



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002135312/04, 13.06.2001

(24) Дата начала действия патента: 13.06.2001

(30) Приоритет: 13.06.2000 US 60/211326
26.09.2000 US 60/234928

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2004

(45) Опубликовано: 20.02.2006 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 95/14666 A1, 01.06.1995. WO
96/15148 A1, 23.05.1996. US 6025471,
15.02.2000. RU 2062618 C1, 27.06.1996.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 13.01.2003(86) Заявка РСТ:
EP 01/06717 (13.06.2001)(87) Публикация РСТ:
WO 01/96300 (20.12.2001)Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(72) Автор(ы):

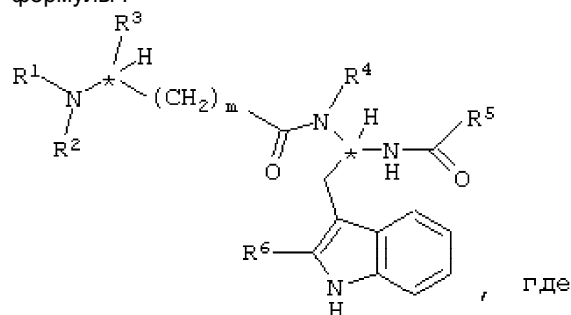
МАРТИНЕ Жан (FR),
ФЕРЕНЦ Жан-Алэн (FR),
ГЕРЛАВЭ Венсан (FR)

(73) Патентообладатель(ли):

ЦЕНТАРИС АГ (DE)

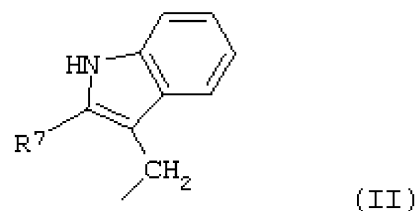
(54) СРЕДСТВА, УСИЛИВАЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ ГОРМОНА РОСТА

(57) Реферат:

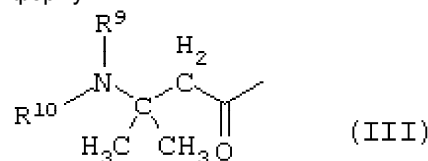
Изобретение относится к новым соединениям
формулы I

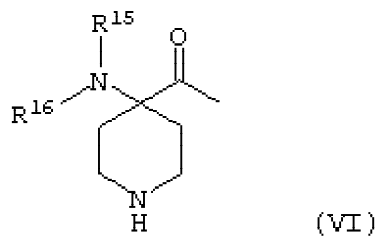
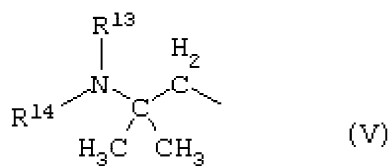
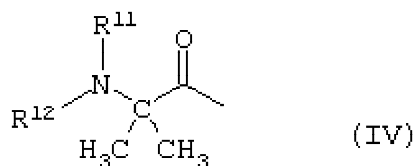
где * означает, что атом углерода, который,
когда он является хиральным атомом углерода,
имеет R или S конфигурацию, один
из R¹ и R³ является атомом H, а другой

представляет собой группу формулы II



R² означает H, линейный или
разветвленный C₁-C₆-алкил или одну из групп
формул III-VI:





R^4 означает H, линейный или разветвленный C_1 - C_4 -алкил;

R^5 означает H, линейный или разветвленный C_1 - C_4 -алкил, $-NH-CH_2-CH_3$;

R^6 и R^7 означают независимо друг от друга H, линейный или разветвленный C_1 - C_4 -алкил;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} означают независимо друг от друга H, линейный или разветвленный C_1 - C_4 -алкил; m имеет значение 0, 1 или 2. Соединения действуют в качестве средств, усиливающих секрецию гормона роста, что позволяет использовать их для повышения в плазме уровня гормона роста и для лечения дефицита секреции гормона роста, задержки роста у детей и нарушений обмена веществ, с недостатком секреции гормона роста. 12 н. и 5 з.п. ф-лы, 11 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 209/20 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2002135312/04, 13.06.2001

(24) Effective date for property rights: 13.06.2001

(30) Priority: 13.06.2000 US 60/211326
26.09.2000 US 60/234928

(43) Application published: 10.12.2004

(45) Date of publication: 20.02.2006 Bull. 5

(85) Commencement of national phase: 13.01.2003

(86) PCT application:
EP 01/06717 (13.06.2001)(87) PCT publication:
WO 01/96300 (20.12.2001)Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu

(72) Inventor(s):

MARTINE Zhan (FR),
FERENTs Zhan-Alehn (FR),
GERLAVEh Vensan (FR)

(73) Proprietor(s):

TsENTARIS AG (DE)

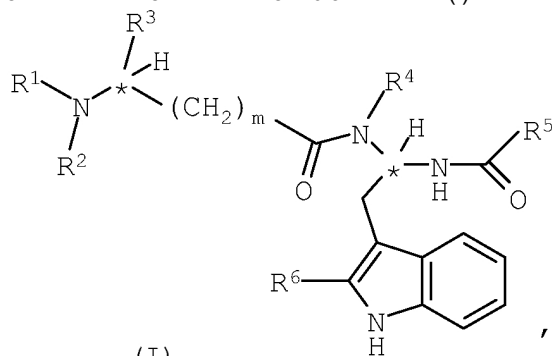
(54) AGENTS ENHANCING GROWTH HORMONE SECRETION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, endocrinology.

SUBSTANCE: invention relates to new compounds

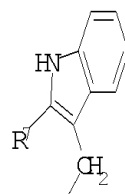
of the formula (I):



wherein * means that carbon atom shows (R)- or (S)-configuration when it represents a chiral atom; one radical among R¹ and R³ means hydrogen atom (H) and another represents the group of the

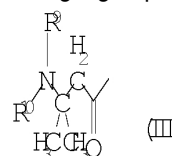
formula

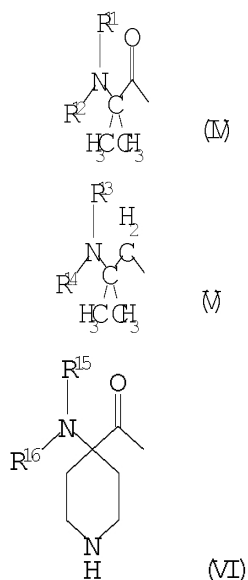
(II):

; R²

means H, linear or branched (C₁-C₆)-alkyl or one of the following group of formulae (III)-(VI):

(III),





(IV),

(V) and

(VI); R⁴ means

H, linear or branched (C₁-C₄)-alkyl; R⁵ means H, linear or branched (C₁-C₄)-alkyl, -NH-CH₂-CH₃; R⁶ and R⁷ mean independently of one another H, linear or branched (C₁-C₄)-alkyl; R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ mean independently of one another H, linear or branched (C₁-C₄)-alkyl; m has a value 0, 1 or 2. Proposed compounds act as agents enhancing the growth hormone secretion that allows their using for enhancing the growth hormone level in plasma blood and for treatment in deficiency of the growth hormone, growth retention in children and disturbance in metabolism, and with defects in the growth hormone secretion.

EFFECT: valuable medicinal properties of agents.

17 cl, 11 tbl, 63 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к соединениям, которые полезны для введения млекопитающим с целью повышения в плазме уровня гормона роста.

