина (10экв, 5ммоль, 0,55мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 часов. Растворитель удаляли в высоком вакууме при комнатной температуре

Остаток растворяли в дистиллированной воде (35мл) и экстрагировали 10% этилацетатом в петролейном эфире для удаления менее полярных примесей. Целевой продукт затем экстрагировали из водного слоя с помощью CH₂Cl₂ (2x35мл). Органический экстракт промывали соляным раствором (25мл), сушили (MgSO₄) и выпаривали, получая желтое масло (330мг). Неочищенный продукт очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (буфер CH₃CN-NH₄OAc, градиент) и лиофилизировали, получая 175мг (61%) (3R,11S)-N-бензилокси-5-метил-3-(10-оксо-1,6,9-триаза-6-метил-трицикло[11 6 1 0^{14 13}]эйкоза-3(4),13(20),14(19),15,17-пентаен-11-илкарбамоил)гексанамида в виде беловатого порошка, МС 572 (М - Н)

Пример 35

Соединение формулы (In)

Смесь (3R,11S)-N-бензилокси-5-метил-3-(10-оксо-1,6,9-триаза-6-метилтрицикло[11 6 1 0^{14 13}]эйкоза-3(4),13(20),14(19),15,17-пентаен-11-илкарбамоил)гексанамида (40мг, 0,07ммоль) и 10% Pd/C (10мг) перемешивали в растворе 3% HCOOH в этаноле (5мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали через воронку с целитом и концентрировали в вакууме. К твердому остатку в 1мл 50% AcOH/MeOH при перемешивании добавляли в виде одной порции 5мл простого эфира. Беловатый порошок затем собирали с помощью фильтрации, получая 26мг (68%) (3R,11S)-N-гидрокси-5-метил-3-(10-оксо-1,6,9-триаза-6-метилтрицикло[11 6 1 0^{14 13}]эйкоза-3(4),13(20),14(19),15,17-пентаен-11-илкарбамоил)гексанамида, МС 488,5 (МН⁺)

Пример 36

Соединения формулы (Jj)

А К раствору натриевой соли (±)-2-гидроксипропановой кислоты (2,54г, 20,1ммоль) в сухом ДМФ (30мл) добавляли бензилбромид

(2,9мл, 1,2экв) и безводный KI (330мг, 0,1экв). Суспензию выдерживали при 100°C в течение 24 часов и ДМФ отгоняли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали простым эфиром, промывали водой и насыщенным Na₂S₂O₃ сушили (MgSO₄) и концентрировали. Путем перегонки оставшегося масла получали 3,7г (95%) бензил-(±)-2-гидроксипропаноата в виде бесцветного масла, температура кипения 95°C (0,45торр)

Б В другом варианте к холодной (0°C) суспензии NaH (3,8г 60%-ной (по весу) дисперсии в минеральном масле, 95,0ммоль) в ТГФ (50мл) добавляли по каплям через канюлю раствор гликолевой кислоты (72 г, 95ммоль) в ТГФ (50мл). Образовавшийся раствор нагревали до 25°C и концентрировали в вакууме. Образовавшуюся соль суспендировали в ДМФ (100мл) и обрабатывали KI (1,57г, 0,1экв) и бензилбромидом (12,3мл, 1,1экв). Смесь выдерживали при 100°C в течение 23 часов в атмосфере аргона и выпаривали ДМФ. Остаток растворяли в простом эфире и промывали водой, насыщенным Na₂S₂O₃ и соляным раствором и сушили над MgSO₄. Путем перегонки получали бензилгликолят (8,5г, 54%) в виде бесцветного масла, температура кипения 85 - 87°C (0,5торр)

Пример 37

Соединения формулы (LL)

