



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 126 794** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) МПК⁶ **C 07 D 213/81, C 07 C 243/28, 281/02, A 61 K 31/01**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94040859/04, 11.03.1993
 (30) Приоритет: 11.03.1992 AU PL 1304
 (46) Дата публикации: 27.02.1999
 (56) Ссылки: Huff et al, J.Med. Chem, 1991, 34, р. 2314 - 2327. SU 378386 A, 18.04.73. SU 537069 A, 30.11.76. EP 0534596 A, 31.03.93.
 (85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 09.09.94
 (86) Заявка PCT: AU 93/00103 (11.03.93)
 (87) Публикация PCT: WO 93/18006 (16.09.93)
 (98) Адрес для переписки: 103735, Москва, ул.Ильинка, 5/2, СОЮЗПАТЕНТ

(71) Заявитель: Нархекс Лимитед (НК)
 (72) Изобретатель: Дамьян Войцех Гробельны (PL)
 (73) Патентообладатель: Нархекс Лимитед (НК)

(54) АМИНОПРОИЗВОДНЫЕ ОКСО- ИЛИ ГИДРОКСИЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРАЗИНОВ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ РЕТРОВИРУСНОЙ ПРОТЕАЗЫ

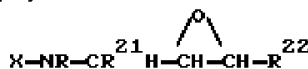
(57) Реферат:
 Предложены аминопроизводные оксо- или гидроксизамещенных гидразинов формул

$$\text{XN(R)CH(R}^{21}\text{)CH(OH)}$$

$$\text{CH(R}^{22}\text{)NR}^{23}\text{NR}^{24}\text{C(O)Y (IC)}$$
 и

$$\text{XN(R)CH(R}^{21}\text{)C(O)CHR}^{22}\text{NR}^{23}\text{NR}^{24}\text{C(O)Y (ID)}$$
,
 где R - H, X - H, (C₁-C₁₀)-арил, (C₁-C₆)-алкоксикарбонил и др.; R²¹ - (C₆-C₁₀)-арил (C₁-C₆)-алкил; R²² - H; R²³ - (C₁-C₆)-алкил, (C₆-C₁₀)-арил(C₁-C₆)-алкил и др.; R²⁴ - H, Y - (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкокси и др. Эти соединения

получают взаимодействием соединения формулы



с соединением формулы

$$\text{HNR}^{23}\text{-NR}^{24}\text{-C(O)Y.}$$

Соединения IC и ID могут использоваться в качестве активного агента в фармацевтических композициях для ингибирования ретровирусной протеазы, в частности при синдроме приобретенного иммунодефицита, что дает возможность использования их для лечения вирусных инфекций ВИЧ. 4 с. и 7 з.п.ф-лы, 2 табл.

RU 2 126 794 C1

RU ? 1 2 6 7 9 4 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 126 794** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 213/81, C 07 C 243/28, 281/02, A 61 K 31/01**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94040859/04, 11.03.1993
 (30) Priority: 11.03.1992 AU PL 1304
 (46) Date of publication: 27.02.1999
 (85) Commencement of national phase: 09.09.94
 (86) PCT application:
 AU 93/00103 (11.03.93)
 (87) PCT publication:
 WO 93/18006 (16.09.93)
 (98) Mail address:
 103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, SOJuZPATENT

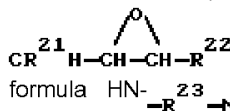
(71) Applicant:
 Narkheks Limited (HK)
 (72) Inventor: Dam'jan Vojtsekh Grobel'ny (PL)
 (73) Proprietor:
 Narkheks Limited (HK)

(54) **AMINO-DERIVATIVES OF OXO- OR HYDROXY-SUBSTITUTED HYDRAZINES, METHOD OF THEIR SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR INHIBITION OF RETROVIRUS PROTEASE**

(57) Abstract:
 FIELD: organic chemistry, pharmacy.
 SUBSTANCE: invention proposes amino-derivatives of oxo- or hydroxy-substituted hydrazines of formulas:
 XN(R)CH-

$-(R^{21})CH(OH)CH(R^{22})NR^{23}NR^{24}-C(O)Y$
 (IC) and $XN(R)CH-$
 $-(R^{21})C(O)CHR^{22}NR^{23}NR^{24}-C(O)Y$ (ID)
 where R is H; X is H, (C₁-C₁₀)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl and others; R²¹ is (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl; R²² is H; R²³ is (C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl and others; R²⁴ is

H; Y is (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy and others. These compounds are synthesized by interaction of compound of the formula X-NR- with compound of the



formula $HN-\text{R}^{23}-\text{NR}^{24}-C(O)Y$. Compounds (IC) and (ID) can be used in pharmaceutical compositions as an active agent to inhibit retrovirus protease, in part, at acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) that gives possibility to use these compounds for treatment of patients with viral HIV-infections. EFFECT: improved method of synthesis, enhanced effectiveness of compounds. 11 cl, 3 tbl, 38 ex

RU 2 126 794 C 1

RU 2 126 794 C 1

Изобретение касается некоторых аминокислотных производных и их использования для ингибирования протеаз вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и таким образом для лечения вирусных инфекций ВИЧ, таких как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

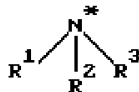
Предшествующий уровень техники

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является патогенным ретровирусом, вызывающим СПИД и родственные заболевания. Разработка антивирусной химиотерапии является предметом интенсивных исследований, с тех пор как обнаружен ВИЧ (последний обзор по молекулярным мишеням для терапии СПИДа смотри Milsua et al., Science, 1990, pp. 1533-1544). Впервые в качестве потенциальных мишеней для терапии СПИДа предлагались ВИЧ протеазы (HIV PR) и аспартилпротеазы Kramer et al. (Science, 231, 1580, 1986). Начиная с этого времени широко изучается потенциальная возможность применения ингибиторов HIV PR в качестве эффективных средств для лечения СПИДа (обзор по HIV PR в качестве терапевтических мишеней смотри Tomaselli et al. Chimica Oggi, May 1991, pp. 6-27 и Huff J.P., J.Med.Chem., 1991. 34, 2314-2327). В качестве классических имитаторов для аспартилпротеаз, обеспечивающих высокое средство для ВИЧ PR, предлагаются гидроксиэтилен, дигидроксиэтилен, гидроксиэтиламин и фосфиновая кислота. Большинство ингибиторов HIV PR проявляют антивирусную активность в концентрациях на уровне наногаммовых количеств в различных системах клеток и описаны как таковые в патентной литературе.

Краткое описание изобретения

Изобретение предлагает новый класс соединений, которые являются ингибиторами ретровирусных протеаз, в частности аспартилпротеаз и в особенности ВИЧ протеаз, и которые эффективны для лечения состояний, характеризующихся нежелательной активностью этих ферментов, в частности синдрома приобретенного иммунодефицита.

Первое воплощение изобретения касается соединений общей формулы I



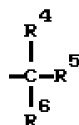
или их фармацевтически приемлемых солей, где

R¹ является группой R, в которой R выбирают из группы, включающей водород, -R¹H, -R¹C(O)OR¹, -R¹C(O)NH₂, -R¹C(O)NHR¹, -R¹C(O)NR¹R¹, -R¹NHC(O)R¹, -R¹NR¹C(O)R¹ или -R¹C(O)R¹, где R¹ и R¹ представляют собой независимо друг от друга необязательно замещенный (C₁-C₁₈)-алкил, обычно (C₁-C₁₂)-алкил; (C₃-C₁₈)-циклоалкил, обычно (C₃-C₁₂)-циклоалкил; (C₃-C₁₈)-циклоалкил-(C₁-C₁₈)-алкил, обычно (C₃-C₁₂)-циклоалкил-(C₁-C₆)-алкил;

(C₆-C₂₄)-арил, обычно (C₆-C₁₆)-арил; (C₇-C₂₅)-аралкил, обычно (C₇-C₁₆)-аралкил; (C₂-C₁₈)-алкенил, обычно (C₂-C₁₂)-алкенил; (C₈-C₂₆)-аралкенил, обычно (C₈-C₁₆)-аралкенил; (C₂-C₁₈)-алкинил, обычно

(C₂-C₁₂)-алкинил; (C₈-C₂₆)-аралкинил, обычно (C₈-C₁₆)-аралкинил; или гетероциклический остаток, и где R¹ является необязательно замещенным двухвалентным радикалом, производным (C₁-C₁₈)-алкила, обычно (C₁-C₁₂)-алкила; (C₃-C₁₈)-циклоалкила, обычно (C₃-C₁₂)-циклоалкила; (C₃-C₁₈)-циклоалкил-(C₁-C₁₈)-алкила, обычно (C₃-C₁₂)-циклоалкил-(C₁-C₆)-алкила; (C₆-C₂₄)-арила, обычно (C₆-C₁₆)-арила; (C₇-C₂₅)-аралкила, обычно (C₇-C₁₆)-аралкила; (C₂-C₁₈)-алкенила; обычно (C₂-C₁₂)-алкенила; (C₈-C₂₆)-аралкенила; обычно (C₈-C₁₆)-аралкенила, обычно (C₂-C₁₈)-алкинила, обычно (C₂-C₁₂)-алкинила; (C₈-C₂₆)-аралкинила, обычно (C₈-C₁₆)-аралкинила; или гетероциклического остатка,

или R¹ является



где R⁴, R⁵ и R⁶ независимо друг от друга являются группой R, значения которой приведены выше, или R⁴ имеет значение R, приведенное выше, а R⁵ и R⁶ образуют вместе =O, =S, =NH или =NP;

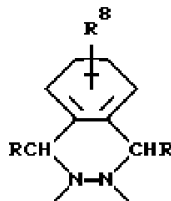
и R² является



где R имеет значения, приведенные выше; D является O или S; Y является водородом, -R или -OR, где R имеет значения, приведенные выше, или является остатком аминокислоты, аза-аминокислоты или пептида, в котором любая функциональная группа необязательно защищена; и B возможно отсутствует или является (C₁-C₆)-алкилидом, где любая одна или более -CH₂-групп могут быть заменены -NR-, -NH-, -O- или -S-, давая соединение формулы I, не содержащее цепочку из трех или более атомов, не являющихся углеродом, и где любой атом H может быть замещен группой R приведенной выше; и необязательно N^{*}, N, R¹ и R образуют вместе циклический диазаалкан формулы



или



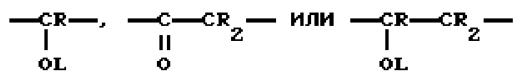
где p является 1-3, каждый R независимо друг от друга имеет значения, приведенные выше, R⁸ является R, -NH₂, -NHR, -NHR₂, -COOH, -COOL, -CHO, -C(O)R, -CN, галогеном, -CF₃, -OL, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -CONH₂, -CONHR, -CONR₂, -NHOH, -NHOL, -NO₂, =O,

=S или -NHNH₂, где каждый R независимо друг от друга имеет значения, приведенные выше, и каждый L независимо друг от друга является R или гидроксил защитной группой, которая является лабильной *in vivo*;

или R², N и R⁴ вместе образуют насыщенную или ненасыщенную циклическую, бициклическую систему или систему сконденсированных колец как указано ниже, которая может быть дополнительно замещена -C(O)Y, где Y имеет значения, определенные предварительно, и

R³ является X-W-A'-Q-A-, где A' и A независимо друг от друга либо отсутствуют, либо являются (C₁-C₈)-алкилиденом, обычно (C₁-C₄)-алкилиденом, которые могут быть замещены одним или более заместителями R, предварительно определенными;

Q является



где L и каждый R независимо друг от друга имеют значения, определенные ранее, и необязательно Q и A вместе, или Q и A' вместе, или A', Q и A вместе образуют часть насыщенной или ненасыщенной циклической, бициклической системы или системы сконденсированных колец, как определено позднее;

W или отсутствует, или является N(R), O или S, где R имеет ранее определенные значения;

и X является водородом или X¹, где X¹ представляет R_a- или R_bC(O)- или R_bS(O)_z-, где z является 1 или 2 и R_a и R_b независимо друг от друга являются (C₁-C₁₈)-алкилом, обычно (C₁-C₁₂)-алкилом; (C₃-C₁₈)-циклоалкилом, обычно

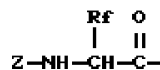
(C₃-C₁₂)-циклоалкилом; (C₃-C₁₈)-циклоалкил-(C₁-C₁₈)-алкилом, обычно (C₃-C₁₂)-циклоалкил-(C₁-C₆)-алкилом; гетероциклическим остатком; (C₁-C₁₈)-алкилгетероциклическим остатком, обычно (C₁-C₁₂)-алкилгетероциклическим остатком; гетероцикпил(C₆-C₂₄)-арилокси, обычно гетероцикпил-(C₆-C₁₆)-арилокси;

(C₁-C₁₈)-алкокси, обычно (C₁-C₁₂)-алкокси; (C₁-C₁₈)-алкокси-(C₁-C₁₈)-алкилом, обычно (C₁-C₁₂)-алкокси-(C₁-C₁₂)-алкилом; (C₆-C₂₄)-арилокси-(C₁-C₁₈)-алкилом, обычно (C₆-C₁₆)-арилокси-(C₁-C₁₂)-алкилом; (C₆-C₂₄)-арилокси-(C₁-C₁₈)-алкокси, обычно (C₆-C₁₆)-арилокси-(C₁-C₁₂)-алкокси;

(C₆-C₂₄)-арил, обычно (C₆-C₁₆)-арил; (C₆-C₂₄)-арил-(C₁-C₁₈)-алкилом, обычно (C₆-C₁₆)-арил-(C₁-C₁₂)-алкилом; (C₆-C₂₄)-арил-(C₁-C₁₈)-алкилгетероциклилом, обычно (C₆-C₁₆)-арил-(C₁-C₁₂)-алкилгетероциклилом; гетероциклилокси (C₁-C₁₈)-алкилом, обычно гетероциклилокси-(C₁-C₁₂)-алкилом;

(C₁-C₁₈)-алкиламино, обычно (C₁-C₁₂)-алкиламино, ди-(C₁-C₁₈)-алкиламино, обычно ди-(C₁-C₁₂)-алкиламино; (C₆-C₂₄)-ариламино, обычно (C₆-C₁₆)-ариламино; ди-(C₆-C₂₄)-ариламино, обычно ди-(C₆-C₁₆)-ариламино;

(C₇-C₂₅)-аралкиламино, обычно (C₇-C₁₂)-аралкиламино или ди-(C₇-C₂₅)-аралкиламино, обычно ди-(C₇-C₁₂)-аралкиламино; каждый из которых может быть необязательно замещен, как показано ниже, или замещен группой R_e, где R_e является группой формулы



где Z имеет значение R_a или R_b или является остатком ацилированной аминокислоты, аза-аминокислоты или пептида и R_f представляет боковую цепочку природной аминокислоты, в которой любая функциональная группа необязательно защищена;

или X является R_e, определенным ранее, или X является необязательно защищенным остатком аминокислоты, аза-аминокислоты или пептида; или

если W является N(R), то X, N и заместитель R_yN вместе могут образовывать насыщенную или ненасыщенную циклическую бициклическую систему или систему сконденсированных колец, как определено ниже, или N, A' и заместитель R_yN вместе образуют насыщенную или ненасыщенную циклическую, бициклическую систему или систему сконденсированных колец, как определено ниже.

В область изобретения также включены соединения, где два R заместителя, необязательно соседние, образуют вместе необязательно замещенный (C₂-C₁₈)-алкилиден, обычно (C₂-C₈)-алкилиден.

В область изобретения также включены соединения, где -NH связь заменяется модифицированной изостерической связью, такой как CH₃-NR_a-, R_aCH₂-NR_a-, CH₃-CHR_a-, HCH=CR_a-, R_aCH=CR_a-, HCOCHR_a-, R_aCOCHR_a-, HCHONCHR_a-, R_aCHONCHR_a-, HNR_aCO-, HCF=CR_a-, R_aCF=CR_a-, R_aS(O)-, R_aS(O)₂-, R_aP(O)OR_a-, R_aP(O)(OR_a)CH₂-, R_aP(O)(OR_a)O-, R_aP(O)(OR_a)S-; где каждый R_a независимо друг от друга имеет значения, приведенные выше.

Используемый здесь термин "необязательно замещенный" означает, что один или более атомов водорода могут быть заменены группой или группами, выбранными из: -F, Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OR^{IV}, -NH₂, -NHR^{IV}, -NR^{IV}R^V, -CN, -NO₂, -SH, -SR^{IV}, -SOR^{IV}, SO₂R^{IV}, =O, =S, =NOH, =NOR^{IV}, -NHOH, -NHOR^{IV}, -CHO, где R^{IV} и R^V являются независимо друг от друга (C₁-C₁₈)-алкилом, обычно (C₁-C₁₂)-алкилом;

(C₃-C₁₈)-циклоалкилом, обычно (C₃-C₁₂)-циклоалкилом; (C₃-C₁₈)-циклоалкил-(C₁-C₁₈)-алкилом, обычно (C₃-C₁₂)-циклоалкил-(C₁-C₆)-алкилом; (C₆-C₂₄)-арилом, обычно (C₆-C₁₆)-арилом; (C₇-C₂₅)-аралкилом, обычно (C₇-C₁₆)-аралкилом; (C₂-C₁₈)-алкенилом, обычно (C₂-C₁₂)-алкенилом; (C₈-C₂₆)-аралкенилом, обычно (C₈-C₁₆)-аралкенилом; (C₂-C₁₈)-алкинилом, обычно (C₂-C₁₂)-алкинилом;

(C₈-C₂₆)-аралкинилом, обычно
(C₈-C₁₆)-аралкинилом, или гетероциклином.