Уровень техники

5 (а) Описание предшествующего уровня техники

Гормон роста (GH) или соматотропин, выделяемый гипофизом, входит в семейство гормонов, биологически активность которых является не только основой для роста в длину молодого организма, но также поддерживает целостность организма в зрелом возрасте. GH действует непосредственно или косвенно на периферийные органы, стимулируя синтез факторов роста (инсулин-подобного фактора роста-1 или IGF-I) или их рецепторов (эпидермальный фактор роста или EGF). Прямое действие GH является тем типом, которое относят к антиинсулиновому, что способствует расщеплению жира на уровне жировых тканей. Через его действие на IGF-1 (соматомедин C) синтез и секрецию GH стимулирует рост хрящей и костей (структурный рост), белковый синтез и клеточную пролиферацию в многочисленных периферийных органах, включая мышцы и кожу. Благодаря своей биологической активности GH участвует во взрослых организмах в поддержании состояния белкового анаболизма и играет первичную роль в регенерации ткани после травмы.

Уменьшение секреции GH с возрастом, демонстрируемое у людей и животных, способствует метаболическим изменениям в сторону катаболизма, который инициирует или участвует в старении организма. Потеря мышечной массы, накопление жировых тканей, деминерализация костей, потеря способности регенерации ткани после травм, которые наблюдаются в пожилом возрасте, коррелируются с уменьшением секреции GH.

Таким образом, GH является физиологическим анаболическим средством, абсолютно необходимым для роста детей и для управления белковым обменом взрослых.

Секреция гормона роста (GH) регулируется двумя гипоталамическими пептидами: GH-высвобождающим гормоном (GHRH), который оказывает стимулирующий эффект на высвобождение GH и соматостатином, который демонстрирует ингибирующее воздействие. В последние несколько лет было продемонстрировано, что секреция GH может также стимулироваться синтетическими олигопептидами, названными GH-высвобождающими пептидами (GHRP), такими как гексарелин и различные аналоги гексарелина (Ghigo et al., *European Journal of Endocrinology*, 136, 445-460, 1997). Эти соединения действуют через механизм, который отличается от механизма действия GHRH (C.Y.Bowers, в "Xenobiotic Growth Hormone Secretagogues", Eds. B.Bercu и R.F.Walker, Pg.9-28, Springer-Verlag, New York 1996) и путем взаимодействия со специфическими рецепторами в гипофизе ((a) G.Muccioli et al., *Journal of Endocrinology*, 157, 99-106, 1998; (b) G.Muccioli, "Tissue Distribution of GHRP Receptors в Humans", Abstracts IV European Congress of Endocrinology, Sevilla, Spain, 1998). Недавно было продемонстрировано, что GHRP рецепторы присутствуют не только в системе гипоталамо-гипофиза, но даже в различных тканях человека, вообще не связанных с GH вывобождением (G.Muccioli et al., см. выше (a)).

GHRPs и их антагонисты описаны, например, в следующих публикациях: C.Y.Bowers, supra, R.Deghenghi, *Growth Hormone Releasing Peptides*", ibidem, 1996, pg.85-102; R.Deghenghi et al., "Small Peptides as Potent Releasers Growth Hormone", *J.Ped. End. Metab.*, 8, pg.311-313, 1996; R.Deghenghi, "The Development of Impervious Peptides as Growth Hormone Growth Hormone Secretagogues", *Acta Paediatr. Suppl.*, 423, pg.85-87, 1997; K.Veeraraganavan et. al., "Growth Hormone Releasing Peptides (GHRP) Binding to Porcine Anterior Pituitary и Hypothalamic Membranes", *Life Sci.*, 50, Pg.1149-1155, 1992; и T.C.Somers et. al., "Low Molecular Weight Peptidomimetic Growth Hormone Secretagogues, WO 96/15143 (May 23, 1996).

GH человека был получен с помощью генной инженерии приблизительно десять лет назад. До недавнего времени большинство применений GH было связано с задержкой роста у детей, теперь исследуют использование GH для взрослых. Фармакологическое

применение GH, GHRPs и средств, усиливающих секрецию гормона роста, можно разделить на следующее три главных категории:

(b) Детский рост

Лечение с помощью рекомбинантного гормона роста человека показало, что он стимулируют рост у детей, имеющих карликовый гипофиз, почечную недостаточность, синдром Турнера и небольшой рост. Рекомбинантный GH человека теперь коммерчески доступен в Европе и в Соединенных Штатах для применения в случае замедления роста ребенка, вызванного недостатком GH, а также для лечения почечной недостаточности у детей. Другие его применения находятся в стадии клинического исследования.

(c) Лечение в течение длительного срока взрослых и пожилых пациентов

Снижение секреции GH вызывает изменения в организме с возрастом. Предварительные исследования лечения в течение года рекомбинантным GH человека показали увеличение мускульной массы и толщины кожи, снижение жировой массы при небольшом увеличении плотности кости у группы пожилых пациентов. В отношении остеопороза, как показали недавние исследования, рекомбинантный GH человека не увеличивает костную минерализацию, но, возможно, он может предотвращать деминерализацию костей в период пост-менопаузы у женщин. Дальнейшие исследования находятся в настоящее время в процессе реализации для демонстрации этой теории.

(d) Лечение взрослых и пожилых пациентов в течение короткого периода времени

В предклинических и клинических исследованиях было показано, что гормон роста стимулирует белковый анаболизм и заживление в случае ожогов, СПИДа и рака, при ранениях, а также стимулирует сращивание костей.

GH, GHRPs и средства, усиливающие секрецию гормона роста, также предназначены для фармакологического и ветеринарного применения. GH, GHRPs и средства, усиливающие секрецию гормона роста, стимулируют рост свиней в течение периода их выкармливания за счет благоприятного влияния на рост мышечной ткани по сравнению с ростом жировых тканей, а также увеличивают надои коров и при этом не обнаруживаются нежелательные побочные эффекты, которые подвергли бы опасности здоровье животных, а также привели бы к вредным примесям в производимом мясе или молоке. Бычий соматотропин (BST) коммерчески доступен в США.

Большинство клинических исследований осуществляют в настоящее время с рекомбинантным GH. GHRPs и средства, усиливающие секрецию гормона роста, рассматриваются в качестве продуктов второго поколения, предназначенных для замены в ближайшем будущем использования GH в большинстве случаев. Соответственно применение GHRPs и средств, усиливающих секрецию гормона роста в настоящее время, имеет множество преимуществ перед использованием GH как такового.

Таким образом, имеется потребность в соединениях, которые в случае их введения млекопитающим, действуют в качестве средств, усиливающих секрецию гормона роста.

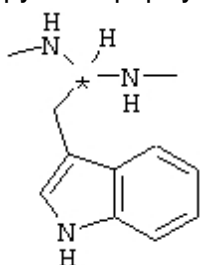
Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые действуют в качестве средств, усиливающих секрецию гормона роста, и в целом к способам повышения в плазме уровня гормона роста у млекопитающих путем введения одного или нескольких соединений согласно изобретению. Изобретение также относится к способам лечения дефицита секреции гормона роста, стимулирования заживления ран, восстановления после хирургических операций или восстановления от изнурительных болезней, путем введения млекопитающим терапевтически эффективного количества одного из указанных соединений.

