



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37217 (13) C2

(51) 7 C07C279/04, 235/02,
A61K31/155, 31/16МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) АНАЛОГИ 15-ДЕЗОКСИСПЕРГУАЛІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ
ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

(21) 95028166

(22) 17.02.1995

(24) 15.05.2001

(31) 9402125, 9406706

(32) 24.02.1994, 01.06.1994

(33) FR, FR

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Рено Патріція (FR), Лебретон Люк (FR), Дютартре

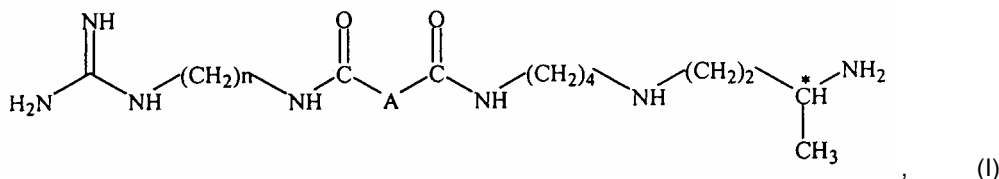
Патрік (FR), Деррепас Філіпп (FR), Самрес Сос (FR)

(73) ФУРНІР ІНДАСТРІЄ ЕТ САНТЕ (FR)

(56) EP, 0105193, 11.04.1984.

EP, 0181592, 21.05.1986.

EP, 0600762, 08.06.1994.

(57) 1. Аналоги 15-дезоксиспергуалина общей
формулы (I):

в которой:

А обозначает простую связь, группу $-\text{CH}_2-$, группу $-\text{CH}_2\text{O}-$, группу $-\text{CH}_2\text{NH}-$, группу $-\text{CH}(\text{OH})-$, группу $-\text{CHF}-$ или группу $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$;

n равно 6 или 8, и

их соли присоединения.

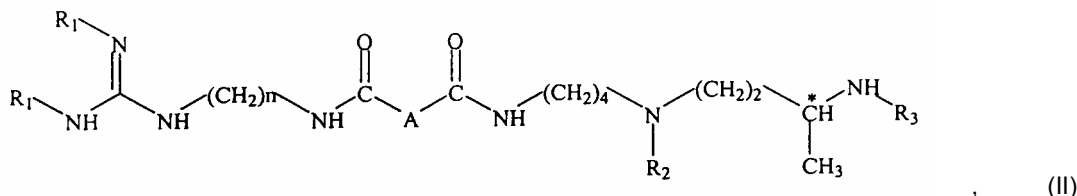
2. Соединения по п. 1 формулы (I), в которой А обозначает группу CH_2 или группу CH_2O , и его соли присоединения.

3. Соединения по п. 1 формулы (I), в которой *С обозначает углерод конфигурации (R) или (R, S) и его соли присоединения.

4. Соединение по п. 1, представляющие собой 2-[[[4-[/3-(амино)бутил/амино]бутил]амино]карбонил-окси]-N-[6-/((аминоиминометил)-амино/гексил]ацетамид-трис(трифторацетат).

5. Соединение по п. 1, представляющее собой 2-[[[4-[/3-(R)-(амино)бутил/амино]бутил]амино]карбонил-окси]-N-[6-/((аминоиминометил)-амино/гексил]ацетамид-трис(трифторацетат).

6. Способ получения соединения формулы (I) или одной из его солей присоединения по п. 1, отличающийся тем, что он включает удаление защитных групп из соединения формулы (II):



в которой:

А обозначает простую связь, группу $-\text{CH}_2-$, группу $-\text{CHF}-$, группу $\text{CH}(\text{OCH}_3)$, группу $\text{CH}(\text{OH})$, группу $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$, группу CH_2O или группу CH_2NH ;

n равно 6 или 8;

 R_1 , R_2 , R_3 , одинаковые или разные, каждый обозначает аминозащитную группу алкилоксикарбонильного, бензилоксикарбонильного или бензильного типа;

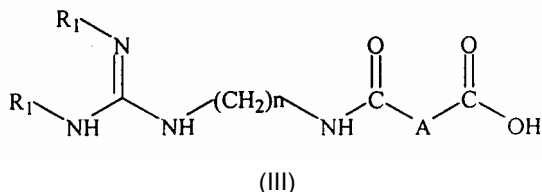
причем вышеуказанное удаление защитных групп включает в частности:

(а) обработку вышеуказанного соединения формулы (II) с помощью сильной кислоты, если, по крайней мере, один из R_1 , R_2 или R_3 обозначает группу оксикарбонильного типа; и/или(б) каталитическое гидрирование вышеуказанного соединения формулы (II), если, по крайней мере, один из R_1 , R_2 или R_3 обозначает группу

бензильного типа или если А обозначает группу $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$, для получения соответствующего соединения формулы (I) в виде свободного основания или одной из его солей присоединения.

7. Способ по п. 6, **отличающийся** тем, что перед снятием защитных групп соединение формулы (II) получают согласно одному из вариантов:

(а) вариант А, в котором (i) осуществляют конденсацию соединения формулы (III):

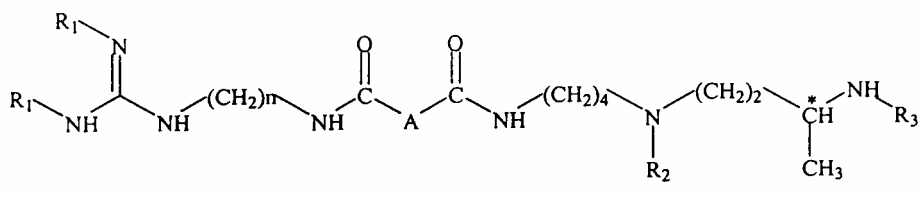


в которой:

n равно 6 или 8;

A обозначает группу CH_2 , $\text{CH}(\text{OCH}_3)$, $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$, CHF или простую связь;

R_1 обозначает амино-защитную группу,



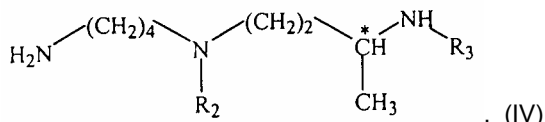
в которой n , A , R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения;

(ii) удаляют защитные группы из соединения формулы (II), получаемого на стадии (i) посредством одной или нескольких обработок с помощью сильной кислоты и/или путем каталитического гидрирования для замены R_1 , R_2 и R_3 атомом водорода и получения соединения формулы (I), в которой: A обозначает простую связь, CH_2 , CHF , $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ или $\text{CH}(\text{OH})$; n равно 6 или 8;

(iii) и при необходимости получают соединение формулы (I) в виде свободного основания путем обработки сильным основанием, затем полученное свободное основание переводят в другие соли присоединения;

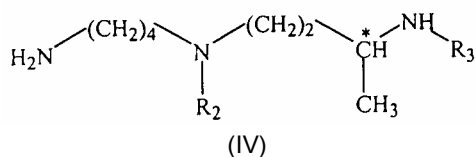
(б) вариант Б, в котором

(i) осуществляют взаимодействие соединения формулы (IV):



в которой R_2 и R_3 одинаковые или разные, каждый обозначает амино-защитную группу оксикарбо-

с амином формулы (IV):



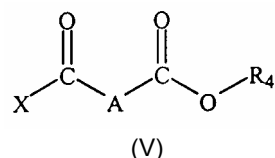
в которой R_2 и R_3 одинаковые или разные, каждый обозначает амино-защитную группу, путем активации кислоты:

– либо с помощью агента сочетания карбодиимидного типа в присутствии нуклеофильного агента, в органическом растворителе и при температуре 0–40°C;

– либо за счет образования смешанного ангидрида, особенно с помощью изобутилхлорформата в присутствии основного агента, в органическом растворителе и при температуре от -35°C до +20°C;

причем используют по 1 моль соединения формулы (III) примерно на 1 моль соединения формулы (IV) для получения соединения формулы (II):

нильного или бензильного типа; с кислотой или хлорангидридом кислоты формулы (V):



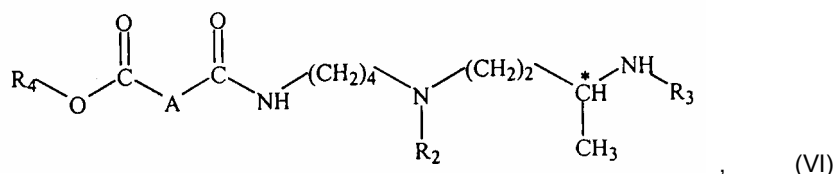
в которой:

X обозначает атом хлора или группу OH ;

A обозначает простую связь, группу CH_2 , группу CHF , группу $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ или группу $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$;

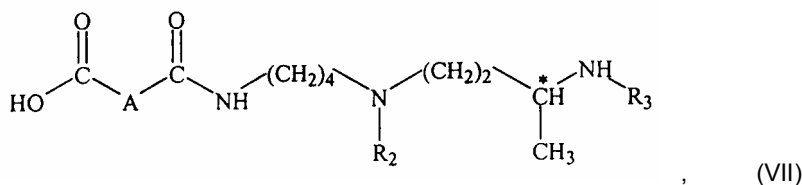
R_4 обозначает алкильную группу с 1–3 С-атомами, линейную или разветвленную, или фенилметильную группу;

в органическом растворителе в присутствии активатора карбоксильной группы и нуклеофильного агента, когда X обозначает группу OH , или в присутствии третичного амина, когда X обозначает атом хлора при температуре 0–40°C, причем используют по 1 моль соединения формулы (IV) примерно на 1 моль соединения формулы (V) для получения соединения формулы (VI):



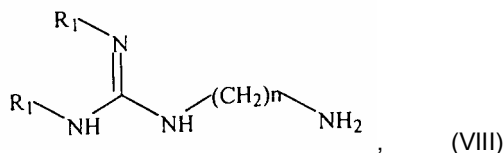
в которой A, R₂, R₃ и R₄ имеют вышеуказанные значения;

(ii) омыляют полученное соединение в органическом растворителе в присутствии сильного основания для получения соединения формулы (VII):



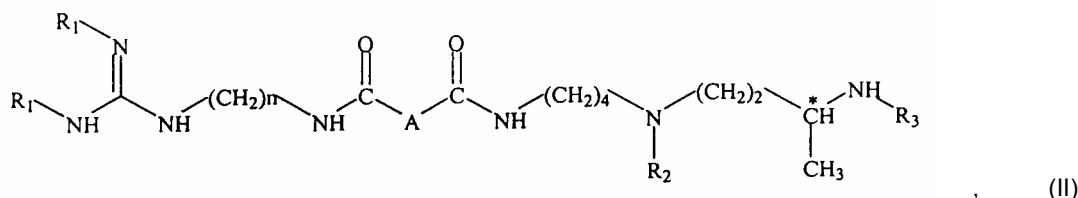
в которой A, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения:

(iii) конденсируют соединения формулы (VII) с амином формулы (VIII):



в которой n обозначает 6 или 8 и R₁ обозначает amino-защитную группу

в условиях, идентичных условиям варианта A, для получения соединения формулы (II):



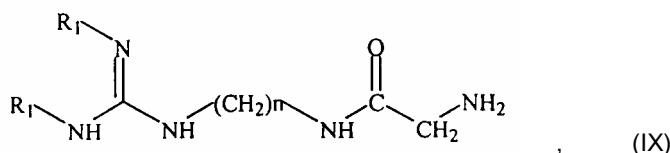
в которой A, n, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения:

(iv) удаляют защитные группы из полученного соединения одной или несколькими обработками с помощью сильной кислоты и/или путем каталитического гидрирования для замены R₁, R₂ и R₃ атомом водорода и получают соединения формулы (I), в которой A обозначает простую связь, CH₂, CHF, CHOCH₃ или CH(OH) и n равно 6 или 8;

(v) и при необходимости получают соединения формулы (I) в виде свободного основания путем обработки сильным основанием, затем полученное свободное основание переводят в другие соли присоединения;

(в) вариант B, в котором

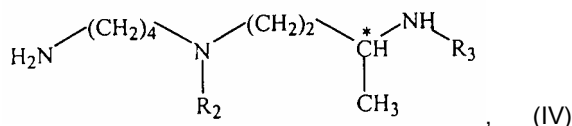
(i) ацилируют концевую NH₂-группу основания формулы (IX):



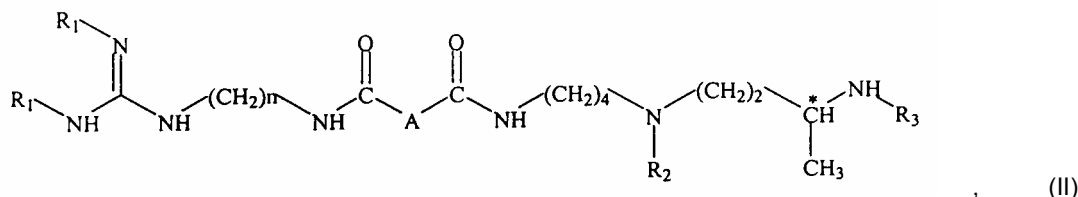
в которой R₁ обозначает amino-защитную группу и n равно 6 или 8,

с помощью хлорформиата или симметричного карбоната, в инертном растворителе при комнатной температуре (15–25°C);

(ii) полученное соединение подвергают аминолизу с помощью амина формулы (IV):



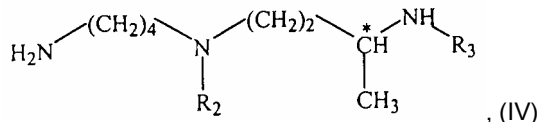
в которой R₂ и R₃ одинаковые или разные, каждый обозначает amino-защитную группу; в инертном растворителе для получения соединения формулы (II):



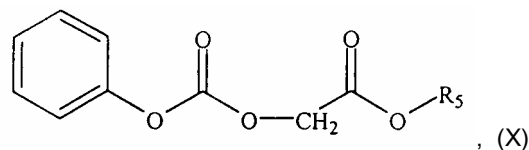
в которой n, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения и A обозначает группу –CH₂NH–;

(iii) удаляют защитные группы из соединения формулы (II), полученного на стадии (ii) посредством

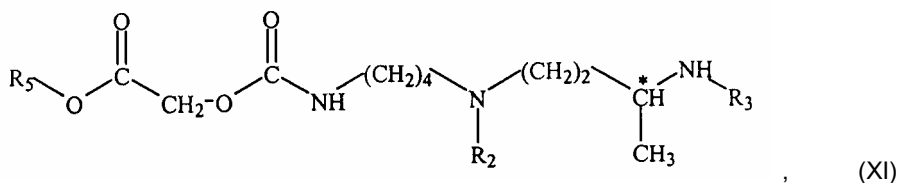
одной или нескольких обработок с помощью сильной кислоты и/или путем каталитического гидрирования для замены R_1 , R_2 и R_3 атомом водорода и получают соединения формулы (I), в которой А обозначает группу CH_2NH и n равно 6 или 8, и (iv), если необходимо, получают соединение формулы (I) в форме свободного основания путем обработки сильным основанием и полученное свободное основание переводят в другие соли при соединении; и
(г) вариант Г, в котором
(i) вводят во взаимодействие амин формулы (IV):