Используемый здесь термин "алкил" означает прямую или разветвленную алкильную цепочку. Примерами таких групп являются: метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, вторбутил, трет-бутил, амил, изоамил, втор-амил, 1,2-диметилпропил, 1,1-диметилпропил, гексил, 4-метилпентил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 1,2,2-триметилпропил, 1,1,2-триметилпропил, гептил, 5-метилгексил, 1-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 4,4-диметилпентил, 1,2-диметилпентил, 1,3-диметилпентил, 1,4-диметилпентил, 1,2,3-триметилбутил, 1,1,2-триметилбутил, 1,1,3-триметилбутил, октил, 6-метилгептил, 1-метилгептил, 1,1,3,3-тетраметилбутил, нонил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-метилоктил, 1-, 2-, 3-, 4- или 5-этилгептил, 1-, 2- или 3-пропилгексил, децил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-метилнонил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-этилоктил, 1-, 2-, 3- или 4-пропилгептил, ундецил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-метилдецил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-этилнонил, 1-, 2-, 3-, 4- или 5-пропилоктил, 1-, 2- или 3-бутилгептил, 1-пентилгексил, додецил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10- метилундецил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-этилдецил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-пропилнонил, 1-, 2-, 3- или 4-бутилоктил, 1- или 2-пентилгептил и другие подобные.

Используемый здесь термин "циклоалкил" означает моно- или полициклические алкильные группы или замещенные алкилом циклоалкильные группы. Примеры таких групп включают: циклопропил, метилциклопропил, циклобутил, метилциклобутил, циклопентил, метилциклопентил, этилциклопентил, циклогексил, метилциклогексил, этилциклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил, декагидронафтил, бицикло[2.2.1] гептанил, бицикло [2.2.2] октанил и другие подобные.

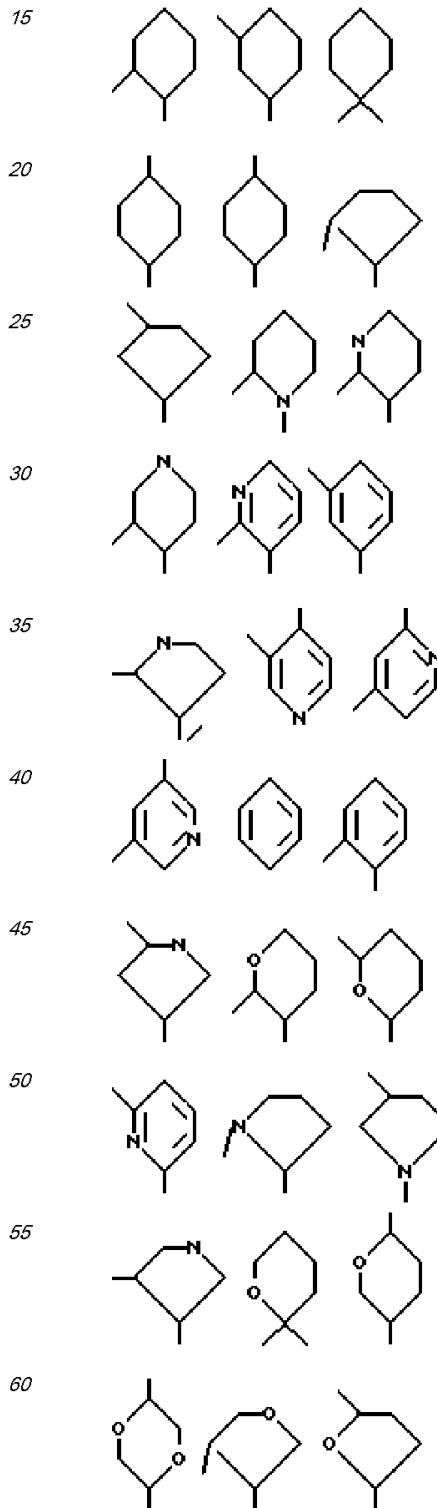
Используемый здесь термин "циклоалкилалкил" означает алкильную группу, замещенную циклоалкильной группой, как приведено выше.

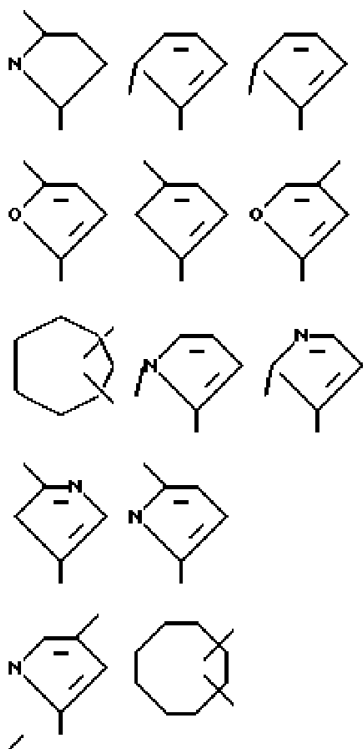
Используемый здесь термин "алкенил" означает этиленовые моно-, ди- или поли-ненасыщенные алкил или циклоалкил группы, как описано ранее. Примеры таких групп включают: винил, аллил, 1-метилвинил, бутенил, изо-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, циклопентенил, 1-метил-циклопентенил, 1-гексенил, 3-гексенил, циклогексенил, 1-гептенил, 3-гептенил, 1-октенил, циклооктенил, 1-ноненил, 2-ноненил, 3-ноненил, 1-деценил, 3-деценил, 1,3-бутадиенил, 1,4-пентадиенил, 1,3-циклопентадиенил, 1,3-гексадиенил, 1,4-гексадиенил, 1,3-циклогексадиенил, 1,4-циклогексадиенил, 1,3-циклогептадиенил, 1,3-, 5-циклогептатриенил и 1,3,5,7-циклооктатетраенил.

Используемый здесь термин "алкинил" означает ацетиленовые незамещенные алкилгруппы, описанные ранее. Примеры таких групп включают этинил, пропилил,

н-бутинил, н-пентенил, 3-метил-1-бутинил, н-гексенил, метил-пентенил, (C₇-C₁₂)-алкинил и (C₇-C₁₂)-циклоалкинил.

Используемый здесь термин "алкилиден" означает необязательно ненасыщенные двухвалентные алкильные радикалы. Примерами таких радикалов являются -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(=CH₂)CH₂-, -CH₂CH=CH-, -(CH₂)₄-, -CH₂CH₂CH=CH-, -CH₂CH=CHCH₂- и -(CH₂)_r-, где r = 5-8. Термин также означает такие радикалы, в которых одна или более связей радикала являются частью циклической системы. Примерами таких радикалов являются группы структуры





и подобные группы, где любой N или O атомы заменены на S.

Используемый здесь термин "арил" означает одноядерные, полиядерные, сопряженные и сконденсированные остатки ароматических углеводородов или ароматических гетероциклических систем. Примерами таких групп являются: фенил, бифенил, терфенил, квартерфенил, нафтил, тетрагидронафтил, антраценил, дигидроантраценил, бензантраценил, дибензантраценил, флуоренил, пиренил, инденил, азуленил, хризенил, пиридил, 4-фенилпиридил, 3-фенилпиридил, тиенил, фурил, пиррил, индолил, пиридазинил, пиазолил, пиразинил, тиазолил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, бензофуранил, бензотиенил, пуринил, хиназолинил, феназинил, акридинил, бензооксазолил, бензотиазолил и другие подобные. Во всех случаях любое пригодное положение сконденсированной или сопряженной бициклической системы может быть использовано для прикрепления к оставшейся части молекулы формулы I.

Используемый здесь термин "аралкил" означает алкилгруппы, замещенные одной или более арилгруппами, определенными выше. Примеры таких групп включают бензил, 2-фенилэтил и 1-фенилэтил.

Используемый здесь термин "аралкенил" и "аралкинил" означает алкенил- и алкинилгруппы соответственно, замещенные одной или более арилгруппами, определенными ранее. Примерами таких групп являются стирил, фенилацетиленил, и 2-фенил-2-бутенил.

Используемый здесь термин "насыщенная или ненасыщенная циклическая, бициклическая система или система сконденсированных колец" означает циклическую систему, содержащую до 16 атомов углерода, причем 3 из которых могут быть заменены на O, S или N, система колец может быть замещена одним или более R, -NH₂, -NHR, -NR₂, -COOH, -COOL, -CHO,

-C(O)R, -CN, галогеном, -CF₃, -OL, -SR, -S(O)R, S(O)₂R, -CONH₂, -CONHR, -CONR₂, -NHOH, -NHOL, -NO₂, =O, =S или -NHNH₂; где L и R независимо друг от друга имеют значения, определенные ранее. Примеры таких систем колец включают циклические алкилиденовые группы, приведенные выше, и

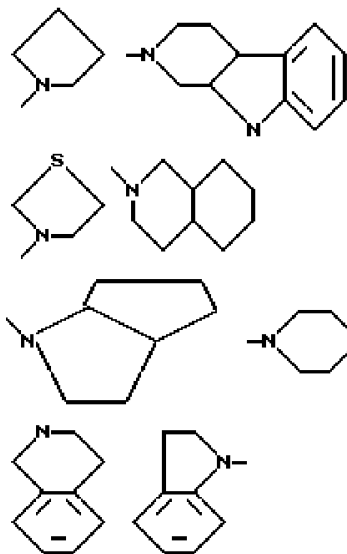
5

10

15

20

25



Используемый здесь термин "гетероциклический" означает любое 3-16-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее в 3- и 4-членных кольцах один гетероатом; в 5-членных кольцах - один или два гетероатома; в 6- и 7-членных кольцах - от одного до трех гетероатомов; в 8- и 9-членных кольцах - от одного до четырех гетероатомов; в 10- и 11-членных кольцах - от одного до пяти гетероатомов; в 12- и 13-членных кольцах - от одного до шести гетероатомов; в 14- и 15-членных кольцах - от одного до семи гетероатомов; и в 16-членных кольцах - от одного до восьми гетероатомов; гетероатомы независимо друг от друга выбирают из кислорода, азота и серы. Термин "гетероциклический" включает также любую группу, в которой гетероциклическое кольцо сконденсировано с бензольным кольцом. Примеры гетероциклических остатков включают: пиррил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, индолил, пиперидинил, пиридинил, фурил, тиофенил, тетрагидрофурил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиренил, оксазолидинил, изоксазолил, изотиазолил, изоксазолидинил, имидазолидинил, морфолинил, пирролидинил, пиразолил, пиразолинил, фурфурил, тиенил, бензотиенил, бензооксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотиадиазолил, тетразолил, триазолил, тиadiaзолил, бензимидазолил, пирролинил, хинуклидинил, азанорборнил, изохиноклидинил и другие подобные. Азотсодержащие гетероциклилы могут быть замещены у атома азота атомом кислорода. Серосодержащие гетероциклилы могут быть замещены у атома серы одним или двумя атомами кислорода.

30

35

40

45

50

55

60

Конфигурации, представляющие нестабильные гетероциклические остатки, не включаются в область определения "гетероциклический" или в область определения "насыщенная или ненасыщенная циклическая

или бициклическая система или система сконденсированных колец".

Используемый здесь термин "алкилгетероцикл" отражает гетероциклическую группу, представленную выше, замещенную алкильной группой, представленной ранее.

Используемый здесь термин "гетероцикл-окси-алкил" означает группу формулы гетероцикл-О-алкил, где гетероцикл и алкил имеют значения, определенные ранее.

Используемый здесь термин "алкокси" означает группу формулы алкил-О-, где алкил группа определена ранее.

Используемый здесь термин "арилокси" означает группу формулы арил-О-, где арил группа определена выше.

Используемый здесь термин "алканоилокси" означает группу формулы алкил-С(О)О-, где алкил группа определена выше.

Используемый здесь термин "аминокислота" означает синтетическое или существующее в природе соединение формулы $H_2NCH(R)COOH$, где R определен выше.

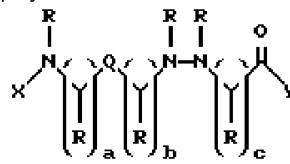
Используемый здесь термин "азааминокислота" означает аминокислоту, в которой $CH(R)$ группа заменена группой $-N(R)-$, где R определен выше.

Пригодные фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I означают соли фармацевтически приемлемых неорганических кислот, таких как соляная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, сульфаминовая, бромисто-водородная или иодисто-водородная, или соли фармацевтически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, лимонная, молочная, слизевая, глюконовая, бензойная, сукциновая, щавелевая, фенилуксусная, метансульфокислота, толуолсульфокислота, бензолсульфокислота, салициловая, сульфаниловая аспарагиновая, глутаминовая, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, дубильная, аскорбиновая или валериановая кислота.

Выражение "защищенная", используемое здесь, означает, что реакционная группа, такая как гидроксил или амина, замещается по атому водорода реакционной группы для того, чтобы защитить такую группу в процессе синтеза и/или предупредить преждевременный метаболизм соединения формулы I после его введения пациенту прежде, чем соединение сможет достичь требуемого места действия. Пригодными защитными группами для гидроксильных заместителей являются замещенные метиловые эфиры, например, метоксиметил, бензилоксиметил и другие подобные, винил-, ацил- и карбонатгруппы. Пригодными защитными группами для амина заместителей являются ацилгруппы, такие как ацетил, трет-бутилацетил, трет-бутилкарбонил, бензоил или карбобензилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, пиридинметоксикарбонил, хинолин-2-карбонил или аминаоцил остаток. Защитные группы, которые включаются в

соединение формулы I, должны легко отщепляться гидролитически или метаболически in vivo.

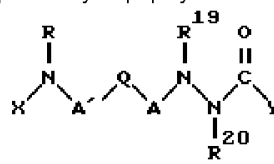
Обычно, соединение общей формулы I будет иметь структуру, выражаемую формулой IA



где X, Q, Y и каждый R независимо друг от друга имеют значения, определенные предварительно, а и b независимо друг от друга являются от 0 до 4 и с представляет от 0 до 6

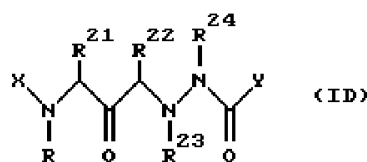
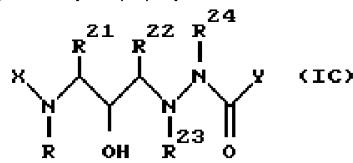
или где две группы R, необязательно соседние, образуют вместе $-(CHR^{18})_m-$, где m является от 2 до 8 и R^{18} имеет значения R.

Более обычно, соединение общей формулы I будет иметь структуру, выражаемую формулой IB



где X, R, A', Q, A и Y имеют значения, определенные ранее, или один или оба A и A' отсутствуют, и R^{19} и R^{20} имеют значения R, или R^{19} , N^+ , N и R^{20} вместе образуют циклический диазаалкан, как указано ранее.

Наиболее обычно, соединение общей формулы I будет иметь структуру, выраженную формулами IC или ID



где R имеет значения, описанные выше; R^{21} представляет собой водород, необязательно замещенный ($C_{1-C_{12}}$)-алкил; необязательно замещенный ($C_{6-C_{12}}$)-арил; необязательно замещенный (C_7-C_{16})-аралкил;

R^{22} является водородом, (C_1-C_8)-алкилом; (C_7-C_{16})-аралкилом; или когда R^{21} и R^{22} вместе образуют $-(CH_2)_n-$, где n означает 2-8;

R^{23} представляет собой водород; необязательно замещенный ($C_{1-C_{12}}$)-алкил; (C_6-C_{12})-арил; (C_7-C_{16})-аралкил; или где R^{22} и R^{23} вместе образуют $-(CHR^{25})_m-$, где m обозначает от 3 до 6 и R^{25} имеет значения R^{10} ;

R^{24} является водородом; необязательно замещенным (C_1-C_{12})-алкилом; необязательно замещенным (C_7-C_{16})-аралкилом; или необязательно замещенным (C_6-C_{12})-арилом;

или где NR^{23} и NR^{24} вместе могут

образовывать циклический диазаалкан, определенные выше; и

X и Y имеют значения, определенные ранее.

