

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191151 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.15

(51) Int. Cl. C07F 9/30 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.10.25

(54) НОВЫЕ АМИНОФОСФИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АМИНОПЕПТИДАЗЫ А

(31) 18306398.1

(32) 2018.10.26

(33) EP

(86) PCT/EP2019/079288

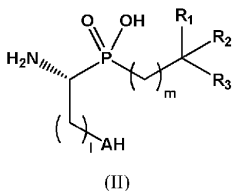
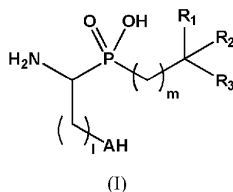
(87) WO 2020/084147 2020.04.30

(71) Заявитель:
КВАНТУМ ДЖЕНОМИКС;
ЭНСТИТЮ НАСЬОНАЛЬ ДЕ
ЛЯ САНТЕ Э ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ
МЕДИКАЛЬ; САНТР НАСЬОНАЛЬ
ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ СЪАНТИФИК;
КОЛЛЕЖ ДЕ ФРАНС (FR)

(72) Изобретатель:
Балавуан Фабрис, Компер Дельфин,
Ллорен-Кортес Катрин (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новому соединению, к содержащей его композиции, к способам получения соединения и к применению этого соединения в терапии. В частности, настоящее изобретение относится к соединению, которое может быть использовано для лечения и профилактики первичной и вторичной артериальной гипертензии, внезапного приступа, ишемии миокарда, сердечной и почечной недостаточности, инфаркта миокарда, заболевания периферических сосудов, диабетической протеинурии, синдрома X и глаукомы.



A1

202191151

202191151

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 567737ЕА/042

НОВЫЕ АМИНОФОСФИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АМИНОПЕПТИДАЗЫ А

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, к содержащей их композиции, к способам получения соединений и к применению этих соединений в терапии. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут быть использованы для лечения и профилактики первичной и вторичной артериальной гипертензии, внезапного приступа, ишемии миокарда, сердечной и почечной недостаточности, инфаркта миокарда, заболевания периферических сосудов, диабетической протеинурии, синдрома Х и глаукомы.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Эссенциальная гипертензия (ГБ) и сердечная недостаточность (СН) представляют собой две основные патологии сердечно-сосудистых заболеваний. ГБ поражает около 1 миллиарда человек во всем мире. Это ведущий фактор риска ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта и почечной недостаточности. Несмотря на доступность эффективных и безопасных лекарств, ГБ и сопутствующие ей факторы риска остаются неконтролируемыми у многих пациентов. СН остается основной причиной госпитализации пациентов старше 65 лет в западных странах. СН поражает от одного до пяти человек из тысячи в промышленно развитых странах, независимо от возраста, при распространенности заболевания от трех до двадцати из тысячи. В США расходы на здравоохранение по лечению СН составили 21 млрд долларов в 2012 году, при этом большая часть расходов была связана с госпитализацией. Несмотря на большое количество доступных лекарств при диагнозе сердечной недостаточности прогноз неблагоприятный, поскольку годовичная выживаемость на всех стадиях составляет около 65%. СН остается одной из первых причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, следовательно, потребность медицины в разработке новых эффективных и безопасных классов лекарств все еще остается неудовлетворенной.

Ренин-ангиотензиновая система организма (РАС), как известно, играет центральную роль в регуляции артериального давления (АД) и метаболизма натрия. Системные препараты, нацеленные на РАС, такие как ингибиторы ангиотензин-І-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина-ІІ типа 1 (АТ₁), клинически эффективны для снижения АД и предотвращения сердечно-сосудистых и почечных заболеваний и смертности у пациентов. Кроме того, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) повышается у пациентов с сердечной недостаточностью, и ее дезадаптивные механизмы могут приводить к побочным эффектам, таким как ремоделирование сердца и активация симпатической нервной системы. Современные рекомендованные на основе клинических испытаний ІА медицинские препараты для лечения СН с пониженной фракцией выброса в основном

представляют собой вещества, действующие на РААС, такие как ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов AT_1 и агенты, блокирующие бета-адренорецепторы.

Функционирующая РАС, контролирующая сердечно-сосудистые функции и гомеостаз жидкостей организма, имеется также и в головном мозге. Некоторые исследования показывают, что повышенная активность РАС головного мозга приводит к увеличению активности симпатических нейронов и высвобождению вазопрессина, и что гиперактивность РАС головного мозга играет решающую роль в опосредовании высокого АД на различных моделях АГ на животных, а также в ремоделировании сердца и дисфункции модели СН на животных (Marc Y, Llorens-Cortes, *C Progress in Neurobiology* 2011, 95, pp 89-103; Westcott KV et al, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009, 87, pp 979-988). Поскольку недавно полученные данные подтверждают, что ангиотензин III (Ang III) благодаря его действию на рецептор AT_1 может быть истинным пептидным эффектором РАС мозга для центрального контроля АД, аминопептидаза мозга А (АРА), фермент, генерирующий Ang III из ангиотензина II (Ang II) в головном мозге, представляет собой многообещающую терапевтическую мишень для лечения ГБ и лечения СН.

Аминопептидаза А (АРА, EC 3.4.11.7) представляет собой мембраносвязанную металлопротеиназу цинка, которая была охарактеризована как фермент, ответственный за превращение Ang II в Ang III в головном мозге (Zini S et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, pp 11968-11973). К настоящему времени разработано несколько ингибиторов АРА (Chauvel EN et al, *J. Med. Chem.* 1994, 37, pp 1339-1346; Chauvel EN et al, *J. Med. Chem.* 1994, 37, pp 2950-2957; David C et al, *J. Med. Chem.* 1999, 42, pp 5197-5211; Georgiadis D et al, *Biochemistry* 2000, 39, pp 1152-1155; Inguibert N et al, *J. Peptide Res.* 2005, 65, pp 175-188). Среди них EC33 ((3S)-3-амино-4-тиолбутилсульфонат) был зарегистрирован как специфический и селективный ингибитор АРА. Было обнаружено, что центральные инфузии EC33 ингибируют активность АРА головного мозга, блокируют прессорные реакции на внутрицеребровентрикулярную (icv) инфузию Ang II и снижают АД в нескольких экспериментальных моделях гипертензии (Fournié-Zaluski MC et al *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, pp 7775-7780).

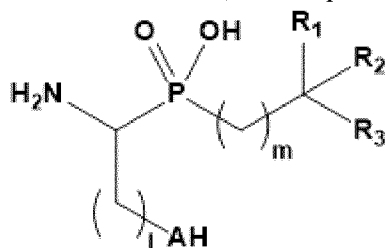
Кроме того, было также продемонстрировано, что однократное пероральное введение находящимся в сознании DOCA-солевым гипертензивным крысам и крысам линии SHR препарата RB150 (также известного как фирибастат) (от 15 до 150 мг/кг), проникающего в мозг пролекарства EC33, вызывает дозозависимое снижение АД (Bodineau L et al, *Hypertension* 2008, 51, pp 1318-1325; Marc Y et al, *Hypertension* 2012, 60, pp 411-418). Интересно, что RB150 снижает АД у крыс, получавших DOCA-соль, и у крыс линии SHR, во-первых, за счет уменьшения высвобождения вазопрессина, увеличения водного диуреза и натрийуреза, тем самым уменьшая объем крови и АД до контрольных значений, а во-вторых, за счет снижения симпатического тонуса, тем самым снижая сосудистое сопротивление и, следовательно, снижая АД. Также сообщалось, что хронические центральные инфузии RB150 и блокатора AT_1R , лозартана, одинаково эффективны в подавлении гиперактивности симпатической нервной системы и сердечной

дисфункции, наблюдаемых у крыс с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда (Huang BS et al, Cardiovascular Res. 2013, 97, pp 424-431). Таким образом, RB150 представляет собой первый пероральный ингибитор АРА, способный проникать в мозг, блокировать активность АРА мозга и нормализовать АД у крыс с гипертензией, и, как таковые, ингибиторы АРА в головном мозге представляют собой новый класс агентов центрального действия для лечения ГБ и СН.

Авторы настоящего изобретения выявили новые соединения, которые действуют как сильные ингибиторы АРА, и в этом отношении они могут быть эффективными в снижении артериальной гипертензии, а также могут быть использованы при лечении артериальной гипертензии и заболеваний, которым она косвенно и прямо способствуют, таких как сердечная недостаточность. Указанные соединения также обладают удовлетворительными параметрами биодоступности и фармакокинетики, что делает их хорошими кандидатами для перорального или парентерального введения.

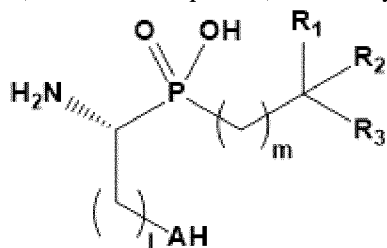
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, в изобретении предложено соединение следующей формулы (I):



(I)

и, более конкретно, имеющую следующую формулу (II):



(II),

где:

АН представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$;

l обозначает 2 или 3;

m обозначает 0, 1, 2 или 3;

R_1 представляет собой атом галогена, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкокси группу, галогеналкокси группу, О-циклоалкильную группу, О-арильную группу, О-арилалкильную группу, гетероалкильную группу, амино группу, необязательно, моно или дизамещенную алкильной группой, галогеналкильную группу, циклоалкильную группу, ацильную группу, арильную группу или арилалкильную группу;

R_2 и R_3 независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу, галогеналкильную группу или могут образовывать вместе с соседним атомом углерода, указанным на фигуре (I) или (II), циклоалкильную группу;

его фармацевтическая соль, сольват, цвиттерионная форма или пролекарство.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая указанное соединение формулы (I) и, более конкретно, формулы (II). Композиция, более конкретно, представляет собой фармацевтическую композицию. Таким образом, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по изобретению, предпочтительно, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

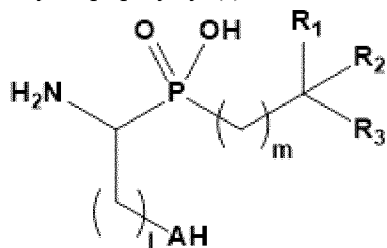
Согласно другому аспекту изобретение относится к способу профилактики или лечения артериальной гипертензии и косвенно и прямо связанных заболеваний, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение по изобретению для применения в терапии или медицине и, в частности, в медицине человека, и, более конкретно, для лечения артериальной гипертензии или косвенно и прямо связанных заболеваний или расстройств.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению для изготовления медицинского препарата для лечения артериальной гипертензии или косвенно и прямо связанных заболеваний или нарушений.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, страдающего артериальной гипертензией или косвенно и прямо связанными заболеваниями, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению нуждающемуся в этом пациенту.

