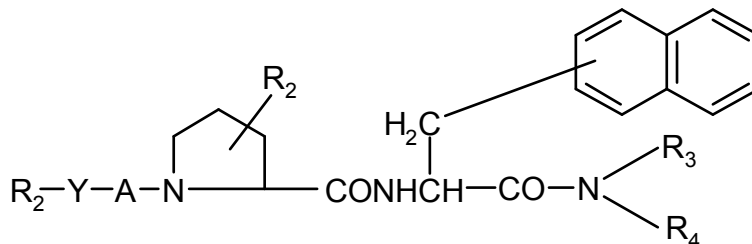


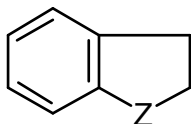
Изобретение относится к новым производным дипептидов, обладающим фармакологической активностью, и способу их получения, и может найти применение в медицине.

Указанные дипептидные соединения могут быть использованы в медицине в качестве антагониста тахикина, особенно антагониста вещества "Р", антагониста нейрокина "А" или антагониста нейрокина "В" для лечения и профилактики вызванных тахикинином болезней, например респираторных заболеваний, таких как астма, бронхит, ринит, кашель, мокрота и т.п.; офтальмологических заболеваний, таких как конъюнктивит, весенний конъюнктивит и т.п.; кожных заболеваний, например контактный дерматит, атопический дерматит, крапивная лихорадка и другие экзематозные дерматиты; воспалительных болезней, таких как ревматический артрит, остеоартрит и т.п.; боли, например мигрень, головная боль, зубная боль, боли от опухолей, боли в спине и т.п. и других подобных болезней у людей и животных.

Целевое соединение изобретения может быть представлено следующей общей формулой (1);



где R<sub>1</sub> - фенилен или группа формулы



где X - CH или N;

Z - O или N-R<sub>5</sub>, где R<sub>5</sub> - низший алкил или водород;

R<sub>2</sub> - гидрокси или низший алкокси,

R<sub>3</sub> - водород, низший алкил, необязательно замещенный гидрокси или ацилокси;

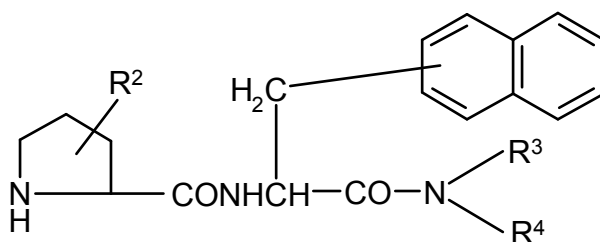
R<sub>4</sub> - ар (низший) алкил, необязательно замещенный галогеном;

Y - связь или низший алкенилен;

A - карбонил, сульфонил.

В соответствии с изобретением новые пептидные соединения (I) могут быть получены способами, представленными следующими схемами.

#### Способ 1



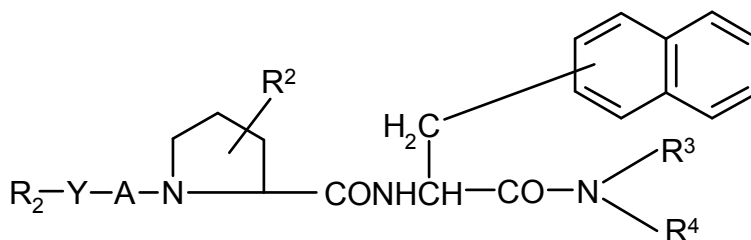
(II)

или его производное по имино-группе или его соль



(III)

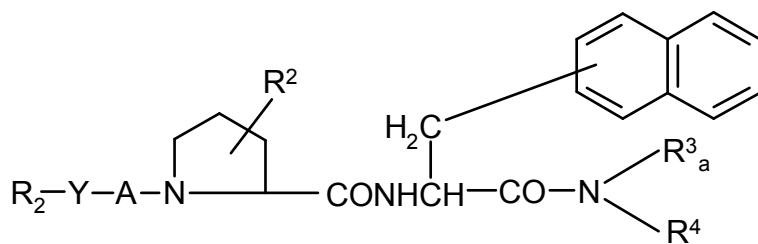
или его производное по карбокси или сульфогруппе или его соль



(I)

или его соль

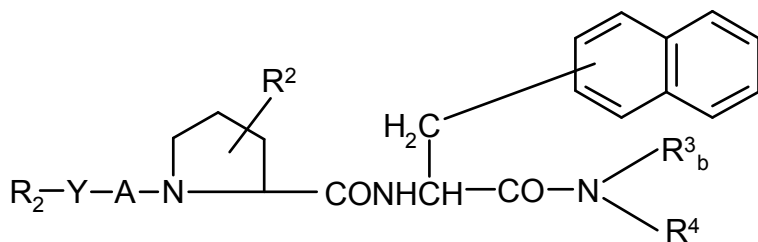
#### Способ 2



(Ia)

или его соль

Диацилирование



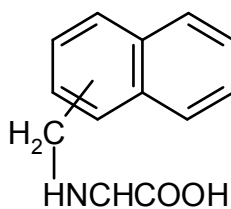
(Ib)

или его соль

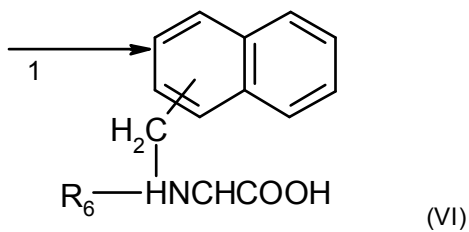
где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , A и Y каждый как определено выше; $R_{3a}$ -замещенный ацилокси (низший) алкил; $R_{3b}$ -гидрокси низший алкил.

Что касается исходного соединения (II), то это новое соединение и оно может быть получено способами, показанными в следующих схемах.

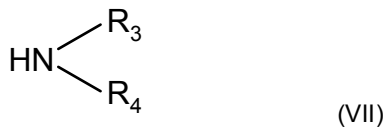
Способ A



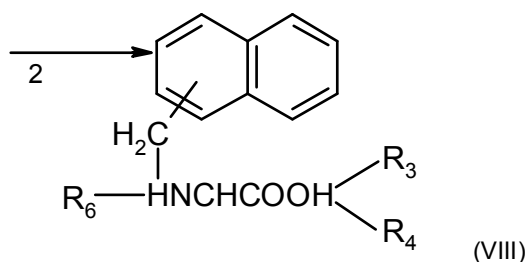
или его производные по аминогруппе или его соль  $R_6-OH$  или его производные по карбокси группе или его соль



или его соль

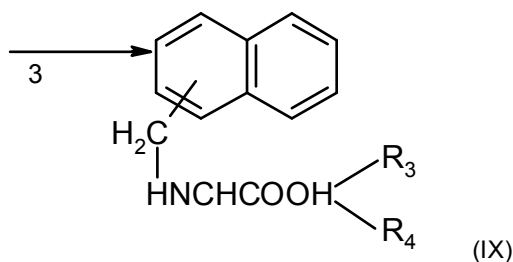


или его производное в аминогруппе или его соль

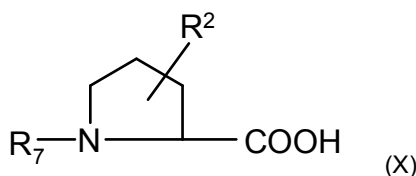


или его соль.

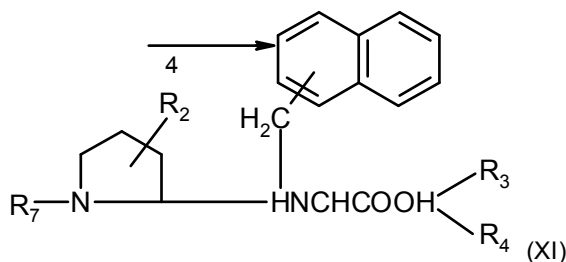
Удаление аминокзащитной группы



или его соль

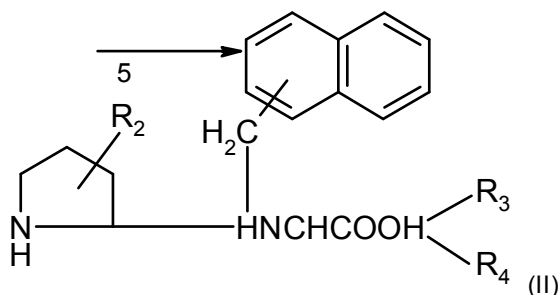


или его производное по карбокси группе, или его соль



или его соль.

Удаление аминокзащитной группы



или его соль,

где R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> - каждый как определено выше;

R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> - каждый аминокзащитная группа.

В описании аминокислота, пептиды, защитные группы, конденсирующие агенты и т.д. указаны с помощью аббревиатуры, которая обычно используется в данной области. Если не указано иначе, аминокислоты и их остатки, когда они указаны с помощью аббревиатуры, являются соединениями и остатками с L-конфигурацией.

Подходящими фармацевтически приемлемыми солями исходного и целевого соединения являются обычные нетоксичные соли и включают кислые соли добавления, например органическая кислая соль (ацетат, трифторацетат, малеат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, формиат, толуолсульфонат и т.д.), неорганические кислые соли (гидрохлорид, гидробромид, 10 гидройодид, сульфат, нитрат, фосфат и т.д.) или соль с аминокислотой (аргинин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и т.д.), металлическая соль, такая как соль щелочного металла (соль натрия, соль калия и т.д.) и соль щелочно-земельного металла (соль кальция, соль магния и т.д.), соль аммония, соль органического основания (соль триметиламина, соль триэти-

ламина, соль пиридина, соль пиколина, соль дицихлогексиламина, N, N-дибензилэтилендиамин и т.д.) или аналогичные.