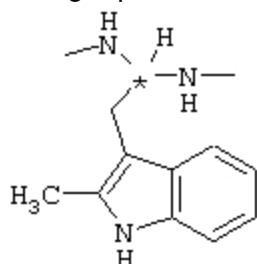
Подробное описание предпочтительных воплощений изобретения

В этом описании применены следующие сокращения: D обозначает декстро энантиомер, GH обозначает гормон роста, Вос обозначает трет-бутилоксикарбонил, Z обозначает бензилоксикарбонил, N-Me обозначает N-метил, Pip обозначает 4-амино-пиперидин-4-карбоксилат, Inip обозначает изонипекотил, т.е. пиперидин-4-карбоксилат, Aib обозначает α -аминоизобутирил, Nal обозначает β -нафтилаланин, Mip обозначает 2-метил-

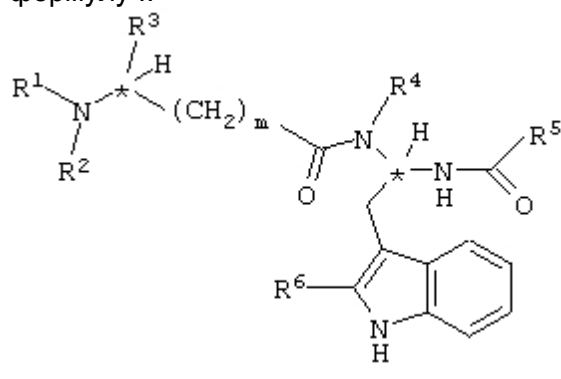
Trp, и Ala, Lys, Phe, Trp, His, Thr, Cys, Tyr, Leu, Gly, Ser, Pro, Glu, Arg, Val и Gln обозначают аминокислоты аланина, лизина, фенилаланина, триптофана, гистидина, треонина, цистеина, тирозина, лейцина, глицина, серина, пролина, глутаминовой кислоты, аргинина, валина и глутамин соответственно. Кроме того, gTrp является группой формулы:



и gMtr является группой формулы:

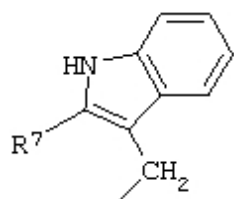


где * означает, что атом углерода, который, когда является хиральным атомом углерода, имеет R или S конфигурацию. Соединения по изобретению имеют общую формулу I:



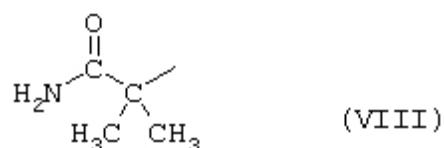
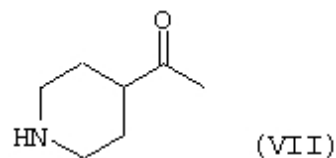
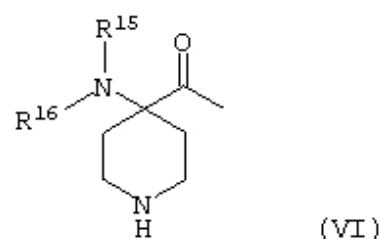
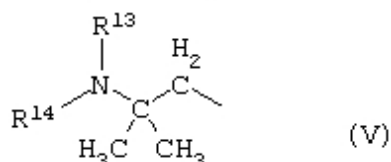
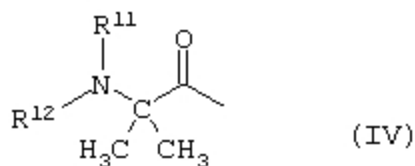
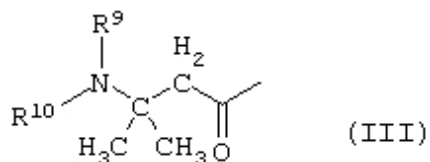
(I)

где * означает, что атом углерода, который, когда является хиральным атомом углерода, имеет R или S конфигурацию, один из R¹ и R³ является атомом водорода и другой является группой формулы II:



(II)

R² является атомом водорода, линейной или разветвленной C₁-C₆ алкильной группой, арильной группой, гетероциклической группой, циклоалкильной группой; (CH₂)_n-арильной группой, (CH₂)_n-гетероциклической группой, (CH₂)_n-циклоалкильной группой, метилсульфонильной группой, фенилсульфонильной группой, C(O)R⁸ группой или группой согласно одной из формул от III до VIII, представленных ниже:

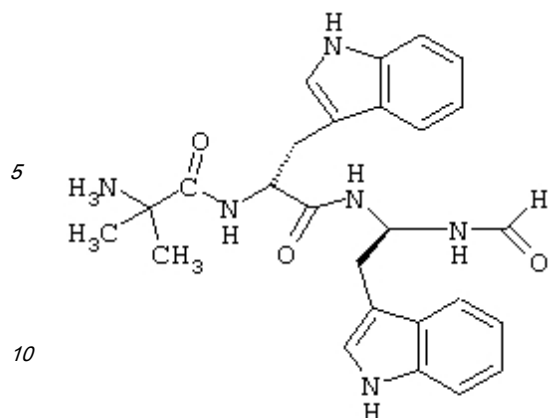
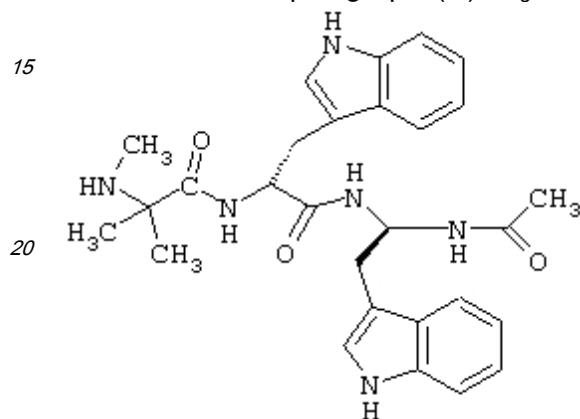
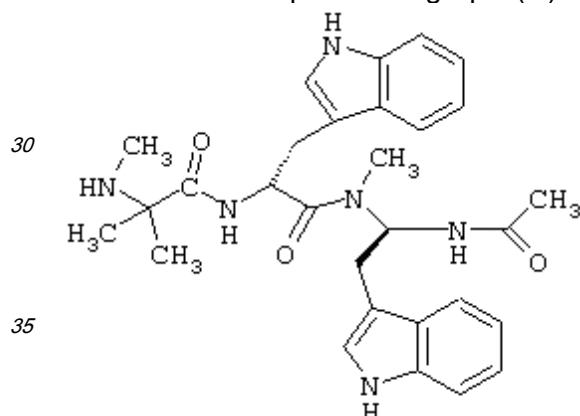


R^4 является атомом водорода или линейной или разветвленной C_1 - C_4 -алкильной группой, R^5 является атомом водорода, линейной или разветвленной C_1 - C_4 алкильной группой, $(CH_2)_n$ -арильной группой, $(CH_2)_n$ -гетероциклической группой, $(CH_2)_n$ -циклоалкильной группой или аминогруппой, R^6 и R^7 являются независимо друг от друга атомом водорода или линейной или разветвленной C_1 - C_4 -алкильной группой, R^8 является линейной или разветвленной группой C_1 - C_6 -алкильной группой, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо друг от друга являются атомом водорода или линейной или разветвленной C_1 - C_4 -алкильной группой, m имеет значение 0, 1 или 2 и n имеет значение 1 или 2.

Предпочтительным воплощением изобретения являются соединения, в которых R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой группу формулы II и m имеет значение 0. Особенно предпочтительными являются соединения, в которых линейный или разветвленный C_1 - C_4 алкил представляет собой метил, линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкил представляет собой метил, этил или изо-бутил, арил представляет собой фенил или нафтил, циклоалкил представляет собой циклогексил и гетероциклическая группа представляет собой 4-пиперидинил или 3-пирролильную группу.