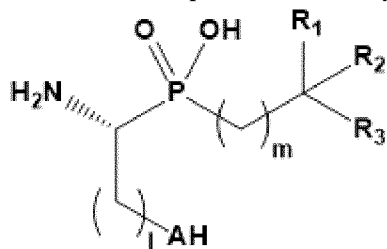
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению, имеющему следующую формулу (I):



(I),

и, более конкретно, имеющую следующую формулу (II):



(II),

где:

АН представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$;

l обозначает 2 или 3;

m обозначает 0, 1, 2 или 3;

R_1 представляет собой атом галогена, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкокси группу, галогеналкокси группу, О-циклоалкильную группу, О-арильную группу, О-арилалкильную группу, гетероалкильную группу, амино группу, необязательно, моно или дизамещенную алкильной группой, галогеналкильную группу, циклоалкильную группу, ацильную группу, арильную группу или арилалкильную группу;

R_2 и R_3 независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу, галогеналкильную группу или могут образовывать вместе с соседним атомом углерода, указанным на фигуре (I) или (II), циклоалкильную группу.

Настоящее изобретение относится к способам профилактики или лечения артериальной гипертензии и косвенно и прямо связанных заболеваний. К таким заболеваниям относятся болезни сердца, периферической и церебральной сосудистой системы, мозга, глаз и почек. В частности, заболевания включают первичную и вторичную артериальную гипертензию, внезапный приступ, ишемию миокарда, сердечную и почечную недостаточность, инфаркт миокарда, заболевание периферических сосудов, диабетическую протеинурию, синдром X и глаукому.

Как используется в настоящем документе, термин «соединение по изобретению» означает соединение, описанное выше, или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, или любую его цвиттерионную форму.

В контексте настоящего изобретения:

Термин «алкил» или «Alk» означает одновалентную или двухвалентную линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 8 атомов углерода (также называемую $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилом), такую как метильная, этильная, пропильная, изопропильная, н-бутильная, изобутильная, втор-бутильная, трет-бутильная, трет-бутилметильная, н-пентильная, н-гексильная, н-гептильная или н-октильная группа.

Термин «ацил» означает группу $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, где R представляет собой алкильную группу, определенную выше, или фенильную группу. Ацильная группа включает, например, ацетильную, этилкарбонильную или бензоильную группу.

Термин «алкокси» или «алкилокси» означает группу $-\text{OAlk}$, где Alk представляет собой алкильную группу, определенную выше. Алкокси группа включает, например, метокси, этокси, н-пропилокси или трет-бутилокси группу.

Термин «арил» означает ароматическую моноциклическую или бициклическую систему, имеющую от 4 до 10 атомов углерода (также называемую $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ арил), при этом подразумевается, что в случае бициклической системы один из циклов является ароматическим, а другой цикл ароматическим или ненасыщенным. Арильные группы

включают, например, фенильную, нафтильную, инденильную или бензоциклобутенильную группы.

Термин «арилалкил» означает -Alk-Ag группу (то есть арильную группу, связанную с остальной частью молекулы посредством алкильной группы), где Alk представляет собой алкильную группу, определенную выше, и Ag представляет собой арильную группу, определенную выше.

Термин «гетероалкил» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 5 атомов углерода и по меньшей мере 1 или 2 гетероатома, таких как атомы серы, азота или кислорода. Гетероалкил, например, включает группу $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$.

Термин «атом галогена» означает атом фтора, брома, хлора или йода.

Термин «циклоалкил» означает насыщенную моноциклическую или полициклическую систему, такую как конденсированная или мостиковая бициклическая система, имеющая от 3 до 12 атомов углерода (также называемая $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ циклоалкилом), такую как циклопропильная, циклобутильная, цикlopентильная, циклогексильная, циклогептильная, циклооктильная, адамантильная, декалинильная или норборнильная группы.

Термин «О-циклоалкил» означает циклоалкильную группу, определенную выше, связанную с остальной частью молекулы через атом кислорода. О-циклоалкил включает, например, О-циклопентильную или О-циклогексильную группу.

Термин «О-арил» означает арильную группу, определенную выше, связанную с остальной частью молекулы через атом кислорода. О-арил включает, например, О-фенильную группу.

Термин «О-арилалкил» означает арилалкильную группу, определенную выше, связанную с остальной частью молекулы через атом кислорода. О-арилалкил включает, например, О-бензильную группу.

Термин «сложный эфир» означает группу $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, где R представляет собой алкильную, арильную или арилалкильную группу, определенную выше.

Термин «галогеналкил» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 6 атомов углерода и замещенную одним или несколькими, в частности, 1-6 атомами галогена, такую как трифторметильная или 2,2,2-трифторэтильная группы.

Термин «галогеналкокси» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 6 атомов углерода и замещенную одним или несколькими, в частности, 1-6 атомами галогена, где указанная цепь связана с соединением через атом кислорода, такие как трифторметокси или 2,2,2-трифторэтокси группы.

Термин «аминогруппа» означает $-\text{NH}_2$ группу, необязательно, моно или дизамещенную алкильной группой, определенной выше.

Термин «защитная группа» или «группа защиты» означает группу, которая избирательно блокирует реакционно активный участок в многофункциональном соединении, так что химическая реакция может быть избирательно проведена на другом незащищенном реакционно активном участке, значение которого обычно ассоциируется с участком химического синтеза.

В настоящем изобретении термин «фармацевтически приемлемый» относится к тому, что может быть использовано при приготовлении фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не является нежелательной с биологической или иной точки зрения и которая обычно применяется в ветеринарии или фармацевтике.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» соединений по изобретению включает обычные соли, образованные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот или оснований, а также четвертичных аммониевых солей. Более конкретные примеры подходящих кислотных солей включают хлористоводородную, бромистоводородную, серную, фосфорную, азотную, хлорную, фумаровую, уксусную, пропионовую, янтарную, гликолевую, муравьиную, молочную, малеиновую, винную, лимонную, пальмовую, малоновую, гидроксималеиновую, фенилуксусную, глутаминовую, бензойную, салициловую, фумаровую, толуолсульфоновую, метансульфоновую, нафталин-2-сульфоновую, бензолсульфоновую гидроксинафтольную, иодистоводородную, яблочную, стероидную, галлодубильную и т. д. Более конкретные примеры подходящих основных солей включают соли натрия, лития, калия, магния, алюминия, кальция, цинка, N, N'-добензилэтилендиамина, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамина, N-метилглюкамина и прокаина.

Например, предпочтительные солевые формы включают хлоргидрат.

Термин «пролекарство» означает синтетическое производное соединения, объекта изобретения, которое генерирует указанное соединение *in vivo* в результате одной или нескольких спонтанных химических реакций с физиологической средой, в частности, ферментативных реакций, фотолиза и/или метаболических реакций. В данном случае пролекарства соединений по настоящему изобретению генерируют соединения *in vivo*, идентифицированные как ингибиторы аминопептидазы А.

Пролекарство может быть получено путем синтеза производного по функциональной группе с конкретными легко удаляемыми фрагментами. Пролекарство с кислотной функциональной группой (например, фосфиновая кислота, карбоновая кислота, сульфоновая кислота или фосфоновая кислота), в частности, включает сложный эфир, пролекарство с аминогруппой, в частности, включает [(2-метилпропаноил)окси]этоксикарбонил, введенный через карбаматную группу, или включает 2-оксо-[1,3-тиазолидин-4-ил]формамид, введенный через амидную группу.

Другие примеры описаны в работах T. Higuchi и V. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery system», Vol,14, A.C.S Symposium Series, American Chemical Society (1975), и «Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application», edited by E.B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987).

Термин «изомер» относится к соединениям, которые имеют молекулярные формулы, идентичные указанным в данном описании, но которые различаются по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве. Изомеры, различающиеся расположением атомов в пространстве, обозначаются термином «стереоизомеры». Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, обозначаются как «диастереоизомеры», а стереоизомеры, которые не являются совмещаемыми зеркальными отображениями друг друга, обозначаются как «энантиомеры» или «оптические изомеры». «Стереоизомеры» относятся к рацематам, энантиомерам и диастереоизомерам.

Специалисту в данной области понятно, что в соединениях по настоящему изобретению имеются стерические центры. Хиральный центр соединения по настоящему изобретению может быть (R), (S) или рацематом. Соответственно, настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры и геометрические изомеры соединений формулы (I) и включает не только рацемические соединения, но также и оптически активные изомеры. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения соединения по изобретению имеют формулу (II). Когда соединение формулы (I) желательно в виде единственного энантиомера, его можно получить либо разделением конечного продукта, либо стереоспецифическим синтезом из изомерно чистого исходного вещества или любого подходящего промежуточного продукта. Разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного вещества может осуществляться любым подходящим способом, известным в данной области. См., например, *Stereochemistry of Carbon Compounds* by E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) и таблицы разделяющих агентов по S. H. Wilen.

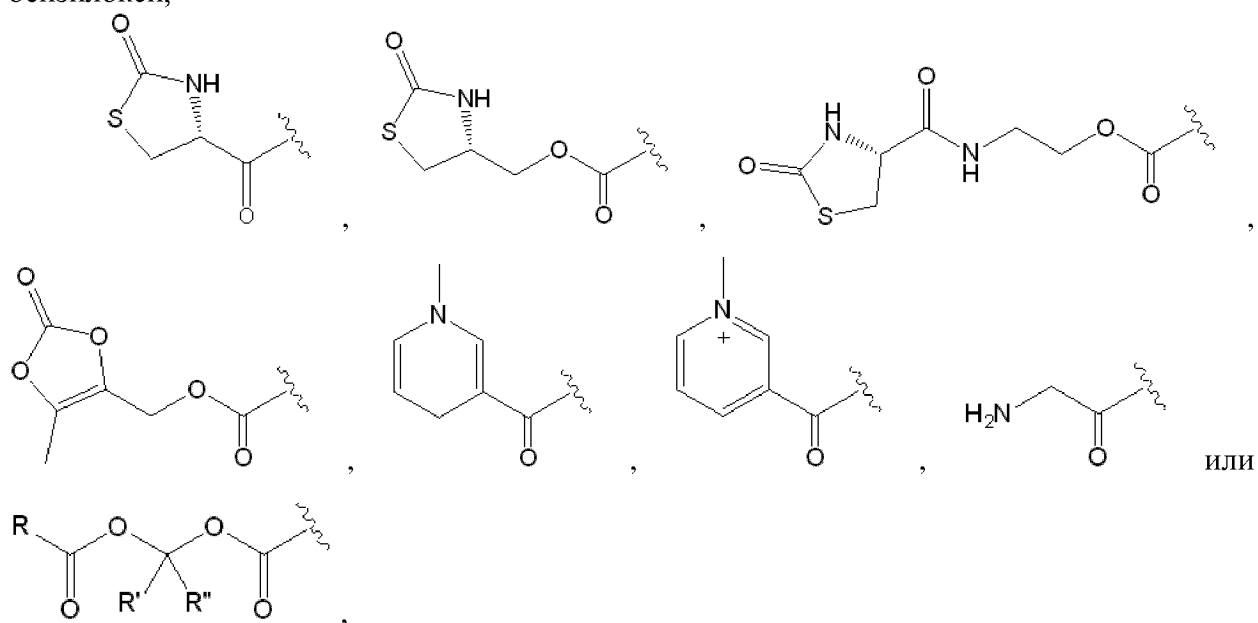
Специалисту в данной области понятно, что соединения по изобретению могут содержать по меньшей мере один положительный и один отрицательный заряд, так что соединения по изобретению включают их цвиттерионные формы. В химии цвиттерион (также называемый внутренней солью) обозначает молекулу с двумя или более функциональными группами, из которых по крайней мере одна имеет положительный, а другая отрицательный электрический заряд, и заряды на разных функциональных группах уравнивают друг друга, так что молекула в целом электрически нейтральна. Значение pH, при котором это происходит, называется изоэлектрической точкой. Соответственно, любые цвиттерионные формы соединений по изобретению, включая их пролекарства, входят в объем настоящего изобретения.