В описании изобретения термин "низший" означает 1-6, предпочтительно 1-4 атома углерода, если не указано иначе.

Подходящий "низший алкил" может включать прямой или разветвленный, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, гексил и т.п., среди которых предпочтение отдается метилу.

Подходящим "низшим алкениленом" является имеющий 2-6 атомов углерода и может включать винил, пропенилен и т.п., где предпочтение отдается винилу.

Подходящим "низшим алкилом", необязательно замещенным гидрокси или ацилокси, может быть обычная группа, используемая в данной области, например указанный выше низший алкил, гидрокси/низший/алкил (например, гидроксиметил, гидроксипропил и т.п.), ацилокси/низший/алкил, например низший алкансилокси/низший/алкил (например, ацетилоксиэтил, ацетилоксипропил, ацетилоксибутил, ацетилоксипентил, пропионилоксиметил, бутирилоксиметил, гексаноилоксиметил и т.п.) и им подобные.

Подходящий "ар/низший/алкил", необязательно замещенный галогеном, может включать обычные группы, которые используются в области аминокислот и пептидной химии, такие как ар/низший/алкил (например, тритил, бензгидрил, бензил, фенэтил и т.д.), моно- или ди- или тригалофенил/низший/алкил (например, о-фторбензил, м-фторбензил, р-фторбензил, о-трифторметилбензил и т.п.) и им подобные.

Подходящими "аминозащитными группами" могут быть обычные защитные группы, которые используются в области аминокислот в пептидной химии, т.е. могут быть обычные защитные группы, которые используются в области аминокислот в пептидной химии, т.е. могут включать ацил, такой как низший алканойл (например, формил, ацетил, пропионил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил, гексаноил и т.п.), низший алкокси карбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, т-бутоксикарбонил и т.п.) и другие.

Подходящие "низшие алкокси" могут включать прямые или разветвленные соединения, такие как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, гексилокси и т.п.

Подходящие "гидрокси/низший/алкил, ацилокси(низший)алкил" соответствуют описанным выше.

В частности, предпочтительными R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A и Y могут быть следующие:

R<sub>1</sub> - фенил, бензофурил, индазол или индолил (например, 1H-индол-3-ил, и т.п.), 1-низший алкил индолил (например, 1-метил-1H-индолил-2-ил, 1-метил (1H-индол-3-ил, 1-изопропил-1H-индол-3-ил и т.д.);

R<sub>2</sub> - гидрокси; или низший алкокси (например, метокси и т.п.);

R<sub>3</sub> - водород, низший алкил (например, метил и т.п.) или гидрокси/низший/алкил (например, гидроксиметил, гидроксиэтил и т.п.);

R<sub>4</sub> - фенил/низший/алкил (например, бензил, фенэтил и т.п.) или галофенил(низший) алкил (например, о-фторбензил, м-фторбензил, р-фторбензил и т.п.);

A - карбонил или сульфонил;

Y - связь или низший алкенилен (например, винил и т.п.).

Далее детально описаны способы получения целевого соединения (I).

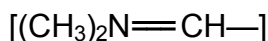
Способ 1.

Целевое соединение (I) или его соль может быть получено реакцией соединения (II) или его производного в аминогруппе или его соли с соединением (III) или его производным в карбокси или сульфогруппе или его солью.

Подходящими реагирующими производными в аминогруппе соединения (II) могут быть имины типа основания Шиффа или его таутомерные енаминовые изомеры, образованные реакцией соединения (II) с карбонильным соединением, таким как альдегид, кетон и т.п.; производные силила, полученные реакцией соединения (II) с силиловым соединением, таким как бис/три-метилсилил/ацетамид, монотриметилсилил/ацетамид, бис/триметилсилил/мочевина и т.п. производное, образованное реакцией соединения (II) с фосфористым трихлоридом или фосгеном и т.п.

К подходящим солям соединения (II) и его реагирующим производным могут относиться соли, указанные для соединения (I). Подходящее реагирующее производное в карбокси или сульфогруппе соединения (III) может включать галогенангидрид, ангидрид карбоновой кислоты, активированный амид, активированный сложный эфир и т.п. Подходящими примерами производных могут быть хлорангидрид, азид кислоты, ангидрид кислоты в кислоте, такой как фосфорная кислота (например, диалкилфосфорная кислота, фенилфосфорная кислота, дифенилфосфорная кислота, дибензилфосфорная кислота, галогенированная фосфорная кислота и т.п.), диалкилфосфорная кислота, сернистая кислота, тиосерная кислота, серная кислота, сульфоновая кислота (например, метансульфоновая кислота и т.п.), алифатическая карбоновая кислота (например, уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, изомасляная кислота, пивалиновая кислота, пентановая кислота, изопентановая кислота, 2-этилмасляная кислота, трихлоруксусная кислота и т.п.) или ароматическая карбоновая кислота (например, бензойная кислота и т.п.); симметричный ангидрид кислоты; активированный амид с имидазолом, 4-замещенный имидазол, диметилпиразол, триазол или тетразол; или активированный сложный эфир (например, цианометиловый сложный эфир, метоксиметиловый сложный

+



пирилоловый сложный эфир, пиридиловый сложный эфир, пиперидиловый сложный эфир, 8-хинолино-

вый сложный эфир и т.п.), или сложный эфир с N-гидрокси соединением (например, N,N-диметилгидроксиламин, 1-гидрокси-2-(1H)-пиридон, N-гидрокси-сукцинимид, N-гидрокси-фталиимид, 1-гидрокси-1H-бензотриазол и т.п.) и другие. Эти реагирующие производные могут быть произвольно выбраны в зависимости от используемого соединения (III).

Подходящими солями соединения (III) и его реагирующего производного могут быть соль основания, такая как соль щелочного металла (например, соль натрия, соль калия и т.п.), соль щелочноземельного металла (например, соль кальция, соль магния и т.п.), соль аммония, соль органического основания (например, триметиламиновая соль, триэтиловая соль, пиколоиновая соль, дициклогексиламиновая соль, N,N-дибенилэтилендиаминовая соль и т.п.) или аналогичные или кислая соль добавления, как указано для соединения (1).

Реакция обычно происходит в обычном растворителе, таком как вода, спирт (например, метанол, этанол и т.п.), ацетон, диоксан, ацетонитрил, хлороформ, метилхлорид, этиленхлорид, тетрагидрофуран, этилацетат, N, N-диметилформамид, пиридин или любой другой органический растворитель, который отрицательно влияет на реакцию. Эти обычные растворители также могут использоваться в смеси с водой.

В этой реакции, когда соединение (111) используется в форме свободной кислоты или ее соли, реакция предпочтительно происходит в присутствии конденсирующего вещества, такого как N,N-дициклогексилкарбодиимид, N-циклогексил-N-морфолинэтил-карбодиимид, N-циклогексил-N-(4-диэтиламинциклогексил)карбодиимид; N,N-диэтилкарбодиимид, N,N-диизопропилкарбодиимид; N-этил-N-(3-метиламинопропил)карбодиимид, N,N-карбонилбис (2-метилимидазол); пентаметиленкетен-N-циклогексимилин, дифенилкетен-N-циклогексимилин, этоксиацетилен; 1-алокси-1-хлоретилен, триалкилфосфит, этилполифосфит; изопропил-полифосфат; фосфористый оксихлорид (фосфорилхлорид), фосфористый трихлорид; дифенилфосфорилазид; тионилхлорид, оксалилхлорид, низший алкилгаллоформат (например, этилхлороформат, изопропилхлороформат и т.п.); трифенилфосфин; 2-этил-7-гидроксibenзизоксазоливая соль; 2-этил-5-(м-сульфофенил) изоксазоливая гидрооксидная внутримолекулярная соль; бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламин) фосфонийгексафторфосфат; 1-(p-хлорбензолсульфонилокси)-6-хлор-1H-бензотриазол; так называемый реагент Вильсмаера, полученный реакцией N,N-диметилформамида с тионилхлоридом, фосгеном, трихлорметил хлорформатом, фосфористым оксихлоридом и т.п., или аналогичными.

Реакция также может проходить в присутствии неорганического основания, такого как бикарбонат щелочного металла, три (низший) алкиламин, пиридин, N-(низший)алкилморфолин, N,N-ди(низший) алкилбензиламин и аналогичные.

Температура реакции значения не имеет, и она обычно осуществляется при охлаждении-нагревании.

Способ 2.

Целевое соединение (1-б) или его соль может быть получено реакцией удаления гидроксизащитной группы в R<sub>3a</sub> соединения (1-а) или его соли.

В настоящей реакции удаления применяются все методы реакции удаления гидроксизащитной группы, например, гидролиз, восстановление, элиминирование с использованием кислоты Льюиса и т.п.

Далее детально объясняется способ получения исходного соединения (11).

Способ А.

Способ (1).

Соединение (VI) или его соль может быть получено реакцией соединения (IV) или его реагирующего производного в аминогруппе или его соли с соединением (V) или его реагирующим производным в карбоксигруппе или его солью.

Подходящими солями соединения (V) могут быть соли, указанные для соединения (III).

Подходящими солями соединения (VI) могут быть соли, указанные для соединения (I).

Эта реакция может проходить также, как и в способе 1, поэтому ее характер и условия аналогичны реакции способа 1.

Способ (2).

Соединение (VIII) или его соль может быть получено реакцией соединения (VI) или его соли с соединением (VII) или его реагирующим производным в аминогруппе или его солью.

Подходящими солями соединения (VII) могут быть соли, указанные для соединения (II).

Подходящими солями соединения (VIII) могут быть соли, указанные для соединения (I).