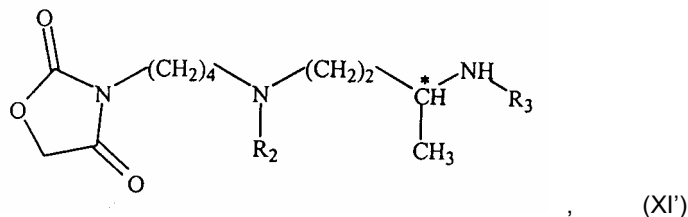
в которой R_2 и R_3 одинаковые или разные, каждый обозначает amino-защитную группу; с карбонатом формулы (X)



в которой R_5 обозначает алкильную группу с 1–3 С-атомами или фенилметильную группу, в инертном растворителе при температуре от комнатной до температуры кипения с обратным холодильником реакционной среды, причем используют по 1 моль соединения формулы (IV) на 1 моль соединения формулы (X) для получения соединения формулы (XI):

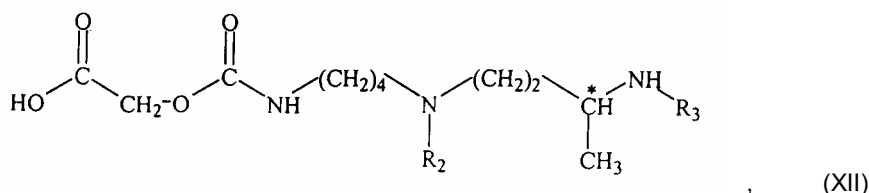


в которой R_2 , R_3 и R_5 имеют вышеуказанное значение, или соединения формулы (XI'):



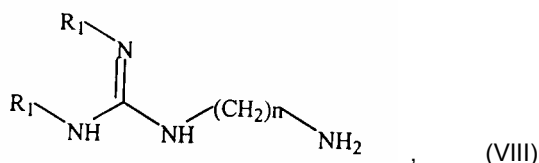
в которой R_2 и R_3 имеют вышеуказанное значение; (ii) омыляют соединения формулы (XI) или (XI'), полученные таким образом в органичес-

ком растворителе в присутствии сильного основания для получения соединения формулы (XII):



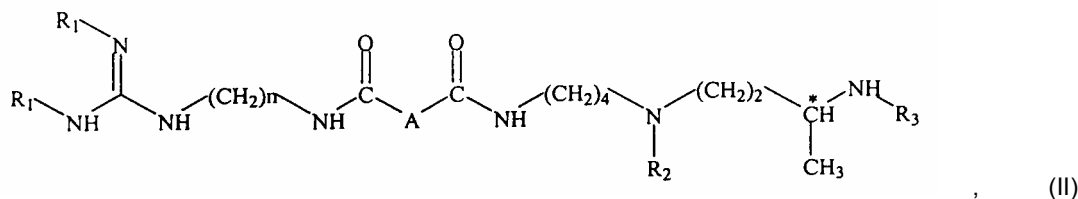
в которой R_2 и R_3 имеют вышеуказанное значение;

(iii) полученное соединение формулы (XII) конденсируют с амином формулы (VIII);



в которой n равно 6 или 8 и R_1 обозначает amino-защитную группу;

в условиях, идентичных условиям варианта А для получения соединения формулы (II):



в которой n , R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения и A обозначает группу CH_2O ;

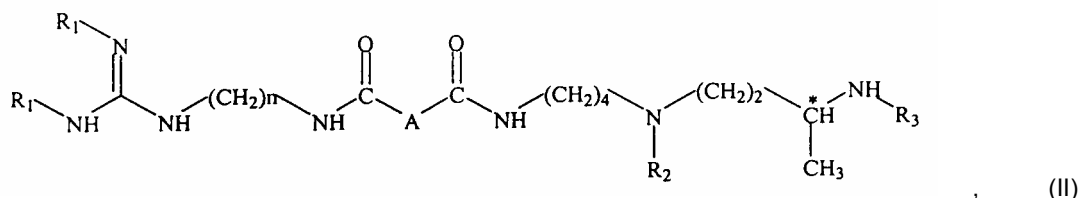
(iv) удаляют защитные группы из полученного соединения формулы (II) посредством одной или нескольких обработок с помощью сильной кислоты и/или путем каталитического гидрирования для замены R_1 , R_2 и R_3 атомом водорода и получают соединения формулы (I), в которой A обозначает группу CH_2O и n равно 6 или 8; и

(v) если необходимо, получают соединения формулы (I) в форме свободного основания обработ-

кой сильным основанием, затем полученное свободное основание переводят в другие соли при соединении.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая иммунодепрессивной активностью, содержащая активное начало и фармацевтические добавки, **отличающаяся** тем, что в качестве активного начала она содержит, по крайней мере, одно соединение формулы (I) в эффективном количестве.

9. Соединение формулы (II):



в которой:

A обозначает простую связь, группу CH_2 , группу CHF , группу $\text{CH}(\text{OH})$, группу $\text{CH}(\text{OCH}_3)$, группу $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$, группу CH_2O или группу CH_2NH ; n равно 6 или 8;

R_1 , R_2 , R_3 одинаковые или разные, каждый обозначает amino-защитную группу алкилоксикарбонильного, бензилоксикарбонильного или бензильного типа в качестве промежуточного агента в синтезе соединений формулы (I).

Настоящее изобретение относится к новым соединениям структуры, аналогичной (близкой) 15-дезоксиспергуалину. Оно также относится к способу их получения и их применению в фармакологии в качестве иммунодепрессивных агентов.

Известно, что 15-дезоксиспергуалин, первоначальные исследования которого относились к противоопухолевой активности, обладает хорошей активностью в области иммунодепрессии. Эта активность констатируется в многочисленных публикациях, особенно: "Deoxyspergualin in lethal murine graft-versus-host disease", Transplantation, т. 51, 712-715, № 3 (март, 1991 г.) и "15-deoxyspergualin: From Cytostasis to Immunosuppression", Behring Inst. Mitt., № 82, 231-239 (1988).

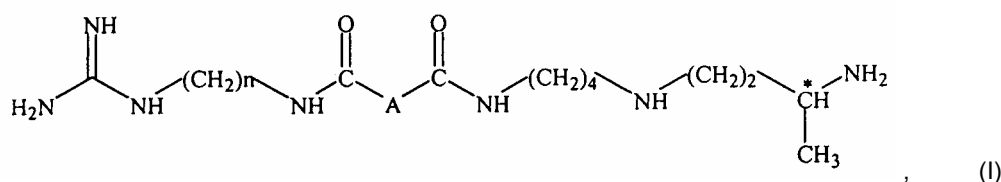
Однако, 15-дезоксиспергуалин не обладает химической стабильностью, поэтому пытались разработать более стабильные производные, например, заменяя α -гидроксиглициновый остаток

15-дезоксиспергуалина различными α - или ω -аминокислотами, или модифицируя цепь, несущую гуанидиновую функцию. Примеры таких модификаций изложены в европейских заявках на патент A-0181592 или A-0105193.

В настоящем изобретении предлагаются новые продукты, общая структура которых остается аналогичной 15-дезоксиспергуалину, которые химически стабильны и обладают иммунодепрессивной активностью, выше таковой известных продуктов уровня техники.

Продукты согласно изобретению отличаются в частности от известных продуктов уровня техники инверсией амидной связи, соединяющей гуанидино-гексильный остаток с центральной цепью молекулы, природой центральной цепи и введением разветвленной цепи, содержащей хиральный центр в спермидиновой части молекулы.

Аналоги 15-дезоксиспергуалина, согласно изобретению, соответствуют соединениям формулы (I):



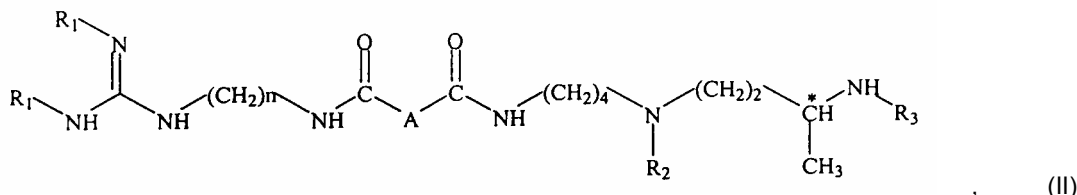
в которой:

A обозначает простую связь, группу $-\text{CH}_2-$, группу $-\text{CH}_2\text{O}-$, группу $-\text{CH}_2\text{NH}-$, группу $-\text{CH}(\text{OH})-$, группу $-\text{CHF}$ или группу $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$;

n равно 6 или 8

и их солям присоединения.

В формуле (I) и в других формулах (т.е. (II), (IV), (VI), (XI), (XI') и (XII), которые следуют ниже,



в которой:

A и n имеют вышеуказанные значения и

R_1 , R_2 и R_3 , одинаковые или разные, каждый обозначает защитную группу аминной функции;

путем одной или нескольких реакций, известных специалисту, для замены всех групп R_1 , R_2 и R_3 атомом водорода.

Изобретение относится также к использованию соединений формулы (I) и их нетоксичных аддитивных солей в фармацевтических композициях, предназначенных для использования в терапии против иммунных нарушений или против малярии, или в качестве фармакологического реагента.

Под аддитивными солями понимают соли присоединения кислоты, получаемые за счет взаимодействия неорганической или органической кислоты с соединением формулы (I). Предпочтительными неорганическими кислотами для солеобразования являются соляная, бромоводородная, серная и фосфорная кислоты. Предпочтительными для солеобразования органическими кислотами являются фумаровая, малеиновая, метансульфоновая, щавелевая, лимонная и трифторукусная кислоты.

Принимая во внимание наличие асимметрического атома углерода, вышеобозначенного как *C, и природу группы A, соединения формулы (I) могут содержать один или два хиральных атома углерода. Когда A обозначает $-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{O}-$ или $-\text{CH}_2\text{NH}-$, настоящее изобретение охватывает из соединений формулы (I) рацематы, где *C имеет конфигурацию (R, S), и энантиомеры, где *C имеет конфигурацию (R) или (S). Когда A обозначает $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CHF}-$ или $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), которые содержат два хиральных положения, получаемые в виде эквимолекулярной смеси четырех диастереоизомеров, "полурацематов" (R, S)-A-(R)-*C, (R, S)-A-(S)-*C, (R)-A-(S, R)-*C и (S)-A-(S, R)-*C и каждого из четырех диастереоизомеров.

*C обозначает асимметрический атом углерода (другая номенклатура: "хиральный атом углерода").

Согласно изобретению, способ получения соединений формулы (I) и их солей присоединения включает удаление защитных групп из соединений формулы (II):

Практически предпочитают, чтобы асимметрический атом углерода, обозначаемый как *C, имел конфигурацию (R, S) или (R).

Соединения формулы (I) можно получать само по себе известными способами на основе классических реакций, таких как образование амидной связи, а также на основе методов химии пептидов.

Способ получения, который предлагается согласно изобретению, включает, как указано выше, удаление защитных групп из соединения формулы (II).

Практически защитные группы R_1 , R_2 , R_3 , которые нужно заменить на атом водорода, представляют собой группы, защищающие аминofункции и известны в области химии пептидов для временного блокирования неполностью замещенных "аминных" функций.

Из групп, которые пригодны для этой цели, можно использовать:

(а) группы оксикарбонильного типа, как например, алкоксикарбонильные и бензилоксикарбонильные группы:

Вос = трет. – бутилоксикарбонил / или (1,1-диметилэтокси) карбонил/ Fmoc = 9-флуоренилметоксикарбонил;

Fos = фурфурилоксикарбонил;

Z = бензилоксикарбонил;

Z(n – Cl) = 4-хлорбензилоксикарбонил или

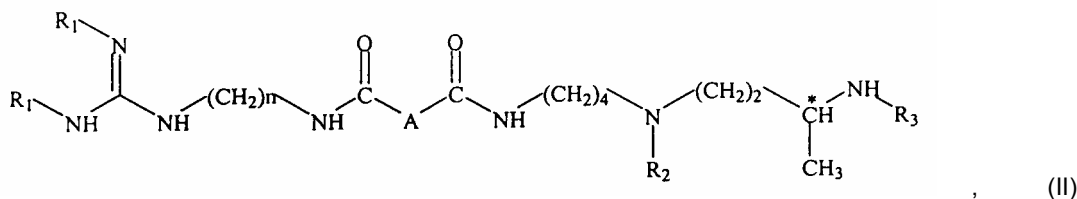
Z(n – OMe) = 4-метоксибензилоксикарбонил;

(б) группы бензильного типа, например:

Bn = фенилметил.

Из этих амино-защитных групп предпочтительными группами являются Вос и Bn.

Практически, способ получения соединения формулы (I) или одной из его солей присоединения отличается тем, что он включает стадии, заключающиеся в удалении защитных групп из соединения формулы (II):



в которой:

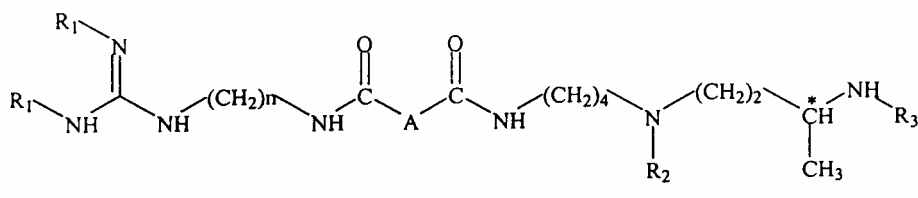
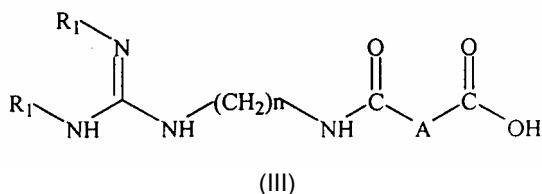
A обозначает простую связь, группу CH_2 , группу CHF , группу $\text{CH}(\text{OCH}_3)$, группу $\text{CH}(\text{OH})$, группу $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$, группу CH_2O или группу CH_2NH ;
 $n = 6$ или 8 и

R_1 , R_2 , R_3 , одинаковые или разные, каждый обозначает amino-защитную группу алкилоксикарбонильного, бензилоксикарбонильного или бензильного типа;

путем одной или нескольких обработок в зависимости от природы amino-защитных групп, например, если, по крайней мере, один из R_1 , R_2 или R_3 обозначает группу оксикарбонильного типа, работают путем воздействия сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота, или, если по крайней мере один из R_1 , R_2 или R_3 обозначает группу бензильного типа, или если A обозначает группу $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$, то работают путем каталитического гидрирования в присутствии палладия на-угле или соли палладия для получения соединения формулы (I) в форме свободного основания или одной из его солей присоединения и затем при необходимости полученную соль присоединения переводят в форму свободного основания путем обработки сильным основанием, затем полученное свободное основание переводят в другие соли присоединения.