Характерными соединениями, соответствующими изобретению, являются:

(i) трет-бутил 3-изопропил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(ii) трет-бутил 3-изопропил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-валил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(iii) трет-бутил 3-изопропил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(iv) трет-бутил 3-изопропил-3-[(3S)-2-оксо-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(v) трет-бутил 3-(1-метил-3-фенилпропен-3-ил)-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(vi) трет-бутил 3-(1-метил-3-фенилпропил)-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(vii) цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан,

(viii) цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]диазабицикло[4.4.0]декан,

(ix) цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-валил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан,

(x) цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-[N-(2-пиридил)метоксикарбонил]-L-валил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан,

(xi) цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан,

(xii) цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-глутаминил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан,

(xiii) цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-треонил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан,

(xiv) 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]-2,3-диазабицикло[2.2.1]гептан,

(xv) 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-

(N-(2-пиридил)метокси-L-валил)амино-4-фенилбутил]-2,3-диазабицикло[2.2.1]гептан,

(xvii) 2-[N-(1S)(2-метил-1-метоксикарбонилпропил)карбамоил]-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-[N-(2-пиридил)метокси-L-валил]амино-4-фенилбутил]-2,3-диазабицикло[2.2.1]гептан,

(xviii) 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-2,3-диазабицикло[2.2.1]гептан,

(xix) 1-[2-(2-пиридил)метоксикарбониламино]-бензоил-2-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин,

(xx) 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-1,2,3,4-тетрагидрофалазин,

(xxi) 1-триметилацетил-2-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин,

(xxii) 1-триметилацетил-2-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин,

(xxiii) 1-(трет-бутиламино)карбонил-2-[(2R или S,3S)-2-

гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин,

(xxiv) трет-бутил 3-изопропил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-пикопинил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-карбазат,

(xxv) трет-бутил 3-изопропил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-[N-(2-пиридил)метоксикарбонил-антранилил]амино-4-фенилбутил]карбазат,

(xxvi) трет-бутил 3-бензил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(xxvii) трет-бутил 3-бензил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(xxviii) трет-бутил 3-циклогексил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(xxix) трет-бутил 3-циклогексил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(xxx) трет-бутил 3-изопропил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-(1-карбамоилметил)акрилил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(xxxi) трет-бутил 3-изопропил-3-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-(2(RS)-3-трет-бутилтио-2-карбамоил-метилпропионил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

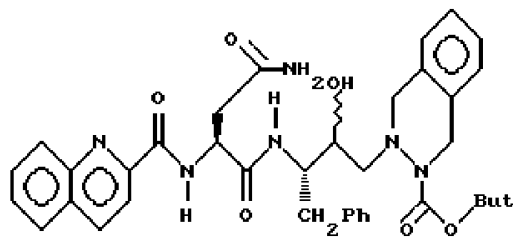
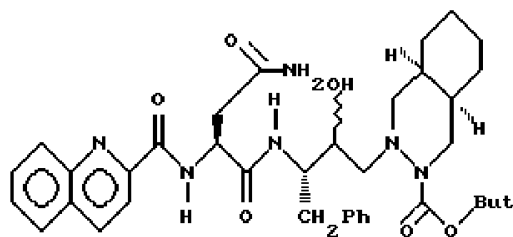
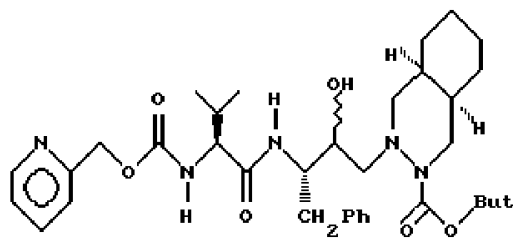
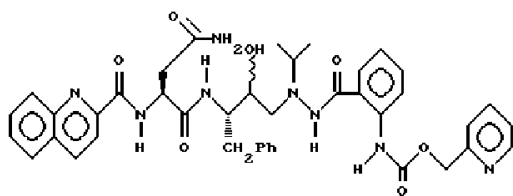
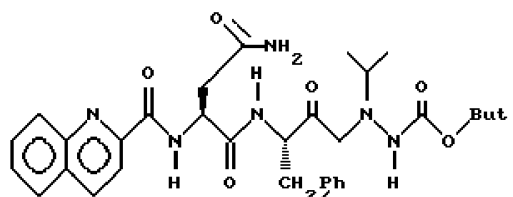
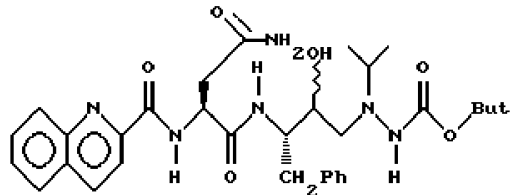
(xxxii) трет-бутил 3-изодропил-3-[2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-(1-бензоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(xxxiii) 1-трет-бутоксикарбонил-2-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]гексагидропиридазин,

(xxxiv) 1-трет-бутилоксикарбонил-2-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]гексагидропиридазин,

(xxxv) цис-1,6-3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-3-циано-L-аланил)амино-4-фенилбутил] -3,4- диазабидцкло[4.4.0] декан.

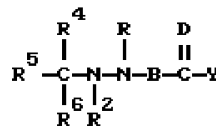
Структуры характерных соединений изобретения являются следующими:



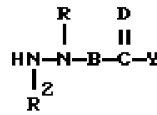
Соединения формул I, IA, IB, IC или ID могут существовать в виде оптически изомерных форм и настоящее изобретение включает все эти формы в любых пропорциях, включая все диастереоизомеры

и рацемические смеси.

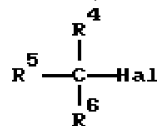
Соединения формулы I могут быть получены по известным методам синтеза замещенных аминов. Например, соединение формулы



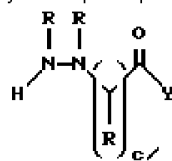
может быть получено реакцией амина формулы



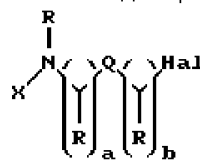
с замещенным галогеналкилом формулы



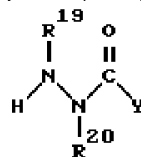
Соединения формулы IA могут быть получены реакцией амина формулы



с галогенидом формулы



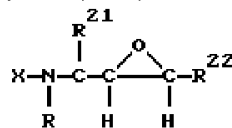
Соединения формулы IB могут быть получены реакцией амина формулы



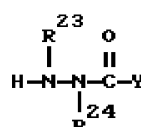
с галогенидом формулы



Соединения формулы IC могут быть получены реакцией соединения формулы II



где X, R²¹, R²² и R имеют значения, приведенные ранее, с соединением формулы III

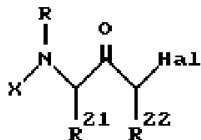


где R²³, R²⁴ и Y имеют значения, приведенные ранее.

Соединение формулы ID может быть получено из соединения формулы IC окислением по известным методикам окислительного превращения спиртов в кетоны.

Соединение формулы ID может быть

также получено реакцией соединения формулы IIa



где X, R, R²¹ и R²² имеют значения, приведенные выше, и Ha1 является группой, выбранной из -Cl, -Br, -I или -OS(O)₂R, с соединением формулы III.

Методы получения соединений формул IC и ID могут быть представлены общими схемами 1 - 3, приведенными в конце описания. На схемах используют следующие сокращения:

AA означает аминокислоту или остаток аминокислоты; AcCN означает ацетонитрил; BOP означает бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат; CBZ означает карбобензокси; CDI означает N,N'-карбонилдидиимидазол; DMF (DMFA) означает диметилформамид; DMSO (DMCO) означает диметилсульфоксид; HBT означает 1-гидроксibenзотриазол; Py означает пиридин; Py x SO₃ означает комплекс пиридина и трехокиси серы; RT означает комнатная температура и L-Val означает L-валин.

Приведенные схемы реакций могут быть проведены с помощью, в основном, известных методов, как приведено ниже в примерах. Аминокислоты или пептиды, используемые в синтезе соединений этого изобретения, являются, в основном, коммерчески доступными или могут быть получены обычными методами органической химии.

Синтез промежуточных продуктов II, IIa и III легко доступен. Хиральные аминокислоты формулы II могут быть получены с использованием методов, описанных в следующих работах:

(a) Evans B.E., et al., J. Org. Chem., 50 4615-4625 (1985);

(b) Luly J.R., et al., J. Org. Chem., 52 1487-1492 (1987);

(c) Handa B.K., et al., European Patent application N 346847-A2 (1989), и

(d) Marshall C. R., et al., International Patent application N W 091/08221.

N-Защищенные аминокислоты являются коммерчески доступными или могут быть получены методами, приведенными в следующих работах:

(e) Rich et al., J. Med. Chem., 33, 1285-1288 (1990), и

(f) смотри ссылку (d), приведенную выше.

Промежуточные гидразиды (III) могут быть получены методами, описанными в следующих работах:

(g) Dutta A.S. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1975) 1712-1720,

(h) Ghali N.I., et al., J. Org. Chem., 46., 5413-5414 (1981),

(i) Gante J., Synthesis (1989) 405-413 и

(j) Houben - Weyl's Methoden der Organische Chemie, Vol. 16a, Part I, pp. 421-855; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1990).

Второй аспект изобретения посвящен фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы I вместе с одним или более фармацевтически

приемлемыми носителями, разбавителями, адъювантами и/или эксципиентами.

В третьем аспекте изобретения предлагается метод ингибирования ретровирусных протеаз у млекопитающих при необходимости такого ингибирования, включающий введение млекопитающим эффективного количества соединений первого аспекта изобретения или композиций по второму аспекту изобретения. В качестве одного из вариантов третьего аспекта предложен метод лечения или профилактики ВИЧ вирусных инфекций, таких как СПИД.

Для ингибирования ретровирусных протеаз или для лечения ВИЧ вирусных инфекций композиции по второму аспекту могут вводиться орально, местно, парентерально, например при внутриартериальном вливании, ректально или ингаляционным впрыскиванием.

При оральном введении фармкомпозиции могут быть в форме таблеток, лепешек, пилюль, капсул, эликсиров, порошков, гранул, суспензий, эмульсий, сиропов и настоек. Могут также быть получены формы с медленным или замедленным высвобождением, например в виде частиц с покрытием, многослойных таблеток или микрогранул.

Твердые формы для орального введения могут содержать фармацевтически приемлемые связующие вещества, подслащающие вещества, разрыхляющие агенты, разбавители, отдушки, агенты для покрытия, предохраняющие вещества, смазывающие вещества и/или агенты для замедления высвобождения. Пригодными связующими веществами являются гуммиарабик, желатин, кукурузный крахмал, трагакант, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза или полиэтиленгликоль. Подходящие подслащающие вещества включают сахарозу, лактозу, глюкозу, аспартам или сахарин. Подходящими разрыхляющими агентами являются кукурузный крахмал, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, ксантановая смола, бентонит, альгиновая кислота или агар. Подходящие разбавители включают лактозу, сорбит, маннит, декстрозу, каолин, целлюлозу, карбонат кальция, силикат кальция или дикальций фосфат.

Пригодными отдушками являются масло мяты, грушанки, а также апельсиновая, вишневая или малиновая отдушки. В качестве подходящих агентов для покрытия используют полимеры или сополимеры акриловой кислоты и/или метакриловой кислоты, и/или их эфиров, парафины, жирные спирты, зеин, шеллак или клейковину. Пригодными предохраняющими агентами являются бензоат натрия, витамин Е, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, метилпарабен, пропилпарабен или бисульфит натрия. Подходящими смазывающими веществами являются стеарат магния, стеариновая кислота, олеат натрия, хлористый натрий или тальк. Подходящие агенты для замедления выделения включают глицерил моностеарат или глицерил дистеарат.

Жидкие формы для орального применения могут содержать дополнительно к вышеприведенным агентам жидкий носитель. Пригодными жидкими носителями являются

вода, масла, такие как оливковое, арахисовое, кунжутное, подсолнечное, сафлоровое, ореховое, кокосовое, жидкий парафин, этиленгликоль, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, этанол, пропанол, изопропанол, глицерин, жирные спирты, триглицерины или их смеси.

Суспензии для орального введения могут, кроме того, включать диспергирующие агенты и/или суспендирующие агенты. Подходящие суспендирующие агенты включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, альгинат натрия или цетиловый спирт. Подходящие диспергирующие агенты включают лецитин, полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, таких как стеариновая кислота, полиоксиэтилен сорбит моно- или ди-олеат, -стеарат или -лаурат, полиоксиэтилен сорбитан моно- или ди-олеат, -стеарат или -лаурат и другие подобные.

Эмульсии для орального применения могут, кроме того, включать один или более эмульгирующих агентов. Подходящими эмульгирующими агентами являются диспергирующие агенты, приведенные выше, или природные смолы, такие как гуммиарабик или трагакант.

Для местного применения фармкомпозиции могут использоваться в форме кремов, мазей, гелей, желе, настоек, суспензий или эмульсий. Фармкомпозиции могут содержать фармацевтически приемлемые связывающие вещества, разбавители, разрыхляющие вещества, предохраняющие вещества, смазывающие вещества, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты и/или эмульгирующие агенты, как вышеприведенные примеры.

Для парентерального введения соединения формулы I или его соли могут быть приготовлены как стерильные водные или маслянистые растворы или суспензии. Пригодными однотоксичными парентерально приемлемыми разбавителями или растворителями являются вода, раствор Рингера, изотонический солевой раствор, 1,3-бутандиол, этанол, пропиленгликоль или пропиленгликоли в смеси с водой. Водные растворы или суспензии могут, кроме того, включать один или более буферных агентов. Подходящими буферными агентами являются ацетат натрия, цитрат натрия, борат натрия или тартрат натрия.

При ректальном введении соединения формулы I удобно вводить в форме клизмы или суппозиторий. Пригодные суппозитории могут быть получены смешением активного вещества с нераздражающими эксципиентами, которые являются твердыми при обычных температурах, но расплавляются в прямой кишке. Такими пригодными материалами являются масло-какао и полиэтиленгликоли. Подходящие клизмы могут включать агенты, приведенные в примерах выше для форм для местного применения.

Соответственно, препарат для ингаляционного впрыскивания, включающий соединение формулы I, будет в виде раствора, суспензии или эмульсии, как вышеприведенные примеры. Состав для

ингаляционного впрыскивания может, кроме того, включать пригодный для дыхания пропеллент с низкой токсичностью. Подходящими пропеллентами являются двуокись углерода или окись азота.

Дозированные формы соединения формулы I включают от 0,01 до 99 вес.% активного вещества. Обычно, дозированные формы настоящего изобретения включают от 0,1 до приблизительно 10 вес.% активного вещества.

Соединение формулы I может вводиться вместе или последовательно с 1 или более другими активными веществами, что известно или предполагается эффективным для лечения ВИЧ вирусных инфекций. Примеры таких веществ включают AZT и ацикловир.

Методы получения соединений формулы IC описаны схемами 1a и 2a, приведенными в конце описания.

Схема 3a, приведенная в конце описания, представляет альтернативный метод получения соединений формулы IC и ID.

Композиции по второму аспекту изобретения могут быть получены способами, известными ранее для получения фармкомпозиций, такими как смешение, измельчение, гомогенизация, суспендирование, растворение, эмульгирование, диспергирование и смешение соединения формулы I вместе с выбранными эксципиентом(ами), носителем(ями), адьювантом(ами) и/или разбавителем(ями).

По методу лечения ВИЧ вирусных инфекций согласно третьему аспекту изобретения соединение данного изобретения обычно вводится орально или инъекцией. Обычно лечение может включать введение соединения формулы I или композиции данного изобретения в виде единичной дозы или в виде многократных доз. Обычно лечение состоит из введения от одной до пяти доз ежедневно соединения формулы I в течение периода от одного дня до нескольких лет, вплоть до конца жизни пациента. Как правило, лечение включает введение соединения формулы I в течение периода от одного дня до одного года.

Вводимая доза соединения формулы I может изменяться и зависит от различных факторов, таких как состояние пациента. Величина дозы изменяется от 0,01 мг до 200 мг на кг. Обычно доза активного вещества составляет от 0,01 мг до 10 мг на кг веса тела.

В качестве примеров дозированных форм согласно изобретению приведены следующие:

1. Таблетки

Соединение формулы I - 0,01-20 мг, обычно 0,1-10 мг

Крахмал - 10-20 мг

Лактоза - 100-250 мг

Желатин - 0-5 мг

Стеарат магния - 0-5 мг

2. Капсулы

Соединение формулы I - 0,01-20 мг, обычно 0,1-10 мг

Глицерин - 100-200 мг

Дистиллированная вода - 100-200 мг

Сахарин - 0-2 мг

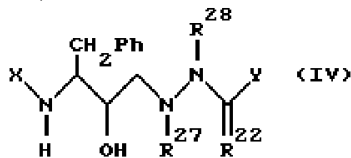
Метилпарабен - 1-2 мг

Поливинилпирролидон - 0-2 мг

3. Растворы для инъекций

Соединение формулы I - 0,01-20 мг,

обычно 0,1-10 мг
 Хлористый натрий - 8,5 мг
 Хлористый калий - 3 мг
 Хлористый кальций - 4,8 мг
 Вода для инъекций до - 10 мл
 4. Эликсиры
 Соединение формулы I - 0,01-20 мг,
 обычно 0,1-10 мг
 Сахароза - 100 мг
 Глицерин - 2 мл
 Карбоксиметилцеллюлоза - 20 мг
 Вишневая отдушка - 2 мг
 Вода - до 10 мл
 Примеры соединений формулы I включают соединения формулы IV, представленные в таблице 1.



В таблице 1 CBZ означает бензилоксикарбонил; QC означает хинолин-2-карбонил; PC означает 2-пиридинметоксикарбонил; Asn означает аспарагин; Val означает валин; Gln означает глутамин и Thr означает треонин, BZ означает бензоил, PIC означает пиколинил и CNA1a означает 3-циано-1-аланин.

Эти соединения обладают способностью ингибировать ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы и анти-ВИЧ антивирусными свойствами в концентрации от 10 нМ до 100 мкМ у остроинфицированных МТ 2 и лимфоцитов периферической крови. Соединения N 2, 7B, 8 и 17 показывают подобную или повышенную способность ингибировать ВИЧ в сравнении с AZT (азидотимидин) при более низкой токсичности к клеткам.

Активность по ингибированию ВИЧ протеазы представленных соединений в настоящем изобретении тестируют с помощью известных методов (Brinkworth R.I., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 176, 241 (1991); McLeod D.A., et al., Bioorganic & Medical Chemistry Letters (1991) 653-658). По этому тесту ряд соединений, описанных в вышеприведенных примерах, обнаруживают ингибирование ВИЧ-1 протеазы при оценке полумаксимального ингибирования, имеющего место при концентрации ингибирования (IC₅₀) от субнанолярных количеств микромолярных количеств, как правило от 3 нМ до 30 мкМ.

