

Даний винахід стосується нових інгібіторів протеази, особливо інгібіторів цистеїн- та серинпротеаз, зокрема, сполук, які інгібують цистеїнпротеази, ще більш конкретно - сполук, які інгібують цистеїнпротеази надсімейства папаїну, ще більш конкретно - сполук, які інгібують цистеїнпротеази сімейства катепсину, ще більш конкретно - сполук, які інгібують катепсин К. Такі сполуки особливо корисні для лікування хвороб, до яких причетні цистеїнпротеази, особливо хвороб, пов'язаних з надмірним розрідженням кісток чи хряща, наприклад, остеопорозу, періодонтиту та артриту.

Катепсин К є членом сімейства ферментів, яке є частиною надсімейства папаїну цистеїнпротеаз. Катепсини В, Н, L, N та S було описано у літературі. Нещодавно поліпептид катепсину К та кДНК, яка кодує такий поліпептид, були описані у патенті США №5501969 (у якому він був названий катепсином О). Катепсин був нещодавно синтезований, очищений та охарактеризований. [Bossard, M.J. та ін., (1996) J.Biol. Chem., 271, 12517-524; Drake, F.H. та ін., (1996) J.Biol. Chem., 271, 12511-12516; Bromme, D. Та ін., (1996) J.Biol. Chem., 271, 2126-2132].

Катепсин К був описаний у літературі під різними назвами як катепсин О, катепсин Х чи катепсин О2. Вважається, що назва катепсин К є більш доречною (ім'я, надане Номенклатурним комітетом Міжнародної спілки з біохімії та молекулярної біології).

Катепсини з надсімейства папаїну цистеїнпротеаз беруть участь у нормальному фізіологічному процесі розкладу протеїнів у тварин, включаючи людину, наприклад, у розкладі з'єднувальної тканини. Однак підвищені рівні цих ферментів в організмі можуть призвести до виникнення патологічних станів, які спричиняють хворобу. Так, катепсини причетні до різних хворобливих станів, що включають інфекції, викликані *pneumocystis carinii*, *trypanoma cruzi*, *trypanoma brucei* та *Crithidia fusciculata*; а також шистосоматозної малярії, метастазів пухлин, метакроматичної лейкодистрофії, м'язової дистрофії, аміотрофії і т.ін., але не обмежуються ними. Дивись міжнародну публікацію №WO 94/04172, опубліковану 3 березня 1994р., та посилання у ній. Дивись також Європейську патентну заявку EP 0603873 A1 та посилання у ній. Дві бактеріальні цистеїнпротеази, одержані з *P.gingivalis*, названі гінгіпайнами (gingipains), було знайдено причетними до патогенезу гінгівіту [Potempa, J. та ін., (1994) Perspectives in Drug Discovery and Design, 2, 445-458].

Вважається, що катепсин К відіграє етіологічну роль у хворобах, пов'язаних з надмірним розрідженням кісток чи хряща. Кість складається з протеїнової матриці, яка вміщує веретеноподібні та пластинчаті кристали оксипатиту. Головним структурним протеїном кістки є колаген типу I, який складає біля 90% структурного протеїну. Решта 10% матриці складається з ряду неколагенових протеїнів, включаючи остеокальцин, протеоглікани, остеопонтин, остеонектин, тромбоспондин, фібронектин та сіалопротеїн кістки. Протягом життя відбуваються зміни скелетних кісток в окремих ділянках. Ці ділянки, або локуси реконструкції, проходять цикл, який складається з фази резорбції кістки з наступною фазою відновлення кістки.

Резорбція кістки здійснюється остеокластами, які є багатоядерними клітинами гемопоетичного походження. Остеокласти прилипають до поверхні кістки і утворюють щільно закриту зону з наступним утворенням великої кількості складок мембрани на їх апікальній (тобто резорбуючій) поверхні. Це призводить до створення замкнутого екстрацелюлярного компартменту на поверхні кістки, який підкислюється протонними насосами у складчастій мембрані, і до якого остеокласт секретує протеолітичні ферменти. Низьке значення рН у компартменті призводить до розчинення кристалів оксипатиту на поверхні кістки, а протеолітичні ферменти гідролізують протеїнову матрицю. Таким чином утворюється резорбційна лакуна, або ямка. Наприкінці цієї фази циклу остеобласти закладають нову протеїнову матрицю, яка потім мінералізується. При деяких хворобливих станах, таких як остеопороз та хвороба Педжета, нормальний баланс між резорбцією та утворенням кістки порушений, і при кожному циклі відбувається підсумкове розрідження кістки. Зрештою це спричинює послаблення кістки і може призвести до підвищеної небезпеки перелому при мінімальних травмах.

Селективна експресія надмірної кількості катепсину К у остеокластах дуже сильно свідчить на користь припущення про те, що цей фермент відіграє суттєву роль у резорбції кістки. Таким чином, селективне інгібування катепсину К може стати ефективним лікуванням хвороб, пов'язаних з надмірним розрідженням кісток, включаючи остеопороз, хвороби ясен, такі як гінгівіт та періодонтит, хвороба Педжета, гіперкальціємія злоякісного походження та хвороба обміну речовин у кістках, але не обмежуються ними. Було продемонстровано також, що хондрокласти ураженої остеоартритом синовіальної оболонки мають підвищені рівні катепсину К. Таким чином, селективне інгібування катепсину К може також бути корисним у лікуванні хвороб, пов'язаних з надлишковою деградацією хряща чи матриці, включаючи остеоартрит та ревматоїдний артрит, але не обмежуються ними. Клітини пухлинних метастаз також звичайно експресують високі рівні протеолітичних ферментів, які руйнують оточуючу матрицю. Таким чином, селективне інгібування катепсину К може бути також корисним у лікуванні певних хвороб, пов'язаних з новоутвореннями.

Було знайдено, що новий клас сполук є інгібіторами протеази, більш конкретно - інгібіторами катепсину К, і що ці сполуки є корисними у лікуванні хвороб, при яких показано інгібування резорбції кістки, таких як остеопороз та періодонтит.

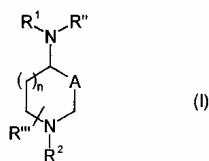
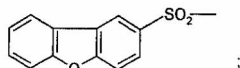
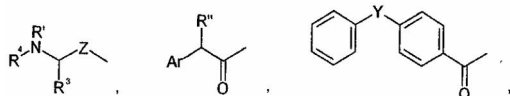
Метою даного винаходу є створення інгібіторів протеази, особливо інгібіторів цистеїн- та серинпротеаз, більш конкретно сполук, які інгібують цистеїнпротеази, ще більш конкретно сполук, які інгібують цистеїнпротеази надсімейства папаїну, ще більш конкретно сполук, які інгібують цистеїнпротеази сімейства катепсину, ще більш конкретно сполук, які інгібують катепсин К, і які є придатними для лікування хвороб, перебіг яких може бути терапевтично змінений шляхом зміни активності таких протеаз.

Відповідно до цього, за першим аспектом даний винахід пропонує сполуку формули (I).

За іншим аспектом даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка включає сполуку за формулою (I) та фармацевтично прийнятний носій.

За ще іншим аспектом даний винахід пропонує спосіб лікування хвороб, у яких хвороблива патологія може бути терапевтично змінена шляхом інгібування протеаз, особливо цистеїн- та серинпротеаз, більш конкретно цистеїнпротеаз, ще більш конкретно цистеїнпротеаз над сімейства папашу, ще більш конкретно цистеїнпротеаз сімейства катепсину, найбільш конкретно катепсину К.

Даний винахід пропонує сполуки формули (I):

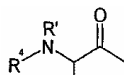
 R^1 позначає

ЧИ

$$\begin{array}{c} R^6 \\ | \\ R^7 - N - C - Z \\ | \\ R^3 \end{array}$$

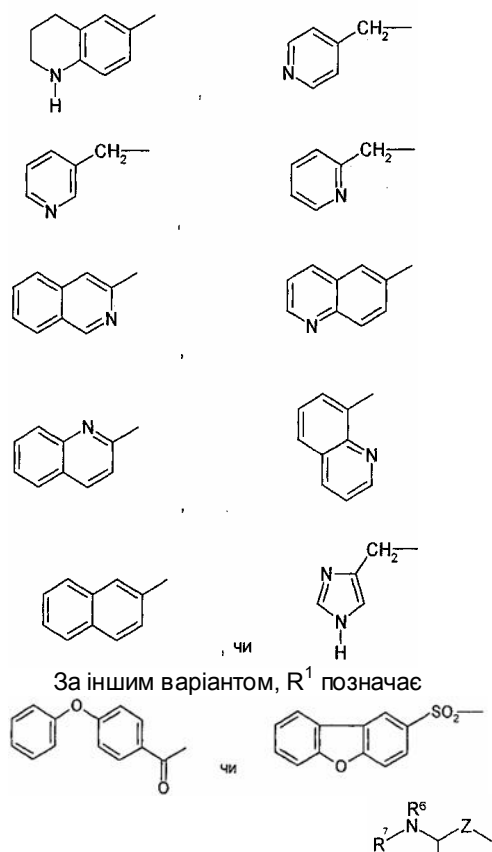
або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Бажано, A позначає $C(O)$.



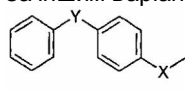
Придатним значенням R^1 є R^3 . Зокрема, у зазначеній групі R^1 , R^1 позначає H чи CH_3 , R^3 позначає ізобутил, а R^4 позначає $R^5C(O)-$, R^5SO_2- , $R^5OC(O)-$, R^5 бажано позначає $Ar-C_{0-6}$ -алкіл чи $Het-C_{0-6}$ -алкіл. Зокрема, у зазначеній групі R^1 , R^5 позначає феніл чи бензил, які є незаміщеними чи заміщеними одним чи двома замісниками, обраними із групи, яка складається з Cl, Br, F, CF_3 , C_{1-4} -алкілу, OH, C_{1-4} -алкоксигрупи, CN,

CONH₂, NH₂ чи NO₂, або заміщеними метилendioксигрупою, або



Придатним значенням R² є . Для вказаної групи R² придатними значеннями R⁶ є H чи CH₃, R³ - ізобутил, а R⁷ - R⁵OC(O)-, причому R⁵ у зазначеній групі R⁷ позначає Ag-C₀₋₆-алкіл чи Het-C₀₋₆-алкіл. Зокрема, у зазначеній групі R¹, R⁵ позначає феніл чи бензил, які є незаміщеними чи заміщеними одним чи двома замісниками, обраними із групи, яка складається з Cl, Br, F, CF₃, C₁₋₄-алкілу, OH, C₁₋₄-алкоксигрупи, CN, CONH₂, NH₂ чи NO₂, або заміщеними метилendioксигрупою; або 2-, 3- чи 4-піридил-CH₂-групою.

За іншим варіантом, R² позначає



у якому X позначає CO, SO₂ чи CH₂-CO, а Y позначає одинарний зв'язок чи O.

За іншим варіантом, R² позначає C₃₋₆-циклоалкіл-C₀₋₆-алкіл, Ag-C₀₋₆-алкіл, Het-C₀₋₆-алкіл, R⁵C(S)-, R⁵SO₂-, R⁵OC(O)-, R⁵R'NC(O)-, R⁵R'NC(S)-, R'HNCH(R')C(O)-, R⁵OC(O)NR'CH(R')C(O)- чи адамантил-C(O)-.

Окремі представники сполук за даним винаходом названі у Прикладах 1-198, детально описаних далі.

Для опису сполук за даним винаходом використовуються скорочення та символи, які звичайно використовуються у хімії пептидів та хімії взагалі. Загалом, скорочені назви амінокислот відповідають вимогам Спільної комісії з біохімічної номенклатури IUPAC-IUB, які описано у Eur. J.Biochem., 158, 9 (1984). Термін "амінокислота" у даному опису стосується D- та L-ізомерів аланіну, аргініну, аспарагіну, аспарагінової кислоти, цистеїну, глутаміну, глутамінової кислоти, гліцину, гістидину, ізолейцину, лейцину, лізину, метіоніну, фенілаланіну, проліну, серину, треоніну, триптофану, тирозину та валіну.

Термін "C₁₋₆-алкіл", який використовується у даному опису, повинен включати заміщений та незаміщений метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутіл та трет-бутил, пентил, н-пентил, ізопентил, неопентил та гексил та їх прості аліфатичні ізомери. Будь-яка C₁₋₆-алкільна група може бути необов'язково заміщеною незалежно одним чи двома галогенами, SR', OR', N(R')₂, C(O)N(R')₂, карбамільними групами чи C₁₋₄-алкільними групами, де R' позначає H чи C₁₋₆-алкіл. C₀-алкіл позначає відсутність алкільної групи у даному фрагменті. Так, Ag-C₀-алкіл є еквівалентним Ag.

Термін "C₃₋₆-циклоалкіл", який використовується у даному опису, повинен включати заміщений та незаміщений циклопропан, циклобутан, циклопентан та циклогексан.

Термін "C₂₋₆-алкеніл", який використовується у даному опису, позначає алкільну групу, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, у якій одинарний зв'язок вуглець-вуглець заміщений на подвійний зв'язок вуглець-вуглець. C₂₋₆-алкеніл включає етилен, 1-пропен, 2-пропен, 1-бутен, 2-бутен, ізобутен та кілька ізомерних пентенів та гексенів. Включено як цис-, так і транс-ізомери.

Термін "C₂₋₆-алкініл", який використовується у даному опису, позначає алкільну групу, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, у якій одинарний зв'язок вуглець-вуглець заміщений на потрійний зв'язок вуглець-вуглець. C₂₋₆-алкініл включає ацетилен, 1-пропін, 2-пропін, 1-бутін, 2-бутін, 3-бутін та прості ізомери пентину та гексину. Включено як цис-, так і транс-ізомери.

Терміни "галоген" чи "галогід" позначають F, Cl, Br та I.

Терміни "Ar" чи "арил" позначають незаміщений феніл чи нафтил; або феніл чи нафтил, заміщені одним чи кількома із Ph-C₀₋₆-алкілу, Het-C₀₋₆-алкілу, C₁₋₆-аякоксигрупи, Ph-C₀₋₆-алкоксигрупи, Het-C₀₋₆-алкоксигрупи,

ОН, $(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}'\text{R}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}'\text{R}'$; де кожен R' незалежно позначає Н, C_{1-6} -алкіл, Ar-C_{0-6} -алкіл чи Het-C_{0-6} -алкіл; або феніл чи нафтил, заміщені від однієї до трьох груп, обраних з C_{1-4} -алкілу, OR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, SR' , CF_3 , NO_2 , CN , $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{CON}(\text{R}')$, F , Cl , Br та I , або заміщені метилendioксигрупою.

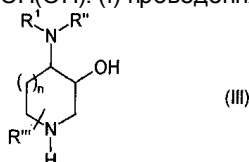
Терміни "Het" чи "гетероциклічний", які використовуються у даному опису, позначають стабільне 5-7-членне моноциклічне чи стабільне 7-10-членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке є насиченим чи ненасиченим, і яке складається з атомів вуглецю та від одного до чотирьох гетероатомів, обраних з групи, що складається з N , O та S , і у якому гетероатоми азоту та сірки можуть необов'язково бути окисдованими, а гетероатом азоту може необов'язково бути кватернізованим, і включають будь-яку біциклічну групу, у якій будь-яке з визначених вище гетероциклічних кілець є сконденсованим з бензольним кільцем. Гетероциклічне кільце може бути приєднаним до будь-якого гетероатому чи атому водню, що призводить до утворення стабільної структури, і може бути необов'язково заміщеним однією чи двома групами, обраними із C_{1-4} -алкілу, OR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, SR' , CF_3 , NO_2 , CN , $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{CON}(\text{R}')$, F , Cl , Br та I , де R' має значення, які було визначено вище. Приклади таких гетероциклів включають піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксоазепініл, азепініл, піроліл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразоліл, піразолідиніл, імідазоліл, піридил, піразиніл, оксазолідиніл, оксазолініл, оксазоліл, ізоксазоліл, морфолініл, тіазолідиніл, тіазолініл, тіазоліл, хінуклідиніл, індоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, бензоксазоліл, фурил, піраніл, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тієніл, бензоксазоліл, тіаморфолінілсульфоксид, тіаморфолінілсульфон, оксадіазоліл, бензотіазоліл, бензоізоксазоліл, бензізоксазоліл, піримідиніл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,5-нафтиридиніл, 1,6-нафтиридиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,5-нафтиридиніл, 1,6-нафтиридиніл, 1,7-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, тетразоліл, 1,2,3-триазоліл та 1,2,4-триазоліл.

Терміни "HetAr" чи "гетероарил" позначають будь-який гетероциклічний фрагмент, який підпадає під вищевизначене визначення Het і має ароматичний характер, наприклад, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, піридил, піразиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, індоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, фурил, тієніл, бензоксазоліл, оксадіазоліл, бензотіазоліл, бензоізоксазоліл, бензізоксазоліл, піримідиніл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,5-нафтиридиніл, 1,6-нафтиридиніл, 1,7-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, тетразоліл, 1,2,3-триазоліл та 1,2,4-триазоліл.

Окремі групи радикалів мають скорочені позначення. $t\text{-Bu}$ позначає трет-бутильний радикал, Boc чи BOC позначають трет-бутилоксикарбонільний радикал, Fmoc позначає флуоренілметоксикарбонільний радикал, Ph позначає фенільний радикал, Cbz чи CBZ позначають бензилоксикарбонільний радикал.

Певні реагенти мають в даному опису скорочені назви. ДЦК (DCC) позначає дициклогексилкарбодіїмід, ДМАП (DMAP) позначає 2,6-диметиламінопіридин, ЕДК (EDC) чи ЕДКІ (EDCI) позначають N -етил- N' -(диметиламінопропіл)-карбодіїмід, ОБТ (HOBT чи HOBT) позначає 1-оксибензотриазол, ДМФ (DMF) позначає диметилформамід, БОП (BOP) позначає бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)-фосфонійгексафторфосфат, ДМАП (DMAP) позначає диметиламінопіридин, ДІЕА (DIEA) позначає діізопропілетиламін, реагент Лоусона (Lawesson's reagent) позначає 2,4-біс-(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід, НММ (NMM) позначає N -метилморфолін, ТФО (TFA) позначає трифтороцтову кислоту, ТФОА (TFAA) позначає трифтороцтовий ангідрид, КГМДС (KHMDS) позначає гексаметилдисилазид калію і ТГФ (THF) позначає тетрагідрофуран. Реагент Джонса (Jones reagent) є розчином триоксиду хрому, води та сірчаної кислоти, добре відомим фахівцям.

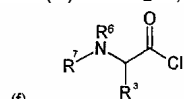
Сполуки формули (I) звичайно одержують за методикою, яка включає: (A) для сполук, у яких A позначає $\text{CH}(\text{OH})$: (i) проведення реакції сполуки формули (III):



або її солі,

у якій R^1 , R^2 , R^3 та n мають значення, які було визначено для формули (I), за умов захисту будь-яких реакційноздатних функціональних груп, з:

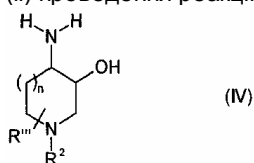
- (a) $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, де R^5 має значення, які було визначено у формулі (I); або
- (b) $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{OH}$, де R^5 має значення, які було визначено у формулі (I), у присутності ЕДК та ОБТ; або
- (c) $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{H}$, де R^5 має значення, які було визначено у формулі (I), з наступним відновленням; або
- (d) $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})\text{Cl}$, де R^5 має значення, які було визначено у формулі (I), у присутності основи; або
- (e) $\text{R}^5\text{SO}_2\text{Cl}$, де R^5 має значення, які було визначено у формулі (I), у присутності основи; або



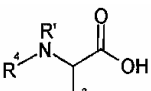
(f) , де R^3 , R^6 та R^7 мають значення, які було визначено для формули (I); або

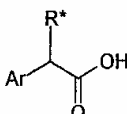
(g) адамантил- $\text{C}(\text{O})\text{Cl}$;

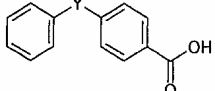
(ii) проведення реакції сполуки формули (IV):

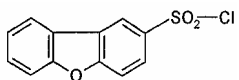


у якій R^2 , R^3 та n мають значення, які було визначено для формули (I), за умов захисту будь-яких реакційноздатних функціональних груп, з:

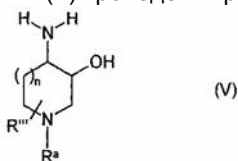
(a)  , у якій R³, R⁴ та R' мають значення, які було визначено у формулі (I), у присутності ЕДК та ОБТ; або

(b)  , у якій R* має значення, які було визначено у формулі (I), у присутності ЕДК та ОБТ; або

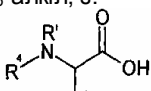
(c)  , у якій Y має значення, які було визначено у формулі (1), у присутності ЕДК та ОБТ; або

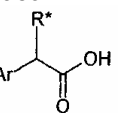
(d)  ;

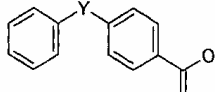
(iii) проведення реакції сполуки формули (V):

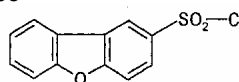


у якій R''' та n мають значення, які було визначено для формули (I), за умов захисту будь-яких реакційноздатних функціональних груп, а R^a позначає C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл-C₀₋₆-алкіл, Ar-C₀₋₆-алкіл чи Het-C₀₋₆-алкіл, з:

(a)  , у якій R³, R⁴ та R' мають значення, які було визначено у формулі (I), у присутності ЕДК та ОБТ; або

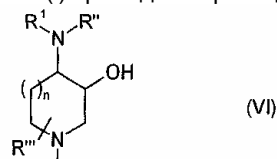
(b)  , у якій R* має значення, які було визначено у формулі (I), у присутності ЕДК та ОБТ; або

(c)  , у якій Y має значення, які було визначено у формулі (I), у присутності ЕДК та ОБТ; або

(d) 

(B) для сполук, у яких A позначає C(O):

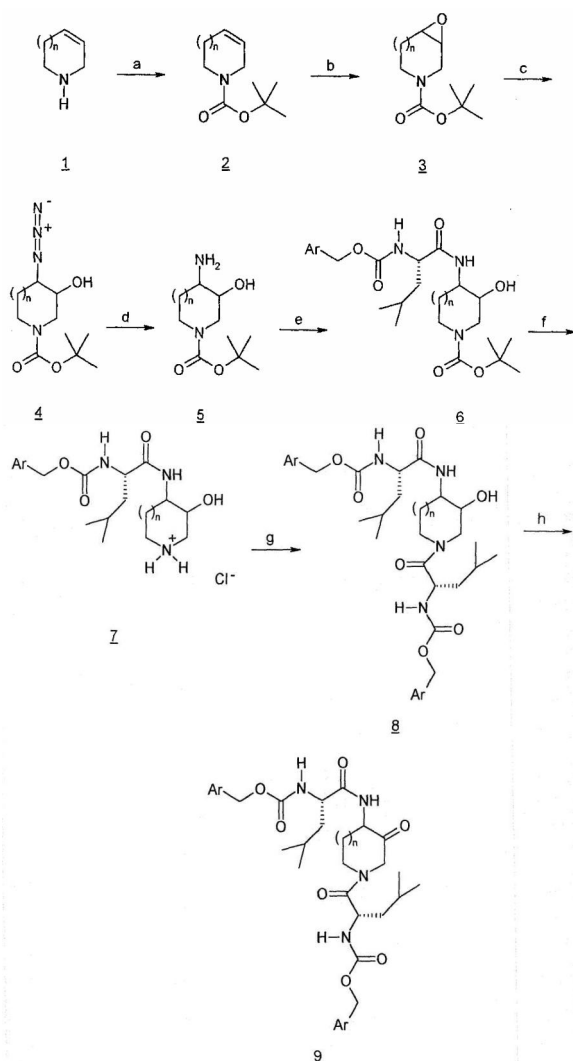
(i) проведення реакції сполуки формули (VI):



у якій R¹, R², R'', R''' та n мають значення, які було визначено для формули (I), за умов захисту будь-яких реакційноздатних функціональних груп, з окисником;
з наступним вилученням будь-яких захисних груп і, необов'язково, утворенням фармацевтично прийнятної солі.