Для получения соединения формулы (II) работают согласно одному из следующих вариантов:

(а) вариант А, который включает стадию, заключающуюся в конденсации соединения формулы (III):



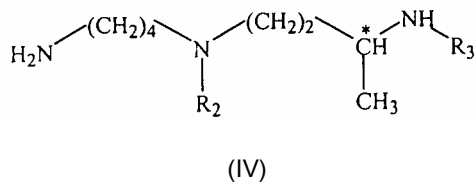
в которой n , A, R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения;

в которой:

n равно 6 или 8;

A обозначает группу CH_2 , $\text{CH}(\text{OCH}_3)$, $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$, CHF или простую связь;

R_1 обозначает amino-защитную группу, например Вос-группу; с амином формулы (IV):



в которой:

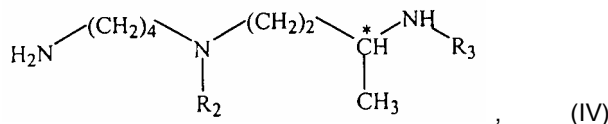
R_2 и R_3 одинаковые или разные, каждый обозначает amino-защитную группу, например группу Вос или бензил (Bn) путем активации кислоты:

– либо с помощью агента сочетания карбодиимидного типа (особенно как 1,3-дициклогексилкарбодиимид), в присутствии нуклеофильного агента (например, 1-гидроксibenзотриазола), в органическом растворителе, в частности, в хлорированном растворителе, таком как хлороформ или дихлорметан и при температуре $0-40^\circ\text{C}$;

– либо путем образования смешанного ангидрида, например, с помощью изобутилхлорформиата в присутствии основного агента, такого как N-метилморфолин, в органическом растворителе, например, в тетрагидрофуране, и при температуре от -35°C до $+20^\circ\text{C}$;

используя по 1 моль соединения формулы (III) примерно на 1 моль соединения формулы (IV) для получения соединения формулы (II):

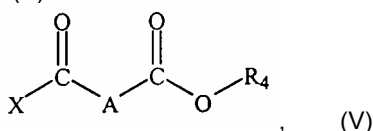
(б) вариант Б, который включает стадии, состоящие (i) во взаимодействии соединения формулы (IV):



в которой:

R_2 и R_3 одинаковые или разные, каждый обозначает amino-защитную группу оксикарбонильного или бензильного типа,

с кислотой или хлорангидридом кислоты формулы (V):



в которой:

X обозначает атом хлора или группу OH ;

A обозначает простую связь, группу CH_2 , группу CHF , группу $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ или группу $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$;

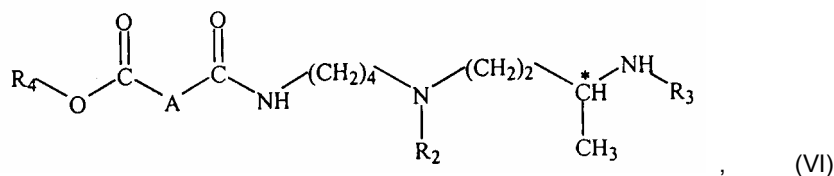
R_4 обозначает алкильную группу с 1–3 C-атомами, линейную или разветвленную, или фенилметильную группу;

в органическом растворителе, в частности в хлорированном растворителе, таком как ди-

хлорметан или хлороформ, в присутствии активатора карбоксильной группы, такого как карбодиимид (особенно 1,3-дициклогексилкарбодиимид или карбонилдиимидазол), и нуклеофильного агента (особенно 1-гидроксибензотриазола), когда X обозначает группу OH, или в присутствии тре-

тичного амина (как, например, триэтиламина), когда X обозначает атом хлора, при температуре 0–40°C,

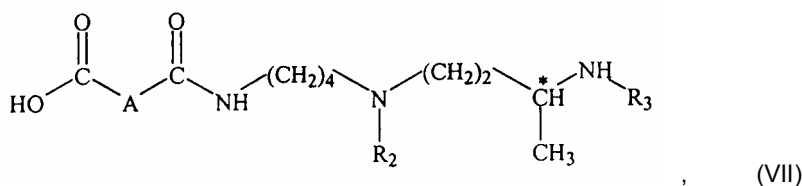
используя по 1 молю соединения формулы (IV) примерно на 1 моль соединения формулы (V), для получения соединения формулы (VI):



в которой A, R₂, R₃ и R₄ имеют вышеуказанные значения;

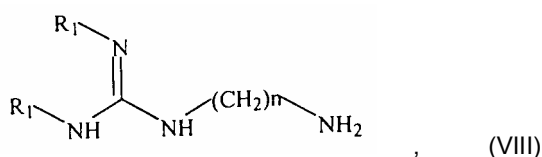
(ii) в омылении полученного соединения

формулы (VI), в органическом растворителе, в присутствии сильного основания, для получения соединения формулы (VII):



в которой A, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения и

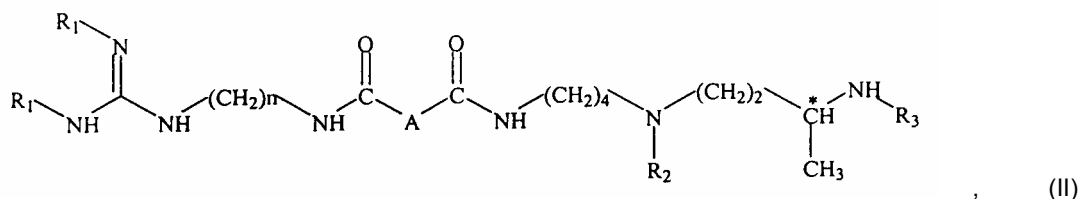
(iii) в конденсации соединения (VII), полученного таким образом с амином формулы (VIII):



в которой:

n равно 6 или 8; а R₁ обозначает защитную для amino-группы группу, например Вос-группу;

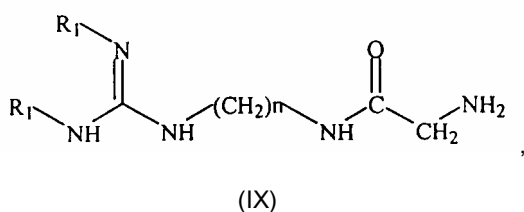
в условиях, идентичных таковым вышеприведенного варианта A, для получения соединений формулы (II):



в которой A, n, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения;

(в) вариант B, который включает стадии, состоящие:

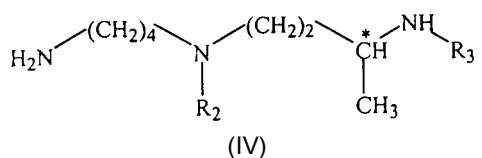
(i) в ацилировании концевой группы NH₂ основания формулы (IX):



в которой R₁ обозначает amino-защитную группу, в частности Вос-группу, и n = 6 или 8;

с помощью симметричного хлорформата или карбоната (например, бис (4-нитрофенил)-карбоната), в инертном растворителе, например, дихлорметан, при комнатной температуре (15–25°C); и

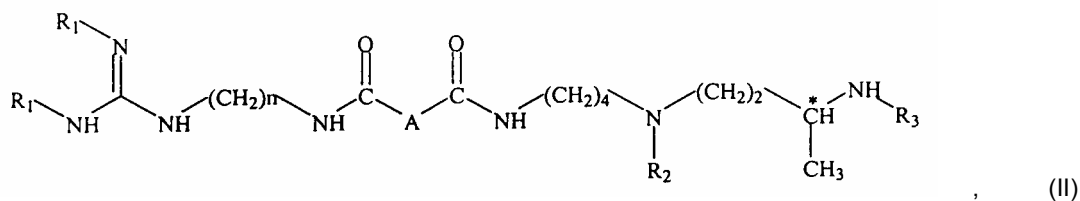
(ii) в аминоллизе полученного соединения с помощью амина формулы (IV):



в которой:

R₂ и R₃ одинаковые или разные, каждый обозначает amino-защитную группу, особенно Вос-группу или фенилметильную группу;

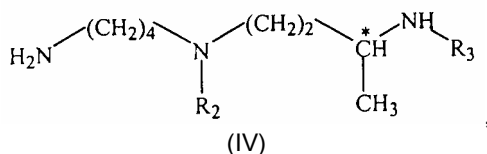
в инертном растворителе, таком как дихлор- метан, для получения соединения формулы (II):



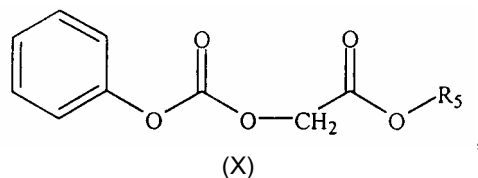
в которой n, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения и A обозначает группу -CH₂-NH-; и

(г) вариант Г, который включает стадии, состоящие:

(i) во взаимодействии амина формулы (IV):

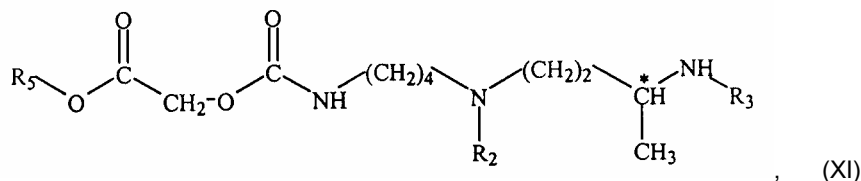


в которой R₂ и R₃ одинаковые или разные, каждый обозначает защитную для amino-группы группу; с карбонатом формулы (X):



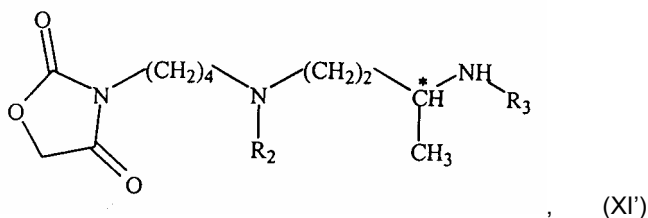
в которой R₅ обозначает алкильную группу с 1–3 C-атомами или фенилметильную группу,

в инертном растворителе (особенно ароматическом растворителе, как, например, толуол), при температуре от комнатной до температуры рефлюкса реакционной смеси, используя по 1 моль соединения формулы (IV) примерно на 1 моль соединения формулы (X), для получения соединения формулы (XI):



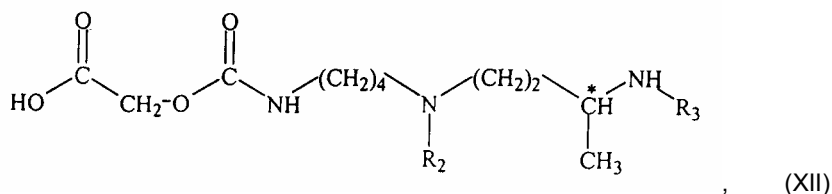
в которой R₂, R₃ и R₅ имеют вышеуказанное значение,

или соединения формулы (XI'):



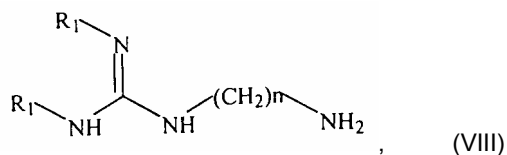
в которой R₂ и R₃ имеют вышеуказанное значение; (ii) в омылении полученного соединения формулы (XI) или (XI') в органическом раство-

рителе в присутствии сильного основания для получения соединения формулы (XII):



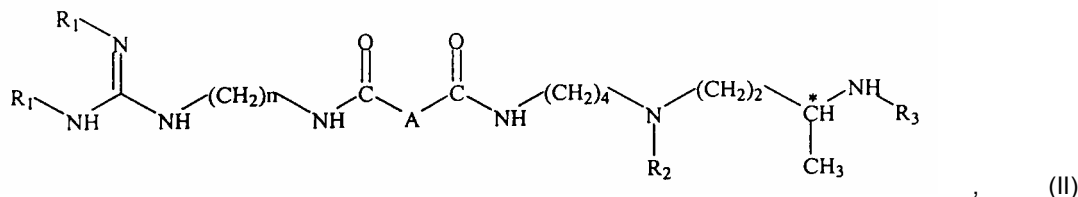
в которой R₂ и R₃ имеют вышеуказанное значение и

(iii) в конденсации соединения формулы (XII) с амином формулы (VIII):



в которой n равно 6 или 8 и R_1 обозначают аминоксигруппу, особенно Вос-группу;

в условиях, идентичных таковым, описанным для варианта А, приведенного выше, для получения соединения формулы (II):



в которой n , R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения, а А обозначает группу CH_2O .

Изобретение подробнее поясняется нижеприведенными примерами и результатами фармакологических испытаний, получаемыми при использовании соединений согласно изобретению, по сравнению с результатами, получаемыми с известными продуктами уровня техники. Используемая в примерах номенклатура соответствует таковой, предлагаемой в Chemical Abstracts; согласно этой номенклатуре сложный моноэфир алкандикислоты с трет-бутанолом называется 1,1-диметилэтиловый эфир алкандикислоты, а сложный диэфир типа трет.-бутил- и этил-алкандиоата называется здесь (1,1-диметилэтил)-этиловый эфир алкандикислоты.

В экспериментальной части приготовления относятся к промежуточным продуктам, а примеры относятся к продуктам согласно изобретению.

Когда соединения содержат в своей структуре асимметрический атом углерода, то отсутствие специального указания означает, что речь идет о практически эквимолекулярной смеси двух энантиомеров (рацемической смеси).

Когда те же соединения обозначаются указанием (R) или (S) непосредственно после идентификации положения заместителя, то это означает, что содержащий этот заместитель углерод имеет (R) или (S)-конфигурацию, согласно правилам Cahn, Ingold и Prelog.

Когда соединения содержат в своей структуре два центра асимметрии, то отсутствие специального указания означает, что речь идет о смеси четырех диастереоизомеров.

Спектральные характеристики сигналов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) даются для протона (^1H) или для изотопа 13 углерода (^{13}C): указывается химсдвиг по отношению к сигналу ТМС, форма сигнала (с. для синглета; д. для дублета; т. для триплета; к. для квадруплета; м. для мультиплета; с.ш. — для сигнала уширенного) и число протонов, относящихся к сигналу. Для сведения ^1H -ЯМР-спектры снимают при 300 МГц.

Приготовление 1.

4/N-(3-гидроксипропил)-N-(фенилметил)-амино/-бутаннитрил.