Эта реакция может проходить также, как и в способе 1, поэтому ее характер и условия аналогичны реакции способа 1 (реагирующие производные, растворители, температура и т.д.).

Способ (3).

Соединение (IX) или его соль может быть получено реакцией соединения (VIII) или его соли, такой как реакция элиминирования аминоксидной группы.

Подходящими солями соединений (VIII) и (IX) могут быть соли, указанные для соединения (I).

Эта реакция осуществляется в соответствии с обычными способами, такими как гидролиз, восстановление и т.п.

Реакция гидролиза преимущественно проходит в присутствии основания или кислоты, включая кислоту Льюиса.

Подходящее основание может включать неорганическое основание и органическое основание, такие как щелочной металл (например, магний, кальций и т.п.), гидроокись или карбонат, или бикарбонат, гидразин, триалкиламин (например, триметиламин, триэтиламин и т.п.), пиколон, 1,5-дизабицикло(4.3.0)-нон-5-ен, 1,4-дизабицикло(2.2.2)октан, 1,8-дизабицикло(5.4.0)ундец-7-ен или аналогичные.

Подходящие кислоты могут включать органическую кислоту (например, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота и т.д.), неорганическую кислоту (например, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, хлорис-

тый водород, бромистый водород, фтористый водород и т.п.) и соединения кислой соли присоединения (например, гидрохлорид пиридина и т.д.).

Удаление с использованием кислоты Льюиса, такой как тригалогенуксусной кислоты (например, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота и т.д.) или аналогичной, предпочтительно осуществляется в присутствии улавливающего катионы вещества (например, анизол, фенол и т.д.).

Реакция обычно проходит в растворителе, таком как вода, спирт (например, метанол, этанол и т.д.), хлористый метилен, хлороформ, тетрахлорметан, тетрагидрофуран, их смесь или любой другой растворитель, который не влияет отрицательно на реакцию. Жидкое основание или кислота также могут использоваться в качестве растворителя. Температура реакции особой роли не играет, и реакция обычно протекает при охлаждении - нагревании.

Способ восстановления, применяемый для реакции удаления, может включать химическое восстановление и каталитическое восстановление.

Подходящими веществами восстановления, применяемыми при химическом восстановлении, являются соединения металла (например, тин, цинк, железо и т.д.) или металлического соединения (например, хлорид хрома, хромацетат и т.д.) и органической или неорганической кислоты (например, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, трифторуксусная кислота, р-толуолсульфоновая кислота, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота и т.д.).

Подходящими катализаторами, применяемыми в реакции каталитического восстановления, являются обычные катализаторы, такие как платиновые катализаторы (например, платиновая пластина, губчатая платина, платиновая чернь, коллоидная платина, оксид платины, платиновая проволока и т.п.), палладиевые катализаторы (например, губчатый палладий, палладиевая чернь, оксид палладия, палладий на угле, коллоидальный палладий, палладий на сульфате бария, палладий на карбонате бария и т.п.), никелевые катализаторы (например, восстановленный никель, оксид никеля и т.д.), железные катализаторы (например, скелетный катализатор и т.п.), медные катализаторы (например, восстановленная медь, скелетный медный катализатор и т.д.) и аналогичные.

Восстановление обычно проходит в общепринятом растворителе, который не влияет отрицательно на реакцию, таком как вода, метанол, этанол, пропанол, N,N-диметилформамид или их смесь. Кроме того, вышеупомянутая кислота, применяемая в химическом восстановлении в жидкости, также может быть использована в качестве растворителя. Подходящим растворителем используемым в реакции каталитического восстановления, может быть вышеупомянутый растворитель или другой обычный растворитель, такой как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран и т.п. или их смесь.

Температура реакции этого восстановления особой роли не играет, и она обычно проходит при охлаждении - нагревании.

Способ (4).

Соединение (XI) или его соль могут быть получены реакцией соединения (IX) или его соли с соединением (X) или его реагирующим производным в карбоксигруппе, или его солью.

Подходящими солями соединения (X) могут быть соли, указанные для соединения (111).

Подходящими солями соединения (XI) могут быть соли, указанные для соединения (1).

Эта реакция может проходить таким же образом, как и в способе 1, поэтому характер реакции и ее условия (например, реагирующие производные, растворители, температура реакции и т.д.), такие как в способе 1.

Способ (5).

Соединение (II) или его соль могут быть получены реакцией соединения (XI) или его соли, удаления аминозащитной группы.

Эта реакция может протекать таким же образом, как в способе (3), поэтому характер реакции и ее условия (например, основания, кислоты, восстанавливающие вещества, катализаторы, растворители, температура реакции и т.д.) такие же, как в способе (3).

Полученные вышеуказанными способами соединения могут быть выделены и очищены обычным способом, таким как pulverization, перекристаллизация, хроматография в колонне, переосаждение и т.п.

Необходимо отметить, что соединение (1) и другие соединения могут включать один или несколько стереоизомеров благодаря асимметричным атомам углерода и все эти изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Целевые соединения (1) и их фармацевтически приемлемая соль обладают фармакологической активностью, такой как антагонизм к тахикинину, особенно антагонизм к веществу Р, антагонизм к нейрокинину А или антагонизм к нейрокинину В, и поэтому используются для лечения или профилактики вызванных тахикинином болезней, в частности болезней, вызванных веществом Р, например респираторных заболеваний, таких как астма, бронхит, ринит, кашель, мокрота и т.п.; офтальмологических болезней, таких как конъюнктивит, весенний конъюнктивит и т.п.; кожных заболеваний, например контактный дерматит, крапивная лихорадка и другие экзематозидные дерматиты; воспалительных болезней, таких как ревматический артрит, остеоартрит и т.п., боли (например, мигрень, головная боль, зубная боль, боли от опухолей, боли в спине и т.д.) и других аналогичных болезней.

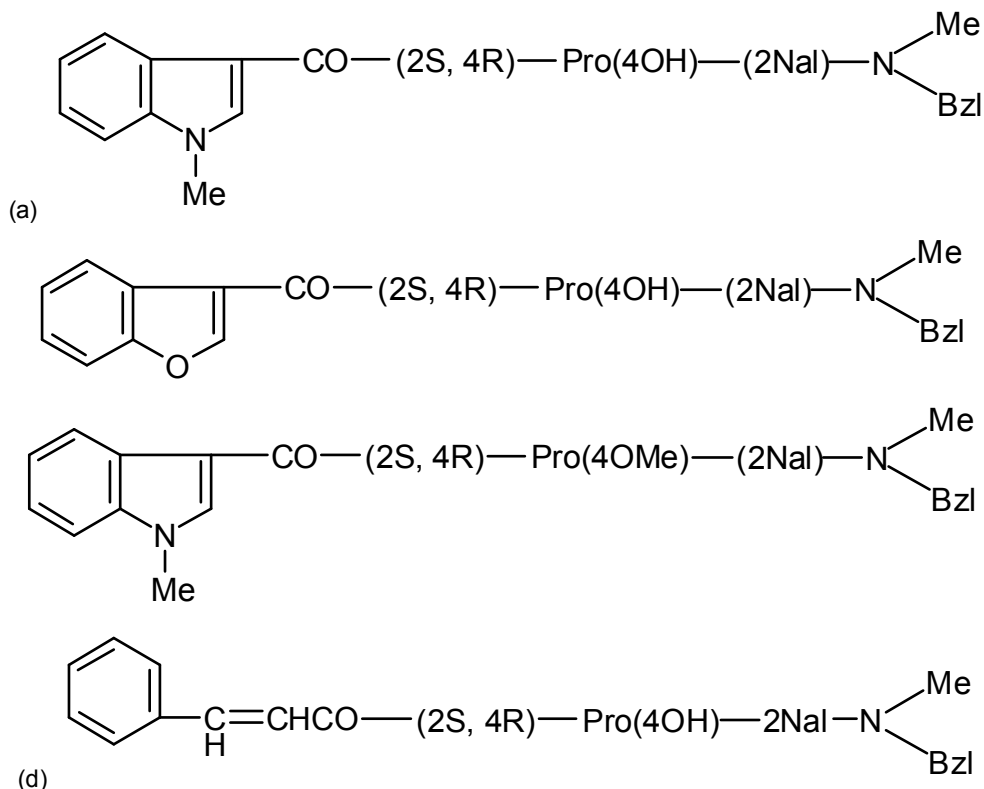
Целевое соединение (1) может применяться при лечении или профилактике таких офтальмологических заболеваний, как глаукома, увеит и т.п., таких желудочно-кишечных заболеваний, как язва, неспецифический язвенный колит, слизистый колит, аллергия на продукты и т.п., воспалительных болезней, например нефрит и т.п., таких заболеваний органов кровообращения, как гипертония, стенокардия, сердечная недостаточность, тромбоз и т.п., эпилепсия, паралич, поллакиурия, слабоумие, болезнь Альцгеймера, шизофрения, хорея, карциноидный синдром и т.п., а также в качестве иммуноподавляющего вещества.

Для терапевтических целей соединения (1) и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в виде фармацевтического препарата, содержащего одно из указанных соединений в качестве активного ингредиента с фармацевтически приемлемым носителем, таким как органический или неорганический твердый или жидкий наполнитель, подходящим для перорального, парентерального, внешнего и ингаляционного применения. Указанный фармацевтический препарат может быть в виде капсул, таблеток, драже, гранул, суспензии, эмульсии и т.п. По желанию в препарат могут входить вспомогательные вещества, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы и другие обычно применяемые добавки.

Доза соединений (1) будет зависеть от возраста и состояния пациента, обычно средняя доза около 0,1 мг, 1 мг, 10 мг, 50 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг соединения (1) может быть эффективной для лечения астмы и подобных заболеваний. Как правило, количество от 0,1 мг/человека до около 1000 мг/человека может применяться в день.