Специалисту в области органической химии будет понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они вступают в реакцию или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Эти комплексы известны как «сольваты». Например, комплекс с водой известен как «гидрат». Сольваты соединений формулы (I) или (II) входят в объем настоящего изобретения.

Специалисту в области органической химии будет также понятно, что многие органические соединения могут существовать более чем в одной кристаллической форме.

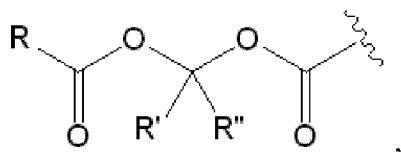
А представляет собой $-\text{SO}_3\text{Z}$ $-\text{CO}_2\text{Z}$ или $-\text{P}(\text{O})(\text{OZ})_2$, где Z выбран из группы, включающей атом водорода, алкильную и арилалкильную группу;

X представляет собой атом водорода, -(CO)-алкил, -(CO)-алкокси, -(CO)-бензилокси,



где R представляет собой алкильную группу и R' и R'' независимо представляют собой атом водорода или алкильную группу;

Y представляет собой атом водорода, алкил, арил, арилалкил или



где R, R' и R'' имеют значения, определенные выше,

где по меньшей мере один из Z, X и Y отличается от атома водорода.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления изобретения соединение по изобретению выбрано из группы, включающей:

- 4-амино-4-[гидрокси(3-метилбутил)фосфорил]бутановую кислоту,
- 4-амино-4-[гидрокси(4-метилпентил)фосфорил]бутановую кислоту,
- 4-амино-4-[(2-циклогексилэтил)(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту,
- 4-амино-4-[гидрокси(пентил)фосфорил]бутановую кислоту,
- 4-амино-4-[гексил(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту,
- 4-амино-4-[(циклобутилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту,
- 4-амино-4-[(циклопентилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту,
- 4-амино-4-[гидрокси(5-метилгексил)фосфорил]бутановую кислоту,
- 4-амино-4-[гидрокси(4,4,4-трифторбутил)фосфорил]бутановую кислоту,
- 4-амино-4-[(циклогексилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту, и
- 4-амино-4-[гидрокси({[(пропан-2-ил)амино]метил})фосфорил]бутановую кислоту.

Соединения по изобретению удобно вводить в виде фармацевтических композиций. Такие композиции могут быть удобно представлены для использования обычным способом в смеси с одним или несколькими физиологически приемлемыми

носителями или наполнителями. Носитель(и) должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата и не причиняет вреда субъекту, который их получает.

Хотя возможно, что соединения по настоящему изобретению можно терапевтически вводить в виде необработанного химического вещества, также возможно представить активный ингредиент в виде фармацевтического состава.

Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, другими активными ингредиентами.

Фармацевтические композиции включают такие, которые подходят для перорального, парентерального (в том числе подкожного, например, путем инъекции или таблеток-депо, внутривенного, интратекального, внутриглазного, внутримышечного, например, депо и внутривенного), глазного, ректального и местного (включая кожный (например, на кожу), буккальный и сублингвальный) или в форме, подходящей для введения путем ингаляции или инсуффляции, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и расстройства получателя. Композиции могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть изготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Все способы включают стадию связывания соединений по изобретению, необязательно, по меньшей мере, с одним другим активным ингредиентом, с носителем, который представляет собой один или несколько дополнительных ингредиентов. Как правило, составы готовят путем однородного и тесного связывания активного ингредиента с жидкими носителями, или тонко измельченными твердыми носителями, или с обоими, а затем, если необходимо, придания продукту вида желаемого состава.

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки (например, жевательные таблетки, в частности, для педиатрического введения), каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло в воде или жидкой эмульсии вода в масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Таблетка может быть изготовлена прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть изготовлены прессованием в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанных с другими традиционными вспомогательными веществами, такими как связующие (например, сироп, аравийская камедь, желатин, сорбит, трагакант, клейкий крахмал, поливинилпирролидон или гидроксиметилцеллюлоза), наполнители (например, лактоза, сахароза,

микrokристаллическая целлюлоза, кукурузный крахмал, фосфат кальция или сорбитол), лубриканты (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, полиэтиленгликоль или диоксид кремния), разрыхлители (например, картофельный крахмал или натрийгликолят крахмала) или смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия. Формованные таблетки могут быть изготовлены формованием в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты оболочкой или иметь насечки и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение из них активного ингредиента. Таблетки могут быть покрыты оболочкой способами, хорошо известными в данной области.

Альтернативно, соединения по настоящему изобретению могут быть включены в жидкие препараты для перорального применения, такие как водные или масляные суспензии, растворы, эмульсии, такие как, например, сиропы или эликсиры. Более того, фармацевтические композиции (или составы), содержащие эти соединения, могут быть представлены в виде сухого продукта для смешивания с водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например, сироп сорбита, метилцеллюлоза, сироп глюкоза/сахар, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия или гидрогенизированные пищевые жиры; эмульгирующие агенты, такие как лецитин, моноолеат сорбитана или аравийская камедь; неводные носители (которые могут включать пищевые масла), такие как миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, масляные сложные эфиры, пропиленгликоль или этиловый спирт; и консерванты, такие как метил или пропил п-гидрокси-бензоат или сорбиновая кислота. Эти препараты также могут быть составлены в виде суппозитория, например, содержащих обычные вспомогательные вещества для суппозитория, такие как масло какао или другие глицериды.

Составы для парентерального введения включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого получателя; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Составы могут быть представлены в контейнерах для однократных или многократных доз, например, в запечатанных ампулах и флаконах, и могут храниться в лиофилизированных (высушенных сублимацией) условиях, требующих только добавления стерильного жидкого носителя для инъекций, например, воды, непосредственно перед использованием. Инъекционные растворы и суспензии для немедленного приема могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее.

Композиции для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с обычными носителями, такими как масло какао, твердый жир или полиэтиленгликоль.

Составы для местного введения в ротовую полость, например, буккально или сублингвально, включают лепешки, содержащие активный ингредиент в ароматизированном вспомогательном веществе, таком как сахароза и аравийская камедь или трагакант, и пастилки, содержащие активный ингредиент во вспомогательном веществе, таком как желатин и глицерин или сахароза, и аравийскую камедь. Для местного введения на кожу соединения могут быть приготовлены в виде кремов, гелей, мазей или лосьонов или в виде трансдермального пластыря. Для глазного введения композиции могут представлять собой жидкий раствор (например, раствор для глазных капель), гель, крем или любой тип офтальмологических композиций.

Соединения также могут быть приготовлены в виде депо-препаратов. Эти составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными веществами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

Для интраназального введения соединения по настоящему изобретению можно использовать, например, в виде жидкого спрея, в виде порошка или в виде капель.

Для введения путем ингаляции соединения по настоящему изобретению удобно доставлять в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например, 1,1,1,2-тетрафторэтана (HFA 134A) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана (HFA 227), диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением точная дозировка может быть определена с помощью клапана, приспособленного для подачи отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина, для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены так, чтобы они содержали порошковую смесь соединения по настоящему изобретению и подходящего порошкового наполнителя, такого как лактоза или крахмал.

В дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, составы могут включать другие агенты, обычно используемые в данной области техники с учетом типа рассматриваемого состава, например, подходящие для перорального введения могут включать ароматизаторы.

Специалисту в данной области будет понятно, что ссылка на лечение в настоящем документе распространяется на профилактику, а также на лечение установленных заболеваний или симптомов. Кроме того, будет принято во внимание, что количество соединения по настоящему изобретению, необходимое для использования при лечении, будет варьироваться в зависимости от характера состояния, которое лечат, а также возраста и состояния пациента, и в конечном итоге будет зависеть от мнения лечащего врача или ветеринара. Пациентом может быть любое млекопитающее, включая человека или млекопитающее, не являющееся человеком. Изобретение более конкретно адресовано

человеческим млекопитающим, более конкретно, взрослым. В основном, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, обычно находятся в диапазоне 0,02-5000 мг в день, предпочтительно, 1-1500 мг в день. Желаемую дозу можно удобно представить в виде разовой дозы или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день. Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от 0,1 до 99% активного ингредиента, обычно от 30 до 95% для таблеток и капсул и от 3 до 50% для жидких препаратов.

Соединения по настоящему изобретению для использования в настоящем изобретении могут использоваться в сочетании с одним или несколькими другими терапевтически активными агентами, например, антагонистами бета-адренергического рецептора, агентами, блокирующими кальциевые каналы, тиазидными диуретиками, антагонистами рецептора ангиотензина и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Таким образом, в еще одном аспекте в настоящем изобретении для лечения артериальной гипертензии предложено применение комбинации, содержащей соединение по настоящему изобретению с дополнительным терапевтическим агентом.

Когда соединения по настоящему изобретению используются в сочетании с другими терапевтическими агентами, соединения можно вводить либо последовательно, либо одновременно любым подходящим путем.

Упомянутые выше сочетания могут быть подходящим образом представлены для использования в виде фармацевтического состава, и, таким образом, фармацевтические составы, содержащие сочетание, определенное выше, оптимально вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем, являются дополнительным аспектом настоящего изобретения. Отдельные компоненты таких сочетаний можно вводить либо последовательно, либо одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических препаратах.

При объединении в один и тот же состав следует понимать, что два соединения должны быть стабильными и совместимыми друг с другом и с другими компонентами состава и могут быть составлены для введения. При раздельном изготовлении они могут быть представлены в любом подходящем составе подходящим образом, способом, известным для таких соединений в данной области.