5 г ($28 \cdot 10^{-3}$ моль) 3-N-(фенилметил)-амино/-1-метилпропанола растворяют в 60 мл бутанола и добавляют 3,56 г ($34 \cdot 10^{-3}$ моль) карбоната натрия, 1,06 г ($7 \cdot 10^{-3}$ моль) иодида калия, затем 7,4 г ($70 \cdot 10^{-3}$ моль) 4-хлорбутиронитрила в виде раствора в 10 мл бутанола. Реакционную смесь при перемешивании кипятят с обратным холодильником в течение 20 часов. После охлаждения отфильтровывают и нерастворимые части

промывают с помощью 60 мл диэтилового эфира. Объединенные фильтраты концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывают с помощью 100 мл дихлорметана.

Полученный раствор экстрагируют с помощью 50 мл 1М соляной кислоты; полученную водную кислотную фазу промывают 2 раза 50 мл дихлорметана, затем подщелачивают путем медленного добавления 50 мл 5 н. раствора гидроксида натрия. Продукт экстрагируют из водной фазы 3 раза по 50 мл дихлорметана. Полученную органическую фазу сушат над карбонатом калия, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученную желтую жидкость (7 г) затем перегоняют в вакууме, получая 6,02 г (выход=87%) целевого продукта. Т.кип. = $160\text{--}170^\circ\text{C}$ /0,05 мм рт.ст. (0,05 мм рт.ст. соответствуют примерно 0,066 Па).

Приготовление 2.

3-/N-(3-цианопропил)-N-(фенилметил)-амино/-1- метилпропиловый эфир метансульфокислоты.

Готовят раствор 9,11 г ($37 \cdot 10^{-3}$ моль) полученного согласно приготовлению 1 продукта в 150 мл безводного диэтилового эфира и охлаждают до 0°C . После этого добавляют 11,23 г ($111 \cdot 10^{-3}$ моль) триэтиламина, затем прикапывают 4,66 г ($40 \cdot 10^{-3}$ моль) метансульфонилхлорида. По окончании добавления перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем в течение 15 часов при комнатной температуре. Медленно добавляют 120 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, затем реакционную среду экстрагируют 3 раза по 50 мл диэтилового эфира. Органические фазы объединяют и сушат над карбонатом калия, после чего концентрируют при пониженном давлении. Таким образом получают 11,7 г (выход=98% в расчете на сырой продукт) целевого продукта в виде желтого вязкого масла. Продукт используют без дополнительной очистки в следующей стадии, однако его можно очищать путем хроматографии на диоксиде кремния и элюирования с помощью смеси н-гептана с диэтиловым эфиром (7:3 по объему).

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,33 (д., 3H); 1,76 (м., 3H); 1,86 (м., 1H); 2,37 (т., 2H); 2,53 (м., 4H); 2,89 (с., 3H); 3,48 (д., 1H); 3,57 (д., 1H); 4,84 (м., 1H); 7,28 (м., 5H).

Приготовление 3.

3-/N-(3-цианопропил)-N-(фенилметил)-амино/-1- метил-1-азидпропан.

Готовят раствор 10,59 г ($33 \cdot 10^{-3}$ моль) продукта из приготовления 2 в 70 мл диметилсульфоксида и добавляют 6,43 г ($100 \cdot 10^{-3}$ моль) азидата натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 часов при $45\text{--}50^\circ\text{C}$, затем охлаждают; добавляют 100 мл воды, затем экстрагируют с по-

мощью 100 мл диэтилового эфира. Водную декантированную фазу снова экстрагируют 3 раза по 30 мл диэтилового эфира и объединенные органические фазы промывают 50 мл водного насыщенного раствора хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния. После удаления растворителя при пониженном давлении остаточную жидкость очищают путем хроматографии на диоксиде кремния и элюирования смесью н-гептана с диэтиловым эфиром (7:3 по объему). Таким образом получают 7,8 г (выход=78%) целевого продукта в форме бесцветного вязкого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,11 (д., 3H); 1,58 (м., 2H); 1,77 (м., 2H); 2,34 (т., 2H); 2,52 (м., 4H); 3,50 (м., 3H); 7,26 (м., 5H).

Приготовление 4.

1,1-Диметилэтиловый эфир 9-циано-3-метил-6-(фенилметил)-2,6-дизазанонановой кислоты.

В колбу для гидрирования емкостью 250 мл вводят 3,00 г ($11 \cdot 10^{-3}$ моль) продукта, полученного согласно приговору 3, и 2,85 г ($13 \cdot 10^{-3}$ моль) ди-трет.-бутил-дикарбоната (продукт структуры: $\text{O}/\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3/$) в виде раствора в 30 мл безводного этилацетата и добавляют 0,3 г 10%-ного палладия-на-угле. Смесью гидрируют при перемешивании при комнатной температуре и под давлением $2 \cdot 10^5$ Па в течение 15 часов. Затем катализатор удаляют путем отфильтровывания, после чего фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

Остаточный продукт очищают путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью н-гептана с диэтиловым эфиром (45:55 по объему). Таким образом получают 3,47 г (выход = 91%) целевого продукта в форме бесцветного вязкого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,06 (д., 3H); 1,44 (с., 9H); 1,45–1,80 (м., 4H); 2,33 (т., 1H); 2,48 (м., 3H); 3,50 (к., 2H); 3,70 (с.ш., 1H); 5,08 (с.ш., 1H); 7,27 (м., 5H).

Приготовление 5.

1,1-Диметилэтиловый эфир 10-амино-3-метил-6-(фенилметил)-2,6-дизадекановой кислоты.

В аппарат для гидрирования вводят суспензию 2 г никеля Ренея в 180 мл безводного этанола. Эту суспензию насыщают путем барботирования в течение 10 минут газообразным аммиаком, затем добавляют 2,95 г ($8 \cdot 10^{-3}$ моль), полученного в приговору 4 продукта в виде раствора в 20 мл безводного этанола. Затем реакционную смесь подвергают гидрированию под давлением 106 Па в течение 15 часов при 40°C .

После охлаждения катализатор удаляют путем отфильтровывания и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаточное масло очищают путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метанола с 32% аммиака (100:1 по объему). Таким образом получают 2,7 г (выход = 91%) целевого продукта в форме бесцветного вязкого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,04 (д., 3H); 1,31 (с., 2H); 1,44 (с., 9H); 1,30–1,75 (м., 6H); 2,63 (т., 2H); 2,25–2,70 (м., 4H); 3,43 (д., 1H); 3,60 (д., 1H); 3,60–3,75 (м., 1H); 5,74 (с.ш., 1H); 7,30 (м., 5H).

Приготовление 6.

1-(1,1-Диметилэтил)-14-этиловый эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси) карбонил]-амино]-12-оксо-2,4, 11-триазатетрадец-2-ен-дикислоты.

1,05 г ($8 \cdot 10^{-3}$ моль) моноэтилового эфира малоновой кислоты растворяют в 15 мл безводного хлороформа, затем охлаждают до 0°C и добавляют 1,65 г ($8 \cdot 10^{-3}$ моль) 1,3-дициклогексилкарбодиимида и 0,108 г ($0,8 \cdot 10^{-3}$ моль) 1-гидроксibenзотриазол-гидрата. После перемешивания в течение 0,5 часа при 0°C , добавляют раствор 1,5 г ($4,19 \cdot 10^{-3}$ моль) бис-(1,1-диметилэтилового эфира [[[(6-аминогексил)имино]-метил]-бис-карбаминной кислоты в виде раствора в 5 мл безводного хлороформа. Затем оставляют при перемешивании в течение 48 часов при комнатной температуре, после чего реакционную среду концентрируют при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищают путем хроматографии на диоксиде кремния при среднем давлении и элюирования с помощью смеси гексана с этилацетатом (1:1 по объему). Таким образом получают 1,95 г (выход = 99%) целевого продукта в форме желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,30 (т., 3H); 1,35–1,65 (м., 26H); 3,2–3,35 (м., 4H); 3,4 (т.д., 2H); 4,2 (к., 2H); 7,1–7,2 (с.ш., 1H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 7.

1-(1,1-Диметилэтиловый)-эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси) карбонил]-амино]-12-оксо-2,4, 11-триазатетрадец-2-ен-дикислоты.

1,95 г ($4,15 \cdot 10^{-3}$ моль) полученного в приговору 6 продукта растворяют в 15 мл диметоксизтана и добавляют 8,5 мл водного 1N раствора NaOH. Перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляют 25 мл воды и 25 мл хлороформа и осторожно подкисляют до pH=2 с помощью 1N водного раствора HCl. Экстрагируют несколько раз хлороформом, затем органическую фазу сушат и концентрируют при пониженном давлении. Таким образом получают 1,8 г (выход = 100%) целевого продукта в форме желтого цвета густого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,35–1,65 (м., 26H); 3,3–3,45 (м., 6H); 7,05 (с.ш., 1H); 8,3 (т., 1H); 9–11,5 (с.ш., 2H).

Приготовление 8.

Бис(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси) карбонил]-амино]-23-метил-12,14-диоксо-20- (фенилметил)-2,4,11,15,20,24-гексаазапентакоз-2-ен-дикислоты.

Поступая аналогичным приговору 6 образом, но исходя из 6,21 г ($14 \cdot 10^{-3}$ моль), полученного в приговору 7 продукта и 4,7 г ($13,5 \cdot 10^{-3}$ моль) 1,1-диметилэтилового эфира 10-амино-3-метил-6-(фенилметил)-2,6-дизадекановой кислоты и после очистки путем хроматографии на диоксиде кремния при элюировании смесью этилацетата с этанолом (9:1 по объему), получают 8,5 г (выход = 81%) целевого продукта в форме оранжевого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,01–1,03 (д., 3H); 1,23–1,70 (м., 41H); 2,4–2,7 (м., 4H); 3,05–3,3 (м., 6H); 3,35–3,45 (т.д., 2H); 3,6–3,8 (м., 3H); 5,1–5,4 (с.ш., 1H); 7,1–7,4 (м., 5H); 7,55 (с.ш., 1H); 7,75 (с.ш., 1H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 9.

Хлоргидрат бис-(1,1-диметилэтилового) эфира 3-[[[(1,1-диметилэтокси)- карбонил]-амино]-23-метил-12,14-диоксо-2,4,11,15,20,24-гексаазапентакоз-2-ен-дикислоты.

8,5 г ($10,9 \cdot 10^{-3}$ моль), полученного в приготовлении 8, продукта растворяют в 100 мл этанола и добавляют 0,57 г хлорида палладия и 0,7 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь затем гидрируют при атмосферном давлении в течение 8 часов. Катализатор отфильтровывают, споласкивают его небольшим количеством этанола, затем полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Таким образом получают 7,8 г (выход = 98%) целевого продукта в форме бесцветного масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,20 (д., 3H); 1,25–1,9 (м., 41H); 2,55–2,80 (м., 2H); 2,80–3,55 (м., 10H); 3,75 (с.ш., 1H); 4,9 (д., 1H); 7,9 (м., 1H); 8,23 (с.ш., 1H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Пример 1.

Трис-(трифторацетат) N-{4-[3-(амино)-бутил-амино]-бутил}-N'-[6-(аминоиминометил)-амино]-гексил-пропандиамида.

7,8 г ($10,8 \cdot 10^{-3}$ моль), полученного согласно предыдущему приготовлению 9, продукта растворяют в 40 мл дихлорметана и добавляют 40 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 часов при комнатной температуре, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаточное мало очищают путем хроматографии на привитом диоксиде кремния RP 18 (гранулометрия 5–20 мкм) при среднем давлении и элюировании смесью воды с ацетонитрилом и трифторуксусной кислотой (8:1:1 по объему). Таким образом полученные чистые фракции объединяют и лиофилизируют. После этого лиофилизат обрабатывают с помощью 100 мл воды и раствор промывают два раза 100 мл этилацетата, затем водную фазу снова лиофилизируют. Эту операцию повторяют два раза для удаления трифторуксусной кислоты. Таким образом получают 4,5 г (выход = 57%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества.

^1H -ЯМР-спектр (DMCO-d_6): 1,15–1,20 (д., 3H); 1,25–1,5 (м., 8H); 1,5–1,85 (м., 4H); 1,85–2,0 (м., 2H); 2,85–3,2 (м., 12H); 3,25–3,35 (м., 1H); 6,8–7,55 (с.ш., 3H); 7,6 (т., 1H); 7,09–8,1 (м., 5H); 8,5–8,76 (с.ш., 3H);

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 18,01; 13,71; 26,21; 26,24; 26,35; 28,56; 28,84; 31,22; 39,51; 40,31; 41,88; 44,30; 44,60; 46,10; 48,14; 157,55; 170,01; 170,34.

Приготовление 10.

1,1-Диметилэтиловый эфир 3-метил-10-/2,4-диоксо-оксазолидин-3-ил-/6-(фенилметил)-2,6-диазадекановой кислоты.

Готовят раствор из 3 г ($8,6 \cdot 10^{-3}$ моль) 1,1-диметилэтилового эфира 10-амино-3-метил-6-фенилметил-2,6-диазадекановой кислоты в 50 мл безводного толуола и добавляют раствор 1,8 г ($8,6 \cdot 10^{-3}$ моль) метилового эфира феноксикарбонилуксусной кислоты в 10 мл безводного толуола, затем 1,08 г ($10,7 \cdot 10^{-3}$ моль) триэтиламина. Доводят до температуры 60°C и выдерживают при этой температуре при перемешивании в течение 48 часов. Реакционную среду концентрируют затем при пониженном давлении и остаток, полученный таким образом, очищают на диоксиде кремния, элюируя смесью метилциклогексана с этилацетатом (1:1 по объему). Таким образом получают 3,1 г (выход = 82%) продукта в виде вязкого желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,0–1,1 (д., 3H); 1,4–1,7 (м., 15H); 2,35–2,50 (м., 3H); 2,50–2,65 (м., 1H); 3,40–3,60 (м., 4H); 3,60–3,75 (м., 1H); 4,65 (с., 2H); 5,35 (с.ш., 1H); 7,2–7,3 (м., 5H).

Приготовление 11.

1-(1,1-Диметилэтиловый) эфир 3-метил-6-(фенилметил)-13-окса-12-оксо-2,6,11-триазапентадекандикислоты.

3,1 г ($7,1 \cdot 10^{-3}$ моль), полученного согласно приготовлению 10 выше продукта растворяют в 20 мл диметоксиэтана, затем добавляют 21 мл водного 1N. раствора NaOH. Перемешивают при комнатной температуре в течение 4-х часов, затем добавляют 75 мл воды и 75 мл дихлорметана. Подкисляют до pH=2 с помощью 1N. раствора соляной кислоты и экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы промывают один раз раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, затем концентрируют при пониженном давлении. Таким образом получают 3 г (выход = 93%) целевого продукта в виде густого желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,15 (д., 3H); 1,2–2,2 (м., 15H); 2,35–2,55 (т., 2H); 2,7–2,9 (т., 2H); 2,9–3,3 (м., 4H); 3,5–3,75 (м., 1H); 4,0–4,3 (м., 2H); 4,9 (д., 1H); 5,1 (д., 1H); 7,4–7,8 (м., 5H); 12,3 (с.ш., 1H).