Особенно предпочтительные соединения по изобретению включают следующее:

H-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO:

N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃:N-Me-Aib-D-Trp-N-Me-D-gTrp-C(O)CH₃:

В соответствии с настоящим изобретением, было найдено, что соединения по изобретению являются полезными для повышения в плазме уровня гормона роста у млекопитающих. Кроме того, соединения по настоящему изобретению являются полезными для лечения дефицита секреции гормона роста, замедления роста у детей и нарушений обмена веществ, связанных с недостатком секреции гормона роста, в особенности в пожилом возрасте.

Фармацевтически приемлемые соли указанных соединений могут быть также применены, если необходимо. Такие соли включают органические или неорганические аддитивные соли, такие как гидрохлоридные, гидробромидные, фосфатные, сульфатные, ацетатные, сукцинатные, аскорбатные, тартратные, глюконатные, бензоатные, малатные, fumarатные, стеаратные или памоатные соли.

Фармацевтические композиции по изобретению являются полезными для повышения в плазме уровня гормона роста у млекопитающих, включая человека, так же как и для лечения дефицита секреции гормона роста, задержки роста у детей и нарушений обмена веществ, связанных с недостатком секреции гормона роста, в особенности в пожилом возрасте. Такие фармацевтические композиции могут включать соединение согласно

настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или комбинации соединений согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли необязательно в смеси с носителем, наполнителем, связующим веществом, разбавителем, матриксом или покрытием с пролонгированным выделением. Примеры таких носителей, наполнителей, связующих веществ и разбавителей могут быть найдены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A.R.Gennaro, Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA; 1990.

Фармацевтические композиции по изобретению могут включать дополнительные средства, усиливающие секрецию гормона роста. Примеры соответствующих дополнительных средств, усиливающих секрецию гормонов роста, являются грелин (Ghrelin) (cf. M.Kojima to же, что al., Nature, 402 (1999), 656-660), GHRP-1, GHRP-2 и GHRP-6.

Ghrelin:	Gly-Ser-Ser(О-н-октаноил)-Phe-Leu-Ser-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg
GHRP-1:	Ala-His-D-β-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂
GHRP-2:	D-Ala-D-β-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂
GHRP-6:	His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂

Любое из соединений в соответствии с настоящим изобретением может быть получено в соответствии со знаниями из уровня техники, связанном с созданием лекарственного средства, которые пригодны для парантерального, буккального, ректального, вагинального, трансдермального, легочного или орального пути введения.

Тип состава лекарственного средства, содержащего соединение, может быть выбран согласно желаемой скорости высвобождения. Для примера, если соединения должны быть быстро введены, то предпочтительно назальное или внутривенное введение.

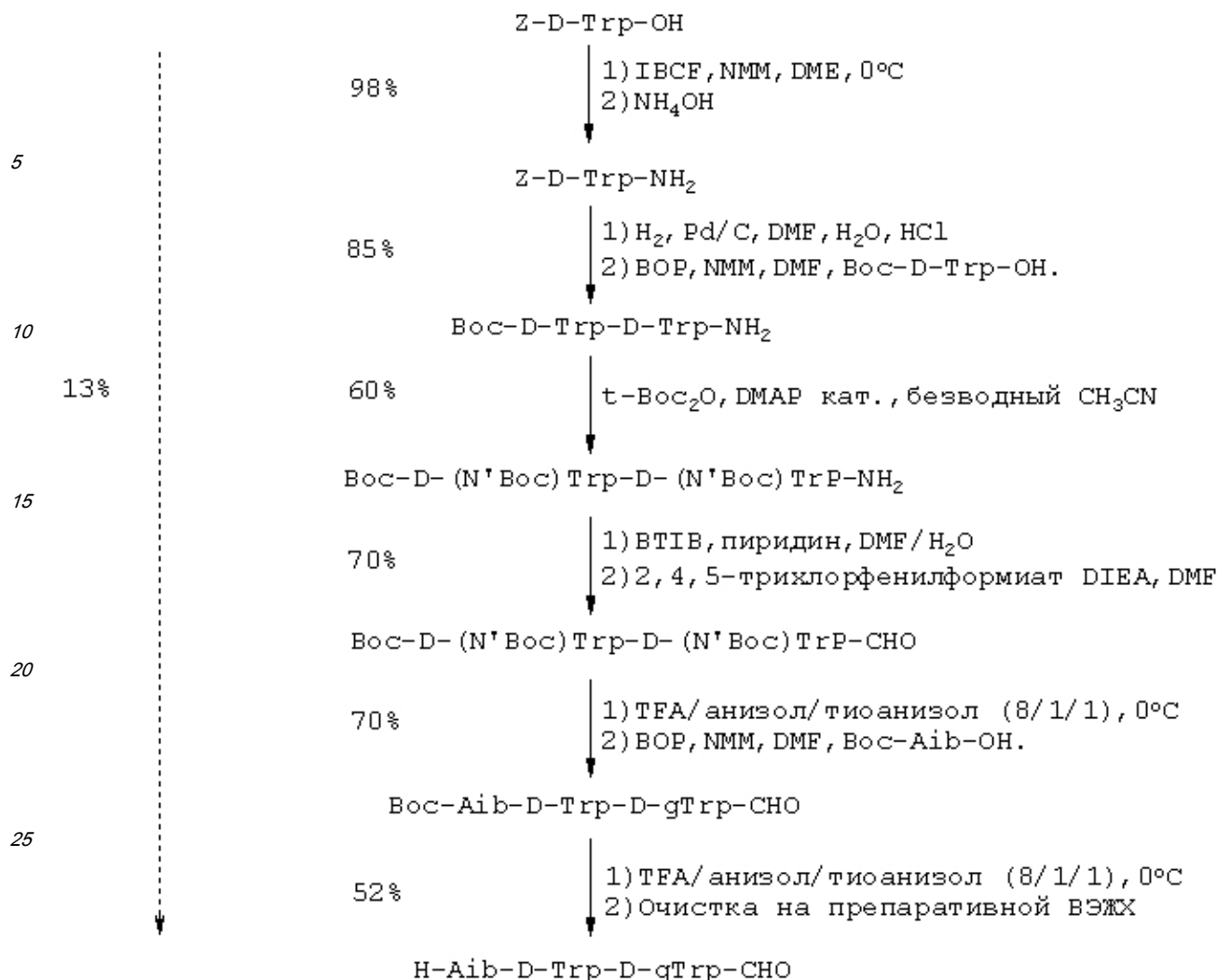
Лекарственные средства могут быть введены млекопитающим, включая людей, в терапевтически эффективной дозе, которая может быть легко определена специалистом в этой области и которая может варьироваться в зависимости от вида лекарственного препарата, возраста, пола и веса лечащегося пациента или субъекта, так же как от пути введения. Точный уровень может быть легко определен опытным путем.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры иллюстрируют эффективность наиболее предпочтительных соединений для лечения по настоящему изобретению.

Пример 1: H-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO

Полный синтез (проценты представляют выход, полученный при синтезе, как описано ниже):



Z-D-Trp-NH₂

Z-D-Trp-OH (8.9 г; 26 ммоль; 1 экв.) растворяют в диметиловом эфире (25 мл) и помещают на водяную со льдом баню при 0°C. Последовательно добавляют NMM (3.5 мл; 1.2 экв.), IBCF (4.1 мл; 1.2 экв.) и раствор аммиака 28% (8.9 мл; 5 экв.). Смесь разбавляют водой (100 мл), после чего продукт Z-D-Trp-NH₂ выпадает в осадок. Его фильтруют и сушат в вакууме, что дает 8.58 г белого твердого вещества.