Сполуки формули (I) одержують способами, аналогічними до описаних на Схемах 1-5.

Схема 1

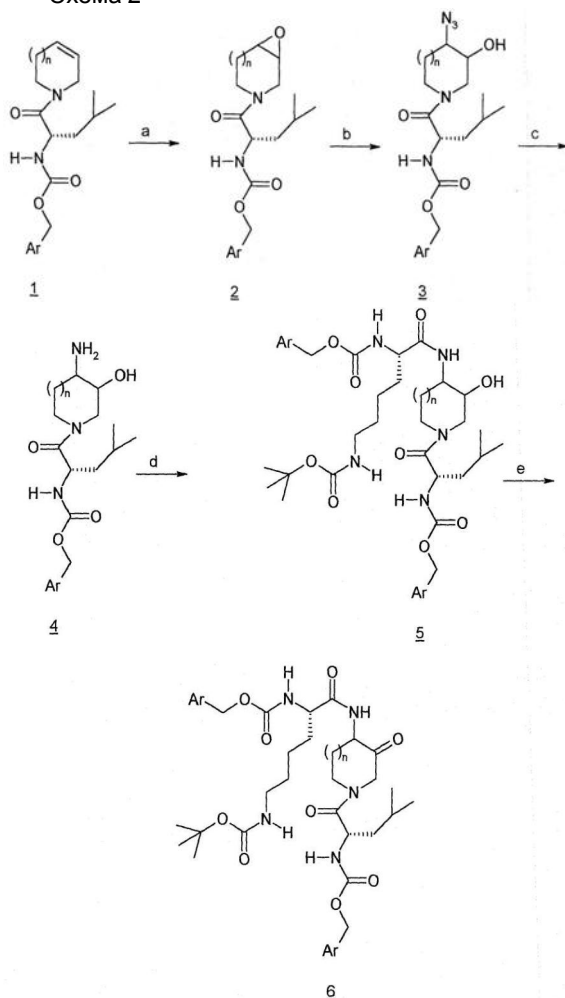


a) ди-трет-бутилдикарбонат, CH₂Cl₂; b) м-хлорпероксибензойна кислота, CH₂Cl₂; c) NaN₃, NH₄Cl, CH₃OH:H₂O (8:1); d) 10% Pd/C, CH₃OH, H₂; e) RCO₂H, EDC, HOBT, CH₂Cl₂; f) HCl/EtOAc або TFA, CH₂Cl₂; g) RCO₂H, EDC, HOBT, CH₂Cl₂ або RCOCl, TEA, CH₂Cl₂, TEA; h) CrO₃, HOAc або DMSO, (COCl)₂, CH₂Cl₂, TEA, від -78°C до кімнатної температури, або ДМСО, піридиновий комплекс триоксиду сірки, TEA.

Сполуки загальної формули (I), у якій η дорівнює 0 чи 1, R¹ та R² позначають амід, і R" позначає водень, одержують, як описано у Схемі 1. Обробка комерційно наявного 3-піроліну (1-Схема-1; n=0) або 1,2,3,6-тетрагідропіридину (1-Схема-1; n=1) за умов, що, як відомо фахівцям, забезпечують захист азоту, така як ди-трет-бутилдикарбонатом, дає 2-Схема-1 (n=0,1). Сполуку 2-Схема-1 епоксидують за стандартних умов, таких як мета-хлорпероксибензойною кислотою, одержуючи епоксид 3-Схема-1 (n=0,1). Епоксид 3-Схема-1 може бути розкритий азидом натрію у протонному розчиннику, такому як метанол та вода, при підвищеній температурі, з одержанням азидоспирту 4-Схема-1. Азид 4-Схема-1 може бути відновлений до аміну 5-Схема-1 способами, які є звичайними для фахівців, такими як використання водню з паладієм на вугіллі як каталізаторі, у протонному розчиннику, такому як метанол чи етанол. Амін 5-Схема-1 ацилюють за стандартних умов за допомогою ЕДК, ОБТ та карбонової кислоти у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан чи ДМФ, одержуючи 6-Схема-1. Амін 5-Схема-1 може також бути ацилованим хлорангідридом кислоти у присутності органічної основи, такої як триетиламін чи N-метилморфолін, у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, з одержанням похідної амід 6-Схема-1. Амін 5-Схема-1 може бути також сульфонілованим з одержанням сульфонамідів способами, відомими фахівцям, такими як обробка сульфонілхлоридом у присутності органічної основи, такої як N-метилморфолін, в апротонному розчиннику, такому як дихлорметан. Вилучення захисної групи 6; Схема-1 може бути здійснено шляхом обробки сильною кислотою, такою як безводною хлористоводневою кислотою чи трифтороцтовою кислотою, у безводному апротонному розчиннику, такому як етилацетат чи дихлорметан, з одержанням 7-Схема-1. Амін чи сіль аміну 7-Схема-1 може бути ацилований за стандартних умов, таких як за допомогою ЕДК, ОБТ та карбонової кислоти або хлорангідриду кислоти, з одержанням похідних амід 8-Схема-1 (n=0,1). Амін 7: Схема-1 може бути також алкілованим шляхом проведення обробки альдегідом у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, з наступним відновленням ціаноборггідридом натрію чи триацетоборггідридом натрію. За іншим варіантом, амін 7-Схема-1 може бути також перетворений на карбамат шляхом проведення обробки хлорформіатом у присутності основи, такої як триетиламін чи піридин. Амін 7-Схема-1 може бути також перетворений на сульфонамід шляхом проведення обробки сульфонілхлоридом у присутності основи. Похідні спирту 8-Схема-1 можуть бути окисдовані до кетону 9-Схема-1 за стандартних умов, таких як за допомогою триоксиду хрому у оцтовій кислоті, у розчиннику, такому як ацетон. Ці спирти можуть бути також окисдовані метилсульфоксидом та оксалілхлоридом у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, при -78°C, з

наступною обробкою органічною основою, такою як триетиламін, та нагріванням до кімнатної температури. За іншим варіантом, спирти можуть бути окисдовані піридиновим комплексом триоксиду сірки у метилсульфоксиді з органічною основою, такою як триетиламін.

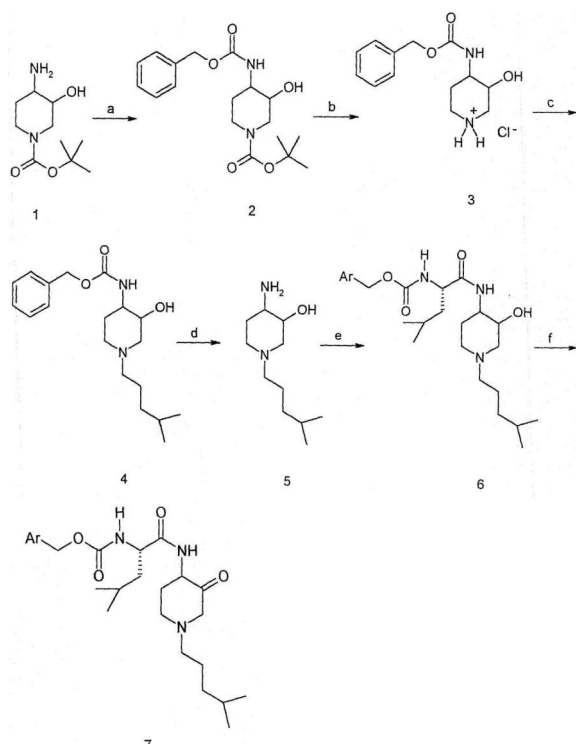
Схема 2



a) м-хлорпероксибензойна кислота, CH₂Cl₂; b) NaN₃, NH₄Cl, CH₃OH:H₂O (8:1); c) 1,3-пропандіол, TEA, CH₃OH; d) RCO₂H, EDC, HOBT, CH₂Cl₂; e) піридиновий комплекс триоксиду сірки, DMSO, TEA.

Сполуки формули (I), у якій η дорівнює 1, R¹ та R² позначають аміди, і R³ позначає водень, можуть бути також одержані, як описано у Схемі 2. Реакція зв'язування 1,2,3,6-тетрагідропіридину з карбоною кислотою у присутності ЕДК та ОБТ або з хлорангідридом кислоти дає амід 1-Схема-2. Епоксидування 1-Схема-2 м-хлорпероксибензойною кислотою дає епоксид 2-Схема-2, який розкривають азидом натрію у присутності хлориду амонію, одержуючи азидоспирт 3-Схема-2. Азид потім відновлюють за стандартних умов, які є відомими фахівцям у цій галузі, таких як за допомогою 1,3-пропандіолу з триетиламіном у протонному розчиннику, такому як метанол, з одержанням аміноспирту 4-Схема-2. Реакція зв'язування аміну 4-Схема-2 з карбоною кислотою у присутності ЕДК та ОБТ дає сполуку 5-Схема-2, яку окисдують способами, відомими фахівцям, такими як за допомогою ДМСО, оксалілхлориду та триетиламіну при низькій температурі, з одержанням кетону 6: Схема-2.

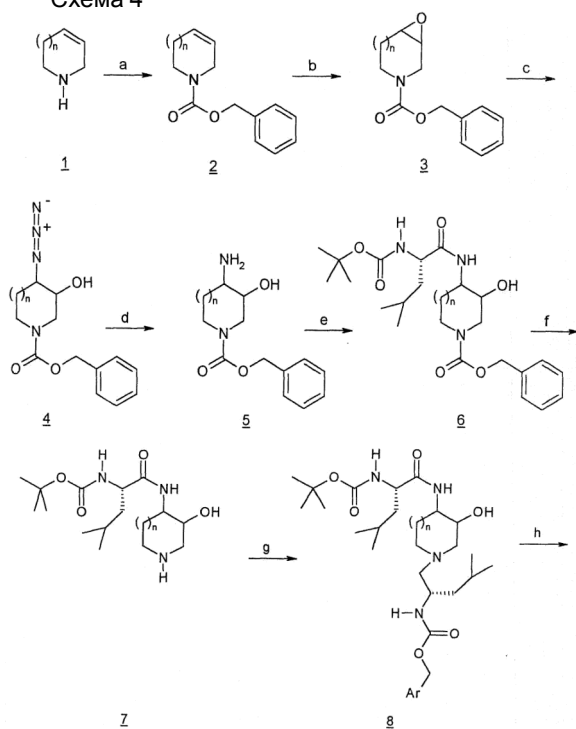
Схема 3

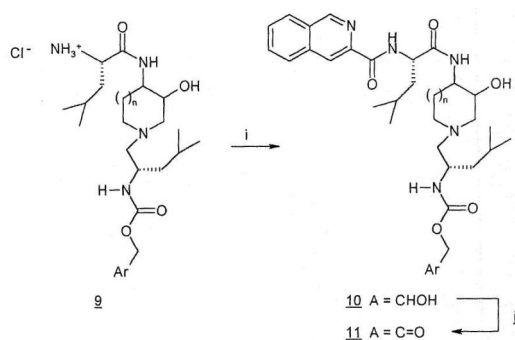


a) BnOC(O)Cl , піридин чи TEA, CH_2Cl_2 ; b) HCl , EtOAc ; c) RCHO , TEA, CH_2Cl_2 , триацетоксиборгідрид натрію; d) H_2 , форміат амонію, паладієва чернь; e) RCO_2H , EDC, HOBT, DMF; f) піридиновий комплекс триоксиду сірки, DMSO, TEA.

Сполуки формули (I), у якій n дорівнює 1, R^1 позначає амід, R'' позначає водень, і R^2 позначає алкіл, можуть бути синтезовані, як описано на Схемі 3. Ацилювання аміноспирту 1-Схема-3 хлорформіатом, таким як бензилхлорформіат, у присутності піридину чи триетиламіну у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, дає 2-Схема-3. Вилучення захисної групи атому азоту від вторинного атому азоту методами, які є відомими фахівцям, дає амін 3-Схема-3. Цей амін може бути алкілованим шляхом обробки альдегідом з наступною обробкою відновлювальним агентом, таким як ціаноборгідрид натрію чи триацетоксиборгідрид натрію, з одержанням 4-Схема-3. Вилучення бензилоксикарбонільної захисної групи методами, які є відомими фахівцям, дає амін 5-Схема-3. Цей амін може бути підданий реакції зв'язування з кислотою у присутності ЕДК та ОБТ, з одержанням аміду 5-Схема-4 методами, які є відомими фахівцям, такими як за допомогою піридинового комплексу триоксиду сірки, дає кетон 7-Схема-3.

Схема 4

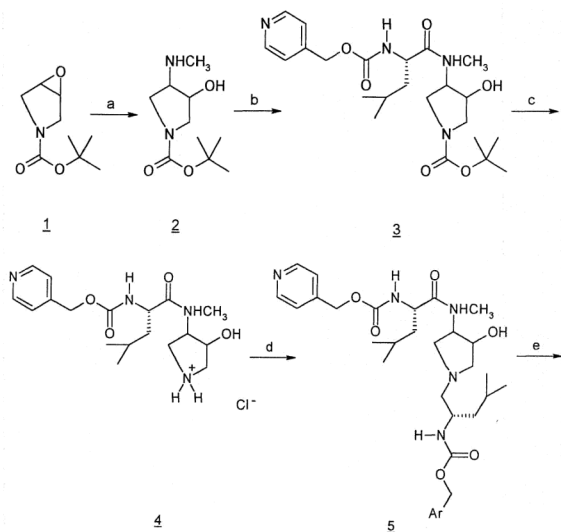


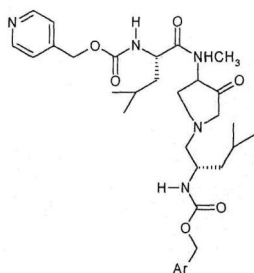


a) BuOC(O)Cl , піридин чи TEA, CH_2Cl_2 ; b) м-хлорпероксибензойна кислота, CH_2Cl_2 ; c) NaN_3 , NH_4Cl , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (8:1); d) 1,3-пропандітіол, TEA, CH_3OH ; e) RCO_2H , EDC, HOBT, CH_2Cl_2 ; f) HCl/EtOAc ; g) RCHO , CH_2Cl_2 , триацетоборгідрід натрію; h) HCl , EtOAc , метанол; i) RCO_2H , EDC, HOBT, CH_2Cl_2 ; j) DMSO, піридиновий комплекс триоксиду сірки, TEA.

Сполуки формули (I), у якій η дорівнює 0 чи 1, R^1 позначає амід, R'' позначає водень, і R^2 позначає алкіл, можуть бути одержані, як описано на Схемі 4. Захист амінів 1-Схема-4 бензилхлорформіатом у присутності органічної основи, такої як піридин чи триетиламін, дає 2-Схема-4. 2-Схема-4 епоксидують за стандартних умов, таких як за допомогою мета-хлорпероксибензойної кислоти, одержуючи епоксид 3-Схема-4 ($n=0,1$). Епоксид 3-Схема-4 розкривають азидом натрію у протонному розчиннику, такому як метанол та вода, при підвищеній температурі, одержуючи азидоспирт 4-Схема-4. Азид 4-Схема-4 може бути відновлений до аміну 5-Схема-4 способами, які є загальновідомими фахівцям, такими як за допомогою 1,3-пропандітіолу та триетиламіну у протонному розчиннику, такому як метанол. Амін 5-Схема-4 ацилюють за стандартних умов з використанням ЕДК, ОБТ та карбонової кислоти у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан чи ДМФ, одержуючи 6-Схема-4. Амін 5-Схема-4 може бути також ацилований хлорангідридом кислоти у присутності органічної основи, такої як триетиламін чи N-метилморфолін, у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, з одержанням похідної амідів 6-Схема-4. Вилучення захисної групи 6-Схема-4 здійснюється способами, відомими фахівцям, такими як обробка 10% паладію на вугіллі під воднем, з одержанням сполук 7-Схема-4. Амін 7-Схема-4 може бути алкілований шляхом обробки альдегідом у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, з наступним відновленням ціаноборгідром натрію чи триацетоксиборгідром натрію. За іншим варіантом, амін 7-Схема-4 може бути ацилований за стандартних умов, таких як з використанням ЕДК, ОБТ та карбонової кислоти, або з використанням хлорангідриду кислоти, як було описано раніше, з одержанням похідних амідів 8-Схема-4 ($n=0,1$). Трет-бутилоксикарбонільна захисна група 8-Схема-4 може бути вилучена способами, які є відомими фахівцям, такими як шляхом обробки хлористим воднем чи трифтороцтовою кислотою у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан та етилацетат. Сіль аміну може бути піддана реакції зв'язування з кислотою чи хлорангідридом кислоти з одержанням амідів, таких як 10-Схема-4. За іншим варіантом, сіль аміну 9-Схема-4 може бути перетворена на карбамат шляхом обробки хлорформіатом у присутності основи, такої як триетиламін. Сполука 9-Схема-4 може бути також перетворена на сульфонамід шляхом обробки сульфонілхлоридом у присутності основи, такої як триетиламін чи N-метилморфолін, у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан. Сполука 9-Схема-4 може бути також перетворена на сечовину з використанням методів, які є відомими фахівцям, таких як шляхом обробки ізоціанатом у присутності основи, такої як триетиламін, у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан. Спирт 10-Схема-4 може бути окисдований методами, які є загальновідомими фахівцям, такими як за допомогою піридинового комплексу триоксиду сірки з триетиламіном у ДМСО чи метилсульфоксидом та оксалілхлоридом при низьких температурах у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, з наступною обробкою органічною основою, такою як триетиламін, та нагріванням.

Схема 5





6

а) метиламін; б) RCO_2H , EDC, HOBT, CH_2Cl_2 ; в) HCl , EtOAc ; г) RCHO , TEA, CH_2Cl_2 , триацетоборгідрид натрію; е) піридиновий комплекс триоксиду сірки, DMSO, TEA.

Сполуки формули (I), у якій n дорівнює 0, R^1 позначає амід, R^2 позначає метил, і R^3 позначає алкіл, можуть бути одержані, як зображено на Схемі 5. Епоксид 1-Схема-5 може бути розкритий метиламіном з одержанням 2-Схема-5. Ацилювання 2-Схема-5 методами, які є відомими фахівцям, такими як шляхом проведення реакції зв'язування з карбоною кислотою з ЕДК та ОБТ, дає амід 3-Схема-5. Вилучення захисної групи, яке може бути здійснено шляхом обробки 3-Схема-5 сильною кислотою, такою як трифтороцтова кислота чи хлористий водень, у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан чи етилацетат, дає сіль аміну 4-Схема-5. Ця сіль може бути алкілована шляхом обробки її альдегідом з наступним відновленням відновлювальним агентом, таким як ціаноборгідрид натрію чи триацетоборгідрид натрію, з одержанням 5-Схема-5. Спирт 5-Схема-5 може бути окисдований методами, які є загальновідомими фахівцям, такими як з використанням піридинового комплексу триоксиду сірки.

Вихідні матеріали, що використовуються у даному опису, є комерційно наявними амінокислотами або можуть бути одержані звичайними методами, добре відомими рядовим фахівцям у цій галузі, які можуть бути знайдені у стандартних довідниках, таких як COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, т.I-VI (публікується Wiley-Interscience).

Методи проведення реакцій зв'язування з утворенням амідних зв'язків є загалом добре відомими фахівцям. Загальні методи синтезу пептидів описані Bodansky та ін., THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS, Springer-Verlag, Berlin, 1984; E.Gross and J.Meienhofer, THE PEPTIDES, Vol.1, 1-284 (1979); та J.M.Stewart and J.D.Young, SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS, 2nd Ed., Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984, де дано загальний опис методики.

Методи синтезу для одержання сполук за даним винаходом часто використовують захисні групи для маскування реакціоноздатних функціональних груп або попередження небажаних побічних реакцій. Загальний опис таких захисних груп наведений у Green, T.W., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, New York (1981). Термін "амінозахисні групи" загалом стосується Boc, ацетильних, бензоїльних, Fmoc і Cbz-груп та їх похідних, які є відомими фахівцям. Способи встановлення та зняття захисту, а також заміщення амінозахисної групи іншим фрагментом є добре відомими.

Солі приєднання кислоти сполук формули (I) одержують у звичайний спосіб з вихідної сполуки із застосуванням надлишку кислоти, такої як хлористоводнева, бромистоводнева, фтористоводнева, сірчана, фосфорна, оцтова, трифтороцтова, maleїнова, бурштинова чи метансульфокислота. Окремі сполуки утворюють внутрішні солі чи цвітеріони, які можуть бути прийнятними. Катіонні солі одержують шляхом обробки вихідної сполуки надлишком лужного реагенту, такого як гідроксид, карбонат чи алкоксид, який містить відповідний катіон; або відповідним органічним аміном. Конкретними прикладами катіонів, які входять до фармацевтично прийнятних солей, є такі катіони, як Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} та NH_4^+ . Прикладами аніонів, які входять до фармацевтично прийнятних солей, є галіди, сульфат, фосфат, алканоати (такі як ацетат та трифторацетат), бензоати та сульфонати.