А К холодному (0°C) раствору бензил-(±)-2-гидроксипропаноата (1,75г, 9,01ммоль) в CH₂Cl₂ (50мл) добавляли 2,6-лутидин (1,2мл, 1,1экв), после чего по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (1,7мл, 1,1экв). Через 10 мин по каплям при 0°C добавляли раствор трет-бутилового эфира L-лейцина (1,7г, 1экв) и диизопропилэтиламина (1,7мл, 1,1экв) в CH₂Cl₂ (30мл). Раствор выдерживали при 25°C в течение 36 часов, разбавляли CH₂Cl₂ и промывали насыщенным NaHCO₃ (50мл). После сушки (Na₂SO₄) и концентрации в вакууме оставшееся масло подвергали быстрой хроматографии (кремнезем, 5% этилацетат/гексаны) для разделения диастереомеров. Менее полярный диастереомер трет-бутиловый эфир (1R)-N-(2-бензилоксикарбонил)пропил-L-лейцина (R_f 0,22, 5% этилацетат/гексаны) и более полярный диастереомер трет-бутиловый эфир (1S)-N-(2-бензилоксикарбонил)пропил-L-лейцина (R_f 0,13), в дальнейшем очищали по отдельности с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (5% этилацетат/гексаны) для получения 1,1г более полярного диастереомера и 0,78г менее полярного диастереомера, МС(БТЯ) 364 (МН⁺)

Б Аналогичным способом из бензилгликолята (379мг, 2,7ммоль), трет-бутилового эфира L-лейцина (435мг, 2,7ммоль), 2,6 лутидина (0,35мл, 2,8ммоль), диизопропилэтиламина (0,53мл, 0,28ммоль) и ангидрида трифторметансульфокислоты (0,51мл, 2,8ммоль) получали 383мг (50%) трет-бутилового эфира N-бензилоксикарбонилметил-L-лейцина в виде бесцветного масла, МС(БТЯ) 336(МН⁺)

Пример 38

Соединения формулы (lo)

А К раствору трет-бутилового эфира (1S)-N-(2-бензилоксикарбонил)пропил-L-лейцина (143мг,

0,393ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл) при 0°C добавляли ТФК (0,5мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 4 часов и затем концентрировали в вакууме для получения соли (1S)-N-(2-бензилоксикарбонил)пропил-L-лейцина (соединение формулы (MM)), которую затем растворяли в ДМФ (3мл) с (10S)-10-амино-9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраеном (124мг, 1,1экв) и ГОБТ (80мг, 1,5экв). После охлаждения до 0°C добавляли N-метилморфолин (60мл, 1,5экв) и ЭДКИ (113мг, 1,5экв). После выдержки при 25°C в течение 18 часов реакционную смесь разбавляли 10мл этилацетата, промывали насыщенным NaHCO_3 (3x10мл) и водой (2x10мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток хроматографировали с помощью быстрой хроматографии (кремнезем, 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) и собирали фракции с R_f 0,5 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Путем высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой получали (2R,1'S,10S)-2-[N-(1-бензилоксикарбонил)пропиламино]-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамид (46мг), МС(БТЯ) 575 (MH^+).

Б Аналогичным способом, но заменяя трет-бутиловый эфир (1R)-N-(2-бензилоксикарбонил)пропил-L-лейцина (270мг) на трет-бутиловый эфир (1S)-N-(2-бензилоксикарбонил)пропил-L-лейцина, получали (2R,1'R,10S)-2-[N-(1-бензилоксикарбонил)пропиламино]-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамид (175мг), МС(БТЯ) 575 (MH^+).

Пример 39

Соединения формулы (Ip)

А К раствору (2R,1'S,10S)-2-[N-(1-бензилоксикарбонил)пропиламино]-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамид (46мг) в ТГФ/MeOH (1 1, 2мл) добавляли в атмосфере аргона 1М гидроксид бария (0,3мл). После выдержки при 25°C в течение 24 часов через раствор пропускали CO_2 и образовавшийся осадок карбоната бария отфильтровывали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и водный остаток доводили до pH 5,5 с помощью 1М HCl. После удаления воды с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой получали (2R,1'S,10S)-2-[N'-(1-карбоксии)пропиламино]-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамид в виде белого твердого продукта, МС(БТЯ) 483 (M^+ - Н) (соединение 5).