Выход=98%,

C₁₉H₁₉N₃O₃, 337 г.моль⁻¹

R_f=0.46 {Хлороформ/Метанол/Уксусная кислота (180/10/5)}.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆): δ 2.9 (дд, 1H, H_β, J_{ββ'}=14.5 Гц; J_{ββ_α}=9.8 Гц); 3.1 (дд, 1H, H_{β'}, J_{ββ'}=14.5 Гц; J_{β'α}=4.3 Гц); 4.2 (сексдуплет, 1H, H_α); 4.95 (с, 2H, CH₂ (Z)); 6.9-7.4 (м, 11H); 7.5 (с, 1H, H²); 7.65 (д, 1H, J=7.7 Гц); 10.8 (с, 1H, N¹H).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 338 [M+H]⁺, 360 [M+Na]⁺, 675 [2M+H]⁺, 697 [2M+Na]⁺.

Boc-D-Trp-D-Trp-NH₂.

Z-D-Trp-NH₂ (3 г; 8.9 ммоль; 1 экв.) растворяют в ДМФА (100 мл). К перемешиваемой смеси добавляют HCl 36% (845 мкл; 1.1 экв.), воду (2 мл) и палладий на активированном угле (95 мг, 0,1 экв.). Над раствором пробулькивают водород в течение 24 часов. После завершения реакции палладий фильтруют на целите. Растворитель удаляют в вакууме, что дает HCl, H-D-Trp-NH₂ в виде бесцветного масла.

В 10 мл ДМФА последовательно добавляют HCl, H-D-Trp-NH₂ (8.9 ммоль; 1 экв.), Boc-D-Trp-OH (2.98 г; 9.8 ммоль; 1.1 экв.), NMM (2.26 мл; 2.1 экв.) и BOP (4,33 г; 1.1 экв.). Через час смесь разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают насыщенным

водным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл), водным раствором гидросульфата калия (200 мл, 1М) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл).

Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, что дает 4.35 г Вос-D-Trp-D-Trp-NH₂ в виде белого твердого вещества.

5 Выход=85%.

$C_{27}H_{31}N_5O_4$, 489 г.моль⁻¹.

$R_f=0.48$ {Хлороформ/Метанол/Уксусная кислота (85/10/5)}.

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d⁶): δ 1.28 (с, 9H, Вос); 2.75-3.36 (м, 4H, 2(CH₂)_β); 4.14 (м, 1H, CH_α); 4.52 (м, 1H, CH_α); 6.83-7.84 (м, 14H, 2 индола (10H), NH₂, NH (уретан) и NH (амид));

10 10.82 (д, 1H, J=2 Гц, N¹H); 10.85 (д, 1H, J=2 Гц, N¹H),

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 490 [M+H]⁺, 512 [M+Na]⁺, 979 [2M+H]⁺.

Вос-D-(NⁱBoc)Trp-D-(NⁱBoc)Trp-NH₂.

15 Вос-D-Trp-D-Trp-NH₂ (3 г; 6.13 ммоль; 1 экв.) растворяют в ацетонитриле (25 мл). К полученному раствору последовательно добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (3.4 г; 2.5 экв.) и 4-диметиламинопиридин (150 мг; 0.2 экв.). Через час смесь разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл), водным раствором гидросульфата калия (200 мл, 1М) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл). Органический слой сушат над сульфатом

20 натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Осадок очищают с помощью флэш хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом/гексаном {5/5}, что дает 2.53 г Вос-D-(NⁱBoc)Trp-D-(NⁱBoc)Trp-NH₂ в виде белого твердого вещества.

Выход=60%.

$C_{37}H_{47}N_5O_8$, 689 г.моль⁻¹

25 $R_f=0.23$ {этилацетат/гексан (5/5)}.

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d⁶): δ 1.25 (с, 9H, Вос); 1.58 (с, 9H, Вос); 1.61 (с, 9H, Вос); 2.75-3.4 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.2 (м, 1H, CH_α); 4.6 (м, 1H, CH_α); 7.06-8 (м, 14H, 2 индола (10H), NH (уретан), NH и NH₂ (амиды)).

30 Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 690 [M+H]⁺, 712 [M+Na]⁺, 1379 [2M+H]⁺, 1401 [2M+Na]⁺.

Вос-D-(NⁱBoc)Trp-D-g(NⁱBoc)Trp-H

Вос-D-(NⁱBoc)Trp-D-(NⁱBoc)Trp-NH₂ (3 г; 4.3 ммоль; 1 экв.) растворяют в смеси ДМФА/ вода (18 мл/7 мл). Затем добавляют пиридин (772 мкл; 2.2 экв.) и

35 Бис(трифторацетокси)иодбензол (2.1 г; 1.1 экв.). Через час смесь разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл), водным раствором гидросульфата калия (200 мл, 1М) и водным раствором насыщенного хлорида натрия (200 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Вос-D-(NⁱBoc)Trp-D-g(NⁱBoc)Trp-H

40 применяют непосредственно на следующей стадии процесса формилирования.

$R_f=0.14$ {этилацетат/гексан (7/3)}.

$C_{36}H_{47}N_5O_7$, 661 г.моль⁻¹.

45 ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d⁶): δ 1.29 (с, 9H, Вос); 1.61 (с, 18H, 2 Вос); 2.13 (с, 2H, NH₂ (амин)); 3.1-2.8 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.2 (м, 1H, CH_α); 4.85 (м, 1H, CH_α); 6.9-8 (м, 12H, 2 индола (10H), NH (уретан), NH(амид)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 662 [M+H]⁺ 684 [M+Na]⁺.

Вос-D-(NⁱBoc)Trp-D-g(NⁱBoc)Trp-CHO

Вос-D-(NⁱBoc)Trp-D-g(NⁱBoc)Trp-H (4.3 ммоль; 1 экв.) растворяют в ДМФА (20 мл).

50 Затем добавляют N,N-диизопропилэтиламин (815 мкл; 1.1 экв.) и 2,4,5-трихлорфенилформиат (1.08 г; 1.1 экв.). Через 30 минут смесь разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл), водным раствором гидросульфата калия (200 мл, 1М) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и

растворитель удаляют в вакууме. Осадок очищают с помощью флэш хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом/гексаном {5/5}, что дает 2.07 г Вос-D-(NⁱВос)Trp-D-g(NⁱВос)Trp-CHO в виде белого твердого вещества.

Выход=70%.

5 $C_{37}H_{47}N_5O_8$, 689 г.моль⁻¹

$R_f=0.27$ {этилацетат/гексан (5/5)}.

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d⁶): δ 1.28 (с, 9H, Вос); 1.6 (с, 9H, Вос); 1.61 (с, 9H, Вос); 2.75-3.1 (м, 4H, 2(CH₂)_β); 4.25 (м, 1H, (CH)_{α_{A&B}}); 5.39 (м, 0.4H, (CH)_{α'_B}); 5.72; (м, 10 0.6H, ((CH)_{α'_A}); 6.95-8.55 (м, 14H, 2 индола (10H), NH (уретан), 2 NH (амиды), CHO (формил)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), м/е 690 [M+H]⁺, 712 [M+Na]⁺, 1379 [2M+H]⁺.

