



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44222 (13) C2

(51) 6 C07D211/20, 211/26, 211/30, 211/32,  
C07C311/03, 311/10, A61K31/445МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ СУЛЬФОНАМІДУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, СПОСІБ  
БЛОКУВАННЯ ДІЇ ФІБРИНОГЕНУ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЗІВ У ССАВЦІВ

1

2

(21) 94095834

(22) 18 03 1992

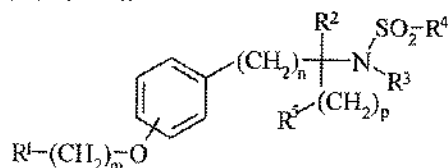
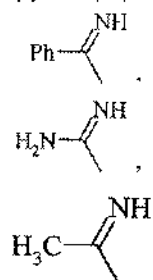
(24) 15 02 2002

(86) PCT/US92/02249, 18 03 1992

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р.

(72) Мелісса С. Егбертсон, US, Джордж Д.  
Хартман, US, Василь Халщенко, US, Вільям  
Лесвелл, US, Марк Е. Дагган, US

(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US

(56) Патент US №4122255, C 07 D 207/20,  
24 10 78(57) 1 Производные сульфонамида общей  
формулы (I)в которой R<sup>1</sup> - шестичленное гетероциклическое  
кольцо, содержащее гетероатом азота, или группа  
NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, в которой R<sup>6</sup> - водород, R<sup>7</sup> - водород, или  
группа формулыR<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> - водород,

m=4-6,

n=1,

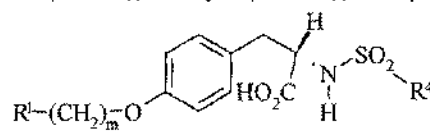
p=0 или 1,

R<sup>4</sup> - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил, бензил, стирил, фенил, тиенил  
или замещенный нафтил,R<sup>5</sup> - группа COOR<sup>11</sup>, в которой R<sup>11</sup> - водород или  
метил,

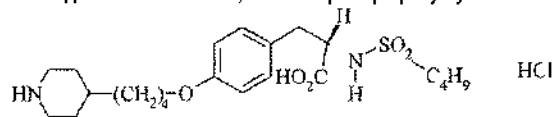
или их фармацевтически приемлемые соли

2 Соединение по п. 1, в котором R<sup>4</sup> - (C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>)алкил, бензил, стирил, фенил илизамещенный нафтил, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> - водород

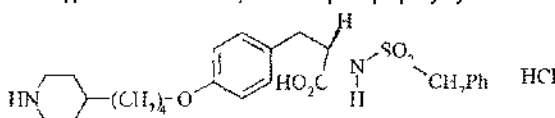
3 Производные сульфонамида общей формулы

в которой R<sup>1</sup> - шестичленное гетероциклическое  
кольцо, содержащее гетероатом азота, или группа  
NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, в которой R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> - водород, R<sup>4</sup> - (C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>)алкил, бензил, стирил, фенил,  
или замещенный нафтил, m=0-6 или их соли

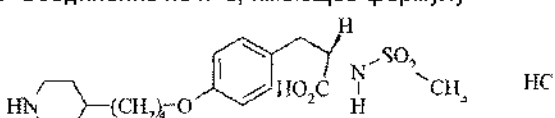
4 Соединение по п. 3, имеющее формулу



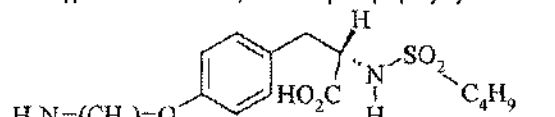
5 Соединение по п. 3, имеющее формулу



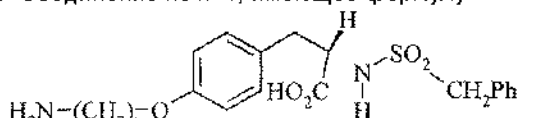
6 Соединение по п. 3, имеющее формулу



7 Соединение по п. 3, имеющее формулу



8 Соединение по п. 1, имеющее формулу

9 Фармацевтическая композиция для  
ингибирования агрегации тромбоцитов,  
содержащая производное сульфонамида в  
качестве активного агента и фармацевтически  
приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в  
качестве производного сульфонамида она

(13) C2

(11) 44222

(19) UA

содержит соединение общей формулы (I) по п. 1 в эффективном количестве

10 Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что в качестве производного сульфонида она содержит соединение по п. 4

11 Способ блокирования действия фибриногена в его рецепторном участке тромбоцитов у млекопитающих путем введения активного соединения, отличающийся тем, что в качестве такого соединения вводят соединение по п. 1 в

эффективном количестве

12 Способ по п. 11, отличающийся тем, что в качестве производного сульфонида используют соединение по п. 4

13 Способ лечения тромбозов у млекопитающих путем введения производного сульфонида, отличающийся тем, что в качестве такого производного вводят соединение по п. 1 в количестве 0,01-100,0 мг/кг массы тела в виде 1-4 доз в день

Настоящим изобретением даются новые соединения, новые препараты, способы их применения и способы получения, причем такие соединения, как правило, фармакологически применимы в качестве средств, препятствующих агрегации тромбоцитов при разнообразной сосудистой патологии. Указанная фармакологическая активность может быть использована для лечения млекопитающих. Более конкретно, сульфонидные соединения настоящего изобретения действуют путем блокирования молекулярного участка рецептора белка фибриногена. Фибриноген представляет собой гликопротеин, циркулирующий в плазме крови, участок тромбоцитарного рецептора которого представлен гликопротеином 11b/11a. Блокированием действия фибриногена у рецептора (гликопротеин 11b/11a, соединения настоящего изобретения влияют на агрегацию тромбоцитов, являющуюся причиной многочисленных сосудистых патологий. В настоящее время существует необходимость в области сосудистой терапии в таких блокирующих рецептор фибриногена средствах. Влиянием на гемостаз подобный вид лечения мог бы уменьшить заболеваемость и смертность от тромботических болезней.

Гемостаз - это спонтанный процесс прекращения кровотечения из поврежденного кровеносного сосуда. Предкапиллярные сосуды сжимаются сразу же при их разрезе. В течение секунд тромбоциты или кровяные пластинки связываются с обнаженной матрицей поврежденного сосуда в процессе, называемом адгезией тромбоцитов. Кроме того, тромбоциты слипаются друг с другом в процессе, известном как агрегация тромбоцитов, с образованием пробки тромбоцитов. Такая пробка тромбоцитов способна быстро остановить кровотечение, но она должна усиливаться белковым фибрином для длительной эффективности, пока разрыв в кровеносном сосуде не будет устойчиво восстановлен за счет роста фибробластов, являющихся специализированными клетками восстановления ткани.

Внутрисосудистый тромб (сгусток) возникает в результате патологического нарушения гемостаза. Тромб может вырасти до размера, достаточного для закупорки артериальных кровеносных сосудов. Тромбы могут также образоваться в областях стасиса или замедленного кровотока в

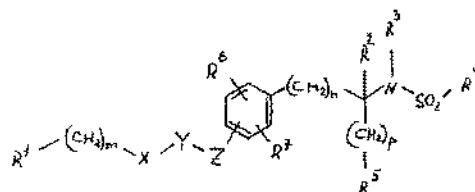
венах. От венозных тромбов легко отрываются их кусочки, называемые эмболиями, движение которых в системе кровообращения может привести к закупорке других сосудов, например, легочных артерий. Таким образом, артериальные тромбы, вызывают серьезные заболевания за счет местной блокады, в то время как венозные тромбы вызывают заболевания за счет дистанционной блокады или эмболизации. Такие заболевания включают венозный тромбоз, тромбофлебит, артериальную эмболию, коронарный и церебральный артериальный тромбоз и инфаркт миокарда, шок, церебральную эмболию, эмболию почек и легочную эмболию.

В области сердечно - сосудистых и церебрально - сосудистых заболеваний существует необходимость в средстве, которое может быть использовано для профилактики и лечения тромбоза с минимальными побочными эффектами, включая нежелательное длительное кровотечение в других частях системы кровообращения во время профилактики или ликвидации целевого тромба. Соединения настоящего изобретения отвечают такой необходимости, представляя собой лечебные средства для профилактики и лечения тромбоза.

Соединения настоящего изобретения проявляют активность в качестве противотромбозных средств за счет своей способности блокировать действие фибриногена в его участке (сайте) рецептора тромбоцитов с предотвращением тем самым агрегации тромбоцитов.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям общей структурной формулы 1



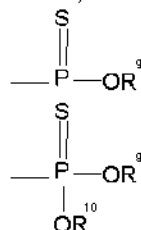
и их фармацевтически приемлемым солям, где R<sub>1</sub> представляет

четыре - восьмичленный гетероцикл, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S, и гетероцикл необязательно замещен по любому атому водородом, R<sub>6</sub> или R<sub>7</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,



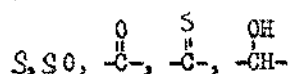
$C_1 - C_{10}$  - алкоксиалкилокси,  
 $C_1 - C_{10}$  - алкоксиалкилкарбонилокси,  
 $C_1 - C_{10}$  - алкоксикарбонилалкил,  
 $C_1 - C_{10}$  - алкилкарбонилалкилокси,

L - или D - аминокислоту, присоединенную амидной связью или L - или D - аминокислоту, присоединенную амидной связью и в которой карбоксильная группа аминокислоты этерифицирована  $C_1 - C_6$  алкилом или  $C_4 - C_{10}$  - аралкилом,

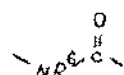
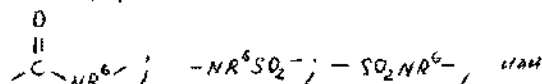


где  $R^9$  и  $R^{10}$  выбраны из группы, включающей водород

алкил и  $C_4 - C_{10}$  - аралкил,  
X и Y независимо представляют  $NR^6$ ,  
O,



4 - 8 - мичленный цикл, содержащий 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем цикл независимо замещен при любом атоме группой  $R^8$ , арил



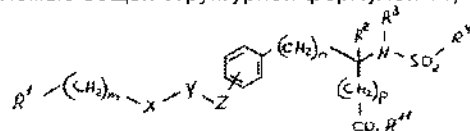
Z представляет возможный заместитель, который в случае присутствия имеет значения, независимо выбранные и приведенные для X и Y,

m представляет целое число от нуля до десяти,

n представляет целое число от нуля до десяти и

p представляет целое число от нуля до трех

Предпочтительная группа соединений настоящего изобретения включает соединения, определяемые общей структурной формулой 11,



где  $R^1$  представляет

пяти - шестичленный гетероцикл, в котором гетероатомы выбраны из N, O и S, и где гетероцикл необязательно замещен  $C_1 - C_5$ -алкилом,

или  $NR^6R^7$  где  $R^6$  и  $R^7$  независимо

представляют водород,

незамещенный, или замещенный  $C_1 - C_{10}$  - алкил, заместители для которого выбраны из

$C_1 - C_{10}$  - алкоксикарбонила,

арила,

$C_1 - C_{10}$  - алкиламино -  $C_1 - C_{10}$  - алкила,

$C_4 - C_{10}$  - аралкила,

и кроме того атом N может быть дополнительно замещен с образованием иона четвертичного аммония, в котором дополнительный заместитель имеет значения, указанные для  $R^6$  и  $R^7$ ,

$R^2$  и  $R^3$  представляют водород,

$C_4 - C_{10}$  - алкил,  $C_4 - C_{10}$  - аралкил,

$R^4$  представляет арил,

$C_1 - C_{10}$  - алкил или циклоалкил,

$C_4 - C_{10}$  - аралкил,

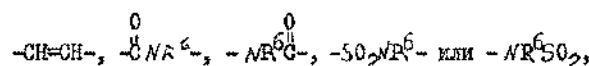
$C_1 - C_{10}$  - алкоксиалкил,

$C_1 - C_{10}$  - алкарил,

незамещенный или замещенный  $C_1 - C_{10}$  - карбоксиалкил, где заместитель выбран из арила,  $C_1 - C_6$  - алкила или  $C_4 - C_{10}$  - аралкила,

$R^{11}$  представляет водород или X и Y независимо представляют арил,

O,  $SO_2$ ,



5 - 6 - тичленный цикл, содержащий 0, 1 или 2 гетероатома, выбранных из N или O,

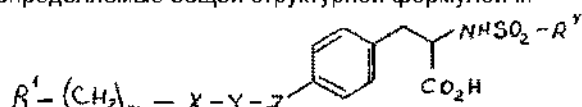
Z - представляет возможный заместитель, который в случае присутствия представляет O,  $SO_2$ ,  $\text{---}\text{NR}^6\text{CO}\text{---}$ ,  $\text{---}\text{CONR}^6\text{---}$ , прямой или разветвленный  $C_1 - C_{10}$  - алкил,

m представляет целое число от нуля до восьми,

n представляет целое число от нуля до двух и

p представляет целое число от нуля до двух

Более предпочтительная группа соединений настоящего изобретения включает соединения, определяемые общей структурной формулой III



где

$R^1$  представляет

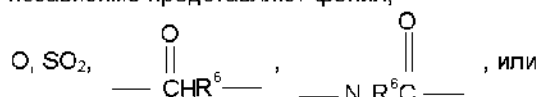
Пяти - шестичленный гетероцикл с гетероатомами, выбранными из O, причем гетероцикл необязательно замещен  $C_1 - C_5$ ,  $NR^6R^7$ , где  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляют

$C_1 - C_{10}$  - алкил или

$C_4 - C_{10}$  - аралкил,

и далее атом N может быть дополнительно замещен с образованием иона четвертичного аммония, в котором дополнительный заместитель имеет значения, указанные ранее для  $R^6$  и  $R^7$ ,

$R^4$  представляет арил, или циклоалкил, или X и Y независимо представляют фенил,



5 - 6 - тичленный цикл, содержащий 0 или 1 гетероатом, выбранный из N или O,

Z представляет возможный заместитель, который в случае присутствия представляет O, SO<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>CO-, -CONR<sup>6</sup>- или -CH<sup>2</sup>-, и m представляет целое число от нуля до шести

Подробное описание изобретения

Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает неядовитые соли соединений настоящего изобретения, которые обычно получают реакцией свободного основания с приемлемой, органической или неорганической кислотой. Примеры характерных представителей солей включают

ацетат  
бензолсульфонат,  
бензоат,  
бикарбонат,  
бисульфат,  
битартрат,  
борат,  
бромид,  
эдетат кальция,  
камзилат,  
карбонат,  
хлорид,  
клавуланат,  
цитрат,  
дигидрохлорид,  
эдетат,  
эдилизат,  
эстолат,  
эзилат,  
фумарат,  
глюцептат,  
глюконат,  
глутамат,  
гликоллипарзанилат,  
гексилрезорцинат,  
гидрабамин,  
гидробромид,  
гидрохлорид,  
гидроксинафтоат,  
йодид,  
изотионат,  
лактат,  
лактобионат,  
лаурат,  
малат,  
малеат,  
манделат,  
мезилат,  
метилбромид,  
метилнитрат,  
метилсульфат,  
мукат,  
напсилат,  
нитрат,  
опеат,  
оксалат,  
памеат,  
пальмитат,  
пантотенат,  
фосфат/дифосфат,  
полигалактуронат,  
салицилат,  
стеарат,  
субацетат,

сукцинат,  
таннат,  
тартрат,  
теоклат,  
тозилат,  
триэтиодид,  
валерат,

Термин "физиологически эффективное количество" означает такое количество лекарственного или фармацевтического средства, которое будет создавать медицинскую или биологическую реакцию ткани, системы или животного, ожидаемую исследователем или клиницистом. Термин "противокоагулирующее средство" включает аспирин, гепарин и варфарин. Термин "фибринолитическое средство" включает стрептокиназу и активатор тканевого плазминогена.