Приготовление 12.

Бис(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[1,1-диметилэтокси]-карбонил-амино]-24-метил-21-(фенилметил)-14-окса-12, 15-диоксо-2,4,11,16,21, 25-гексаазагексакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной приготовлению 6, но используя дихлорметан в качестве растворителя и исходя из $3 \text{ г } (6,67 \cdot 10^{-3} \text{ моль})$ полученной согласно приготовлению 11 кислоты и $2,61 \text{ г } (6,65 \cdot 10^{-3} \text{ моль})$ бис (1,1-диметилэтилового) эфира [[6-(аминогексил)-имино/метил]-бис-карбаминовой кислоты, после очистки путем хроматографии на диоксиде кремния и элюирования с помощью смеси метилциклогексана с этилацетатом (3:7 по объему) получают 4 г (выход = 76%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 0,9–1,1 (д., 3H); 1,25–1,75 (м., 41H); 2,3–2,5 (м., 3H); 2,6 (м., 1H); 3,1–3,2 (с.ш., 2H); 3,2–3,35 (к., 2H); 3,35–3,45 (т., 2H); 3,5 (к., 2H); 3,7 (м., 1H); 4,5 (с., 2H); 5,3–5,6 (с.ш., 2H); 6,3 (с.ш., 1H); 7,2–7,3 (м., 5H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 13.

2-[[[4-[N'-[3-(амино)-бутил]-N'-(фенилметил)-амино]-бутил]-амино]-карбонилокси]-N-{6-[(аминоиминометил)-амино]-гексил}-ацетамид-трис-(трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, но исходя из 4 г полученного выше согласно приготовлению 12 продукта и после очистки путем хроматографии на колонке с привитым диоксидом кремния RP 18 и элюирования с помощью смеси воды с ацетонитрилом и трифторуксусной кислотой (7,5:2:0,5 по объему), получают 4,2 г (выход = 99%) целевого продукта в виде густого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,1–1,2 (д., 3H); 1,2–1,6 (м., 10H); 1,65–2,2 (м., 4H); 2,9–3,2 (м., 12H); 3,2–3,35 (м., 1H); 4,35 (с., 2H); 6,8–7,3 (с.ш., 1H); 7,35 (т., 1H); 7,45–7,65 (м., 5H); 7,85–8,1 (м., 3H); 9,8 (с., 1H).

Пример 2.

2-[[[4-[[3-(Амино)-бутил]-амино]-бутил]-амино]-карбонилокси]-N-[6-[(аминоиминометил)-амино]-гексил]-ацетамид-трис(трифторацетат).

4,2 г ($5,05 \cdot 10^{-3}$ моль) продукта, полученного в приготовлении 13 выше, растворяют в 275 мл метанола, затем добавляют 0,25 мл концентрированной соляной кислоты, после чего добавляют 0,25 г хлорида палладия. Смесь затем гидрируют под атмосферным давлением и при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную среду отфильтровывают, затем фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученное масло обрабатывают с помощью 100 мл воды и 1 мл трифторуксусной кислоты, затем раствор промывают 3 раза по 75 мл этилацетата и лиофилизируют. Таким образом получают 3,9 г (выход = 99%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества.

^1H -ЯМР-спектр (DMCO-d_6): 1,2 (д., 3H); 1,25–1,70 (м., 12H); 1,70–1,9 (м., 1H); 1,9–2,05 (м., 1H); 2,85–3,15 (м., 11H); 4,3 (с., 2H); 4,3 (с., 2H); 6,8–7,5 (м., 5H); 7,6–7,75 (т., 1H); 7,85–7,95 (т., 1H); 7,95–8,20 (с.ш., 3H); 8,70–8,90 (с.ш., 2H);

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 18,02; 23,65; 26,19; 26,28; 26,76; 28,56; 28,93; 31,22; 39,77; 40,59; 41,88; 44,61; 46,11; 48,22; 63,76; 157,54; 158,21; 171,45.

Приготовление 14.

Бис(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[1,1-диметилэтокси]-карбонил]-амино]-25-метил-22-фенил-метил-14,16-диоксо-2,4,13,17,22,26-гексаазагептакоз-2-ен-диокислоты.

Следуя методике, идентичной таковой приготовления 6, но исходя из 2,1 г ($4,45 \cdot 10^{-3}$ моль) 1-(1,1-диметилэтилового) эфира 3-[[[1,1-диметилэтокси]-карбонил]-амино]-14-оксо-2,4,13-триазагексадец-2-ен-диокислоты и 1,55 г ($4,45 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного в приготовлении 5, после очистки путем хроматографии на силикагеле и элюирования с помощью смеси этилацетата с этанолом и гидроксидом аммония (7:3:0,1 по объему), получают 3,26 г (выход = 93%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества желтого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,02 (д., 3H); 1,2–1,8 (м., 45H); 2,55–2,8 (м., 4H); 3,1–3,3 (м., 6H); 3,38 (т.д., 2H); 3,5–3,7 (м., 1H); 3,7–3,9 (м., 2H); 5–5,3 (с.ш., 1H); 7,1–7,45 (м., 5H); 7,5–7,6 (с.ш., 1H); 7,7–7,8 (с.ш., 1H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 15.

Бис(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[1,1-диметилэтокси]-карбонил]-амино]-25-метил-14,16-диоксо-2,4,13,17,22,26-гексаазагептакоз-2-ен-диокислоты.

3,2 г ($4,06 \cdot 10^{-3}$ моль), полученного согласно приготовлению 14, соединения растворяют в 75 мл этанола и добавляют 0,25 г 5%-ного палладия-на-угле. Смесь подвергают гидрированию при комнатной температуре и при атмосферном давлении в течение 12 часов. Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Таким образом получают 2,15 г (выход = 74%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,15 (д., 3H); 1,25–1,8 (м., 45H); 2,55–2,7 (м., 4H); 3,11 (с., 2H); 3,2–3,3

(м., 4H); 3,39 (т.д., 4H); 3,65–3,8 (м., 1H); 4,8–4,9 (м., 1H); 7,05 (с.ш., 1H); 7,55 (с.ш., 1H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Пример 3.

N-[4-[[3-(амино)-бутил]-амино]-бутил]-N'-[8-[(аминоиминометил)-амино]-октил]-пропандиаמיד-трис (трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, но исходя из 2,15 г ($3,01 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 15, и после очистки на силикагеле RP 18 и элюирования с помощью смеси воды с ацетоном и трифторуксусной кислотой (7,5:2:0,5 по объему), получают 2,05 (выход = 90%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества.

^1H -ЯМР-спектр (DMCO-d_6): 1,18 (д., 3H); 1,2–1,65 (м., 16H); 1,65–1,8 (м., 1H); 1,8–2 (м., 1H); 2,8–3,1 (м., 12H); 3,25–3,3 (м., 1H); 6,8–7,5 (с.ш., 3H); 7,55 (т., 1H); 7,85–8,1 (м., 5H); 8,45–8,65 (м., 3H).

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 18,01; 23,69; 26,24; 26,51; 26,69; 28,60; 28,92; 28,96; 32,21; 39,49; 40,46; 41,97; 44,31; 44,59; 46,10; 48,14; 157,89; 169,96; 170,34.

Приготовление 16.

Бис(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[1,1-диметилэтокси]-карбонил]-амино]-23-метил-20-(фенилметил)-13-(фенилметокси)-12,14-диоксо-2,4,11,15,20,24-гексаазапентакоз-2-ен-диокислоты.

2,78 г ($5,05 \cdot 10^{-3}$ моль) 1-(1,1-диметилэтилового) эфира 3-[[[1,1-диметилэтокси]-карбонил]-амино]-13-(фенилметокси)-12-оксо-2,4,11-триазатетрадец-2-ен-диокислоты растворяют в 50 мл безводного тетрагидрофурана (ТГФ). Раствор охлаждают до -25°C и добавляют 1,02 г ($10,1 \cdot 10^{-3}$ моль) N-метилморфолина и 0,69 г ($5,05 \cdot 10^{-3}$ моль) изобутилхлорформата. Немедленно выпадает белого цвета осадок. Перемешивают в течение 0,5 часа, затем добавляют 1,76 г ($5,05 \cdot 10^{-3}$ моль), полученного согласно приготовлению 5 соединения, в виде раствора в 10 мл ТГФ. Перемешивают в течение 1 часа, затем концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают путем хроматографии на силикагеле и элюирования смесью метилциклогексана с этилацетатом (7,5:2,5 по объему). Таким образом получают 3,76 г (выход = 86%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,04 (дд., 3H); 1,2–1,8 (м., 41H); 2,3–2,7 (м., 4H); 3,1–3,3 (м., 4H); 3,3–3,5 (м., 3H); 3,5–3,75 (м., 2H); 4,28 (с., 1H); 4,79 (с., 2H); 5,3–5,5 (с.ш., 1H); 6,95 (с.ш., 1H); 7,2–7,4 (м., 10H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 17.

Бис(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[1,1-диметилэтокси]-карбонил]-амино]-13-гидрокси-23-метил-12,14-диоксо-2,4,11,15,20,24-гексаазапентакоз-2-ен-диокислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 15, но исходя из 3,76 г ($4,35 \cdot 10^{-3}$ моль) продукта, полученного согласно приготовлению 16, получают 3,05 г (выход количественный) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,15 (д., 3H); 1,25–1,75 (м., 42H); 2,55–2,7 (м., 4H); 3,1–3,35 (м., 4H); 3,35–3,45 (т.д., 2H); 3,6–3,8 (м., 1H); 4,42 (с., 1H); 4,75–4,85 (м., 1H); 7,2–7,45 (м., 3H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Пример 4.

N-{4-[[3-(амино)-бутил]-амино]-бутил}-N'-[6-[(аминоиминометил)-амино]-гексил]-2-гидроксипропандиамида-трис(трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, исходя из 3,03 г ($4,32 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 17, и после очистки путем хроматографии на силикагеле RP 18 и элюирования смесью воды с ацетонитрилом и трифторуксусной кислотой (8:1:1 по объему), получают 1,89 г (выход = 60%) аморфного белого твердого вещества.

^1H -ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$): 1,18 (д., 3H); 1,2–1,65 (м., 12H); 1,65–1,85 (м., 1H); 1,85–2 (м., 1H); 2,8–3,15 (м., 10H); 3,2–3,35 (м., 1H); 4,31 (с., 1H); 6,7–7,4 (м., 3H); 7,6 (т., 1H); 7,85–8,05 (м., 5H); 8,45–8,65 (м., 3H).

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 18,01; 23,66; 26,19; 26,28; 26,31; 28,55; 28,94; 31,21; 39,22; 40,00; 41,87; 44,59; 46,09; 48,12; 73,13; 157,23; 171,20; 171,53.

Приготовление 18.

1-(1,1-Диметилэтил)-16-этиловый эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-15-фенилметокси-14-оксо-2,4,13-триазагексадец-2-ен-дикислоты.

2,6 г ($10,9 \cdot 10^{-3}$ моль) этилового эфира 2-фенилметоксипропан-дикислоты растворяют в 50 мл дихлорметана и смесь охлаждают до 0°C . Добавляют 4,34 г ($22 \cdot 10^{-3}$ моль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 0,57 г ($4 \cdot 10^{-3}$ моль) 1-гидроксibenзотриазола и выдерживают при перемешивании в течение 0,5 часа, после чего добавляют 4,21 г ($10,9 \cdot 10^{-3}$ моль) бис-(1,1-диметилэтилового) эфира [[[(8-амино-октил)-имино]-метилен] бис-карбаминовой кислоты в виде раствора в 15 мл дихлорметана и оставляют при перемешивании и при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, затем остаток очищают путем хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью метилциклогексана с этилацетатом (7:3 по объему). Таким образом получают 2,7 г (выход = 40,8%) целевого продукта в виде масла бледно-желтого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,25–1,6 (м., 33H); 3,25 (тд., 2H); 3,39 (тд., 2H); 4,25 (к., 2H); 4,44 (с., 1H); 4,54 (д., 1H); 4,70 (д., 1H); 6,62 (т., 1H); 7,3–7,45 (м., 5H); 8,25 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 19.

1-(1,1-Диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-15-фенилметокси]-14-оксо-2,4,13-триазагексадец-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приговору 7, исходя из 2,7 г ($4,45 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 18, получают 2,55 г (выход = 99%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,2–1,7 (м., 3 OH); 3,2–3,4 (м., 4H); 4,41 (с., 1H); 4,71 (д., 1H); 5,11 (д., 1H); 6,99 (т., 1H); 7,35–7,5 (м., 5H); 8,3 (т., 1H); 11,3–11,8 (с.ш., 1H).

Приготовление 20.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-15-фенилметокси-25-метил-22-фенилметил-14,16-диоксо-2,4,13,17,22,26-гексаазагептакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приговору 16, исходя из 2,55 г ($4,4 \cdot 10^{-3}$ моль) продукта, полученного согласно приговору 19, и 1,54 ($4,4 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 5, получают 3,5 г (выход = 89%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,04 (дд., 3H); 1,2–1,7 (м., 45H); 2,3–2,65 (м., 4H); 3,1–3,3 (м., 4H); 3,39 (тд., 2H); 3,44 (д., 1H); 3,57 (д., 1H); 3,6–3,75 (м., 1H); 4,28 (с., 1H); 4,79 (с., 2H); 5,35–5,5 (с.ш., 1H); 6,85–7,1 (с.ш., 2H); 7,2–7,4 (м., 10H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 21.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-15-гидрокси-25-метил-14,16-диоксо-2,4,13,17,22,26-гексаазагептакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приговору 15, исходя из 3,5 г ($3,92 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 20, получают 2,4 г (выход = 85%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,15 (д., 3H); 1,2–1,8 (м., 46H); 2,55–2,75 (м., 4H); 3,2–3,45 (м., 6H); 3,65–3,8 (м., 1H); 4,42 (с., 1H); 4,75–4,9 (д., 1H); 7,2 (т., 1H); 7,4 (т., 1H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Пример 5.

N-{4-[[3-(амино)-бутил]амино]бутил}-2-гидрокси-N'-[8-[(аминоимино-метил)-амино]-октил]-пропандиамида-трис(трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, исходя из 2,4 г ($3,29 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 21, после очистки путем хроматографии на силикагеле RP 18, элюируя смесью воды с ацетонитрилом и трифторуксусной кислотой (8:1,5:0,5), получают 2,27 г (выход = 89,5%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$): 1,15–1,65 (м., 19H); 1,65–1,85 (м., 1H); 1,85–2 (м., 1H); 2,85–3,2 (м., 10H); 3,2–3,35 (м., 1H); 4,31 (с., 1H); 6,7–7,5 (с.ш., 3H); 7,59 (т., 1H); 7,8–8,05 (м., 6H); 8,45–8,7 (м., 2H).