Результаты вышеприведенного теста соединений - ВИЧ протеаза-ингибирующая активность соединений формулы IV:

Соединение N - IC₅₀ (нМ)

2a - 5,4±0,54

7A - 7,3±0,7

7B - < 3,5

10 - 3300±650

11 - 12,5±3,2

Антивирусная активность представленных соединений настоящего изобретения определена в Antivirals Laboratory, Fairfield Hospital, Fairfield, Victoria, Australia. По этому тесту исходный раствор каждого соединения готовят в ДМСО, затем разбавляют в культуральной среде (RF 10) до 2х от конечной концентрации, требуемой в тесте. Конечная концентрация ДМСО

составляла 1% или ниже. Приблизительно 250000 сплошных лимфоцитов человека (MT2 клетки) или 750000 лимфоцитов периферической крови человека (PBLs) использовали для разбавления каждого тестируемого соединения, затем немедленно инфицировали вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ) штамма # 237228 (клинический изолят получен от человека). Титры инфицирования выражались как 50% инфицирующая доза культуры ткани (TCID₅₀ на мл), 1 TCID₅₀ соответствовала количеству супернатанта, требуемого для инфицирования 50% культуры клеток. Для MT2 и PBL использовали соответственно 250 и 200 TCID₅₀. Затем смесь

клетки/препарат/вирус инкубировали при 37 °C/CO₂ в титрационном микропланшете с 24 ячейками. Свежее количество соответствующего раствора каждого препарата добавляли к культурам MT2 и PBL на 3 день. На 6 день степень ВИЧ-специфического цитопатического действия (CPE), связанного с каждой концентрацией тестируемого соединения в каждой культуре оценивали по следующей шкале:

MT2 клетки - PB1

4+: 75-100% клеток, проявляющих CPE -

3+: хорошее CPE

2+: умеренное CPE

1+: 5-25% клеток, проявляющих CPE -

Следы: минимальное CPE

+/-: менее 5% CPE - Отрицательный: нет CPE

Отрицательный: нет CPE

Активность соединений при каждой

концентрации оценивали также по их

способности ингибировать активность

вируссвязанной обратной транскриптазы (RT)

в культуральной надосадочной жидкости. Во

время оценки CPE надосадочную жидкость из

каждой ячейки удаляли и измеряли

активность RT с использованием стандартных

методик. Если оценка CPE отрицательная, +/-

(в MT2 клетках) или следовая (в PBLs) с

более чем 95% ингибированием RT

активности, то рассматривается для

представления IC₁₀₀ (концентрация

соединения, при которой ингибируется

воспроизведение вируса). В каждый тест

включались контрольные культуры:

(а) ВИЧ-зараженные клетки в отсутствие

тестируемого соединения,

(б) незараженные клетки в отсутствие

тестируемого соединения,

(с) контроль токсичности клеток,

состоящий из незараженных клеток,

обработанных растворами тестируемого

соединения.

В заключение каждого эксперимента

жизнеспособные клетки в этих культурах с

помощью вытеснения триптана голубого

сравнивали с количествами, полученными в

контроле (b). Только концентрации, которые

являются нетоксичными (нет значительного

снижения в количестве жизнеспособных

клеток в сравнении с тем, что найдено в

контроле (b)), использовались для

определения антивирусного индекса (AI)

каждого тестируемого соединения.

Способность соединений 1-20 блокировать

распространение острой ВИЧ инфекции в линиях клеток лимфоцитов показана в таблице 2.

Для того чтобы далее проиллюстрировать настоящее изобретение, приведены следующие примеры, которые объясняют, но не ограничивают область изобретения.

В этих примерах температура плавления определялась на нагреваемом специальном приборе и не корректировалась. Спектры ЯМР снимали при 100 МГц или 300 МГц на Perkin Elmer R32 или Bruker EM 300 спектрометрах, соответственно. Химический сдвиг выражают в ppm (частей на млн.) по тетраметилсилану. Молекулярный вес соединений, представленных в примерах 1-23, подтверждали масс-спектрометрическим анализом, выполненным в Department of Chemistry at La Trobe University, Melbourne. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках с силикагелем 60 - F254 (Merck). Соединения проявляли в УФ и/или 2% водным перманганатом марганца. Состав (объемный) системы растворителей для ТСХ следующий: (A) = гексан/этилацетат 4:1; (B) = гексан/этилацетат 3:2; (C) = этилацетат; (D) = хлороформ/метанол 23:2.

Пример 1

Трет-бутил
3-изопропил-8-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Стадия А: трет-бутил 3-изопропил карбазат.

Названное соединение может быть получено методом Dutta et al., J.C.S. Perkin 1 1975, 1712-1720 или по следующей методике.

Смесь 13,2 г (0,1 моль) трет-бутилкарбазата, 6 г (0,103 моль) ацетона и 12,5 г (0,1 моль) безводного сульфата магния в 100 мл хлористого метилена перемешивают 12 часов при комнатной температуре, отфильтровывают осушитель, фильтрат упаривают досуха в вакууме и получают 16,9 г (выход 98%) соответствующего гидразона с т.пл. 104 - 105 °C после кристаллизации из циклогексана. К суспензии 2,04 г (0,094 моль) боргидрида лития в 100 мл сухого ТГФ прибавляют в атмосфере азота при комнатной температуре 12 мл (0,094 моль) хлортриметилсилана, перемешивают 30 минут, медленно прибавляют при комнатной температуре 13,45 г (0,078 моль) гидразона, перемешивают 2 часа, прибавляют осторожно 50 мл метанола, упаривают в вакууме досуха. Остаток распределяют между эфиром (150 мл) и водой (50 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния и фильтруют. Сухой хлористый водород пропускают через фильтрат, образовавшийся белый твердый осадок отфильтровывают, промывают свежей порцией эфира, сушат и получают 10,5 г гидрохлорида названного соединения. Соль превращают в свободное основание обработкой гексаном (150 мл) и 20%-ным водным раствором гидроксида натрия. Выход 8,3 г (63%).

Стадия В: трет-бутил
3-изопропил-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Смесь 0,15 г (0,45 ммоль) N-CBZ-1-фенилаланин хлорметилкетона и 1

мл насыщенного раствора иодида натрия в сухом ДМФА перемешивают 15 минут при комнатной температуре, прибавляют 0,074 г (0,47 ммоль) трет-бутил 3-изопропилкарбазата, затем вносят 0,095 г (1,13 ммоль) бикарбоната натрия, перемешивают 6 часов при комнатной температуре, прибавляют 0,051 г (1,3 ммоль) боргидрида натрия, дополнительно перемешивают 30 минут, разбавляют раствор 30 мл этилацетата, промывают 2% водным раствором бисульфата калия, водой, насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат над безводным сульфатом магния, растворитель упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографией (силикагель; гексан/этилацетат 20:5) и получают названное соединение, т.пл. 118 - 119,5°C, с выходом 49%; R_f (A) = 0,11; R_f (B) = 0,47; ЯМР ($CDCl_3$): 1,0 (м, 6H, изопропил CH_3); 1,44 (с, 9H, трет-бутил CH_3); 2,62 (м, 2H, бутил CH_2-1); 2,75 - 3,2 (м 3H, бутил $CH-3$, CH_2-4); 3,47 (м, 1H, изопропил CH); 3,89 (м, 1H, бутил $CH-2$); 4,44 (шир. с, 1H, OH); 4,6 (шир. м, 1H, 11H); 5,03 (с, 2H, метокси CH_2); 5,3 (шир., 1H, карбазат NH); 7,23 (м, 1OH, ароматические).

Пример 2

Трет-бутил 3-изопропил-3-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-валил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Стадия А: N-хинальдил-L-валин.

Смесь 0,62 г (3,6 ммоль) хинальдиновой кислоты и 0,61 г (3,76 ммоль) 1,1-карбонилдиимидазола в 1 мл сухого 1,4-диоксана перемешивают 30 минут при комнатной температуре, прибавляют раствор 0,43 г (3,7 ммоль) L-валина и 0,155 г (3,7 ммоль) гидроксида лития в 1 мл воды, энергично перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляют 10 мл воды, охлаждают (лед-вода), подкисляют 1 N соляной кислотой до pH приблизительно 3, оставляют на 2 часа при 4°C. Образовавшееся кристаллы отфильтровывают, промывают 3 раза по 5 мл холодной водой, сушат в высоком вакууме над пятиокисью фосфора и получают 0,75 г продукта. Выход = 76%. т. пл. 134-136°C. ЯМР ($DMCO-d_6$): 1,03 (д, 6H, val CH_3); 2,3 (м, 1H, val $CH-\beta$); 3,35 (шир. с. 1H, OH); 4,49 (кв., 1H, val $CH-\alpha$); 7,5-8,3 (м, 5H, ароматические); 8,5-8,76 (м, 2H, ароматические, NH).

Стадия В: трет-бутил
3-изопропил-3-[(2R,3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутил]карбазат.

К охлажденному раствору 0,113 г (0,24 ммоль) продукта примера 1 в 2 мл метанола прибавляют 0,1 г 10% палладия на активированном углероде в атмосфере азота, затем вносят 0,1 г боргидрида лития, позволяя повыситься температуре реакции до комнатной и перемешивают 1 час. Катализатор отфильтровывают, промывают свежей порцией метанола. Объединенный фильтрат обрабатывают 1 мл 0,1 N водного раствора соляной кислоты, упаривают в вакууме досуха. Остаток обрабатывают 5 мл 0,1 N гидроксида калия и 30 мл диэтилового эфира. Органический слой промывают водным раствором хлористого натрия, сушат над безводным сульфатом магния, упаривают

в вакууме и получают 0,0797 г (выход 99%) продукта стадии В, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С: трет-бутил 3-изопропил-3-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-валил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

К смеси 0,0643 г (0,24 ммоль) кислоты со стадии А, 0,0797 г (0,236 ммоль) амина со стадии В, 0,032 г (0,24 ммоль) 1-гидроксибензотриазола в 0,5 мл безводного ДМФА прибавляют 0,071 г (0,24 ммоль) 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодими д метиоидида, перемешивают ночь при комнатной температуре. Смесь разбавляют 30 мл этилацетата, промывают последовательно водой, 5%-ным водным бикарбонатом натрия, 2%-ным водным бисульфатом калия, насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над безводным сульфатом магния, упаривают растворитель в вакууме. Остаток очищают хроматографией на колонке (силикагель, гексан/этилацетат, 3:2) и получают 0,091 г (выход 65%) названного соединения, т.пл. 186-189 °С; R_f (В) = 0,19; R_f (С) = 0,83; ЯМР ($CDCl_3$): 1,0 (м, 12Н, val и изопропил CH_3); 1,71 (с, 9Н, трет-бутил CH_3); 2,3 (м, 1Н, val $CH-\beta$); 2,5 - 3,27 (м, 3Н, бутил $CH-3$, CH_2); 3,5 (м, 1Н, изопропил CH); 4,31 (м, 2Н, val $CH-\alpha$, OH); 5,43 (шир. с, 1Н, карбазат NH); 6,22 (шир. д, 1Н, бутил NH); 6,7-8,73 (м, 12Н, ароматические, NH).

Пример 3

Трет-бутил

3-изопропил-3-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Стадия А: N-хинальдил-L-аспарагин.

По методике примера 2, стадия А, при замене L-валина на L-аспарагин получают названное соединение, т.пл. 200-203 °С; ЯМР ($DMCO-d_6$): 3,0 (м, 2Н, $asn\ CH_2$); 5,0 (м, 1Н, $asn\ CH-\alpha$); 6,3 (шир. с, 1Н, OH); 6,55 (шир. с, 1Н, NH_2); 7,3 (шир. с, 1Н, NH_2); 7,55 - 8,6 (м, 6Н, ароматические); 9,22 (д, 1Н, NH).

Стадия В: трет-бутил 3-изопропил-3-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

К раствору продукта стадии А (0,111 г, 0,386 ммоль) при перемешивании прибавляют продукт примера 2 стадии (0,13022 г, 0,386 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметил-амино)фосфоний гексафторфосфат (0,205 г, 0,46 ммоль) и 1-гидроксибензотриазол (0,052 г, 0,384 ммоль) в 1 мл безводного ДМФА, вносят N,N-диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,38 ммоль), перемешивают 12 часов при комнатной температуре, разбавляют 30 мл этилацетата, промывают водой, 2% бисульфатом калия, 5% бикарбонатом натрия и насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат над безводным сульфатом магния, упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат) и получают 0,152 г (выход 65%) названного продукта, т.пл. 109 - 114 °С; R_f (С) = 0,36; R_f (D) = 0,37; ЯМР ($CDCl_3$): 1,0 (м, 6Н, val, изопропил CH_3); 1,42 (с, 9Н, трет-бутил CH_3); 2,5 - 3,1 (м,

7Н, $asn\ CH_2$, бутил $CH_2-1,4$, $CH-3$); 3,44 (м, 1Н, изопропил CH); 4,21 (м, 1Н, бутил $CH-2$); 4,55 (с, 1Н, OH); 4,94 (м, 1Н, $asn\ CH-\alpha$); 5,4 - 6,2 (м, 3Н, амид); 6,7 - 8,4 (м, 11Н, ароматические); 9,25 (м, 1Н, NH).

Пример 4

1-(2-Пиридил)метоксикарбонилантранилоил л-2-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин.

Стадия А:

(2-пиридил)метоксикарбонилантраниловая кислота.

Через раствор 10 г (66 ммоль) метилантранилата в 15 мл безводного толуола в течение 2 часов при кипении пропускают фосген, затем растворитель упаривают в вакууме и получают 11,7 г (100%) 2-метоксикарбонилфенилизотианата; ЯМР ($CDCl_3$): 3,89 (с, 3Н, $CDCl_3$); 7,0 - 7,63 (м, 3Н, фенил $H-3$, -4 , -5); 8,0 (дд, 1Н, фенил $H-6$). Этот продукт превращают в названное соединение при конденсации с эквимолярным количеством 2-пиридилкарбинола с последующим омылением полученного эфира с 1 N гидроокисью натрия и подкислением реакционной смеси до pH 4. Сырой продукт очищают кристаллизацией из этилацетата; т. пл. = 172 - 175 °С; ЯМР ($DMCO-d_6$): 5,2 (с, 2Н, метокси CH_2); 6,8 - 8,8 (м, 9Н, ароматические, NH); 10,8 (шир. с, 1Н, OH).

Стадия В: 2-[(2R,

3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-2-изопропил-гидразин.

Через раствор 0,1 г (0,165 ммоль) продукта 3 в 10 мл 1% раствора метанола в хлористом метиле в течение 30 минут при комнатной температуре пропускают хлористый водород, продувают избыток HCl азотом, растворитель упаривают в вакууме и получают 0,089 г (100%) названного соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия С:

1-(2-пиридил)метоксикарбонилантранилоил-2-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]гидразин.

При взаимодействии продуктов стадий А и В при использовании основной методики, приведенной в примере 3 стадии В, получают названное соединение с выходом 24%, очищают хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат); т. пл. = 96 - 112 °С; R_f (С) = 0,13; R_f (D) = 0,36; ЯМР ($CDCl_3$): 1,18 (м, 6Н, изопропил CH_3); 1,8-3,4 (м, 8Н, $asn\ CH_2$, бутил $CH_2-1,4$, $CH-3$, OH); 3,6 (м, 1Н, изопропил CH); 4,2 (м, 1Н, бутил $CH-3$); 4,5 - 5,18 (м, 2Н, $asn\ CH-$, гидразид NH); 5,35 (с, 2Н, метокси CH_2); 5,3 - 6,5 (шир. м, 2Н, $asn\ NH_2$); 6,8 - 8,8 (м, 20Н, ароматические, бутил NH); 9,14 (м, 1Н, $asn\ NH$); 10,36 (с, 1Н, антранил NH).

Пример 5

Трет-бутил

3-изопропил-3-[(2-оксо-3(S)-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

К смеси 0,0533 г (0,088 ммоль) продукта примера 3 и 0,049 г (0,31 ммоль) комплекса пиридина и трехокиси серы в 1 мл безводного ДМСО прибавляют 0,043 мл (0,31 ммоль) триэтиламина, перемешивают 45 минут при комнатной температуре, выливают на лед позволяют температуре самопроизвольно

подняться до комнатной. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакууме ночь и получают 0,044 г (83% выход) названного соединения, которое очищают кристаллизацией из водного метанола; т.пл. = 146 - 150°C; R_f (D) = 0,32; ЯМР ($CDCl_3$): 1,0 (д, 6H, изопропил CH_3); 1,38 (с, 9H, трет-бутил CH_3); 2,5 - 3,3 (м, 5H, asp CH_2 , бутил CH_2 , изопропил CH); 3,7 (с, 2H, бутил CH_2); 4,6 - 5,3 (м, 2H, asp CH, бутил CH-3); 5,6 (шир. с, 1H, NH); 6,09 (шир. м, 2H, 2x11H); 6,9 - 8,4 (м, 12H, ароматические, NH); 9,2 (шир. д, 1H, asp NH).

Пример 6

Трет-бутил

3-(1-метил-3-фенилпропен-3-ил)-3-[(2R и S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Стадия А: 2(R, S)-3(S)-1,2-эпокси-3-фенилметоксикарбониламино-4-фенилбутан.