Вос-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO

15 Вос-D-(NⁱВос)Trp-D-g(NⁱВос)Trp-CHO (1.98 г; 2.9 ммоль; 1 экв.) растворяют в смеси трифторуксусной кислоты (TFA) (16 мл), анизола (2 мл) и тиаанизола (2 мл) в течение 30 минут при 0°C. Растворители удаляют в вакууме, осадок смешивают с эфиром и высаживают TFA, H-D-Trp-D-gTrp-CHO фильтруют.

20 TFA, H-D-Trp-D-gTrp-CHO (2,9 ммоль; 1 экв.), Вос-Aib-OH (700 мг; 1 экв.), NMM; (2.4 мл; 4.2 экв.) и BOP (1.53 г; 1.2 экв.) последовательно добавляют в 10 мл ДМФА. Через час смесь разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл), водным раствором гидросульфата калия (200 мл, 1M) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл).

25 Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Осадок очищают с помощью флэш хроматографии на силикагеле, элюируя с этилацетатом, что дает 1.16 г Вос-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO в виде белого твердого вещества.

Выход=70%.

$C_{31}H_{38}N_6O_5$, 574 г.моль⁻¹.

$R_f=0.26$ {Хлороформ/Метанол/ Уксусная кислота (180/10/5)}.

30 ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d⁶): δ 1.21 (с, 6H, 2 CH₃(Aib)); 1.31 (с, 9H, Вос); 2.98-3.12 (м, 4H, 2(CH₂)_β); 4.47 (м, 1H, (CH)_{α_{A&B}}); 5.2 (м, 0.4H, (CH)_{α'_B}); 5.7 (м, 0.6H, (CH)_{α'_B}); 6.95-8.37 (м, 15H, 2 индола (10H), 3 NH (амиды), 1 NH (уретан), CHO (формил)); 10.89 (м, 2H, 2 N¹H (индолы)).

35 Масс-спектрометрия (Электроспрей), м/е 575 [M+H]⁺, 597 [M+Na]⁺, 1149 [2M+H]⁺ 1171 [2M+Na]⁺.

H-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO

Вос-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO (1 г; 1.7 ммоль) растворяют в смеси трифторуксусной кислоты (8 мл), анизола (1 мл) и тиаанизола (1 мл) в течение 30 минут при 0°C.

40 Растворители удаляют в вакууме, осадок смешивают с эфиром и выпавший в осадок TFA, H-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO фильтруют.

Продукт TFA, H-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO очищают с помощью препаративной ЖХВД (высокоэффективной жидкостной хроматографии) (Waters, delta pak, C18, 40×100 мм, 5 мкм, 100 Å).

Выход=52%.

45 $C_{26}H_{30}N_6O_3$, 474 г.моль⁻¹

50 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d⁶)+¹H/¹H корреляция: δ 1.21 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 1.43 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 2.97 (м, 2H, (CH₂)_β); 3.1 (м, 2H, (CH₂)_β); 4.62 (м, 1H, (CH)_{α_{A&B}}); 5.32 (q, 0.4H, (CH)_{α'_B}); 5.71 (кв, 0.6H, (CH)_{α'_A}); 7.3 (м, 4H H₅ и H₆ (2 индола)); 7.06-7.2 (4д, 2H, H_{2A} то же, что H_{2B} (2 индола)); 7.3 (м, 2H, H₄ или H₇ (2 индола)); 7.6-7.8 (4д, 2H, H_{4A} и H_{4B} или H_{7A} то же, что H_{7B}); 7.97 (с, 3H, NH₂ (Aib) и CHO (формил)); 8.2 (д, 0.4H, NH_{1B} (диамино)); 8.3 (м, 1H, NH_{A&B}); 8.5 (д, 0.6H, NH_{1A} (диамино)); 8.69 (д, 0.6H, NH_{2A} (диамино)); 8.96 (д, 0.4H, NH_{2B} (диамино)); 10.8 (с, 0.6H, N¹H_{1A} (индол)); 10.82 (с, 0.4H, N¹H_{1B} (индол)); 10.86 (с,

0.6H, N¹H_{2A} (индол)); 10.91 (с, 0.4H, N¹H_{2B} (индол)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 475 [M+H]⁺, 949 [2M+H]⁺.

Аналогичный синтез выполнен для следующих соединений:

Пример 2 H-Aib-D-Mrp-D-gMrp-CHO

5 C₂₈H₃₄N₆O₃, 502 г.моль⁻¹

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d⁶)+¹H/¹H корреляция: δ 1.19 (с, 2H, (CH₃)_{1A} (Aib)); 1.23 (с, 1H, (CH₃)_{1B} (Aib)); 1.41 (с, 2H, (CH₃)_{2A} (Aib)); 1.44 (с, 2H, (CH₂)_{2B} (Aib)); 2.33-2.35 (4с, 6H, 2CH₃ (индолы)); 2.93 (м, 2H, (CH₂)_β); 3.02 (м, 2H, (CH₂)_β); 4.65 (м, 0.6H, (CH)_{αA}); 4.71 (м, 0.4H, (CH)_{αB}); 5.2 (м, 0.4H, (CHO)_{αB}); 5.6 (м, 0.6H, (CH)_{α'A}); 6.95 (м, 4H, H₅ и H₆ (2 индола)); 7.-19 (м, 2H, H₄ или H₇ (2 индола)); 7,6 (м, 2H, H₄ или H₇ (2 индола)); 7.9 (с, 1H, CHO (Формил)); 7.95 (с, 2H, NH₂ (Aib)); 8.05 (д, 0.4H, NH_{1B} (диамино)); 8.3 (м, 1H, NH_{A&B}); 8.35 (м, 0.6H, NH_{1A} (диамино)); 8.4 (д, 0.6H, NH_{2A} (диамино)); 8,75 (д, 0.4H, NH_{2B} (диамино)); 10.69 (с, 0.6H, N¹H_{1A} (индол)); 10.71 (с, 0.4H, N¹H_{1B} (индол)); 10.80 (с, 0.6H, N¹H_{2A} (индол)); 10.92 (с, 0.4H, N¹H_{2B} (индол)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 503.1 [M+H]⁺.

Пример 3 N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO

Вос-N-Me-Aib-OH (327 мг; 1.5 ммоль; 2.6 экв.) растворяют в хлористом метиле (10 мл) и охлаждают до 0°C. Затем добавляют дициклогексилкарбодиимид (156 мг; 0.75 ммоль; 1.3 экв.). Смесь после отфильтровывания DCU (дициклогексилмочевина) добавляют к раствору, содержащему TFA, H-D-Trp-D-gTrp-CHO (0.58 ммоль; 1 экв.) и триэтиламин (267 мкл; 3.3 экв.) в хлористом метиле (5 мл). Реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и нагревание прекращают через 24 часа. Смесь разбавляют этилацетатом (25 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), водным раствором гидросульфата калия (50 мл, 1M) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Осадок очищают с помощью флэш хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом/метанолом {9/1}, что дает 180 мг (53%) Вос-N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO в виде белой пены.

Вос-N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO (180 мг; 0.3 ммоль) растворяют в смеси трифторуксусной кислоты (8 мл), анизола (1 мл) и тиаанизола (1 мл) в течение 30 минут при 0°C. Растворители удаляют в вакууме, осадок смешивают с эфиром и выпавший в осадок TFA, N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO фильтруют.

35 Продукт TFA, N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO (39 мг; 15%) очищают с помощью препаративной ЖХВД (Waters, delta pak, CIS, 40×100 мм, 5 мкм, 100 Å).