Аналогичным способом получали

(2RS,10S)-2-[карбоксиметиламино]-2-циклогексил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)ацетамид, МС 497 ($\text{M} + \text{H}^+$),

(2RS,10S)-2-[карбоксиметиламино]-3-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамид, МС 471 ($\text{M} + \text{H}^+$),

(2RS,10S)-2-[фосфонилметиламино]-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамид

Б Аналогичным способом из (2R,1'R,10S)-2-[N'-(1-бензилоксикарбонил)пропиламино]-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамид получали (2R,1'S,10S)-2-[N'-(1-карбоксии)пропиламино]-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамид (16мг), МС(БТЯ) 483 ($\text{M} - \text{H}$).

В В соответствии с описанной выше процедурой получения соединения формулы (Io) из трет-бутилового эфира N-[(бензилоксикарбонил)метил]-L-лейцина (156мг, 0,465ммоль), ГОБТ (94мг, 1,5экв), ЭДКИ (134мг, 1,5экв), N-метилморфолина (77мкл) и (10S)-10-амино-9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраена (133мг, 1экв) после быстрой хроматографии (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) получали неочищенный бензиловый эфир. Неочищенный бензиловый эфир растворяли в ТГФ/MeOH (1 1, 6мл) и гидролизовали с помощью 1М гидроксида бария (0,9мл) в течение ночи. Через раствор пропускали двуокись углерода и образовавшийся осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и водный остаток доводили до pH 5,5 с помощью 1М HCl. Путем высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой получали (2R,10S)-N'-(карбоксиметил)амино-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентанамид (17мг) в виде белого твердого продукта, МС(БТЯ) 457 (MH^+).

Пример 40

Соединения формулы (6)

4-метил-2-метилепентановая кислота

А К чистому этилизобутилмалонату (25г, 0,13ммоль) при 0°C медленно добавляли охлажденный на льду диэтиламин (15,1мл, 0,15ммоль). После перемешивания в течение 15 минут добавляли по каплям формалин (11,1мл, 37% водный формальдегид). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 дней. Затем реакционную смесь обрабатывали раствором, содержащим 20г K_2CO_3 в 40мл воды, и экстрагировали простым эфиром (2x100мл). Эфирные экстракты объединяли, промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении при 20°C . Неочищенный продукт, этил-4-метил-2-метилепентаноат, содержащий некоторое количество эфира, растворяли в абсолютном этаноле (250мл) и обрабатывали ацетонитрилом (250мл), 1М LiOH (9,7г в 250мл воды, 0,23ммоль). После перемешивания в течение ночи органические растворители выпаривали при пониженном давлении и водный остаток экстрагировали этилацетатом (2x150мл). Объединенные экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении для получения 10,5г 4-метил-2-метилепентановой кислоты в виде бесцветного масла.

Б Аналогичным способом получали следующие соединения формулы (Gd)

4-фенил-2-метилпентановую кислоту,
3-циклогексил-2-метилпентановую кислоту,
5-фенил-2-метилпентановую кислоту,
2-метилпентановую кислоту, и
3,3-диметил-2-метилпентановую кислоту

Пример 41

Соединения формулы (Id)

(Обращенные гидроксаматы)

А Раствор 4-метил-2-метилпентановой кислоты (3,5г) и О-бензилгидроксиламина выдерживали при 120°C в течение 8 часов. Реакционную смесь затем разделяли между 50мл 1,0N NaOH и 50мл диэтилового эфира. Водную фракцию отделяли, подкисляли до pH 3 с помощью 10% HCl и промывали 50мл простого эфира. Путем ионно-обменной хроматографии (Dowex-50W) при элюировании смесью 20% пиридин/вода получали 2-(бензилоксиаминометил)-4-метилпентановую кислоту.