К раствору 6 г (18 ммоль) (N-CBZ-L-фенилаланин)-хлорметилкетона в 30 мл 50% метанольного ТГФ прибавляют 0,68 г боргидрида натрия, перемешивают 30 минут при комнатной температуре, осторожно подкисляют 1 N соляной кислотой, упаривают досуха в вакууме. Остаток разбавляют до 50 мл хлористым метиленом, промывают водой, насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат над безводным сульфатом магния, упаривают и получают 6,02 г (100%) 2(R,S)-3(S)-1-хлор-2-гидрокси-3-фенилметоксикарбониламино-4-фенилбутана в виде белого твердого вещества, которое растворяют в 50 мл изопропанола и прибавляют при комнатной температуре 9 мл 2 N метанольного гидроксида калия, перемешивают 1 час при комнатной температуре, растворитель упаривают в вакууме и остаток обрабатывают 50 мл этилацетата и 20 мл воды. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат над безводным сульфатом магния, упаривают в вакууме и получают 5,3 г (выход 99%) названного соединения как преимущественно 2(S) стереоизомер, что определено при относительно интегрировании эритро-NCH (3,74 ppm; 72%) и трео-NCH (4,2; 28%); ЯМР ($CDCl_3$): 2,42 - 3,17 (м, 5H, бутан CH_2 -1, -4, CH-2); 3,74 (м, 0,72H, бутан CH-3); 4,2 (м, 0,28H, бутан CH-3); 4,73 (шир. м, 1H, NH); 5,08 (с, 2H, метокси CH_2); 7,3 (м, 10H, ароматические).

Стадия В: трет-бутил 3-(1-метил-3-фенилпропен-2-ил)-карбазат.

Это соединение получают методом Ghali et al., J. Org. Chem., 1981, 46, 5413-5414) с приблизительно 65% общим выходом, из транс-4-фенил-3-бутен-2-она и трет-бутил карбазата после кристаллизации сырого продукта из гексана; т.пл. = 76 - 79°C; ЯМР ($CDCl_3$): 1,24 (д, 3H, CH_3); 1,45 (с, 9H, трет-бутил CH_3); 3,78 (м, 2H, пропенил CH-1, карбазат N-3); 5,8 - 6,29 (м, 2H, карбазат NH-2, пропенил CH-2); 6,53 (д, 1H, пропенил CH-3); 7,3 (м, 5H, ароматические).

Стадия С: трет-бутил 3-(1-метил-3-фенилпропен-3-ил)-3-[(2R и S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

К суспензии 8 г алюминия (E. Merck I), с

нанесенным на него 1 г (3,81 ммоль) продукта стадии В, при энергичном перемешивании прибавляют 0,57 г эпоксида со стадии А в приблизительно 15 мл безводного эфира, перемешивают 16 часов, катализатор отфильтровывают, промывают этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные фильтраты упаривают в вакууме досуха и остаток очищают на хроматографической колонке (силикагель, гексан/этилацетат 4:1). Фракции с продуктом упаривают в вакууме и получают 2R,3S изомер (0,298 г, 28%) и 2S,3S изомер (0,1 г, 9%) названного соединения в виде белого твердого вещества.

Изомер 2R,3S: т.пл. = 101 - 104°C; R_f (A) = 0,19; ЯМР ($CDCl_3$): 1,27 (дд, 3H, CH_3); 1,42 (с, 9H, трет-бутил CH_3); 2,67 (м, 2H, бутил CH_2 -1); 3,0 (м, 2H, бутил CH_2 -4); 3,5 (м, 2H, пропенил CH-1, бутил CH-3); 3,91 (м, 1H, бутил CH-2); 4,4, 4,82, 5,38 (шир. м, 3H, амид NH, OH); 5,0 (с, 2H, метокси CH_2), 6,09 (дд, пропенил CH-2); 6,5 (д, 1H, пропенил CH-3); 7,22 (м, 15H, ароматические).

Изомер 2S, 3S: т.пл. = 128-130°C; R_f (A) = 0,26, ЯМР ($CDCl_3$): 1,22 (м, 3H, CH_3); 1,4 (с, 9H, трет-бутил CH_3); 2,55 (шир. м, 2H, бутил CH_2 -1); 2,95 (д, 2H, бутил CH_2 -4); 3,5 (м, 3H, пропенил CH-2, бутил CH-2, -3); 4,44 (м, 1H, OH); 5,05 (м, 2H, метокси CH_2); 5,34 (м, 2H, NH); 6,08 (дд, 1H, пропенил CH-2); 6,5 (д, 1H, пропенил CH-3); 7,3 (м, 15H, ароматические).

Пример 7

Трет-бутил

3-(1-метил-3-фенилпропил)-3-[(2R, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Стадия А: трет-бутил 3-(1-метил-3-фенилпропил)-3-[(2R, 3 S)-2-гидрокси-3-амино-4-фенилбутил]карбазат.

Соединение получают о 98%-ным выходом гидрогенолизом изомера 2R,3S продукта 6 стадии С, полученного по описанию стадии С примера 2 в виде белого твердого вещества.

Стадия В: Трет-бутил 3-(1-метил-3-фенилпропил)-3-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат

Конденсацией амина со стадии А (0,0835 г, 0,195 ммоль) с N-хинальдоил-L-аспарагином (пример 3, стадия А) (0,0563 г, 0,196 ммоль) в условиях, описанных в стадии В примера 3, получают 0,11 г (выход 81%) названного соединения после очистки на хроматографической колонке (силикагель, хлороформ/метанол 23: 2); т.пл. = 141 - 143 °C; R_f (C) = 0,53, R_f (D) = 0,38; ЯМР ($CDCl_3$): 0,7 - 2,1 (м, 15H, CH_3 , трет-бутил CH_3 , пропил CH_2 -2, OH); 2,4 - 3,26 (м, 8H, бутил CH_2 -1, -4, asp CH_2 пропил CH_2 -3); 3,5 (м, 1H, пропил CH-1); 4,22 (м, 1H, бутил CH-3); 4,7 (м, 1H, карбазат NH); 4,95 (м, 1H, asp CH- α); 5,24 - 6,4 (м, 3H, NH_2 , NH); 6,5 - 8,5 (м, 16H, ароматические); 9,14 (д, 1H, asp NH).

Пример 8

Цис-1,6-3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]-3,4-дизабцикло[4.4.0]декан.

Стадия А:

цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан.

С помощью метода (Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 4th Ed. p. 393, Longman Group Limited, London 1978) цис-1,2-циклогександиметанол количественно превращают в цис-1,2-циклогександиметилиодид. При алкилировании

1-бензилоксикарбонил-2-трет-бутоксикарбонилгидразина (Dutta et al., J.C. S. Perkin I, 1975, 1712-1720)

цис-1,2-циклогександиметилиодидом в присутствии двух эквивалентов гидрида натрия по методу Dutta et al. (J.C.S. Perkin I, 1975, 1712-1720) получают

цис-1,6,4-бензилоксикарбонил-3-трет-бутоксикарбонил-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан с 24% выходом после очистки на хроматографической колонке (силикагель, гексан); т. пл. = 68 - 69,5°C; ЯМР (CDCl₃): 1,0 - 2,2 (м, 19H, CH₂-7, 8, 9, 10, CH-1, 6); 3,15 (м, 2H, CH₂-5); 3,82 (м, 2H, CH₂-2); 5,11 (м, 2H, бензил CH₂); 7,3 (с, 5H, ароматические). Это соединение превращают в названное с 95% выходом при гидрогенолизе по методике, приведенной в примере 2 стадии В; т.пл. = 55 - 63°C; ЯМР (CDCl₃): 1,0 - 2,05 (м, 19H, CH₂-7, 8, 9, 10, CH-1, 6); 2,82 (м, CH₂-5); 3,33 (м, 2H, CH₂-2); 4,0 (шир. с, 1H, NH).

Стадия В:

цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R, 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан.

Когда в методике стадии С примера 6 трет-бутил

3-(1-метил-3-фенилпропен-2-ил)карбазат заменяют на продукт, полученный на стадии А, то получают названное соединение, т. пл. 98 - 103°C с 42%-ным выходом после очистки на хроматографической колонке (силикагель, гексан/этилацетат 4:1); R_f(A) = 0,2, 0,3; R_f(B) = 0,55, 0,63; ЯМР (CDCl₃): 1,0 - 2,18 (м, 19H, декан CH₂-7, 8, 9, 10, CH-1, 6, трет-бутокси CH₃); 2,42 (м, 2H, декан CH₂-5); 2,78-4,5 (м, 9H, бутил CH₂-1, 4, CH-2, 3, декан CH₂-2, OH), 4,8 (шир. м, 1H, NH); 5,0 (с, 1H, метокси CH₂); 7,22 (м, 10H, ароматические).

Пример 9

цис-1,6,3-трет-Бутоксикарбонил-4-[(2R, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-валил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан.

При замене в методике примера 2 трет-бутил 3-изопропил-3-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазата на продукт примера 8 получают названное соединение с 52%-ным выходом после очистки на хроматографической колонке (силикагель, гексан/этилацетат 3:2); т.пл. = 95 - 101°C; R_f(B) = 0,32; R_f(C) = 0,85; ЯМР (CDCl₃): 0,64 - 1,93 (м, 25H, val CH₃, декан CH₂-7, 8, 9, 10, CH-1, 6, трет-бутокси CH₃); 2,38 (м, 3H, декан CH₂-5, val CH-β); 2,73 - 3,82 (м, 7H, декан CH₂-2, бутил CH₂-1, 4, CH-3); 3,82 - 5,35 (м, 3H, val CH-α, бутил CH-2, OH); 6,0 - 9,0 (м, 13H, ароматические, NH).

Пример 10

цис-1,6,3-трет-Бутоксикарбонил-4-[(2R, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан.

По методике примера 2 стадии В продукт примера 8 количественно превращают в цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан, который при взаимодействии с N-хинальдоил-L-аспарагином (пример 3, стадия А) по методике, аналогичной примеру 3 стадии В, образует названное соединение с 52%-ным выходом; т.пл. = 111 - 114°C; R_f (C) = 0,44; R_f (D) = 0,46; ЯМР (CDCl₃): 1,0 - 2,2 (м, 19H, декан CH₂-7, 8, 9, 10, CH-1, 6, трет-бутокси CH₃); 2,2 - 3,83 (м, 11H, декан CH₂-2, 5, бутил CH₂-1, 4, CH-3); 4,13 (м, 2H, бутил CH-2, OH); 4,95 (м, 1H, asp CH); 5,73, 6,24 (с, с, 1H, NH₂); 6,7 - 7,33 (м, 6H, ароматические, NH); 7,4 - 8,42 (м, 6H, ароматические); 9,2 (шир. м, 1H, NH).

Пример 11

дис-1,6,3-трет-Бутоксикарбонил-4-[(2RS, 3S)-2-гидрокси-3-[N-(2-пиридил)-метоксикарбонил-L-валил]амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан.

Стадия А:

N-(2-пиридил)метоксикарбонил-L-валин.

Эквимольную смесь

(2-пиридил)карбинола (3 г) и метил L-2-изоцианато-3-метилбутаноата (4,32 г) (Frankhauser P. et al., Helv. Chim. Acta, 1970, 2298-2313) перемешивают в атмосфере азота 12 часов при 80-90°C и получают 7,32 г (100%) метилового эфира

N-(2-пиридил)метоксикарбонил-L-валина в виде бесцветного сиропа; ЯМР (CDCl₃): 0,94 (м, 3H, val CH₃); 2,17 (м, 1H, val CH-β); 3,71 (с, 3H, OCH₃); 4,27 (м, 1H, val CH-α); 5,18 (с, 2H, CH₂); 5,43 (м, 1H, NH); 6,85 - 7,82 (м, 3H, ароматические); 8,45 (м, 1H, ароматические). Это соединение разбавляют до 25 мл метанолом и добавляют 6,04 мл 5 M водного раствора гидроксида калия.

Результующую смесь перемешивают 1 час при кипячении, затем охлаждают до комнатной температуры и упаривают досуха в вакууме. Остаток разбавляют до 25 мл водой, промывают эфиром. Водную фазу охлаждают на бане со льдом, подкисляют до pH 5 и оставляют на ночь при 4°C. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшими порциями холодной воды (3 x 15 мл), сушат в вакууме над пятиокисью фосфора и получают названное соединение с т. пл. 116 - 118°C; ЯМР (DMCO-d₆): 0,93 (д, 6H, val CH₃); 2,1 (м, 1H, val CH-β); 3,4 (шир. с, 1H, OH); 3,93 (м, 1H, val CH-α); 5,13 (с, 2H, CH₂); 7,17-8,0 (м, 4H, ароматические, NH); 8,5 (м, 1H, ароматические).

Стадия В:

цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2RS,3S)-2-гидрокси-3-

[N-(2-пиридил)метоксикарбонил-L-валил]амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан.

При замене в методике примера 10 соединения N-хинальдоил-L-аспарагин на продукт стадии А получают названное соединение с т.пл. 82 - 87°C после очистки, проведенной по условиям очистки из примера

9; $R_f(B) = 0,08$; $R_f(C) = 0,64$; $R_f(D) = 0,66$; ЯМР ($CDCl_3$): 0,82 (м, 6H, val CH_3); 1,05 - 2,73 (м, 22H, декан CH_2 -5, 7, 8, 9, 10, CH -1, 6, трет-бутокси CH_3 , val CH - β); 2,73 - 4,6 (м, 9H, бутил CH_2 -1, 4, CH -2, 3, декан CH_2 -2, val CH - α); 5,05 - 5,5 (м, 3H, CH_2 , OH); 5,5 - 6,78 (м, 2H, NH); 7,0 - 7,9 (м, 8H, ароматические); 8,57 (м, 1H, ароматический).

Пример 12

цис-1,6-3-трет-Бутоксикарбонил-4-[(2R, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-1-глутаминил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан.

Стадия А: N-хинальдоил-L-глутамин.

При замене в методике стадии В примера 2 L-валина на L-глутамин получают названное соединение с т.пл. 188 - 190°C, с 72%-ным выходом; ЯМР ($CDCl_3/DMCO-d_6$ 1: 1): 2,34 (м, 4H, gln CH_2); 4,7 (м, 1H, gln CH - α); 6,3 - 7,15 (шир. сс, 2H, NH_2); 7,4 - 8,51 (м, 7H, ароматические, OH); 8,82 (д, 1H, NH).

Стадия 3:

цис-1,6-3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2RS,3S)-2-гидрокси-N-хинальдоил-L-глутаминил]амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0]декан.

При замене в методике примера 10 соединения N-хинальдоил-L-аспарагин на продукт стадии А получают в результате названное соединение с т.пл. 106 - 115°C с выходом 18%; $R_f(C) = 0,27$; $R_f(D) = 0,30$; ЯМР ($CDCl_3$): 0,8 - 2,7 (м, 26H, декан CH_2 -7, 8, 9, 10, CH -1, 6, gln CH_2 , трет-бутокси CH_3 , бутил CH -3); 2,7 - 3,8 (м, 6H, декан CH_2 -2, 5, бутил CH_2 -4); 4,36 (м, 1H, бутил CH -2); 4,6 (м, 1H, gln CH); 5,1 (шир. с, 1H, OH); 5,4 (м, 1H, NH); 6,07, 6,6 (дд, 2H, NH_2); 6,8 - 8,5 (м, NH, ароматические); 8,8 (м, 1H, gln NH).

Пример 13

цис-1,6-3-трет-Бутоксикарбонил-4-[(2RS, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-треонил)амино-4-фенилбутил]-3-4-диазабицикло[4.4.0]декан.

Стадия А: N-хинальдоил-L-треонин.

При замене L-валила в методике стадии А примера 1 на L-треонин получают в результате названное соединение с т.пл. 184 - 185°C с выходом 74%; ЯМР ($CDCl_3/DMCO-d_6$ 1:1): 1,29 (м, 3H, CH_3); 4,5 (м, 1H, thr CH - β); 4,68 (дд, 1H, thr CH - α); 7,4 - 9,27 (м, 9H, ароматические, OH кислоты, 2-OH, NH).

Стадия В:

цис-1,6-3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2RS,3S)гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-треонил)амино-4-фенилбутил]-3-4-диазабицикло[4.4.0]декан.

При замене в методике примера 10 соединения N-хинальдоил-L-аспарагин на продукт стадии А получают в результате названное соединение с т.пл. 102 - 112°C с выходом 36%; $R_f(C) = 0,72$; $R_f(D) = 0,61$, 0,7; ЯМР ($CDCl_3$): 1,0 - 2,75 (м, 25H, трет-бутокси CH_2 , декан CH_2 -7,8,9,10, CH -1,6, бутил CH_2 -4, OH); 2,75 - 4,0 (м, 8H, декан CH_2 -2,5, бутил CH_2 -4, OH); 4,0 - 4,7 (м, 3H, thr CH - α , бутил CH -3); 6,5 - 7,4 (м, 6H, ароматические, NH); 7,4 - 8,5 (м, 6H, ароматические 8,8 (м, 1H, thr NH).

Пример 14

2-трет-Бутоксикарбонил-3-[(2RS,3S)-2-гидрокси-3-

(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил] -2,3-диаза-бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен.

Стадия А:

2-трет-бутоксикарбонил-3-фенилетоксикарбонил-2,3-диаза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен.

5 К смеси 1 г (4,34 ммоль)

1-бензилоксикарбонил-2-третбутокси карбонилгидразина (Dutta et al., J.C.S. Perkin 1, 1975, 1712-1720) в 30 мл безводного хлористого метилена при перемешивании при 0°C прибавляют 1,55 г (8,7 ммоль) N-бромсукцинимид, перемешивают 1 час при охлаждении на бане со льдом. Реакционную смесь промывают 10% водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором хлористого

15 натрия, сушат над безводным сульфатом магния, упаривают в вакууме досуха. Остаток растворяют в 15 мл безводного эфира, прибавляют 0,57 г (8,7 ммоль) свежеперегнанного циклопентадиена, оставляют на 1 час при комнатной

20 температуре, упаривают в вакууме досуха и получают 0,77 г (выход 54%) названного продукта в виде бесцветного сиропа; ЯМР ($CDCl_3$): 1,44 (с, 9H, трет-бутокси CH_3); 1,7 (м, 2H, CH_2 -7); 5,06 (м, 2H, CH -1,4); 5,15 (с, 2H, метокси CH_2); 6,4 (м, 2H, CH -5,6); 7,24 (м, 5H, ароматические).