Термин "арил" означает моно- или полициклическую систему, состоящую из 5- и 6-тичных ароматических циклов, содержащих O, 1, 2, 3 и 4 гетероатома, выбранных из N, O, и S, и которые незамещены или замещены группой R<sup>6</sup>.

Термин "алкил" означает нормальный или разветвленный алкан, алкен или алкин.

Термин "алкоксигруппа" будет рассматриваться как включающий алкильную часть, где алкил имеет вышеуказанные значения.

Термины "аралкил" и "алкарил" следует рассматривать как включающие алкильную часть, где алкил имеет вышеуказанные значения, и арильную часть, где арил имеет вышеуказанные значения.

Термин "галоген" включает фтор, хлор, йод и бром.

Термин "оксо" означает радикал = O.

Термин "тио" означает радикал = S.

Соединения изобретения могут быть введены больным, если хотят предотвратить тромбоз ингибированием связывания фибриногена с рецептором гликопротеинового комплекса 11b/11a мембраны тромбоцита. Соединения применимы в хирургии на периферийных артериях (артериальные трансплантаты, каротидная эндартерэктомия) и в сердечно-сосудистой хирургии в случаях, когда операции на сосудах и органах и/или контактирование тромбоцитов с искусственными поверхностями приводит к агрегации тромбоцитов и их расходу.

Агрегированные тромбоциты могут образовывать тромбы и тромбоэмболии. Соединения могут быть введены таким послеоперационным больным для предотвращения образования тромбов и тромбоэмболии. Экстракорпоральная система кровообращения обычно применяется в сердечно-сосудистой хирургии для насыщения крови кислородом. При этом происходит прилипание тромбоцитов к поверхностям экстракорпоральной цепи. Налипание зависит от взаимодействия между GP11b/11a на мембранах тромбоцитов и фибриногеном, адсорбированным поверхностью цепи (Glusko и др., Amer. J. Physiol., 1987, 252 H, стр. 615 - 621). Отделившиеся от искусственных поверхностей тромбоциты характеризуются ухудшенным функционированием. Для

предотвращения, налипання могут быть введены соединения изобретения

Другие области применения данных соединений включают предотвращение тромбоза кровяных пластинок, тромбоэмболии и реокклюзии в ходе и после тромболитической терапии, а также предотвращения тромбоза кровяных пластинок, тромбоэмболии и реокклюзии после пластических операций на коронарных и других артериях и после процедур обхода коронарной артерии. Соединения могут быть также использованы для профилактики инфаркта миокарда.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены в таких пероральных дозированных формах, как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, тинктуры, суспензии, сиропы, эмульсии. Точно также соединения могут быть введены в виде внутривенной, внутривенной, подкожной или внутримышечной инъекции, и каждая такая применяемая форма хорошо известна обычному специалисту в фармацевтической области. Эффективное, но нетоксичное количество целевого соединения может быть использовано в качестве противосвертывающего средства.

Режим дозирования с применением соединений настоящего изобретения подбирают с учетом разнообразных факторов, в том числе типа, вида, возраста, веса, пола и медицинского состояния больного, тяжести подлежащих лечению симптомов, пути введения, функционирования почек и печени пациента и конкретного применяемого соединения или его соли. Любой опытный лечащий врач или ветеринар способен легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для профилактики, лечения или приостановки развития симптомов.

Пероральные дозировки настоящего изобретения при их использовании для достижения целевого эффекта будут находиться в интервале от 0,01 мг на кг массы тела в день (мг/кг/день) до 100 мг/кг/день, предпочтительно 1 - 100 мг/кг/день и наиболее предпочтительно 1 - 50 мг/кг/день. Внутривенные, наиболее предпочтительные дозировки находятся в интервале 1 - 10 мг/кг/минуту при вливании с постоянной скоростью. Соединения настоящего изобретения могут быть с успехом назначаться в виде единственной ежедневной дозы, или общая дневная доза может быть введена дробными дозами один, два, три или четыре раза ежедневно. Кроме того, предпочтительные соединения настоящего изобретения могут назначаться через нос с применением приемлемых интраназальных носителей, или могут назначаться трансдермальным путем с применением хорошо известных специалистам в данной области кожных пластырей. При введении в виде трансдермальной системы доставки дозированное введение, разумеется, будет скорее непрерывным, чем прерывистым во всем дозировочном режиме.

В способах настоящего изобретения подробно охарактеризованные здесь соединения являются

активными компонентами, которые обычно вводят в смеси с фармацевтически приемлемыми разбавителями, наполнителями или носителями (обобщенно называемые здесь "носителями"), которые подбирают соответствующим образом в зависимости от намеченной формы введения, т.е. пероральных таблеток, капсул, эликсиров, сиропов и т.п. в соответствии с обычной фармацевтической практикой.

К примеру, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может быть смешан с пероральным неядовитым фармацевтически приемлемым инертным носителем, например лактозой, крахмалом, сахарозой, глюкозой, метилцеллюлозой, стеаратом магния, дикальцийфосфатом, сульфатом кальция, маннитом, сорбитом и т.п. для перорального введения в жидкой форме лекарственный компонент может быть смешан с пьющим пероральным неядовитым инертным фармацевтически приемлемым носителем, например этанолом, глицерином, водой и т.п. Кроме того, при желании или необходимости в смесь могут быть введены приемлемые связующие средства, смазки, рыхлители и красители. Приемлемые связующие средства включают крахмал, желатин, природные сахара, например глюкозу или бета-лактозу, кукурузные подслащивающие вещества, природные и синтетические камеди, например камедь акации, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, воска и т.п. Применяемые в дозированных формах смазки включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, беизоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Рыхлители или раздробляющие агенты включают (но без ограничения только ими) крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Соединения настоящего изобретения могут быть также введены в форме липосомной системы доставки, например, в виде небольших однослойных пузырьков, крупных однослойных пузырьков и многослойных, пузырьков. Липосомы могут быть получены из самых разнообразных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолин.

Соединения настоящего изобретения могут быть также поставлены с использованием моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, к которым присоединены молекулы соединения. Соединения настоящего изобретения могут быть также присоединены к растворимым, полимерам в качестве целевых носителей лекарственного средства. Подобные полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимеры пирана, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтилалспартамид-фенол или полиэтиленоксид-полипизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, соединения настоящего изобретения могут быть присоединены к ряду биоразлагаемых полимеров, полезных при достижении регулируемого

выделения лекарственного средства, например полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, сополимеров полимолочной кислоты и полигликолевой кислоты, поли-ε-капролактона, полигидроксимасляной кислоты, полиортоэфиров, полиацеталей, полидигидропиранов, полицианоакрилатов и сшитых или амфипатических блок-ополимеров гидрогелей

Соединения настоящего изобретения могут быть также введены, совместно с приемлемыми противоскоагулянтными средствами или тромболитическими средствами с получением синергических эффектов при лечении разнообразной сосудистой патологии

Соединения формулы 1 могут быть легко получены согласно нижеследующим схемам реакции и примерам или их модификаций с применением легко доступных исходных продуктов, реактивов и обычных методик синтеза. В таких реакциях возможно применение вариантов, которые сами по себе известны обычному специалисту, но которые не были упомянуты с большими подробностями

К наиболее предпочтительным соединениям изобретения относятся любое соединение или все соединения, конкретно описанные в примерах. Однако эти соединения не следует рассматривать как образующие единственный род соединений, считающихся изобретением, и любые сочетания соединений или их фрагментов могут сами образовать род или группу соединений. Нижеследующие примеры дополнительно иллюстрируют подробности получения соединений настоящего изобретения. Специалисту понятно, что при получении этих соединений возможны известные вариации условий, и способов осуществления приемов получения этих соединений. Все температуры даны в градусах Цельсия, если нет особых указаний

Условные обозначения реагентов имеют следующие значения: BOC - трет-бутоксикарбонил

Pd-C - палладий на активированном угле в качестве катализатора

DMF или DMF - диметилформамид

DMSO - диметилсульфоксид

CBZ - карбобензилокси

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - хлористый метилен

CHCl<sub>3</sub> - хлороформ

EtOH - этанол

MeOH - метанол

EtOAc - этилацетат

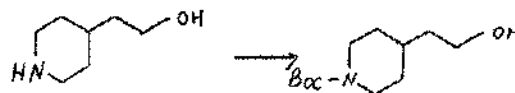
HOAc - уксусная кислота

ТГФ - тетрагидрофуран

Нижеследующие указаны источники следующих соединений



описан ниже



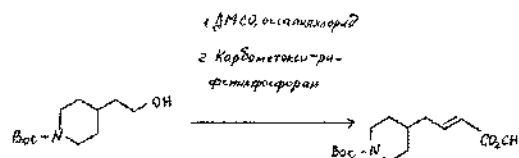
#### 2-(4-N-трет-

бутилоксикарбонилпиперидинил)этанол

В 700мл диоксана растворяют 4-пиперидин-2-этанол (производство фирмы Олдрич) (130г, 1моль), охлаждают до 0°C и обрабатывают 3N NaOH (336мл, 1моль) и ди-трет-бутил-карбонатом (221,8г, 1моль). Ледяную баню удаляют и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрируют, разбавляют водой и экстрагируют эфиром. Эфирные слои объединяют, промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и после испарения получают 225,8г (98%) продукта.

Rf = 0,37 в смеси EtOAc-гексан (1/1), окрашивание нингидрином

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,07 (ш с, 2H), 3,7 (ш с, 2H), 2,7 (т, I = 12,5Гц, 2H), 1,8 - 1,6 (м, 6H), 1,51 (с, 9H), 1,1 (ддд, I = 4,3, 12,5 и 12Гц, 2H)

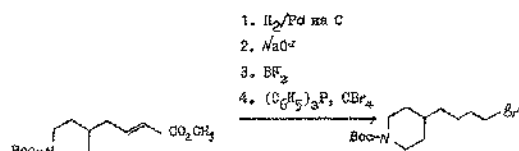


Метилловый эфир 4-(4-N-трет-бутилоксикарбонилпиперидинил)-бут-2-еновой кислоты

В 1 л CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> растворяют оксалилхлорид (55,8 мл, 0,64 моля) и в атмосфере N<sub>2</sub> охлаждают до -78°C. Затем по каплям прибавляют DMSO (54,2 мл, 0,76 моля). После прекращения выделения газа в течение 20 минут прибавляют 2-(4-N-трет-бутилоксикарбонилпиперидинил)этанол (102,5г, 0,45 моля), растворенным в 200мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. После перемешивания еще 20 минут по каплям прибавляют триэтил-амин (213мл, 1,53 моля) и охлаждающую баню удаляют. Спустя 1,5 часа ТСХ показывает отсутствие исходных продуктов. Добавляют карбометокситрифенилфосфаран (179г, 0,536 моля) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Раствор разбавляют 300мл Et<sub>2</sub>O, экстрагируют один раз 800мл H<sub>2</sub>O, дважды 300мл 10%-го раствора KHSO<sub>4</sub>, затем один раз рассолом. Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и испаряют. Колонной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc в гексана) получают 78,4г (62%) чистого метилового эфира.

4-(4-N-трет-бутилоксикарбонилпиперидинил)-бут-2-еновой кислоты

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,9 (ддд, I = 15,6, 7,6 и 7,6Гц, 1H), 5,8 (д, I = 15,6 Гц, 1H), 4 (ш с, 2H), 3,7 (с, 3H), 2,6 (т, I = 12,6Гц, 2H), 2,1 (т, I = 7,4 Гц, 2H), 1,7 - 1,4 (с, 9H), 1,1 (м, 2H)



## 4-(4-N-трет-

бутилоксикарбонилпиперидинил)бут-2-еновой кислоты

В 500мл EtOAc растворяют метиловый эфир 4-(4-N-трет-бутилоксикарбонилпиперидинил)-бут-2-еновой кислоты. К раствору добавляют 10% паппадия на угле (10г) в виде взвеси в EtOAc и реакционную смесь выдерживают в течение ночи в атмосфере  $\text{H}_2$  (из баллона). Затем реакционную смесь фильтруют через Солка-флок, фильтровальный пирог промывают EtOAc и после испарения этилцетата получают 34,7г (90%) метилового эфира 4-(4-N-трет-бутилоксикарбонилпиперидинил-4-ил)бутановой кислоты. TCM Rf = 0,69 в 30% EtOAc в гексане.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4 (ш с, 2H), 3,6 (с, 3H), 2,6 (т, I = 12,3Гц, 2H), 2,2 (т, I = 7,4 Гц, 2H), 1,6 (м, 4H), 1,4 (с, 9H), 1,4 (м, 1H), 1,2 (м, 2H), 1 (м, 2H).

Эфир бутановой кислоты (45,3г, 0,159 моля) растворяют в  $\text{CH}_3\text{OH}$  и выдерживают в течение ночи с 1н NaOH (500мл, 0,5 моля). Растворитель удаляют в вакууме, добавляют воду и раствор промывают эфиром, после чего подкисляют 10%-ным раствором  $\text{KHSO}_4$ . Водный слой промывают эфиром, эфирные слои объединяют, промывают рассолом, сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрированной получают в виде прозрачного масла соответствующую кислоту (41,85г, выход 97%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4 (ш с, 2H), 2,6 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 1,6 (ш с, 4H), 1,4 (с, 9H), 1,3 - 0,9 (9H).

Полученную кислоту (20,4г, 0,077 моля) выдерживают 1 час с бораном ( $\text{BF}_3$  - ТГФ, 235мл, 235ммоль) при 0 °C в ТГФ, по каплям прибавляют NaOH (1н, 250мл) и раствор перемешивают в течение ночи. Образовавшуюся реакционную смесь концентрируют с удалением ТГФ и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты объединяют, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и после испарения получают в виде бесцветного масла 19,7г соответствующего спирта. Rf = 0,7 в смеси этилацетат - гексан (2:1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,1 (ш с, 2H), 3,6 (т, 2H), 2,65 (т, 2H), 2,1 (ш с, 1H), 1,65 (ш с, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,4 (с, 9H), 1,35 (м, 3H), 1,25 (м, 2H), 1,1(м, 2H).