Далее приводятся фармацевтические данные некоторых соединений (1), чтобы показать полезные свойства целевого соединения (1).

Опытные соединения:



(1) Связывание  $^3\text{H}$ -вещества с Р рецептором.

Методика проведения опыта.

а) Необработанный препарат оболочки легкого.

Умертвляли самцов морских свинок путем декапитации. Удаляли трахею и легкое и гомогенизировали в буферном растворе (0,25 М сахарозы, 500 мМ трис-НСl, pH 7,5, 0,1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты) с использованием Политрона (кинематика). Затем гомогенат центрифугировали (1000 хг, 10 мин) для удаления агрегации тканей и центрифугировали супернатант (14000хг, 20мин) для получения пилули. Пилули вновь суспендировали в буферном растворе (5 мМ ТрисНСl, pH 7,5), гомогенизировали с тифлоновым гомогенизатором и центрифугировали (14000хг, 20 мин), чтобы получить выход пилуль, которые относятся к необработанным фракциям оболочки. Полученные пилули до употребления хранили при температуре - 70°C.

б) Связывание Н-вещества П с препаратом оболочки.

Замороженные необработанные фракции оболочки размораживали и суспендировали в среде I (50 мМ Трис-НСl pH 7,5, 5мМ МnCl, 0,02% бычьего сыворотного альбумина, 2 мг/мл химостатина, 40 мг/мл лейпентина, 40 мг/мл бацитрацина). 3-Н вещество II (1 нМ) инкубировали до 100 мл препарата оболочки в среде I при 4°C в течение 30 мин в конечном объеме 500 мл. По окончании периода инкубации реагирующую смесь быстро профильтровывали через стеклянный Ватман ГФ/Б фильтр (который перед употреблением обрабатывали 3 ч 0,1 % полиэтиленимином) при аспирации. Затем фильтры промывали 4 раза 5 мл буферного раствора (50 мМ Трис-НСl, pH 7,5). Измеряли радиоактивность в 5 мл Агвазола-2 в счетчике сцинтилляции Паккарда (Packard Tri-Carb 4530).

Результаты опыта:

Опытные соединения (0,1 $\mu\text{M}$ )	Ингибирование, %
--	------------------

(а)	96
(б)	94
(в)	100
(г)	96

(2) Воздействие перорального применения на бронхиальный отек у морских свинок, вызванный веществом Р.

Методика проведения опыта.

Самцам морских свинок (300–400г) вводили внутривенно голубой раствор Иванса (20 мг/кг), содержащий гепарин (2000 МЕ/кг) и вещество II (ммоль/кг). Каждое опытное соединение (100 мг/кг), растворенное в диметилсульфоксиде, вводили перорально за 30 мин до инъекции. Через 10 мин животных умертвляли и перфузировали легкие с 50 мл солевого раствора. Отрезали трахею и бронхи, которые затем растворяли в 0,5 мл раствора 1N KOH при 37°C в течение 6 ч. После экстрагирования с 4,5 мл раствора ацетона - фосфата (0,6 NH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>: ацетон: 5:13) подсчитывали содержание ткани в голубом растворе Иванса колориметрическим анализом, которое было равно 620 нм.

Результаты опыта.

Опытные соединения (100 мг/кг)	Ингибирование, %
(а)	94
(б)	82
(в)	60
(г)	96

Следующие примеры даются для детальной иллюстрации настоящего изобретения. В этих примерах употребляются следующие сокращения в дополнение к аббревиатуре, принятой ИЮПАК:

Ac - ацетил;  
 Boc - т-бутоксикарбонил;  
 BSA - бистриметилсилидацетамид;  
 Bzl - бензил;  
 Bzl (O-F) - о-фторбензил;  
 Bzl (m-F) - м-фторбензил;  
 Bzl (p-F) - р-фторбензил;  
 HOBT - N-гидроксibenзотриазол;  
 IPE - изопропиловый эфир;  
 Me - метил;  
 1 Nal - 3-(1-нафтил)аланин;  
 2 Nal - 3-(2-нафтил)аланин;  
 NMM - N-метилморфолин;  
 4N-HCl/DOX – 4N-хлористый водород в 1,4-диоксане;  
 Ph - фенил;  
 Pri - изопропил;  
 Pro (40H) - 4-гидроксипролин;  
 Pro (40 Me) - 4-метоксипролин;  
 TEA - триэтиламин;  
 IFA - трифторуксусная кислота;  
 THF - тетрагидрофуран;  
 WSC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид.

В таблице даны исходные соединения и целевые соединения, полученные в следующих способах получения и примерах, где верхняя формула - формула исходного вещества, а нижняя - формула целевого соединения.

Приготовление I

К суспензированной смеси исходного соединения (2,0 г) в смешанном растворителе воды (30 мл) и ацетона (30 мл) добавили при охлаждении льдом триэтиламин (1,94 мл). К раствору добавили раствор ди-трет-бутилдикарбоната (2,43 г) в ацетоне (10 мл) и раствор перемешивали при той же температуре в течение двух часов и еще два часа при комнатной температуре, когда добавили ди-трет-бутилдикарбонат (0,4 г). После удаления ацетона добавили воду и водный раствор промыли один раз этилацетатом. Водный слой затем подкисляли до pH-добавлением 6N хлористоводородной кислоты и экстрагировали с этилацетатом. Экстракт промыли водным раствором хлорида натрия и высушили над сульфатом магния. После выпаривания кристаллизировали остаток из смеси растворителя диизопропилового эфира и н-гексана, и собрали фракцией и высушили, что дало целевое соединение (2,46 г).

Т.пл. 91–93°C.

ИКС (Nujol): 3390, 1720, 1690, 1520, 1274, 1250, 1170 см<sup>-1</sup> ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,28 (9H, c), 3,00 (1H, d, ABg, J = 13,7 Гц и 10,1 Гц), 3,20 (1H, d, ABg, J = 13,7 Гц и 4,7 Гц), 4,20 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Гц), 7,4–7,6 (3H, m), 7,7–7,9 (1H, m).



Приготовление 2. К охлажденному льдом раствору исходного соединения (1,34 г), N-метилбензиламина (0,49 мл) и N-гидроксibenзотриазола (0,51 г) в метиленхлориде (30 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид HCl (0,95 г). Раствор перемешивали при той же температуре 4ч и всю ночь при комнатной температуре. После выпаривания реагирующую смесь экстрагировали с этилацетатом и промывали органический слой последовательно водой и водным раствором карбоната натрия, 0,5 N хлористоводородной кислотой, водой и водным раствором хлорида натрия, затем высушивали над сульфатом натрия. Выпаривание дало целевое соединение в виде масла (1,74 г).

ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3300, 1710, 1640, 1490, 1170 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO} - d_6$ ,  $\delta$ ): 1,22 и 1,32 (9H, c), 2,76 и 2,87 (3H, c), 2,9-3,2 (2H, m), 4,6- 4,8 (3H, m), 6,9-8,0 (13H, m).

Приготовление 3. К охлажденному льдом раствору исходного соединения (1,74 г) в хлориде метилена (17 мл) добавляли 4N-хлористый водород в 1,4-диоксане (17 мл). Раствор перемешивали при той же температуре 5 мин. Затем удаляли охлаждающую ванну и раствор перемешивали при комнатной температуре 30 мин, в это же время добавляли 4N-хлористый водород в 1,4-диоксане (8,4 мл). После выпаривания остаток растирали в порошок и высушивали над гидроокисью натрия в вакууме, что дало целевое соединение (1,54 г).

Т.пл. 141-145°C.

ИКС (Nujol): 3320, 2700, 1660, 1605, 1580, 1495, 1280 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2,65 и 2,71 (3H, c), 3,1-3,4 (2H, m), 4,09, 4,59 и 4,35, 4,56 (2H, два ABq, J - 16,2 и 14,9 Гц соответственно), 4,7-4,8 (1H, m), 7,0-7,25 (5H, m), 7,35-7,6 (3H, m), 7,8-8,0 (4H, m), 8,51 (3H, c).

Приготовление 4. К охлажденному льдом раствору исходного соединения (1,5 г), т-бутоксикарбонил-(2,2P)-4-гидроксипролин-ОН (0,98 г) и N-гидроксibenзотриазола (0,57 г) в смешанном растворителе хлорида метилена (40 мл) и диметилформамида (5 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид (0,77 мл). Раствор перемешивали при той же температуре 1 ч и при комнатной температуре в течение ночи. После выпаривания реакцию смесь экстрагировали с этилацетатом и промывали органический слой последовательно водным раствором гидрогенкарбоната натрия, водой, 0,5 N хлористоводородной кислотой, водой и водным раствором хлорида натрия, а затем высушивали над сульфатом магния. После выпаривания остаток очищали на силикагелевой колонне (75 г), используя в качестве растворителя смешанный растворитель хлороформа и метанола (50:1) и получили целевое соединение (1,74 г) в виде аморфного твердого вещества.

ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3320, 3250, 1690, 1680, 1640, 1500, 1160 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1,19 и 1,39 (9H, c), 1,75-2,05 (2H, m), 2,5-2,9 (3H, m), 3,0-3,5 (4H, m), 4,1-5,2 (6H, m), 6,95-7,3 (5H, m), 7,4-7,6 (3H, m), 7,75-7,95 (4H, m), 8,6-8,7 (1H, m).

Приготовление 5. К охлажденному льдом раствору исходного вещества (1,07 г) в метиленхлориде (11 мл) добавляли 4N-хлористый водород в 1,4-диоксана (8,2 мл). Раствор перемешивали при той же температуре 5 мин и при комнатной температуре 55 мин. После выпаривания остаток растирали в порошок с диизопропиловым эфиром, собирали фильтрацией и высушивали, после чего получили целевое соединение (0,90 г).