300мг $^1\text{H-NMR}$ в CDCl_3 : δ 0,9 - 1,0 (dd, 6H, CH_3), 1,25 - 1,35 (m, 1H, CH), 1,6 - 1,75 (m, 2H, CH_2), 2,8 - 2,9 (m, 1H, $\text{C}_\alpha\text{-H}$), 3,0 - 3,2 (AB_q , 2H, CH_2N), 4,7 - 4,75 (AB_q , 2H, CH_2O), 7,3 - 7,4 (m, 5H, Ph)

Б Формулирование 2-(бензилоксиаминометил)-4-метилпентановой кислоты проводили в дихлорметане смесью муравьиная кислота/уксусный ангидрид для получения N-формил-2-(бензилоксиаминометил)-4-метилпентановой кислоты. Сочетание с соединением формулы (J) к N-формил-2-(бензилоксиаминометил)-4-метилпентановой кислоте (175мг) и соединению формулы (J) (230мг) в смеси 5% пиридин/дихлорметан (30мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (ДМАП) (200мг) и гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (ЭДКИ) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов и затем концентрировали и разделяли между 30мл этилацетата и 30мл 20% HCl. Органическую фракцию промывали водой (20мл), 5% NaHCO_3 (20мл) и соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Путем очистки на силикагеле с элюированием смесью 50% этилацетат/гексан получали продукт в виде смеси двух изомеров. Путем гидрогенолиза в метаноле над 10% Pd/C получали (2R,10S)-2-[N-формил,N-гидроксиаминометил]-4-метил-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентамид в виде смеси двух изомеров, MS 455 ($\text{M} - \text{H}$)⁺, (соединение 6)

Аналогичным способом получали (2RS,10S)-2-[изопропоксикарбонилметил]-4-метил-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентамид, MS 455 ($\text{M} + \text{H}$)⁺
(2RS,10S)-2-[морфолинкарбетоксиметил]-4-метил-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-ил)пентамид, MS 455 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Пример 42

Данный пример иллюстрирует получение характерных фармацевтических композиций для

орального введения, содержащих соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, (3R,10S)-2-гидрокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10.6.1.0^{13.18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамид

А Ингредиенты	Процентное соотношение массы
Соединение формулы (I)	20,0%
Лактоза	79,5%
Стеарат магния	0,5%

Вышеуказанные ингредиенты смешивают и помещают в желатиновые капсулы с твердой оболочкой, содержащие по 100мг каждая, одна капсула содержит приблизительно суточную полную дозу

Б Ингредиенты	Процентное соотношение массы
Соединение формулы (I)	20,0%
Стеарат магния	0,9%
Крахмал	8,6%
Лактоза	79,6%
ПВП (поливинилпирролидин)	0,9%

Вышеуказанные ингредиенты, за исключением стеарата магния, смешивают и гранулируют с использованием воды в качестве жидкости для гранулирования

Затем композицию сушат, смешивают со стеаратом магния и таблетуют с помощью соответствующей таблетующей машины

В Ингредиенты	
Соединение формулы (I)	0,1г
Пропиленгликоль	20,0г
Полиэтиленгликоль 400	20,0г
Полисорбат 80	1,0г
Вода	q s до 100мл

Соединение формулы (I) растворяют в пропиленгликоле, полиэтиленгликоле 400 и полисорбате 80. Затем при перемешивании добавляют воду в количестве, необходимом для получения общего объема раствора 100мл, который фильтруют и разливают по флаконам

Г Ингредиенты	Процентное соотношение массы
Соединение формулы (I)	20,0%
Арахисовое масло	78,0%
Спан 60	2,0%

Вышеуказанные ингредиенты расплавляют, смешивают и заполняют ими мягкие эластичные капсулы

Пример 43

Данный пример иллюстрирует получение характерной фармацевтической композиции для парентерального назначения, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически при-

емлемую соль, например, (3R,11S)-N-гидрокси-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{14 19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексанамида

Ингредиенты	
Соединение формулы (I)	0,02г
Пропиленгликоль	20,0г
Полиэтиленгликоль 400	20,0г
Полисорбат 80	1,0г
0,9% физиологический раствор	q s 100мл

Соединение формулы (I) растворяют в пропиленгликоле, полиэтиленгликоле 400 и полисорбате 80. Затем добавляют при перемешивании 0,9%-ный физиологический раствор в количестве, достаточном для получения 100мл раствора для внутривенного введения, который фильтруют через мембранный фильтр с размером ячеек 0,2 микрона и упаковывают в стерильных условиях.