Когда соединение по настоящему изобретению используется в сочетании со вторым терапевтическим агентом, активным против того же заболевания, доза каждого соединения может отличаться от дозы, вводимой, когда соединение используется отдельно. Соответствующие дозы легко определит специалист в данной области.

В другом аспекте объектом настоящего изобретения является способ профилактики или лечения артериальной гипертензии и прямо или косвенно связанных заболеваний, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены соединения по настоящему изобретению для использования в терапевтических целях и, в частности, в ветеринарии или медицине человека.

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или (II) в качестве селективного ингибитора аминопептидазы А.

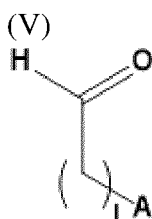
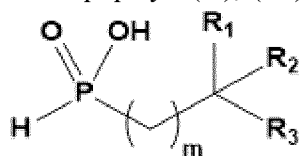
В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для использования при лечении артериальной гипертензии и заболеваний, прямо или косвенно с ней связанных.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, страдающего артериальной гипертензией и напрямую или косвенно связанных заболеваний, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении предложены способы профилактики или лечения артериальной гипертензии и заболеваний, которым артериальная гипертензия прямо или косвенно способствует. Эти заболевания включают болезни сердца, сердечную недостаточность, инсульт, заболевания периферической и/или церебральной сосудистой системы, заболевания головного мозга, глаз и почек. В частности, заболевания включают первичную и вторичную артериальную гипертензию, внезапный приступ, ишемию миокарда, сердечную недостаточность и почечную недостаточность, инфаркт миокарда, заболевание периферических сосудов, диабетическую протеинурию, синдром Х, глаукому, нейродегенеративные заболевания и нарушения памяти.

Соединения формулы (I) или, предпочтительно, (II) могут быть получены несколькими способами. Исходные продукты представляют собой имеющиеся в продаже продукты, или продукты, полученные в соответствии с известным синтезом из имеющихся в продаже соединений, или известны специалисту в данной области. Более конкретно, способ получения соединения по настоящему изобретению включает следующие последовательные стадии:

Соединения формулы (I), объекты настоящего изобретения, могут быть получены в соответствии со способом синтеза, описанным ниже, с использованием предшественников следующих формул (V), (VI) и (VII),



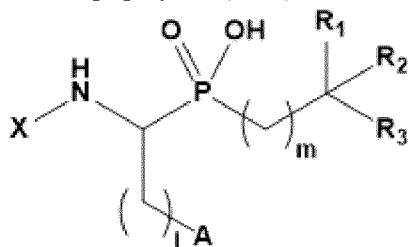
(VI)

 $\text{H}_2\text{N-X}$

(VII),

где l , m , R_1 , R_2 , R_3 , A и X имеют значения, определенные выше.

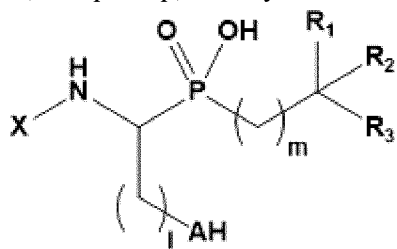
В соответствии с этим путем синтеза многокомпонентная реакция осуществляется между соединениями (V), (VI) и (VII), например, в присутствии уксусной кислоты и ацетилхлорида в органическом растворителе, таком как толуол, чтобы привести к соединению формулы (VIII):



(VIII)

Затем одновременное удаление защитной группы у функциональной группы A и защитной группы X у аминогруппы может происходить путем гидрирования, что приводит к образованию соединения формулы (I) по настоящему изобретению.

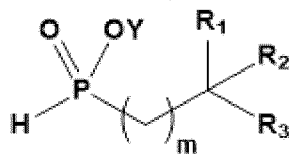
В некоторых случаях группа A соединения формулы (VIII) селективно удаляется литием, например, с получением промежуточного соединения формулы (IX)



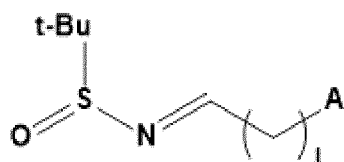
(IX).

Далее соединение формулы (IX) подвергают гидрированию или обработке кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в органическом растворителе, таком как анизол, при нагревании с получением соединения формулы (I) по настоящему изобретению.

Соединения формулы (I), объекты настоящего изобретения, также могут быть получены в соответствии со способом синтеза, описанным ниже, с использованием предшественников, имеющих следующие формулы (Vbis) и (X),



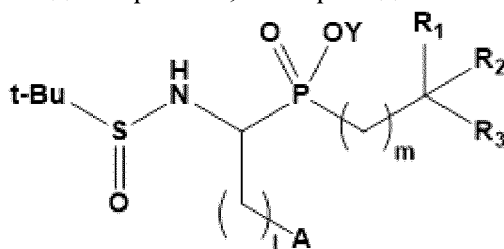
(Vbis)



(X),

где l , m , Y , R_1 , R_2 , R_3 и A имеют значения, определенные выше.

В соответствии с этим путем синтеза осуществляют взаимодействие между соединением (Vbis) и сульфоимин (X), полученным хорошо известными из литературы способами, в присутствии, например, карбоната цезия в органическом растворителе, таком как дихлорметан, что приводит к получению соединения формулы (XI):



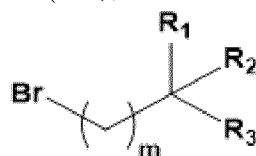
(XI),

где l , m , Y , R_1 , R_2 , R_3 и A имеют значения, определенные выше.

Стоит отметить, что промежуточный сульфоимин (X) может быть синтезирован в хиральной форме известными из литературы способами. Когда защитная группа хирального индуктора поддерживается сульфоимин (X), этот синтон может обеспечить доступ к асимметричному синтезу предшественника соединения формулы (II).

Соответствующие стадии удаления защиты, применяемые к промежуточному соединению (XI) в форме рацемата или хиральной форме, обеспечивают доступ к соединениям по изобретению формулы (I) или (II), соответственно.

Предшественник формулы (V) может быть получен из соединения следующей формулы (XII),



(XII)

путем взаимодействия соответствующего реактива Гриньяра с диэтилхлорфосфитом в органическом растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, при охлаждении, таком как при температуре 0-10°C.

Следующие далее примеры иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его.

ПРИМЕРЫ

Используемые исходные продукты имеются в продаже, или представляют собой продукты, полученные в соответствии с известным синтезом из имеющихся в продаже

соединений, или известны специалисту в данной области. Различные общие способы А, В, С приводят к получению промежуточных соединений синтеза, подходящих для получения соединений по изобретению. Способы D и E приводят к синтезу конечных соединений изобретения.

Структуры соединений, описанных в примерах, определяли обычными спектрофотометрическими методами (ядерный магнитный резонанс (ЯМР), масс-спектрометрией, включая ионизацию электрораспылением (ESI)...), а чистоту определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Промежуточные продукты синтеза и соединения по изобретению имеют названия в соответствии с номенклатурой IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии) и описаны в их нейтральной форме.

Были использованы следующие сокращения:

AIBN: азобисизобутиронитрил

(Boc)₂O: ди-трет-бутил дикарбонат

(n-Bu)₄NBr: тетра-н-бутиламмоний бромид

(n-Bu)₄NI: тетра-н-бутиламмоний йодид

AcCl: ацетилхлорид

AcOH: уксусная кислота

BTSP: бис(триметилсилил)фосфонат

Cbz: карбоксибензил

CH₂Cl₂ или DCM: дихлорметан

CHCl₃: хлороформ

cHex: циклогексан

CuSO₄: сульфат меди

DCC: N, N'-дициклогексилкарбодиимид

DTAD: ди-трет-бутил азодикарбоксилат

EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)этилкарбодиимид

Et₂O: диэтиловый эфир

EtOAc: этилацетат

HBF₄·Et₂O: комплекс диэтилового эфира и тетрафторборной кислоты

HCl: хлороводородная кислота

HMDS: 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан

I₂: йод

i-PrOH: изопропанол

K₂CO₃: карбонат калия

KOtBu: трет-бутоксид калия

LiAlH₄: литийалюминийгидрид

LiHMDS: бис(триметилсилил)амид лития

LiOH·H₂O: моногидрат гидроксида лития (литин)

MeOH: метанол

Mg: магний

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$: тиосульфат натрия

Na_2SO_4 : сульфат натрия

NaBH₄: боргидрид натрия

NaHCO_3 : бикарбонат натрия

NEt₃: триэтиламин

NH₂Cbz: бензил карбамат

NH_4Cl : аммоний хлорид

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)

ТФУ: трифторуксусная кислота

Экв.: эквивалент

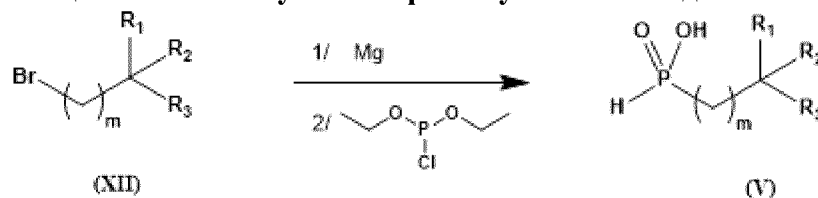
ESI: ионизация электрораспылением

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

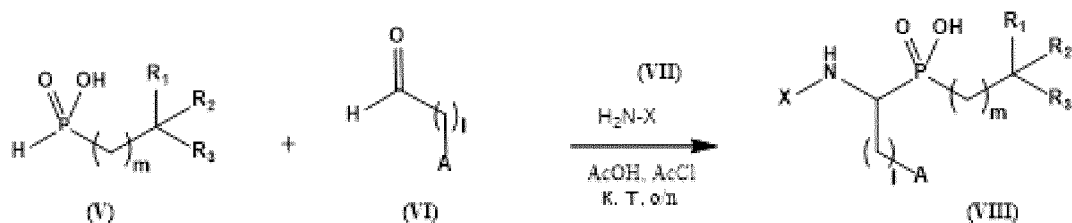
PTFE фильтр: политетрафторэтиленовый фильтр

Общий способ получения промежуточного соединения (V) (способ А)



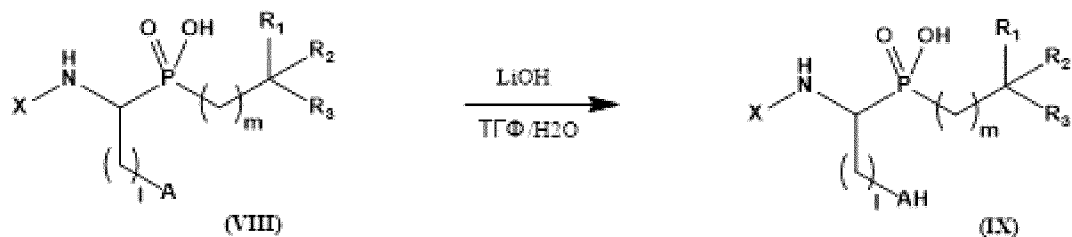
Промежуточное соединение (XII), преобразованное в соответствующий раствор Гриньяра (от 0,5 до 1,0 М в безводном ТГФ или Et₂O, 1,05 экв.), добавляли по каплям к охлажденному раствору (5°C) диэтилхлорфосфита (1,0 экв.) в безводном Et₂O (1,3 мл/ммоль диэтилхлорфосфита), в атмосфере аргона, поддерживая внутреннюю температуру в пределах 0–10°C во время добавления. После 16 ч перемешивания при комнатной температуре смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и обрабатывали концентрированной водной HCl (pH=1). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до получения бесцветного прозрачного раствора (15 мин). Этот раствор экстрагировали EtOAc (три раза) и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Прозрачную жидкость разбавляли 2 М водным NaOH и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. Водный слой промывали Et₂O, и затем подкисляли концентрированной HCl (до pH=1). Полученный кислотный водный слой экстрагировали DCM (три раза). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого промежуточного продукта (V).