C₂₇H₃₂N₆O₃, 488 г.моль⁻¹.

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d⁶): δ 1.19 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 1.42 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 2.26 (с, 3H, NCH₃); 3.12 (м, 4H, 2(CH₂)_β); 4.66 (м, 1H, (CH)_α); 5.32 то же, что 5.7 (м, 1H, (CH)_α); 6.9-7.8 (м, 10H, 2 индола); 8 (м, 1H, CHO (формил)); 8.2-9 (м, 4H, 3 NH (амиды) то же, что NH (амин)); 10.87 (м, 2H, 2 N¹H (индолы)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 489.29 [M+H]⁺.

Пример 4 H-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃

Вос-D-(N¹Вос)Trp-D-g(N¹Вос)Trp-H (0.72 ммоль; 1 экв.) растворяют в ДМФА (20 мл). Затем добавляют N,N-диизопропилэтиламин (259 мл; 2.1 экв.) и уксусный ангидрид (749 мл; 1.1 экв.). Через час смесь разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл), водным раствором гидросульфата калия (100 мл, 1M) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Осадок очищают с помощью флэш хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом/гексаном, что дает 370 мг (73%) Вос-D-(N¹Вос)Trp-D-g(N¹Вос)Trp-C(O)CH₃ в виде белого твердого вещества.

Вос-D-(N¹Вос)Trp-D-g(N¹Вос)Trp-C(O)CH₃ (350 мг; 0.5 ммоль; 1 экв.) растворяют в

смеси трифторуксусной кислоты (8 мл), анизола (1 мл) и тиаанизола (1 мл) в течение 30 минут при 0°C. Растворители удаляют в вакууме, осадок смешивают с эфиром и выпавший в осадок TFA, H-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ фильтруют.

В 10 мл ДМФА, последовательно добавляют TFA, H-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (0.5 ммоль; 1 экв.), Boc-Aib-OH (121 мг; 0.59 ммоль; 1.2 экв.), NMM (230 мкл; 4.2 экв.) и BOP (265 мг; 1.2 экв.). Через час смесь разбавляют этилацетатом (25 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), водным раствором гидросульфата калия (50 мл, 1М) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Осадок очищают с помощью флэш хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, что дает 249 мг (85%) Boc-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ в виде белой пены.

Boc-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (249 мг; 0.42 ммоль) растворяют в смеси трифторуксусной кислоты (8 мл), анизола (1 мл) и тиаанизола (1 мл) в течение 30 минут при 0°C. Растворители удаляют в вакууме, осадок смешивают с эфиром и выпавший в осадок TFA, H-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ фильтруют.

Продукт TFA, H-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (80 мг; 23%) очищают с помощью препаративной ЖХВД (Waters, delta pak, C18, 40×100 мм, 5 мм, 100 Å).

C₂₇H₃₂N₆O₃, 488 г.моль⁻¹.

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 1.22 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 1.44 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 1.8 (с, 3H, C(O)CH₃); 3.06 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.6 (м, 1H, (CH)_α); 5.6 (м, 1H, (CH)_{α'}); 6.9-7.8 (м, 10H, 2 индола); 7.99 (с, 2H, NH₂ (Aib)); 8.2-8.6 (м, 3H, 3 NH 5 (амиды)); 10.83 (с, 2H, 2 N¹H (индолы)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 489.32 [M+H]⁺.

Пример 5 N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃

Boc-N-Me-Aib-OH (1.09 г; 5.04 ммоль; 4 экв.) растворяют в хлористом метиле (10 мл) и охлаждают до 0°C. Затем добавляют дициклогексилкарбодиимид (520 мг; 2.52 ммоль; 2 экв.). Смесь после отфильтровывания DCU добавляют к раствору, содержащему TFA, H-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (940 мг; 1.26 ммоль; 1 экв.) и триэтиламин (580 мл; 3.3 экв.) в хлористом метиле (5 мл). Реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и оставляют на 24 часа. Смесь разбавляют этилацетатом (50 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл), водным раствором гидросульфата калия (100 мл, 1М) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Осадок очищают с помощью флэш хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом/метанолом {9/1}, что дает 530 мг (70%) Boc-N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ в виде белой пены.

Boc-N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (530 мг; 0.88 ммоль) растворяют в смеси трифторуксусной кислоты (8 мл), анизола (1 мл) и тиаанизола (1 мл) в течение 30 минут при 0°C. Растворители удаляют в вакууме, осадок смешивают с эфиром и выпавший в осадок TFA, N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ фильтруют.

Продукт TFA, N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (220 мг; 30%) очищают с помощью препаративной ЖХВД (Waters, delta pak, C18, 40×100 мм, 5 мм, 100 Å).

C₂₆H₃₄N₆O₃, 502 г.моль⁻¹

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 1.17 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 1.4 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 1.78 (с, 3H, C(O)CH₃); 2.23 (с, 3H, NCH₃); 3.15 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.7 (м, 1H, (CH)_α); 5.55 (м, 1H, (CH)_{α'}); 6.9-7.9 (м, 10H, 2 индола); 8.2-8.8 (с, 4H, NH (амин) то же, что 3 NH (амиды)); 10.8 (с, 2H, 2 N¹H (индолы)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 503.19 [M+H]⁺.

Пример 6 Pip-D-Trp-D-gTrp-CHO

В 5 мл ДМФА последовательно добавляют TFA, H-D-Trp-D-gTrp-CHO (230 мг; 0.31 ммоль; 1 экв.), Boc-(N⁴Boc)Pip-OH (130 мг; 0.38 ммоль; 1.2 экв.), NMM (145 мкл; 4.2

экв.) и ВОР (167 мг; 0.38 ммоль; 1.2 экв.). Через 15 минут реакция заканчивается. Смесь разбавляют этилацетатом (25 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), водным раствором гидросульфата калия (50 мл, 1М) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, что дает Вос-(N⁴Вос)Pip-D-Trp-D-gTrp-CHO в виде пены.

Вос-(N⁴Вос)Pip-D-Trp-D-gTrp-CHO (0.31 ммоль) растворяют в смеси трифторуксусной кислоты (8 мл), анизола (1 мл) и тиаанизола (1 мл) в течение 30 минут при 0°C.

Растворители удаляют в вакууме, осадок смешивают с эфиром и TFA, H-Pir-D-Trp-D-gTrp-CHO фильтруют.

Продукт TFA, H-Pir-D-Trp-D-gTrp-CHO (127, мг; 42%) с помощью препаративной ЖХВД (Waters, delta pak, C18, 40×100 мм, 5 мкм, 100 Å).

C₂₈H₃₃N₇O₃, 515 г.моль⁻¹

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 1.81 (м, 2H, CH₂ (Pip)); 2.3 (м, 2H, CH₂(Pip)); 3.1 (м, 8H, 2(CH₂)_β то же, что 2CH₂ (Pip)); 4.68 (м, 1H, (CH)_α); 5.3 то же, что 5.73 (2 м, 1H, (CH)_α); 6.9-7.7 (м, 10H, 2 индола); 7.98 (2 с, 1H, CHO (формил)); 8.2-9.2 (м, 6H, NH₂ то же, что NH (Pip) то же, что 3 NH (амиды)); 10.9 (м, 2H, 2 N¹H (индолы)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 516.37 [M+H]⁺, 538.27 [M+Na]⁺.