Даний винахід пропонує також фармацевтичну композицію, яка включає сполуку формули (I) та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач чи наповнювач. Відповідно до цього, сполуки формули (I) можуть бути використані у виробництві медикаментів. Фармацевтичні композиції сполук формули (I), одержаних, як було описано раніше, можуть бути виготовлені у формі розчинів чи ліофілізованих порошків для парентерального введення. Порошки можуть бути відновлені шляхом додання придатного розріджувача чи іншого фармацевтично прийнятного носія перед використанням. Рідка композиція може бути буферизованим ізотонічним водним розчином. Прикладами придатних розріджувачів є нормальний ізотонічний сольовий розчин, стандартний 5%-ний розчин декстрази у воді або буферизований розчин ацетату натрію чи амонію. Такі композиції є особливо придатними для парентерального введення, але можуть бути також використані для перорального введення або в інгаляторі чи розпилювачі з відміреною дозою для вдихання. Може бути бажаним додання наповнювачів, таких як полівінілпіролідон, желатин, гідроксицелюлоза, аравійська камедь, поліетиленгліколь, манітол, хлорид натрію чи цитрат натрію.

За іншим варіантом, ці сполуки можуть бути капсульованими, таблетованими, або приготовленими у вигляді емульсії чи сиропу для перорального введення. Можуть бути додані тверді чи рідкі носії для посилення дії чи стабілізації композиції, або для полегшення приготування композиції. Тверді носії включають крохмаль, лактозу, гідрат сульфату кальцію, каолін, стеарат магнію чи стеаринову кислоту, тальк, пектин, аравійську камедь, агар чи желатин. Рідкі носії включають сироп, арахісову олію, оливкову олію, сольовий розчин та воду. Носій може також включати матеріал, який сприяє уповільненому виділенню активної речовини, такий як гліцерилмоностеарат чи гліцерилдистеарат, сам чи у суміші з воском. Кількість твердого носія може змінюватись, але бажано буде знаходитись у межах від біля 20мг до біля 1г на дозовану одиницю. Фармацевтичні композиції готують з використанням звичайних у фармацевції методів, які включають помел, змішування, гранулювання та пресування, якщо це потрібно, для виготовлення композицій у формі таблеток;

або помел, змішування та заповнення для виготовлення композицій у формі твердих желатинових капсул. При використанні рідкого носія композиція буде мати форму сиропу, еліксиру, емульсії або водної чи неводної суспензії. Така рідка композиція може бути введена безпосередньо перорально або використана для наповнення м'яких желатинових капсул.

Для ректального введення сполуки за даним винаходом можуть бути використані у сполученні з наповнювачами, такими як какаова олія, гліцерин, желатин чи поліетиленгліколи, та сформовані як супозиторії.

Сполуки формули (I) є придатними для використання як інгібітори протеази, особливо як інгібітори цистеїн- та серинпротеаз, більш конкретно як інгібітори цистеїнпротеаз, ще більш конкретно як інгібітори цистеїнпротеаз надсімейства папаїну, ще більш конкретно як інгібітори цистеїнпротеаз сімейства катепсину, найбільш конкретно як інгібітори катепсину К. Даний винахід пропонує також придатні для застосування композиції та лікарські засоби на основі зазначених сполук, включаючи фармацевтичні композиції та лікарські засоби на основі зазначених сполук.

Сполуки за даним винаходом є придатними для використання у лікуванні хвороб, у перебігу яких відіграють роль цистеїнпротеази, включаючи інфекції, викликані *pneumocystis carinii*, *trypanoma cruzi*, *trypanoma brucei* та *Crithidia fusciculata*; а також шistosоматоз, малярію, метастази пухлин, метакроматичну лейкодистрофію, м'язову дистрофію, аміотрофію; і особливо хвороб, у перебігу яких відіграє роль катепсин К, а саме хвороб, пов'язаних з надмірним розрідженням кісток чи хряща, включаючи остеопороз, хвороби ясен, включаючи гінгівіт та періодонтит, артрит, більш конкретно, остеоартрит та ревматоїдний артрит, хворобу Педжета, гіперкальціємію злоякісного походження та хворобу обміну речовин у кістках.

Клітини пухлинних метастаз також типово експресують високі рівні протеолітичних ферментів, які руйнують оточуючу матрицю, а тому певні пухлини та метастазуючі неоплазії можуть ефективно лікуватись сполуками за даним винаходом.

Даний винахід пропонує також способи лікування хвороб, спричинених патологічними рівнями протеаз, особливо цистеїн- та серинпротеаз, більш конкретно цистеїнпротеаз, ще більш конкретно цистеїнпротеаз надсімейства папаїну, ще більш конкретно цистеїнпротеаз сімейства катепсину, які включають введення тварині, особливо ссавцю, більш конкретно, людині, яка потребує такого лікування, сполуки за даним винаходом. Даний винахід особливо пропонує способи лікування хвороб, спричинених патологічними рівнями катепсину К, які включають введення тварині, особливо ссавцю, більш конкретно, людині, яка потребує такого лікування, інгібітору катепсину К, включаючи сполуку за даним винаходом. Даний винахід особливо пропонує способи лікування хвороб, у перебігу яких відіграють роль цистеїнпротеази, включаючи інфекції, викликані *pneumocystis carinii*, *trypanoma cruzi*, *trypanoma brucei* та *Crithidia fusciculata*; а також шistosоматоз, малярію, метастази пухлин, метакроматичну лейкодистрофію, м'язову дистрофію, аміотрофію; і особливо хвороб, у перебігу яких відіграє роль катепсин К, а саме хвороб, пов'язаних з надмірним розрідженням кісток чи хряща, включаючи остеопороз, хвороби ясен, включаючи гінгівіт та періодонтит, артрит, більш конкретно, остеоартрит та ревматоїдний артрит, хворобу Педжета, гіперкальціємію злоякісного походження та хворобу обміну речовин у кістках.

Даний винахід також пропонує спосіб лікування остеопорозу чи інгібування розрідження кісток, який включає внутрішнє введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули (I), самої або у сполученні з іншими інгібіторами резорбції кісті, такими як бісфосфонати (наприклад, алендронат), курсом лікування компенсацією гормонів, анти-естрогенами, кальцитоніном. Крім того, курс лікування сполукою за даним винаходом та анаболічним агентом, таким як морфогенний протеїн кісток, іпрофлавін, може бути використаний для профілактики розрідження кісток чи для нарощування маси кісток.

У невідкладній терапії перевага надається парентеральному введенню сполуки формули (I). Найбільш ефективним є внутрішньовенна інфузія сполуки у 5%-ній декстрозі у воді чи нормальному фізіологічному розчині, або у аналогічній композиції з придатними наповнювачами, хоч корисною може бути і внутрішньом'язова болюсна ін'єкція. Типова парентеральна доза складатиме від біля 0,01 до біля 100мг/кг; бажано від 0,1 до 20мг/кг, при введенні способом, який забезпечує підтримку у плазмі концентрації лікарського засобу, яка є ефективною для інгібування катепсину К. Сполуки вводяться від одного до чотирьох разів на добу у такій кількості, щоб загальна денна доза становила від біля 0,4 до біля 400мг/кг/день. Точна кількість сполуки за винаходом, яка є терапевтично ефективною, та найкращий шлях введення такої сполуки легко визначаються рядовим фахівцем у цій галузі шляхом порівняння рівня агента у крові з концентрацією, потрібною для одержання терапевтичного ефекту.

Сполуки за даним винаходом можуть також бути введені пацієнту перорально таким чином, щоб концентрація активної речовини була достатньою для інгібування резорбції кісті або для досягнення будь-якого іншого терапевтичного показання, як описано у даному опису. Типово, фармацевтична композиція, яка містить сполуку, вводиться перорально при дозі від біля 0,1 до біля 50мг/кг з урахуванням стану пацієнта. Бажано пероральна доза становитиме від біля 0,5 до біля 20мг/кг.

При введенні сполук за даним винаходом у відповідності до даного винаходу не очікується ніяких неприйнятних токсикологічних ефектів.

Сполуки за даним винаходом можуть бути піддані випробуванням одним чи кількома методами біологічних аналізів для визначення концентрації сполуки, потрібною для одержання певного фармакологічного ефекту.

Визначення протеолітичної каталітичної активності катепсину К

Усі аналізи на катепсин К проводились з використанням рекомбінантного ферменту людини. Стандартні умови аналізу для визначення кінетичних констант включали використання флуорогенного субстрату пептиду, типово Cbz-Phe-Arg-AMC, і визначались у 100мМ ацетаті Na при pH 5,5, який містив 20мМ цистеїну та 5мМ ЕДТА. Готували маточні розчини субстрату з концентрацією 10 чи 20мМ у ДМСО при кінцевій концентрації субстрату у пробі 20мМ. Усі проби містили 10% ДМСО. Незалежні експерименти показали, що такий рівень ДМСО не впливає на активність ферменту чи кінетичні константи. Всі аналізи проводились при помірній температурі. Флуоресценція продукту (збудження при 360нм; емісія при 460нм) контролювалась за допомогою

пристрою для вимірів оптичної густини планшетів Perceptive Biosystems Cytofluor II. Криві утворення продукту досягали постійного значення протягом 20-30 хвилин після утворення продукту AMC.

Дослідження інгібування

Потенційні інгібітори оцінювали методом кривих утворення продукту. Аналізи проводили у присутності змінних концентрацій тестової сполуки. Реакції ініціювали додаванням ферменту до буферизованих розчинів інгібітору та субстрату. Аналіз даних проводили за однією методикою із двох, в залежності від вигляду кривої утворення продукту у присутності інгібітору. Для сполук, у яких криві утворення продукту були лінійними, розраховували позірні константи інгібування ($K_{i,app}$) за рівнянням 1 (Brandt та ін., *Biochemistry*, 1989, 28, 140):

$$v = V_m A / [K_a (1 + I / K_{i,app}) + A] \quad (1)$$

де v позначає швидкість реакції з максимальною швидкістю V_m , A позначає концентрацію субстрату з константою Міхаеліса K_a , I / позначає концентрацію інгібітору.

Для сполук, у яких криві утворення продукту були увігнутими донизу, що характерно для залежного від часу інгібування, дані від окремих проб аналізували, одержуючи k_{obs} згідно з рівнянням 2:

$$[AMC] = v_{ss} t + (v_0 - v_{ss}) [1 - \exp(-k_{obs} t)] / k_{obs} \quad (2)$$

де $[AMC]$ позначає концентрацію продукту, що утворився за час t , v_0 позначає початкову швидкість реакції, v_{ss} позначає кінцеву постійну швидкість реакції. Величини k_{obs} потім аналізували як лінійну функцію концентрації інгібітору, одержуючи позірну константу швидкості другого порядку (k_{obs} / концентрація інгібітору або $k_{obs} / [I]$), яка описує залежне від часу інгібування. Повне обговорення такого кінетичного підходу наведено у літературі (Morrison та ін., *Adv. Enzymol. Relat Areas Mol. Biol.*, 1988, 61, 201).

Фахівець у цій галузі вважатиме, що будь-яка сполука з K_i менше 50 мікромоль є потенційно придатною сполукою. Бажано сполуки, що використовуються за методом по даному винаходу, мають значення K_i менше 1 мікромоль. Більш бажано, зазначені сполуки мають значення K_i менше 100 наномоль. 4-(R,S)-Аміно-N-[(8-хінолінсульфоніл)-8-лейцин]-3-тетрагідрофуран-3-он, який є сполукою формули (I), має значення K_i більше 10 мікромоль.

Аналіз резорбції остеокластів людини

Аліквоти суспензії клітин, одержаних з остеокластами, відбирали з пристрою для зберігання у рідкому азоті, швидко нагрівали до 37°C і промивали $\times 1$ у середовищі RPMI-1640 центрифугуванням (1000 об/хв., 5хв. при 4°C). Середовище відсмоктували і заміняли мишачим анти-HLA-DR антитілом, розведеним 1:3 у середовищі RPMI-1640, та інкубували протягом 30хв. на льоді. Суспензію клітин часто перемішували.

Клітини промивали $\times 2$ холодним RPMI-1640 центрифугуванням (1000 об/хв., 5хв. при 4°C), а потім переносили до стерильної пробірки для центрифугування на 15мл. Кількість моноядерних клітин підраховували за допомогою удосконаленої лічильної камери Нойбауера.

Достатню кількість магнітних бусин (5 / моноядерну клітину), вкритих козиним антимишачим IgG діставали з пляшки для їх зберігання і поміщали до 5мл свіжого середовища (це змивало токсичний азидний консервант). Середовище вилучали шляхом іммобілізації бусин на магніті і заміщали свіжим середовищем.

Бусини змішували з клітинами і суспензію інкубували протягом 30хв. на льоді. Суспензію часто перемішували. Вкриті бусинами клітини змобілізували на магніті, а клітини, що залишились (фракція, збагачена остеокластами) декантували до стерильної пробірки для центрифугування на 50мл. До вкритих бусинами клітин додавали свіже середовище для видалення захоплених остеокластів. Цей процес промивання повторювали $\times 10$. Вкриті бусинами клітини відкидали.

Остеокласти підраховували у лічильній камері, використовуючи одноразову пластикову пастерку з великим отвором для завантаження зразка до камери. Клітини збирали шляхом центрифугування і густину остеокластів регулювали до $1,5 \times 10^4$ /мл у ЕМЕМ-середовищі з додаванням 10% сироватки плоду корови та 1,7г/л бікарбонату натрію. Аліквоти суспензії клітин по 3мл (для кожної проби) декантували до пробірок для центрифугування на 15мл. Ці клітини збирали центрифугуванням. До кожної пробірки додавали 3мл відповідної проби (розведеної до 50мкМ у ЕМЕМ-середовищі). Включали також відповідний контрольний зразок носія, позитивний контрольний зразок (87MEM1, розведений до 100мкг/мл) та ізотипний контрольний зразок (IgG2a, розведений до 100мкг/мл). Пробірки інкубували при 37°C протягом 30хв.

Аліквоти клітин по 0,5мл висіювали на стерильні зрізи дентину на 48-лунковому планшеті і інкубували при 37°C протягом 2год. Кожну пробу повторювали чотирикратно. Зрізи промивали шістьма змінами теплового фосфатно-солевого буфера (10мл/лунку у 6-лунковому планшеті), а потім поміщали до свіжого зразка проби чи контрольного розчину та інкубували при 37°C протягом 48год. Зрізи потім промивали фосфатно-солевым буфером і фіксували 2% глутаральдегідом (у 0,2М какаділаті натрію) протягом 5хв., після чого їх промивали водою та інкубували у буфері протягом 5хв. при 37°C. Потім зрізи промивали холодною водою та інкубували у холодному ацетатному буфері/стійкому червоному гранатовому протягом 5хв. при 4°C. Надлишок буфера відсмоктували, і зрізи висушували на повітрі після промивки водою.

TRAP-позитивні остеокласти підраховували під мікроскопом у освітленому полі, а потім видаляли з поверхні дентину ультразвуковою обробкою. Об'єм ямок вимірювали за допомогою конфокального мікроскопа Nikon/Lasertec ILM21W.

Приклади

Спектри ядерного магнітного резонансу записували при 250 або 400МГц, використовуючи відповідно спектрометри Bruker AM 250 або Bruker AC 400. $CDCl_3$ позначає дейтерохлороформ, $MDCO-d_6$ позначає гексадейтеродиметилсульфоксид, і CD_3OD позначає тетрадейтерометанол. Хімічні зсуви вказано у мільйонних частках у низькочастотному напрямі (δ) від внутрішнього стандарту тетраметилсилану. Скорочення для даних ЯМР мають такі значення: с (s)=синглет, д (d)=дублет, т (t)=триплет, кв (q)=квартет, м (m)=мультиплет, дд (dd)=дублет дублетів, дт (dt)=дублет триплетів, поз. (app)=позірний, шир. (br)=широкий. J позначає константу розщеплення у герцах. Інфрачервоні спектри з безперервною зміною довжини хвилі (^{14}C , IR) записували за допомогою інфрачервоного спектрометра Perkin-Elmer 683, а інфрачервоні спектри з Фур'є-перетворенням (^{14}C ФП, FTIR) записували за допомогою інфрачервоного спектрометра Nicolet Impact 400 D. ^{14}C та ^{14}C ФП спектри записували у режимі пропускання, а положення смуг поглинання вказані у зворотних

хвильових числах (см^{-1}). Мас-спектри записували за допомогою інструментів VG 70 FE, PE Sux API III або VG ZAB HF, з використанням методів іонізації бомбардуванням швидкими атомами (БША, FAB) чи електророзпилюванням (EP, ES). Елементний аналіз проводили за допомогою елементного аналізатора Perkin-Elmer 240C. Точки плавлення визначали за допомогою апарату для визначення точок плавлення Thomas-Hoover, і використовували без корекції. Всі температури вказані у градусах Цельсія.

Для тонкошарової хроматографії використовували пластини для тонкошарової хроматографії Analtech Silica Gel GF та E.Merck Silica Gel 60 F-254. Флеш-хроматографія та хроматографія у гравітаційному полі проводились на силікагелі E.Merck Kieselgel 60 (37-63мкм, 230-400меш).

Якщо зазначено, певні матеріали було закуплено у фірм Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Chemical Dynamics Corp., South Plainfield, New Jersey та Advanced Chemtech, Louisville, Kentucky.

У наведених нижче прикладах синтезу температура вказана у градусах Цельсія ($^{\circ}\text{C}$). Якщо не вказано інше, то всі вихідні матеріали було одержано з комерційних джерел. Без подальших пояснень вважається, що фахівець у цій галузі, використовуючи попередній опис, може повністю використати даний винахід. Ці Приклади наведені для ілюстрації винаходу і не обмежують його обсягу. Обсяг домагань винахідників визначено формулою винаходу.

Приклад 1

Одержання 4-[[N^o-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідинон]

а) 1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідін

До розчину 3-піроліну (5,0г, 72,35ммоль) у CH_2Cl_2 (25мл) при кімнатній температурі додавали ди-трет-бутилдикарбонат (16,58г, 75,97ммоль) у CH_2Cl_2 (50мл). Реакційну суміш перемішували біля 1год., а потім концентрували під вакуумом, одержуючи ВОС-захищений 3-піролін, який безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткової очистки: ^1H ЯМР (200МГц, CD_3OD) 5,12 (м, 2H), 3,92 (м, 4H), 1,38 (с, 9H).

б) 1-трет-бутоксикарбоніл-3,4-епоксипіролідін

До розчину сполуки за Прикладом 1(а) (5,0г, 29,5ммоль) у CH_2Cl_2 (200мл) додавали NaHCO_3 (9,03г, 118,2ммоль) та м-CPBA (15,29г, 88,6ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували і фільтрували з петролейним ефіром. Шар петролейного ефіру промивали насиченим K_2CO_3 (двічі), водою, розсоллом, зневоднювали (MgSO_4) і концентрували, одержуючи прозору безбарвну маслянисту рідину. Хроматографія маслянистої рідини на колонці (4:1 гексан:етилацетат) давала названу у заголовку сполуку, яка використовувалась безпосередньо на наступній стадії: ^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3) 3,85-3,20 (м, 6H), 1,43 (с, 9H).

с) 1-трет-бутоксикарбоніл-транс-3-азидо-4-гідроксипіролідін

До розчину сполуки за Прикладом 1(б) (2,03г, 10,96ммоль) у суміші метанол:вода (18мл розчину 8:1) додавали хлорид амонію (2,5г, 10,96ммоль) та азид натрію (3,56г, 54,8ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом ночі, після чого розводили петролейним ефіром, промивали буферним розчином з $\text{pH}=4$, насиченим бікарбонатом натрію, розсоллом, зневоднювали (MgSO_4) і концентрували, одержуючи 2,12г азидоспирту, який використовували на наступній стадії без додаткової очистки: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 4,21 (шир.с, 1H), 3,92 (шир.с, 1H), 3,71-3,30 (м, 4H), 1,43 (с, 9H).

д) 1-трет-бутоксикарбоніл-транс-3-аміно-4-гідроксипіролідін

До розчину сполуки за Прикладом 1(с) (210мг, 0,92ммоль) у CH_3OH (10мл) додавали 10% Pd на вугіллі. Цю суміш перемішували під атмосферою водню доти, доки аналіз методом тонкошарової хроматографії не вказував на повне зникнення вихідного матеріалу. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту з CH_2Cl_2 і концентрували, одержуючи 202мг названої у заголовку сполуки, яку безпосередньо використовували для наступної реакції.

е) (3RS,4RS)-4-[[N^o-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 1(д) (202мг, 1,14ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) додавали CBZ-лейцин (302,9мг, 1,14ммоль), HOBT (154мг, 1,14ммоль) та EDC (262,2мг, 1,37ммоль). Реакційну суміш перемішували до її завершення за даними аналізу методом тонкошарової хроматографії, після чого її розводили EtOAc і промивали по черзі буфером з $\text{pH}4$, насиченим K_2CO_3 , водою та розсоллом. Органічний шар зневоднювали (MgSO_4), фільтрували і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (3:1 EtOAc:гексани) давала 325мг названої у заголовку сполуки: NS(ES) 450,3 (MH⁺), 472,2 (M+Na).

ф) (3RS,4RS)-4-[[N^o-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол гідрохлорид

Скрізь розчин сполуки за Прикладом 1(е) (310мг, 0,69ммоль) у сухому EtOAc (5,0мл) барботували газоподібний HCl протягом приблизно 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували доти, доки аналіз методом тонкошарової хроматографії не вказував на повне витрачання вихідного матеріалу. Після цього реакційну суміш концентрували під вакуумом, одержуючи 249мг названої у заголовку сполуки: MC (EP⁺) 350,3 (MH⁺).

г) (3RS,4RS)-4-[[N^o-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідін]

До розчину сполуки за Прикладом 1(ф) (249мг, 0,64ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додавали CBZ-лейцин (170,4мг, 0,64ммоль), HOBT (86,5мг, 0,64ммоль), NMM (300мкл), та EDC (147,2мг, 0,77ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім розводили етилацетатом і допрацьовували, як було описано раніше. Хроматографія залишку на колонці (3:1 EtOAc:гексани) давала 104мг названої у заголовку сполуки: MC (EP⁺) 597,1 (MH⁺), 619,1 (M+Na).

h) 4-[[N^o-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідін]

До розчину сполуки за Прикладом 1(г) (100мг, 0,17ммоль) у ацетоні (5,0мл) при 0°C додавали по краплям реагент Джонса доти, доки не зникав коричневий колір. Реакційній суміші давали нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом приблизно 48 годин, після чого її гасили ізопропанолом, розводили EtOAc і промивали по черзі насиченим K_2CO_3 , водою та розсоллом. Органічний шар зневоднювали (MgSO_4), фільтрували і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (3:1 EtOAc:гексани) давала 31мг названої у

заголовку сполуки: МС (ЕР+) 595,1 (МН+), 617,0 (М+Na).