25 Стадия В: 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2RS,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]-2,3-диаза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен.

30 Смесь 0,2 г (0,6 ммоль) продукта стадии А и 0,8 мл 1 N водного раствора гидроокиси калия в 5 мл метанола кипятят в атмосфере азота в течение 4 часов, частично упаривают, разбавляют до 10 мл водой и экстрагируют диэтиловым эфиром (3 x 10 мл). Органические фазы объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат над безводным сульфатом магния и упаривают досуха. Остаток очищают хроматографически на колонке (силикагель; гексан/этилацетат 3: 2) и получают 0,05 г (выход 42%)

40 2-трет-бутоксикарбонил-2,3-диаза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ена. Этот материал (0,049 г, 0,25 ммоль) растворяют в 2 мл изопропанола, содержащего 0,0744 г (0,25 ммоль)

45 2(R,S)-3(S)-1,2-эпокси-3-фенилметоксикарбониламино-4-фенилбутана (стадия А примера 6) и результирующую смесь перемешивают 15 часов при 80±5°C в атмосфере азота. Смесь охлаждают до комнатной температуры, упаривают досуха в вакууме, очищают хроматографически на колонке (силикагель, гексан/этилацетат, 4:1) и получают 0,054 г (выход 44%) названного соединения; т.пл. = 111 - 113 °C; $R_f(A) = 0,07$; $R_f(B) = 0,31$; ЯМР ($CDCl_3$): 1,43 (с, 9H, трет-бутокси CH_3); 1,8 (м, 2H, CH_2 -7); 2,4 -3,15 (м, 4H, бутил CH_2 -1,4); 3,2 - 4,2 (м, 3H, бутил, CH -2,3, OH); 4,5 - 5,33 (м, 5H, CH -1,4, метокси CH_2 , NH); 6,2 - 6,6 (м, 2H, CH -5,6); 7,2 (м, 10H, ароматические).

60 Пример 15

1-трет-Бутоксикарбонил-3-[(2RS,3S)-2-гидрокси-3-

(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]-2,3-диаза-бицикло[2.2.1]гептан.

При замене в методике примера 8 соединения цис-1,6-4-бензилоксикарбонил-3-трет-бутоксикарбонил-3,4-диаза-бицикло[4.

4.0] декана на продукт стадии А примера 14 получают в результате с 31% выходом названное соединение с т.пл. = 119 - 126 °С; $R_f(A) = 0,12$; $R_f(B) = 0,34, 0,39$; ЯМР ($CDCl_3$): 1,2 - 2,1 (м, 15Н, трет-бутокси CH_3 , CH_2 -5, 6, 7); 2,5 - 3,2 (м, 4Н, бутил CH_2 -1, 4); 3,2 - 4,4 (м, 4Н, бутил CH -2,3, CH -1,6); 4,7 - 5,5 (м, 4Н, метокси CH_2 , NH , OH); 7,26 (м, 10Н, ароматические).

Пример 16

2-трет-Бутоксикарбонил-3-[(2RS,3S)-2-гидрокси-3-

[N-(2-пиридил)метоксикарбонил-L-валил]амино-4-фенилбутил] -2,3-диаза-бицикло[2.2.1] гептан.

По методике стадии В примера 2 продукт примера 15 количественно превращают в 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2RS,3S)-3-амино-2-гидрокси-4- фенилбутил]

-2,3-диаза-бицикло[2.2.1] гептан. Этот материал при взаимодействии с N-(2-пиридил) метоксикарбонил-L-валином (стадия А пример 11) по методике, приведенной на стадии В примера 3, образует названное соединение с выходом 51%; т. пл. = 73 - 77 °С; $R_f(C) = 0,45$; $R_f(D) = 0,49$; ЯМР ($CDCl_3$): 0,7 - 1,0 (м, 6Н, val CH_3); 1,25 - 2,15 (м, 16Н, трет-бутокси CH_3 , val CH - β , CH_2 -5,6,7); 2,55 - 3,1 (м, 4Н, бутил CH_2 -1,4); 3,3 - 3,7 (бутил CH -2,3); 3,91 (м, 1Н, val CH - α); 4,1 - 4,4 (м, 2Н, CH -1,4); 4,9 - 5,4 (м, 4Н, метокси CH_2 (с, 5,26), OH , NH); 6,6 (м, 1Н, NH); 7,26, 7,7, 8,57 (м, 7Н, 1Н, 1Н, ароматические).

Пример 17

2-[N-(1S)(2-Метил-1-метоксикарбонилпропил)карбамоил]-3-[(2RS,3S)-2-гидрокси-3-[N-(2-пиридил)метокси-L-валил]-амино-4-(фенилбутил)]-2,3-диаза-бицикло[2.2.1]гептан.

По методике стадии В примера 4 продукт примера 16 количественно превращают в гидрохлорид

3-[(2RS,3S)-2-гидрокси-3-[N-(2-пиридил)-метокси-L-валил]амино-4-фенилбутил]-2,3-диаза-бицикло[2.2.1] гептан. Этот продукт (0,06 г, 0,113 ммоль) и эквимолярное количество метил

L-2-изоцианато-3-метилбутаноата растворяют в 0,4 мл хлороформа, свободного от этанола, прибавляют 0,031 мл диизопропилэтиламина. Результирующую смесь оставляют на 12 часов при комнатной температуре в атмосфере азота, затем разбавляют до 15 мл этилацетатом, промывают водой, сушат над сульфатом магния, упаривают в вакууме и очищают хроматографически на колонке (силикагель, этилацетат) и получают 0,051 г (выход 66%) названного соединения; т.пл = 79 - 84 °С. $R_f(C) = 0,2$; $R_f(D) = 0,46$; ЯМР ($CDCl_3$): 0,5 - 1,0 (м, 12Н, val CH_3); 1,0 - 2,5 (м, 10Н, val CH - β , бутил CH_2 -1, CH_2 -5,6,7); 2,5 - 3,33 (м, 3Н, бутил CH_2 -4, CH -3); 3,33 - 4,05 (м, 6Н, val CH - α ,/ CH -4, OCH_3); 4,05 - 5,5 (м, 6Н, бутил CH -3, OH , CH -1, 1Н, метокси CH_2); 5,82 - 6,7 (м, 2Н, Val NH); 6,9 - 7,9, 8,6 (м, м, 8Н, 1Н, ароматические).

Пример 18

2-трет-Бутоксикарбонил-3-[(2RS,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)-амино-4-фенилбутил-1,2,3,4-тетрагидрофалазин.

Стадия

А:

2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2RS,3S)-2-гидрокси-3-

(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил-1,2,3,4-тетрагидрофалазин.

5 К смеси 0,19 г (1,11 ммоль) гидрохлорида 1,2,3,4-тетрагидрофалазина (Groszkowski and Wesolowska, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 880 (1981)) и 0,23 г (1,05 ммоль) ди-трет-бутилкарбоната в 5 мл хлороформа прибавляют в атмосфере азота 0,147 мл (1,05 ммоль) триэтиламина, перемешивают 5 часов при комнатной температуре прибавляют 30 мл этилацетата, промывают водой и насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния, упаривают растворитель в вакууме, остаток очищают хроматографически на силикагеле (гексан/этилацетат 4: 1) и получают 0,0921 г (37%)

15 2-трет-бутоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидрофалазина; ЯМР ($CDCl_3$): 1,5 (с, 9Н, трет-бутокси CH_3); 4,0 (с, 2Н, CH_2 -4); 4,47 (шир. с, 1Н, NH); 4,64 (с, 2Н, CH_2 -1); 6,95 (м, 4Н, ароматические). При замене в методике стадии В примера 14 соединения 2-трет-бутоксикарбонил-2,3-диазабицикло[2.2.1]гепт-5-ен на продукт, полученный выше, получают в результате названное соединение с 24% выходом после очистки на хроматографической колонке (алюминий, хлороформ/этилацетат 95:5); т. пл. = 68 - 71 °С; ЯМР ($CDCl_3$): 1,5 (с, 9Н, трет-бутокси CH_3); 2,18 - 3,15 (м, 4Н, бутил CH_2 -1, 4); 3,3 - 5,5 (м, 10Н, бутил CH -2, 3, CH_2 -1, 4, метокси CH_2 , OH , NH); 7,22 (м, 14Н, ароматические).

Стадия

В:

35 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2RS,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-D-аспарагинил)амино-4-фенилбутил-1,2,3,4-тетрагидрофалазин.

40 При замене в методике примера 10 цис-1,6-3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2RS,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло[4.4.0] декана на соединение стадии А получают в результате с выходом 70% названное соединение с т.пл. = 108 - 112 °С; $R_f(C) = 0,44$; $R_f(D) = 0,39$; ЯМР ($CDCl_3$): 1,47 (м, 9Н, трет-бутил CH_3); 2,3 - 3,11 (м, 6Н, asn CH_2 бутил CH_2 -1, 4); 3,2 - 5,14 (м, 8Н, бутил CH -2, 3, asn CH - α , CH_2 -1,4, OH); 5,14 - 6,1 (м, 2Н, NH); 6,6 - 7,4 (м, 10Н, ароматические, NH); 7,62, 7,77, 7,87 (3 м, 1Н, 1Н, 1Н, ароматические); 8,1 - 8,4 (м, 3Н, ароматические); 9,11 (м, 1Н, asn NH).

Пример 19

трет-Бутил

55 3-изопропил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Стадия

А:

60 2(R)-3(S)-1,2-эпокси-3-фенилметоксикарбониламино-4- фенилбутан.

К раствору 6,02 г (40 ммоль) иодида натрия в 50 мл безводного ацетонитрила при перемешивании в атмосфере азота прибавляют 2,6 мл (22 ммоль) хлортриметилсилана, перемешивают 10 минут, вносят 6 г (20,1 ммоль) преимущественно эритроизомера 2(R,

S)-3(S)-1,2-эпокси-3-фенилметоксикарбонила мино-4-фенилбутана (пример 6, стадия А), перемешивают 1 час, прибавляют 4 г (61,2 ммоль) порошка цинка с последующим внесением 6 мл уксусной кислоты. Результирующую смесь энергично перемешивают приблизительно 5 часов при комнатной температуре и отфильтровывают твердый осадок. Фильтрат упаривают в вакууме досуха, остаток разбавляют до 75 мл эфиром, промывают водой, 5 N водным тиосульфатом натрия, сушат над безводным сульфатом магния, упаривают в вакууме, очищают хроматографически на силикагеле (гексан/этилацетат 4:1) и получают 5,1 г (90%)

(S)-2-(фенилметоксикарбонил)амино-1-фенил бут-3-ен; $R_f(A) = 0,5$; т. пл. = 87 - 88°C (гексан); ЯМР ($CDCl_3$): 2,87 (д, 2H, бутен CH_2-1); 4,77 (м, 2H, бутен CH_2-4); 5,0 (м, 1H, NCH); 5,06 (с, 2H, метокси CH_2); 5,18 (шир. д, 1H, NH); 5,55 - 6 (м, 2H, бутен $CH-3$); 7,19, 7,27 (м, с, 5H, 5H, ароматические). Этот материал (2,23 г, 7,93 ммоль) растворяют в 25 мл сухого хлористого метилена и 4,5 г (22,1 ммоль) 85% 3-хлорпероксибензойной кислоты прибавляют при 4°C. Результирующую смесь перемешивают 2 дня при приблизительно этой температуре, разбавляют до 50 мл эфиром, промывают последовательно при 0°C 10% водным раствором сульфата натрия, насыщенным водным бикарбонатом натрия, насыщенным водным хлористым натрием, сушат над сульфатом магния, упаривают растворитель, сырой продукт кристаллизуют из смеси гексан/хлористый метилен и получают 2,1 г (выход 89%) названного эпоксида с преимущественно трео-стереохимией; т.пл. = 83 - 84°C, ЯМР ($CDCl_3$): 2,47 (м, 5H, бутан CH_2-1 , 4, $CH-2$); 3,74 (м, 0,15 H, NCH); 4,2 (м, 0,85H, NCH); 4,53 (шир. д, 1H, NH); 5,03 (м, 2H, метокси CH_2); 7,3 (м, 10H, ароматические).

Стадия В: трет-бутил 3-изопропил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Смесь 2,03 г (6,83 ммоль) продукта стадии А и 1,2 г (7,6 ммоль) трет-бутил 3-изопропилкарбазата в 8 мл изопропанола перемешивают 12 часов при 70±5°C в атмосфере азота, упаривают растворитель в вакууме, твердый остаток перекристаллизовывают из гексана и получают 2,6 г (60% выход) названного соединения с т. пл. = 114 - 115°C; $R_f(A) = 0,2$; $R_f(B) = 0,61$; ЯМР ($CDCl_3$): 0,95 (м, 6H, изопропил CH_3); 1,42 (с, 9H, трет-бутил CH_3); 2,44 (м, 2H, бутил CH_2-1); 2,94 (м, 3H, бутил CH_2-4 , $CH-3$); 3,33 - 3,93 (м, 2H, изопропил CH , бутил $CH-2$); 4,4 (шир. м, 1H, OH); 5,05 (с, 2H, метокси CH_2); 5,33 (шир. м, 2H, 11H); 7,18, 7,27 (м, с, 5H, 5H, ароматические).

Пример 20

трет-Бутил

3-изопропил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хиналь доил-L-аспарагинил)-амино-4-фенилбутил]карбазат

При замене в методике примера 3 соединения трет-бутил 3-изопропил-[(2R,

3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)-амино-4-фенилбутил] карбазат на продукт примера 19 получают в результате названное соединение с выходом 66%, т.пл. = 203 - 204°C (хлороформ); $R_f(C) = 0,36$; $R_f(D) = 0,37$; ЯМР (5% CD_3OD в $CDCl_3$): 1,0 (м, 6H, изопропил CH_3); 1,4 (с, 9H, трет-бутил CH_3); 2,53 (д, 2H, бутил CH_2-1); 2,87 (м, 4H, asp CH_2 , бутил CH_2-4); 3,13 (с, 6H, CD_3OH); 3,42 (м, 2H, изопропил CH , бутил $CH-3$); 4,0 (м, 1H, бутил $CH-2$); 4,89 (м, 1H, asn $CH-\alpha$); 7,11 (м, 5H, фенил); 7,41 - 8,47 (м, 6H, хинальдоил).

Пример 21

цис-1,6-трет-Бутоксикарбонил-4[2S,

3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диаза-бицикло[4.4.0]-декан.

При замене в методике стадии В примера 19 соединения трет-бутил 3-изопропилкарбазат на продукт стадии А примера 8 получают в результате названное соединение с выходом 78%; т.пл. = 110 - 111°C (гексан); $R_f(A) = 0,28$; $R_f(B) = 0,63$; ЯМР ($CDCl_3$): 1,0 - 2,18 (м, 19H, декан $CH_2-7,8,9,10$, $CH-1,6$, трет-бутокс CH_3); 2,4 (м, 2H, декан CH_2-5); 2,75 - 4,1 (м, 8H, декан CH_2-2 , бутил $CH_2-1,4$, $CH-2,3$); 4,93 (шир. с, 1H, OH); 5,07 (с, 2H, метокси CH_2); 5,31 (шир. м, 1H, NH); 7,22 7,32 (м, с, 5H, 5H, ароматические).

Пример 22

цис-1,6-3-трет-Бутоксикарбонил-4-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-амино-4-фенилбутил]-3,4-диаза-бицикло[4.4.0]декан.

По методике примера 2 стадии В продукт примера 21 (2 г, 0,037 моль) превращают количественно в названное соединение (1,5 г тяжелый сироп); ЯМР ($CDCl_3$): 1,0 - 2,32 (м, 19H, декан, $CH_2-7,8,9,10$, $CH-1,6$, трет-бутокс CH_3); 2,32 - 4,54 (м, 13H, бутил $CH_2-1,4$ - $CH-2,3$, декан $CH_2-2,5$, NH_2 , OH); 7,28 (м, 5H, ароматические).

С помощью дробной кристаллизации вышеприведенного продукта из гексана получают 0,74 г изомера А в виде бесцветного твердого вещества с т.пл. = 123 - 124°C; ЯМР ($CDCl_3$): 1,0- 2,25 (м, 21H, декан $CH_2-7,8,9,10$, $CH-1,6$, трет-бутокс CH_3 , NH_2); 2,35 - 3,0 (м, 5H, бутил $CH_2-1,4$, $CH-3$); 3,05 - 3,4 (м, 3H, бутил $CH-2$, декан CH_2-5); 3,5 (м, 2H, декан CH_2-2); 3,82 (д, 1H, OH); 7,27 (м, 5H, ароматические).

Из гексановой фракции выделяют 0,76 г изомера В после упаривания растворителя. После упаривания остаток очищают хроматографически на колонке (силикагель, 8% метанола в хлористом метилена; $R_f = 0,16$) и получают 0,72 г чистого изомера В в виде бесцветного сиропа; ЯМР ($CDCl_3$): 1,0 - 2,4 (м, 21H, декан $CH_2-7,8,9,10$, $CH-1,6$, трет-бутокс CH_3 , NH_2); 2,4 - 3,1 (м, 6H, бутил $CH_2-1,4$, $CH-2,3$); 3,22 - 3,4 (м, 2H, декан CH_2-5); 3,52 (м, 2H, декан CH_2-2); 3,76 (д, 1H, OH); 7,27 (м, 5H, ароматические).