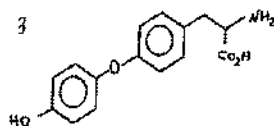
Полученный спирт (19,7г, 76,5 ммоль) растворяют в ТГФ, обрабатывают трифенилфосфином (23,1г, 88 ммоль) к охлаждают до 0 °C. Одной порцией добавляют четыреххлористый углерод (29,8г, 89,9 ммоль), охлаждающую баню удаляют и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Для завершения реакции добавляют дополнительное количество трифенилфосфина (11,71г) и четыреххлористого углерода (14,9г). Смесь фильтруют, жидкость разбавляют эфиром и снова фильтруют. После удаления растворителя полученную жидкость адсорбируют на  $\text{SiO}_2$  и элюированием 5% EtOAc в гексане получают в

виде прозрачного бесцветного масла 4-(4-N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилбромид (20,7г, 85% выход). Rf = 0,6 в смеси этилацетат - гексан (1:4).

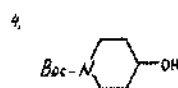
$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,1 (ш с, 2H), 3,4 (т, 2H), 2,65 (т, 2H), 2,1 (ш с, 1H), 1,85 (ш с, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,4 (с, 9H), 1,35 (м, 3H), 1,25 (м, 2H), 1,1(м, 2H).

2 BocNH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>Br

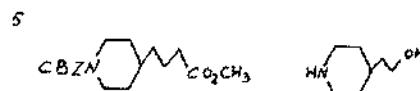
По стандартной методике промышленный  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{OH}$  защищался в виде N-Boc производного, и с помощью  $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{CBr}_4$  в ТГФ превращался в бромид. Использование исходных аминокислот с различной длиной цепи дает по данной схеме аналогичные галогениды.



Поставляется фирмой Сигма

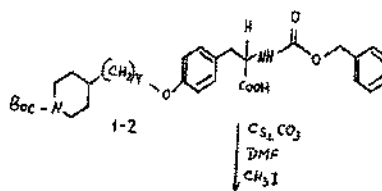
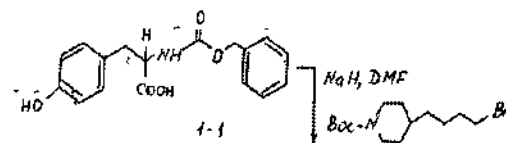


N-Boc стандартным способом  
 (двукратно) защищается

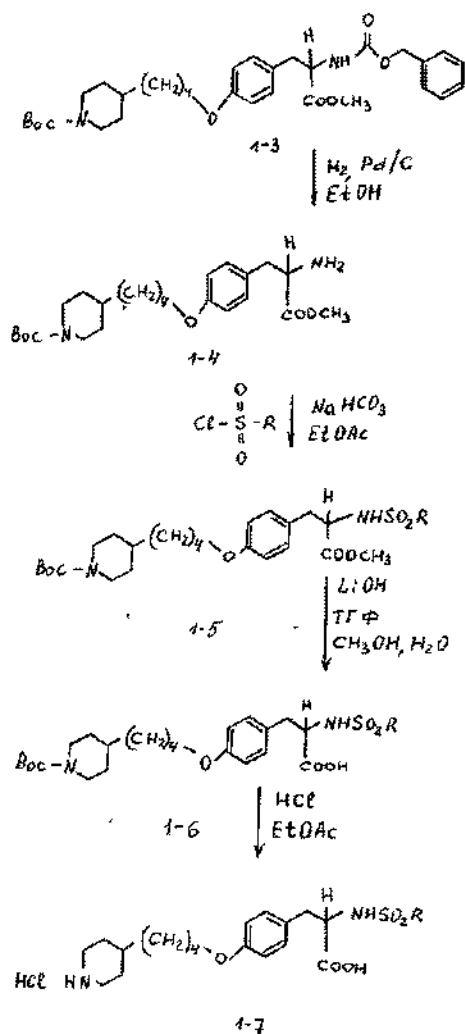


защищается N-Boc  
 стандартным способом и  
 превращается в конечный  
 продукт как описано  
 в заявке США N 589,145.

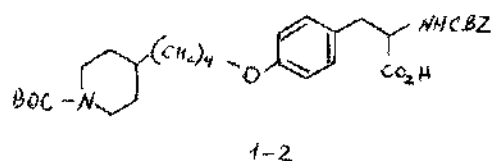
## СХЕМА 1







Пример 1

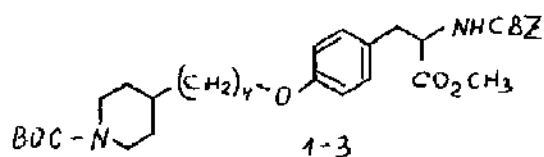


2-S-(бензилоксикарбониламино)-3-4-(N-трет-бутилокси-карбонил-пиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовая кислота (1-2)

В ДМФА (75мл) растворяют N-CBZ-L-тирозин (1-1) (17,58г, 0,055 моля), охлаждают до 0 - 10 °С и обрабатывают гидридом натрия (2,88г, 0,12 моля). Полученную суспензию перемешивают 1 час при 0 - 10°С и затем по каплям в течение 15 минут прибавляют N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-илбромид (17,7г, 0,055 моля) в 25мл ДМФА. После этого реакционную смесь перемешивают 16 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток переносят в смесь

500мл EtOAc и 100мл 10%  $\text{KHSO}_4$ . Органическую фазу промывают рассолом, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и после отгонки растворителя получают вязкое масло. Очисткой полученного масла вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью  $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-HOAc}$  (98:2:0,5) получают чистое соединение 1-2 (23,75г),  $R_f = 0,35$ , в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H-NMR}$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1-1,15 (2H, м), 1,2-1,8 (16H, м), 2,62 (2H, т), 3,1 (2H, м), 3,91 (2H, т), 4,04 (2H, м), 5,1 (2H, м), 5,22 (1H, д), 6,78 (2H, д), 7,04 (2H, д), 7,35 (5H, м).

Пример 2

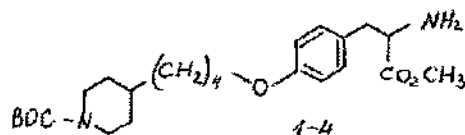


метиловый эфир 2-S-(бензилоксикарбониламино)-3-4-(N-трет-бутилокси-карбонилпиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовой кислоты

В 150мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  растворяют при комнатной температуре соединение 1-2 (10,05г, 18,1 ммоль), добавляют карбонат цезия (2,95г, 9,06 ммоль) и после перемешивания полученной смеси 15 минут получают прозрачный раствор, метанол удаляют при пониженном давлении, остаток растворяют в ДМФА (150мл) и обрабатывают прибавлением по каплям йодистого метила (2,57мл, 18,1 ммоль). Полученный раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме, остаток переносят в 400мл эфира, промывают порциями 3 x 50мл, 50мл рассола и сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Удалением растворителя получают в виде масла соединение 1-3.

$^1\text{H-NMR}$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1-1,15 (2H, м), 1,3-1,7 (16H, м), 2,68 (2H, дт), 3,0 (2H, м), 3,72 (3H, с), 3,91 (2H, т), 4,08 (2H, д), 4,61 (1H, м), 5,1 (2H, м), 5,18 (1H, м), 6,79 (2H, д), 6,98 (2H, д), 7,35 (5H, м).

Пример 3



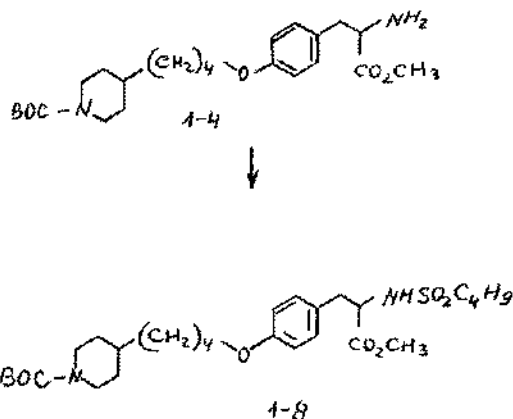
Метиловый эфир - 2-S-амино-3-4-(N-трет-бутилоксикарбонил-пиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовой кислоты (1-4)

К соединению 1-3 (5г, 8,79 ммоль), растворенному в абсолютном этаноле (150мл), добавляют 10% Pd-C (0,5г) и образовавшуюся суспензию гидрируют 12 часов под давлением водорода из балона. Катализатор отфильтровывают и удалением растворителя в вакууме получают в виде масла соединение 1-4 (3,6г).

$^1\text{H-NMR}$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1-1,2 (2H, м), 1,22

- 1,55(12H, м), 1,6 - 1,7 (4H, м), 2 (2H, ш с), 2,68 (2H, т), 2,87 (1H, дд), 3,05 (1H, дд), 3,72 (3H, с), 3,93 (2H, т), 4,09 (2H, м), 6,82 (2H, д), 7,1 (2H, д)

Пример 4

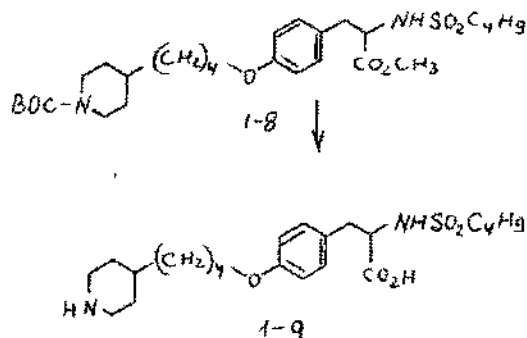


Метилловый эфир 2-S-(н-бутилсульфаниламино)-3-/4-(N-трет-бутилоксикарбонил-пиперидин-4-ил)бутилоксибензил/пропионовой кислоты (1-8)

В 10мл этилацетата растворяют соединение 1 - 4 (0,59г, 1,35 ммоль), добавляют  $\text{NaHCO}_3$  (0,7г, 8,68 ммоль) при перемешивании и при комнатной температуре с последующим прибавлением бутансульфонилхлорида (0,36мл, 2,76 ммоль) и полученную смесь кипятят 26 часов. Охлажденную реакционную смесь фильтруют, концентрируют и очисткой остатка вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан - EtOAc (4/1) получают чистое соединение 1 - 8 (0,305г)  $R_f = 0,7$  в смеси гексан - EtOAc (1/1), окрашивание нингидрином

$^1\text{H-NMR}$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,82 (3H, т), 1,05 (2H, дд), 1,45 (9H, с), 1,1 - 1,6 (1H, м), 1,7 (4H, м), 2,6 (2H, т), 2,6 - 2,8 (2H, м), 2,78 (1H, дд), 3,05 (H, дд), 3,7 (3H, с), 3,93 (2H, т), 4,05 (2H, ш д), 4,15 (H, дд), 6,85 (2H, д), 7,15 (2H, д)

Пример 5



Гидрохлорид 2-S-(н-бутилсульфаниламино)-3-/4-(пиперидин-4-ил)бутилоксибензил/пропионовой кислоты (1-9)

В смеси  $\text{CH}_3\text{OH-H}_2\text{O-TTF}$  (1/1/1) растворяют

соединение 1 - 8

(0,325г, 0,59 ммоль) и к раствору добавляют  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,157г, 3,76 ммоль). Полученный раствор перемешивают 3 часа при комнатной температуре, затем концентрируют, разбавляют 10%  $\text{KHSO}_4$  и экстрагируют EtOAc. В результате получают 2-S-(н-бутилсульфаниламино)-3-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилоксибензил/пропионовую кислоту. Полученную кислоту (0,315г, 0,59 ммоль) растворяют в EtOAc (20мл) и обрабатывают 15 минут при  $-20^\circ\text{C}$  газообразным  $\text{HCl}$ . Затем реакционную смесь перемешивают 1 час при  $-5^\circ\text{C}$ , и за это время происходит полное исчезновение исходного продукта. Через реакционную смесь пробурливают аргон и после удаления растворителя получают остаток, пересаживанием которого из эфира получают в виде бледно-желтого твердого вещества соединение 1 - 9.

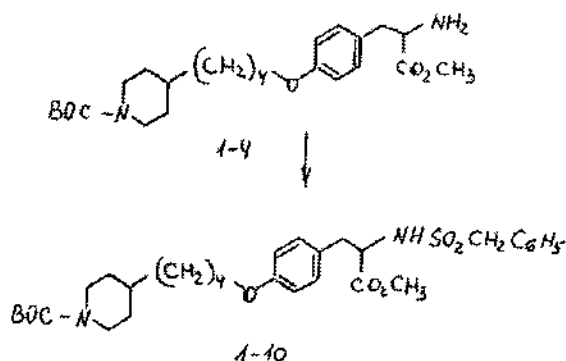
$^1\text{H-NMR}$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,85 (3H, т), 1,2 (2H, дд), 1,2 - 1,7 (9H, м), 1,7 (2H, м), 1,95 (2H, ш с), 2,65 (2H, т), 2,8 (1H, дд), 2,95 (2H, ш т), 3,1 (1H, дд), 3,83 (2H, ш с), 3,83 (2H, т), 4,1 (1H, дд), 6,85 (2H, д), 7,2 (2H, д)

Анализ для  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$

Вычислено C 53,76, H 7,92, N 5,70,

Найдено C 53,76, H 7,66, N 5,44,

Пример 6

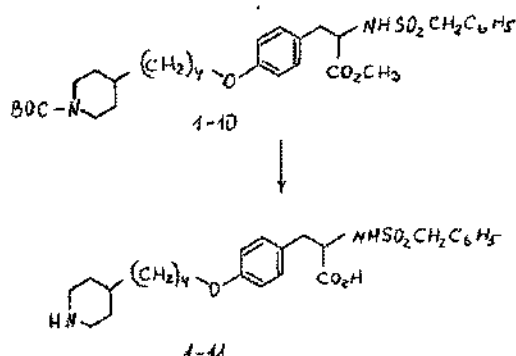


Метилловый эфир 2-S-(бензилсульфаниламино)-3-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилоксибензил/пропионовой кислоты (1-10)

Соединение 1-4 (0,59г, 1,36 ммоль) обрабатывают бензилсульфонилхлоридом (0,263г, 1,38 ммоль) по вышеприведенной методике получения соединения 1 - 8. Сырой продукт реакции очищают вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан - EtOAc (3/1) и получают в виде масла чистое соединение 1 - 10 (0,35г).