ИКС (Nujol): 3330, 2700, 1670, 1640, 1550 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO}, d_6, \delta$ ): 1,7-1,9 (1H, m), 2,2 - 2,4 (1H, m), 2,78 и 2,85 (3H, c), 3,0-3,4 (4H, m), 4,2- 4,6 (4H, m), 5,0-5,2 (1H, m), 5,55-5,6 (1H, m), 6,9-8,0 (13H, m), 9,24 (1H, d, J = 7,6 Гц).

Приготовление 6. Целевое соединение было получено способом, аналогичным способу получения 1.

Т.пл. 90-91°C.

ИКС (Nujol): 3370, 1730, 1660, 1400, 1250, 1165 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6, \delta$ ): 1,28 (9H, c), 3,20 (1H, dd, J - 2,4 и 10,4 Гц), 3,59 (1H, dd, J = 17,8 и 3,9 Гц), 4,16 - 4,27 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,38-8,13 (7H, m), 12,75 (1H, ш.с.).

Приготовление 7. Целевые соединения были получены способом приготовления 2.

ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3310, 2995, 1705, 1640, 1490, 1365, 1250 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6, \delta$ ): 1,21 и 1,34 (9H, c), 2,53 и 2,71 (3H, c), 3,3-3,45 (2H, m), 4,2 - 4,55 (2H, m), 4,75-4,95 (1H, m), 6,95-8,2 (13H, m).

(2) Т.пл. 161-163°C.

ИКС (Nujol): 3360, 1650, 1660, 1305, 1245, 1185 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6, \delta$ ): 1,28 (9H, c), 2,99 (1H, dd, J = 13,1 и 5,5 Гц), 4,2-4,4 (3H, m), 7,05-7,25 (6H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 7,7-7,9 (4H, m), 8,45; (1H, d, J = 5,8 Гц).

Масса:  $M^{+1}$  404.

(3) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450, 3310, 1705, 1635, 1605, 1365 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6, \delta$ ): 1,1-1,35 (9H, m), 2,53-3,0 (4H, m), 2,77 и 2,84 (3H, c), 3,2-3,7 (2H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 7,05-7,95 (13H, m).

(4) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3320, 1705, 1640, 1595 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6, \delta$ ): 1,15-1,4 (9H, m), 2,75-3,2 (5H, m), 4,3-4,85 (3H, m), 6,8-7,65 (8H, m), 7,7-7,9 (4H, m).

(5) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450, 3320, 1710, 1640, 1590, 1365 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6, \delta$ ): 1,1-1,4 (9H, m), 2,79 и 2,94 (3H, c), 2,8-3,15 (2H, m), 4,45-4,85 (3H, m), 6,8-7,6 (8H, m), 7,65-7,95 (4H, m).

(6) Т.пл. 122-123°C.

ИКС (Nujol): 3350, 1690, 1650, 1525, 1320, 1270 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6, \delta$ ): 1,26 (9H, c), 2,66 (2H, t, J = 7,0 Гц), 2,8-3,1 (2H, m),

3,2-3,4 (2H, м), 4,15-4,3 (1H, м), 6,92 (1H, д,  $J = 8,48$  Гц), 7,15-7,35 (5H, м), 7,4-7,5 (3H, м), 7,7-7,9 (4H, м), 7,95-8,1 (1H, м).

(7) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3470, 3330, 1710, 1645, 1610, 1370 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1,15-1,14 (9H, м), 2,7-3,2 (5H, м), 4,35-4,85 (3H, м), 6,85-8,0 (12H, м).

Приготовление 8. Исходное соединение растворяли в метиленхлориде (35 мл) и к раствору добавляли N-метилморфолин (0,90 мл). Раствор охлаждали до приблизительно  $(-22)$ - $(-20)^\circ\text{C}$  и при той же температуре добавляли по каплям изобутилхлорформат (1,04 мл), растворенный в метиленхлориде (2 мл). Раствор перемешивали 15 мин, а температуру поддерживали на уровне от  $-25$  до  $-20^\circ\text{C}$ . Затем раствор охлаждали до  $-30^\circ\text{C}$  и добавляли N-бензилэтанолламин (1,21 г), растворенный в метиленхлориде (3 мл). Раствор перемешивали 2 ч, в то время как температуру поднимали до  $20^\circ\text{C}$ . После концентрации остаток экстрагировали с этилацетатом и органический слой последовательно промывали водой, раствором карбоната натрия, водой, 0,5N хлористоводородной кислотой и раствором хлорида натрия и высушивали над сульфатом магния. После концентрации сырой продукт очищали на силикагелевой колонне (50 г), используя в качестве растворителя сначала хлороформ, а затем смесь хлороформа и метанола (1,5%) и получили целевое соединение (2,69 г).

ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3430, 3300, 1700, 1630 ( $\text{см}^{-1}$ ).

Масса: 448.

Приготовление 9. К раствору исходного соединения (2,65 г) и пиридина (4,67 г) в тетрагидрофуране добавляли ацетилхлорид (0,928 г) при охлаждении льдом. После добавления смесь перемешивали 1 ч при той же температуре. После концентрации остаток экстрагировали с этилацетатом, последовательно промывали органический слой водой, 0,5N хлористоводородной кислотой, раствором карбоната натрия, раствором хлорида натрия и высушивали сульфатом 10 магния. Концентрация дала целевое соединение (2,82 г) в виде масла.

ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3330, 1742, 1710, 1640 ( $\text{см}^{-1}$ ).

Приготовление 10. Целевое соединение 15 получали в соответствии со способом 3.

(1) ИКС (Nujol): 3495, 1645, 1625, 1510, 1495, 1265 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3,2-3,45 (1 H, м), 3,36 (3H, с), 3,87 (1H, дд,  $J=8,6$  и 4,3 Гц), 4,28 (2H, с), 4,64 (1H, дд,  $J = 7,4$  и 4,4 Гц), 6,75-8,15 (12H, м), 8,73 (2H, ш.с.).

(2) Т.пл.  $183-185^\circ\text{C}$ .

ИКС (Nujol): 3430, 1675, 1600, 1575, 1545, 1250, 1160 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3,26 (2H, д,  $J = 7,1$  Гц), 4,1-4,25 (2H, м), 4,36 (1H, дд,  $J = 15,1$  и 6,4 Гц), 6,9-7,2 (5H, м), 7,4-7,6 (3H, м), 7,7-7,95 (4H, м), 8,48 (3H, ш.с.), 9,05 (1H, т,  $J = 5,7$  Гц).

(3) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3500-3350, 1650, 1600, 1500 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2,3-2,8 (5H, м), 3,05-3,70 (4H, м), 4,55-4,7 (1H, м), 7,1-7,6 и 7,7-8,0 (12H, м), 8,42 (3H, ш.с.).

ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420, 1785, 1655, 1640, 1620, 1595 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2,67 и 2,71 (3H, с), 3,15-3,4 (2H, м), 4,05-4,85 (3H, м), 6,8-8,0 (11H, м), 8,51 (3H, ш.с.).

ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3500-3350, 1785, 1655-1645, 1600, 1585, 1370 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2,71 (3H, с), 3,1-3,4 (2H, м), 4,1-4,9 (3H, м), 6,85-8,0 (11H, м), 8,52 (3H, ш.с.).

ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450-3150, 1665, 1600, 1455, 1370, 1120 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2,45-2,7 (2H, м), 3,1-3,5 (4H, м), 4,07 (1H, т,  $J = 6,7$  Гц), 7,05-7,6 (8H, м), 7,7-7,95 (4H, м), 8,38 (3H, ш.с.), 8,7-8,8 (1H, м).

(7) Т.пл.  $145^\circ\text{C}$  (распад).

ИКС (Nujol): 3450, 1650, 1605, 1510, 1285, 1225 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2,64 и 2,69 (3H, с), 3,1-3,4 (2H, м), 4,05-4,85 (3H, м),

6,35-7,1 и 7,35-8,0 (11 H, м), 8,53 (3H, ш.с.).

(8) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450-3370, 1740, 1650, 1600, 1365 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1,89 и 1,96 (3H, м), 3,0-3,8 (6H, м), 3,9-4,9 (3H, м), 7,0-7,6 (8H, м), 7,7-8,0 (4H, м), 8,55 (2H, ш.с.).

Способ приготовления 11. Целевые соединения были получены в соответствии со способом приготовления 4.

(1) ИКС (Neat): 3300, 1690, 1640 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1,18 (с) и 1,39 (с) (9H), 1,5-1,8 (1H, м), 1,9-2,3 (1H, м), 2,7-2,9 (3H, м), 2,9-3,3 (2H, м), 3,3-3,5 (2H, м), 3,7-3,9 (1H, м), 4,0-5,2 (4H, м), 6,8-7,3 (5H, м), 7,3-7,6 (3H, м), 7,6-7,94 (4H, м), 8,4-8,5 (1H, м).

(2) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420, 3300, 1680, 1630, 1520, 1490, 1400 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1,32 и 1,41 (9H, с), 1,6-1,8 (1H, м), 1,8-2,0 (1H, м), 2,44 и 2,66 и 2,74 (3H, м), 3,2-3,5 (4H, м), 4,15-4,60 и 4,9 - 5,3 (6H, м), 6,70-8,60 (13H, м).

(3) Т.пл.  $205^\circ\text{C}$  (распад).