Пример 23

цис-1,6-3-трет-Бутоксикарбонил-4-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диаза-бицикло[4.4.0]декан.

При замене в методике примера 10

соединения
 цис-1,6-3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2RS, 3S)-2-гидрокси-3-амино-4-фенилбутил]-3,4-дизазабицикло[4.4.0] декана на продукт примера 22 (смесь изомеров А и В) получают в результате с выходом 72% названное соединение с т.пл. = 108 - 110 °С, R_f (С) = 0,44; R_f (D) = 0,46; ЯМР (CDCl₃): 0,71 - 2,18 (м, 19H, декан CH₂-7,8,9,10, СН-1,6, трет-бутокси CH₃); 2,18 - 4,48 (м, 12H, asp CH₂, декан CH₂-2,5, бутил CH₂-1,4, СН-2,3); 4,95 (м, 2H, asp СН, ОН); 5,55, 6,13 (шир. с, с, 2H, NH); 6,84 - 7,4 (м, 6H, ароматич. NH); 7,4 - 8,39 (м, 6H, ароматич.); 9,22 (м, 1H, NH).

Образец этого продукта разделяли на два изомера с помощью обращеннофазовой (Whatman C₈ полупрепаративная колонка) жидкостной хроматографии высокого давления при использовании для элюирования смеси из 37% 0,1%-ного водного раствора трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, содержащем 0,07% трифторуксусной кислоты и 10% воды: изомер А, R_f = 16,8 мин; изомер В, R_f = 18,3 мин.

При использовании изомеров А и В продукта 22 вместо смеси получают соответствующие изомеры названного соединения.

Изомер А: 69% выход; т.пл. = 110 - 116 °С; ЯМР (CDCl₃): 1,0 - 1,8 (м, 19H, трет-бутил CH₃, декан CH₂-7,8,9,10, СН-1,6); 2,2 - 2,6 (м, 2H, бутил CH₂-1); 2,7 - 3,3 (м, 7H, asp CH₂, бутил CH₂-4, CH₃, декан CH₂-5); 3,56 (м, 2H, декан CH₂-2); 4,07 (м, 1H, бутил СН-2); 5,0 (м, 1H, asp СН); 5,4 - 5,75 (м, 2H, NH, ОН); 6,1 (м, 1H, NH); 7,14 (м, 6H, ароматические, NH); 7,63, 7,8, 8,22 (м, м, м, 1H, 2H, 3H, ароматические); 9,21 (м, 1H, asp NH).

Изомер В: выход 78%; т.пл. = 122 - 126 °С; ЯМР (CDCl₃): 1,1 - 1,71 (м, 19H, трет-бутил CH₃, декан CH₂-7,8,9,10, СН-1,6); 2,2 - 2,6 (м, 2H, бутил CH₂-1); 2,7 - 3,15 (м, 6H, asp CH₂, бутил CH₂-4 декан CH₂-5); 3,43 (м, 3H, бутил СН-3, декан CH₂-2); 4,1 (м, 1H, бутил СН-2); 4,94 (м, 1H, ОН); 5,0 (м, asp СН); 5,55, 6,2 (м, м, 1H, 1H, NH₂); 7,14 (м, 6H, ароматические, NH); 7,63, 7,8, 8,22 (м, м, м, 1H, 2H, 3H, ароматические); 9,27 (м, 1H, asp NH).

Пример 24

1-Триметилацетил-2-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин.

Стадия А:

1-триметилацетил-2-изопропилгидразин.

Смесь 10 г (0,086 моль) метил триметилацетата и 3,2 г (0,1 моль) безводного гидразина кипятят 12 часов, упаривают досуха в вакууме. Остаток кристаллизуют из смеси эфир/гексан и получают 9 г (выход 90%) триметилацетилгидразина, т. пл. = 190 - 191 °С. При замене в методике стадии А примера 1 третбутилкарбазата на этот продукт получают в результате с 67% выходом названное соединение в виде бесцветных кристаллов; ЯМР (CDCl₃): 1,03 (д, 6H, изопропил CH₃); 1,18 (с, 9H, триметил CH₃); 3,07 (м, 1H, изопропил СН);

4,62 (шир. с, 1H, NH); 7,4 (шир. с, 1H, NH амид).

Стадия В:

1-триметилацетил-2-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин.

При замене в методике стадии В примера 19 на трет-бутил 3-изопропилкарбазат получают в результате названное соединение с выходом 69%; т.пл. = 132 - 134 °С; R_f (А) = 0,07; R_f (В) = 0,33; ЯМР (CDCl₃): 0,72 - 1,3 (м, 15H, изопропил CH₃, трет-бутил CH₃); 2,1 - 3,16 (м, 5H, бутил CH₂-1,4, СН-3); 3,16 - 4,0 (м, 2H, бутил СН-2, изопропил СН); 4,86 (с, 1H, ОН); 5,08 (с, 2H, метокси CH₂); 5,4 (д, 1H, NH); 6,1 (с, 1H, NH); 7,2, 7,31 (м, с, 5H, 5H ароматические).

Пример 25

1-Триметилацетил-2-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин.

При замене в методике примера 3 при ее проведении соединения трет-бутил 3-изопропил-[(2R, 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил] карбазат на продукт примера 24 получают в результате названное соединение с выходом 65%; т.пл. = 222 - 223,5 °С; R_f (С) = 0,1; R_f (D) = 0,49; ЯМР (10% CD₃OD в CD₃Cl₃): 0,7 - 1,31 (м, 15H, триметил CH₃, изопропил CH₃); 2,0 - 3,6 (м, 9H, asp CH₂, бутил CH₂-1,4, СН-2,3, изопропил СН); 4,05 (с, CD₃OH), 5,0 (м, Н, asp СН); 6,64 - 8,5 (м, 11H, ароматические).

Пример 26.

1-(трет-Бутиламино)карбонил-2-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин.

К смеси 0,33 г (0,0103 моль) безводного гидразина в 50 мл сухого эфира прибавляют при энергичном перемешивании 1 г 0,01 моль трет-бутилизоцианата. Результирующую смесь перемешивают 2 часа при комнатной температуре, оставляют на ночь при 4 °С. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают небольшими порциями эфира, сушат и получают 0,94 г (выход 72%)

(трет-бутиламино)карбонилгидразина с т.пл. = 192-193 °С. При замене в методике стадии А примера 1 при ее проведении соединения трет-бутилкарбазат, на это соединение получают в результате 1-(трет-бутиламино)карбонил-2-изопропилгидразин с выходом 58% в виде твердого белого вещества; ЯМР (CDCl₃): 1,03 (д, 6H, изопропил CH₃); 1,33 (с, 9H, трет-бутил CH₃); 3,9 (шир. с, 1H, NH); 6,02 (шир. с, 2H, NH амид). При замене этим соединением трет-бутил 3-изопропилкарбазата при проведении методики стадии В примера 19 получают 1-(третбутиламино)карбонил-2-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-

(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин с 68%-ным выходом в виде белого твердого вещества; ЯМР (CDCl₃): 1,0 (м, 6H, изопропил CH₃); 1,3 (с, 9H, трет-бутил CH₃); 2,33 - 4,22 (м, 8H, бутил CH₂-1,4, СН-2,3, ОН, изопропил СН);

5,05 (с, 2Н, метокси CH₂); 5,3 (м, 2Н, NH); 7,2, 7,35 (м, с, 5Н, 5Н, ароматические). При замене этим соединением трет-бутил 3-изопропил-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазата при проведении методики примера 3 получают в результате с выходом 67% названное соединение; т.пл. = 119 - 125°C; R_f(C) = 0,06; R_f(D) = 0,43; ЯМР (CDCl₃): 1,0 (м, 6Н, изопропил CH₃); 1,32 (с, 9Н, трет-бутил CH₃); 2,24 - 3,38 (м, 7Н, бутил CH₂-1,4, CH-3, asn CH₂); 3,38 - 4,63 (м, 3Н, бутил CH₂ OH, изопропил CH); 5,09 (м, 1Н, asn CH); 5,63 - 8,4 (м, 16Н, ароматические, NH); 9,0 (д, 1Н, asn NH).

Пример 27

трет-Бутил

3-изопропил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(N-пиколиноил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Стадия А: N-пиколиноил-L-аспарагин.

При проведении методики стадии А примера 3 хинальдиновую кислоту заменяют на пиколиновую и в результате получают названное соединение с т.пл. = 171-172°C с выходом 68%, ЯМР (DMCO-d₆): 2,75 (м, 2Н, asn CH₂); 4,8 (м, 1Н, asn CH); 6,7 - 8,8 (м, 6Н, ароматические, NH₂); 9,0 (д, 1Н, NH); 12,7 (шир, с, 1Н, OH).

Стадия В: трет-бутил

3-изопропил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(N-пиколиноил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

При проведении процесса по методике примера 20 соединение N-хинальдоил-L-аспарагин заменяют на продукт стадии А и в результате получают названное соединение с выходом 58% и т.пл. = 101-108°C; R_f(C) = 0,16; R_f(D) = 0,48; ЯМР (CDCl₃): 1,0 (м, 6Н, изопропил CH₃); 1,4 (с, 9Н, третбутил CH₃); 2,15 - 3,23 (м, 7Н, бутил CH₂-1,4, CH-3, asn CH₂); 3,23 - 4,53 (м, 3Н, бутил CH-2, изопропил CH, OH); 4,94 (м, 1Н, asn CH); 5,1 - 6,41 (м, 3Н, NH); 6,7 - 8,7 (м, 10Н, ароматические, NH); 9,05 (м, 1Н, asn NH).

Пример 28

трет-Бутил

3-изопропил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(N-(2-пиридил)метоксикарбонилантранилоил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

При проведении процесса по методике примера 20 соединение N-хинальдоил-1-аспарагин заменяют на соединение стадии А примера 4 и получают в результате названное соединение с 61% выходом и т.пл. = 155-157°C; R_f(C) = 0,79; R_f(D) = 0,78; ЯМР (CDCl₃): 1,0 (м, 6Н, изопропил CH₃); 1,42 (с, 9Н, трет-бутил CH₃); 2,33 - 3,22 (м, 5Н, бутил CH₂-1,4 CH-2); 3,62 (м, 1Н, бутил CH-3); 4,25 (м, 1Н, изопропил CH); 4,67 (шир, с, 1Н, OH); 5,3 (с, 2Н, метокси CH₂) 6,52-8,44 (м, 15Н, ароматические, NH); 8,55 (м, 1Н, NH).

Пример 29

трет-Бутил

3-бензил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Стадия А: трет-бутил 3-бензилкарбазат.

При проведении процесса по методике стадии А примера 1 ацетон заменяют на

бензальдегид и получают в результате с выходом 69% названное соединение в виде тяжелого бесцветного сиропа; ЯМР (CDCl₃): 1,44 (с, 9Н, трет-бутил CH₃); 3,63 (шир, с, 1Н, NH); 4,0 (с, 2Н, CH₂); 6,08 (с, 1Н, NH); 7,3 (с, 5Н, ароматические).

Стадия В: трет-бутил 3-бензил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

При проведении процесса по методике стадии В примера 19 реагент трет-бутил 3-изопропилкарбазат заменяют на продукт, по стадии А и в результате получают с выходом 72% названное соединение с т.пл. = 142-143°C; R_f(A) = 0,16; R_f(B) = 0,59; ЯМР (CDCl₃): 1,31 (с, 9Н, трет-бутил CH₃); 2,12 - 3,12 (м, 5Н, бутил CH₂-1,4, CH-3); 3,35 - 4,11 (м, 3Н, бензил CH₂, бутил CH-2); 4,41 (шир, с, 1Н, OH); 5,05 (с, 2Н, метокси CH₂); 5,2 (м, 2Н, NH); 7,22 (м, 15Н, ароматические).

Пример 30

трет-Бутил 3-бензил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

При проведении процесса по методике примера 20 реагент трет-бутил 3-изопропил

[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат заменяют на продукт примера 29 и получают в результате с выходом 71% названное соединение с т.пл. = 150 - 153°C; R_f(C) = 0,38; R_f(D) = 0,53; ЯМР (CDCl₃): 1,3 (с, 9Н, трет-бутил CH₃); 2,13-3,2 (м, 7Н, бутил CH₂-1,4, CH-3, asn CH₂); 3,2 - 4,73 (м, 4Н, бензил CH₂, бутил CH-2, OH); 5,0 (м, 1Н, asn CH); 5,14 - 6,7 (м, 4Н, NH); 6,7-8,35 (м, 16Н, ароматические); 9,25 (шир, м, 1Н, asn NH).

Пример 31

трет-Бутил 3-циклогексил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Стадия А: трет-бутил 3-циклогексилкарбазат.

При проведении процесса по методике стадии А примера 1 реагент ацетон заменяют на циклогексанон и в результате получают названное соединение с выходом 59% в виде бесцветного твердого вещества. ЯМР (CDCl₃): 0,75 - 2,2 (м, 19Н, трет-бутил CH₃, циклогексил CH₂); 2,75 (м, 1Н, циклогексил CH); 3,75 (шир, с, 1Н, NH); 6,27 (шир, с, 1Н, NH).

Стадия В: трет-бутил 3-циклогексил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

При проведении процесса по методике стадии В примера 18 реагента трет-бутил 3-изопропилкарбазата на продукт стадии А получают в результате с выходом 76% названное соединение; т.пл. = 142 - 143°C; R_f(A) = 0,28; R_f(B) = 0,7; ЯМР (CDCl₃): 0,73 - 2,0 (м, 19Н, трет-бутил CH₃, циклогексил CH₂); 2,53 (м, 3Н, бутил CH₂-1, CH-3); 3,0 (д, 2Н, бутил CH₂-4); 3,35 - 4,0 (м, 2Н, бутил CH-2, циклогексил CH); 4,49 (шир, с, 1Н, OH); 5,13 (с, 2Н, метокси CH₂); 5,35 (м, 1Н, NH); 7,3, 7,4 (м, с, 5Н, 5Н, ароматические).

Пример 32

трет-Бутил 3-циклогексил-3-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

При проведении процесса по методике примера 20 реагент трет-бутил 3-изопропил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил] карбазат заменяют на продукт примера 31 и в результате получают названное соединение с выходом 75%; т.пл. = 140-144°C; R_f (C) = 0,42; R_f (D) = 0,56; ЯМР (CDCl₃): 0,7 - 2,17 (м, 19H, трет-бутил CH₃, циклогексил CH₂); 2,17 - 3,29 (м, 7H, бутил CH₂-1,4, CH-3 asn CH₂); 3,3 - 4,87 (м, 3H, бутил CH-2, циклогексил CH, OH); 4,95 (м, 1H, asn CH); 5,14 - 6,4 (м, 3H, NH); 6,62 - 8,3 (м, 12H, ароматические, NH); 7,15 (д, 1H, asn NH).

Пример 33

трет-Бутил 3-изопропил-3-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-(1-карбамоилметил)акрилоил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Стадия А: (1-карбамоилметил)акриловая кислота.

К смеси 3 г (0,027 моль) итаконового ангидрида в 30 мл тетрагидрофурана прибавляют 3 мл 28% гидроксида аммония, выдерживают 1 час, упаривают досуха в вакууме. Остаток растворяют в 15 мл воды, подкисляют до pH 2 концентрированной соляной кислотой и оставляют на ночь при 4 °C. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают небольшими порциями холодной воды, сушат и получают 1,4 г (выход 40%) названного соединения, т.пл. = 153-154°C; ЯМР (DMCO-d₆): 3,11 (с, 2H, CH₂); 5,67, 6,13 (с, с, 1H, 1H, CH); 6,7, 7,9 (шир. с, с, 1H, 1H, NH); 12,15 (шир. с, 1H, OH).

Стадия В: трет-бутил 3-изопропил-3-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-(1-карбамоилметил)акрилоил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

При проведении процесса по методике примера 20 реагент N-хинальдоил-L-аспарагин заменяют на продукт стадии А и получают в результате с выходом 61% названное соединение; т.пл. = 118-122°C; R_f (C) = 0,27; R_f (D) = 0,49; ЯМР (CDCl₃): 1,0 (м, 6H, изопропил CH₃); 1,4 (с, 9H, трет-бутил CH₃); 2,49 (м, 2H, бутил CH₂-1); 3,0 (м, 3H, бутил CH₂-4, CH-3); 3,2 (с, 2H, метил CH₂); 3,6 (м, 1H, изопропил CH); 4,07 (м, 1H, бутил CH-2); 4,6 (шир. с, 1H, OH); 5,2 - 5,8 (м, 4H, акрил, CH, NH); 6,4 - 7,0 (м, 2H, NH₂); 7,2 (м, 5H, ароматические).

Пример 34

трет-Бутил 3-изопропил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(N-(RS)-2-трет-бутилтио-2-карбамоилметилпропионил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

К смеси 0,057 г (0,127 ммоль) продукта примера 33 и 0,0172 мл (0,152 ммоль) трет-бутилмеркаптана в 0,5 мл безводного метанола прибавляют 1 каплю свежеприготовленного 20% раствора метилата натрия в метаноле, перемешивают 12 часов при комнатной температуре, упаривают досуха, разбавляют до 10 мл эфиром, промывают водой, насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над

безводным сульфатом магния, эфир упаривают в вакууме. Остаток очищают на хроматографической колонке (силикагель; этилацетат) и получают 0,032 г (выход 47 %) названного соединения; т.пл. = 116-120 °C; R_f (C) = 0,42; R_f (D) = 0,56; ЯМР (CDCl₃): 0,6 - 1,63 (м, 24H, трет-бутил CH₃, изопропил CH₃); 2,0 - 4,47 (м, 13H, бутил CH₂-1,4, CH-2,3, изопропил CH, метил CH₂, пропионил CH₂, CH, OH); 4,82 - 6,78 (м, 2H, NH₂, NH); 7,11 (м, 5H, ароматические).