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 18,01; 23,65; 26,32; 26,49; 26,61; 28,60; 28,95; 29,04; 31,21; 39,20; 40,15; 41,97; 44,59; 46,09; 48,12; 73,14; 157,56; 171,15; 171,53.

Приготовление 22.

Бис-(1,1-диметилэтиловый)-эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-13-метокси-23-метил-20-фенилметил-12,14-оксо-2,4,11,15,20,24-гексаазапентакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приговору 16, исходя из 3 г ($6,3 \cdot 10^{-3}$ моль) 1-(1,1-диметилэтилового) эфира 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-13-метокси-12-оксо-2,4,11-триазатетрадец-2-ен-дикислоты и 2,2 г ($6,3 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 5, получают 3,6 г (выход = 68%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,05 (дд., 3H); 1,2–1,8 (м., 41H); 2,3–2,7 (м., 4H); 3,1–3,8 (м., 12H); 4,1 (с., 1H); 5,5 (м., 1H); 6,9 (м., 2H); 7,29 (м., 5H); 8,29 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 23.

Хлоргидрат бис-(1,1-диметилэтилового) эфира 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-13-метокси-23-метил-12,14-диоксо-2,4,11,15,20,24-гексаазагептакоз-2-ен-дикислоты.

Готовят раствор из 3,3 г ($4,1 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 22, в 100 мл этанола и добавляют 0,2 мл концентрированной соляной кислоты и 300 мг 10%-ного палладия-на-угле. Смесь гидрируют при комнатной температуре и при атмосферном давлении в течение 2-х часов. Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Таким образом получают 2,92 г (выход = 94,8%) целевого продукта в виде твердого белого вещества.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,1–2,3 (м., 44Н); 2,8–3,6 (м., 11Н); 3,4–3,6 (с., 3Н); 4,4 (с., 1Н); 4,9 (м., 1Н); 7,6 (м., 1Н); 7,9 (т., 1Н); 9,3 (м., 1Н); 9,9 (м., 1Н); 11,4 (с., 1Н).

Пример 6.

N-{4-[[3-(амино)-бутил]-амино]-бутил}-N'-[6-((аминоиминометил)-амино)-гексил]-2-метокси-пропандиамид-трис (трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, исходя из 2,7 г ($3,6 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 23, и после очистки путем хроматографии на силикагеле RP 18 и элюирования смесью воды с ацетонитрилом и трифторуксусной кислотой (8:1,5:0,5 по объему), получают 2,11 г (выход = 78%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества.

^1H -ЯМР-спектр (DMCO-d_6): 1,2 (д., 3Н); 1,4 (м., 12Н); 1,75–1,95 (2м., 1Н); 3,0 (м., 11Н); 3,3 (с., 3Н); 4,1 (с., 1Н); 7,1 (с.ш., 3Н); 7,6 (т., 1Н); 8,0 (м., 4Н); 8,6 (м., 2Н).

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 18,01; 23,68; 26,18; 26,29; 26,32; 28,55; 28,92; 31,21; 39,21; 39,99; 41,87; 44,60; 46,10; 48,11; 58,65; 82,43; 157,54; 165,65; 169,96.

Приготовление 24.

1-(1,1-Диметилэтил)-16-метилового эфира 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-15-метокси-14-оксо-2,4,13-триазагексадец-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 18, исходя из 3,5 г ($23,65 \cdot 10^{-3}$ моль) метилового эфира 2-метокси-пропандикислоты и 7 г ($18,1 \cdot 10^{-3}$ моль) бис-(1,1-диметилэтилового) эфира [[[(8-аминооктил)-имино]-метилден]-бискарбаминовой кислоты, получают 8,6 г (выход = 95%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,2–1,65 (м., 30Н); 3,2–3,35 (м., 2Н); 3,38 (тд., 2Н); 3,47 (с., 3Н); 3,82 (с., 3Н); 4,30 (с., 1Н); 6,6 (т., 1Н); 8,3 (т., 1Н); 11,5 (с., 1Н).

Приготовление 25.

1-(1,1-Диметилэтилового) эфира 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-15-метокси-14-оксо-2,4,13-триазагексадец-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 7, исходя из 8,6 г ($16,7 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 24, получают 8,2 г (выход = 98%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества желтого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,25–1,7 (м., 30Н); 3,2–3,45 (м., 4Н); 3,69 (с., 3Н); 4,26 (с., 1Н); 6,9–7,1 (с.ш., 1Н); 8,25–8,45 (с.ш., 1Н); 11,3–11,9 (с.ш., 1Н).

Приготовление 26.

Бис-(1,1-диметилэтилового) эфира 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-15-метокси-25-метил-22-фенилметил-14,16-диоксо-2,4,13,17,22,26-гексаазагептакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 16, исходя из 4 г ($8 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 25, получают 4,8 г (выход = 72%) целевого продукта в виде светло-желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,05 (дд., 3Н); 1,2–1,8 (м., 45Н); 2,3–2,7 (м., 4Н); 3,1–3,3 (м., 4Н); 3,3–3,6 (м., 7Н); 3,6–3,75 (м., 1Н); 4,09 (с., 1Н); 5,35–5,55 (с.ш., 1Н); 6,75–7 (м., 2Н); 7,2–7,35 (м., 5Н); 8,3 (т., 1Н); 11,5 (с., 1Н).

Приготовление 27.

Бис-(1,1-диметилэтилового) эфира 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-15-метокси-25-метил-14,16-диоксо-2,4,13,17,22,26-гексаазагептакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 23, исходя из 4,8 г ($5,76 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 26, получают 4,15 г (выход = 97%) целевого продукта в виде масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,15 (д., 3Н); 1,25–1,8 (м., 45Н); 1,9–2,1 (с.ш., 1Н); 2,6–2,75 (м., 4Н); 3,2–3,35 (м., 4Н); 3,35–3,45 (м., 2Н); 3,57 (с., 3Н); 3,65–3,8 (м., 1Н); 4,12 (с., 1Н); 4,8–4,9 (с.ш., 1Н); 6,85 (т., 1Н); 7,2–7,35 (м., 1Н); 8,3 (т., 1Н); 11,5 (с., 1Н).

Пример 7.

N-{4-[[3-(амино)-бутил]-амино]-бутил}-2-метокси-N'-[8-((аминоиминометил)-амино)-октил]-пропандиамид-трис (трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, исходя из 4,15 г ($5,58 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 27, получают 3,8 г (выход = 86,5%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (DMCO-d_6): 1,18 (д., 3Н); 1,2–1,35 (м., 8Н); 1,35–1,65 (м., 8Н); 1,65–1,85 (м., 1Н); 1,85–2 (м., 1Н); 2,8–3,2 (м., 10Н); 3,25–3,4 (м., 4Н); 4,08 (с., 1Н); 6,6–7,5 (с.ш., 3Н); 7,62 (т., 1Н); 7,9–8,1 (м., 6Н); 8,5–8,7 (с.ш., 2Н).

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 18,01; 23,67; 26,33; 26,50; 26,63; 28,60; 28,94; 28,93; 29,01; 31,21; 39,18; 40,14; 41,97; 44,59; 46,09; 48,11; 58,68; 82,44; 157,54; 169,60; 169,97.

Приготовление 28.

1-(1,1-диметилэтил)-14-этилового эфира 13-фтор-6-фенилметил-12-оксо-2,6,11-триазатетрадекандикислоты.

Готовят раствор из 1,3 г ($8,7 \cdot 10^{-3}$ моль) этилового эфира 2-фторпропандикислоты в 30 мл дихлорметана и 3 мл диметилформамида и добавляют 2,2 г ($13,5 \cdot 10^{-3}$ моль) 1,1-карбонилдиимидазола. В течение 3-х часов при комнатной температуре перемешивают, затем добавляют 3 г ($8,7 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 5, в виде раствора в 10 мл дихлорметана. Выдерживают при перемешивании и при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную среду концентрируют при пониженном давлении и очищают путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата с циклогексаном (6:4 по объему). Таким образом полу-

чают 2,3 г (выход = 55,6%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,04 (д., 3H); 1,2–1,7 (м., 18H); 2,3–2,5 (м., 2H); 2,5–2,65 (м., 2H); 3,4–3,8 (м., 5H); 4,25–4,4 (м., 2H); 5,25 (д., 2H); 6,7 (с.ш., 1H); 7,3 (м., 5H).

Приготовление 29.

1-(1,1-Диметилэтиловый) эфир 13-фтор-6-фенилметил-12-оксо-2,6,11-триазатетрадеканди-кислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 7, исходя из 2,25 г ($4,7 \cdot 10^{-3}$ моль) продукта, полученного согласно приготовлению 28, получают 1,44 г (выход = 68%) целевого продукта в виде порошка белого цвета. Т.пл. = 50°C .

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,1 (д., 3H); 1,4–2,1 (м., 15H); 2,7–3,5 (м., 7H); 4,0–4,3 (м., 2H); 4,8 (м., 1H); 5,4 (м., 1H); 6,3–6,8 (м., 1H); 7,4 (м., 5H).

Приготовление 30.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-13-фтор-23-метил-20-фенилметил-12,14-диоксо-2,4,11,15,20,24-гексаазапентакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 16, исходя из 670 мг ($1,5 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 29, и 530 мг ($1,5 \cdot 10^{-3}$ моль) бис-(1,1-диметилэтилового) эфира [[6-(аминогексил)имино]-метиле]-бискарбаминовой кислоты, получают 570 мг (выход = 49%) целевого продукта в виде масла светло-желтого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,0–1,1 (д., 3H); 1,2–1,7 (м., 41H); 2,3–2,7 (м., 4H); 3,2–3,8 (м., 9H); 5,07–5,2 (дд., 1H); 6,8–7,1 (м., 2H); 7,2–7,4 (м., 5H); 8,29 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 31.

Хлоргидрат бис-(1,1-диметилэтилового) эфира 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-13-фтор-23-метил-12,14,15,20,24-гексаазапентакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 23, исходя из 560 мг ($0,7 \cdot 10^{-3}$ моль) продукта, полученного согласно приготовлению 30, получают 484 мг (выход = 93%) целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,1–2,1 (м., 44H); 3,0–3,8 (м., 11H); 4,8 (м., 1H); 5,4–5,6 (д., 1H); 8 (м., 1H); 8,5 (м., 1H); 9,7 (м., 1H); 10,7 (м., 1H); 11,3 (с., 1H).

Пример 8.

N-{4-[[3-(амино)-бутил]амино]бутил}-2-фтор-N'-[6-[[аминоиминометил]-амино]гексил]-пропандиамида-трис(трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, исходя из 460 мг ($0,62 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 31, получают 350 мг (выход = 67%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (DMCO-d_6): 1,1 (д., 3H); 1,2–1,6 (м., 12H); 1,7–1,9 (2 м., 2H); 2,8–3,2 (м., 10H); 3,27 (м., 1H); 5,1–5,28 (д., 1H); 7,1 (м., 4H); 7,6 (т., 1H); 7,95 (с., 3H); 8,35–8,65 (м., 4H).

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 17,89; 22,83; 25,67; 25,81; 25,86; 28,34; 28,68; 30,40; 37,87; 38,45; 40,64; 43,17; 44,38; 46,43; 86,46; 156,51; 170,12; 170,14.

Приготовление 32.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-15-фтор-25-метил-22-фенилметил-14,16-диоксо-2,4,13,17,22,26-гексаазагептакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 16, исходя из 670 мг ($1,5 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 29, и 571 мг ($1,5 \cdot 10^{-3}$ моль) бис-(1,1-диметилэтилового) эфира [[8-(аминооктил)-имино]-метиле]-бискарбаминовой кислоты, получают 1 г (выход = 83,3%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,06 (д., 3H); 1,2–1,8 (м., 45H); 2,5 (м., 4H); 3,2–3,8 (м., 9H); 5,1–5,2 (д., 1H); 5,2 (м., 1H); 6,9 (м., 2H); 7,3 (м., 5H); 8,23 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 33.

Хлоргидрат бис-(1,1-диметилэтилового) эфира 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-15-фтор-25-метил-14,16-диоксо-2,4,13,17,22,26-гексаазагептакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 23, исходя из 1 г ($1,2 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 32, получают 746 мг (выход = 81%) целевого продукта в виде гигроскопичного твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,1–2,1 (м., 48H); 2,8–3,5 (м., 9H); 3,6–3,8 (м., 2H); 4,9 (с.ш., 1H); 5,6 (д., 2H); 7,9 (с.ш., 1H); 8,5 (м., 1H); 11,4 (м., 1H).

Пример 9.

N-{4-[[3-(амино)бутил]-амино]бутил}-2-фтор-N'-[8-[[аминоиминометил]-амино]октил]-пропандиамида-трис(трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, исходя из 740 мг ($0,96 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 33, получают 400 мг (выход = 54%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (DMCO-d_6): 1,1–1,6 (м., 19H); 1,75–1,95 (2м., 2H); 2,8–3,2 (м., 10H); 3,3 (м., 1H); 5,12–5,28 (д., 1H); 7,1 (с.ш., 1H); 7,6 (т., 1H); 7,94 (с., 3H); 8,3–8,6 (м., 4H).

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 18,01; 23,65; 26,19; 26,48; 26,57; 28,59; 28,88; 28,91; 28,94; 31,21; 39,30; 40,22; 41,97; 44,59; 46,10; 48,09; 87,27; 89,87; 156,81; 170,12; 170,14.

Приготовление 34.

1-(1,1-диметилэтил)-13-этиловый эфир 3-метил-6-фенилметил-12-оксо-2,6,11-триазатридеканди-кислоты.

7 г ($20 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 5, растворяют в 100 мл безводного дихлорметана и добавляют 5,25 г ($52 \cdot 10^{-3}$ моль) триэтиламина, затем медленно добавляют 3,56 г ($26 \cdot 10^{-3}$ моль) этоксиаллилхлорида, охлаждая на водяной бане до 10°C . По окончании добавления перемешивают в течение 15 минут, затем концентрируют при пониженном давлении. Очищают путем хроматографии на силикагеле и элюирования смесью метилциклогексана с этилацетатом (4:6, затем 1:9 по объему). Таким образом получают 6,8 г (выход = 75,7%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,0 (д., 3H); 1,3–1,8 (м., 18H); 2,3–2,65 (м., 4H); 3,2–3,35 (м., 2H); 3,4

(д., 1H); 3,58 (д., 1H); 3,6–3,8 (м., 1H); 4,3 (к., 2H); 5,2–5,4 (с.ш., 1H); 7,2–7,5 (м., 6H).

Приготовление 35.

1-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-метил-6-фенилметил-12-оксо-2,6, 11-триазатридекадидикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 7, исходя из 6,8 г ($15,14 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 34, получают 6,4 г (выход количественный) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,1 (д., 3H); 1,3–1,9 (м., 15H); 2,5–3,45 (м., 8H); 3,5–3,7 (м., 1H); 5,3–5,6 (с.ш., 1H); 7,25–7,6 (м., 5H); 7,7–8 (с.ш., 1H).