Общий способ проведения многокомпонентной реакции (способ В)



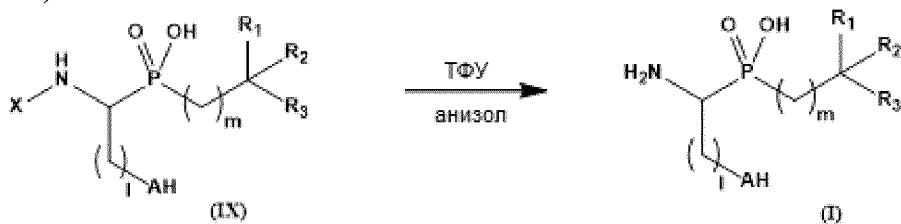
В раствор промежуточного соединения (V) (1,0 экв.) и бензилкарбамата (VII) (H₂N-X с X=CBz) (1,1 экв.) в смеси ~6:1 AcOH (0,9-1,8 мл/ммоль промежуточного соединения (V)) и AcCl (0,09-0,52 мл/ммоль промежуточного соединения (V)) добавляли по каплям промежуточное соединение (VI) (1,2 экв.). Через 18 ч перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь совместно упаривали с толуолом (три раза). Остаток обрабатывали DCM, затем добавляли воду для гашения оставшегося AcCl и затем водный слой экстрагировали DCM (три раза). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт растирали в Et₂O, фильтровали и полученное твердое вещество сушили с получением желаемого промежуточного соединения (VIII).

Общий способ селективного удаления защитных групп (способ C)



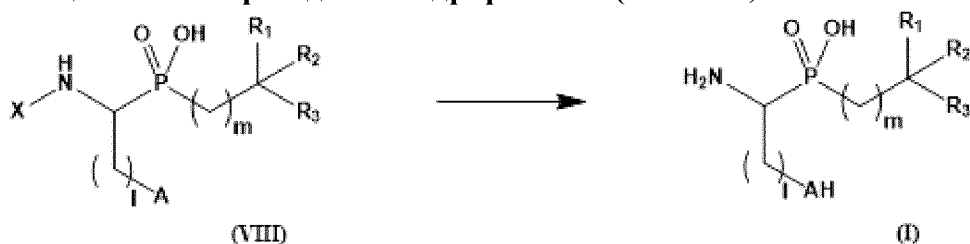
К промежуточному соединению (VIII) (1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (4:1) одной порцией добавляли LiOH·H₂O (3,0 экв.). Смесь мгновенно приобрела оранжевую окраску, и ее перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Смесь концентрировали для выпаривания ТГФ, затем водный слой экстрагировали EtOAc (три раза). Водный слой затем подкисляли до pH 1 водным раствором HCl до появления осадка. Большую часть времени водный слой экстрагировали DCM (пять раз) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соответствующего промежуточного продукта с селективным удалением защитных групп (IX). В некоторых случаях осадок, полученный после кислотной обработки, напрямую фильтровали и сушили с получением ожидаемого промежуточного соединения.

Общий способ окончательного удаления защитных групп в кислых условиях (способ D)



К промежуточному соединению (IX), у которого селективно удалили защитную группу в соответствии со **способом С**, добавляли ТФУ/анизол. Полученный раствор перемешивали при температуре 75°C в течение от 2 до 6 ч в среде ТФУ/анизол, затем при комнатной температуре, если необходимо. После концентрирования и совместного упаривания с толуолом (три раза), или прямой фильтрации в случае появления осадка, сырой продукт очищали растиранием, препаративной ЖХМС или на обращенно-фазовой колонке с получением желаемого соединения по изобретению формулы (I).

Общий способ проведения гидрирования (способ E)



Промежуточное соединение (VIII) (1,0 экв.) растворяли в смеси EtOH/AcOH или MeOH/AcOH (общий объем: 17-34 мл/ммоль защищенного соединения, в зависимости от его растворимости). Порошок обрабатывали ультразвуком для повышения растворимости, а затем прозрачный раствор отправляли в H-Cube (катализатор=10% Pd/C, T=40°C, скорость потока=0,6-0,8 мл/мин, режим полного H₂ или 10 бар). После концентрирования сырой продукт очищали растиранием или на колонке с обращенной фазой, получая желаемое соединение по изобретению формулы (I).

Получение бензил-4-оксобутаноата

Стадия 1: синтез бензил 4-гидроксиданоата

Гамма-бутиролактон (20 мл, 255 ммоль, 1,0 экв.) и NaOH (10,2 г, 255 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в воде (170 мл) и температуру повышали до 70°C. Спустя 12 часов воду выпаривали и белая паста выпаривали с толуолом (три раза). Твердое вещество белого цвета помещали в вакуум и нагревали до температуры 70°C в течение 2 часов. Твердое вещество опять обрабатывали толуолом для удаления каких-либо следов воды. Полученное твердое вещество белого цвета суспендировали в ацетоне (280 мл). К суспензии добавляли тетрабутиламмоний йодид (4,72 г, 12,8 ммоль, 0,05 экв.) и бензилхлорид (29,4 мл, 255 ммоль, 1,0 экв.). Раствор кипятили в обратном холодильнике в течение 6 ч и затем снова оставляли при комнатной температуре на ночь. Реакционную смесь снова кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. При комнатной температуре, смесь фильтровали и фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который очищали хроматографией на силикагеле. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (36,5 г, 74%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ (м. д.): 7,39-7,31 (м, 5H); 5,13 (с, 2H); 3,69 (т, 2H, J=6,0 Гц); 2,50 (т, 2H, J=7,0 Гц); 1,93-1,88 (м, 2H)

Стадия 2: синтез бензил 4-оксиданоата

Бензил 4-гидроксипутианоат (10 г, 51,49 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (1,7 л) и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли перйодинан Десса-Мартина (33 г, 77,23 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч 30 мин. Смесь концентрировали и сырой продукт очищали путем флеш хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 81%) в виде масла светло-желтого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ (м. д.): 9,82 (с, 1H); 7,39-7,31 (м, 5H); 5,14 (с, 2H); 2,82 (т, 2H, $J=7,0$ Гц); 2,71-2,67 (м, 2H)

Пример 1: 4-амино-4-[гидрокси(3-метилбутил)фосфорил]бутановая кислота

Стадия 1: (3-метилбутил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (1,40 г, 59%) получали согласно **способу А** из диэтилхлорфосфита (1,90 мл, 17,4 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et_2O (6 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-бром-3-метилбутана (2,76 г, 18,3 ммоль, 1,05 экв.) в безводном Et_2O (9 мл).

MS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+=137,2$; $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=273,2$

^1H ЯМР (MeOD , 500 МГц) δ (м. д.): 7,02 (дт, $J=536,2$, 2,0 Гц, 1H); 1,85-1,71 (м, 2H); 1,71-1,59 (м, 1H); 1,55-1,42 (м, 2H); 0,96 (д, $J=6,7$ Гц, 6H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 36,32

Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил](3-метилбутил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (1,75 г, 65%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу В** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (800 мг, 5,88 ммоль, 1,0 экв.) и NH_2Cbz (977 мг, 6,46 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (10 мл) и AcCl (1,2 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутианоата (1,36 г, 7,05 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+=462,2$; $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=923,6$

^1H ЯМР (CD_3OD , 500 МГц) δ (м. д.): 7,54-7,22 (м, 10H); 5,23-5,02 (м, 4H); 4,05-3,89 (м, 1H); 2,54-2,43 (м, 1H); 2,31-2,17 (м, 1H); 1,95-1,79 (м, 1H); 1,78-1,59 (м, 2H); 1,59-1,40 (м, 3H); 1,40-1,24 (м, 1H); 1,06-0,80 (м, 6H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 51,31

Стадия 3: 4-амино-4-[гидрокси(3-метилбутил)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (164 мг, 76%), выделяемое в виде белого порошка, получали согласно **способу Е** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (500 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 18 мл).

Предполагаемая чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI^+): $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=220,2$; $[\text{M}+\text{H}]^+=238,2$; $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=475,2$; $[(\text{M}\times 3)+\text{H}]^+=712,4$

^1H ЯМР (CD_3OD , 500 МГц) δ (м. д.): 3,17-3,04 (м, 1H); 2,62 (т, $J=7,5$ Гц, 2H); 2,30-2,13 (м, 1H); 2,05-1,83 (м, 1H); 1,74-1,39 (м, 5H); 0,96 (д, $J=6,6$ Гц, 6H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 33,08

Пример 2: 4-амино-4-[гидрокси(4-метилпентил)фосфорил]бутановая кислота

Стадия 1: (4-метилпентил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (740 мг, 43%) получали согласно **способу А** из диэтилхлорфосфита (1,26 мл, 11,5 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et_2O (6 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-бром-4-метилпентана (2,0 г, 12,1 ммоль, 1,05 экв.) в безводном Et_2O (6 мл).

MS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+=151,2$; $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=301,2$

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,01 (дт, $J=536,1$, 2 Гц, 1H); 1,78-1,67 (м, 2H); 1,67-1,53 (м, 3H); 1,35-1,27 (м, 2H); 0,91 (д, $J=6,6$ Гц, 6H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 35,69

Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]/(4-метилпентил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (416 мг, 44%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу В** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (300 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и NH_2Cbz (362 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (5 мл) и AcCl (428 мкл) с последующим добавлением раствора бензил 4-оксобутаноата (460,8 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (5 мл).

MS (ESI^-): $[\text{M}-\text{H}]^-=474,2$

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,39-7,23 (м, 10H); 5,20-5,00 (м, 4H); 3,96 (м, 1H); 2,57-2,43 (м, 2H); 2,27-2,13 (м, 1H); 1,85 (м, 1H); 1,71-1,45 (м, 5H); 1,21 (м, 2H); 0,88 (д, $J=6,7$ Гц, 6H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 50,75

Стадия 3: 4-амино-4-[гидрокси(4-метилпентил)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (45 мг, 42%), выделяемое в виде порошка бежевого цвета, получали согласно **способу Е** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (200 мг, 420 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 7 мл).