ИКС (Nujol): 3400, 3350, 3280, 3100, 1680, 1645, 1570, 1540, 1290, 1170 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1,08 и 1,34 (9H, с), 1,5-1,8 (1H, м), 1,8-2,05 (1H, м), 2,95-3,5 (4H, м), 4,05-4,4 и 4,45-4,8 и 4,9-5,0 (6H, м), 7,0-7,25 (5H, м), 7,35-7,5 (3H, м), 7,7-7,9 (4H, м), 8,1-8,3 (1H, м), 8,5-8,6 (1H, м).

Масса:  $M^{+1}$  517.

(4) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420, 3300, 1690-1670, 1630, 1370 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1,1-1,25 и 1,3-1,5 (9H, м), 1,55-1,75 (1H, м), 1,75-2,0 (1H, м), 2,5-3,1 и 3,2-3,8 (11H, м), 4,0-4,25 (2H, м), 4,9-5,05 (2H, м), 7,05-7,6 и 7,6-7,9 (12H, м), 8,2-8,4 (1H, м).

(5) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450-3250, 1700-1655, 1595 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1,1-1,4 (9H, м), 1,55- 1,75 (1H, м), 1,8-2,0 (1H, м), 2,7-3,5 (7H, м), 4,1-5,2 (6H, м), 6,7-7,3

и 7,4-7,6 и 7,7-7,9 (11H, м), 8,4-8,5 (1H, м).

(6) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450-3300, 1690-1630, 1640, 1370, 1160 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,1-1,45 (9H, м), 1,6-1,8 (1H, м), 1,85-2,05 (1H, м), 2,7-3,5 (7H, м), 4,1-4,7 и 4,9-5,2 (6H, м), 6,7-7,94 (11H, м), 8,35-8,5 (1H, м).

(7) Т.пл. 202-203°C.

ИКС (Nujol): 3360, 3270, 3070, 1665, 1635, 1535, 1420, 1285, 1170 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,07 и 1,40 (H9, с), 1,5-1,75 (H1, м), 1,8-2,0 (1H, м), 2,55-2,7 (2H, м), 2,9-3,4 (6H, м), 4,0-4,2 и 4,25-4,65 (3H, м), 4,93 (1H, д, д, J = 9,78 и 6,43 Гц), 7,1-7,55 и 7,65-8,2 (14H, м).

(8) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450-3300, 1690-1670, 1640, 1370, 1160 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,0-1,5 (9H, м), 1,6-1,8 (1H, м), 1,85-2,05 (1H, м), 2,7-2,9 (3H, м), 3,0-3,5 (4H, м), 4,1-5,2 (6H, м), 6,8-7,05 и 7,4-7,95 (11H, м), 8,35-8,5 (1H, м).

(9) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450-3430, 1740, 1695-1680, 1363, 1160 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,1-1,5 (9H, м), 1,5-1,75 (1H, м), 1,8-2,0 (4H, м), 2,9-3,9 (8H, м), 3,9-5,2 (6H, м), 6,95-8,0 (12H, м), 8,4-8,5 (1H, м).

Способ приготовления 12. Целевые соединения были получены в соответствии со способом приготовления 5.

(1) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3350-3200, 3050, 1685, 1645-1630, 1550, 1495, 1450 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,60-1,90 (1H, м), 2,15-2,40 (1H, м), 2,39 и 2,69 (3H, м), 3,0-3,6 (4H, м), 4,1-4,5 и 5,1-6,75 (6H, м), 6,9-8,35 и 9,3-9,4 (12H, м), 8,71 (1H, ш.с.), 10,18 (1H, ш.с.), 4

(2) Т.пл. 250°C (распад).

ИКС (Nujol): 3300, 2700, 1665, 1650, 1560, 1295, 1255 ( $\text{cm}^{-1}$ ):

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,75-1,95 (1H, м), 2,25-2,4 (1H, м), 3,0-3,5 (4H, м), 4,15-4,45 (4H, м), 4,65-4,8 (1H, м), 5,52 (1H, ш.с.), 7,0-7,2 (5H, м), 7,45-7,55 (3H, м), 7,75-7,9 (4H, м), 8,56 (1H, ш.с.), 8,74 (1H, т, J = 5,9 Гц), 9,04 (1H, д, J = 8,1 Гц), 9,83 (1H, ш.с.).

(3) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3400-3200, 1680, 1630 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-1,9 (1H, м), 2,2-2,4 (1H, м), 2,5-2,75 (2H, м), 2,79 и 2,83 (3H, с), 2,95-3,2 и 3,2-4,7 (6H, м), 4,2-4,45 и 4,9-5,1 (4H, м), 7,05-7,55 и 7,65-8,0 (12H, м), 8,6 (1H, ш.с.), 9,1-9,25 (1H, м), 9,97 (1H, ш.с.).

(4) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3400-3200, 1680, 1640, 1590 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-1,9 (1H, м), 2,2-2,4 (1H, м), 2,78 и 2,88 (3H, м), 3,0-3,4 (4H, м), 4,2-4,75 и 5,0-5,2 и 5,5-5,7 (6H, м), 6,8-7,95 (11H, м), 8,6 (1H, ш.с.), 9,26 (1H, д, J = 7,6 Гц), 9,95 (1H, ш.с.).

(5) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3350-3200, 1680, 1640, 1550 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-1,9 (1H, м), 2,2-2,4 (1H, м), 2,8 и 2,92 (3H, с), 3,0-3,5 (4H, м), 4,2-4,85 и 5,0-5,2 (6H, м), 6,7-7,95 (11H, м), 8,6 (1H, ш.с.), 9,26 (1H, д, J = 7,72 Гц), 10,05 (1H, ш.с.).

(6) Т.пл. 259-261°C.

ИКС (Nujol): 3300, 2700, 1670, 1645, 1555, 1290, 1250 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-1,9 (1H, м), 2,25-2,4 (1H, м), 2,65 (2H, т, J = 7,12 Гц), 2,9-3,45 (6H, м), 4,2-4,7 (3H, м), 5,54 (1H, д, J = 2,91 Гц), 7,1-7,55 и 7,7-7,9 (12H, м), 8,5-8,7 (2H, м), 8,97 (1H, д, J = 8,24 Гц), 9,9 (1H, с).

(7) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3400-3220, 1680, 1640, 1610, 1225 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,75-1,9 (1H, м), 2,2-2,4 (1H, м), 2,75 и 2,84 (3H, с), 3,0-3,4 (4H, м), 4,2-4,65 и 5,1-5,7 (6H, м), 6,8-7,1 и 7,3-7,95 (11H, м), 8,62 (1H, ш.с.), 9,25 (1H, J = 7,47 Гц), 9,33 4(1H, ш.с.).

(2) Т.пл. 213-215°C.

ИКС (Nujol): 3280, 1660, 1635, 1590, 1570, 1535, 1340, 1250, 1225 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,65-1,85 (1H, м), 1,85-2,05 (1H, м), 3,0-3,4 (2H, м), 3,6-4,4 (5H, м), 3,86 (3H, с), 4,5-4,7 (2H, м), 5,04 (1H, д, J = 3,3 Гц), 7,0-7,3 (7H, м), 7,3-7,6 (4H, м), 7,7-8,0 (5H, м), 8,09 (1H, д, J = 7,7 Гц), 8,2-8,45 (2H, м).

(3) Т.пл. 130-134°C.

ИКС (Nujol): 3400, 3270, 3070, 1650, 1630, 1600, 1565, 1535, 1320 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-1,9 (1H, м), 1,9-2,1 (1H, м), 2,5-2,74 (2H, м), 2,72 и 2,78 (3H, с), 2,9-3,7 (6H, м), 3,84 (3H, м), 4,15-4,3 (1H, м), 4,6-4,8 (1H, м), 4,95-5,05 (2H, м), 7,0-7,55 (11H, м), 7,75-7,9 (5H, м), 8,0-8,1 (1H, м), 8,3-8,5 (1H, м).

(4) Т.пл. 129°C (распад).

ИКС (Nujol): 3420, 3290, 3060, 1655, 1625, 1600, 1560, 1535, 1320 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-1,9 (1H, м), 1,9-2,1 (1H, м), 2,71 и 2,82 (3H, с), 3,0-3,4 (2H, м), 3,6-3,7 (1H, м), 3,85 (3H, с), 3,8-4,0 (1H, м), 4,2-5,2 (6H, м), 6,8-8,1 (16H, м), 8,5-8,6 (1H, м).

(5) Т.пл. 134-136°C.

ИКС (Nujol): 3380, 3060, 1685, 1655, 1590, 1545, 1335, 1250 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-1,9 (1H, м), 1,9-2,1 (1H, м), 2,72 и 2,87 (3H, с), 3,1-3,45 (2H, м), 3,6-3,75 (1H, м), 3,8-4,0 (1H, м), 3,85 (3H, с), 4,2-5,2 (6H, м), 6,8-8,2 (16H, м), 8,53 (1H, ш.с.).

(8) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3320-3180, 1740, 1685, 1640, 1365 ( $\text{cm}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-2,0 (4H, м), 2,1-2,4 (1H, м), 3,0-3,7 и 4,0-4,2 (8H, м), 4,25-5,7 (6H, м), 7,0-8,0 (12H, м), 8,6 (1H, ш.с.), 9,2-9,35 (1H, м), 9,94 (1H, ш.с.).

Способ приготовления 13. К раствору исходного соединения (10,0 г) в метилхлориде (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (50 мл) при охлаждении льдом. Раствор перемешивали 30 мин при той же температуре и выпаривали под вакуумом. Остаток кристаллизовали добавлением эфира (50 мл) и фильтровали, промывали эфиром и высушивали, после чего получили целевое соединение (9,26).

Т.пл. 157-159°C.