Приготовление 36.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[1,1-диметилэтокси]-карбонил]-амино]-22-метил-19-фенилметил-12,13-диоксо- 2,4,11,14,19,-23-гексаазатетракоз-2-ен-дидикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 18, исходя из 4 г ($9,5 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 35, и 3,4 г ($9,5 \cdot 10^{-3}$ моль) бис-(1,1-диметилэтилового) эфира [[6-аминогексил]имино]-метиле]-бискарбаминовой кислоты, получают 1,46 г (выход = 20%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,05 (д., 3H); 1,3–1,8 (м., 41H); 2,3–2,6 (м., 4H); 3,1–3,35 (м., 4H); 3,40 (тд., 1H); 3,45 (д. 1H); 3,6 (д., 1H); 3,6–3,8 (м., 1H); 5,3–5,5 (с.ш., 1H); 7,2–7,35 (м., 5H); 7,4–7,6 (м., 2H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 37.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[1,1-диметилэтокси]-карбонил]-амино]-22-метил-12,13-диоксо- 2,4,14,19,23-гексаазатетракоз-2-ен-дидикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 15, исходя из 1,46 г соединения, полученного согласно приготовлению 36, получают 1,25 г (выход = 97,5%) целевого продукта в виде желтого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,2 (д., 3H); 1,3–1,8 (м., 41H); 2,6–2,8 (м., 4H); 3,25–3,85 (м., 8H); 4,85 (д., 1H); 7,45 (т., 1H); 7,85 (т., 1H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Пример 10.

N-{4-[[3-(амино)бутил]амино]бутил}-N'-[6-[(аминоиминометил)-амино]-гексил]-этандиамида-трис(трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, исходя из 1,25 г соединения, полученного согласно приготовлению 37, получают 580 мг (выход = 43%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (DMCO-d_6): 1,2 (д., 3H); 1,25–1,65 (м., 12H); 1,65–1,85 (м., 1H); 1,85–2,0 (м., 1H); 2,8–3,2 (м., 10H); 3,2–3,4 (м., 1H); 6,8–7,5 (с.ш., 3H); 7,65 (т., 1H); 7,9–8,1 (с.ш., 4H); 8,5–8,7 (с.ш., 2H); 8,71 (т., 1H); 8,77 (т., 1H).

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 18,00; 23,77; 26,13; 26,23; 26,41; 28,54; 28,82; 31,21; 39,54; 40,31; 41,88; 44,61; 46,09; 48,12; 157,55; 161,65; 161,98.

Приготовление 38.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[1,1-диметилэтокси]-карбонил]-амино]-24-метил-21-фенилметил-14,15-диоксо- 2,4,13,16,21,25-гексаазагексакоз-2-ен-дидикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 18, исходя из 2,73 г ($6,47 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 35, и 2,5 г ($6,47 \cdot 10^{-3}$ моль) бис-(1,1-диметилэтилового) эфира [[8-аминооктил]имино]-метиле]-бискарбаминовой кислоты, получают 2 г (выход = 39%) целевого продукта в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,05 (д., 3H); 1,1–1,8 (м., 45H); 2,3–2,7 (м., 4H); 3,15–3,30 (м., 4H); 3,4 (тд., 2H); 3,45 (д., 1H); 3,6 (д., 1H); 3,6–3,75 (м., 1H); 5,3–5,5 (с.ш., 1H); 7,2–7,35 (м., 5H); 7,35–7,6 (м., 2H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 39.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[1,1-диметилэтокси]-карбонил]-амино]-24-метил-14,15-диоксо- 2,4,13,16,21,25-гексаазагексакоз-2-ен-дидикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 15, исходя из 2 г ($2,53 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 38, получают 1,75 г (выход = 99%) целевого продукта в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,2 (дд., 3H); 1,2–1,8 (м., 45H); 2,45–2,9 (м., 4H); 3,1–3,8 (м., 8H); 4,7–4,85 (с.ш., 1H); 7,4–7,5 (с.ш., 1H); 7,7–7,85 (с.ш., 1H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Пример 11.

N-{4-[[3-(амино)-бутил]-амино]-бутил}-N'-[8-[(аминоиминометил)-амино]-октил]-этандиамида-трис(трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, исходя из 1,75 г ($2,5 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 39, получают 250 мг (выход = 13,5%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (DMCO-d_6): 1,2 (д., 3H); 1,2–1,6 (м., 16H); 1,6–1,8 (м., 1H); 1,8–2,0 (м., 1H); 2,8–3,2 (м., 10H); 3,2–3,35 (м., 1H); 6,6–7,4 (с.ш., 3H); 7,55 (т., 1H); 7,85–8,05 (с.ш., 4H); 8,4–8,6 (с.ш., 2H); 8,7 (т., 1H); 8,77 (т., 1H).

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 15,00; 20,77; 23,12; 23,51; 23,74; 25,60; 25,91; 25,94; 25,98; 28,20; 36,53; 37,45; 38,97; 41,60; 43,09; 45,11; 157,45; 161,55; 161,88.

Приготовление 40.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[1,1-диметилэтокси]-карбонил]-амино]-24-метил-21-фенилметил-12,15-диоксо- 2,4,11,14,16,21,25-гептаазагексакоз-2-ен-дидикислоты.

2 г ($4,8 \cdot 10^{-3}$ моль) 1,1-диметилэтилового эфира 13-амино-3-[[1,1-диметилэтокси]карбонил]-амино]-12- оксо-2,4,11-триазатридец-2-еновой кислоты растворяют в 50 мл дихлорметана и добавляют порциями при комнатной температуре $1,6 \text{ г}$ ($5,3 \cdot 10^{-3}$ моль) бис-(4-нитрофенил)-карбоната. Выдерживают при перемешивании в течение 5 часов при комнатной температуре, затем добавляют $1,68 \text{ г}$ ($4,8 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 5, в виде раствора в 15 мл дихлорметана. Реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрируют при пониженном давлении. Очищают путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата с циклогексаном (4:6 по объему), затем смесью этилацетата с этанолом (9:1 по объему). Таким образом получают

2,59 г (выход = 68%) целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃): 1,0–1,1 (д., 3H); 1,2–1,8 (м., 41H); 2,3–2,7 (2м., 4H); 3,1–3,4 (м., 8H); 3,5–3,6 (м., 1H); 3,9 (м., 2H); 5,2 (м., 1H); 5,7 (м., 1H); 6,4 (м., 1H); 6,8 (м., 1H); 7,3 (м., 5H); 8,3 (т., 1H); 11,45 (с., 1H).

Приготовление 41.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-24-метил-12,15-диоксо-2,4,11,14,16,21,25-гептаазагексакоз-2-ен-диокислоты хлоргидрат.

Раствор 2,52 г (3,2 · 10⁻³ моль) соединения, полученного согласно приговору 40, в 40 мл этанола подвергают гидрированию при атмосферном давлении в присутствии 200 мг 10%-ного палладия-на-угле и 0,1 мл соляной кислоты. После протекания реакции в течение 5 часов, катализатор удаляют путем отфильтровывания и раствор концентрируют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают водой и дихлорметаном и подкисляют до pH=2. После двух экстракций водой объединенные водные фазы лиофилизируют. Полученное аморфное твердое вещество (2,2 г) обрабатывают без всякой другой очистки в следующем приговоре.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃): 1,0–1,1 (д., 3H); 1,15–1,7 (м., 39H); 1,8 (м., 1H); 2,1 (м., 1H); 2,8–3,1 (м., 9H); 3,2–3,4 (2м., 2H); 3,6 (с., 2H); 7,3 (м., 2H); 8,2 (т., 2H); 7,8 (т., 1H); 9 (м., 1H); 11 (с., 1H).

Пример 12.

Трис-(трифторацетат)-N-[4-[[[3-(амино)-бутил]-амино]-бутил]-N'-[[[6-[(аминоиминометил)амино]-гексил]-амино]-карбонил]-метил]-мочевина.

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, исходя из 2,2 г соединения, полученного согласно приговору 41, получают 1 г (выход = 43%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (DMCO-d₆): 1,1–1,65 (м., 15H); 1,7 (м., 1H); 1,9 (м., 1H); 3,0 (м., 10H); 3,3 (м., 1H); 3,6 (с., 2H); 4,5–5,5 (с.ш., 3H); 6,0–6,4 (м., 2H); 6,9–7,5 (м., 2H); 7,6 (т., 1H); 7,8 (т., 1H); 8(с., 2H); 8,6 (м., 2H).

¹³C-ЯМР-спектр (D₂O): 18,01; 23,69; 26,20; 26,31; 27,20; 28,56; 29,02; 31,22; 39,85; 39,95; 41,87; 43,98; 44,59; 46,10; 48,26; 157,90; 161,07; 173,72.

Приготовление 42.

1,1-диметилэтиловый эфир (2-гидроксид-1(R)-метилэтил)-карбаминовой кислоты.

Готовят раствор из 24,3 г (0,323 моль) 2-(R)-аминопропанола в 450 мл тетрагидрофурана и 8 мл воды. Добавляют 32,6 г (0,323 моль) триэтиламина, затем медленно приливают раствор 70,5 г (0,323 моль) ди-трет.-бутил-дикарбоната (т.е. O[CO₂C(CH₃)₃]) в 150 мл ТГФ. Реакционную среду выдерживают при перемешивании в течение 1 часа при комнатной температуре, затем концентрируют при пониженном давлении. Маслянистый остаток обрабатывают с помощью 400 мл диэтилового эфира и промывают 2 раза по 100 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты, содержащего хлорид натрия, затем раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают с помощью 200 мл циклогексана

на и кристаллизуют. Сырой продукт затем перекристаллизовывают из 350 мл циклогексана и получают 49,3 г (выход = 87%) целевого продукта в виде кристаллов белого цвета. Т.пл. = 60°C.

(α)_D²² = +12,1° (с = 1,00; CHCl₃).

Приготовление 43.

1,1-диметилэтиловый эфир [2-(метилсульфонил)-1(R)-метилэтил]-карбаминовой кислоты.

55 г (0,314 моль) продукта, полученного согласно приговору 42, растворяют в 600 мл дихлорметана и добавляют 90 г (0,89 моль) триэтиламина. Смесь охлаждают до -5°C и медленно добавляют раствор 51 г (0,445 моль) метансульфонилхлорида в 100 мл дихлорметана. Затем оставляют температуру повышаться до комнатной и выдерживают при перемешивании в течение 15 часов. Реакционную среду затем выливают в 200 мл воды со льдом. Органическую фазу промывают раствором хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Таким образом получают 79 г (выход количественный) сырого целевого продукта в виде оранжевого цвета кристаллов, которые используют также для следующей операции. Продукт может быть очищен путем перекристаллизации из гептана. Т.пл. = 76°C.

(α)_D²³ = +29,7° (с = 1,02; CHCl₃).

Приготовление 44.

1,1-диметилэтиловый эфир (2-циано-1(R)-метилэтил)-карбаминовой кислоты.

79 г (0,31 моль) соединения, полученного согласно приговору 43, растворяют в 600 мл диметилсульфоксида и добавляют 40,5 г (0,62 моль) цианида калия. Затем реакционную среду перемешивают при 50°C в течение 15 часов. После этого охлаждают и гидролизуют в 600 мл воды со льдом. Экстрагируют 4 раза 500 мл диэтилового эфира и органические фазы сушат над сульфатом магния. После концентрирования при пониженном давлении сырой продукт очищают путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метилциклогексана с этилацетатом (8:2 по объему). Таким образом получают 42 г масла, которое кристаллизуется. После перекристаллизации из смеси метилциклогексана с диизопропиловым эфиром получают 33 г (выход = 57%) целевого продукта в виде белых кристаллов. Т.пл. = 70°C.

(α)_D²³ = +93,2° (с = 1,00; CHCl₃).

Приготовление 45.

1,1-диметилэтиловый эфир (3-амино-1(R)-метилпропил)-карбаминовой кислоты.

Готовят раствор из 23,64 г (0,128 моль) соединения, полученного согласно приговору 44, в 500 мл этанола и добавляют 10 мл 1н. раствора NaOH и 7 г никеля Ренея. Смесь перемешивают в течение 48 часов под давлением водорода 20 · 10⁵. После отфильтровывания катализатора, фильтрат нейтрализуют путем добавления 1 н. соляной кислоты и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метилциклогексана с этилацетатом и гидроксидом аммония (7,5:2:0,5 по объему). Таким образом получают 22,1 г (выход = 91,5%) чистого целевого продукта, который кристаллизуется. Т.пл. = 73°C.

(α)_D^{23,5} = +12,0° (с = 1,00; CHCl₃).

Приготовление 46.

1,1-диметилэтиловый эфир [3-(фенилметил-амино)-1(R)-метилпропил]-карбаминовой кислоты.

Готовят раствор из 22,1 г (0,117 моль) соединения, полученного согласно приговору 45, в 300 мл диэтилового эфира и добавляют 20 г молекулярных сит 3 Å, затем 12,47 г (0,117 моль) бензальдегида. Смесь перемешивают в течение 15 часов при комнатной температуре, затем удаляют молекулярные сита путем отфильтровывания и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Таким образом получают 32,6 г промежуточного имина, который растворяют в 350 мл этанола. К раствору добавляют порциями 6,7 г (0,177 моль) боргидрида натрия, поддерживая температуру около 10°C. Затем перемешивают 3 часа, после чего концентрируют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают с помощью 500 мл диэтилового эфира и органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. После перекристаллизации остатка из циклогексана получают 32,5 г (выход = 98%) целевого продукта в виде желтых кристаллов. Т.пл. = 79°C.

$(\alpha)_D^{23} = -5,2^\circ$ (с = 2,00; CHCl₃).

Приготовление 47.

1,1-диметилэтиловый эфир 9-циано-3(R)-метил-6-фенилметил- 2,6-дизадекановой кислоты.

Готовят раствор из 32 г (0,115 моль) соединения, полученного согласно приговору 46, и 18,2 г (0,175 моль) 4-хлорбутиронитрила в 300 мл бутанола. Добавляют 14,6 г (0,138 моль) карбоната натрия и 4,8 г иодида калия и кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 15 часов. Концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метилциклогексана с этилацетатом (8:2, затем 1:1 по объему). Таким образом получают 39 г (выход = 98%) целевого продукта в виде очень вязкого желтого масла.

$(\alpha)_D^{23} = -6,9^\circ$ (с = 2,00; CHCl₃).

Приготовление 48.

1,1-диметилэтиловый эфир 10-амино-3(R)-метил-6-фенилметил- 2,6-дизадекановой кислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приговору 45, работая под давлением водорода $3,5 \cdot 10^5$ Па и исходя из 32,8 г ($95 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 45, получают 33 г (выход = 99%) целевого продукта в виде вязкого бесцветного масла.

$(\alpha)_D^{23} = -1,9^\circ$ (с = 1,00; CHCl₃).