$^1\text{H-NMR}$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,85 - 1,1 (2H, м), 1,1 - 1,23 (2H, м), 1,35 - 1,52 (11H, м), 1,61 - 1,8 (4H, м), 2,65 - 3 (4H, м), 3,65 (3H, с), 3,9 - 4,14 (5H, м), 6,85 (2H, д), 7,08 (2H, д), 7,22 (2H, м), 7,3 (3H, м)

Пример 7



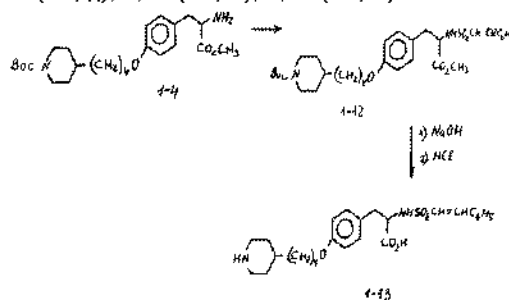
Гидрохлорид 2-S-(бензилсульфаниламино)-3-/4-(пиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовой кислоты (1-11)

Обработкой соединения 1 - 10 (0,34г, 0,6 ммоль) LiOH (0,15г, 3,7 ммоль) по методике, приведенной для получения соединения 1 - 8, получают в виде вязкого масла 2-S-(бензилсульфаниламино)-3-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовую кислоту (0,35г)

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,84 - 1,06 (3H, м), 1,23 (4H, м), 1,34 - 1,5 (11H, м), 1,6 - 1,78 (5H, м), 2,65 (2H, пик), 2,82 (1H, м), 3,02 (H, м), 3,91 (2H, м), 3,96 - 4,12 (5H, м), 5,83 (2H, д), 7,15 (2H, д), 7,22 (2H, м), 7,29 (3H, м)

Полученную кислоту (0,35г, 0,6 ммоль) растворяют в 20мл EtOAc и обрабатывают газообразным HCl по методике, приведенной для синтеза соединения 1 - 9 с получением чистого соединения 1 - 11 (0,3г) в виде белого твердого вещества

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 (4H, м), 1,4 - 1,65 (3H, м), 1,72 (2H, м), 1,92 (2H, д), 2,77 - 3,08 (4H, м), 3,33 (3H, м), 3,95 - 4,14 (5H, м), 6,86 (2H, д), 7,17 (2H, д), 7,28 (2H, м), 7,31 (3H, м)



Метилловый эфир 2-S-(стирилсульфаниламино)-3-/4-(пиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовой кислоты (1 - 12)

Соединение 1 - 4 (0,647г, 15 ммоль) растворяют в этилацетате (20мл), добавляют NaHCO<sub>3</sub> (0,454г, 5,4 ммоль) с последующим прибавлением β-стирилсульфонилхлорида (0,365г, 18 ммоль) и полученную реакционную смесь кипятят с перемешиванием 16 часов. Охлажденную реакционную смесь фильтруют, растворитель удаляют и очисткой остатка вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан-этилацетат (3/1) получают чистое соединение 1 - 12

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,1 (2H, м), 1,3 - 1,55 (14H, м), 1,65 - 1,8 (4H, м), 2,68 (2H, т), 3,01 (2H, дт), 3,62 (3H, с), 3,88 (2H, т), 4,09 (2H, м), 4,22

(1H, м), 4,98 (1H, д), 6,45 (1H, д), 6,8 (2H, д), 7,06 (2H, д), 7,4 (4H, с)

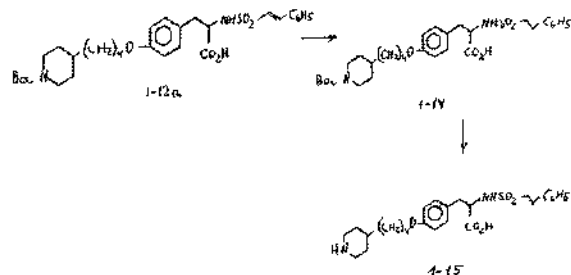
Гидрохлорид 2-S-(стирилсульфаниламино)-3-/4-(пиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовой кислоты (1 - 13)

Соединение 1 - 12 (0,58г, 0,98 ммоль) растворяют в 15мл смеси ТТФ - H<sub>2</sub>O - MeOH (1/1/1), добавляют гидроксид лития (0,12г, 5 ммоль) и полученный прозрачный раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре

Реакционную смесь разбавляют 75мл H<sub>2</sub>O, подкисляют до pH 2 - 3 добавлением 10%-го раствора KHSO<sub>4</sub> и затем экстрагируют EtOAc (3 x 50мл). Органический экстракт сушат, растворитель удаляют и очисткой остатка вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью CHCl<sub>3</sub> - MeOH - HOAc (9/3/1) получают целевую кислоту (Rf = 0,2)

Полученную кислоту растворяют в EtOAc и обрабатывают газообразным HCl по методике синтеза соединения 1 - 9 с получением соединения 1 - 13

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,15 - 1,7 (10H, м), 1,7 - 1,82 (2H, т), 1,97 (2H, т), 2,78 - 3,12 (5H, м), 3,35 (3H, м), 3,87 (2H, т), 4,03 (1H, м), 6,5 (1H, д), 6,69 (2H, м), 7,18 (3H, м), 7,41 (5H, ш с)



2-S-(2-фенэтипосульфаниламино)-3-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовая кислота (1 - 14)

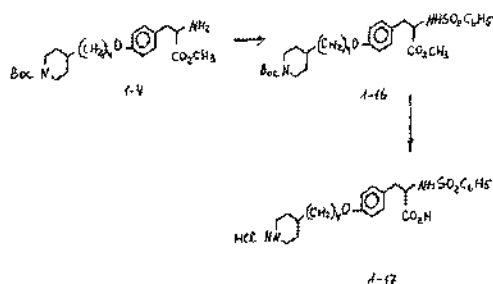
Соединение 1 - 12а (0,21г) растворяют в 20мл абсолютного этанола, добавляют 0,1г 10% Pd-C и перемешиваемую суспензию гидрируют под давлением водорода из баллона. Спустя 4 часа реакцию прекращают и удалением растворителя получают целевое соединение 1 - 14 (0,194г)

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,05 (2H, м), 1,3 - 1,4 (3H, м), 1,47 (14H, м), 1,72 (5H, м), 2,67 - 2,93 (8H, м), 3,13 (1H, м), 3,31 (2H, м), 3,82 (2H, м), 4 - 4,2, 4H, м), 6,82 (2H, д), 7,07 (2H, д), 7,21 (5H, м)

2-S-(2-фенэтипосульфаниламино)-3-/4-(пиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовой кислоты (1 - 15)

Соединение 1 - 14 (0,194г) растворяют в EtOAc и обрабатывают по методике синтеза соединения 1 - 9 газообразным HCl с получением чистого соединения 1 - 15 (0,145г)

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,25 - 1,68 (8H, м), 1,73 (2H, м), 1,93 (2H, м), 2,78 (3H, м), 2,91 (4H, м), 3,13 (1H, м), 3,33 (4H, м), 3,33 (2H, м), 4,18 (1H, м), 6,8 (2H, д), 7,09 (2H, д), 7,22 (5H, м)



Метилловый эфир 2-S-(2-фенилосульфониламино)-3-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовой кислоты (1 - 16)

По методике получения соединения 1 - 8 проводят реакции между соединением 1-4 (0,647г, 1,5 ммоль) и фенилсульфонилхлоридом (0,318г, 1,8 ммоль). Очисткой сырого продукта на силикагеле с элюированием смесью  $\text{CHCl}_3$  - MeOH (98/2) получают чистое соединение 1 - 16 (0,57г)

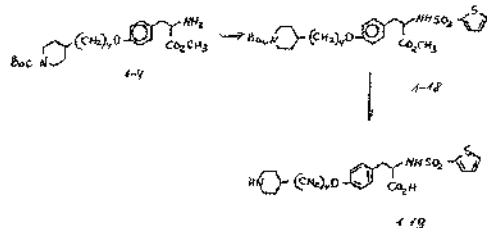
$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,09 (2H, м), 1,25 - 1,4 (3H, м), 1,42 (9H, ш с), 1,6 - 1,85 (6H, м), 2,66 (2H, м), 2,96 (2H, д), 3,55 (3H, с), 3,89 (2H, т), 4,09 (4H, м), 5,12 (1H, д), 6,72 (2H, д), 6,95 (2H, д), 7,4 - 7,65 (3H, м), 7,75 (2H, м)

Гидрохлорид 2-S-(2-фенилосульфониламино)-3-(4-пиперидин-4-ил-бутидоксифенил)пропионовой кислоты (1 - 17)

Соединение 1 - 16 (0,525г) обрабатывают по методике получения соединения 1 - 8 гидроксидом лития с получением сырого продукта, очисткой которого вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью  $\text{CHCl}_3$  - MeOH - HOAc (97/3/1) получают чистую кислоту ( $R_f$  = 0,2)

Обработкой полученной кислоты по методике синтеза соединения 1 - 9 газообразным HCl в EtOAc получают чистое соединение 1 - 17

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,28 - 1,47 (6H, м), 1,5 - 1,7 (3H, м), 1,75 (2H, м), 1,97 (2H, д), 2,77 (1H, м), 2,95 (3H, м), 3,35 (4H, м), 3,93 (3H, м), 5,72 (2H, д), 7,02 (2H, д), 7,41 (2H, м), 7,52 (1H, м), 7,67 (2H, м)



Метилловый эфир 2-S-(2-тиенилосульфониламино)-3-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовой кислоты (1 - 18)

Соединение 1 - 4 (0,304г, 0,7 ммоль) обрабатывают - тиенилсульфонилхлоридом (0,155г, 0,85 ммоль) по методике синтеза соединения 1 - 8 с получением сырого продукта. Полученный продукт очищают вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью  $\text{CHCl}_3$  -  $\text{CH}_3\text{OH}$  (98/2) с получением в виде вязкого масла чистого соединения 1 - 18  $R_f$  =

0,3/силикагель,  $\text{CHCl}_3$  -  $\text{CH}_3\text{OH}$  (98/2)

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,1 (2H, м), 1,31 (4H, м), 1,36 - 1,8 (16H, м), 2,58 (2H, ш, т), 3,03 (2H, д), 3,57 (3H, с), 3,91 (2H, т), 4,08 (2H, м), 4,29 (1H, м), 5,16 (1H, д), 6,78 (2H, д), 7 (4H, м), 7,55 (2H, д)

2-S-(2-тиенилосульфониламино)-3-/4-(пиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионовой кислоты гидрохлорид (1 - 19)

Обработкой соединения 1 - 18 (0,22г, 0,38 ммоль) LiOH (0,045г, 1,89 ммоль) по методике синтеза соединения 1 - 8 получают целевую кислоту, которую очищают вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью  $\text{CHCl}_3$  - MeOH - HOAc (97/3/1)

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,05 (2H, д), 1,2 - 1,4 (5H, м), 1,4 - 1,6 (12H, м), 1,65 - 1,8 (5H, м), 2,65 - 1,82 (4H, м), 2,98 (1H, д), 3,3 (1H, м), 3,92 (2H, т), 4 - 4,13 (5H, м), 6,75 (2H, д), 7,02 (3H, м), 7,39 (1H, д), 7,67 (1H, д)

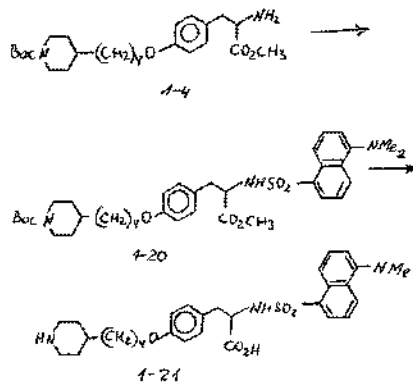
Обработкой полученной кислоты по методике синтеза соединения 1 - 9 газообразным HCl получают соединение 1 - 19 в виде белого твердого вещества после переосаждения

Анализ для  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Вычислено С 51,60, Н 6,3, N 5,47,

Найдено С 51,57, Н 6,2, N 5,51,

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,29 - 1,45 (4H, м), 1,47 - 1, (3H, м), 1,71 - 1,83 (2H, м), 1,92 - 2 (2H, ш д), 2,79 (1H, м), 2,9 - 3,04 (3H, м), 3,95 (2H, т), 4,04 (1H, м), 6,76 (2H, д), 7,05 (3H, м), 7,4 (1H, м), 7,79 (1H, м)



2-S-(данзиламино)-3-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилоксифенил/пропионат

Соединение 1 - 4 (0,304г, 0,7 ммоль) обрабатывают по методике синтеза соединения 1 - 8 данзилхлоридом (0,208г, 0,77 ммоль) с получением сырого продукта, очисткой которого вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан - EtOAc (75/25) получают чистое соединение 1 - 20  $R_f$  = 0,25 /силикагель, элюирование смесью гексан - EtOAc (75/25)

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,1 (2H, м), 1,21 - 1,38 (6H, м), 1,4 - 1,53 (11H, м), 1,6 - 1,8 (6H, м), 2,68 (2H, ш т), 2,89 (6H, с), 3,33 (2H, с), 3,89 (2H, т), 4,05 - 4,19 (4H, м), 5,24 (1H, м), 6,62 (2H, д), 6,82 (2H, д), 7,18 (1H, д), 7,5 (2H, м), 8,19 (2H, т), 8,51 (1H, д)

2-S-(данзиламино)-3-/4-(пиперидин-4-ил)бутилоксибензил/пропионовой кислоты гидрохлорид (1 - 21)

Обработкой соединения 1 - 20 (0,275г, 0,412 ммоль) LiOH по методике синтеза соединения 1 - 8 получают целевую кислоту в виде высокофлуоресцентного вязкого остатка

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,09 (2H, м), 1,22 - 1,4 (3H, м), 1,4 - 1,57 (12H, м), 1,65 - 1,8 (3H, м), 2,6 - 2,8 (3H, м), 2,9 (6H, с), 3,31 (3H, м), 3,8 (2H, т), 3,9 (1H, м), 4,01 - 4,15 (4H, м), 6,47 (2H, д), 7,21 (1H, д), 7,42 (2H, м), 7,98 (1H, д), 8,2 (1H, д), 8,46 (1H, д)

Обработкой полученной кислоты по методике синтеза соединения 1 - 9 газообразным HCl получают соединение 1 - 21 в виде белого твердого вещества после пересаживания из этилацетата

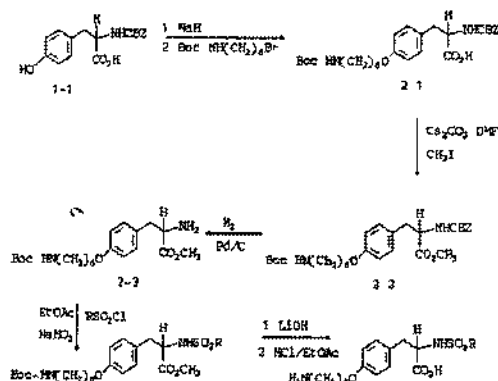
Анализ для C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S·1,8HCl·H<sub>2</sub>O

Вычислено C 56,53, H 6,77, N 6,59, Cl 10,01,

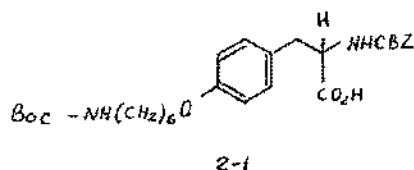
Найдено C 56,48, H 6,66, N 6,36, Cl 10,21,

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,3 - 1,51 (7H, м), 1,52 - 1,8 (4H, м), 1,95 (2H, ш т), 2,65 (1H, м), 2,95 (3H, м), 3,3 - 3,4 (4H, м), 3,45 (6H, с), 3,84 - 3,97 (3H, м), 6,45 (2H, д), 6,77 (2H, д), 7,71 (2H, м), 8 (1H, д), 8,16 (2H, д), 8,55 (1H, д), 8,7 (1H, д)

Схема 2



Пример 8



2-S-(бензилоксикарбониламино)-3-/4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовая кислота