ИКС (нуйол): 3400, 3330, 3150, 1670, 1625, 1565, 1495, 1200 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-1,95 (1H, м), 2,2-2,45 (1H, м), 2,79 и 2,87 (3H, с), 3,0-3,4 (4H, м), 4,2-4,7 и 5,0-5,15 (6H, м), 6,9-8,0 и 9,15-9,3 (12H, м), 8,65 (1H, ш.с.), 9,71 (1H, ш.с.).

Пример 1. К охлажденному льдом раствору 1 метилиндол-3-карбоновой кислоты (0,33 г) исходного соединения (0,88 г) и N-гидроксibenзотриазола (0,25 добавляли 1-этил-3-(3-диметиламино-пропил)-карбодии-мид (0,34 мл). Раствор перемешивали при той же температуре 1 ч и при комнатной температуре в течение ночи. После выпаривания реагирующую смесь экстрагировали с этилацетатом и последовательно промывали органический слой водным раствором карбоната натрия, водой, 0,5 N хлористоводородной кислотой, водой и водным раствором хлорида натрия, затем высушивали над сульфатом магния. После выпаривания остаток очищали на силикагелевой колонне (50 г), используя в качестве элюента смесь хлороформа и метанола (50:1). Собирали содержащие желаемое соединение фракции и выпаривали. Остаток затем кристаллизировали из этилацетата, собирали фильтрацией и высушивали для получения целевого соединения (0,66 г).

Т.пл. >115°C.

ИКС (нуйол): 3430, 3300, 1656, 1640, 1600, 1574, 1535 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-2,2 (2H, м), 2,71 и 2,80 (3H, с), 3,0-3,25 (2H, м), 3,6-3,7 (1H, м), 3,85 (3H, с), 3,8-4,0 (1H, м), 4,2-4,55 (3H, м), 4,65-4,8 (1H, м), 5,0-5,2 (2H, м), 6,9-7,3 (7H, м), 7,4-7,55 (4H, м), 7,7-7,9 (5H, м), 8,08 (1H, q, J = 7,4 Гц), 8,5-8,6 (1H, м).

Элементный анализ расчетный для  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

C 72,27, H 6,31, N 9,23.

Экспериментальный C 72,17, H 6,42, N 9,04,4

Пример 2. Целевые соединения были получены способом, аналогичным способу примера 1.

(1) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420-3300, 3005, 1645, 1630, 1595, 1530, 1470, 1370 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,6-1,9 (1H, м), 1,9-2,15 (1H, м), 2,42 и 2,63 (3H, с), 3,35-4,0 (4H, м), 3,87 (3H, с), 4,2-4,4 (3H, м), 4,6-5,3 (3H, м), 6,7-8,15 (17H, м), 8,54 (1H, ш.с.).

(6) Т.пл. 195-197°C.

ИКС (нуйол): 3350, 3270, 3100, 1660, 1630, 1590, 1570, 1535, 1310, 1245 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,65-1,85 (1H, м), 1,85-2,0 (1H, м), 2,45-2,6 (2H, м), 3,0-3,35 (4H, м), 3,65-4,1 (2H, м), 3,88 (3H, с), 4,25-4,6 (3H, м), 5,05 (1H, q, J = 3,13 Гц), 7,0-7,6 (11H, м), 7,45-8,05 (6H, м), 8,15-8,25 (2H, м).

(7) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450-3320, 1745, 1650-1635, 1375 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-1,9 (4H, м), 1,9-2,1 (1H, м), 3,0-4,1 (11H, м), 4,2-5,2 (6H, м), 6,9-7,95 (16H, м), 8,0-8,15 (1H, м), 8,5-8,65 (1H, м).

(8) Т.пл. 105°C (распад).

ИКС (нуйол): 3450, 3270, 1665, 1640, 1605, 1575, 1535, 1510, 1245 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-1,9 (1H, м), 1,9-2,1 (1H, м), 2,68 и 2,80 (3H, м), 3,0-3,3 (2H, м), 3,6-4,0 (2H, м), 3,86 (3H, с), 4,2-5,15 (6H, м), 6,65-8,15 (16H, м), 8,4-8,6 (1H, м).

Пример 3. К суспензированной смеси 1-метилиндол-2 карбоновой кислоты (225 мг) и N-гидроксibenзотриазола (173 мг) в метилехлориде (10 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) HCl (246 мг) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при той же температуре 1 ч.

В другом реакционном сосуде растворяли в метилехлориде (10 мл) исходное соединение (700 мг) и добавляли к раствору при охлаждении льдом триэтиламина (0,20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин к раствору добавляли вышеуказанный раствор. Раствор перемешивали 6 ч, затем добавляли триэтиламин и перемешивали в течение ночи. После концентрации остаток экстрагировали этилацетатом, органический слой последовательно промывали насыщенным раствором карбоната натрия, водой, 0,5 N хлористоводородной кислотой и раствором хлорида натрия и высушивали над сульфатом магния. После концентрации остаток кристаллизовали добавлением ацетона, фильтровали, промывали ацетоном и высушивали при 40°C в вакууме, получили целевое соединение (0,47 г).

Т.пл. 183,0-184,0°C.

ИКС (нуйол): 3350, 3275, 3110, 1670, 1640, 1577, 1530, 1495, 1465, 1355, 1340, 1318, 813, 735, 693 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,65-2,20 (2H, м), 2,730, 2,822 (3H, с), 3,00-3,40 (2H, м), 3,50-3,95, (2H, м), 3,756 - 3,827 (3H, с), 4,05-5,20 (6H, м), 6,05-7,90 (17H, м), 8,50-8,65 (1H, м).

Элементный анализ расчетный для  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ : C 73,34, H 6,16, N 9,52.

Экспериментальный: C 73,44, H 6,17, N 9,50.

Пример 4. Целевые соединения были получены способом примера 3.

(1) ИКС ( $\text{CHCl}_3$ ): 3300, 3000, 1630, 1560, 1560, 1450, 1420 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,7-1,9 (1H, м), 2,2-2,4 (1H, м), 2,6-2,8 (3H, м), 3,0-3,3 (2H, м), 3,36 (1H, м), 3,67 (1H, м), 3,8-5,2 (6H, м), 6,5-7,9 (17H, м), 8,65-8,85 (1H, м).

(2) Т.пл. 111-114°C.

ИКС (нуйол): 3420, 3280, 1655, 1630, 1600, 1530, 1225 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,51 (6H, ш.с.), 1,7-2,1 (2H, м), 2,7-2,9 (3H, м), 3,0-3,3 (2H, м), 3,6-3,75 (1H, м), 3,9-4,1 (1H, м), 4,2-4,55 (3H, м), 4,7-5,2 (4H, м), 6,9-7,3 (7H, м), 7,4-7,95 (9H, м), 8,07 (1H, м), 8,55 (1H, м).

Элементный анализ для  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$ :

C 74,00, H 6,54, N 9,08,

Экспериментальный: C 73,53, H 6,48, N 8,95.

(3) Т.пл. 219-222°C.

ИКС (нуйол): 3460, 3250, 3100, 1678, 1640, 1570 ( $\text{см}^{-1}$ ).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,8-2,1 (2H, м), 2,6-2,9 (3H, м), 3,1-3,3 (2H, м), 3,7-4,2 (2H, м), 4,2-4,8 (3H, м), 5,0-5,4 (3H, м), 6,7-7,9 (15H, м), 8,2 (1H, м), 8,65 (1H, м), 13,6 (1H, ш.с.).

Пример 5. Целевое соединение было получено в соответствии со способом приготовления 5 и примером 1.

ИКС (нуйол): 3300, 1635, 1610, 1535 (см<sup>-1</sup>).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,7-2,0 (1H, м), 2,0-2,3 (1H, м), 2,71 (с) и 2,81 (с) (3H), 2,9-3,3 (2H, м), 3,13 (с) и 3,15 (с) (3H), 3,7-4,0 (6H, м), 4,3-4,7 (3H, м), 4,9-5,2 (1H, м), 6,8-7,3 (7H, м), 7,3-7,6 (4H, м), 7,6-8,0 (5H, м), 8,0-8,1 (1H, м), 8,4-8,7 (1H, м).

Пример 6. К охлаждаемому льдом раствору исходного соединения (0,5 г) в метиленхлориде (15 мл) последовательно добавляли бис-триметилсилилацетамид (0,68 мл) и индол-3-карбонилхлорид (0,20 г). Раствор перемешивали при той же температуре 1 ч и в течение этого времени добавляли тремя порциями индол-3-карбонилхлорид (0,20, 0,08 и 0,20 г) и бистриметилсилилацетамид (0,3 мл). После концентрации остаток растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли при охлаждении льдом N-хлористоводородную кислоту (1 мл). Раствор перемешивали при той же температуре 15 мин. После концентрации остаток экстрагировали с этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водным раствором карбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем используя в качестве элюента сначала этилацетат, а затем смесь хлороформа, метанола и этилацетата (4:1:1), после чего получили целевое соединение в виде аморфного твердого вещества (0,28 г).

ИКС (нуйол): 3275, 1630, 1530 (см<sup>-1</sup>).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,65-2,00 (2H, м), 2,708, 2,809 (3H, с), 3,00-3,25 (2H, м), 3,60-4,00 (2H, м), 4,20-5,20 (6H, м), 6,80-8,10 (17H, м), 8,40-8,60 (1H, ш.с.), 11,60 (1H, с).

Пример 7. К суспензированной смеси исходного соединения (1,0 г) в метиленхлориде (20 мл) добавляли триэтиламин (0,51 мл) и циннамоилхлорид (0,31 г) при охлаждении льдом. Раствор перемешивали при этой же температуре 3 ч и в течение ночи при комнатной температуре. После выпаривания реакционную смесь экстрагировали с этилацетатом и последовательно промывали органический слой водным раствором карбоната натрия, водой, 0,5N хлористоводородной кислотой, водой и водным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния. После выпаривания остаток очищали на силикагелевой колонне (50 г), используя в качестве элюента смесь хлороформа и метанола (40:1). Собирали фракции, содержащие целевое соединение, и выпаривали. Затем остаток кристаллизировали из изопропилового эфира, собирали фильтрацией, высушивали, получили целевое соединение (0,66 г).