Пример 44

Данный пример иллюстрирует получение характерной фармацевтической композиции в форме суппозитория, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, (10S)-2-меркаптометил-4-метил-N-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)пентанамида

Ингредиенты	Процентное соотношение массы
Соединение формулы (I)	1,0%
Полиэтил енгликоль 1000	74,5%
Полиэтиленгликоль 4000	24,5%

Ингредиенты расплавляют вместе и смешивают в паровой бане и разливают в формы, вмещающие 2,5г общего веса.

Пример 45

Данный пример иллюстрирует получение характерной фармацевтической композиции для инфузии, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, (10S)-4-метил-2-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)пентил-(хинолин-2-илтиометил)фосфиновую кислоту

Ингредиенты	Процентное соотношение массы
Тонкоизмельченное соединение формулы (I)	1,0%
Тонкоизмельченная лактоза	99,0%

Ингредиенты измельчают, смешивают и упаковывают в инфузионный флакон, снабженный дозирующим насосом.

Пример 46

Данный пример иллюстрирует получение характерной фармацевтической композиции в беспроPELLентной распылительной форме, содержа-

щей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, (3R,10S)-N-гидрокси-5-метил-3-(9-оксо-1,8-дiazатрицикло[10 6 1 0^{13 18}]нонадека-12(19),13(18),14,16-тетраен-10-илкарбамоил)гексанамида

Ингредиенты	Процентное соотношение массы
Соединение формулы (I)	0,005%
Вода	89,995%
Этанол	10,000%

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

Пример 47

Данный пример иллюстрирует получение характерной фармацевтической композиции в аэрозольной форме, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, (3R,11S)-N-гидрокси-5-метил-3-(10-оксо-1,9-дiazатрицикло[11 6 1 0^{14 19}]эйкоза-13(20),14(19),15,17-тетраен-11-илкарбамоил)гексанамида

Ингредиенты	Процентное соотношение массы
Соединение формулы (I)	0,10%
Пропеллент 11/12	98,90%
Олеиновая кислота	1,00%

Соединение формулы (I) диспергируют в олеиновой кислоте и вводят пропелленты. Затем полученную смесь заливают в аэрозольную емкость, снабженную дозирующим клапаном.

Пример 48

Анализ in vitro

Коплагеназу типа I фибробласта очищали от лишней сыворотки среды для культивирования клеток GM0010A, стимулированной PMA, с помощью гепариновой и цинк-хелатирующей сефарозных колонок, а затем с помощью жидкостной хроматографии быстрого разрешения (колонок MONO S). Фермент активировали с помощью инкубации трипсином.

Коплагеназу типа IV очищали от содержащей сыворотку среды для культивирования клеток фибробласта (GM0010A) с помощью цинк-хелатирующей и желатин-сефарозной колонок, а затем с помощью жидкостной хроматографии быстрого разрешения (колонок MONO S). Электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия показал, что фермент является гомогенным. Фермент активировали с помощью инкубации 1ммолем APMA в течение 1 часа при 35 - 37°C.

Соединение формулы (I) растворяли в ДМСО и добавляли в кювету, содержащую 0,2мкг коплагеназы типа I или 0,03мкг коплагеназы типа IV в ТК-буфере (20мМ Трис, 5мМ CaCl₂, pH 7,5) (конечная концентрация ДМСО 2%). Концентрации соединений формулы (I) выбирали таким образом, чтобы для каждого 20% изменения активности

иметь по крайней мере одну экспериментальную точку Ферменту и соединению давали возможность пройти предварительную 3 минутную инкубацию при 37°C Для того, чтобы иницировать реакцию, к каждому 20мкМ добавляли N-(7-диметиламино-4-метил)кумаринил ("DACM") (фирма Sigma) и тиопептид (Ac-Pro-Leu-Gly-S-"Leu"-Leu-Gly-OEt, фирма Bachem Bioscience Inc.) Флуоресценцию регистрировали при длинах волн возбуждения и эмиссии 395 и 485нм соответственно

Каждую экспериментальную точку получали осреднением по двукратному эксперименту Для определения значения IC₅₀ с помощью программы Enzfitter использовали по крайней мере шесть экспериментальных точек, показывающих зависимость изменения флуоресценции в минуту от концентрации соединения