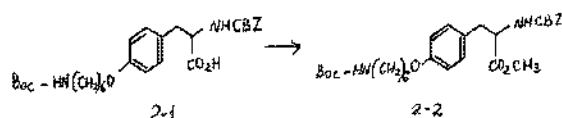
В 75мл ДМФА растворяют N-CBZ-L-тирозин (15г, 0,045 моля) и полученный раствор прибавляют при 0 - 10°C к суспензии гидроксида натрия (2,16г, 0,09 моля) в 25мл ДМФА. Образовавшуюся суспензию перемешивают 1 час при 0 - 10°C, после чего по каплям при 0 - 5°C прибавляют 6-(трет-бутилоксикарбониламино)гексил-бромид (12 г, 0,045 моля) и прозрачную темную реакционную

смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре

После удаления растворителя остаток переносят в EtOAc и подкисляют 10%-ым раствором KHSO<sub>4</sub>. Органическую фазу отделяют, промывают рассолом, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и после испарения растворителя получают масло. Очисткой масла колоночной хроматографией на силикагеле - с элюированием смесью CHCl<sub>3</sub> - MeOH - HOAc (98:1) получают в виде прозрачного масла соединение 2 - 1

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,45 (15H, м), 1,75 (2H, м), 2,8 - 3,15 (6H, м), 3,91 (2H, т), 4,38 (1H, м), 4,95 (6H, м), 6,85 (2H, д), 7,06 (2H, д)

Пример 9

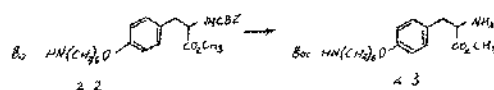


Метилловый эфир 2-S-(бензилоксикарбониламино)-3-/4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовой кислоты (2 2)

Соединение 2 - 1 (10г, - 19,43 ммоль) перемешивают 1,9 часа при комнатной температуре с карбонатом цезия (3,16г, 9,72 ммоль). Затем по каплям добавляют йодистый метил (2,76г, 19,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляют в высоком вакууме (30°C), остаток переносят в 300мл EtOAc, промывают порциями 2 x 40мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, рассолом и сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Удалением растворителя получают соединение 2 - 2 (8,5г, 83%) в виде прозрачного масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 - 1,53 (16H, м), 1,76 (2H, м), 2,96 - 3,17 (4H, м), 3,71 (3H, с), 3,9 (2H, т), 4,61 (1H, м), 5,1 (2H, м), 5,19 (1H, м), 6,88 (2H, д), 5,98 (2H, д), 7,32, м)

Пример 10



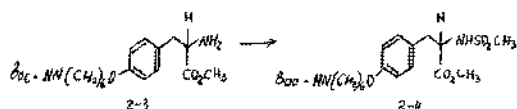
Метилловый эфир 2-S-амино-3-/4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовой кислоты (2 3)

Соединение 2 - 2 (8г, 15,1 ммоль) растворяют в 150г абсолютного этанола и к раствору добавляют 1г 10% Pd-C. Полученную суспензию гидрируют 3,5 часа в аппарате Парра под давлением 50фунт/кв дюйм (3,5ат). Затем, катализатор отфильтровывают и удалением растворителя в роторном испарителе получают в виде прозрачного масла чистое соединение 2 - 3 (5,58г)

Rf = 0,4 на SiO<sub>2</sub> CHCl<sub>3</sub> - CH<sub>3</sub>OH (95:5)

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,3 - 1,55 (16H, м), 1,7 (2H, м), 2,8 (1H, м), 3 - 3,17 (3H, м), 3,71 (3H, с), 3,93 (2H, т), 6,82 (2H, т), 7,09 (2H, д)

## Пример 11

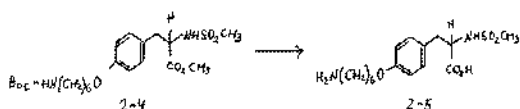


2-S-(метилсульфониламино)-3-/4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовая кислота (2 - 4)

Соединение 2 - 3 (0,4г, 1,01 ммоль) обрабатывают метансульфонилхлоридом (0,116г, 1,01 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (0,25г, 3 ммоль) по методике получения соединения 1 - 8. Очисткой сырого продукта реакции вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием 30%  $\text{EtOAc}$  в гексане получают в виде прозрачного масла чистое соединение 2 - 4 (0,1г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36 - 1,56 (15H, м), 1,77 (2H, м), 2,7 (3H, с), 3,78 (3H, с), 3,92 (2H, т), 4,36 (1H, м), 4,9 (1H, д), 6,82 (2H, д), 7,09 (2H, д).

## Пример 12



2-S-(метилсульфониламино)-3-/4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовая кислота гидрохлорид (2 - 5)

Соединение 2 - 4 (0,1г, 0,212 ммоль) обрабатывают по методике синтеза соединения 1 - 8  $\text{LiOH}$  (0,026г, 1,06 ммоль) и получают в виде вязкого масла 2-S-(метилсульфоаминоамино)-3-/4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовую кислоту (0,125г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,3 - 1,55 (16H, м), 1,75 (2H, м), 2,63 (3H, с), 2,85 (1H, дд), 3 - 3,13 (3H, м), 3,93 (2H, т), 4,17 (1H, м), 6,83 (2H, д), 7,2 (2H, д).

Полученную кислоту растворяют в  $\text{EtOAc}$  (20мл) и обрабатывают по методике получения соединения 1 - 9 газообразным  $\text{HCl}$ . Удалением растворителя получают остаток, переосаждением которого из 30мл  $\text{EtOAc}$  получают чистое соединение 2 - 5 (0,09г) в виде белого твердого вещества.

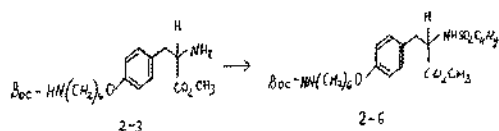
$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,4 - 1,5 (4H, м), 1,6 (2H, м), 1,69 (2H, м), 2,68 (3H, с), 2,82 (1H, дд), 2,92 (2H, т), 3,1 (1H, дд), 3,3 (2H, м), 3,97 (2H, т), 4,18 (1H, м), 6,83 (1H, д), 7,19 (2H, д).

Анализ для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$

Вычислено С 48,11, Н 6,94, N 7,01,

Найдено С 48,16, Н 6,82, N 6,98,

## Пример 13



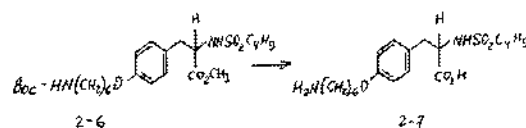
Метилловый эфир 2-S-(бутилсульфониламино)-3-/4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовой кислоты (2 - 6)

3-/4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовой кислоты (2 - 6)

Соединение 2 - 3 (0,4г, 1,01 ммоль) обрабатывают бутилсульфонилхлоридом (0,47г, 3,03 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (0,5г, 6 ммоль) по методике получения соединения 1 - 8. Очисткой сырого продукта реакции вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием 30%  $\text{EtOAc}$  в гексане получают в виде прозрачного масла чистое соединение 2 - 6 (0,22г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,87 (3H, т), 1,35 - 1,54 (18H, м), 1,61 (2H, м), 1,77 (2H, м), 2,74 (2H, т), 2,95 (1H, дд), 3,05 - 3,18 (3H, м), 3,9 (2H, т), 4,32 (1H, м), 4,72 (1H, м), 6,82 (2H, д), 7,07 (2H, д).

## Пример 14



2-S-(бутилсульфониламино)-3-/4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовой кислоты гидрохлорид (2 - 7)

Соединение 2 - 6 (0,2г, 0,39 ммоль) в смеси ТГФ- $\text{H}_2\text{O}$ - $\text{CH}_3\text{OH}$  (1:1:1) обрабатывают  $\text{LiOH}$  (0,5г, 2,12 ммоль) по методике синтеза 1 - 8 и получают 2-S-(бутилсульфониламино)-3-/4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовую кислоту (0,235г) в виде вязкого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,83 (3H, т), 1,35 - 1,56 (16H, м), 1,76 (2H, м), 2,61 (2H, т), 2,79 (1H, дд), 3 - 3,14 (3H, м), 3,92 (2H, т), 4,11 (1H, м), 6,82 (2H, д), 7,18 (2H, д).

Полученную кислоту (0,235г, 0,7 ммоль) растворяют в  $\text{EtOAc}$  (30мл) и обрабатывают газообразным  $\text{HCl}$  по методике получения соединения 1 - 9. Переосаждением остатка из смеси эфира (40мл) и  $\text{EtOAc}$  (10мл) получают соединение 1 - 7 (0,1г) в виде белого твердого вещества.

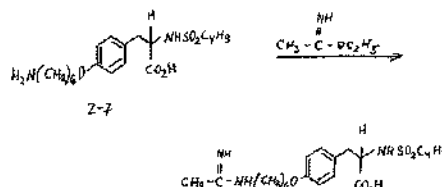
$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,85 (3H, т), 1,24 (2H, м), 1,35 - 1,5 (6H, м), 1,7 (2H, м), 1,8 (1H, м), 2,66 (2H, т), 2,78 (1H, дд), 2,92 (2H, т), 3,1 (1H, дд), 3,3 (1H, м), 6,85 (2H, д), 7,2 (2H, д).

Анализ для  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$

Вычислено С 52,22, Н 7,61, N 6,41,

Найдено С 51,80, Н 7,61, N 6,33,

## Пример 14А

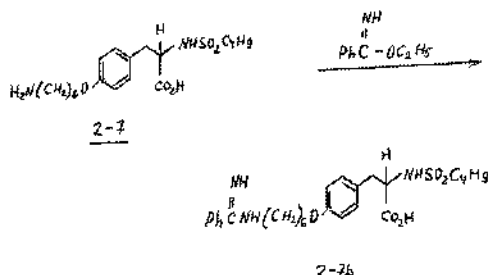


2-S-(бутилсульфониламино)-3-/4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовая кислота (2 - 7а)

Раствор соединения 2 - 7 (1г, 2,29 ммоль) в ТГФ (30мл) обрабатывают этилацетимидатом

(0,2г, 2,29 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивают 16 часов при комнатной температуре. Растворитель затем удаляют и перекристаллизацией из этилацетата получают чистое соединение 2 - 7а.

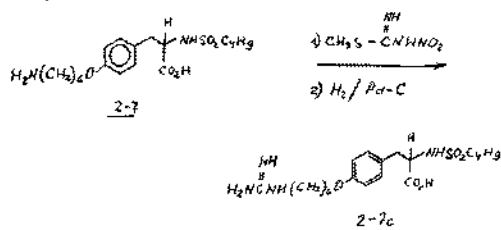
Пример 14в



2-S-(бутилсульфониламино)-3-4-(6-бензамидиногексилокси)фенил/пропионовая кислота (2 - 7в)

Раствор соединения 2 - 7 (1г, 2,29 ммоль) в ТГФ (30мл) обрабатывают этилбензимидазом (0,34г, 2,29 ммоль) и полученный раствор перемешивают 20 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляют, остаток переносят в EtOAc, фильтруют и после перекристаллизации получают чистое соединение 2 - 7в.

Пример 14с

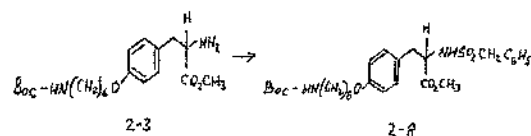


2-S-(метилсульфониламино)-3-4-(6-гуанидиногексилокси)фенил/пропионовая кислота (2 - 7с)

Смесь соединения 2 - 1 (1г, 2,29 ммоль) и N-нитрозометил - тиогуанидина (0,32г, 2,29 ммоль) нагревают 5 минут при 40°C в абсолютном EtOH (15мл) и затем оставляют на 1 день при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме и очисткой остатка вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью  $\text{CCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-HOAc}$  (95:5:2) получают целевое нитрогуанидинопромежуточное соединение.

Полученное промежуточное соединение растворяют в 10% HCl (20мл) и встряхивают 8 часов при комнатной температуре в аппарате Парра под давлением 50 фунт/кв дюйм (3,5 ат) в присутствии 10% Pd-C (100мг). Катализатор отфильтровывают, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в 10%-ой водной соляной кислоте и кипятят 2 часа. Растворитель удаляют в вакууме и очисткой остатка на колонке Дауэкс 1 - X2 с элюированием водой получают чистое соединение 2 - 7с.

Пример 15

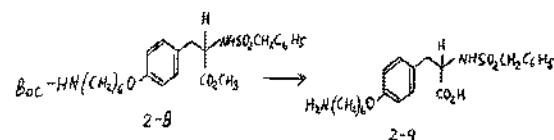


Метилловый эфир 2-S-(бензилсульфониламино)-3-4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовой кислоты (2 - 8)

Соединение 2 - 3 (0,29г, 0,735 ммоль) обрабатывают бензил - сульфонилазидом (0,14г, 0,735 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (0,185г, 2,2 ммоль) по методике получения соединения 1 - 8. Очисткой сырого продукта вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан-EtOAc (1:1) получают в виде прозрачного масла соединение 2 - 8 (0,27г).

$^1\text{H-NMR}$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 - 1,69 (15H, м), 1,9 (2H, м), 2,18 (2H, с), 3,08 (2H, д), 3,25 (2H, м), 3,85 (3H, с), 4,05 (2H, т), 4,19 - 4,2 (4H, м), 4,8 (1H, д), 6,83 (2H, д), 7,12 (2H, д), 7,47 (5H, м).

Примет 16



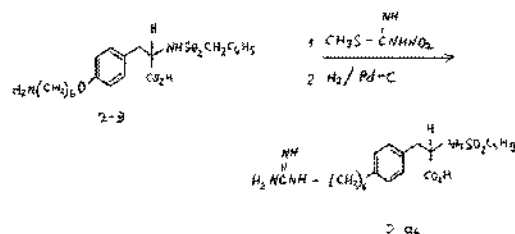
2-S-(бензилсульфониламино)-3-4-(6-аминогексилокси)фенил/пропионовой кислоты гидрохлорид (2 - 9)

Соединение 2 - 8 (0,48г, 0,875 ммоль) обрабатывают LiOH (0,105г, 4,37 ммоль) по методике синтеза соединения 1 - 8 и получают в виде пены 2-S-(бензилсульфониламино)-3-4-(6-N-трет-бутилоксикарбониламиногексилокси)фенил/пропионовую кислоту (0,4г).