ИКС4 (CHCl<sub>3</sub>): 3400, 3300, 3000, 1640, 1600, 1545, 1495, 1450, 1420 (см<sup>-1</sup>).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,6-2,3 (2H, м), 2,6-2,9 (3H, м), 2,9-3,3 (2H, м), 3,5-3,9 (2H, м), 4,2-5,2 (6H, м), 6,65-7,9 (19H, м), 8,45-8,6 и 8,9-9,05 (1H, м).

Пример 8. Целевое соединение было получено в соответствии со способом примера 7.

ИКС (CHCl<sub>3</sub>): 3400, 1635, 1510, 1490, 1450, 1340, 1145 (см<sup>-1</sup>).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,6-1,8 (1H, м), 1,8-2,0 (1H, м), 2,77 и 2,86 (3H, с), 3,0-3,35 (3H, м), 3,45-3,65 (1H, м), 4,1-4,7 и 4,95-5,2 (6H, м), 6,95-7,9 (19H, м), 8,4-8,55 (1H, м).

Пример 9. К охлажденному льдом раствору исходного соединения (0,72 г) в метаноле (15 мл) добавляли 1N гидрооксид 25 натрия (1,1 мл). Раствор перемешивали 3 ч при комнатной температуре. После концентрации вещество экстрагировали с этилацетатом и последовательно промывали органический слой водой и раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния. После выпаривания растворителя твердый остаток промывали этилацетатом, фильтровали, высушивали, получили целевое соединение (0,60 г).

Т.пл. 115°C (распад).

ИКС (нуйол): 3470, 3290, 1665, 1620, 1605, 1575, 1535, 1250 (см<sup>-1</sup>).

Приготовление	Формула
1	$\text{H—2NaI—OH}$
	$\text{Boc—2NaI—OH}$
2	$\text{Boc—2NaI—OH}$
	$\text{Boc—2NaI—N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
3	$\text{Boc—2NaI—N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{HCl*H—2NaI—N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
4	$\text{HCl*H—2NaI—N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{Boc—(2S, 4R)—Pro(4OH)—2NaI—N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
5	$\text{Boc—(2S, 4R)—Pro(4OH)—2NaI—N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{HCl*H—(2S, 4R)—Pro(4OH)—2NaI—N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
6	$\text{H—1NaI—OH}$
	$\text{Boc—1NaI—OH}$
7-(1)	$\text{Boc—1NaI—OH}$
	$\text{Boc—1NaI—N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
7-(2)	$\text{Boc—2NaI—OH}$
	$\text{Boc—2NaI—NHBzl}$
7-(3)	$\text{Boc—2NaI—OH}$
	$\text{Boc—2NaI—N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{array}$
7-(4)	$\text{Boc—2NaI—OH}$
	$\text{Boc—2NaI—N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{array}$

Приготовление	Формула
7-(5)	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{OH}$
	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{array}$
7-(6)	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{OH}$
	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
7-(7)	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{OH}$
	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{array}$
8	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{OH}$
	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_2 \text{ OH} \\ \text{Bzl} \end{array}$
9	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_2 \text{ OH} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_2 \text{ OAc} \\ \text{Bzl} \end{array}$
10-(1)	$\text{Boc}-1\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-1\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
10-(2)	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{NHBzl}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{NHBzl}$
10-(3)	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{array}$
10-(4)	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{array}$

Приготовление	Формула
10-(5)	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{array}$
10-(6)	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
10-(7)	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{array}$
10-(8)	$\text{Boc}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_2 \text{ OAc} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_2 \text{ OAc} \\ \text{Bzl} \end{array}$
11-(1)	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OMe})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
11-(2)	$\text{HCl}^*\text{H}-1\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-1\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
11-(3)	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{NHBzl}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{NHBzl}$
11-(4)	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2 \text{ Ph} \end{array}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2 \text{ Ph} \end{array}$

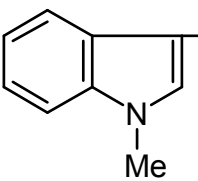
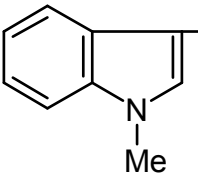
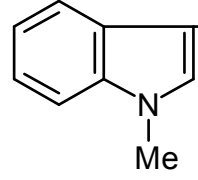
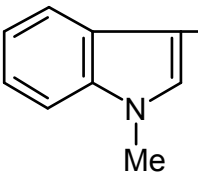
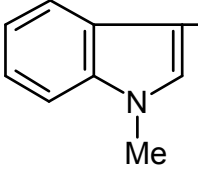


Приготовление	Формула
11-(5)	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{array}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{array}$
11-(6)	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{array}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{array}$
11-(7)	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
11-(8)	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{array}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{array}$
11-(9)	$\text{HCl}^*\text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_2\text{OAc} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_2\text{OAc} \\ \text{Bzl} \end{array}$
12-(1)	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-1\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-1\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
12-(2)	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{NHBzl}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{NHBzl}$
12-(3)	$\text{HCl}^*\text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{array}$

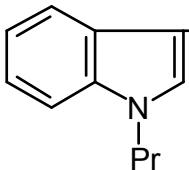
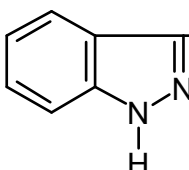
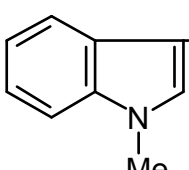
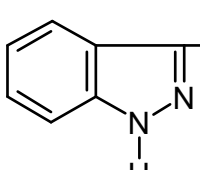
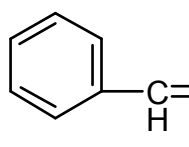
Приготовление	Формула
12-(4)	$\text{Boc}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{array}$
12-(5)	$\text{Boc}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{array}$
12-(6)	$\text{Boc}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
12-(7)	$\text{Boc}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{array}$
12-(8)	$\text{Boc}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_2\text{OAc} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{HCl}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_2\text{OAc} \\ \text{Bzl} \end{array}$
13	$\text{Boc}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$
	$\text{TFA}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$

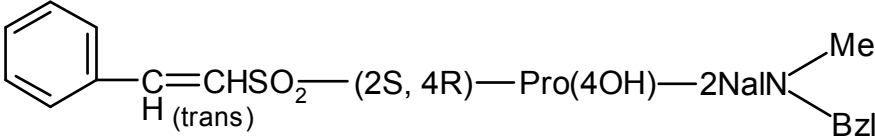
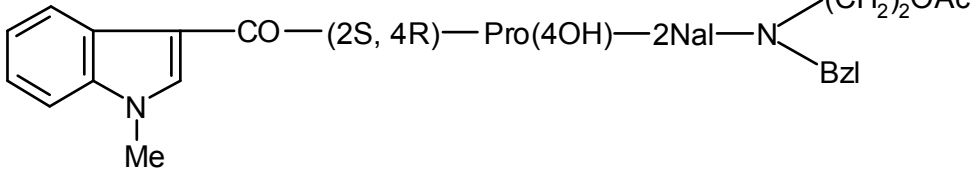
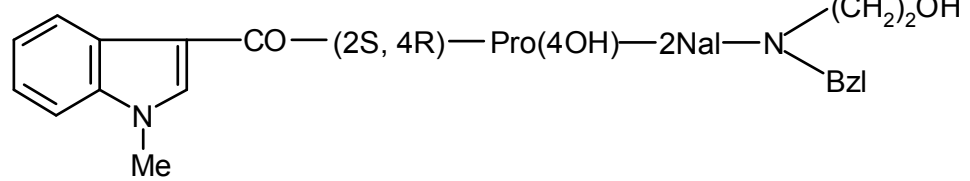
Продолжение таблицы

Пример	Формула
1	$\text{HCl}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array}$

Пример	Формула
	 $\text{CO}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N}(\text{Me})(\text{Bzl})$
2-(1)	$\text{HCl}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-1\text{Nal}-\text{N}(\text{Me})(\text{Bzl})$
	 $\text{CO}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-1\text{Nal}-\text{N}(\text{Me})(\text{Bzl})$
2-(2)	$\text{HCl}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{NHBzl}$
	 $\text{CO}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{NHBzl}$
2-(3)	$\text{HCl}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N}(\text{Me})((\text{CH}_2)_2\text{Ph})$
	 $\text{CO}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N}(\text{Me})((\text{CH}_2)_2\text{Ph})$
2-(4)	$\text{HCl}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N}(\text{Me})(\text{Bzl (m-F)})$
	 $\text{CO}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N}(\text{Me})(\text{Bzl (m-F)})$
2-(5)	$\text{HCl}^*\text{H}-(2S, 4R)-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N}(\text{Me})(\text{Bzl (o-F)})$



Пример	Формула
4-(2)	$\text{TFA}^*\text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{smallmatrix}$
	
4-(3)	$\text{TFA}^*\text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{smallmatrix}$
	
5	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OMe})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{smallmatrix}$
	
6	$\text{TFA}^*\text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{smallmatrix}$
	
7	$\text{TFA}^*\text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{smallmatrix}$
	
8	$\text{TFA}^*\text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{smallmatrix}$

Пример	Формула
	
9	
	

Тираж 50 экз.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

Україна, 01133, м. Київ-133, бул. Л. Українки, 26

(044) 295 – 81 – 42

(044) 295 – 61 – 97