Предполагаемая чистота: 95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI^-): $[\text{M}-\text{H}]^-=250,2$; $[(\text{M}\times 2)-\text{H}]^-=501,3$; $[(\text{M}\times 3)-\text{H}]^-=752,5$

MS (ESI^+): $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=234,2$; $[\text{M}+\text{H}]^+=252,2$; $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=503,3$; $[(\text{M}\times 3)+\text{H}]^+=754,6$

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 3,13-3,05 (м, 1H); 2,64-2,56 (м, 2H); 2,27-2,13 (м, 1H); 2,01-1,87 (м, 1H); 1,67-1,51 (м, 5H); 1,29 (q, $J=6,9$ Гц, 2H); 0,91 (д, $J=6,6$ Гц, 6H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 32,67

Пример 3: 4-амино-4-[гидрокси(5-метилгексил)фосфорил]бутановая кислота

Стадия 1: (5-метилгексил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (797 мг, 46%) получали согласно **способу А** из диэтилхлорфосфита (1,15 мл, 10,54 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et₂O (6 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-бром-5-метилгексан (2,0 г, 11,17 ммоль, 1,05 экв.) в безводном Et₂O (5 мл).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺=165,2; [(M×2)+H]⁺=329,2

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,00 (дт, J=533,5, 1,99 Гц, 1H); 1,73 (с, 2H); 1,62-1,51 (м, 3H); 1,43 (дд, J=8,6, 7,5 Гц, 2H); 1,23 (дд, J=8,6, 7,0 Гц, 2H); 0,90 (д, J=6,6 Гц, 6H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 35,5

Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]/(5-метилгексил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (521 мг, 58%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу В** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (300 мг, 1,83 ммоль, 1,0 экв.) и NH₂Cbz (331 мг, 2,19 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (4 мл) и AcCl (391 мкл) с последующим добавлением раствора бензил 4-оксобутаноата (421 мг, 2,19 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (3 мл).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺=490,2; [(M×2)+H]⁺=979,7

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,32 (дт, J=20,9, 6,2 Гц, 10H); 5,23-4,90 (м, 4H); 4,08-3,84 (м, 1H); 2,72-2,34 (м, 2H); 2,21 (д, J=13,5 Гц, 1H); 1,86 (тт, J=14,0, 7,2 Гц, 1H); 1,72-1,38 (м, 5H); 1,37-1,07 (м, 4H); 0,88 (д, J=6,8 Гц, 6H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 50,6

Стадия 3: 4-амино-4-[гидрокси(5-метилгексил)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (32 мг, 23%), выделяемое в виде порошка бежевого цвета, получали согласно **способу Е** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 510 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 9 мл).

Предполагаемая чистота: 95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI⁻): [M-H]⁻=264,2; [(M×2)-H]⁻=529,3; [(M×3)-H]⁻=794,6

MS (ESI⁺): [(M-H₂O)+H]⁺=248,2; [M+H]⁺=266,3; [(M×2)+H]⁺=531,3; [(M×3)+H]⁺=796,6

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 3,13-3,04 (м, 1H); 2,64-2,57 (м, 2H); 2,26-2,14 (м, 1H); 2,00-1,87 (м, 1H); 1,66-1,54 (м, 5H); 1,47-1,36 (м, 2H); 1,27-1,18 (м, 2H); 0,89 (д, J=6,6 Гц, 6H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 32,7

Пример 4: 4-амино-4-[гидрокси(пентил)фосфорил]бутановая кислота

Стадия 1: пентилфосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (715 мг, 55%) получали согласно **способу А** из диэтилхлорфосфита (1,05 мл, 9,58 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et₂O (5 мл) с

последующим добавлением пентилмагний бромида (2,0 М раствор в Et₂O, 5,03 мл, 1,05 экв.).

MS (ESI⁻): [M-H]⁻=135,0

MS (ESI⁺): [M+H]⁺=137,1; [(M×2)+H]⁺=273,1

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,01 (дт, J=535,4, 2,0 Гц, 1H); 1,80-1,67 (м, 2H), 1,66-1,53 (м, 2H), 1,49-1,30 (м, 4H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 35,8

Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил/амино}-4-оксобутил]/(пентил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (560 мг, 55%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу В** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (300 мг, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) и NH₂Cbz (400 мг, 2,64 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (9 мл) и AcCl (472 мкл) с последующим добавлением раствора бензил 4-оксобутаноата (508 мг, 2,64 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (5 мл).

MS (ESI⁻): [M-H]⁻=460,1; [(M×2)-H]⁻=921,5

MS (ESI⁺): [M+H]⁺=462,1; [(M×2)+H]⁺=923,5

¹H ЯМР (CD₃OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,40-7,22 (м, 10H); 5,16-5,02 (м, 4H); 3,96 (м, 1H); 2,57-2,42 (м, 2H); 2,22 (м, 1H); 1,85 (м, 1H); 1,73-1,47 (м, 4H); 1,30 (м, 4H); 0,90 (т, J=5,2, 3,8 Гц, 3H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 50,8

Стадия 3: 4-амино-4-[гидрокси(пентил)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (65 мг, 50%), выделяемое в виде порошка бежевого цвета, получали согласно **способу Е** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 540 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 9 мл).

Предполагаемая чистота: 95% (согласно данным ЖХМС) и 92% (согласно данным ЯМР)

MS (ESI⁻): [M-H]⁻=236,2; [(M×2)-H]⁻=473,3; [(M×3)-H]⁻=710,5

MS (ESI⁺): [(M-H₂O)+H]⁺=220,2; [M+H]⁺=238,2; [(M×2)+H]⁺=475,3; [(M×3)+H]⁺=712,5

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 3,12-3,07 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,28-2,14 (м, 1H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,68-1,52 (м, 4H), 1,46-1,31 (м, 4H), 0,99-0,85 (м, 3H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 32,7

Пример 5: 4-амино-4-[гексил(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Стадия 1: гексилфосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (1,21 г, 63%) получали согласно **способу А** из диэтилхлорфосфита (1,40 мл, 12,78 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et₂O (7 мл) с последующим добавлением гексилмагний бромида (2,0 М раствор в Et₂O, 6,71 мл, 1,05 экв.).

MS (ESI⁻): [M-H]⁻=149,1

MS (ESI⁺): [M+H]⁺=151,2; [(M×2)+H]⁺=301,2

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,01 (дт, J=535,4, 2,0 Гц, 1H); 1,79-1,67 (м, 2H), 1,65-1,52 (м, 2H); 1,50-1,40 (м, 2H); 1,40-1,27 (м, 4H); 0,96-0,87 (м, 3H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 35,8

Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]/(гексил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (572 мг, 60%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу В** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (300 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и NH₂Cbz (362 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (9 мл) и AcCl (428 мкл) с последующим добавлением раствора бензил 4-оксобутаноата (460 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (5 мл).

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,41-7,21 (м, 10H); 5,17-5,02 (м, 4H); 4,01-3,91 (м, 1H); 2,57-2,40 (м, 2H); 2,28-2,15 (м, 1H); 1,85 (м, 1H); 1,74-1,46 (м, 4H); 1,38-1,21 (м, 6H); 0,90 (т, J=7,0 Гц, 3H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 50,7

Стадия 3: 4-амино-4-[гексил(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (54 мг, 41%), выделяемое в виде твердого вещества бежевого цвета, получали согласно **способу Е** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 0,520 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 9 мл).

Предполагаемая чистота: 97% (согласно данным ЖХМС) и 95% (согласно данным ЯМР)

MS (ESI⁻): [M-H]⁻=250,2; [(M×2)-H]⁻=501,3; [(M×3)-H]⁻=752,6

MS (ESI⁺): [(M-H₂O)+H]⁺=234,2; [M+H]⁺=252,2; [(M×2)+H]⁺=503,3; [(M×3)+H]⁺=754,6

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 3,13-3,04 (м, 1H); 2,64-2,56 (м, 2H); 2,27-2,14 (м, 1H); 2,00-1,86 (м, 1H); 1,69-1,52 (м, 4H); 1,47-1,27 (м, 6H); 0,97-0,86 (м, 3H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 30,7

Пример 6: 4-амино-4-[гидрокси(4,4,4-трифторбутил)фосфорил]бутановая кислота

Стадия 1: (4,4,4-трифторбутил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (1 г, 56%) получали согласно **способу А** из диэтилхлорфосфита (1,12 мл, 10,2 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et₂O (6 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 4-бром-1,1,1-трифторбутана (2,0 г, 10,0 ммоль, 1,05 экв.) в безводном Et₂O (5 мл).

MS (ESI⁻): [M-H]⁻=175,1

MS (ESI⁺): [M+H]⁺=177,1; [(M×2)+H]⁺=353,0

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,05 (дт, J=537,3, 1,8 Гц, 1H); 2,38-2,24 (м, 2H), 1,90-1,77 (м, 4H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 33,5

Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил](4,4,4-трифторбутил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (595 мг, 60%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу В** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (350 мг, 1,99 ммоль, 1,0 экв.) и NH_2Cbz (360 мг, 2,39 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (9 мл) и AcCl (425 мкл) с последующим добавлением раствора бензил 4-оксобутаноат (458 мг, 2,38 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (5 мл).

MS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+=502,1$

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,43-7,20 (м, 10H); 5,18-5,00 (м, 4H); 4,02-3,91 (м, 1H); 2,60-2,42 (м, 2H); 2,30-2,08 (м, 3H); 1,96-1,64 (м, 5H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 49,1

Стадия 3: 4-амино-4-[гидрокси(4,4,4-трифторбутил)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (29 мг, 21%), выделяемое в виде твердого вещества бежевого цвета, получали согласно **способу Е** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 0,498 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 9 мл).

Предполагаемая чистота: 95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI^-): $[\text{M}-\text{H}]^-=276,2$; $[(\text{M}\times 2)-\text{H}]^-=553,2$; $[(\text{M}\times 3)-\text{H}]^-=830,4$

MS (ESI^+): $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=260,1$; $[\text{M}+\text{H}]^+=278,2$; $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=555,2$; $[(\text{M}\times 3)+\text{H}]^+=832,4$

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 3,15-3,06 (м, 1H); 2,61 (т, $J=7,3$ Гц, 2H); 2,36-2,14 (м, 3H); 2,01-1,80 (м, 3H); 1,72-1,58 (м, 2H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 30,9

Пример 7: 4-амино-4-[(2-циклогексилэтил)(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Стадия 1: (2-Циклогексилэтил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (1,2 г, 58%) получали согласно **способу А** из диэтилхлорфосфита (1,29 мл, 11,8 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et_2O (6 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из (2-бромэтил)циклогексана (2,4 г, 12,6 ммоль, 1,05 экв.) в безводном Et_2O (6 мл).