2-S-(бензилсульфониламино)-3-/4-(6-ацетамединогексилокси)фенил/пропионовая кислота (2-9а)

Раствор соединения 2-9 (1г, 2,1 ммоль) в ТГФ (30мл) обрабатывают этилацетимидатом (0,18г, 2,1 ммоль) по методике примера 14а и получают после перекристаллизации из этилацетата чистое соединение 2-9а

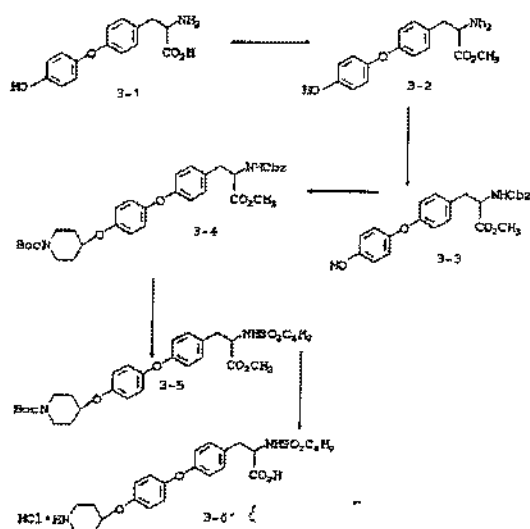
Пример 16В



2-S-(бензилсульфониламино)-3-/4-(6-гуанидиногексилокси)фенил/пропионовая кислота (2-9в)

Смесь соединения 2-9 (1г, 2,1 ммоль) и N-нитрозометил-тиогуанидино (0,9г, 2,1 ммоль) обрабатывают по методике примера 14с и получают чистое соединение 2-9в

Схема 3



Метилловый эфир 2-S-амино-3-/4-(4-гидроксифенил)оксифенил-/пропионовой кислоты (3-2)

Метанол (100мл) охлаждают до 0° и обрабатывают 15 минут при 0° и перемешивании SOCl<sub>2</sub> (47 ммоль), затем добавляют соединение 3-1 (1,5г, 5,49 ммоль) и перемешивание продолжают 16 часов с повышением температуры до комнатной

Реакционную смесь фильтруют и удалением растворителя получают масло, из которого промыванием эфиром получают соединение 3-2 (1,57г)

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,1 - 3,3 (2H, м), 3,81 (3H, с), 6,77 - 6,90 (6H, м), 7,2 (2H, д)

Метилловый эфир 2-S-(N-бензилоксикарбонилпиперидин-4-гидроксифенил)оксифенил-/пропионовой кислоты

(3-3)

Раствор соединения 3-2 (0,2г, 0,62 ммоль) в смеси воды с диоксаном (1 л) охлаждают до 0°C и обрабатывают Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0, 131г, 1,23 ммоль) и бензилхлорформатом (0,619 ммоль) Спустя 1,9 часа интенсивного перемешивания диоксан удаляют при пониженном давлении, остаток разбавляют H<sub>2</sub>O и экстрагируют EtOAc Органический экстракт промывают рассолом, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и удалением растворителя получают в виде масла соединение 3-3

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,06 (2H, м), 3,75 (3H, с), 4,64 (1H, м), 5,1 (2H, м), 5,35 (1H, м), 6,83 (6H, м), 7 (2H, д), 7,37 (5H, ш с)

Метилловый эфир 2-S-(N-бензилоксикарбонилпиперидин-4-ил)оксифенил-/пропионовой кислоты (3-4)

Раствор соединения 3-3 (0,5г, 1,16 ммоль) в бензоле (40мл) обрабатывают при комнатной температуре, перемешивании и постоянном пропускании H<sub>2</sub>N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-1-илом (0,24г, 1,18 ммоль) и Ph<sub>3</sub>P (0,31г, 1,18 ммоль) добавляют диэтилазодикарбоксилат (1,18 ммоль) и полученный раствор перевешивают 16 часов при комнатной температуре

Затем растворитель удаляют и очисткой остатка выпеснительной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью гексан - EtOAc (70/30) получают чистое соединение 3-4

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (9H, с), 1,8 (2H, м), 1,95 (2H, м), 3,08 (2H, м), 3,36 (2H, м), 34,76 (3H, с), 4,4 (1H, м), 4,63 (1H, м), 5,25 (1H, м), 6,8 - 7,04 (8H, м), 7,36 (5H, ш с)

Метилловый эфир 2-S-(бутилсульфониламино)-3-/4-(4-N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)оксифенил-/пропионовой кислоты (3-5)

К раствору соединения 3-4 (0,5г, 0,082 ммоль) в EtOH (40мл) добавляют 10% Pd-C (125мг) и полученную суспензию гидрируют 1,5 часа в колбе Парра под давлением 50 фунт/кв дюйм (3,5ат) Катализатор отфильтровывают и отгонкой растворителя получают в виде прозрачного масла целевой аминоксифенил

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (9H, с), 1,5 - 1,8 (8H, м), 1,91 (2H, м), 2,82 (1H, м), 3,34 (2H, м), 3,76 (3H, с), 4,2 (1H, м), 7,9 (8H, м), 8,11 (2H, д)

Полученный аминоксифенил (0,36г, 0,77 ммоль) растворяют в EtOAc (10мл), добавляют NaHCO<sub>3</sub> (0,386г, 4,8 ммоль) и н-бутилсульфонилхлорид (1,53 ммоль) и кипятят 48 часов

Растворитель удаляют и очисткой остатка выпеснительной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью гексан - EtOAc (65/32) получают в виде масла чистое соединение 3-5

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 - 1,02 (4H, м), 1,22 - 1,45 (3H, м), 1,5 (9H, с), 1,51 - 1,8 (2H, м), 1,93 (2H, м), 2,8 (2H, м), 2,95 - 3,2 (2H, м), 3,21 - 3,4 (2H, м), 3,72 (2H, м), 3,74 (3H, с), 4,38 (2H, м), 4,8 (1H, д), 6,9 (6H, м), 7,1 - 7,27 (2H, м)

2-S-(бутилсульфониламино)-3-/4-(пиперидин-4-ил)оксифенил-/пропионовой кислоты



гидрохлорид (3 - 6)

Раствор соединения 3 - 5 (0,2г, 0,34 ммоль) в смеси ТГФ-Н<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>OH (1:1:1) обрабатывают 8 часов при комнатной температуре LiOH (0,075г, 1,78 ммоль). Растворитель удаляют, остаток подкисляют 10%-ным раствором KHSO<sub>4</sub> и несколько раз экстрагируют EtOAc. Органические экстракты объединяют, промывают рассолом, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и удалением растворителя получают целевую кислоту Rf = 0,3 /силикагель, CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH-НОAc (97:3:1)/

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85 (3H, т), 1,2 - 1,3 (3H, м), 1,46 (9H, с), 1,5 - 2 (6H, м), 2,75 (2H, м), 2,97 (1H, м), 3,18 (1H, м), 3,76 (2H, м), 4,35 (2H, м), 5,07 (1H, м), 6,89 (6H, м), 7,13 (2H, м)

Подученную кислоту (0,15г, 0,26 ммоль) растворяют в EtOAc и обрабатывают газообразным HCl по методике синтеза соединения 1 - 9 с получением чистого соединения 3 - 6 в виде белого твердого вещества

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,89 (3H, т), 1,32 (2H, м), 1,53 (2H, м), 1,97 - 2,21 (4H, м), 2,75 (2H, м), 2,63 (1H, м), 3,2 (3H, м), 3,4 (2H, м), 4,14 (1H, м), 6,82 - 7,05 (6H, м), 7,23 (2H, м)

4-[4-(N-Бензилоксикарбонилпиперидин-4-ил)-2-метил]пентан-2-ол(4-2)

Метил 4-(N-Бензилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутаноат (4 - 1) (10,07г, 0,032 моль) в ТГФ (200мл) охлаждают до 0°C и обрабатывают CH<sub>3</sub>MgI (0,095 моль) на протяжении 3,0 часов. Реакционную смесь выливают на лед, подкисляют 10% KHSO<sub>4</sub> и экстрагируют 3 порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флеш хроматографии на силикагеле элюируя смесью гексан(7) - EtOAc(3) получают чистый 4 - 2 Rf = 0,3 (силикагель, гексан (7) - EtOAc(3))

Метил 2-S-(Бутилсульфониламино)-3-[4-(N-Бензилоксикарбонилпиперидин-4-ил)-2,2-диметил]бутилоксибензилпропионат (4 - 3)

Метилловый эфир N-н-Бутилсульфонил-L-тирозина (7,21г, 0,023 моль) растворяют в смеси 4 - 2 (1,0г), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30мл) и бензола (250мл). Добавляют трифенилфосфин (5,97г, 0,023 моль) и потом промывают N<sub>2</sub> при комнатной температуре добавляют диэтилазодикарбоксилат (3,6 мл, 0,023 моль) и реакционная смесь приобретает красно-оранжевую окраску. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении 7 дней. Растворитель удаляют и остаток очищают с помощью флеш хроматографии на силикагеле элюируя смесью гексан(80)-EtOAc(40) получают чистый 4 - 3

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (6H, т), 1,10 - 1,40 (12H, м), 1,43 - 1,78 (8H, м), 2,70 - 2,82 (4H, м), 2,95 - 3,10 (3H, м), 3,75 (3H, с), 4,18 (2H, м), 4,32 (1H, м), 5,13 (2H, с), 6,88 (2H, д), 7,06 (2H, д), 7,38 (5H, м)

2-S-(Бутилсульфониламино)-3-/4-(N-бензилоксикарбонилпиперидин-4-ил)-2,2-диметил/бутилоксибензилпропионовая кислота (4 - 4)

Соединение 4 - 3 (0,64г, 0,001 моля)

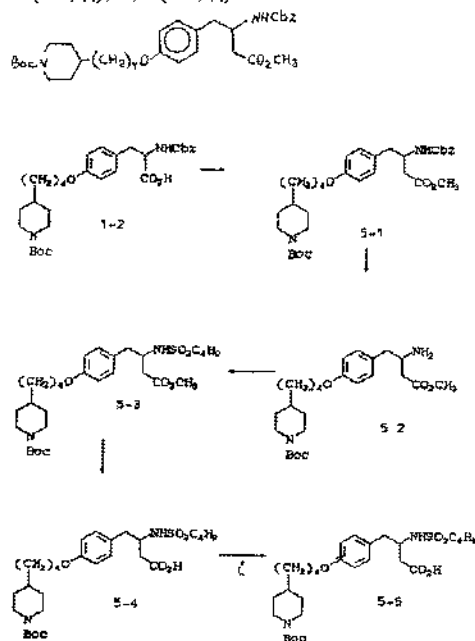
растворяют в смеси ТГФ - Н<sub>2</sub>O - CH<sub>3</sub>OH и обрабатывают LiOH (0,26г, 0,0062 моля) 8 часов при комнатной температуре. Удалением растворителя, подкислением раствором KHSO<sub>4</sub> и экстрагированием EtOAc получают сырое соединение 4 - 4, очисткой которого выпеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью CHCl<sub>3</sub> - CH<sub>3</sub>OH - HOAc (97:3:1) получают чистое соединение 4 - 4

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86 (6H, с), 1,05 - 1,5 (13H, м), 1,55 - 1,8 (5H, м), 2,77 (4H, м), 3,04 (2H, м), 4,1 (2H, ш д), 4,17 (1H, м), 4,85 (1H, д), 5,14 (2H, с), 6,88 (2H, д), 7,13 (2H, д), 7,39 (5H, м)

2-S-(Бутилсульфониламино)-3-/4-(пиперидин-4-ил)-2,2-диметил/бутилоксибензилпропионовая кислота (4 - 5)

К формату аммония (0,23г, 3,85 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (5мл) добавляют соединение 4 - 4 (0,22г, 3,65 ммоль) в 10мл CH<sub>3</sub>OH и затем при комнатной температуре добавляют 10% Pd-C (100mg). Через 15 минут реакционную смесь пропускают через слой Солка Флок и растворитель удаляют. Очисткой остатка выпеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EtOH-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OH (9:1:1) получают чистое соединение 4 - 5,

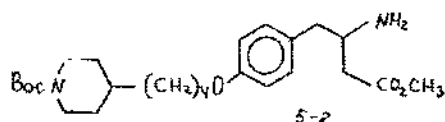
<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,88 (6H, с), 1,15 - 1,4 (12H, м), 1,42 - 1,7 (7H, м), 1,9 (2H, д), 2,78 - 3 (6H, м), 3,06 (1H, дд), 3,35 (3H, м), 3,93 (1H, м), 6,86 (2H, д), 7,2 (2H, д)



Метилловый эфир 3-S-(бензилоксикарбониламино)-4-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилоксибензил/масляной кислоты (5 - 1)

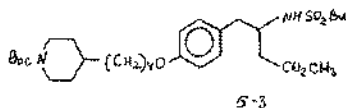
Раствор соединения 1 - 2 (1г, 1,8 ммоль) и N-метилморфолина (0,21мл, 1,9 ммоль) в EtOAc (10мл) перемешивают при -15°C и обрабатывают изобутилхлорформатом. Спустя 15 минут гетерогенную смесь обрабатывают давлением порциями эфирного раствора диазометана (0,5м, 10мл, 5 ммоль) с последующим непрерывным

перемешиванием 1 час при 0°C. Затем для удаления избытка диазومتана реакционную смесь 10 минут продувают аргоном. Органическую фазу промывают порциями 2 x 5мл H<sub>2</sub>O, рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и испаряют. Остаток растворяют в CH<sub>3</sub>OH (15мл) к последовательно добавляют триэтиламин (0,7мл, 5 ммоль) и (110мг, 0,5 ммоль) при перемешивании и комнатной температуре с интенсивным выделением газа. Через 30 минут растворитель испаряют и последующей очисткой сырого продукта реакции вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексана с EtOAc (4/1) получают в виде масла соединение 5 - 1 (0,52г) TCX Rf = 0,23 (30% EtOAc в гексане),



Метилловый эфир 3-S-амино-4-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилоксибензил/масляной кислоты (5 - 2)

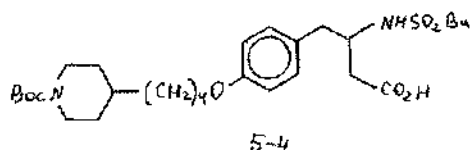
К раствору соединения 5 - 1 (0,52г, 0,9 ммоль) в абсолютном этаноле (20мл) добавляют 10% Pd/C (0,25г) и полученную суспензию гидрируют 12 часов под давлением водорода из балона. Затем катализатор отфильтровывают и удалением растворителя в вакууме получают в виде масла соединение 5 - 2 (0,35г) TCX Rf = 0,15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>OH - AcOH (9/1/1))



Метилловый эфир 3-S-(бутилсульфониламино)-4-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилоксибензил/масляной кислоты (5 - 3)

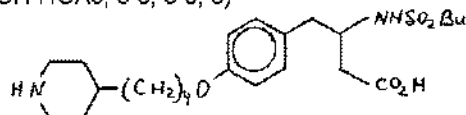
К соединению 5 - 2 (0,36г, 0,8 ммоль), триэтиламину (170мг, 1,2 ммоль), 4-диметиламинопиридину (12мг, 0,1 ммоль) и ТГФ (5мл) при 0°C и перемешивании прибавляют н-бутилсульфонилхлорид (130мкл, 1 ммоль). Охлаждающую баню удаляют и перемешивание продолжают 6 часов. Реакционную смесь разбавляют 10мл EtOAc, промывают водой (2x5мл) и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. Очисткой сырого продукта реакции вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан - EtOAc (4/1) получают в виде масла соединение 5 - 3 (180мг)

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12 (2H, м), 1,25 - 1,83 (13H, м), 1,29 (3H, т), 1,47 (9H, с), 2,68 (6H, м), 2,87 (2H, д), 3,73 (3H, с), 3,93 (2H, т), 4,08 (1H, м), 4,72 (1H, д), 6,87 (2H, д), 7,12 (2H, д)



3-S-(бутилсульфониламино)-4-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)бутилоксибензил/масляная кислота (5 - 4)