Приклад 2

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[4-(феноксibenзамід)]-3-піролідинону

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладу 1(г)-1(н), за винятком того, що на стадії 1(г) використовували 4-феноксibenзойну кислоту замість CBZ-лейцину: МС (ЕР+) 544,3 (МН+), 566,2 (М+Na).

Приклад 3

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[4-(біфенілетаноїл)]-3-піролідинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[4-(біфенілетаноїл)]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за методикою Прикладу 1(г), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували 4-феноксibenзойну кислоту: МС (ЕР+) 544,3 (МН+).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[4-(біфенілетаноїл)]-3-піролідинон

До охолодженого до -78°C розчину оксалілхлориду (0,026мл, 0,29ммоль) у CH₂Cl₂ додавали по краплям ДМСО (0,042мл, 0,59ммоль). Реакційну суміш витримували при -78°C протягом приблизно 20 хвилин, а потім додавали по краплям розчин сполуки за Прикладом 3(а) (65мг, 0,12ммоль) у CH₂Cl₂. Реакційну суміш витримували при -78°C протягом 3 хвилин, а потім додавали триетиламін (0,16мл, 1,19ммоль). Реакційній суміші давали нагрітись до кімнатної температури, розводили EtOAc і промивали по черзі буфером з рН4, водою та розсолон. Органічний шар зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (3:1 EtOAc:гексани) давала 35мг (54%) названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 542,3, 564,3 (М+Na).

Приклад 4

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміном етил]пентаноїл]-3-піролідинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]амінометил]пентаноїл]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(г), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували N-метил-CBZ-лейцин: МС (ЕР+) 611,3 (МН+), 633,3 (М+Na).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]амінометил]пентаноїл]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(б), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 4(а): МС (ЕР+) 609,3 (МН+).

Приклад 5

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[трет-бутоксіоксикарбоніл]аміном етил]пентаноїл]-3-піролідинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[трет-бутоксіоксикарбоніл]амінометил]пентаноїл]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(г), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували N-метил-N-BOC-лейцин: МС (ЕР+) 477,4 (МН⁺-CO₂-трет-Bu), 577,4 (МН⁺), 599,4 (М+Na).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[трет-бутоксіоксикарбоніл]амінометил]пентаноїл]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(б), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 5(а): МС (ЕР+) 475,4 (МН⁺-CO₂-трет-Bu), 575,3 (МН⁺), 597,4 (М+Na).

Приклад 6

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-(амінометил)пентаноїл]-3-піролідинону гідрохлориду

Скрізь розчин сполуки за Прикладом 5(б) у сухому етилацетаті (5,0мл) барботували НСІ (г) протягом 2 хвилин. Реакційну суміш перемішували до завершення реакції, яке визначали методом тонкошарової хроматографії. Реакційну суміш концентрували і залишок азеотропно висушували з сухим толуолом (3×5мл), одержуючи названу у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 475,4 (МН+).

Приклад 7

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідинону

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(б), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 1 (е): МС (ЕР+) 448,3 (МН⁺), 470,3 (М+Na).

Приклад 8

Одержання 4[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинону гідрохлориду

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 6, за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 7: МС (ЕР+) 348,4 (МН⁺).

Приклад 9

Одержання 4[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(N-трет-бутоксикарбоніл)етанол]амінометил]пентаноїл]-3-піролідинону

До розчину сполуки за Прикладом 6 (50мг, 0,098ммоль) у CH₂Cl₂ додавали N-метилморфолін (0,054мл, 0,49ммоль), EDC (22,5мг, 0,12ммоль), НОВТ (13,3мг, 0,098ммоль) та N-BOC-гліцин (17,3мг, 0,098ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції, яке визначали тонкошаровою хроматографією. Доопрацювання та хроматографія (3:1 етилацетат:гексани) давали 24мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 632,4 (МН⁺), 654,3 (М+Na).

Приклад 10

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2S)-4-метил-2-[(етаноїл)аміном етил]пентаноїл]-3-піролідинону гідрохлориду

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 6, за винятком того, що при цьому

використовували сполуку за Прикладом 9: MC (EP+) 532,4 (M^{H+}).

Приклад 11

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-хх(трет-бутоксикарбоніл)]аміно]пентаноїл-3-піролідінону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-1-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[трет-бутоксикарбоніл]]аміно]пентаноїл-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували Вос-лейцин. Цей матеріал використовували для проведення оксидатії.

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[трет-бутоксикарбоніл]]аміно]пентаноїл-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 11 (a): MC (EP+) 561,3 (M^{H+}), 583,3 (M+Na).

Приклад 12

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентаноїл-3-піролідінону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентаноїл-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували CBZ-D-лейцин. Цю сполуку безпосередньо використовували на наступній стадії.

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентаноїл-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 12(a): MC (EP+) 595,5 (M^{H+}), 633,6 (M+Na).

Приклад 13

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(бензилоксикарбоніл)аміно]етаноїл]-3-піролідінону

a)(3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(бензилоксикарбоніл)аміно]етаноїл]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували CBZ-гліцин. Цей матеріал безпосередньо використовували на наступній стадії.

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(бензилоксикарбоніл)аміно]етаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 13(a): MC (EP+) 539,3 (M^{H+}), 561,3 (M+Na).

Приклад 14

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2S)-3-трет-бутоксикарбоніл]аміно]пропаноїл-3-піролідінону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-3-трет-бутоксикарбоніл]аміно]пропаноїл-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували CBZ-Ser(t-Bu)-OH. Цей матеріал безпосередньо використовували на наступній стадії.

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-3-трет-бутоксикарбоніл]аміно]пропаноїл-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 14(a): MC (EP+) 625,4 (M^{H+}), 647,3 (M+Na).

Приклад 15

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пропаноїл-3-піролідінону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пропаноїл-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували CBZ-аланін. Цей матеріал безпосередньо використовували на наступній стадії.

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пропаноїл-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 15(a): MC (EP+) 553,3 (M^{H+}), 575,3 (M+Na).

Приклад 16

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[циклогексанпропаноїл]-3-піролідінону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[циклогексанпропаноїл]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували циклогексанпропіонову кислоту. Цей матеріал безпосередньо використовували на наступній стадії.

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[циклогексанпропаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 16(a): MC (EP+) 486,4 (M^{H+}), 508,3 (M+Na).

Приклад 17

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[4-піридинілметоксикарбоніл]]аміно]пентаноїл-3-піролідінону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[4-піридинілметоксикарбоніл]]аміно]пентаноїл-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(г), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували N-(4-піридил-метоксикарбоніл)-L-лейцин: MC (EP+) 598,2 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[2-піридинілметоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідінон

До розчину спирту за Прикладом 17(а) (200мг, 0,34ммоль) у ДМСО (3мл) додавали TEA (0,30мл) та піридиновий комплекс триоксиду сірки (162мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали водою (двічі), розсоллом, зневоднювали (MgSO₄), концентрували, і залишок піддавали хроматографії (5% CH₃OH:CH₂Cl₂), одержуючи 67,3мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 596 (MH⁺).

Приклад 18

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[2-піридинілметоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідінон

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[2-піридинілоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(г), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували N-(2-піридил-метоксикарбоніл)-L-лейцин: MC (EP+) 598 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[2-піридинілметоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(б), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 18(а): MC (EP+) 596 (MH⁺).

Приклад 19

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[3-піридинілметоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідінон

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніліаміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[3-піридинілметоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(г), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували N-(3-піридил-метоксикарбоніл)-L-лейцин: MC (EP+) 598 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[3-піридинілметоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(б), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 19(а): MC (EP+) 596 (MH⁺).

Приклад 20

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2-піридилкарбоніл)-3-піролідінон

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2-піридилкарбоніл)-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(г), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували піколінову кислоту, а замість N-метилморфоліну-триетиламін: MC (EP+) 469 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2-піридилкарбоніл)-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(б), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 20(а): MC (EP+) 467 (MH⁺).

Приклад 21

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[3-піридинілметоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідінон

а) 1-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин

До розчину 1,2,3,6-тетрагідропіридину (5,0г, 60,0ммоль) у CH₂Cl₂ (25мл) при кімнатній температурі додавали ди-трет-бутилдикарбонат (13,75г, 63,0ммоль) у CH₂Cl₂ (50мл). Реакційну суміш перемішували біля 1 год., а потім концентрували під вакуумом, одержуючи 11,1г ВОО-захищеного аміну: ¹H ЯМР (CDCl₃) 5,8 (м, 1H), 5,6 (м, 1H), 6,88 (шир.с, 2H), 3,45 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

б) 1-трет-бутоксикарбоніл-3,4-епоксипіперидин

До розчину сполуки за Прикладом 21(а) (5,0г, 27,3ммоль) у CH₂Cl₂ (250мл) додавали порціями м-CPBA (18,83г, 109,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували та розводили і фільтрували з петролейним ефіром. Шар петролейного ефіру промивали насиченим K₂CO₃ (двічі), буфером з рН4, водою, розсоллом, зневоднювали (MgSO₄) і концентрували, одержуючи прозору безбарвну маслянисту рідину. Хроматографія на колонці цієї маслянистої рідини (4:1 гексани:етилацетат) давала 3,70г епоксиду, який використовувався безпосередньо на наступній стадії.

с) 1-трет-бутоксикарбоніл-3-гідрокси-4-азидопіперидин

До розчину сполуки за Прикладом 21(б) (3,70г, 18,57ммоль) у метанолі.воді (18мл розчину 8:1) додавали хлорид амонію (2,08г, 38,98ммоль) та азид натрію (6,03г, 92,85ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі, після чого розводили етилацетатом, промивали 1Н HCl, водою, розсоллом, зневоднювали (MgSO₄) і концентрували, одержуючи 3,25г азидоспирту, який безпосередньо використовували на наступній стадії.

д) 1-трет-бутоксикарбоніл-3-гідрокси-4-амінопіперидин

До розчину сполуки за Прикладом 21(с) (3,25г) у CH₂Cl₂ (25мл) додавали 10% Pd на вугіллі (1г). Цю суміш перемішували під атмосферою водню доти, доки аналіз методом тонкошарової хроматографії не вказував на повне зникнення вихідного матеріалу. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту з CH₂Cl₂ і концентрували, одержуючи аміноспирт.

е) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 21(д) (1,0г, 4,62ммоль) додавали CBZ-лейцин (1,22г, 4,62ммоль), EDC (1,07г, 5,58ммоль) та НОВТ (624мг, 4,62ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за даними аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (1:1 гексани:EtOAc) давали 883мг названої у заголовку сполуки: MC(EP+) 464,4 (MH⁺), 486,2 (M+Na).

f) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинол гідрохлорид
Скрізь розчин сполуки за Прикладом 21(е) (883мг, 1,96ммоль) у сухому EtOAc (10мл) барботували газоподібний HCl протягом приблизно 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували доти, доки аналіз методом тонкошарової хроматографії не вказував на повне витрачання вихідного матеріалу. Після цього реакційну суміш концентрували під вакуумом, одержуючи 742 мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 364,3 (МН⁺).

g) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинол

Проводили реакцію зв'язування сполуки за Прикладом 21(f) (150мг, 0,43ммоль) з CBZ-лейцином (113,8мг, 0,43ммоль), EDC (98,7мг, 0,52ммоль), НОBT (57,9мг, 0,43ммоль) та NMM (0,14мл, 1,28ммоль). Доопрацювання та хроматографія на колонці (2:1 EtOAc: гексани) давали 225мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 611,2 (МН⁺), 633,2 (М+Na).

h) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 21(g): МС (EP+) 609,3 (МН⁺), 631,2 (М+Na).

Приклад 22

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[4-(біфеніл)етаноїл]-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[4-(біфеніл)етаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували 4-біфенілоцтову кислоту: МС (EP+) 558,2 (МН⁺), 580,1 (М+Na).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[4-(біфеніл)етаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(h), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 22(a): МС (EP+) 556,3 (МН⁺), 578,2 (М+Na).

Приклад 23

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]амінометил]пентаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували N-CBZ-лейцин: МС (EP+) 625,4 (МН⁺), 647,3 (М+Na).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]амінометил]пентаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(h), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 23(a): МС (EP+) 623,3 (МН⁺), 643,4 (М+Na).

Приклад 24

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піперидинону

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(h), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 21(е): МС (EP+) 462,4 (МН⁺), 484,4 (М+Na).

Приклад 25

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[[[бензилоксикарбоніл]ізобутиламіно]етаноїл]-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[[[бензилоксикарбоніл]ізобутиламіно]етаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували N-ізобутил-N-CBZ-гліцин: МС (EP+) 611,4 (МН⁺), 633,5 (М+Na).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[[[бензилоксикарбоніл]ізобутиламіно]етаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(h), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 25(a): МС (EP+) 609,3 (МН⁺), 631,4 (М+Na).

Приклад 26

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етаноїл]-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували N-BOC-гліцин: МС (EP+) 543,4 (М+Na).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(h), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 26(a): МС JEP+) 519,5 (МН⁺), 541,3 (М+Na).

Приклад 27

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-(аміно)етаноїл]-3-піперидинону гідрохлориду

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(f), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 26(c): МС (EP+) 419,4 (МН⁺).

Приклад 28

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентаноїл)-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентаноїл)-3-піперидинол

До розчину 4-метилвалеріанової кислоти (0,08мл, 0,64ммоль) у бензолі (3мл) додавали оксалілхлорид (0,056мл, 0,64ммоль), а потім 2 краплини ДМФ. Реакційну суміш перемішували ще 20 хвилин, а потім концентрували під вакуумом, одержуючи маслянисту рідину. Цю маслянисту рідину розчиняли у CH₂Cl₂

(1,0мл) і додавали при 0°C до розчину сполуки за Прикладом 21(f) (212мг) у CH_2Cl_2 , який містив DIEA (0,27мл). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 90 хвилин. Реакційну суміш розводили CHCl_3 і промивали 1Н HCl , H_2O , розсолем, та висушували, одержуючи 142мг названої у заголовку сполуки у вигляді маслянистої рідини: МС (EP+) 462,5 (MH^+), 484,5 ($\text{M}+\text{Na}$).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентаноїл)-3-піперидинов

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(h), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 28(a): МС (EP+) 460,5 (MH^+), 482,5 ($\text{M}+\text{Na}$).

Приклад 29

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(бензоїл)-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(бензоїл)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 21(f) (161,1мг, 0,40ммоль) у CH_2Cl_2 (5,0мл) додавали DIEA (0,21мл) та бензоїлхлорид (0,056мл, 0,48ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі, концентрували, і залишок піддавали хроматографії (5:95 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$), одержуючи 155мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 490,3 ($\text{M}+\text{Na}$).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(бензоїл)-3-піперидинов

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(h), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 29(a): МС (EP+) 466,4 (MH^+), 488,3 ($\text{M}+\text{Na}$).

Приклад 30

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(ацетил)-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(ацетил)-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 29(a), за винятком того, що замість бензоїлхлориду використовували ацетилхлорид: МС (EP+) 428,5 ($\text{M}+\text{Na}$).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(ацетил)-3-піперидинов

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(h), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 30(a): МС (EP+) 404,4 (MH^+).

Приклад 31

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2-піридоксіяцетил)-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2-піридоксіяцетил)-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували 2-піридоксіоттову кислоту, а замість N-метилморфоліну - DIEA: МС (EP+) 499,1 (MH^+).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2-піридоксіяцетил)-3-піперидинов

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 31(a): МС (EP+) 497,3 (MH^+).

Приклад 32

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2-[(бензилоксикарбоніл)метиламіно]етаноїл)-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(бензилоксикарбоніл)метиламіно]етаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 21(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували CBZ-саркозин, а замість N-метилморфоліну - DIEA: МС (EP+) 591,3 (MH^+).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(бензилоксикарбоніл)-метиламіно]етаноїл]-3-піперидинов

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 32(a): МС (EP+) 567,6 (MH^+), 589,4 ($\text{M}+\text{Na}$).

Приклад 33

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]-3-піперидинону

a) Метилловий ефір 3-трифторметансульфонілоксифенілоцтової кислоти. До висушеної у печі склянки, яка містила гідрид натрію (2,54г, 60%-на дисперсія у мінеральному маслі, 63,5ммоль) під атмосферою аргону додавали безводний пентан (20мл). Суспензію перемішували 5хв., давали осісти, вилучали більшу частину пентану і додавали безводний ТГФ (40мл). До цієї суспензії додавали розчин метилового ефіру 3-оксифенілоцтової кислоти (9,99г, 60,1ммоль) у безводному ТГФ (20мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20хв. Потім до цієї суміші додавали розчин N-фенілтрифторметансульфоніміду (22,53г, 63,1ммоль) у безводному ТГФ (40мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки аналіз методом тонкошарової хроматографії не показував повне витрачання вихідного матеріалу (1,5год.). Реакцію гасили доданням H_2O (10мл), концентрували до половини початкового об'єму, потім розводили CHCl_3 (200мл) і промивали H_2O . Водний шар промивали свіжим CHCl_3 (50мл), об'єднані органічні шари промивали 10%-ним Na_2CO_3 , H_2O і розсолем, потім зневоднювали (MgSO_4), фільтрували і концентрували. Хроматографія на колонці залишку (силікагель, 5:95 EtOAc:гексани, потім 10:90 EtOAc:гексани) давала 17,47г названої у заголовку сполуки: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 7,42 (м, 1H), 7,31-7,19 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,68 (с, 2H).

b) Метилловий ефір 3-(2-піридил)фенілоцтової кислоти

До розчину сполуки за Прикладом 33(a) (6,86г, 23,0ммоль) у безводному діоксані (100мл) додавали 2-піридилстаннан (8,89г, 24,1ммоль), LiCl (2,94г, 69,3ммоль), 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (кілька кристалів) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (632,1мг, 0,55ммоль). Реакцію захищали від світла фольгою і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і концентрували. Хроматографія на колонці залишку (силікагель, 1:3 EtOAc:гексани, потім 1:2 EtOAc:гексани) давала 3,85г названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 228,1 (MH^+).

c) 3-(2-піридил)фенілоцтова кислота

До розчину сполуки за Прикладом 33(b) (3,8г, 16,7ммоль) у ТГФ (50мл) додавали розчин $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$

(780,2мг, 18,6ммоль) у Н₂О (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки аналіз методом тонкошарової хроматографії не показував повне витрачання вихідного матеріалу (2год.). Реакційну суміш концентрували для видалення ТГФ, потім нейтралізували до рН=7 додаванням 1Н НСІ, розводили розсолем (50мл) і промивали СНСІ₃ (100мл). Значення рН водного шару знов доводили до 7 додаванням 1Н NaOH і промивали свіжим СНСІ₃ (100мл). Після повтору цієї процедури ще раз органічні шари об'єднували, зневоднювали, фільтрували (MgSO₄) і концентрували, одержуючи 3,79г названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 214,3 (МН⁺).

d) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]-3-піперидинол

До суспензії сполуки за Прикладом 21(f) (1,21г, 3,0ммоль) у ДМФ (10мл) при перемішуванні додавали DIEA (523мг, 3,0ммоль), НОВт (446,8мг, 3,3ммоль), 3-(2-піридил)фенілоцтової кислоти (709,7мг, 3,3ммоль) та EDC (634,9мг, 3,3ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім її при швидкому перемішуванні додавали до суміші EtOAc, 10%-ного Na₂CO₃ та розсолу (100мл кожного) і продовжували перемішування протягом 1год. Шари розділяли і водний шар двічі промивали свіжим EtOAc (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали 10%-ним Ма₂Со₃ та розсолем, зневоднювали, фільтрували (MgSO₄) і концентрували. Хроматографія на колонці (силікагель, EtOAc, потім 5:95 MeOH: EtOAc) давала 1,12г названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 559,3 (МН⁺).

e) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 33(d): МС (ЕР+) 557,2 (МН⁺), 589,3 (М+Na).

Приклад 34

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(бензилоксикарбоніл)метиламіно]етаноїл]-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(бензилоксикарбоніл)метиламіно]етаноїл]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували CBZ-саркозин, а замість N-метилморфоліну - DIEA: МС (ЕР+) 554,2 (МН⁺), 577,2 (М+Na).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(бензилоксикарбоніл)-метиламіно]етаноїл]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 34(a): МС (ЕР+) 553,2 (МН⁺), 575,2 (М+Na).

Приклад 35

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-(феноксі)-етаноїл]-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-(феноксі)-етаноїл]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували феноксіоцтову кислоту: МС (ЕР+) 484,3 (МН⁺), 506,2 (М+Na).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-(феноксі)етаноїл]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 35(a): МС (ЕР+) 482,3 (МН⁺), 504,3 (М+Na).

Приклад 36

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2-феніл)етаноїл]-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2-феніл)етаноїл]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладу 1(e)-1(g), за винятком того, що на стадії 1(e) замість CBZ-лейцину використовували N-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейцин, а на стадії 1(g) замість CBZ-лейцину використовували фенілоцтову кислоту: МС (ЕР+) 469 (МН⁺).

b) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2-феніл)етаноїл]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 36(a): МС (ЕР+) 467 (МН⁺).

Приклад 37

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-етаноїл-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-етаноїл-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладу 1(e)-1(g), за винятком того, що на стадії 1(e) замість CBZ-лейцину використовували N-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейцин, а на стадії 1(g) замість CBZ-лейцину використовували оцтову кислоту: МС (ЕР+) 415 (М+Na).

b) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-етаноїл-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 37(a): МС (ЕР+) 391 (МН⁺).

Приклад 38

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-ціанобензоїл)-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-ціанобензоїл)-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(e)-1(g), за винятком того, що на стадії 1(e) замість CBZ-лейцину використовували N-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейцин, а на стадії 1(g) замість CBZ-лейцину використовували 4-ціанобензойну кислоту: МС (ЕР+) 480 (МН⁺), 502 (М+Na).

b) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-ціанобензоїл)-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 38(a): МС (ЕР+) 478 (МН⁺).

Приклад 39

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(e), за винятком того, що замість CBZ-

лейцину використовували N-(4-піридилметоксикарбоніл)-L-лейцин: MC (EP+) 451 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 39(a): MC (EP+) 449 (MH⁺).

Приклад 40

Одержання 4-[[N^α-(3-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідінону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(3-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(e), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували N-(3-піридилметоксикарбоніл)-L-лейцин: MC (EP+) 451 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(3-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 40(a): MC (EP+) 449 (MH⁺).