MS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+=177,2$; $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=353,2$

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,01 (дт, $J=535,8$, 1,9 Гц, 1H); 1,82-1,63 (м, 7H); 1,52-1,40 (м, 2H); 1,39-1,13 (м, 4H); 1,02-0,86 (м, 2H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 36,5

Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил](2-циклогексилэтил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (654 мг, 66%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу В** проведения многокомпонентной

реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (350 мг, 1,99 ммоль, 1,0 экв.) и NH_2Cbz (360 мг, 2,39 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (9 мл) и AcCl (425 мкл) с последующим добавлением раствора бензил 4-оксобутаноата (458 мг, 2,38 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (5 мл).

MS (ESI⁻): $[\text{M}-\text{H}]^- = 474,2$

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476,2$

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,41-7,21 (м, 10H); 5,23-4,97 (м, 4H); 3,96 (м, 1H); 2,60-2,42 (м, 2H); 2,32-2,14 (м, 1H); 1,86 (м, 1H); 1,73-1,60 (м, 7H); 1,44 (м, 2H); 1,28-1,10 (м, 4H); 0,85 (р, $J=11,6$ Гц, 2H)

³¹P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 51,4

Стадия 3: 4-амино-4-[(2-циклогексилэтил)(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (63 мг, 46%), выделяемое в виде твердого вещества бежевого цвета, получали согласно **способу Е** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 0,498 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 9 мл).

Предполагаемая чистота: 95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI⁻): $[\text{M}-\text{H}]^- = 276,2$; $[(\text{M} \times 2)-\text{H}]^- = 553,3$; $[(\text{M} \times 3)-\text{H}]^- = 830,6$

MS (ESI⁺): $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+ = 260,2$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278,2$; $[(\text{M} \times 2)+\text{H}]^+ = 555,3$; $[(\text{M} \times 3)+\text{H}]^+ = 832,7$

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 3,14-3,04 (м, 1H); 2,64-2,57 (м, 2H); 2,27-2,14 (м, 1H); 2,00-1,86 (м, 1H); 1,82-1,45 (м, 9H); 1,33-1,13 (м, 4H); 1,01-0,86 (м, 2H)

³¹P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 33,1

Пример 8: 4-амино-4-[(циклобутилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Стадия 1: (Циклобутилметил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (290 мг, 24%) получали согласно **способу А** из диэтилхлорфосфита (1,26 мл, 11,5 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et_2O (6 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из (бромметил)циклобутана (1,4 г, 9,4 ммоль, 1,05 экв.) в безводном Et_2O (6 мл).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 177$

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 6,97 (дт, $J=533,5$, 2,1 Гц, 1H), 2,76-2,58 (м, 1H); 2,25-2,13 (м, 2H), 1,99-1,76 (м, 6H)

³¹P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 33,1

Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]/(2-циклобутилметил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (707 мг, 71%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу В** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (290 мг, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) и NH_2Cbz (392 мг, 2,59 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (5 мл) и AcCl (463 мкл) с последующим

добавлением раствора бензил 4-оксобутаноата (498 мг, 2,59 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (4 мл).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺=458

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,39-7,21 (м, 10H); 5,17-5,01 (м, 4H); 3,89 (с, 1H); 2,64 (м, 1H); 2,48 (м, 2H); 2,26-1,96 (м, 3H); 1,95-1,60 (м, 7H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 49,4

Стадия 3: 4-амино-4-[(циклобутилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (45 мг, 35%), выделяемое в виде твердого вещества бежевого цвета, получали согласно **способу Е** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 0,544 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 9 мл).

Предполагаемая чистота: 97% (согласно данным ЖХМС) и 95% (согласно данным ЯМР)

MS (ESI⁻): [M-H]⁻=234,1; [(M×2)-H]⁻=469,2; [(M×3)-H]⁻=704,5

MS (ESI⁺): [(M-H₂O)+H]⁺=218,2; [M+H]⁺=236,2; [(M×2)+H]⁺=471,2; [(M×3)+H]⁺=706,4

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 3,02-2,96 (м, 1H); 2,75-2,65 (м, 1H); 2,62-2,56 (м, 2H); 2,22-2,14 (м, 3H); 1,97-1,85 (м, 2H); 1,85-1,77 (м, 3H); 1,74 (дд, J=12,9, 7,4 Гц, 2H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 31,1

Пример 9: 4-амино-4-[(циклопентилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Стадия 1: (циклопентилметил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (607 мг, 36%) получали согласно **способу А** из диэтилхлорфосфита (1,26 мл, 11,5 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et₂O (6 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из (бромметил)циклопентана (2,0 г, 12,3 ммоль, 1,05 экв.) в безводном Et₂O (6 мл).

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,06 (дт, J=534,5, 2,1 Гц, 1H); 2,20-2,08 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 2H), 1,82 (мм, 2H), 1,73-1,65 (м, 2H), 1,63-1,54 (м, 2H), 1,33-1,21 (м, 2H)

³¹P ЯМР (CD₃OD, 202 МГц) δ (м. д.): 34,4

Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил](циклопентилметил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (541 мг, 56%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу В** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (300 мг, 2,03 ммоль, 1,0 экв.) и NH₂Cbz (367 мг, 2,43 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (5 мл) и AcCl (433 мкл) с последующим добавлением раствора бензил 4-оксобутаноата (467 мг, 2,43 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (4 мл).

MS (ESI⁻): [M-H]⁻=472,2

MS (ESI⁺): [M+H]⁺=274,1

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,44-7,18 (м, 10H); 5,21-4,97 (м, 4H); 3,93 (м, 1H); 2,57-2,42 (м, 2H); 2,28-2,17 (м, 1H); 2,12 (м, 1H); 1,84 (м, 3H); 1,79-1,69 (м, 2H); 1,67-1,57 (м, 2H); 1,53 (м, 2H); 1,17 (м, 2H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 49,8

Стадия 3: 4-амино-4-[(циклопентилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (62 мг, 47%), выделяемое в виде твердого вещества бежевого цвета, получали согласно **способу Е** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 0,528 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 9 мл).

Предполагаемая чистота: 95% (согласно данным ЖХМС) и 93% (согласно данным ЯМР)

MS (ESI $^-$): $[\text{M}-\text{H}]^-=248,2$; $[(\text{M}\times 2)-\text{H}]^-=497,2$; $[(\text{M}\times 3)-\text{H}]^-=746,5$

MS (ESI $^+$): $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=232,2$; $[\text{M}+\text{H}]^+=250,2$; $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=499,3$; $[(\text{M}\times 3)+\text{H}]^+=748,5$

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 3,10-3,01 (м, 1H); 2,64-2,55 (м, 2H); 2,27-2,12 (м, 2H); 2,02-1,87 (м, 3H); 1,72-1,61 (м, 4H); 1,61-1,51 (м, 2H); 1,31-1,19 (м, 2H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 31,6

Пример 10: 4-амино-4-[(циклогексилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Стадия 1: (циклогексилметил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (475 мг, 28%) получали согласно **способу А** из диэтилхлорфосфита (1,15 мл, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et₂O (6 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из (бромметил)циклогексана (2,0 г, 11,0 ммоль, 1,05 экв.) в безводном Et₂O (5 мл).

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+=163,2$; $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=325,2$

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,01 (дт, J=533,6, 2,2 Гц, 1H); 1,90-1,82 (м, 2H); 1,75-1,62 (м, 6H); 1,34-1,27 (м, 2H); 1,24-1,17 (м, 1H); 1,15-1,04 (м, 2H)

^{31}P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 33,7

Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-[(бензилокси)карбонил]амино}-4-оксобутил/(циклогексилметил)фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (501 мг, 55%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу В** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (300 мг, 1,85 ммоль, 1,0 экв.) и NH₂Cbz (335 мг, 2,22 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (4 мл) и AcCl (396 мкл) с последующим добавлением раствора бензил 4-оксобутаноата (426 мг, 2,22 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (3 мл).

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+=488,2$; $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=975,6$

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,40-7,23 (м, 10H); 5,17-5,01 (м, 4H); 3,90 (т, J=9,4 Гц, 1H); 2,56-2,41 (м, 2H); 1,96-1,45 (м, 10H); 1,35-1,20 (м, 3H); 1,06-0,93 (м, 2H)

Стадия 3: 4-[[бензилокси)карбонил]амино}-4-[[циклогексилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (205 мг, 100%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу С** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 0,513 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (2/1, 5 мл) в присутствии $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (43 мг, 1,03 ммоль, 2,0 экв.).

MS (ESI⁻): $[\text{M}-\text{H}]^- = 396,2$; $[(\text{M} \times 2)-\text{H}]^- = 793,4$

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398,2$; $[(\text{M} \times 2)+\text{H}]^+ = 795,4$

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,42-7,22 (м, 5H); 5,22-5,03 (м, 2H); 3,97-3,86 (м, 1H); 2,51-2,33 (м, 2H); 2,26-2,13 (м, 1H); 1,92-1,53 (м, 9H); 1,35-1,11 (м, 3H); 1,07-0,93 (м, 2H)

³¹P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 33,1

Стадия 4: 4-амино-4-[[циклогексилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (27 мг, 20%), выделяемое в виде твердого вещества бежевого цвета, получали согласно **способу D** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (205 мг, 510 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (1,5 мл/355 мкл).

Предполагаемая чистота: 90% (согласно данным ЯМР)

MS (ESI⁻): $[\text{M}-\text{H}]^- = 262,2$; $[(\text{M} \times 2)-\text{H}]^- = 525,3$; $[(\text{M} \times 3)-\text{H}]^- = 788,6$

MS (ESI⁺): $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+ = 246,2$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 264,2$

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ (м. д.): 3,07-2,97 (м, 1H), 2,59 (т, $J=7,6$ Гц, 2H); 2,28-2,12 (м, 1H); 1,99-1,60 (м, 7H); 1,55-1,46 (м, 2H); 1,40-1,26 (м, 2H); 1,26-1,14 (м, 1H); 1,12-0,99 (м, 2H)

³¹P ЯМР (CD_3OD , 202 МГц) δ (м. д.): 31,8

Пример 11: Измерение активности APA in vitro

Измерение активности APA in vitro основано на протоколе Голдбарга, скорректированном с учетом масштаба анализа на микропланшетах (Pro Bind™ 3915) (Chauvel et al., 1994). In vitro в присутствии ионов кальция APA гидролизует синтетический субстрат-L-глутамил- β -нафтиламид ($\text{Glu}\beta\text{Na}$) до глутамата и β -нафтиламина (βNa). Реакция диазотирования в кислой среде позволяет выявить β -нафтиламин путем образования комплекса фиолетового цвета: спектрофотометрические измерения затем позволяют узнать количество образовавшегося комплекса и, со ссылкой на стандартную кривую, полученную при увеличении концентрации β -нафтиламин, чтобы определить ферментативную активность образца.