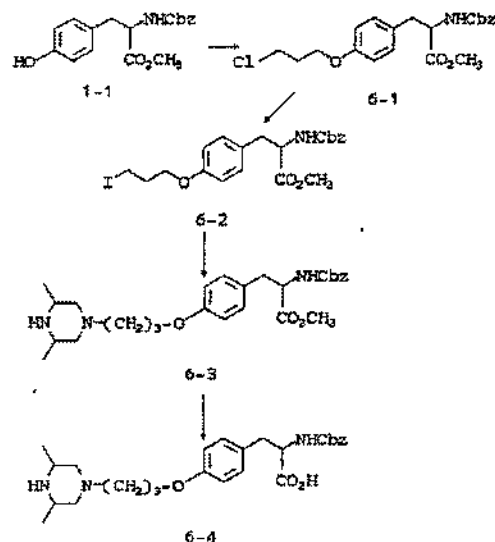
К соединению 5 - 3 (175мг, 0,33 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (4мл) добавляют 1н NaOH (1мл, 1 ммоль) с последующим непрерывным перемешиванием 20 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют 15мл EtOAc, промывают 10мл 5% KHSO<sub>4</sub> и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрированием получают в виде масла соединение 5 - 4 (160мг) TCX Rf = 0,31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>OH - HOAc, 9/0,5/0,5)



3-S-(бутилсульфониламино)-4-/4-(пиперидин-4-ил)бутилоксибензил/масляная кислота (5 - 5)

К перемешиваемому раствору соединения 5 - 4 (160мг, 0,3 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2мл) и анизола (100мкл) прибавляют при 0°C CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (1мл). После выдерживания 1,5 часа при 0°C растворители испаряют и очисткой сырого продукта реакции вытеснительной хроматографией с элюированием смесью этанол - H<sub>2</sub>O - конц NH<sub>4</sub>OH (10/0,8/0,8) получают соединение 5 - 5 (42мг) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, D<sub>2</sub>O - CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) δ 0,82 (3H, т), 1,1 - 1,7 (11H, м), 1,8 (2H, м), 1,98 (2H, м), 2,48 (2H, т), 2,72 (3H, м), 3 (3H, м), 3,43 (2H, м), 3,96 (1H, м), 4,1 (2H, т), 7,01 (2H, д), 7,32 (2H, д)

Схема 6



Метилловый эфир 2-S-(N-бензилоксикарбониламино)-3-/4-(3-хлорпропилпикси/фенил/пропионовой кислоты (6 - 1)

Обработкой раствора соединения 1 - 1 (0,95г, 2,9 ммоль) и 3-хлор-1-тозилоксипропана (0,84г, 3,19 ммоль) в ДМФА карбонатом цезия (0,47г, 1,45 ммоль) получают раствор, который перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляют H<sub>2</sub>O и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают рассолом, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и удалением растворителя получают маслянистый

остаток. Очисткой остатка вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан-EtOAc (95/5) получают соединение 6 - 1 в виде прозрачного масла.  $R_f = 0,5$  (силикагель, элюирование смесью гексан-EtOAc, 70/30).

Метилловый эфир 2-S-(N-бензилоксикарбониламино)-3-/4-(3-йодпропилпекси/фенил/пропионовой кислоты (6 - 2)

К раствору соединения 6 - 1 (0,6г, 1,5 ммоль) в ацетоне добавляют йодистый натрий (1,1г, 7,5 ммоль) и полученный раствор кипятят 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляют эфиром, промывают водой, рассолом и сушат ( $\text{NaSO}_4$ ). Удалением растворителя получают масло, очисткой которого вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан-EtOAc (90/10) получают в виде прозрачного масла соединение 6 - 2.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,85 - 2,08 (4H, м), 3,04 (2H, м), 3,26 (2H, т), 3,71 (3H, с), 3,95 (2H, т), 4,6 (1H, м), 5 - 5,21 (3H, м), 6,78 (2H, д), 6,99 (2H, д), 7,33 (5H, м).

Метилловый эфир 2-S-(N-бензилоксикарбониламино)-3-/4-(2,6-диметилпиперазин-4-ил)пропилоксифенил/пропионовой кислоты (6 - 3)

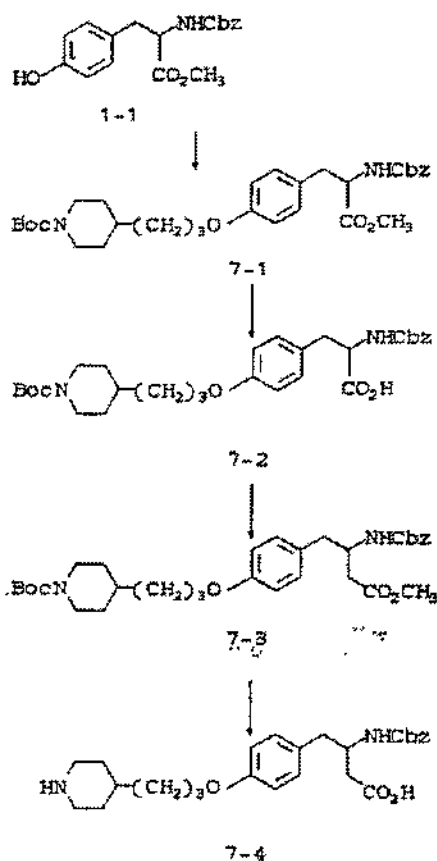
Раствор соединения 6 - 2 (0,1г, 0,2 ммоль) и 2,6-диметил-пиперазина (0,068г, 0,6 ммоль) в 1мл ТГФ перемешивают 20 часов при комнатной температуре. Отгонкой растворителя при низком давлении получают соединение 6 - 3 в виде прозрачного масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (4H, д), 1,82 (3H, м), 2,85 (2H, м), 2,79 (2H, м), 3,05 (1H, м), 3,18 (2H, ш д), 3,6 (1H, м), 3,72 (3H, с), 3,96 (2H, м), 4,62 (1H, м), 5,1 (2H, с), 5,21 (1H, м), 6,79 (2H, д), 7 (2H, д), 7,35 (5H, ш с).

2-S-(N-бензилоксикарбониламино)-3-/4-(2,6-диметилпиперазин-4-ил)пропилоксифенил/пропионовая кислота (6 - 4)

К раствору соединения 6 - 3 (0,09г, 0,2 ммоль) в метаноле добавляют 1н NaOH (0,7мл) и смесь выдерживают 16 часов при комнатной температуре. Удалением растворителя получают сырую кислоту, которую очищают вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью изопропанол -  $\text{NH}_4\text{OH}$ - $\text{H}_2\text{O}$  (10/1/1) с получением чистого соединения 6 - 4.  $R_f = 0,25$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,85 - 1,85 (4H, м), 2,6 - 2,7 (2H, м), 2,8 - 2,95 (6H, м), 3,11 (8H, м), 3,52 (2H, м), 3,65 - 3,75 (2H, м), 3,82 (2H, т), 4,17 (1H, м), 4,7 (2H, с), 4,85 (2H, м), 6,83 (2H, д), 6,92 (2H, д), 7,1 (5H, ш с).



70

Метилловый эфир 2-S-(N-бензилоксикарбониламино)-3-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)пропилоксифенил/пропионовой кислоты (7 - 1)

К раствору соединения 1 - 1 (4г, 2,6 ммоль) и 3-N-Вос-пиперидин-4-ил)пропилиодида (1,1г, 3,3 ммоль) в 40мл ДМФА добавляют карбонат цезия (0,4г, 1,35 ммоль) и полученный раствор перемешивают 20 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляют, остаток переносят в EtOAc, промывают водой, рассолом и сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Удалением растворителя получают остаток, очисткой которого вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан-EtOAc (4/1) получают в виде прозрачного масла чистого соединения 7 - 1.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,1 (2H, м), 1,37 - 1,45 (11H, м), 1,65 - 1,82 (4H, м), 2,68 (2H, м), 3,03 (2H, м), 3,71 (3H, с), 3,9 (2H, т), 4,08 (2H, ш д), 4,61 (1H, м), 5,1 (1H, с), 5,18 (1H, м), 6,79 (2H, д), 7 (2H, д), 7,35 (5H, ш с).

2-S-(N-бензилоксикарбониламино)-3-/4-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)пропилоксифенил/пропионовая кислота (7 - 2)

К соединению 7 - 1 (0,5г, 0,9 ммоль) в метаноле (12мл) добавляют 1н NaOH (3мл) и смесь выдерживают 16 часов при комнатной температуре. Затем растворитель удаляют и остаток подкисляют 5%-ым раствором  $\text{KHSO}_4$ , несколько раз экстрагируют EtOAc, объединенные

органические экстракты промывают рассолом и сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Удалением растворителя получают прозрачное масло

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,1 (2H, м), 1,37 - 1,52 (12H, м), 1,62 - 1,85 (5H, м), 2,66 (2H, т), 3,1 (2H, м), 4,89 (2H, т), 4,1 (4H, м), 4,62 (1H, м), 5,09 (1H, с), 5,19 (1H, м), 6,79 (2H, д), 7,03 (2H, д), 7,34 (5H, ш с)

Метилловый эфир 3-S-(N-бензилоксикарбониламино)-4-/(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)пропилоксибензил)бутановой кислоты (7 - 3)

К перемешиваемому раствору соединения 7 - 2 (1,6г, 2,9 ммоль) в  $\text{EtOAc}$  добавляют при  $-15^\circ\text{C}$  изобутилхлорформат (2,9 ммоль) и N-метилморфолин (2,9 ммоль) и полученный раствор перемешивают 0,5 часа при  $-15^\circ\text{C}$ . Затем добавляют диазометан (5 ммоль в  $\text{Et}_2\text{O}$ ) и реакционную смесь перемешивают 20 минут при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь продувают аргоном, разбавляют  $\text{EtOAc}$  и промывают водой. Органическую фазу сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и удалением растворителя получают целевой диазокетон

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,1 (2H, м), 1,35 - 1,5 (12H, м), 1,55 - 1,85 (6H, м), 2,68 (2H, ш т), 2,95 (2H, д), 3,9 (2H, т), 4,09 (3H, м), 4,42 (1H, м), 5,06 (1H, м), 5,2 (1H, м), 5,35 (1H, м), 6,8 (2H, д), 7,06 (2H, д), 7,35 (5H, ш с)

Полученный диазокетон (1,63г, 2,9 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (20мл) и при комнатной температуре обрабатывают раствором бензоата серебра (0,22 мг, 0,96 ммоль) и триэтиламина (1,25мл) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5мл). Спустя несколько минут реакционная смесь становится черной, происходит выделение газа. Через 0,5 часа растворитель удаляют и очисткой остатка вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан- $\text{EtOAc}$  (4/1) получают в виде масла соединение 7 - 3

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,12 (2H, м), 1,37 - 1,47 (12H, м), 1,6 (2H, с), 1,65 - 1,83 (4H, м), 2,49 (2H, м), 2,82 - 2,91 (4H, м), 3,87 (3H, с), 3,9 (2H, т), 4,03 - 4,2 (4H, м), 5,08 (2H, с), 5,24 (1H, м), 6,79 (2H, д), 7,05 (2H, д), 7,32 (5H, ш с)

3-S-(N-бензилоксикарбониламино)-4-/(4-пиперидин-4-ил)пропилоксибензил)бутановая кислота (7 - 4)

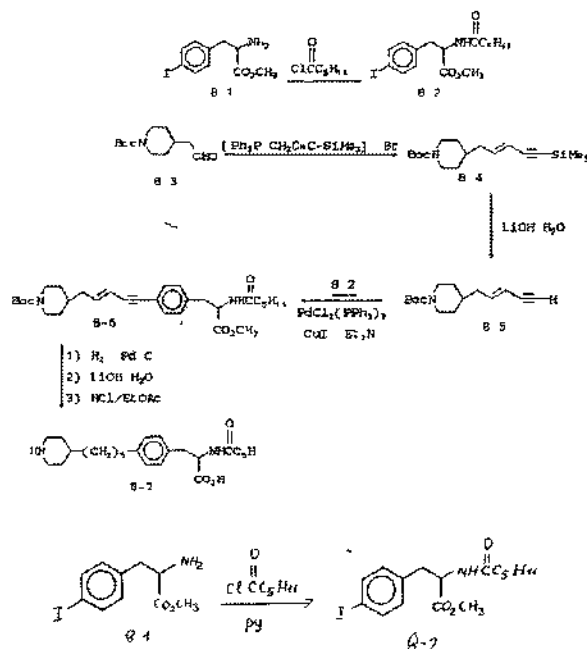
К раствору соединения 7 - 3 (0,3г, 0,53 ммоль) добавляют 1N  $\text{NaOH}$  (1,7мл) и полученную смесь перемешивают 16 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляют, остаток подкисляют 5%-ным водным раствором  $\text{KHSO}_4$  и экстрагируют несколько раз  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и удалением растворителя получают целевую кислоту

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,11 (2H, м), 1,4 - 1,52 (12H, м), 1,65 - 1,84 (6H, м), 2,54 - 2,93 (8H, м), 3,92 (2H, т), 4,05 - 4,12 (3H, м), 5,1 (2H, с), 6,71 (2H, д), 7,08 (2H, д), 7,35 (5H, м). Полученную кислоту растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл), к раствору добавляют анизол (0,41 ммоль) и затем при  $0^\circ$  прибавляют три-фторуксусную кислоту (2мл). После перемешивания 2,5 часа при  $0^\circ\text{C}$  растворители удаляют и очисткой остатка вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием

смесью  $\text{EtOH} - \text{NH}_4\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$  (10/1/1) получают чистое соединение 7 - 4 в виде белого твердого вещества

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,3 - 1,5 (4H, м), 1,6 (1H, м), 1,75 - 1,85 (2H, м), 1,95 (2H, д), 2,54 (2H, и), 2,72 (2H, и), 2,93 (2H, т), 3,32 (6H, м), 3,92 (2H, т), 4,11 (1H, м), 4,95 (2H, м), 6,75 (2H, д), 7,05 (2H, д), 7,25 (5H, м)

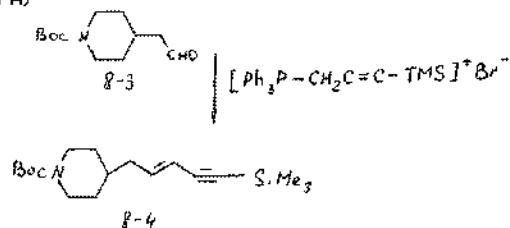
Схема 8



Метилловый эфир 2-S-(гексаилоамино)-3-4-(йодфенил)пропионовой кислоты (8-2)

Суспензию соединения 8 - 1 (1,01г, 2,96 ммоль) в 20мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  охлаждают до  $0^\circ$ , добавляют пиридин (1,43 мл, 17,7 ммоль) с последующим прибавлением гексаилохлорида (1,25 мл, 8,88 ммоль). Спустя 20 минут наблюдается полное исчезновение соединения 8 - 1. Осторожно добавляют воду (25мл) и полученную смесь экстрагируют  $\text{EtOAc}$  (150мл). Отделенную органическую фазу промывают 10%  $\text{KHSO}_4$  рассолом, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и удалением растворителя получают белое твердое вещество. Очисткой полученного продукта вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием 5%  $\text{Et}_2\text{O}$  в  $\text{CHCl}_3$  получают чистое соединение 8 - 2 (1,07г) в виде белого твердого вещества

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,88 (3H, т), 1,27 (4H, м), 1,6 (2H, м), 2,09 (2H, т), 3,05 (2H, м), 3,75 (3H, с), 4,88 (1H, м), 5,93 (1H, м), 6,83 (2H, д), 7,6 (2H, д)

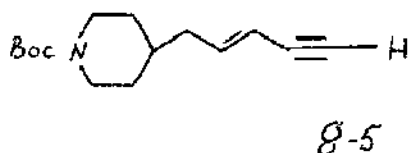


5-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)-1-триметил-1-силилпент-3-ен-1-ин (8 - 4)

Суспензию 3-триметилсилил-2-пропинил)трифенилфосфонийбромида (3г, 6,62

ммоля) (Олдрич) в 50мл ТГФ охлаждают до  $-78^{\circ}$  и обрабатывают прибавлением по каплям  $n\text{-BuLi}$  (8,62 ммоль). Полученный раствор оставляют нагреваться до  $40^{\circ}$  и после перемешивания 0,5 часа получают темно-красный раствор. После охлаждения до  $-78^{\circ}\text{C}$  к реакционной смеси добавляют соединение 8 - 3 (1,07г, 4,73 ммоль) в 15мл ТГФ и оставляют нагреваться при перемешивании в течение 1 часа до  $0^{\circ}$ . Реакционную смесь нейтрализуют 50мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют  $\text{EtOAc}$  (200мл). Органическую фазу отделяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и испарением получают остаток, очисткой которого вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием 10%  $\text{EtOAc}$  в гексане получают чистое соединение 8 - 4 (2,02г)  $R_f = 0,3$ .