Приклад 41

Одержання 4-[[N^α-(3-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону біс-гідрохлориду

До розчину сполуки за Прикладом 40(b) у етилацетаті додавали 4М HCl/діоксан (20крапель). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували, одержуючи названу у заголовку сполуку: MC (EP+) 349 (MH⁺).

Приклад 42

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону біс-гідрохлориду

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 41, за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 39(b): MC (BP+) 349 (MH⁺).

Приклад 43

Одержання 4-[[N^α-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]аміном етил]пентаноїл]-3-піролідінону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]амінометил]пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладів 1(e)-1(g), за винятком того, що на стадії 1(e) замість CBZ-лейцину використовували N-(2-піридил-метоксикарбоніл)-L-лейцин, а на стадії 1(g) замість CBZ-лейцину використовували N-метил-CBZ-лейцин: MC (EP+) 612 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-

[[[(бензилоксикарбоніл)]амінометил]пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 43(a): MC (EP+) 610 (MH⁺).

Приклад 44

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(4-піридинілметоксикарбоніл)]аміно]пентаноїл]-3-піролідінону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(4-піридинілметоксикарбоніл)]аміно]пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладів 1(e)-1(g), за винятком того, що на стадіях 1(e) та 1(g) замість CBZ-лейцину використовували N-(2-піридил-метоксикарбоніл)-L-лейцин: MC (EP+) 599 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(4-піридинілметоксикарбоніл)]аміно]пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 44(a): MC (EP+) 597 (MH⁺).

Приклад 45

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]амінометил]пентаноїл]-3-піролідінону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]амінометил]пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладів 1(e)-1(g), за винятком того, що на стадії 1(e) замість CBZ-лейцину використовували N-(4-піридиніл-метоксикарбоніл)-L-лейцин, а на стадії 1(g) замість CBZ-лейцину використовували N-метил-CBZ-лейцин: MC (EP+) 612 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]амінометил]пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 45(a): MC (EP+) 610 (MH⁺).

Приклад 46

Одержання 4-[[N^α-(3-ізохінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]аміно]пен тил]-3-піролідінону

a) 1-бензилоксикарбоніл-3-піролідін

До розчину 3-піроліну (25г, 361,8ммоль) у CH₂Cl₂ (300мл) при 0°C додавали піридин (33мл, 416ммоль), а потім бензилхлорформіат (57мл, 380ммоль) у CH₂Cl₂ (100мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год. та при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш розводили CH₂Cl₂, промивали 1Н HCl, водою, розсоллом, зневоднювали (MgSO₄) та концентрували. Залишок піддавали хроматографії (50:50 CH₂Cl₂:гексани), одержуючи 70г названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 226 (M+Na).

b) 1-бензилоксикарбоніл-3,4-епоксипіролідін

До розчину сполуки за Прикладом 46(a) (60г, 295ммоль) у CH₂Cl₂ (1000мл) додавали м-CPBA (153г, 886ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували, фільтрували з петролейним ефіром і органічний шар промивали насиченим K₂CO₃ (3 рази), водою, розсоллом,

зневоднювали (MgSO_4) і концентрували, одержуючи прозору безбарвну маслянисту рідину, яку використовували безпосередньо на наступній стадії: МС (EP+) 242 (M+Na).

с) 1-бензилоксикарбоніл-транс-3-азидо-4-гідроксипіролідін

До розчину сполуки за Прикладом 46(b) (60г, 273ммоль) у метанолі:воді (800мл розчину 8:1) додавали хлорид амонію (29г, 547ммоль) та азид натрію (35,6г, 547ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 3год., після чого концентрували, розводили етилацетатом, промивали по черзі буферним розчином з рН4, насиченим NaHCO_3 , водою та розсоллом. Органічний шар зневоднювали (MgSO_4), фільтрували і концентрували, одержуючи названу у заголовку сполуку: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 7,35 (м, 5H), 5,1 (с, 2H), 4,2 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 3,3-3,7 (м, 5H).

д) 1-бензилоксикарбоніл-транс-3-аміно-4-гідроксипіролідін

До розчину сполуки за Прикладом 46(c) (53г, 201ммоль) у CH_3OH (1200мл) додавали триетиламін (56мл, 402ммоль), а потім 1,3-пропантіол (40,3мл, 402ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували і очищали хроматографією на колонці (20:80 метанол:етилацетат), одержуючи 38г названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 237 (MH^+).

е) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензилоксикарбоніл-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 46(d) (20г, 84,6ммоль) у CH_2Cl_2 (500мл) додавали ВОС-L-лейцин (22г, 88,8ммоль), НОВТ (12мг, 88,8ммоль) та EDC (20,28г, 105,8ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили CH_2Cl_2 і промивали 0,5N HCl, насиченим NaHCO_3 , водою та розсоллом. Органічний шар зневоднювали (MgSO_4), фільтрували і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 MeOH: CH_2Cl_2) давала 34г названої у заголовку сполуки: МС(EP+) 450 (MH^+).

ф) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 46(e) (24г, 53,4ммоль) у метанол і: етилацетаті (300мл розчину 1:2) додавали 10% Pd на вугіллі. Суміш струшували у гідрогенізаторі Парра протягом 2год., потім фільтрували через шар целіту з CH_2Cl_2 , одержуючи 18г названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 316 (MH^+).

г) CBZ-лейциналь

До розчину CBZ-Leu-OH (2г, 7,54ммоль) у CH_2Cl_2 (100мл) додавали EDC (1,73г, 9,05ммоль), НОВТ (1,22мг, 9,05ммоль) та N,O-диметилгідроксиламін (0,93г, 15,08ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили CH_2Cl_2 і промивали 1N HCl, насиченим NaHCO_3 , водою та розсоллом. Органічний шар зневоднювали (MgSO_4), фільтрували і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (40:60 етилацетат:гексани) давала 2,3г амід Вайнреба CBZ-лейцину: МС (EP+) 309 (MH^+), 331 (M+Na).

До розчину CBZ-лейцин-N,O-диметиламід (1,2г, 4ммоль) у ТГФ (10мл) при 0°C додавали по краплям гідрід літію-алюмінію (10мл 1,0M розчину у ТГФ, 10ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год., а потім гасили бісульфатом калію (953мг, 7ммоль). Суміш розводили етилацетатом, промивали 1N HCl, насиченим NaHCO_3 , водою та розсоллом. Органічний шар зневоднювали (MgSO_4), фільтрували і концентрували, одержуючи 1,01г названої у заголовку сполуки: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 9,5 (с, 1H), 7,35 (м, 5H), 5,1 (с, 2H), 4,3 (м, 1H), 1,6-1,8 (м, 2H), 1,5 (м, 1H), 1,0 (м, 6H).

h) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 46(f) (950мг, 3,01ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додавали CBZ-лейциналь (900мг, 3,6ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год., а потім додавали триацетоборгідрид натрію (1,27г, 6ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год., потім розводили етилацетатом і промивали насиченим NaHCO_3 , розсоллом, зневоднювали (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 метанол: CH_2Cl_2) давала 1,3г названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 549 (MH^+).

i) (3RS,4RS)-4-[L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]-аміно]пентил]-3-піролідинол гідрохлорид

До розчину сполуки за Прикладом 46(h) (1,1г, 2ммоль) у метанолі (10мл) додавали 4M HCl у діоксані (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували, одержуючи названу у заголовку сполуку: МС (EP+) 449 (MH^+).

j) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(3-ізохінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

До розчину описаної вище сполуки за Прикладом 46(i) (250мг, 0,48ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додавали TEA (0,17мл, 1,2ммоль), а потім 3-ізохінолінкарбонову кислоту (96мг, 0,5ммоль), EDC (115мг, 0,6ммоль), та НОВТ (68мг, 0,5ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) давали 180мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 604 (MH^+).

k) 4-[[N^a -(3-ізохінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 46(j) (180мг, 0,3ммоль) у ДМСО (2,5мл) додавали TEA (0,25мл, 1,8ммоль) та піридиновий комплекс триоксиду сірки (143мг, 0,9ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год., а потім розподіляли між етилацетатом та насиченим NaHCO_3 . Органічний шар промивали розсоллом, зневоднювали (Na_2SO_4), фільтрували, концентрували і залишок піддавали хроматографії (5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), одержуючи 110мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 602 (MH^+).

Приклад 47

Одержання 4-[[N^a -(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[1-(адамантил)карбонілі-3-піролідинол

а) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 1(d) (1,0г, 5,25ммоль) у CH_2Cl_2 додавали EDC (1,0г, 5,25ммоль), НОВТ

(0,71г, 5,25ммоль) та N-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейцин (1,4г, 5,25ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного ранку реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали водою, розсоллом, зневоднювали (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) давала названу у заголовку сполуку: MC (EP+) 451 (MH⁺).

b) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол біс-гідрохлорид

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(f), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 47(a): MC (EP+) 351 (MH⁺).

c) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[1-(адамантил)карбоніл]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 47(b) (300мг, 0,71ммоль) у CH₂Cl₂ додавали TEA (0,34мл, 2,48ммоль), а потім 1-адамтанкарбонілхлорид (149мг, 0,75ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за даними аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання з подальшою хроматографією на колонці (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали названу у заголовку сполуку: MC(EP+)513(MH⁺).

d) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[1-(адамантил)-карбоніл]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 47(c): MC (EP+)511 (MH⁺).

Приклад 48

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентаноїл)-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентаноїл)-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(g), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовувалась 4-метилвалеріанова кислота: MC (EP+) 448,6 (MH⁺), 470,4 (M+Na).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентаноїл)-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 48(a): MC (EP+) 446,3 (MH⁺), 468,4 (M+Na).

Приклад 49

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинон

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-D-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинол

До розчину CBZ-лейцину (7,97г, 30ммоль) у CH₂Cl₂ (100мл) додавали 1,2,3,6-тетрагідропіридин (2,5г, 30ммоль), EDC (6,9г), та НОBT (4,06г). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали 2Н HCl, насиченим K₂CO₃, водою, розсоллом, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували і Концентрували, одержуючи 9,39г аміду.

До розчину аміду (9,39г) у CH₂Cl₂ (250мл) додавали м-CPBA (19,61г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, а потім концентрували, розводили ефіром і промивали по черзі насиченим K₂CO₃ (5 разів), водою, розсоллом, зневоднювали (MgSO₄) і концентрували, одержуючи 8,49г епоксиду у вигляді прозорої маслянистої рідини.

До розчину епоксиду (8,49г) у CH₃OH:H₂O (180мл розчину 8:1) додавали хлорид амонію (2,75г), а потім азид натрію (7,96г). Цю суміш нагрівали при 60°C протягом приблизно 6год. Доопрацювання за процедурою Прикладу 1(c) та хроматографія залишку на колонці (2:1 гексан.етилацетат) давали 5,2г азиду.

До розчину дигідрату SnCl₂ (432мг) у метанолі (10мл) додавали азидоспирт (500мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, а потім концентрували, розводили етилацетатом і промивали 4Н NaOH. Водний шар промивали етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, розсоллом, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували і концентрували, одержуючи 235мг аміноспирту.

До розчину вищевказаного аміноспирту (150мг, 0,41ммоль) додавали CBZ-D-лейцин (109мг), EDC (95мг) та НОBT (56мг). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за даними тонкошарової хроматографії. Доопрацювання давало 239,5мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 633,5 (M+Na).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-D-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 49(a): MC (EP+) 609,1 (MH⁺), 631,1 (M+Na).

Приклад 50

Одержання 4-[[N^α-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинон

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 49(a), за винятком того, що замість CBZ-D-лейцину використовувався ВОC-лейцин. Цей матеріал безпосередньо використовувався на наступній стадії.

b) 4-[[N^α-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 50(a): MC (EP+) 475,5 (MH⁺-CO₂-трет-Bu), 575,4 (MH⁺), 597,5 (M+Na).

Приклад 51

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-N^ε-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лізин]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинон

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-N^ε-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лізин]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-

[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 49(a), за винятком того, що замість CBZ-D-лейцину використовувався CBZ-Lys(Boc)-OH: MC (EP+) 748,5 (M+Na).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-N^ε-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лізин]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 51(a): MC (EP+) 724,7 (MH⁺), 746,5 (M+Na).

Приклад 52

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піперидинол
До розчину сполуки за Прикладом 21(d) (1,77г, 8,18ммоль) у ДМФ (50мл) додавали DIEA (2,9мл, 16,6ммоль), HOBT (1,35г, 9,99ммоль), N-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейцин (2,62г, 9,84ммоль) та EDC (1,89г, 9,87ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, а потім концентрували і додавали при швидкому перемішуванні до суміші етилацетату (100мл), 10%-ного Na₂CO₃ (100мл) та розсолу (100мл). Цю суміш перемішували протягом 1 години, органічний шар відокремлювали і промивали 50%-ним розсолом, розсіл висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 CH₃OH/CHCl₃) давала 2,43г названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 465,5 (MH⁺), 365,4 (MH⁺-Boc).

b) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 52(a): MC (EP+) 463,5 (MH⁺).

Приклад 53

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентаноїл)-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинол біс-гідрохлорид

Сполуку за Прикладом 52(a) (2,16г, 4,5ммоль) розчиняли у 4Н HCl/діоксані і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували і піддавали азеотропній перегонці з толуолом, одержуючи названу у заголовку сполуку: MC (EP+) 365,4 (MH⁺).

b) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентаноїл)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 53(a) (220мг, 0,50ммоль) у ДМФ (2,0мл) додавали DIEA (0,35мл, 2,0ммоль), HOBT (82,9мг, 0,61ммоль), 4-метилвалеріанову кислоту (0,08мл, 0,60ммоль) та EDC (116,6мг, 0,61ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин і додавали при швидкому перемішуванні до суміші етилацетату (50мл), 5%-ного Na₂CO₃ (50мл) та розсолу (50мл). Цю суміш перемішували протягом 1 години і водний шар промивали етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали 10%-ним Na₂CO₃, розсолом, зневоднювали (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 CH₃OH/CHCl₃) давала 138мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 463,5 (MH⁺).

c) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентаноїл)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 53(a): MC (EP+) 461,4 (MH⁺), 493,5 (M+Na).

Із цієї реакційної суміші була ізольована друга фракція матеріалу з ідентичною молекулярною вагою: MC (EP+) 461,4 (MH⁺).

Приклад 54

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-(бензилоксикарбоніл)]ізобутиламіно]етаноїл]-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-(бензилоксикарбоніл)]ізобутиламіно]етаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 53(b), за винятком того, що замість 4-метилвалеріанової кислоти використовувався N-ізобутил-CBZ-гліцин: MC (EP+) 612,4 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-(бензилоксикарбоніл)]ізобутиламіно]етаноїл]-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 54(a): MC (EP+) 610,5 (MH⁺).

Приклад 55

Одержання 4-[[N-2-(бензилоксикарбоніл)]ізобутиламіно]етаноїл]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентаноїл]-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N-2-(бензилоксикарбоніл)]ізобутиламіно]етаноїл]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 49(a), за винятком того, що замість CBZ-D-лейцину використовувався N-ізобутил-N-CBZ-гліцин: MC (EP+) 611,5 (MH⁺), 633,5 (M+Na).

b) 4-[[N-2-(бензилоксикарбоніл)]ізобутиламіно]етаноїл]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентаноїл]-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 55(a): MC (EP+) 609,5 (MH⁺), 631,3 (M+Na).

Приклад 56

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(метансульфоніл)-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(метансульфоніл)-3-піперидинол

Сполуку за Прикладом 21(e) (368мг, 0,79ммоль) розчиняли у 4Н HCl/діоксані (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі біля 30 хвилин, а потім концентрували, азеотропно висушували з толуолом (двічі) і залишали під високим вакуумом на 1 годину. Білу тверду речовину розчиняли у CH₂Cl₂ (5,0мл) і додавали DIEA (0,41мл, 2,4ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0°C. Після цього додавали метансульфонілхлорид (0,073мл, 0,94ммоль) і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і нагрівали до кімнатної температури протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрували, потім розчиняли у

CHCl₃ (50мл), промивали 1Н НСІ (2×25мл), водою, розсоллом, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували і концентрували, одержуючи 335мг білої твердої речовини: МС (ЕР+) 464,3 (М+Na).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(метансульфоніл)-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(б), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 56(а): МС (ЕР+) 440,3 (МН⁺), 462,4 (М+Na).

Приклад 57

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(фенілсульфоніл)-3-піперидинову

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(фенілсульфоніл)-3-піперидином

До розчину сполуки за Прикладом 21(ф) (161,2мг, 0,40ммоль) у CH₂Cl₂ (5,0мл) при 0°С додавали DIEA (0,21мл, 1,21ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°С протягом 30 хвилин, а потім підігрівали до кімнатної температури протягом 2,5 годин. Реакційну суміш концентрували і піддавали хроматографії (2,5:97,5 CH₃ОН/CHCl₃), одержуючи 146мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 504,4 (МН⁺), 526,4 (М+Na).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(фенілсульфоніл)-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(б), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 57(а): МС (ЕР+) 502,3 (МН⁺), 524,3 (М+Na).

Приклад 58

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(8-хінолінсульфоніл)-3-піролідинову

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(8-хінолінсульфоніл)-3-піролідином

До розчину сполуки за Прикладом 47(б) (500мг, 1,18ммоль) у CH₂Cl₂ додавали TEA (0,5мл, 3,54ммоль) та 8-хінолінсульфонілхлорид (282мг, 1,24ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Реакційну суміш розводили етилацетатом і промивали водою, розсоллом, зневоднювали (Na₂SO₄), концентрували. Хроматографія залишку на колонці (100% етилацетат) давала 560мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 542 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(8-хінолінсульфоніл)-3-піролідином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(б), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 58(с): МС (ЕР+) 540 (МН⁺).

Приклад 59

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2-піридилсульфоніл)-3-піролідинову

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2-піридилсульфоніл)-3-піролідином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 58(а), за винятком того, що замість 8-хінолінсульфонілхлориду використовувалась 2-піридилсульфонілхлорид: МС (ЕР+) 492 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(2-піридилсульфоніл)-3-піролідином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(б), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 59(а): МС (ЕР+) 490 (МН⁺).

Приклад 60

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2-пропокси)карбоніл]-3-піролідинову

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2-пропокси)карбоніл]-3-піролідином

До розчину сполуки за Прикладом 47(б) (383мг, 0,91ммоль) у CH₂Cl₂ додавали TEA (0,44мл, 3,2ммоль), а потім ізопропілхлороформіат (0,96мл, 1,0 молярного розчину у ТГФ, 0,96ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія давали 180 мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 437 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2-пропокси)карбоніл]-3-піролідином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(б), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 60(а): МС (ЕР+) 435 (МН⁺).

Приклад 61

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(3-метил-1-пропокси)карбоніл]-3-піролідинову

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(3-метил-1-пропокси)карбоніл]-3-піролідином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 60(а), за винятком того, що замість ізопропілхлороформіату використовувалась ізобутилхлороформіат: МС (ЕР+) 451 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(3-метил-1-пропокси)карбоніл]-3-піролідином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(б), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 61(а): МС (ЕР+) 449 (МН⁺).

Приклад 62

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(4-феноксифенілсульфоніл)-3-піролідинову

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(4-феноксифенілсульфоніл)-3-піролідином

До розчину сполуки за Прикладом 1(ф) (200мг, 0,51ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали N-метилморфолін (0,22мл, 2,04ммоль) та 4-феноксифенілсульфонілхлорид (201мг, 0,76ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Реакційну суміш розводили етилацетатом і промивали водою, розсоллом, зневоднювали (Na₂SO₄) і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (1:1 гексани:етилацетат) давала 186мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 582,1 (МН⁺), 604,1 (М+Na).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(4-феноксифенілсульфоніл)-3-піролідином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(б), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 62(а): МС (ЕР+) 580,2 (МН⁺), 602,3 (М+Na).

Приклад 63

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(4-феноксифенілсульфоніл)-3-піперидинову

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(4-феноксифенілсульфоніл)-3-піперидином

До розчину сполуки за Прикладом 21(f) (150мг, 0,38ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додавали N-метилморфолін (0,21мл, 1,94ммоль) та 4-феноксифенілсульфонілхлорид (135мг, 0,50ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Реакційну суміш розводили етилацетатом і промивали водою, розсоллом, зневоднювали (Na_2SO_4) і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (1:2 гексани:етилацетат) давала 198мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 596,1 (MH⁺), 618,2 (M+Na).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(4-феноксифенілсульфоніл)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 63(a): МС (EP+) 594,2 (MH⁺), 616,2 (M+Na).

Приклад 64

Одержання 4-[[N^α-(3,4-дихлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пен тил]-3-піролідинон

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(3,4-дихлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(j), за винятком того, що замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти використовували 3,4-дихлорбензойну кислоту: МС (EP+) 622 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(3,4-дихлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 64(a): МС (EP+) 619 (MH⁺).

Приклад 65

Одержання 4-[[N^α-(6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинон

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(j), за винятком того, що замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти використовували 6-хінолінкарбонову кислоту: МС (EP+) 604 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 65(a): МС (EP+) 602 (MH⁺).

Приклад 66

Одержання 4-[(2-дibenзофурансульфоніл)аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідинон

a) (3RS,4RS)-4-[(2-дibenзофурансульфоніл)аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 1(d) (200мг) у ДМФ (5,0мл) додавали N-метилморфолін (0,11мл) та 2-дibenзофурансульфонілхлорид (264мг). Суміш перемішували протягом 5 годин, а потім розводили етилацетатом і промивали водою, розсоллом, зневоднювали (Na_2SO_4) і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$) давала 490мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 433 (MH⁺).

b) (3RS,4RS)-4-[(2-дibenзофурансульфоніл)аміно]-1-3-піролідинол гідрохлорид

Сполуку за Прикладом 66(a) (490мг) розчиняли у етилацетаті (20мл) і охолоджували до 0°C. Скрізь суміш протягом приблизно 10 хвилин барботували HCl (г). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години і підігрівали до кімнатної температури протягом 10 хвилин. Розчинник упарювали, одержуючи названу у заголовку сполуку, яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткової очистки: МС (EP+) 333 (MH⁺).

c) (3RS,4RS)-4-[(2-дibenзофурансульфоніл)аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 66(b) (210мг, 0,57ммоль) у CH_2Cl_2 (50мл) додавали TEA (0,1мл, 0,68ммоль), EDC (131мг, 0,68ммоль), НОВТ (92мг, 0,68ммоль) та СВЗ-лейцин (131мг, 0,57ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, а потім розводили етилацетатом і промивали 1Н HCl, насиченим NaHCO_3 , водою, розсоллом, зневоднювали (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) давала 76 мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 580 (MH⁺).

d) 4-[(2-дibenзофурансульфоніл)аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(h), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 66(c): МС (EP+) 578 (MH⁺).