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃): 1,04 (д., 3H); 1,35–1,8 (м., 17H); 2,3–2,5 (м., 4H); 2,64 (т., 2H); 3,44 (д., 1H); 3,61 (д., 1H); 3,62–3,8 (м., 1H); 5,6–5,8 (с.ш., 1H); 7,2–7,35 (м., 5H).

Приготовление 49.

1,1-диметилэтиловый эфир 10-амино-3(S)-метил-6-фенилметил-2,6-дизадекановой кислоты.

Вследствие реакций, аналогичных таковым приговору 42–48, исходя из 2(S)-амино-пропанола, получают хиральное производное целевой конфигурации (S).

$(\alpha)_D^{23} = +1,6^\circ$ (с = 1,20; CHCl₃).

Приготовление 50.

1,1-диметилэтиловый эфир 3-(R)-метил-10-[2,4-диоксо-оксазолидин-3-ил]- 6-фенилметил-2,6-дизадекановой кислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приговору 10, исходя из 1,8 г ($5,15 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 48, получают целевой продукт в виде белых кристаллов с выходом 90%. Т.пл. = 62°C.

$(\alpha)_D^{22} = -1^\circ$ (с = 1,00; CHCl₃).

Приготовление 51.

1,1-диметилэтиловый эфир 3-(S)-метил-10-[2,4-диоксо-оксазолидин-3-ил]- 6-фенилметил-2,6-дизадекановой кислоты.

Согласно способу, идентичному таковому приговору 50, исходя из соединения приговору 49, получают целевой продукт в виде бесцветного масла.

$(\alpha)_D^{22} = +0,5^\circ$ (с = 1,00; CHCl₃).

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃): 1,05 (д., 3H); 1,35–1,65 (м., 15H); 2,35–2,65 (м., 4H); 3,4–3,75 (м., 5H); 4,67 (с., 2H); 5,2–5,4 (с.ш., 1H); 7,2–7,4 (м., 5H).

Приготовление 52.

1-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-(R)-метил-6-фенилметил-13-окса-12-оксо- 2,6,11-триазапентандикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приговору 11, исходя из 2 г ($4,6 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приговору 50, получают 2,1 г (выход = 99%) целевого продукта в виде аморфных белых кристаллов.

$(\alpha)_D^{22} = -3,9^\circ$ (с = 1,00; CHCl₃).

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃): 1,17 (д., 3H); 1,25–2,1 (м., 15H); 2,35–3,3 (м., 8H); 3,45–3,7 (м., 1H); 4–4,35 (м., 2H); 4,8–5,2 (м., 1H); 7,15–7,8 (м., 6H); 12,1–12,7 (с., 1H).

Приготовление 53.

1-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-(S)-метил-6-фенилметил-13-окса-12-оксо- 2,6,11-триазапентандикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приговору 52, исходя из соединения, полученного согласно приговору 51, получают целевой продукт в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

$(\alpha)_D^{22} = +6,0^\circ$ (с = 0,41; CHCl₃).

Приготовление 54.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)- карбонил]-амино]-24(R)-метил-21-фенилметил-14-окса- 12,15-диоксо- 2,4,11,16,21, 25-гексаазагексакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приговору 16, исходя из 2,08 г ($4,61 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного в приговоре 52, получают 3,6 г (выход = 99%) целевого продукта в виде бесцветного масла.

$(\alpha)_D^{22} = -2,3^\circ$ (с = 1,00; CHCl₃).

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃): 1,01 (д., 3H); 1,3–1,8 (м., 41H); 2,3–2,5 (м., 3H); 2,5–2,65 (м., 1H); 3,05–3,2 (м., 2H); 3,2–3,3 (м., 2H); 3,35–3,5 (м., 3H); 3,6 (д., 1H); 3,65–3,8 (м., 1H); 4,5 (с., 2H); 5,35–5,6 (м., 2H); 6,25–6,4 (с.ш., 1H); 7,2–7,35 (м., 5H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 55.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)- карбонил]-амино]-24(S)-метил-21-

фенилметил- 14-окса-12,15-диоксо- 2,4,11,16,21, 25-гексаазагексакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 54, исходя из 1,56 г соединения, полученного согласно приготовлению 53, получают целевой продукт в количестве 2,02 г (выход = 74%) в виде бесцветного масла.

$(\alpha)_D^{22} = +1,8^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl_3).

Приготовление 56.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-24(R)-метил-14-окса- 12,15-диоксо- 2,4,11,16,21,25-гексаазагексакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 15, исходя из 3,6 г ($4,5 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 54, получают 3,2 г целевого продукта (выход = 99%) в виде светло-желтого масла.

$(\alpha)_D^{22} = -4,4^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl_3).

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,18 (д., 3H); 1,25-1,95 (м., 42H); 2,6-2,8 (м., 4H); 3,1-3,45 (м., 6H); 3,7-3,9 (м., 1H); 4,54 (с., 2H); 4,65-4,8 (с.ш., 1H); 5,8-6,1 (с.ш., 1H); 6,4-6,6 (с.ш., 1H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 57.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-24(S)-метил-14-окса-12,15-диоксо- 2,4,11,16,21,25-гексаазагексакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 56, исходя из 2,0 г ($2,5 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 55, получают целевой продукт в виде желтого масла.

$(\alpha)_D^{22} = +5,8^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl_3).

Пример 13.

2-[[[4-[[3(R)-(амино)бутил]амино]бутил]амино]карбонил]окси]-N-[6-[(аминоиминометил)-амино]-гексил]-ацетамид- трис(трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, исходя из 3,2 г ($4,56 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 56, получают 2,48 г (выход = 73%) целевого продукта в виде аморфного твердого белого вещества.

$(\alpha)_D^{22} = +1,1^\circ$ ($c = 2,00$; CH_3OH).

^1H -ЯМР-спектр (DMCO-d_6): 1,18 (д., 3H); 1,25-1,65 (м., 12H); 1,65-1,85 (м., 1H); 1,85-2,0 (м., 1H); 2,85-3,15 (м., 10H); 3,2-3,35 (м., 1H); 4,33 (с., 2H); 6,8-7,3 (с.ш., 3H); 7,32 (т., 1H); 7,62 (т., 1H); 7,86 (т., 1H); 7,9-8,05 (с.ш., 4H); 8,5-8,7 (с.ш., 2H).

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 18,01; 23,64; 26,19; 26,28; 26,76; 28,56; 28,93; 31,21; 39,77; 40,58; 41,87; 44,60; 46,10; 48,21; 63,75; 157,55; 157,89; 171,44.

Пример 14.

2-[[[4-[[3(S)-(амино)-бутил]амино]бутил]амино]карбонил]окси]-N-[6-[(аминоиминометил)-амино]-гексил]-ацетамид- трис(трифторацетат).

Следуя методике примера 13 и исходя из 1,75 г ($2,5 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 57, получают 1,5 г (выход = 82%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества.

$(\alpha)_D^{22} = -0,95^\circ$ ($c = 2,00$; CH_3OH).

Приготовление 58.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-23(R)-метил-12,

14-диоксо-20-фенилметил- 2,4,11,15,20,24-гексаазапентакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 18, исходя из 4,88 г ($11 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 7, и 2,75 г ($7,88 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного в приготовлении 48, получают 4,8 г (выход = 80%) целевого продукта в виде вязкого масла.

$(\alpha)_D^{23} = -4,1^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl_3).

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,02 (д., 3H); 1,25-1,85 (м., 41H); 2,25-2,7 (м., 4H); 3,05-3,8 (м., 11H); 5,2-5,4 (с.ш., 1H); 7-7,15 (с.ш., 1H); 7,15-7,4 (м., 6H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Приготовление 59.

Бис-(1,1-диметилэтиловый) эфир 3-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-амино]-23(R)-метил-12,14-диоксо- 2,4,11,15,20,24-гексаазапентакоз-2-ен-дикислоты.

Следуя методике, аналогичной таковой приготовления 15, исходя из 4,9 г ($6,32 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 58, получают 4,32 г (выход = 99%) целевого продукта в маслянистой форме.

$(\alpha)_D^{22} = -2,8^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl_3).

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 1,2 (д., 3H); 1,25-2,0 (м., 42H); 2,6-2,8 (м., 4H); 3,16 (с., 2H); 3,2-3,55 (м., 6H); 3,6-3,85 (м., 1H); 4,75-4,95 (с.ш., 1H); 7,1-7,35 (с.ш., 1H); 7,65-7,8 (с.ш., 1H); 8,3 (т., 1H); 11,5 (с., 1H).

Пример 15.

N-{4-[[3(R)-(амино)-бутил]амино]бутил}-N'-[6-[(аминоиминометил)-амино]-гексил]-пропандиа-мид-трис(трифторацетат).

Следуя методике, аналогичной таковой примера 1, исходя из 4,3 г ($6,27 \cdot 10^{-3}$ моль) соединения, полученного согласно приготовлению 59, после очистки путем хроматографии на силикагеле RP 18 и элюирования смесью воды с ацетонитрилом и трифторуксусной кислотой (8:1:1) по объему, получают 2,1 г (выход = 46%) целевого продукта в виде прозрачного аморфного твердого вещества.

$(\alpha)_D^{23} = +1,1^\circ$ ($c = 1,00$; CH_3OH).

^1H -ЯМР-спектр (DMCO-d_6): 1,2 (д., 3H); 1,2-1,65 (м., 12H); 1,65-1,85 (м., 1H); 1,85-2 (м., 1H); 2,8-3,15 (м., 12H); 3,2-3,35 (м., 1H); 6,7-7,5 (с.ш., 3H); 7,62 (т., 1H); 7,7-8,2 (м., 6H); 8,3-8,8 (с.ш., 2H).

^{13}C -ЯМР-спектр (D_2O): 18,02; 23,71; 26,23; 26,35; 28,56; 28,74; 28,84; 31,23; 39,50; 40,31; 41,88; 44,30; 44,61; 46,10; 48,15; 115,25; 119,11; 158,30; 170,02; 170,34.

Иммунодепрессивная активность продуктов согласно изобретению демонстрируется с помощью теста реакции трансплантата против хозяина самцов мышей B6D2F1 (гибриды первой генерации C57B1/6 x DBA/2) иммуноугнетают за счет интраперитонеальной инъекции циклофосфамида. Спустя три дня (день 0 эксперимента: ДО) они получают внутривенно 4×10^7 селезеночных клеток мышей C57B1/6. Животных затем распределяют на партии минимально по 8 и проводят ежедневную обработку в дни Д1-Д5 и Д7-Д10 интраперитонеально. Контрольная группа получает один экспиент. За гибелью следят до Д60. Результаты, выражаемые в виде среднего значения выживания в виде количества дней на указанную дозу,

представлены в таблице 1, где указанные величины являются показательными согласно тесту Логранка (вероятность ниже или равна 5%). В конце сравнения также в таблице 1 приводятся значения, полученные при применении известных продуктов уровня техники: 15-дезоксиспергуалин (15-DSG) (циклоспорин А), который представляет собой в настоящее время стандартный иммунодепрессант, используемый в терапии, и продукт примера 1, описанный в европейской заявке на патент А-0105193. Из этого сравнения следует, что продукты согласно изобретению в 100 раз более активны, чем известные продукты уровня техники. Особенно продукты согласно изобретению обладают значительной активностью, начиная с 0,3 мг/кг (наиболее слабая испытываемая доза), тогда как сравнительный продукт примера 1 европейской заявки на патент А-0105193 обладает значительной активностью только начиная с 1 мг/кг, а циклоспорин А – начиная с 25 мг/кг.

Более того, соединения согласно изобретению обладают отчетливо более высокой стабильностью в растворе, чем известные продукты уровня техники, особенно 15-дезоксиспергуалин.

Продукты согласно изобретению могут использоваться в терапии в качестве иммунодепрессивных лечебных или профилактических агентов, особенно для предупреждения отторжения аллогенных или ксеногенных васкуляризованных или нет органов; реакции трансплантата против хозяина в результате васкуляризованной или нет трансплантации (пересадки); для лечения аутоиммунных заболеваний, генетически определенных или при-

обретенных (как, например, диссеминированная эритематозная волчанка, бляшечный склероз, ревматоидный полиартрит); хронических воспалительных заболеваний таких, как, например, ревматизмы суставов; так же, как для лечения любых патологий, где появляющееся иммунное нарушение является причиной или фактором, ответственным за сохранение ухудшенного клинического состояния.

Продукты согласно изобретению также можно вводить в дополнение к цитотоксическим противораковым лекарственным средствам, чтобы ограничивать их вторичные эффекты, и вводить дополнительно с продуктами, полученными методом биотехнологии, в частности с рекомбинантными цитокинами, моно- и поликлональными антителами, чтобы уменьшить появление защитных антител, продуцируемых пациентом.

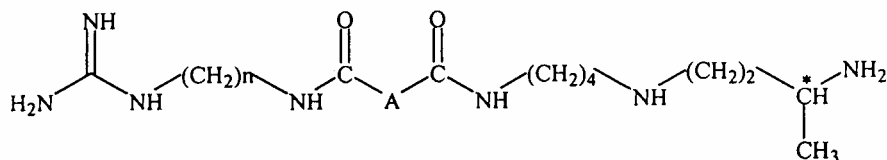
Продукты согласно изобретению могут быть использованы для лечебной обработки паразитов, в особенности в случае малярии.

Продукты согласно изобретению можно вводить орально, путем инъекции (особенно внутримышечно или внутривенно), топически (особенно в виде крема для локального нанесения, в виде глазных капель), чрескожно, ректально в виде свечей или путем ингаляции.

Продукты согласно изобретению также находят свое применение в качестве фармакологических реагентов, особенно при исследовании аутоиммунных заболеваний.

В таблице 1 все указанные продукты примеров согласно изобретению находятся в форме трис(трифторацетата).

Таблица 1



Пример	A	n	Хиральность	Активности, доза, (мг/кг)	Выживание, (дни)
1	-CH ₂ -	6	рацемат	3	60
2	-CH ₂ -O-	6	рацемат	0,3	53
3	-CH ₂ -	8	рацемат	3	57
4	-CH(OH)-	6	смесь диастереоизомеров	3	60
5	-CH(OH)-	8	смесь диастереоизомеров	3	60
6	-CH(OCH) ₃ -	6	смесь диастереоизомеров	3	58
7	-CH(OCH) ₃ -	8	смесь диастереоизомеров	-	-
8	-CHF-	6	смесь диастереоизомеров	-	-
9	-CHF-	8	смесь диастереоизомеров	3	60
10	простая связь	6	рацемат	0,3	38
11	простая связь	8	рацемат	3	60
12	-CH ₂ -NH-	6	рацемат	1	56
13	-CH ₂ -O	6	хиральный (форма R)	0,3	60
15	-CH ₂ -	6	хиральный (форма R)	-	-
15-DSG				1	43
циклоспорин А				25	36
Пр. 1 по ЕР-А-0105193				1	32

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