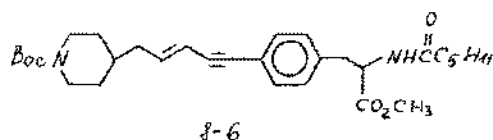
$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,1 (9H, c), 0,7 - 1,1 (4H, м), 1,1 - 1,4 (13H, м), 1,4 - 1,6 (3H, м), 1,83 (8H, м), 2,4 - 2,6 (3H, м), 3,85 (3H, м), 5,35 (1H, т), 6 (1H, м).



5-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)пент-3-ен-1-ин (8 - 5)

Раствор соединения 8 - 4 (0,815г, 2,54 ммоль) в 60мл ТГФ обрабатывают 12мл  $\text{H}_2\text{O}$  и гидратом гидроксида лития (0,96г, 2,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 6 часов при комнатной температуре, и за это время окраска становится темно-оранжевой. Затем реакционную смесь разбавляют  $\text{Et}_2\text{O}$  (75мл), водную фазу отделяют и промывают  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 75мл). Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат и испаряют. Очисткой полученного остатка вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием 10%  $\text{EtOAc}$  в гексане получают 0,63г чистого соединения 8 - 5.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,1 - 1,25 (3H, м), 1,25 - 1,6 (11H, м), 1,6 - 1,75 (3H, м), 2,06 (2H, т), 2,3 (1H, т), 2,6 - 2,78 (2H, м), 4,07 (2H, м), 5,51 (1H, м), 6,22 (1H, м).



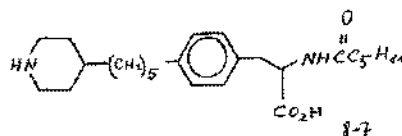
Метилвый эфир 2-S-(гексаноиламино)-3-/4-(5-N-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)пент-3-ен-1-инфенил/пропионовой кислоты (8 - 6)

Раствор соединения 8 - 5 (0,3г, 1,2 ммоль) и соединения (0,58г, 1,4 ммоль) в диэтиламин (6мл) продувают  $\text{N}_2$ , добавляют бистрифенилфосфинпалладийхлорид (0,049г, 0,07 ммоль), затем йодид меди (I) (7мг, 0,035 ммоль), после чего снова продувают  $\text{N}_2$ . Спустя несколько минут реакционная смесь становится гомогенной и раствор перемешивают 16 часов при комнатной температуре.

Растворитель удаляют в высоком вакууме,

остаток растворяют в буфере с pH 7 и экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$ . Органический экстракт промывают 10%  $\text{KHSO}_4$  рассолом, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и испаряют. Очисткой остатка вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием 20%  $\text{EtOAc}$  в гексане получают 0,28г чистого соединения 8 - 6  $R_f = 0,3$  (20%  $\text{EtOAc}$  в гексане).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,9 (3H, м), 1,05 - 1,4 (9H, м), 1,52 (6H, c), 1,58 - 1,75 (4H, м), 2,07 (2H, м), 1,7 (2H, м), 3,14 (2H, м), 3,75 (2H, м), 4,1 (2H, м), 4,89 (1H, м), 5,7 (1H, м), 5,94 (1H, м), 6,18 (1H, м), 7,03 (2H, м), 7,38 (2H, м).



2-S-(гексаноиламино)-3-/4-(5-пиперидин-4-ил)пептилфенил/пропионовая кислота (8 - 7)

Соединение 8 - 6 (0,275г, 0,52 ммоль) растворяют в  $\text{EtOH}$  и 2мл  $\text{H}_2\text{O}$  с 5 каплями  $\text{HOAc}$ . Добавляют  $\text{Pd-C}$  (100мг) и полученную суспензию гидрируют в трясучке Паара 4 часа под давлением 50фунт/кв дюйм (3,5ат). Реакционную смесь фильтруют через Солка - Флок и растворитель удаляют. Очисткой полученного остатка вытеснительной хроматографией с элюированием 35%  $\text{EtOAc}$  в гексане получают 0,22г метилового эфира 2-S-(гексаноиламино)-3-/4-(5-пиперидин-4-ил)пептилфенил/пропионовой кислоты.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,85 (3H, т), 1 - 1,35 (12H, м), 1,45 (9H, c), 1,5 - 1,85 (6H, м), 2,15 (2H, т), 2,5 - 2,65 (4H, м), 3,05 (2H, м), 3,71 (3H, c), 4,04 (2H, м), 4,83 (1H, м), 5,96 (1H, м), 6,98 (2H, д), 7,04 (2H, д).

Полученный эфир (0,17г, 0,32 ммоль) суспендируют в 10мл смеси ТГФ- $\text{H}_2\text{O}$  (1/1) и  $\text{CH}_3\text{OH}$  (2мл), добавляют гидрат гидроксида лития (0,087г, 1,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивают 2 часа при комнатной температуре. Затем растворитель удаляют и остаток переносят в  $\text{H}_2\text{O}$ . Затем добавлением 10%  $\text{KHSO}_4$  устанавливают pH 2 - 3 и экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Органические экстракты промывают рассолом, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и испарением получают 0,5г целевой кислоты.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,85 (3H, м), 0,95 - 1,42 (15H, м), 1,47 (9H, c), 1,5 - 1,7 (7H, м), 2,18 (2H, м), 2,48 - 2,72 (5H, м), 5,02 - 5,3 (2H, м), 4,03 (2H, м), 4,84 (1H, м), 6,05 (1H, м), 7,06 (4H, c).

Полученную кислоту (0,15г, 0,29 ммоль) растворяют в  $\text{EtOAc}$  (25мл), охлаждают до  $-70^{\circ}$  и обрабатывают 10 минут газообразным  $\text{HCl}$ . Температуру оставляют повышаться в течение 0,5 часа до  $-20^{\circ}$ . Реакционную смесь продувают  $\text{N}_2$  и растворитель удаляют. Очисткой остатка вытеснительной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью  $\text{EtOH} - \text{H}_2\text{O} - \text{NH}_4\text{OH}$  (9/1/1) получают чистое соединение 8 - 7 (0,04г) в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,79 (3H, т), 1,05 - 1,3 (9H, м), 1,32 - 1,56 (4H, м), 1,74 (2H, д), 2,03 (2H, м), 2,42 (2H, м), 2,7 - 2,85 (3H, м), 3,04 (1H, дд), 3,21 (2H, м), 4,38 (1H, м), 6,92 (2H, д), 7 (2H, д).

В вышеприведенных схемах реакций и примерах символы различных реагентов имеют следующие значения

BOC - трет-бутоксикарбонил  
Pd-C - палладий на активированном угле (катализатор)

DMFA - диметилформамид  
CBZ - бензилоксикарбонил  
BOP - бензотриазол-1-илокситрис (диметиламино) фосфонийгексафторфосфат

EtOAc - этилацетат  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - хлористый метилен

CHCl<sub>3</sub> - хлороформ

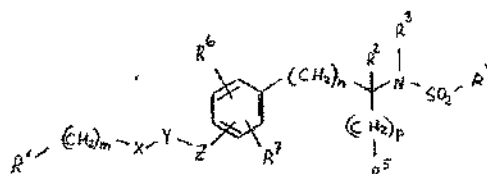
MeOH - метанол

HOAc - уксусная кислота

Приемлемые альтернативные защитные группы, которые могут быть использованы в препаративных способах настоящего изобретения, включают бензиловый эфир, циклогексильный эфир, 4-нитробензиловый эфир, трет-бутиловый эфир, 4-пиридилметиловый эфир, бензилоксикарбонил, изоникотиноилоксикарбонил, о-хлорбензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, трет-амилоксикарбонил, изоборнилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил,

2-(4- бифенил)-2-пропилоксикарбонил и 9-флуоренилметоксикарбонил

Помимо соединений, охарактеризованных выше в виде примеров, дополнительные соединения настоящего изобретения приведены в виде нижеследующей таблицы. Эти соединения синтезированы применением путей синтеза и способов, иллюстрируемых вышеприведенными схемами реакций и примерами и их вариациями, хорошо известными обычным специалистам и не требующими ненужных экспериментов. Все указанные в Таблице переменные даются со ссылкой на следующую общую формулу

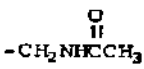






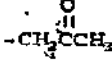

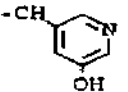
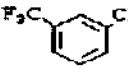



Example	R <sup>1</sup>	X	Y	Z	m	n	p
18	-CH <sub>3</sub>	-C≡C-	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	-	1	1	1
19	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}=\text{C}- \\   \\ \text{CH}_2\text{CN} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{C}-\text{NH} \end{array}$	-CH <sub>2</sub>	2	3	1
20	-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{NHC}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	4	1	1
21	-OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ -\text{N}-\text{C}- \\    \\ \text{O} \end{array}$	-CH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	6	2	2
22	-H	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{C}-\text{NH} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-CH <sub>2</sub>	-O-	5	1	5
23	-CF <sub>3</sub>		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	-S-	5	2	2

Example	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
24			-H	$-(CH_2)_2C_6H_5$	$-CO_2C_4H_9$	$-CF_3$
25		-H				-H
26		$-CH_2SO_2C_4H_9$	$-CF_3$	$-CH_2SO_2CH_3$		$-C_2H_5$
27		-H	$-(CH_2)_2NHCOCH_3$	$-(CH_2)_2SCH_3$		$-CH_2CO_2C_2H_5$
28		$-(CH_2)_2NHCH_2C_6H_5$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2SCH_3$		-F
29		$-(CH_2)_2CH_2OH$	$-CH_2CF_3$	$-CH_2$		-H
30			$-(CH_2)_2CH_2NO_2$	$-(CH_2)_2$		-Cl
31		$-CH_2CN$	-H	$-CH_2C(=O)$	$-CO_2H$	$-CH_2C_6H_5$

## Примеры

Example	R <sup>7</sup>	X	Y	Z	m	n	p
24	-H	-O-		-SO-	2	4	3
25	$-OCH_3$		$CH_2C_6H_5$   -CH-	$-SO_2-$	1	3	1
26	-CN		$CO_2C_2H_5$   -CH-	-NH-	2	2	2
27	-H		-O-	$CH_3$   -N-	3	3	3
28	$-CH_3$	$-CH_2-$	$CH_2C_6H_5$   -N-	$C_6H_5$   -N-	4	1	1
29	-H	-S-	$CH_3$   -CH-	$CH_2C_6H_5$   -N-	0	5	5
30	$-(CH_2)_2C_6H_5$		$C_6H_5$   -CH-	$C_6H_5$   -N-	3	2	1
31	-H		-O-	-	1	2	4

Example	R <sup>7</sup>	X	Y	Z	m	n	p
49	-H	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub>	-	2	2	2
50		-CH <sub>2</sub> -			6	0	0
51	-H	-S-	-CH <sub>2</sub> -		3	1	1
52	-CH <sub>3</sub>	-SO	-CH <sub>2</sub> -	-	0	0	5
53	-F	-SO <sub>2</sub>	-NH	-	8	1	2
54			-NH		4	2	2
55			-NH		6	1	3
56	-F	-CH=CH-	-NCH <sub>3</sub>		2	2	2
57	-H	-C≡C-	-NCH <sub>3</sub>		3	4	1

## Пример 58

У здоровых людей добровольцев венепункцией отбирают кровь в 0,1 объема смеси кислота - цитрат - декстроза (85мМ цитрата натрия, 64мМ лимонной кислоты, 110мМ декстрозы). Обогащенную тромбоцитами плазму получают центрифугированием 12 минут при 400 x g. Добавляют PGE1 (5мг/мл) и тромбоциты собирают центрифугированием 12 минут при 800 x g. Осадок тромбоцитов вновь суспендируют в буфере для человеческих тромбоцитов (140мМ NaCl, 7,9мМ KCl, 3,3мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 6мМ HEPES, 2% альбумина бычьей сыворотки, 0,1% декстрозы, pH = 7,2) и фильтруют через Сефарозу 2В, предварительно уравновешенную буфером для человеческих тромбоцитов. Тромбоциты подсчитывают и их концентрацию устанавливают в 2 x 10<sup>8</sup>/мл в буфере для человеческих тромбоцитов. Добавляют человеческий фибриноген (10 - 100мг/мл) и CaCl<sub>2</sub> (1мМ) и агрегацию инициируют добавлением 10мМ АДФ. Агрегацию регулируют повышением начальной степени светоизлучения.

Хотя изобретение описано и проиллюстрировано ссылками на его определенные рекомендуемые воплощения, для

специалиста очевидно, что в него могут быть внесены различные изменения, модификации и замены без отхода от духа и объема изобретения. К примеру, эффективные дозировки, отличные от вышеуказанных рекомендуемых, могут применяться, как следствие вариаций в реакции млекопитающего, излечиваемого от тяжких нарушений, свертывания крови и эмболии, или при иных показаниях для соединений настоящего изобретения, указанных выше.

Аналогично, характерные наблюдаемые фармакологические реакция могут меняться в соответствии и в зависимости от конкретного выбранного активного компонента и присутствия или отсутствия фармацевтического носителя, а также от типа препарата и используемого пути введения, и такие ожидаемые вариации или отличия в результате могут считаться соответствующими целям и практике настоящего изобретения. Таким образом, имеется в виду, что изобретение ограничивается только объемом нижеследующей формулы изобретения и что эта формула изобретения будет интерпретироваться настолько широко, насколько это приемлемо в разумных пределах.