Приклад 67

Одержання 4-[(2-дibenзофурансульфоніл)аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]метиламіно]пентаноїл]-3-піролідинон

a) (3RS,4RS)-4-[(2-дibenзофурансульфоніл)аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]метиламіно]пентаноїл]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 66(c), за винятком того, що замість СВЗ-лейцину використовували N-метил-СВЗ-лейцин: МС (EP+) 594 (M+Na).

b) 4-[(2-дibenзофурансульфоніл)аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]метиламіно]пентаноїл]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(h), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 67(a): МС (EP+) 329 (M-(M-CH₃-СВг-лейцин)).

Приклад 68

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинон

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 21(f) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали TEA (0,43мл), а потім 4-метилбутаналь. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім концентрували під вакуумом і залишали висихати під високим вакуумом протягом 1 години. Залишок розчиняли у CH₂Cl₂ (10мл) і додавали триацетоборгідрид натрію (1,22г, 5,75ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин, а потім розводили CHCl₃ і промивали водою, розсоллом, зневоднювали (Na₂SO₄) і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5% CH₃OH:CHCl₃) давала 0,69г названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 448,4 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 68(a): МС (ЕР+) 446,4 (МН⁺).

Приклад 69

Одержання 4-[[N^α-(2-піридилкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-4-[[L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 68(a) у 5% мурашиній кислоткметанолі (10мл) додавали паладієву чернь (638мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, а потім фільтрували через шар целіту для вилучення каталізатора. Шар целіту кілька разів промивали метанолом. Метанол концентрували, одержуючи маслянисту рідину, яку розчиняли у етилацетаті і промивали 10%-ним Na₂CO₃, розсоллом, зневоднювали (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували, одержуючи 163мг маслянистої рідини, яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткової очистки: МС (ЕР+) 314,4 (МН⁺).

б) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-піридилкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 69(a) (159,3мг, 0,51ммоль) у ДМФ (2,0мл) додавали піколінову кислоту (75,2мг, 0,61ммоль), EDC (117мг, 0,61ммоль) та НОВТ (82,6мг, 0,61ммоль). Реакційну суміш протягом 48 годин перемішували при кімнатній температурі, а потім розводили етилацетатом і промивали 10%-ним Na₂CO₃, розсоллом, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (від 97:3 до 95:5 CHCl₃:CH₃OH) давала 149мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 419,3 (МН⁺).

с) 4-[[N^α-(2-піридилкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 69(b): МС (ЕР+) 417,3 (МН⁺).

Приклад 70

Одержання 4-[[N^α-(3-хлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(3-хлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 69(b), за винятком того, що замість піколінової кислоти використовували 3-хлорбензойну кислоту: МС (ЕР+) 452,3 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(3-хлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 70(a): МС (ЕР+) 450,3 (МН⁺).

Приклад 71

Одержання 4-[[N^α-(2-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 69(b), за винятком того, що замість піколінової кислоти використовували 2-хінолінкарбонову кислоту: МС (ЕР+) 469,4 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(2-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 71 (a): МС (ЕР+) 467,3 (МН⁺).

Приклад 72

Одержання 4-[[N^α-(3,4-дихлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(3,4-дихлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 69(b), за винятком того, що замість піколінової кислоти використовували 3,4-дихлорбензойну кислоту: МС (ЕР+) 486,3 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(3,4-дихлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 72(a): МС (ЕР+) 484,1 (МН⁺).

Приклад 73

Одержання 4-[[N^α-(8-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(8-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 69(b), за винятком того, що замість піколінової кислоти використовували 8-хінолінкарбонову кислоту: МС (ЕР+) 469,4 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(8-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 73(a): МС (ЕР+) 467,3 (МН⁺), 499,4 (М+Na).

Приклад 74

Одержання 4-[[N^α-(3-ізохінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(3-ізохінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 69(b), за винятком того, що замість піколінової кислоти використовували 3-ізохінолінкарбонову кислоту: МС (ЕР+) 469,4 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(3-ізохінолінкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 74(a): МС (ЕР+) 467,3 (МН⁺).

Приклад 75

Одержання 4-[[N^α-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинону
а) 4-(бензилоксикарбоніл)аміно-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 21(d) (5,43г, 25,1ммоль) у CH₂Cl₂ (75мл) додавали DIEA (6,5мл, 37,3ммоль), а потім бензилхлороформіат (4,0мл, 28,0ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім концентрували і залишок розчиняли у CHCl₃ і промивали 5%-ним NaHCO₃, водою, 1N HCl, розсолем, зневоднювали (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (40:60 етилацетат:гексани) давала 2,30г названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 351,3 (MH⁺), 373,3 (M+Na).

б) 4-(бензилоксикарбоніл)аміно-3-піперидинол гідрохлорид

Сполуку за Прикладом 75(a) (2,2г, 6,3ммоль) розчиняли у 4N HCl/діоксані і перемішували протягом 45 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували і піддавали азеотропній перегонці з толуолом (тричі), одержуючи 1,78г названої у заголовку сполуки у вигляді склоподібної жовтої твердої речовини: MC (EP+) 251,2 (MH⁺).

с) (3RS,4RS)-4-[(бензилоксикарбоніл)аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 75 (b) (288,3мг, 1,01ммоль) у CH₂Cl₂ (2,0мл) додавали TEA (0,1 мл, 1,22ммоль) та 4-метилбутаналь (241,5мг, 1,21ммоль, цей матеріал мав чистоту приблизно 50%). Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин, а потім концентрували і поміщали під високий вакуум на 1 годину. Залишок розчиняли у CH₂Cl₂ (3,0мл) і додавали триацетоборгідрид натрію (467,4мг, 2,21ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім розводили CHCl₃ і промивали 50%-ним розсолем, розсолем, зневоднювали (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (2,5:97,5 CH₃OH:CHCl₃) давала 128,7мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 335,3 (MH⁺).

д) (3RS,4RS)-4-аміно-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 75(c) (1,0г, 2,99ммоль) у метанолі (50мл) при 0°C додавали паладієву чернь (1,20г). Суміш перемішували під балоном водню протягом 2,5 годин, потім фільтрували через шар целіту з метанолом. Фільтрат концентрували, одержуючи 0,59г названої у заголовку сполуки у вигляді жовтої маслянистої рідини: MC (EP+) 201,2 (MH⁺).

е) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

До розчину сполуки, одержаної за Прикладом 75(d) (178мг, 0,90ммоль) у ДМФ (3,0мл) додавали EDC (207,2мг, 1,08ммоль), НОВТ (147,5мг, 1,09ммоль) та N-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейцин (290,0мг, 1,09ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, а потім швидко виливали при перемішуванні до суміші етилацетату (50мл), 10%-ного Na₂CO₃ та розсолу. Цю суміш перемішували протягом 1 години і органічний шар відокремлювали. Водний шар промивали етилацетатом (50мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, зневоднювали (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 CH₃OH:CHCl₃) давала 199,7мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 449,3 (MH⁺).

ф) 4-[[N^α-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 75(e): MC (EP+) 447,4 (MH⁺).

Приклад 76

Одержання 4-[[N^α-(ацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 75(d) (314мг, 1,57ммоль) у ДМФ (7,0мл) додавали НОВТ (256,7мг, 1,90ммоль), ВОС-лейцин (473,2мг, 1,90ммоль) та EDC (364,8мг, 1,90ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім виливали при швидкому перемішуванні до суміші етилацетату (50мл), 10%-ного Na₂CO₃ (50мл) та розсолу (50мл). Цю суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім водний шар відокремлювали і промивали етилацетатом (50мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, зневоднювали (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (3:97 CH₃OH:CHCl₃) давала 434мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 414,5 (MH⁺).

б) (3RS,4RS)-4-[(L-лейциніл)аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол гідрохлорид

Сполуку за Прикладом 76(a) (434мг, 1,05ммоль) розчиняли у 4N HCl/діоксані (10мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували і зневоднювали азеотропною перегонкою з толуолом. Сіль аміну (127,6мг, 0,70ммоль) потім розчиняли у CH₂Cl₂ (4,0мл) і додавали DIEA (0,27мл, 1,54ммоль). Цей розчин потім розділювали навпіл і використовували безпосередньо у наступній процедурі: MC (EP+) 314,4 (MH⁺).

с) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(ацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 76(b) (0,35ммоль) при 0°C додавали оцтовий ангідрид (0,04мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1,5 годин, потім розводили CHCl₃ (50мл) і промивали 5%-ним NaHCO₃, розсолем, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 CH₃OH:CHCl₃) давала 51,3мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 356,5 (MH⁺).

д) 4-[[N^α-(ацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 76(c): MC (EP+) 354,4 (MH⁺).

Приклад 77

Одержання 4-[[N^α-(п-трифторметилбензолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(п-трифторметилбензолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 76(b) (0,35ммоль) у CH₂Cl₂ додавали п-трифторметилбензолсульфонілхлорид (105,8мг, 0,43ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом приблизно 1,5 годин, потім розводили CHCl₃ (50мл) і промивали 5%-ним NaHCO₃, розсолем, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 CH₃OH:CHCl₃) давала 94,2мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 522,3 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(п-трифторметилбензолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 77(a): MC (EP+) 520,2 (MH⁺).

Приклад 78

Одержання 4-[[N^α-(6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидиону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 76(b) (0,35ммоль) у ДМФ (2,0мл) додавали DIEA (0,13мл), НОВТ (58,2мг), 6-хінолінкарбонову кислоту (73,2мг) та EDC (85,2мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, потім виливали при швидкому перемішуванні до суміші етилацетату (50мл), 10%-ного Na₂CO₃ (50мл) та розсолу (50мл). Цю суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім водний шар відокремлювали і промивали етилацетатом (50мл). Об'єднані органічні шари промивали 10%-ним Na₂CO₃, розсолем, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 CH₃OH:CHCl₃) давала 91,8мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 469,4 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-(4-метилпентил)-3-піперидион

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 78(a): MC (EP+) 467,4 (MH⁺).

Приклад 79

Одержання 4-[[2-(RS)-(3-біфеніл)-4-метил]аміно]пентаноїл]-1-(4-метилпентил)-3-піперидиону

a) (3RS,4RS)-4-[[2-(RS)-(3-біфеніл)-4-метил]аміно]пентаноїл]-1-(4-метилпентил)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 75(d) (101,0мг, 0,50ммоль) у ДМФ (2,0мл) додавали НОВТ (82,5мг, 0,61ммоль), 2-(3-біфеніл)-4-метилвалеріанову кислоту (161,8мг, 0,60ммоль) та EDC (116,6мг, 0,61ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин, потім виливали при швидкому перемішуванні до суміші етилацетату (50мл), 5%-ного NaHCO₃ (50мл) та розсолу (50мл). Цю суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім водний шар відокремлювали і промивали етилацетатом (50мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (2:98 CH₃OH:CHCl₃) давала 72,9мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 451,3 (MH⁺).

b) 4-[[2-(RS)-(3-біфеніл)-4-метил]аміно]пентаноїл]-1-(4-метилпентил)-3-піперидион

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 17(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 79(a): MC (EP+) 449,4 (MH⁺).

Приклад 80

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[2-((бензилоксикарбоніл)метиламіно)етил]-3-піперидиону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[2-((бензилоксикарбоніл)метиламіно)етил]-3-піперидинол

До суспензії хлористоводневої солі аміну за Прикладом 21(f) (2,04г, 5,09ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (836мкл, 6,0ммоль). Розчин N-[(бензилокси)карбоніл]-N-метиламіноацетальдегіду (1,25г, 6,0ммоль) у CH₂Cl₂ додавали до реакційної суміші, яку перемішували протягом 2год., а потім концентрували і залишали під високим вакуумом на 2год. Залишок розчиняли у CH₂Cl₂ (15мл), додавали триацетоборгідрид натрію (2,33г, 11,0ммоль) і суміш перемішували протягом ночі, а потім розводили CHCl₃ і промивали H₂O та розсолем. Хроматографія на колонці (силікагель, 3:97 MeOH:CHCl₃, потім 5:95 MeOH:CHCl₃) давала названу у заголовку сполуку, яку безпосередньо використовували на наступній стадії: MC (EP+) 555,2 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[2-((бензилоксикарбоніл)метиламіно)етил]-3-піперидион

До розчину спирту за Прикладом 80(a) (305,9мг, 0,55ммоль) у безводному ДМСО (2мл) під аргоном додавали триетиламін (460мкл, 3,3ммоль) та комплекс SO₃•піридин (266,1мг, 1,7ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки аналіз методом тонкошарової хроматографії не показував повне витрачання вихідного матеріалу (1год.), після чого суміш розводили CHCl₃ (100мл) і промивали 1:1 розсолем:5%-ним NaHCO₃. Водний шар промивали свіжим CHCl₃ і об'єднані органічні шари промивали 5%-ним NaHCO₃ та розсолем, а потім зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (силікагель, CHCl₃, потім 2:98 MeOH:CHCl₃) давала 131,4мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 553,2 (MH⁺).

Приклад 81

Одержання 4-[[N^α-(α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]-3-піперидиону

a) (3RS,4RS)-4-[[L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 33(d) у MeOH (30мл) при 0°C додавали 10% Pd на вугіллі (1,50г) під шаром аргону. Суміш перемішували під атмосферою водню, одночасно підігріваючи до кімнатної температури, доки аналіз методом тонкошарової хроматографії не вказував на повне вичерпання вихідного матеріалу (30хв.). Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, промивали MeOH і фільтрат концентрували, одержуючи 389мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 425,2 (MH⁺).

b) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]-3-піперидинол

До розчину аміну за Прикладом 81(a) (0,23ммоль) у CH₂Cl₂ (2мл) при 0°C додавали N-метилморфолін (31мкл, 0,28ммоль) та α-толуолсульфонілхлорид (56,0мг, 0,29ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2год., а потім розводили CHCl₃ (50мл), промивали 10%-ним Na₂CO₃ та розсолем, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували, одержуючи 129,3мг названої у заголовку сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки: MC (EP+) 579,3 (MH⁺).

c) [[N^α-(α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]-3-піперидион

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 80(b), за винятком того, що при цьому використовувалась сполука за Прикладом 81(b): MC (EP+) 577,4 (MH⁺).

Приклад 82

Одержання 4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]-3-піперидинону
а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)-фенілацетил]-3-піперидинол
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 81(b), за винятком того, що замість α-толуолсульфонілхлориду використовували 2-нафтоїлхлорид: MC (EP+) 579,3 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]-3-піперидинон
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 80(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 82(a), а ізолювали її за допомогою хроматографії на колонці як компонент з вищим значенням R_f: MC (EP+) 577,3 (MH⁺). Діастереомер, який був компонентом з нижчим значенням R_f, також ізолювали методом хроматографії на колонці: MC (EP+) 577,2 (MH⁺).

Приклад 83

Одержання 4-[[N^α-(бензолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)-фенілацетил]-3-піперидинону
а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)-фенілацетил]-3-піперидинол
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 81(a), за винятком того, що замість α-толуолсульфонілхлориду використовували бензолсульфонілхлорид: MC (EP+) 565,3 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(бензолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]-3-піперидинон
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 80(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 83(a): MC (EP+) 563,4 (MH⁺).

Приклад 84

Одержання 4-[[N^α-(3-ізохінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)-фенілацетил]-3-піперидинону
а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(3-ізохінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)-фенілацетил]-3-піперидинол
До розчину сполуки 81(a) (0,23ммоль) у CH₂Cl₂ (2мл) додавали НОВТ (37,6мг, 0,28ммоль), 3-ізохінолінкарбонову кислоту (48,7мг, 0,28ммоль) та EDC (53,5мг, 0,28ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім виливали при швидкому перемішуванні до суміші EtOAc, 10%-ного Na₂CO₃ та розсолу (50мл кожного) і перемішували протягом 30хв. Шари розділяли, і водний шар промивали свіжим EtOAc (50мл). Об'єднані органічні шари промивали 10%-ним Na₂CO₃ та розсолом, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія на колонці (силікагель, 5:95 MeOH:EtOAc) давала 40,7мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 580,3 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(3-ізохінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]-3-піперидинон
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 80(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 84(a): MC (EP+) 578,1 (MH⁺).

Приклад 85

Одержання 4-[3-[(2-піридил)-фенілацетил]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-4-[3-[(2-піридил)-фенілацетил]аміно]-1-[(трет-бутоксикарбоніл)-3-піперидинол]
До розчину аміноспирту за Прикладом 21(d) (434,1мг, 2,0ммоль) у ДМФ (5мл) додавали НОВТ (299,1мг, 2,2ммоль), 3-(2-піридил)фенілоцтову кислоту за Прикладом 33(c) (471,4мг, 2,2ммоль) та EDC (422,5мг, 2,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім виливали при швидкому перемішуванні до суміші EtOAc, 10%-ного Na₂CO₃ та розсолу (100мл кожного) і перемішували протягом 30хв. Шари розділяли, і водний шар промивали свіжим EtOAc (100мл). Об'єднані органічні шари промивали 10%-ним Na₂CO₃ та розсолом, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія на колонці (силікагель, EtOAc) давала 388мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 412,3 (MH⁺).

б) (3RS,4RS)-4-[3-[(2-піридил)-фенілацетил]аміно]-3-піперидинол біс-гідрохлорид
До розчину сполуки за Прикладом 85(a) розчиняли у 4Н HCl/діоксані (30мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5год., контролюючи виділення газу за допомогою барботера з мінеральним маслом. Реакційну суміш концентрували і залишок висушували азеотропно перегонкою, одержуючи названу у заголовку сполуку, яку безпосередньо використовували на наступній стадії: MC (EP+) 312,3 (MH⁺).

с) (3RS,4RS)-4-[3-[(2-піридил)-фенілацетил]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинол

До розчину CBZ-лейцину (144,6мг, 0,55ммоль) у ДМФ (4мл) додавали сполуку за Прикладом 85(b) (0,45ммоль), DIEA (173мкл, 0,99ммоль), НОВТ (73,1мг, 0,54ммоль) та EDC (106,1мг, 0,55ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім виливали при швидкому перемішуванні до суміші EtOAc, 10%-ного Na₂CO₃ та розсолу (50мл кожного) і перемішували протягом 1год. Шари розділяли, і водний шар промивали свіжим EtOAc (50мл). Об'єднані органічні шари промивали 10%-ним Na₂CO₃ та розсолом, зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували, одержуючи названу у заголовку сполуку, яку безпосередньо використовували на наступній стадії без подальшої очистки: MC (EP+) 559,3 (MH⁺).

д) 4-[3-[(2-піридил)-фенілацетил]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 80(b), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 85(c): MC (EP+) 557,3 (MH⁺).

Приклад 86

Одержання 4-[3-[(2-піридил)фенілацетил]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[2-(піридинілметоксикарбоніл)]аміно]пентаноїл]-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-4-[3-[(2-піридил)фенілацетил]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[2-(піридинілметоксикарбоніл)]аміно]пентаноїл]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 85(c), за винятком того, що замість CBZ-лейцину використовували N-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейцин: MC (EP+) 560,3 (MH⁺).

б) 4-[3-[(2-піридил)фенілацетил]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[2-(піридинілметоксикарбоніл)]аміно]пентаноїл]-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 80(b), за винятком того, що при цьому

використовували сполуку за Прикладом 86(а): MC (EP+) 558,2 (MH⁺).

Приклад 87

Одержання 4-[[N^α-(2-фенілацетил)-L-лейциніл]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінону

а)

(3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(j), за винятком того, що замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти використовували фенілоцтову кислоту: MC (EP+) 567 (MH⁺).

б)

4-[[N^α-(2-фентацетил)-1-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 87(а): MC (EP+) 565 (MH⁺).

Приклад 88

Одержання

4-[[N^α-(трет-бутоксіоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінону

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 46(h): MC (EP+) 547 (MH⁺).

Приклад 89

Одержання 4-[(L-лейциніл)аміно]-1-[(S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]-аміно]пентил]-3-піролідінону гідрохлориду

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(i), за винятком того, що при цьому використовували матеріал за Прикладом 88: MC (EP+) 447 (MH⁺).

Приклад 90

Одержання

4-[[N^α-(2-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінону

а)

(3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(j), за винятком того, що замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти використовували хінальдинову кислоту: MC (EP+) 604 (MH⁺).

б)

4-[[N^α-(2-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 90(а): MC (EP+) 602 (MH⁺).

Приклад 91

Одержання

4-[[N^α-(піперонілкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінону

а)

(3RS,4RS)-4-[[N^α-(піперонілкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(j), за винятком того, що замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти використовували піперонілову кислоту: MC (EP+) 597 (MH⁺).

б)

4-[[N^α-(піперонілкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 91(а): MC (EP+) 595 (MH⁺).

Приклад 92

Одержання

4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінону

а)

(3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(j), за винятком того, що замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти використовували 4-фторбензойну кислоту: MC (EP+) 571 (MH⁺).

б)

4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 92(а): MC (EP+) 569 (MH⁺).

Приклад 93

Одержання

4-[[N^α-(2-піридилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінону

а)

(3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-піридилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(j), за винятком того, що замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти використовували піколінову кислоту: MC (EP+) 554 (MH⁺).

б)

4-[[N^α-(2-піридилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 93(а): MC (EP+) 552 (MH⁺).

Приклад 94

Одержання

4-[[N^α-(2-нітро-α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]]аміно]пентил]-3-піролідінону

а)

(3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-нітро-α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-

[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 46(і) (250мг, 0,48ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додавали TEA (0,23мл, 1,68ммоль), а потім 2-нітро- α -толуолсульфонілхлорид (119мг, 0,5ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) давали 95мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 648 (MH^+).

b) 4-[[[N^α-(2-нітро- α -толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-

[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 94(а): МС (ЕР+) 646 (MH^+).

Приклад 95

Одержання

4-[[[N^α-(8-хінолінсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-

[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинон

a) (3RS,4RS)-4-[[[N^α-(8-хінолінсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-

[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 46(і) (274мг, 0,53ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додавали TEA (0,26мл, 1,84ммоль), а потім 8-хінолінсульфонілхлорид (125мг, 0,55ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) давали 95мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 640 (MH^+).

b) 4-[[[N^α-(8-хінолінсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 95(а): МС (ЕР+) 638 (MH^+).

Приклад 96

Одержання

4-[[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-

[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинон

a) (3RS,4RS)-4-[[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-

[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладів 46(е-і), за винятком того, що замість ВООС- α -лейцину використовували N- CH_3 -N-BOC- α -лейцин, а замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти - нафтоїну кислоту: МС (ЕР+) 617 (MH^+).

b) 4-[[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 96(а): МС (ЕР+) 615 (MH^+).