Пример 35

трет-Бутил

3-изопропил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(N-бензоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Стадия А: N-бензоил-L-аспарагин.

К раствору 2 г (0,013 моль) моногидрата L-аспарагина и 2,02 г (0,014 моль) карбоната калия в 15 мл воды прибавляют по каплям при энергичном перемешивании в течение 15 минут при комнатной температуре 1,51 мл (0,013 моль) бензоил хлорида, перемешивают 2 часа, экстрагируют 10 мл эфира. Водный слой подкисляют до pH 2 концентрированной соляной кислотой. Выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают водой, кристаллизуют из изопропанола и получают 2,1 г (выход 68%) названного соединения, т.пл. = 190 - 192°C; ЯМР (DMCO-d₆): 2,62 (м, 2H, CH₂); 3,32 (шир. с, 1H, OH); 4,72 (м, 1H, CH); 6,64 - 8,0 (м, 7H, ароматические, NH₂); 8,6 (д, 1H, NH).

Стадия В: трет-бутил 3-изопропил-3-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(N-бензоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат.

Проведение процесса, описанного в методике примера 20, при замене реагента N-хинальдоил-L-аспарагина на продукт стадии А дает названное соединение с выходом 65%; т.пл. = 182 - 185°C; R_f (C) = 0,22; R_f (D) = 0,51; ЯМР (CDCl₃/DMCO-d₆, 1:1): 0,92 (м, 6H, изопропил CH₃); 1,38 (с, 9H, трет-бутил CH₃); 2,19 - 3,11 (м, 7H, бутил CH₂-1,4, CH-3, asn CH₂); 3,11 - 4,57 (м, 3H, изопропил CH, бутил CH-2, OH); 4,83 (м, 1H, asn CH); 6,5 - 8,17 (м, 14H, ароматический NH); 8,56 (м, 1H, asn NH).

Пример 36

1-трет-Бутилоксикарбонил-2-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]гексагидропиридазин.

Стадия А:

1-трет-бутилоксикарбонилгексагидропиридазин.

При проведении процесса, описанного в стадии А примера 8, при замене реагента цис-1,2-циклогександиметилиодида на 1,4-дибромбутан получают с выходом 65% 1-трет-бутоксикарбонил-2-фенилметоксикарбонилгексагидропиридазин; т.пл. = 71-72°C; ЯМР (CDCl₃): 1,15 - 1,9 (м, 13H, трет-бутил CH₃; CH₂-4,5); 3,0, 4,15 (шир. м, м, 1H, 2H, CH₂-3, 6); 5,2 (м, 2H, метокси CH₂); 7,35 (с, 5H, ароматические). Полученное соединение превращают с 93% выходом при гидрогенолизе, приведенном в примере 2, в названное соединение, выделяемое в виде бесцветного сиропа.

Стадия В:

1-трет-бутилоксикарбонил-2-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]гексагидропиридазин.

При проведении процесса, приведенного в стадии В примера 19, при замене реагента трет-бутил 3-изопропилкарбазата на продукт стадии А получают названное соединение с выходом 71% в виде густого бесцветного сиропа; ЯМР (CDCl₃): 1,0 - 1,87 (м, 13H, трет-бутил CH₃, пиридазин CH₂-4,5); 2,0-4,0 (м, 11H, бутил CH₂-1,4, CH-2,3, пиридазин CH₂-3,6, OH); 5,05 (с, 2H, метокси CH₂); 5,47 (д, 1H, NH); 7,19 (м, 10H, ароматические).

Пример 37

1-трет-Бутилоксикарбонил-2-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]гексангидропиридазин.

При проведении процесса по методике, описанной в примере 20, при замене реагента трет-бутил 3-изопропил[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил] карбазата на продукт примера 36 получают в результате с выходом 65% названное соединение; т.пл. = 104-110°C; R_f (C) = 0,3; R_f (D) = 0,62; ЯМР (CDCl₃): 1,0 - 2,04 (м, 13H, трет-бутил CH₃, пиридазин CH₂-4, 5); 2,15 - 4,31 (м, 13H, бутил CH₂-1, 4, CH-2,3, asp CH₂, пиридазин CH₂-3, 6, OH); 4,95 (м, 1H, asp CH); 5,14 - 6,6 (м, 3H, NH); 6,8 - 8,4 (м, 11H, ароматические); 9,21 (д, 1H, asp NH).

Пример 38

цис-1,6-3-трет-Бутоксикарбонил-4-[2S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-3-циано-L-аланил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диаз-бицикло[4,4,0]декан.

Стадия А:

N-хинальдоил-3-циано-L-аланин.

К смеси 0,198 г (0,69 ммоль) N-хинальдоил-L-аспарагина и 0,24 мл (1,38 ммоль) N, N-диизопропилэтиламина в 1 мл хлороформа прибавляют 0,146 г (0,71 ммоль) дициклогексилкарбодимид, перемешивают 24 часа при комнатной температуре, обрабатывают 10 мл 5% бикарбоната натрия и 10 мл эфира. Водный слой подкисляют до pH 2 и экстрагируют хлороформом (3 x 10 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют, упаривают и получают 0,101 г сырого продукта, который перекристаллизовывают из небольшого количества хлористого метилена и получают 0,06 г названного соединения с т.пл. = 144 - 146°C; ЯМР (5% DMSO-d₆ в CDCl₃): 3,22 (д, 2H, a1a CH₂); 4,95 (м, 1H, a1a CH); 7,2 - 8,57 (м, 7H, ароматические, OH); 9,19 (д, 1H, NH).

Стадия В:

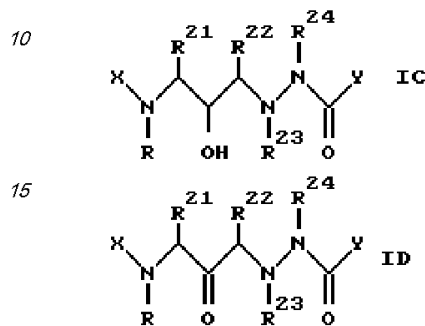
цис-1,6-3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдоил-3-циано-L-аланил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диаз-бицикло[4,4,0]декан.

При проведении процесса по методике примера 22 при замене реагента N-хинальдоил-L-аспарагин на продукт стадии А получают в результате названное соединение с выходом 67%; т.пл. = 106 - 112 °C; R_f (C) = 0,87; R_f (D) = 0,89; ЯМР (CDCl₃): 0,7 - 2,84 (м, 24H, трет-бутил CH₃, декан CH₂-7, 8, 9, 10, CH-1, 6, бутил CH₂-1,

CH-3, цианоаланил CH₂); 2,85 - 4,65 (м, 8H, бутил CH₂-4, CH-2, децил CH₂-2, 5, OH); 4,7 - 5,6 (шир. м, 2H, цианоаланил CH, NH); 6,9-8,5 (м, 11H, ароматические); 8,9 (шир. м, 1H, NH).

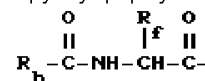
Формула изобретения:

1. Аминопроизводные оксо- или гидроксизамещенных гидразинов формулы IC или ID



где R - водород;

X - водород (C₁ - C₁₀)-арил(C₁ - C₆)-алкоксикарбонил, 1-(карбамоилметил)-1-(C₁ - C₆)-алкенилкарбонил, карбамоилзамещенный (C₁ - C₆)-алкилтио(C₁ - C₆)-алкил, N-(2-пиридил)метоксикарбонилантранилил или группу формулы



где R_b - 6 - 10-членный гетероцикл или 6 - 10-членный (C₁ - C₆)-алкоксигетероцикл;

R_f является боковой цепью природной аминокислоты или представляет собой цианометил;

R²¹ - (C₆ - C₁₀)-арил (C₁ - C₆)-алкил;

R²² - водород;

R²³ - (C₁ - C₆)-алкил, (C₆ - C₁₀)-арил(C₁ - C₆)-алкил, (C₆ - C₁₀)-арил (C₁ - C₆)-алкенил или (C₃ - C₁₂)-циклоалкил;

R²⁴ - водород;

или где NR²³ и NR²⁴ вместе представляют собой остаток гексагидропиридазина, остаток 1,2,3,4-тетрагидрофталазина, остаток 3,4-диаз-бицикло(4.4.0)декана, остаток 2,3-диаз-бицикло(2.2.1)гептана или остаток 2,3-диаз-бицикло(2.2.1)гепт-5-ена;

Y представляет собой (C₁ - C₆)-алкил, (C₁ - C₆)-алкокси, N-(2-пиридил)метоксикарбониламино(C₁ - C₁₀)-арил, метоксикарбонил(C₁ - C₆)-алкиламино или (C₁ - C₆)-алкиламино.

2. Аминопроизводные оксо- или гидроксизамещенных гидразинов по п.1, где X выбирают из группы, включающей водород, бензилоксикарбонил, хинолин-2-карбониласпаргинил, хинолин-2-карбонилваллил, хинолил-2-карбонилглутаминил, хинолин-2-карбонилтреонил, хинолин-2-карбонил-3-циано-L-аланил, 2-пиридинметоксикарбонилваллил, 2-(2-пиридинметоксикарбониламино)бензоил, пиколиниласпаргинил, бензоиласпаргинил, (1-карбамоилметил)акрилил, N-(2-пиридил)-метоксикарбонилантранилил и 2-трет-бутил-(2-карбамоилметил)-пропионил; R представляет собой водород;

R²¹ представляет собой бензил;
 R²² представляет собой водород;
 R²⁴ представляет собой водород и
 R²³ выбирают из группы, включающей
 изопропил, бензил, циклогексил,
 3-фенил-1-метилпропил и
 3-фенил-1-метилпропенил, или R²⁴ и
 R²³ вместе с атомом азота, к которому они
 присоединены, представляют собой остаток
 гексагидропиридазина, остаток
 1,2,3,4-тетрагидрофтазазина, остаток
 3,4-диаза-бицикло(4.4.0)декана, остаток
 2,3-диаза-бицикло(2.2.1) гептана или остаток
 2,3-диаза-бицикло(2.2.1)гепт-5-ена; и Y
 выбирают из группы, включающей
 трет-бутокси, N-(2-пиридил)-метоксикарбонил)
 аминифенил, трет-бутил, фенил,
 трет-бутиламино и
 N-(2-метил-1-(метоксикарбонил)-1-пропил)-ам
 ино.

3. Аминопроизводные оксо- или
 гидроксизамещенных гидразинов по п.1,
 которые представляют собой:

(i) трет-бутил-3-изопропил-3-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)-ам
 ино-4-фенилбутил]карбазат,

(ii) трет-бутил-3-изопропил-3-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-валил)амино
 -4-фенилбутил]карбазат,

(iii) трет-бутил-3-изопропил-3-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил
)-амино-4-фенилбутил]карбазат,

(iv)
 трет-бутил-3-изопропил-3-[(3S)-2-оксо-3-(N-хин
 альдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]к
 арбазат,

(v)
 трет-бутил-3-(1-метил-3-фенилпропен-3-ил)-3-
 [(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)ами
 но-4-фенилбутил]карбазат,

(vi)
 трет-бутил-3-(1-метил-3-фенилпропил)-3-[(2R
 или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил
)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(vii)
 цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-амино-4-фенилбутил]-3,4-ди
 азабицикло(4.4.0)декан,

(viii)
 цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)ами
 но-4-фенилбутил]-диазабицикло(4.4.0)декан,

(ix)
 цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-валил)амино
 -4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло(4.4.0)декан,

(x)
 цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R
 или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-(2-пиридил)метоксикарбо
 нил)-L-валил)амино-4-фенилбутил]
 -3,4-диазабицикло(4.4.0)декан,

(xi)
 цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил
)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло(4.4.0
)декан,

(xii)
 цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-глутаминил)
 амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло(4.4.0)
 декан,

(xiii)

цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-треонил)амино
 о-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло(4.4.0)дека
 н,

5 (xiv) 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2R или
 S,
 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)ами
 но-4-фенилбутил]-2,3-диазабицикло(2.2.1)гепт
 -5-ен,

10 (xv) 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)ами
 но-4-фенилбутил]-2,3-диазабицикло(2.2.1)гепт
 ан,

15 (xvi) 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2R или
 S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-(2-пиридил)метокси-L-вал
 ил)амино-4-фенилбутил]-2,3-диазабицикло(2.
 2.1)гептан,

(xvii)
 2-[N-(1S)(2-метил-1-метоксикарбонилпропил)к
 арбамоил]-3-[2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-[N-(2-пиридил)метокси-L-вал
 ил]
 20 амино-4-фенилбутил-2,3-диазабицикло(2.2.1)г
 ептан,

(xviii) 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2R или
 S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил
)амино-4-фенилбутил]-2,3-диазабицикло(2.2.1
)гептан,

(xix) 1-[2-(пиридил)метоксикарбониламино]
 бензоил-2-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил
)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин,

30 (xx) 2-трет-бутоксикарбонил-3-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил
)амино-4-фенилбутил]-1,2,3,4-тетрагидрофтал
 азин,

(xxi) 1-триметилацетил-2-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)ами
 но-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин,

(xxii) 1-триметилацетил-2-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил
)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин,

(xxiii)
 40 1-(трет-бутиламино)карбонил-2-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил
)амино-4-фенилбутил]-2-изопропилгидразин,

(xxiv) трет-бутил-3-изопропил-3-[(2R или
 S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-пиколинил-L-аспарагинил)
 амино-4-фенилбутил]карбазат,

(xxv) трет-бутил-3-изопропил-3-[(2R или
 S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-(2-пиридил)-метоксикарбо
 нилантранилил)амино-4-фенилбутил]карбазат

50 (xxvi) трет-бутил-3-бензил-3-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)ами
 но-4-фенилбутил]карбазат,

(xxvii) трет-бутил-3-бензил-3-[(2R или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил
)амино-4-фенилбутил]карбазат,

55 (xxviii) трет-бутил-3-циклогексил-3-[(2R
 или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)ами
 но-4-фенилбутил]карбазат,

(xxix) трет-бутил-3-циклогексил-3-[(2R
 или S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил
)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(xxx) трет-бутил-3-изопропил-3-[(2R или
 S,
 3S)-2-гидрокси-3-(N-(1-карбамоилметил)-акри
 лил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(xxxi) трет-бутил-3-изопропил-3-[(2R или S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-(2(RS)-3-трет-бутилтио-2-карбамоилметилпропионил)амино-4-фенилбутил] карбазат,

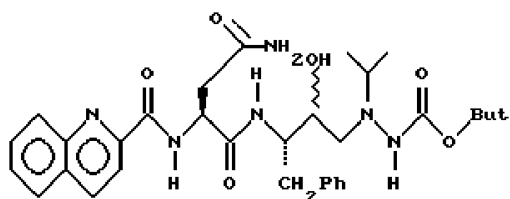
(xxxii) трет-бутил-3-изопропил-3-[(2R или S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-(1-бензоил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]карбазат,

(xxxiii) 1-трет-бутоксикарбонил-2-[(2R или S, 3S)-2-гидрокси-3-(фенилметоксикарбонил)амино-4-фенилбутил]гексагидропиридазин,

(xxxiv) 1-трет-бутоксикарбонил-2-[(2R или S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]гексагидропиридазин, или

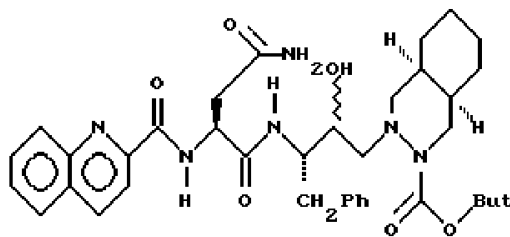
(xxxv) цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2R или S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-3-циано-L-аланил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло(4.4.0)декан.

4. Соединение по п.1 формулы



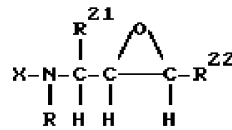
5. Соединение по п.4, которое представляет собой трет-бутил-3-изопропил-3-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил] карбазат.

6. Соединение по п.1 формулы

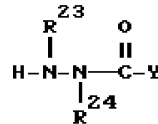


7. Соединение по п.6, которое представляет собой цис-1,6,3-трет-бутоксикарбонил-4-[(2S, 3S)-2-гидрокси-3-(N-хинальдил-L-аспарагинил)амино-4-фенилбутил]-3,4-диазабицикло(4.4.0)декан.

8. Способ получения аминопроизводных оксо- или гидроксизамещенных гидразинов по п.1, включающий реакцию соединения формулы II



с соединением формулы III



где R, X, R²¹, R²², R²³, R²⁴ и Y определены в п.1.

9. Фармацевтическая композиция для ингибирования ретровирусной протеазы, включающая активный агент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что включает соединение по любому из пп.1 - 7 в эффективном количестве.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, отличающаяся тем, что ретровирусная протеаза является ВИЧ-протеазой.

11. Фармацевтическая композиция для ингибирования ретровирусной протеазы при синдроме приобретенного иммунодефицита, включающая активный агент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что включает соединение по любому из пп.1 - 7 в эффективном количестве.