Реагенты

Субстрат $\text{Glu}\beta\text{Na}$ (Bachem) и β -нафтиламин (Sigma) растворяют в 50% ДМСО (диметилсульфоксид) и 0,1N HCl, соответственно, и хранят при температуре -20°C при концентрации 10^{-2} М. Реакцию диазотирования проводят в присутствии нитрита натрия (87 mM), сульфата аммония (130 mM) и дигидрохлорида N-(1-нафтил)этилендиамина (23 mM в 95% этаноле).

Ферментативная реакция

Реакция протекает при pH 7,4 в 50 мМ трис-HCl буфере в присутствии кальция (4 мМ CaCl_2); рекомбинантный мышинный АРА инкубируют при температуре 37°C в присутствии субстрата (200 мМ Glu- β Na) и в присутствии или отсутствии различных концентраций тестируемого ингибитора в конечном объеме 100 мкл. Реакцию останавливают, добавляя 10 мкл 3н HCl. Стандартную кривую β -нафтиламина получали параллельно путем диазотирования возрастающих концентраций (до 0,2 мМ) 2-нафтиламина в 0,1н HCl.

Проявление образовавшегося продукта

В каждую лунку добавляли следующее: 25 мкл нитрита натрия (NaNO_2) (перемешать, выждать 5 минут при комнатной температуре), 50 мкл сульфата аммония (перемешать, выждать 5 минут при комнатной температуре), затем добавить 25 мкл дигидрохлорида N-(1-нафтил) этилендиамина (перемешать, дождаться стабилизации фиолетового цвета в течение примерно 30 минут при 37°C).

Затем измеряют оптическую плотность при 540 нм.

Соединение EC33 ((S)-3-амино-4-меркапто-бутилсульфоновая кислота), описанное в заявке WO 99/36066, использовали в качестве контрольного соединения.

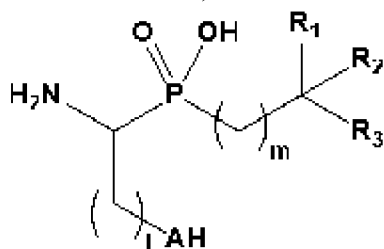
Результаты, представленные в таблице 1, показывают, что лучшие соединения (классификация а) проявляют наивысшую ингибирующую активность АРА, превышающую активность контрольного соединения по крайней мере в 20 раз.

Таблица 1. Ингибирование аминопептидазы А *in vitro* на примерах ингибиторов

Активность (мкМ)		Классификация			
$\text{IC}_{50} < 0,030$		а			
$0,030 \leq \text{IC}_{50} < 0,300$		b			
$0,300 \leq \text{IC}_{50} < 10$		с			
Примеры	Результаты	Примеры	Результаты	Примеры	Результаты
8	а	1	b	EC33	с
9	а	2	b		
10	а	3	b		
		4	b		
		5	b		
		6	b		
		7	b		

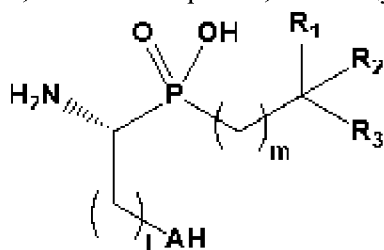
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее следующую формулу (I):



(I),

и, более конкретно, имеющую следующую формулу (II):



(II),

где:

АН представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$;

l обозначает 2 или 3;

m обозначает 0, 1, 2 или 3;

R_1 представляет собой атом галогена, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкокси группу, галогеналкокси группу, О-циклоалкильную группу, О-арильную группу, О-арилалкильную группу, гетероалкильную группу, амино группу, необязательно, моно или дизамещенную алкильной группой, галогеналкильную группу, циклоалкильную группу, ацильную группу, арильную группу или арилалкильную группу;

R_2 и R_3 независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу, галогеналкильную группу или могут образовывать вместе с соседним атомом углерода, указанным на фигуре (I) или (II) циклоалкильную группу;

его фармацевтическая соль, сольват, цвиттерионная форма или пролекарство.

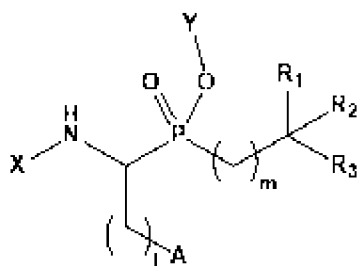
2. Соединение по п.1, где соединение соответствует общей формуле (I) и, более конкретно, формуле (II), где:

- m обозначает 0 или 1; и/или

- АН представляет собой CO_2H или SO_3H или PO_3H_2 ; и/или

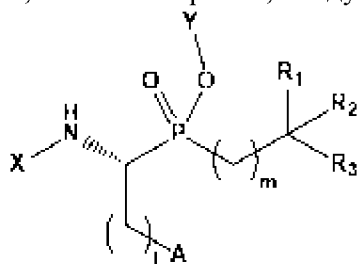
- R_1 представляет собой атом галогена, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкокси группу, галогеналкокси группу, О-циклоалкильную группу, О-арильную группу, О-арилалкильную группу, гетероалкильную группу, галогеналкильную группу, циклоалкильную группу, ацильную группу, арильную группу или арилалкильную группу.

3. Соединение, имеющее следующую формулу (III):



(III),

и, более конкретно, следующую формулу (IV):



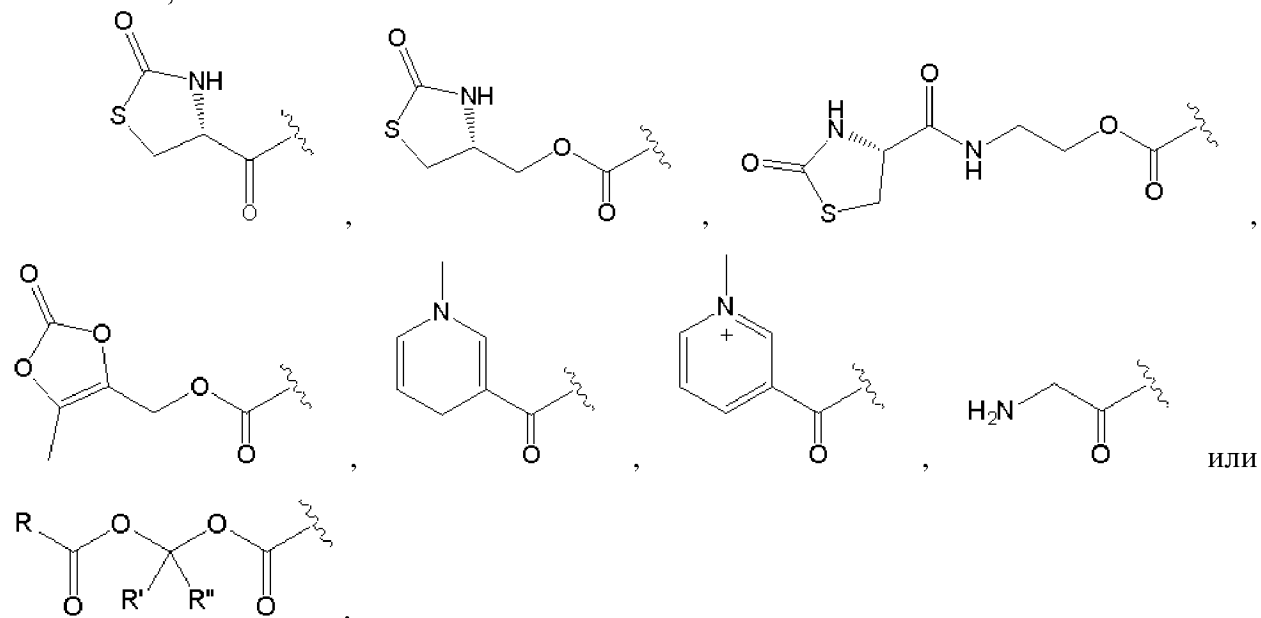
(IV),

где:

l, m, R₁, R₂, R₃ имеют значения, определенные в любом из предыдущих пунктов формулы;

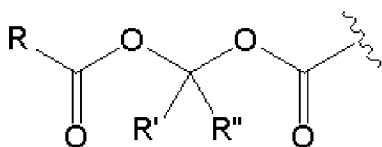
A представляет собой -SO₃Z -CO₂Z или -P(O)(OZ)₂, где Z выбран из группы, включающей атом водорода, алкильную и арилалкильную группу;

X представляет собой атом водорода, -(CO)-алкил, -(CO)-алкокси, -(CO)-бензилокси,



где R представляет собой алкильную группу и R' и R'' независимо представляют собой атом водорода или алкильную группу;

Y представляет собой атом водорода, алкил, арил, арилалкил или



где R, R' и R'' имеют значения, определенные выше,

где по меньшей мере один из Z, X и Y отличается от атома водорода.

4. Соединение по п.1 или 2, выбранное из группы, включающей:

4-амино-4-[гидрокси(3-метилбутил)фосфорил]бутановую кислоту,

4-амино-4-[гидрокси(4-метилпентил)фосфорил]бутановую кислоту,

4-амино-4-[(2-циклогексилэтил)(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту,

4-амино-4-[гидрокси(пентил)фосфорил]бутановую кислоту,

4-амино-4-[гексил(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту,

4-амино-4-[(циклобутилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту,

4-амино-4-[(циклопентилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту,

4-амино-4-[гидрокси(5-метилгексил)фосфорил]бутановую кислоту,

4-амино-4-[гидрокси(4,4,4-трифторбутил)фосфорил]бутановую кислоту,

4-амино-4-[(циклогексилметил)(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту, и

4-амино-4-[гидрокси({[пропан-2-ил]амино} метил) фосфорил]бутановую кислоту.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов для применения в качестве лекарственного средства.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, определенное в любом из пп.1-4, предпочтительно, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

7. Соединение по любому из пп.1-4 или фармацевтическая композиция по п.6 для применения при лечении артериальной гипертензии и прямо или косвенно связанных заболеваний.

8. Соединение или композиция для применения по п.7 для применения при лечении заболеваний, прямо или косвенно связанных с артериальной гипертензией, выбранных из группы, включающей болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, заболевания периферической и/или церебральной сосудистой системы, заболевания головного мозга, глаз и/или почек

9. Соединение или композиция для применения по п.7 для применения при лечении заболеваний, выбранных из группы, включающей первичную и/или вторичную артериальную гипертензию, внезапный приступ, ишемию миокарда, сердечную недостаточность, почечную недостаточность, инфаркт миокарда, заболевание периферических сосудов, диабетическую протеинурию, синдром X, глаукому, нейродегенеративные заболевания и нарушения памяти.

По доверенности