Приклад 97

Одержання

4-[[[N^α-(2-хінолінілкарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-

[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинон

a) (3RS,4RS)-4-[[[N^α-(2-хінолінілкарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-

[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладів 46(е-і), за винятком того, що замість ВООС- α -лейцину використовували N- CH_3 -N-BOC- α -лейцин, а замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти - хінальдинову кислоту: МС (ЕР+) 616 (MH^+).

b) 4-[[[N^α-(2-хінолінілкарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 97(а): МС (ЕР+) 614 (MH^+).

Приклад 98

Одержання 4-[[[N^α-(фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піперидинон

a) 1-бензилоксикарбоніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин

До розчину 1,2,3,6-тетрагідропіридину (5,4г, 65ммоль) у CH_2Cl_2 (200мл) при 0°C додавали TEA (10мл, 71,5ммоль), а потім по краплям бензилхлороформіат (9,8мл, 63,8ммоль) у CH_2Cl_2 (50мл). Реакційну суміш перемішували 1год. при 0°C та 1год. при кімнатній температурі, а потім розводили CH_2Cl_2 , промивали 1Н НСІ, водою, розсоллом, зневоднювали (MgSO_4) та концентрували. Залишок піддавали хроматографії (40:60 CH_2Cl_2 :гексан), одержуючи 8,0г названої у заголовку сполуки: МС(ЕР+)218(MH^+).

b) 1-бензилоксикарбоніл-3,4-епоксипіперидин

До розчину сполуки за Прикладом 98(а) (8г, 36,9ммоль) у CH_2Cl_2 (200мл) додавали порціями м-СРВА (19г, 111ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували і фільтрували з петролейним ефіром. Органічний шар промивали насиченим K_2CO_3 (тричі), водою, розсоллом, зневоднювали (MgSO_4) і концентрували, одержуючи прозору безбарвну маслянисту рідину, яку безпосередньо використовували на наступній стадії: МС (ЕР+) 256 (MH^+).

c) 1-бензилоксикарбоніл-3-гідрокси-4-азидопіперидин

До розчину сполуки за Прикладом 98(б) (8,6г, 36,9ммоль) у метанолі:воді (200мл розчину 8:1) додавали хлорид амонію (4,0г, 73,8ммоль) та азид натрію (4,8г, 73,8ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 3год., потім концентрували, розводили етилацетатом і промивали по черзі буфером з рН4, насиченим NaHCO_3 , водою та розсоллом. Органічний шар зневоднювали (MgSO_4), фільтрували і концентрували, одержуючи названу у заголовку сполуку: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 7,35 (м, 5H), 5,1 (с, 2H), 4,2 (м, 1 H), 3,4 (м, 1H), 2,3-2,9 (м, 6H).

d) 1-бензилоксикарбоніл-3-гідрокси-4-амінопіперидин

До розчину сполуки за Прикладом 98(c) (10г, 36,9ммоль) у CH_3OH (200мл) додавали триетиламін (15,4мл, 110,7ммоль), а потім 1,3-пропантіол (11,0мл, 10,7ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували і очищали хроматографією на колонці (20:80 метанол:етилацетат), одержуючи 3г названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 251 (MH^+).

e) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензилоксикарбоніл-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 98(d) (3,0г, 12ммоль) у CH_2Cl_2 (300мл) додавали BOC-L-лейцин (3,1г, 12,6ммоль), HOBt (1,7г, 12,6ммоль) та EDC (2,8г, 15ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили CH_2Cl_2 і промивали 0,5N HCl, насиченим NaHCO_3 , водою та розсолем. Органічний шар зневоднювали (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 MeOH: CH_2Cl_2) давала 4,8г названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 464 (MH^+).

f) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 98(e) (3г, 6,47ммоль) у метанолі:етилацетаті (100мл розчину 1:2) додавали 10% Pd/C. Суміш струшували за допомогою гідрогенізатора Парра протягом 2год. при приблизно 310кПа (45psi). Реакційну суміш фільтрували через шар целіту з CH_2Cl_2 і концентрували, одержуючи 2 г названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 330 (MH^+).

h) (2RS,4RS)-4-[[N^a -(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 98(f) (1,6г, 4,86ммоль) у CH_2Cl_2 (200мл) додавали CBZ-лейциналь (1,8г, 7,29ммоль). Реакційну суміш залишали з перемішуванням на 0,5год. при кімнатній температурі, а потім додавали триацетоборгідрид натрію (2,1г, 9,72ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год., потім розводили етилацетатом, промивали насиченим NaHCO_3 , розсолем, зневоднювали (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 метанол: CH_2Cl_2) давала 2г названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 563 (MH^+).

i) (3RS,4RS)-4-[(L-лейциніл)аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинол гідрохлорид

До розчину сполуки за Прикладом 98 (h) (2г, 3,6ммоль) у метанолі (50мл) додавали 4N HCl у діоксані (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували, одержуючи 2,2г названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 463 (MH^+).

j) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 98(i) (337мг, 0,63ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додавали TEA (0,22мл, 1,58ммоль), а потім фенілоцтову кислоту (90мг, 0,66ммоль), EDC (151мг, 0,78ммоль) та HOBt (89мг, 0,66ммоль). Реакційну суміш перемішували до закінчення реакції за даними тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) давали 273мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 581 (MH^+).

k) 4-[[N^a -(фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинон

До розчину сполуки за Прикладом 98(j) (270мг, 0,46ммоль) у DMSO (2,5мл) додавали TEA (0,39мл, 2,8ммоль) та піридиновий комплекс триоксиду сірки (223мг, 1,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год., а потім розподіляли її між етилацетатом та насиченим NaHCO_3 . Органічний шар промивали розсолем, зневоднювали (MgSO_4), концентрували і залишок піддавали хроматографії (5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), одержуючи 220мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 579 (MH^+).

Приклад 99

Одержання 4-[[N^a -(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідинол

До розчину аміноспирту за Прикладом 21(d) (320мг, 1,48ммоль) у CH_2Cl_2 (20мл) додавали N-(4-піридилметоксикарбоніл)-L-лейцин (415мг, 1,85ммоль), HOBt (210мг, 1,55ммоль) та EDC (355мг, 1,85ммоль). Реакційну суміш залишали при перемішуванні на ніч при кімнатній температурі, потім розводили CH_2Cl_2 і промивали 0,5N HCl, насиченим NaHCO_3 , водою та розсолем. Органічний шар зневоднювали (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (10:90 MeOH: CH_2Cl_2) давала 573мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 465 (MH^+).

b) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол біс-гідрохлорид

До сполуки за Прикладом 99(a) (570мг, 1,22ммоль) у метанолі (10мл) додавали 4M HCl у діоксані (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували, одержуючи 536мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 365 (MH^+).

c) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(h), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 99(b): MC (EP+) 598 (MH^+).

d) 4-[[N^a -(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 99(c): MC (EP+) 596 (MH^+).

Приклад 100

Одержання 4-[[N^a -(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^a -(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 99(с), за винятком того, що замість CBZ-L-лейциналю використовували CBZ-D-лейциналь: MC (EP+) 598 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 100(а): MC (EP+) 596 (MH⁺).

Приклад 101

Одержання 4-[[N^α-(фенілацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинову

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(фенілацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладів 98(h-j), за винятком того, що замість CBZ-L-лейциналю використовували CBZ-D-лейциналь: MC (EP+) 581 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(феніл ацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 101(а): MC (EP+) 579 (MH⁺).

Приклад 102

Одержання 4-[[N^α-(4-імідазолацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-тперидинову

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-імідазолацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладів 98(h-j), за винятком того, що замість CBZ-L-лейциналю використовували CBZ-D-лейциналь, а замість фенілоцтової кислоти - 4-імідазолацетову кислоту: MC (EP+) 571 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-імідазолацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 98(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 102(а): MC (EP+) 570 (MH⁺).

Приклад 103

Одержання 4-[[N^α-(4-імідазолацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинову

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-імідазолацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладів 98(h-j), за винятком того, що замість фенілоцтової кислоти використовували 4-імідазолацетову кислоту: MC (EP+) 571 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-імідазолацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 98(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 103(а): MC (EP+) 570 (MH⁺).

Приклад 104

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидинову

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладів 98(h-j), за винятком того, що замість фенілоцтової кислоти використовували ізонікотинову кислоту: MC (EP+) 568 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-піридинілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 98(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 104(а): MC (EP+) 566 (MH⁺).

Приклад 105

Одержання 4-[[N^α-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидинову

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 98(к), за винятком того, що при цьому використовували матеріал за Прикладом 98(е): MC (EP+) 462 (MH⁺).

Приклад 106

Одержання 4-[[N^α-(8-хінолінсульфоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидинову

a) (3RS,4RS)-4-[[L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидином гідрохлорид

До матеріалу за Прикладом 98(е) (1,5г, 3,2ммоль) у метанолі (10мл) додавали 4М HCl у діоксані (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували, одержуючи 1 г названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 364 (MH⁺).

b) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(8-хінолінсульфоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидином

До розчину сполуки за Прикладом 106(а) (250мг, 0,63ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали TEA (0,22мл, 1,58ммоль), а потім 8-хінолінсульфонілхлорид (150мг, 0,66ммоль). Реакційну суміш перемішували до закінчення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 250мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 555 (MH⁺).

c) 4-[[N^α-(8-хінолінсульфоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидином

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 98(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 106(б): MC (EP+) 553 (MH⁺).

Приклад 107

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидинову
а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 106(а) (250мг, 0,63ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали TEA (0,31мл, 2,2ммоль), а потім 4-піридилоцтової кислоти гідрохлорид (89мг, 0,66ммоль), EDC (151мг, 0,78ммоль) та НОВТ (89мг, 0,66ммоль). Реакційну суміш перемішували до закінчення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 213мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 483 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(4-піридинілацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидион

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 107(а): МС (ЕР+) 481 (МН⁺).

Приклад 108

Одержання 4-[[N^α-(4-імідазолацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидинову

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-імідазолацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 106(а) (250мг, 0,63ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали TEA (0,22мл, 1,58ммоль), а потім 4-імідазолоцтову кислоту (107мг, 0,66ммоль), EDC (151мг, 0,78ммоль) та НОВТ (89мг, 0,66ммоль). Реакційну суміш перемішували до закінчення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 213мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 472 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(4-імідазолацетил)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидион

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 108(а): МС (ЕР+) 470 (МН⁺).

Приклад 109

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидинову

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидинол

До розчину сполуки за Прикладом 106(а) (100мг, 0,25ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали TEA (0,05мл, 0,38ммоль), а потім ізонікотинову кислоту (33мг, 0,26ммоль), EDC (60мг, 0,31ммоль) та НОВТ (35мг, 0,26ммоль). Реакційну суміш перемішували до закінчення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 100мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 469 (МН⁺).

б) 4-[[N^α-(4-піридинілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-(бензилоксикарбоніл)-3-піперидион

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 109(а): МС (ЕР+) 467 (МН⁺).

Приклад 110

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(3-ізохінолінілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідинову

а) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(трет-бутоксіоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 46(ф) (2г, 6,34ммоль) у CH₂Cl₂ (100мл) додавали бензальдегід (0,82мл, 7,6ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год., а потім додавали триацетоборгідрид натрію (3,36г, 15,9ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год., а потім розводили етилацетатом і промивали насиченим NaHCO₃, розсолем, зневоднювали (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 метанол:CH₂Cl₂) давала 2г названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 406 (МН⁺).

б) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[(L-лейциніл)аміно]-3-піролідинол біс-гідрохлорид

До розчину сполуки за Прикладом 110(а) (2г, 4,9ммоль) у метанолі (20мл) додавали 4М HCl у діоксані (20мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували, одержуючи 1,4г названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 306 (МН⁺).

с) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(3-ізохінолінілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 110(б) (250мг, 0,66ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали TEA (0,23мл, 1,65ммоль), а потім 3-ізохінолінкарбонову кислоту (132мг, 0,69ммоль), EDC (158мг, 0,82ммоль) та НОВТ (94мг, 0,69ммоль). Реакційну суміш перемішували до закінчення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 180мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 461 (МН⁺).

д) 1-бензил-4-[[N^α-(3-ізохінолінілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідион

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 110(с): МС (ЕР+) 459 (МН⁺).

Приклад 111

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(3,4-дихлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідинову

а) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(3,4-дихлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти використовували 3,4-дихлорбензойну кислоту: МС (ЕР+) 478 (МН⁺).

б) 1-бензил-4-[[N^α-(3,4-дихлорбензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідион

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 111(а): МС (ЕР+) 476 (МН⁺).

Приклад 112

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-3-піролідинову

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(трет-бутоксіоксикарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(е), за винятком того, що замість VOC-L-лейцину використовували N-CH₃-VOC-L-лейцин: МС (ЕР+) 464 (МН⁺).

б) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(трет-бутоксіоксикарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(ф), за винятком того, що при цьому

b) 1-бензил-4-[[N^α-(4-імідазолацетил)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 120(a): MC (EP+) 412 (MH⁺).

Приклад 121
Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(4-піридинілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідінону
а) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(4-піридинілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідінол
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 110(c), за винятком того, що замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти використовували ізонікотинову кислоти гідрохлорид: MC (EP+) 411 (MH⁺).

б) 1-бензил-4-[[N^α-(4-піридинілкарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідінон
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 121(a): MC (EP+) 409 (MH⁺).

Приклад 122
Одержання 4-[[N^α-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]-аміно]-1-бензилоксикарбоніл-3-піролідінону
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 46(e): MC (EP+) 448 (MH⁺).

Приклад 123
Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметокси)карбоніл]-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінону
а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметокси)карбоніл]-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінол
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(h), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 47(b), а замість CBZ-лейцинала використовували CBZ-D-лейциналь: MC (EP+) 584 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(4-піридинілметокси)карбоніл]-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2R)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінон
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 98(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 123(a): MC (EP+) 582 (MH⁺).

Приклад 124
Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметокси)карбоніл]-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінону
а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметокси)карбоніл]-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінол
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 123(a), за винятком того, що замість CBZ-D-лейцинала використовували BOC-L-лейциналь: MC (EP+) 550 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(4-піридинілметокси)карбоніл]-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінон
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 98(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 124(a): MC (EP+) 548 (MH⁺).

Приклад 125
Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметокси)карбоніл]-L-лейциніл]-аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-(аміно)пентил]-3-піролідінону біс-гідрохлориду
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(i), за винятком того, що при цьому використовували матеріал за Прикладом 124(b): MC (EP+) 448 (MH⁺).

Приклад 126
Одержання 4-[[N^α-(2-метилпропокси)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінону
а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-метилпропокси)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінол
До розчину сполуки за Прикладом 46(i) (274мг, 0,53ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали TEA (0,26мл, 1,84ммоль), а потім ізобутилхлороформіат (0,075мл, 0,55ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за даними аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 78мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 549 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(2-метилпропокси)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінон
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 126(a): MC (EP+) 547 (MH⁺).

Приклад 127
Одержання 4-[[N^α-(метиламіно)тіокарбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінону
а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(метиламіно)тіокарбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінол
До розчину сполуки за Прикладом 46(i) (250мг, 0,48ммоль) у CH₂Cl₂ додавали TEA (0,14мл, 1ммоль), а потім метилізотіоціанат (0,03мл, 0,5ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за даними аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 59мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 522 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(метиламіно)тіокарбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)аміно]пентил]-3-піролідінон
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 127(a): MC (EP+) 520 (MH⁺).

Приклад 128

Одержання 4-[[N^α-(фенілметиламіно)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(фенілметиламіно)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 46(i) (250мг, 0,48ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали TEA (0,14мл, 1ммоль), а потім бензилозоціанат (0,06мл, 0,5ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за даними аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 59мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 582 (МН⁺).

b) 4-[[N^α-(фенілметиламіно)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 128(a): МС (ЕР+) 580 (МН⁺).

Приклад 129

Одержання 4-[[N^α-(3,4-дихлорфеніламіно)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-Г(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(3,4-дихлорфеніламіно)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 46(i) (250мг, 0,48ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали TEA (0,14мл, 1ммоль), а потім 3,4-дихлорфенілозоціанат (95мг, 0,5ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за даними аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 240мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 636 (МН⁺).

b) 4-[[N^α-(3,4-дихлорфеніламіно)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 129(a): МС (ЕР+) 634 (МН⁺).

Приклад 130

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(3,4-дихлорфеніламіно)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(3,4-дихлорфеніламіно)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 110(b) (250мг, 0,66ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали TEA (0,19мл, 1,3ммоль), а потім 3,4-дихлорфенілозоціанат (130мг, 0,69ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за даними аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 240мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 493 (МН⁺).

b) 1-бензил-4-[[N^α-(3,4-дихлорфеніламіно)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинон Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 130(a): МС (ЕР+) 491 (МН⁺).

Приклад 131

Одержання 4-[[N^α-(1,2,3,4-тетрагідро-6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(п-толуолсульфоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(1,2,3,4-тетрагідро-6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(п-толуолсульфоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 65(a) (2,2г, 3,6ммоль) у метанолі:етилацетаті (200мл 1:2 розчину) додавали 10% Pd на вугіллі. Суміш струшували на гідрогенізаторі Парра протягом 2год. при приблизно 275кПа (40psi). Реакційну суміш фільтрували через шар целіту з CH₂Cl₂ і концентрували, одержуючи 1,73г названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 474 (МН⁺).

b) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(1,2,3,4-тетрагідро-6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(п-толуолсульфоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинол

До розчину матеріалу за Прикладом 131(a) (300мг, 0,63ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) додавали TEA (0,1мл, 0,69ммоль), а потім п-толуолсульфонілхлорид (127мг, 0,66ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за даними аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 260мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 628 (МН⁺).

c) 4-[[N^α-(1,2,3,4-тетрагідро-6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(п-толуолсульфоніл)]аміно]пентил]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 131(b): МС (ЕР+) 626 (МН⁺).

Приклад 132

Одержання 4-[[N^α-(1,2,3,4-тетрагідро-6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(ацетил)]аміно]пентил]-3-піролідинону

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(1,2,3,4-тетрагідро-6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(ацетил)]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 131(b), за винятком того, що замість п-толуолсульфонілхлориду використовували ацетилхлорид: МС (ЕР+) 516 (МН⁺).

b) 4-[[N^α-(1,2,3,4-тетрагідро-6-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(ацетил)]аміно]пентил]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 132(a): МС (ЕР+) 514 (МН⁺).

Приклад 133

Одержання 4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[(ацетил)]аміно]пентил]-3-

піролідінону

а) 3RS,4RS)-4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-амінопентил]-3-піролідінол

До розчину сполуки за Прикладом 92(а) (1,9г, 3,3ммоль) у метанолі:етилацетаті (200мл 1:2 розчину) додавали 10% Pd на вугіллі. Суміш струшували на гідрогенізаторі Парра протягом 2год. при приблизно 310кПа (45psi). Реакційну суміш фільтрували через шар целіту з CH₂Cl₂ і концентрували, одержуючи 1,2 г названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 437 (MH⁺).

б) (3RS,4RS)-4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(ацетил)аміно]пентил]-3-піролідінол

До розчину матеріалу за Прикладом 133(а) (250мг, 0,57ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) додавали TEA (0,1мл, 0,63ммоль), а потім ацетилхлорид (0,04мл, 0,6ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за даними аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 190мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 479 (MH⁺).

с) 4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(ацетил)аміно]-пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 133(б): MC (EP+) 477 (MH⁺).

Приклад 134

Одержання 4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(п-толуолсульфоніл)аміно]пентил]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(п-толуолсульфоніл)аміно]пентил]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 133(б), за винятком того, що замість ацетилхлориду використовували п-толуолсульфонілхлорид: MC (EP+) 591 (MH⁺).

б) 4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(п-толуолсульфоніл)аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували матеріал за Прикладом 134(а): MC (EP+) 589 (MH⁺).

Приклад 135

Одержання 4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(метансульфоніл)аміно]пентил]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(метансульфоніл)аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 133(б), за винятком того, що замість ацетилхлориду використовували метансульфонілхлорид: MC(EP+)515(MH⁺).

б) 4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(метансульфоніл)аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували матеріал за Прикладом 135(а): MC (EP+)513(MH⁺).

Приклад 136

Одержання 4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(α-толуолсульфоніл)аміно]пентил]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(α-толуолсульфоніл)аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 133(б), за винятком того, що замість ацетилхлориду використовували α-толуолсульфонілхлорид; MC (EP+) 591 (MH⁺).

б) 4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(α-толуолсульфоніл)аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували матеріал за Прикладом 136(а): MC (EP+) 589 (MH⁺).

Приклад 137

Одержання 1-(2-фенетил)-4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(2-фенетил)-4-[[N^Q-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 110(а), за винятком того, що замість бензальдегіду використовували фенілацетальдегід: MC (EP+) 420 (MH⁺).

б) (3RS,4RS)-1-(2-фенетил)-4-[[L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол гідро хлорид

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 110(б), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 137(а): MC (EP+) 320 (MH⁺).

с) (3RS,4RS)-1-(2-фенетил)-4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 110(с), за винятком того, що замість 3-ізохінолінкарбонової кислоти використовували 4-фторбензойну кислоту: MC (EP+) 442 (MH⁺).

д) 1-(2-фенетил)-4-[[N^Q-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували матеріал за Прикладом 137(с): MC (EP+) 440 (MH⁺).

Приклад 138

Одержання 1-(2-фенетил)-4-[[N^Q-(2-хінолінілкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(2-фенетил)-4-[[N^Q-(2-хінолінілкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 137(с), за винятком того, що замість 4-фторбензойної кислоти використовували хінальдинову кислоту: MC (EP+) 475 (MH⁺).

б) 1-(2-фенетил)-4-[[N^Q-(2-хінолінілкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували матеріал за Прикладом 138(а): MC (EP+) 473 (MH⁺).

Приклад 139

Одержання 1-(2-фенетил)-4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону
а) (3RS,4RS)-1-(2-фенетил)-4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 137(с), за винятком того, що замість 4-фторбензойної кислоти використовували 2-нафтоїну кислоту: МС (EP+) 474 (MH⁺).

б) 1-(2-фенетил)-4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували матеріал за Прикладом 139(а): МС (EP+) 472 (MH⁺).

Приклад 140

Одержання 1-(2-фенетил)-4-[[N^α-(α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3P8,4P8)-1-(2-фенетил)-4-[[N^α-(α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 131(б), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 137(б), а замість п-толуолсульфонілхлориду використовували α-толуолсульфонілхлорид: МС (EP+) 474 (MH⁺).

б) 1-(2-фенетил)-4-[[N^α-(α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували матеріал за Прикладом 140(а): МС (EP+) 472 (MH⁺).