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

K _i или IC ₅₀ (нМ)					
	Коллагеназа фибропластов человека	Коллагеназа нейтрофилов человека	Желатиназа нейтрофилов человека	Матрилизин	Стромелизин
Соединение (пример 6)	25	14	115	850	4500
Соединение (пример 8)	0,1	0,4	0,2	3	9
Соединение (пример 10)	2,3	-	-	114	> 800
Соединение (пример 25)	5	4	14	78	> 800
Соединение (пример 39)	20	-	-	3225	25000
Соединение (пример 41)	0,5	-	1,0	9	7,5

Пример 49

Анализ in vitro

Этот анализ позволяет определить, обладают ли соединения формулы (I) способностью ингибировать выход меченных по ³⁵S гликозаминогликанов (GAG) из хрящевых эксплантатов

Небольшие хрящевые эксплантаты (3мм в диаметре) получали из коленных суставов свежеемутированных быков и метили с помощью ³⁵SO₄ Меченные по ³⁵S гликозаминогликаны (GAG) выходили в среду для культивирования в ответ на добавление rhIL-1-альфа, индуцирующего экспрессию хондроцитарных матричных металлопротеаз (ММП), включающих стромелизин и коллагеназу При определении процента ингибирования меченных GAG вводили поправку на спонтанный выход в отсутствии rhIL-1-альфа Результаты для каждой группы представляют собой средние значения ± среднеквадратичная ошибка по пяти эксплантатам

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

Соединение 2 (пример 8) IC₅₀ = 40мкМ

Соединение 4 (пример 25) IC₅₀ = 50мкМ

Пример 50

Анализ in vitro

Для изучения in vitro влияния соединений формулы (I) на резорбцию кости использовали в качестве модели длинную кость крысиных эмбрионов Для индуцирования резорбции кости in vitro использовали бычий РТН Влияние на резорбцию кости выражали с помощью количества ⁴⁵Са, вышедшего в среду для культивирования из предварительно меченных по ⁴⁵Са длинных костей крысиных эмбрионов Ингибирующий эффект

соединений формулы (I) в отношении индуцированной бычим РТН резорбции кости выражали в виде среднего процента ингибирования ± среднеквадратичная ошибка

Предварительно меченные по ⁴⁵Са длинные кости крысиных эмбрионов (из предплечья) рассекали и культивировали в чашках Linbro при 37°C в течение ночи в среде BGJb, дополненной 1мг/мл бычьим сывороточным альбумином (БСА) В каждой группе использовали по пять пар костей Соединения формулы (I) сначала растворяли в этаноле, затем разбавляли до различных концентраций и добавляли одновременно с бычим РТН (1-34) в концентрации 1x10⁻⁸М в первый день Концентрации этанола в растворах соединений составляли менее 0,05%, что не оказывало влияния на анализ Анализ заканчивали на шестой день с однократной заменой среды на третий день

В конце каждой замены среды подсчитывали количество ⁴⁵Са, присутствующего в среде для культивирования Оставшиеся кости разлагали с помощью 0,1Н HCl и также подсчитывали количество ⁴⁵Са, присутствующего в продукте разложения кости Результаты выражали в виде % по отношению к общему количеству ⁴⁵Са, вышедшему из каждой пары костей Бычий РТН в концентрации 1x10⁻⁸М индуцирует резорбцию кости до максимального уровня, который принимается за 100% и эту концентрацию использовали в качестве стандарта Уровень резорбции кости в присутствии только среды принимали за базовую линию (за 0%) Все группы, обработанные соединениями, сравнивали с бычим РТН (1-34) в концентрации 1x10⁻⁸М Концентрация, при которой соединение ингибирует резорбцию кости на 50%, обозначали как IC₅₀

Соединения формулы (I) при тестировании этим методом проявили способность ингибировать индуцируемую бычьим РТН резорбцию кости

Соединение 3 (пример 10) $IC_{50} = 0,1 \mu M$

Соединение 4 (пример 25) $IC_{50} = 5 \mu M$

Токсикология

В вышеописанных анализах не было обнаружено никаких серьезных токсикологических эффектов

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71