Приклад 141

Одержання 1-(2-фенетил)-4-[[N^α-(2-нітро-α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3P8,4P8)-1-(2-фенетил)-4-[[N^α-(2-нітро-α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 140(а), за винятком того, що замість α-толуолсульфонілхлориду використовували 2-нітро-α-толуолсульфонілхлорид: МС (EP+) 519 (MH⁺).

б) 1-(2-фенетил)-4-[[N^α-(2-нітро-α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували матеріал за Прикладом 141 (а): МС (EP+) 517 (MH⁺).

Приклад 142

Одержання 4-[[N^α-(2-фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[4-піридинілкарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-(аміно)пентил]-3-піролідінол

До розчину сполуки за Прикладом 87(а) (1г, 1,76ммоль) у метанолі:етилацетаті (200мл 1:2 розчину) додавали 10% Pd на вугіллі. Суміш поміщали до гідрогенізатора Парра на 2год. при приблизно 310кПа (45psi). Реакційну суміш фільтрували через шар целіту з CH₂Cl₂ і концентрували, одержуючи 740мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 433 (MH⁺).

б) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[4-піридинілкарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідінол

До розчину сполуки за Прикладом 142(а) (247мг, 0,57ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали ізонікотинову кислоту (74мг, 0,6ммоль), а потім EDC (137мг, 0,7ммоль) та НОВТ (81мг, 0,6ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 180мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 538 (MH⁺).

с) 4-[[N^α-(2-фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[4-піридинілкарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 142(б): МС (EP+) 536 (MH⁺).

Приклад 143

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[п-толуолсульфоніл]аміно]пентил]-3-піролідінол

До розчину сполуки за Прикладом 142(а) (247мг, 0,57ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали ТЕА (0,1мл, 0,7ммоль), а п-толуолсульфонілхлорид (114мг, 0,6ммоль). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 300мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 587 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(2-фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[п-толуолсульфоніл]аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 143(а): МС (EP+) 585 (MH⁺).

Приклад 144

Одержання 4-[[N^α-(2-фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[4-імідазолацетил]аміно]пентил]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[4-імідазолацетил]аміно]пентил]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 142(б), за винятком того, що замість ізонікотинової кислоти використовували 4-імідазолацетову кислоту: МС (EP+) 541 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(2-фенілацетил)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[4-імідазолацетил]аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 144(а): МС (EP+) 539 (MH⁺).

Приклад 145

Одержання 4-[(4-феноксibenзоїл)аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-4-[(4-феноксibenзоїл)аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-

піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладу 1(е-г), за винятком того, що на стадії 1(е) замість CBZ-лейцину використовували 4-феноксibenзойну кислоту: МС (ЕР+) 546,3 (МН⁺), 568,2 (М+Na).

б) 4-[(4-феноксibenзоїл)аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(бензилоксикарбоніл)аміно]-пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 1(н), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 145(а): МС (ЕР+) 544,2 (МН⁺).

Приклад 146

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(4-піридинілметокси)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(4-піридинілметокси)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

До розчину сполуки за Прикладом 47(б) (383мг, 0,91ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) додавали ТЕА (0,25мл, 1,81ммоль), а потім бензальдегід (0,11мл, 1,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год., а потім додавали триацетоборгідрид натрію (423мг, 2ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год., а потім розводили етилацетатом і промивали насиченим NaHCO₃, розсолом, зневоднювали (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 метанол:CH₂Cl₂) давала 210мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 441 (МН⁺).

б) 1-бензил-4-[[N^α-(4-піридинілметокси)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 146(а): МС (ЕР+) 439 (МН⁺).

Приклад 147

Одержання 1-(2-нафтилметил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(2-нафтилметил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 146(а), за винятком того, що замість бензальдегіду використовували 2-нафталальдегід: МС (ЕР+) 491 (МН⁺).

б) 1-(2-нафтилметил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 147(а): МС (ЕР+) 489 (МН⁺).

Приклад 148

Одержання 1-(3-ціанобензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(3-ціанобензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 146(а), за винятком того, що замість бензальдегіду використовували 3-ціанобензальдегід: МС (ЕР+) 466 (МН⁺).

б) 1-(3-ціанобензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 148(а): МС (ЕР+) 464 (МН⁺).

Приклад 149

Одержання 1-(3-амідобензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(3-амідобензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

До розчину сполуки за Прикладом 148(а) (160мг, 0,34ммоль) у ДМСО (4мл) додавали H₂O₂ (0,5мл), а потім 29мг K₂CO₃. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год., потім розводили етилацетатом і промивали водою, розсолом, зневоднювали (Na₂SO₄) і концентрували, одержуючи названу у заголовку сполуку: МС (ЕР+) 484 (МН⁺).

б) 1-(3-амідобензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 149(а): МС (ЕР+) 482 (МН⁺).

Приклад 150

Одержання 1-(3-нітробензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(3-нітробензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 146(а), за винятком того, що замість бензальдегіду використовували 3-нітробензальдегід: МС (ЕР+) 486 (МН⁺).

б) 1-(3-нітробензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 150(а): МС (ЕР+) 484 (МН⁺).

Приклад 151

Одержання 1-(2-нітробензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(2-нітробензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 146(а), за винятком того, що замість бензальдегіду використовували 2-нітробензальдегід: МС (ЕР+) 486 (МН⁺).

б) 1-(2-нітробензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 151(а): МС (ЕР+) 484 (МН⁺).

Приклад 152

Одержання 1-(4-ціанобензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(4-ціанобензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 146(а), за винятком того, що замість бензальдегіду використовували 4-ціанобензальдегід: МС (ЕР+) 466 (МН⁺).

б) 1-(4-ціанобензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 152(а): МС (ЕР+) 464 (МН⁺).

Приклад 153

Одержання 1-(4-бромбензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(4-бромбензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 146(а), за винятком того, що замість бензальдегіду використовували 4-бромбензальдегід: МС (ЕР+) 520 (МН⁺).

б) 1-(4-бромбензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 153(а): МС (ЕР+) 518 (МН⁺).

Приклад 154

Одержання 1-фенетил-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-фенетил-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 146(а), за винятком того, що замість бензальдегіду використовували фенілацетальдегід: МС (ЕР+) 455 (МН⁺).

б) 1-фенетил-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 153(а): МС (ЕР+) 453 (МН⁺).

Приклад 155

Одержання 1-(3-амінобензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

До сполуки за Прикладом 150(б) (20мг, 0,04ммоль) у етанолі (2мл) додавали SnCl₂ (20мг, 0,1ммоль), а потім Na₂CO₃ (8мг, 0,08ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розводили етилацетатом та промивали насиченим NaHCO₃, водою, розсоллом, зневоднювали (Na₂SO₄) і концентрували, одержуючи названу у заголовку сполуку: МС (ЕР+) 454 (МН⁺).

Приклад 156

Одержання 1-(3-бензилоксибензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(3-бензилоксибензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 146(а), за винятком того, що замість бензальдегіду використовували 3-бензилоксибензальдегід: МС (ЕР+) 547 (МН⁺).

б) 1-(3-бензилоксибензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 156(а): МС (ЕР+) 545 (МН⁺).

Приклад 157

Одержання 1-(3-гідроксибензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(3-гідроксибензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 146(а), за винятком того, що замість бензальдегіду використовували 3-гідроксибензальдегід: МС (ЕР+) 457 (МН⁺).

б) 1-(3-гідроксибензил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 157(а): МС (ЕР+) 455 (МН⁺).

Приклад 158

Одержання 1-етил-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-етил-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

До розчину сполуки за Прикладом 47(б) (300мг, 0,71ммоль) у ДМФ (10мл) додавали брометан (0,06мл, 0,85ммоль), Na₂CO₃ (393мг, 2,84ммоль) та каталітичну кількість KI. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім розводили етилацетатом, промивали насиченим NaHCO₃, розсоллом, зневоднювали (Na₂SO₄), концентрували і піддавали хроматографії (20% CH₃OH:CH₂Cl₂), одержуючи 120мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 379 (МН⁺).

б) 1-етил-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон
Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 158(а): МС (ЕР+) 377 (МН⁺).

Приклад 159

Одержання 1-циклопропілметил-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-циклопропілметил-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

До розчину сполуки за Прикладом 47(б) (300мг, 0,71ммоль) у ДМФ (10мл) додавали бромметилциклопропан (0,08мл, 0,85ммоль), Na₂CO₃ (393мг, 2,84ммоль) та каталітичну кількість KI. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім розводили етилацетатом, промивали насиченим NaHCO₃, розсоллом, зневоднювали (Na₂SO₄), концентрували і піддавали хроматографії (20% CH₃OH:CH₂Cl₂), одержуючи 120мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 405 (МН⁺).

б) 1-циклопропілметил-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 159(а): МС (ЕР+) 403 (МН⁺).

Приклад 160

Одержання 1-(2-N,N-диметиламіноетил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-(2-N,N-диметиламіноетил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

До розчину сполуки за Прикладом 47(б) (383мг, 0,91ммоль) у етанолі (10мл) додавали 2-диметиламіноетилхлорид гідрохлорид (158мг, 1,1ммоль), Na₂CO₃ (250мг, 1,81ммоль) та каталітичну кількість KI. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 год., а потім розводили етилацетатом, промивали насиченим NaHCO₃, розсоллом, зневоднювали (Na₂SO₄), концентрували і піддавали хроматографії (25% CH₃OH:CH₂Cl₂), одержуючи 150мг названої у заголовку сполуки: МС (ЕР+) 422 (МН⁺).

б) 1-(2-N,N-диметиламіноетил)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому

використовували сполуку за Прикладом 160(a): MC (EP+) 420 (MH⁺).

Приклад 161

Одержання 1-(2-морфоліноетил)-4-[[N^a-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинону

а) (3RS,4RS)-1-(2-морфоліноетил)-4-[[N^a-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 47(b) (400мг, 0,95ммоль) у етанолі (10мл) додавали N-(2-хлоретил)морфолін гідрохлорид (194мг, 1,1ммоль), Na₂CO₃ (525мг, 3,8ммоль) та каталітичну кількість KI. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6год., а потім розводили етилацетатом, промивали насиченим NaHCO₃, розсоллом, зневоднювали (Na₂SO₄), концентрували і піддавали хроматографії (10% CH₃OH:CH₂Cl₂), одержуючи 80мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 464 (MH⁺).

б) 1-(2-морфоліноетил)-4-[[N^a-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 161(a): MC (EP+) 462 (MH⁺).

Приклад 162

Одержання 1-(2-бромбензил)-4-[[N^a-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^a-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол біс-гідрохлорид

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладу 47(a-b), за винятком того, що замість N-(4-піридилметоксикарбоніл)-L-лейцину використовували N-(2-піридилметоксикарбоніл)-L-лейцин: MC (EP+) 351 (MH⁺).

б) (3RS,4RS)-1-(2-бромбензил)-4-[[N^a-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 162(b) (200мг, 0,47ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) додавали TEA (0,08мл, 0,57ммоль), а потім 3-бромбензилальдегід (0,07мл, 0,57ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год., а потім додавали триацетоборгідрід натрію (120мг, 0,57ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год., а потім розводили етилацетатом і промивали насиченим NaHCO₃, розсоллом, зневоднювали (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 метанол:CH₂Cl₂) давала 210мг названої у заголовку сполуки: MC (EP+) 521 (MH⁺).

с) 1-(2-бромбензил)-4-[[N^a-(2-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 162(b): MC (EP+) 519 (MH⁺).

Приклад 163

Одержання 4-[[N^a-(4-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пен тил]-3-піролідинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^a-(4-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 146(a), за винятком того, що замість бензилальдегіду використовували CBZ-лейциналь: MC (EP+) 584 (MH⁺).

б) 4-[[N^a-(4-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 163(a): MC (EP+) 582 (MH⁺).

Приклад 164

Одержання 4-[[N^a-(4-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]етил]пентил]-3-піролідинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^a-(4-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]метил]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 146(a), за винятком того, що замість бензилальдегіду використовували N-метил-CBZ-лейциналь: MC (EP+) 598 (MH⁺).

б) 4-[[N^a-(4-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]метил]пентил]-3-піролідинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 164(a): MC (EP+) 596 (MH⁺).

Приклад 165

Одержання 4-[[N^a-(2-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^a-(2-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(h), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 162(a): MC (EP+) 584 (MH⁺).

б) 4-[[N^a-(2-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(k), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 165(a): MC (EP+) 582 (MH⁺).

Приклад 166

Одержання 4-[[N^a-(3-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинону

а) (3RS,4RS)-4-[[N^a-(3-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол біс-гідрохлорид

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 162(a), за винятком того, що замість N-(2-піридилметоксикарбоніл)-L-лейцину використовували N-(3-піридилметоксикарбоніл)-L-лейцин: MC (EP+) 351 (MH⁺).

б) (3RS,4RS)-4-[[N^a-(3-піридинілметокси)карбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-

[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 165(а), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 166(а): МС (EP+) 584 (MH⁺).

с) 4-[[N^α-(3-піридинілметокси)карбоніл]-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 166(б): МС (EP+) 582 (MH⁺).

Приклад 167

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(н), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 1(ф): МС (EP+) 583 (MH⁺).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 167(а): МС (EP+) 581 (MH⁺).

Приклад 168

Одержання 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

а) 1-трет-бутоксикарбоніл-транс-3-амінометил-4-гідроксипіролідін

Розчин сполуки за Прикладом 1(б) (2,3г, 12,4ммоль) у метиламіні (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 48 год., а потім концентрували, розводили етилацетатом і промивали насиченим NaHCO₃, водою та розсолем. Органічний шар зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (20% CH₃OH:етилацетат) давала 424мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 116 (MH⁺-Boc).

б) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-трет-бутоксикарбоніл-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 170(а) (420мг, 1,94ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) додавали [N-(4-піридилметоксикарбоніл)-L-лейцин (545мг, 2,04ммоль), НОВТ (276мг, 2,04ммоль) та EDC (446мг, 2,33ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили CH₂Cl₂ і промивали 0,5Н HCl, насиченим NaHCO₃, водою та розсолем. Органічний шар зневоднювали (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 MeOH:CH₂Cl₂) давала 600мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 465 (MH⁺).

с) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-3-піролідинол біс-гідрохлорид
До розчину сполуки за Прикладом 170(б) (600мг, 1,3ммоль) у метанолі (10мл) додавали 4М HCl у діоксані (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували, одержуючи 608мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 365 (MH⁺).

д) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 170(с) (325мг, 0,74ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали TEA (0,21мл, 1,49ммоль), а потім CBZ-лейцинал (405мг, 1,63ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год., а потім додавали триацетоборгідрид натрію (392мг, 1,85ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім розводили етилацетатом і промивали насиченим NaHCO₃, розсолем, зневоднювали (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Хроматографія залишку на колонці (5:95 метанол:CH₂Cl₂) давала 120мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 598 (MH⁺).

е) 4-[[N^α-(4-піридинілметоксикарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 170(д): МС (EP+) 596 (MH⁺).

Приклад 169

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(2-нітро-α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол

а) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(2-нітро-α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол

До розчину сполуки за Прикладом 110(б) (500мг, 1,32ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) додавали TEA (0,64мл, 4,62ммоль), а потім 2-нітро-α-толуолсульфонілхлорид (327мг, 1,38ммоль). Реакційну суміш перемішували до закінчення реакції за результатами аналізу методом тонкошарової хроматографії. Доопрацювання та хроматографія на колонці (10% CH₃OH/CH₂Cl₂) давали 100мг названої у заголовку сполуки: МС (EP+) 505 (MH⁺).

б) 1-бензил-4-[[N^α-(2-нітро-α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 171(а): МС (EP+) 503 (MH⁺).

Приклад 170

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(фенілсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол

а) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(фенілсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 169(а), за винятком того, що замість 2-нітро-α-толуолсульфонілхлориду використовували бензолсульфонілхлорид: МС (EP+) 446 (MH⁺).

б) 1-бензил-4-[[N^α-(фенілсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 172(а): МС (EP+) 444 (MH⁺).

Приклад 171

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 169(а), за винятком того, що замість 2-нітро-α-толуолсульфонілхлориду використовували α-толуолсульфонілхлорид: МС (EP+) 460 (MH⁺).

б) 1-бензил-4-[[N^α-(α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 173(а): МС (EP+) 458 (MH⁺).

Приклад 172

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(2-нафтилсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінону

а) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(2-нафтилсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 169(а), за винятком того, що замість 2-нітро-α-толуолсульфонілхлориду використовували 2-нафталінсульфонілхлорид: МС (EP+) 496 (MH⁺).

б) 1-бензил-4-[[N^α-(2-нафтилсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 174(а): МС (EP+) 494 (MH⁺).

Приклад 173

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(L-лейциніл)аміно]-3-піперидинол гідрохлорид

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладу 98(н-і), за винятком того, що замість CBZ-лейцинолу використовували бензальдегід: МС (EP+) 320,3 (MH⁺).

б) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 98(і), за винятком того, що замість фенілоцтової кислоти використовували 2-нафтоїну кислоту: МС (EP+) 474,1 (MH⁺).

с) 1-бензил-4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 46(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 176(а): МС (EP+) 472,3 (MH⁺).

Приклад 174

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(2-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(2-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 173(б), за винятком того, що замість 2-нафтоїної кислоти використовували хінальдинову кислоту: МС (EP+) 475,3 (MH⁺).

б) 1-бензил-4-[[N^α-(2-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 98(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 177(а): МС (EP+) 473,3 (MH⁺).

Приклад 175

Одержання 1-бензил-4-[[N^α-(2-нафтилсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинону

а) (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(2-нафтилсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 172(а), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 173(а): МС (EP+) 510,3 (MH⁺).

б) 1-бензил-4-[[N^α-(2-нафтилсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піперидинон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 98(к), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 178(а): МС (EP+) 508 (MH⁺).

Приклад 176

Одержання 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]амінометил]пентаноїл]-3-піролідінон

а) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]амінометил]пентаноїл]-3-піролідінол

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурами Прикладу 1(е-г), за винятком того, що на стадіях 1(е) та 1(г) замість CBZ-лейцину використовували N-метил-CBZ-лейцин: МС (EP+) 625,3 (M+H), 647,3 (M+Na).

б) 4-[[N^α-(бензилоксикарбоніл)-L-лейциніл]амінометил]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]амінометил]пентаноїл]-3-піролідінон

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 3(б), за винятком того, що при цьому використовували сполуку за Прикладом 176(а): МС (EP+) 623,4 (M+H), 645,4 (M+Na).

Приклади 177-198

З використанням процесів, аналогічних до описаних у Прикладах 1-176, були одержані такі сполуки:

Приклад

Назва

177 (3RS,4RS)-4-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідінол

4-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентил]-1-[(2S)-4-метил-2-[[[бензилоксикарбоніл]аміно]пентаноїл]-3-піролідінон

178 (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(α-толуолсульфоніл)аміно]етил]-3-піролідінол

4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(α-толуолсульфоніл)аміно]етил]-3-піролідінон

179 (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піролідінол

4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піролідінон

180 (3RS,4RS)-4-[[N^α-(піперонілкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піролідінол 4-[[N^α-(піперонілкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піролідінон

181 (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(4-фторбензоїл)аміно]етил]-3-

- піролідінол
- 182 4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[2-[(4-фторбензоїл)аміно]-етил]-3-піролідінон
(3RS,4RS)-4-[[N^α-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піролідінол
- 183 4-[[N^α-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піролідінон
(3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(4-фторбензоїл)аміно]пентил]-3-піролідінол
- 4-[[N^α-(4-фторбензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(4-фторбензоїл)аміно]пентил]-3-піролідінон
- 184 4-[[N^α-(4-карбоксибензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[(4-фторбензоїл)аміно]пентил]-3-піролідінон літєва сіль
- 185 1-бензил-4-[[N^α-(4-карбоксибензоїл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон літєва сіль
- 186 (3RS,4RS)-1-бензил-4-[[N^α-(4-карбоксиметил)бензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідінол
- 187 1-бензил-4-[[N^α-(4-карбоксиметил)бензоїл)-L-лейциніл]-аміно]-3-піролідінон
(3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-карбоксиметил)бензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[4-фторбензоїл)аміно]пентил]-3-піролідінол
- 4-[[N^α-(4-карбоксиметил)бензоїл)-L-лейциніл]аміно]-1-[(2S)-4-метил-2-[[4-фторбензоїл)аміно]пентил]-3-піролідінон
- 188 (3RS,4RS)-1-фенетил-4-[[N^α-(2-аміно-α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінол
- 189 1-фенетил-4-[[N^α-(2-аміно-α-толуолсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-3-піролідінон
(3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піперидинол
- 190 4-[[N^α-(2-нафтилкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піперидинон
(3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піперидинол
- 191 4-[[N^α-(2-хінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піперидинон
(3RS,4RS)-4-[[N^α-(3-ізохінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піперидинол
- 192 4-[[N^α-(3-ізохінолінкарбоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-бензоїл-3-піперидинон
(3RS,4RS)-4-[[[(2S)-4-метил-2-(бензил)окси]пентаноїл]-1-(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]аміно]пентаноїл]-3-піперидинол
- 4-[[[(2S)-4-метил-2-(бензил)окси]пентаноїл]-1-(2S)-4-метил-2-[[[(бензилоксикарбоніл)]аміно]пентаноїл]-3-піперидинон
- 193 (3RS,4RS)-4-[[3-(2-піридил)фенілацетил]аміно]-1-[3-(2-піридил)-фенілацетил]]-3-піперидинол
- 4-[[3-(2-піридил)фенілацетил]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]]-3-піперидинон
- 194 (3RS,4RS)-4-[[N^α-(п-трифторметанфенілсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]]-3-піперидинол
- 4-[[N^α-(п-трифторметанфенілсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]]-3-піперидинон
- 195 (3RS,4RS)-4-[[N^α-(2-нафтилсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]]-3-піперидинол
- 4-[[N^α-(2-нафтилсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)-фенілацетил]]-3-піперидинон
- 196 (3RS,4RS)-4-[[N^α-(3,4-дихлорфенілсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]]-3-піперидинол
- 4-[[N^α-(3,4-дихлорфенілсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]]-3-піперидинон
- 197 (3RS,4RS)-4-[[N^α-(метансульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]]-3-піперидинол
- 4-[[N^α-(метансульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)-фенілацетил]]-3-піперидинон
- 198 (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-фторфенілсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]]-3-піперидинол
- 4-[[N^α-(4-фторфенілсульфоніл)-L-лейциніл]аміно]-1-[3-(2-піридил)фенілацетил]]-3-піперидинон

Наведений вище опис та Приклади докладно описують одержання та патенти та інші публікації, наведені у даному опису, складають сучасний рівень техніки і включені до даного опису за посиланням.