Пример 7 Pip-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃

В 5 мл ДМФА последовательно добавляют TFA, H-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (218 мг, 0.29 ммоль; 1 экв.), Вос-(N⁴Вос)Pip-OH (121 мг; 0.35 ммоль; 1.2 экв.), NMM (135 мкл; 4.2 экв.) и ВОР (155 мг; 0.35 ммоль; 1.2 экв.). Через 15 минут реакция заканчивается.

Смесь разбавляют этилацетатом (25 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), водным раствором гидросульфата калия (50 мл, 1М) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, что дает Вос-(N⁴Вос)Pip-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ в виде пены.

Вос-(N⁴Вос)Pip-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (0.29 ммоль) растворяют в смеси трифторуксусной кислоты (8 мл), анизола (1 мл) и тиаанизола (1 мл) в течение 30 минут при 0°C. Растворители удаляют в вакууме, осадок смешивают с эфиром и выпавший в осадок TFA, H-Pir-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ фильтруют.

Продукт TFA, H-Pir-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (135 мг; 47%) очищают с помощью препаративной ЖХВД (Waters, deltapak, C18, 40×100 мм, 5 мкм, 100 Å).

C₂₉H₃₅N₇O₃, 529 г.моль⁻¹

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 1.79 (м, 2H, CH₂ (Pip)); 1.81 (с, 3H, C(O)CH₃); 2.3 (м, 2H, CH₂ (Pip)); 3.1 (м, 8H, 2 (CH₂)_β то же, что 2 CH₂ (Pip)); 4.7 (м, 1H, (CH)_α); 5.6 (м, 1H, (CH)_α); 6.9-7.8 (м, 10H, 2 индола); 8.2-9 (м, 6H, NH₂ то же, что NH (Pip) то же, что 3 NH (амиды)); 10.85 (м, 2H, 2 N¹H (индолы)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 530.39 [M+H]⁺, 552.41 [M+Na]⁺.

Пример 8 Изонипекотил-D-Trp-D-gTrp-CHO

В 5 мл ДМФА последовательно добавляют TFA, H-D-Trp-D-gTrp-CHO (250 мг, 4.1 ммоль; 1 экв.), Fmoc-Изонипекотил-OH (144 мг; 4.1 ммоль; 1.2 экв.), NMM (158 мкл; 4.2 экв.)

и ВОР (181 мг; 4.1 ммоль; 1.2 экв.). Через 15 минут реакция заканчивается. Смесь разбавляют этилацетатом (25 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), водным раствором гидросульфата калия (50 мл, 1М) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, что дает Fmoc-Изонипекотил-D-Trp-D-gTrp-CHO в виде пены.

Fmoc-Изонипекотил-D-Trp-D-gTrp-CHO (4.1 ммоль) растворяют в смеси ДМФА (8 мл) и пиперидина (2 мл) и оставляют стоять в течение 30 минут. Растворители удаляют в вакууме, осадок смешивают с эфиром и выпавший в осадок Изонипекотил-D-Trp-D-gTrp-

СНО фильтруют.

Продукт Изонипекотил-D-Trp-D-gTrp-CHO (81 мг; 28%) очищают с помощью препаративной ЖХВД (Waters, delta pak, C18, 40×100 мм, 5 мкм, 100 А).

$C_{28}H_{32}N_6O_3$, 500 г.моль⁻¹

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d⁶): δ 1.65 (м, 4Н, 2 CH₂ (Pip)); 2.4 (м, 1Н, CH (Pip)); 2.7-3.3 (м, 8Н, 2(CH₂)_β то же, что 2 CH₂ (Pip)); 4.6 (м, 1Н, (CH)_α); 5.3 то же, что 5.7 (2 м, 1Н, (CH)_α); 6.9-7.7 (м, 10Н, 2 индола); 7.97 (2 с, 1Н, CHO (формил)); 8-8.8 (м, 4Н, NH (Pip) то же, что 3 NH (амиды)); 10.9 (м, 2Н, 2 N¹H (индолы)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 501.36 [M+H]⁺.

Пример 9 Изонипекотил-P-Trp-P-gTrp-C(O)CH₃

В 5 мл ДМФА последовательно добавляют TFA, H-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (250mg_s 0.33 ммоль; 1 экв.), Fmoc-Изонипекотик-ОН (141 мг; 0.4 ммоль; 1.2 экв.), NMM (155 мкл; 4.2 экв.) и BOP (178 мг; 0.4 ммоль; 1.2 экв.). Через 15 минут реакция заканчивается.

Смесь разбавляют этилацетатом (25 мл) и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), водным раствором гидросульфата калия (50 мл, 1М) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, что дает Fmoc-Изонипекотил-D-Trp-D-Trp-C(O)CH₃ в виде пены.

Fmoc-Изонипекотил-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (0.33 ммоль) растворяют в смеси ДМФА (8 мл) и пиперидина (2 мл) и оставляют стоять в течение 30 минут. Растворители удаляют в вакууме, осадок смешивают с эфиром и выпавший в осадок Изонипекотил-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ фильтруют.

Продукт Изонипекотил-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH₃ (65 мг; 13%) очищают с помощью препаративной ЖХВД (Waters, delta pak, C18, 40×100 мм, 5 мкм, 100 А).

$C_{29}H_{34}N_6O_3$, 514 г.моль⁻¹

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d⁶): δ 1.66 (м, 4Н, 2 CH₂ (Pip)); 1.79 (с, 3Н, C(O)CH₃); 2.7-3.3 (м, 8Н, 2 (CH₂)_β то же, что 2 CH₂ (Pip)); 4.54 (м, 1Н, (CH)_α); 5.59 (м, 1Н, (CH)_α); 6.9-7.7 (м, 10Н, 2 индола); 8-8.6 (м, 4Н, NH (Pip) то же, что 3 NH (амиды)); 10.82 (м, 2Н, 2 N¹H (индолы)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 515.44 [M+H]⁺.

Примеры 10-62

Следующее соединения были получены аналогичными способами:

Пример 10 H-Aib-D-Mrp-gMrp-CHO

Пример 11 H-Aib-Trp-gTrp-CHO

Пример 12 H-Aib-Trp-D-gTrp-CHO

Пример 13 H-Aib-D-Trp-gTrp-CHO

Пример 14 N-Me-D-Trp-gTrp-CHO

Пример 15 N-Метилсульфонил-D-Trp-gTrp-CHO

Пример 16 N-Фенилсульфонил-D-Trp-gTrp-CHO

Пример 17 N-(3-Метил-бутаноил)-D-Trp-gTrp-CO-CH₃

Пример 18 N-(3-Метил-бутаноил)-D-Trp-gTrp-CHO

Пример 19 Aib-D-Trp-gTrp-CO-CH₂-CH₃

Пример 20 Aib-D-Trp-gTrp-CO-CH₂-CH(CH₃)-CH₃

Пример 21 Aib-D-Trp-gTrp-COCH₂-фенил

Пример 22 Aib-D-Trp-gTrp-CO-пиперидин-4-ил

Пример 23 Aib-D-Trp-gTrp-CO-CH₂-пиррол-3-ил

Пример 24 Aib-D-Trp-gTrp-CO-CH₂-CH₂циклогексил

Пример 25 N-Me-Aib-D-Trp-gTrp-CO-CH₂-CH₃

Пример 26 N-Me-Aib-D-Trp-gTrp-CO-CH₂-CH(CH₃)-CH₃

Пример 27 N-Me-Aib-D-Trp-gTrp-CO-CH₂-фенил

Пример 28 N-Me-Aib-D-Trp-gTrp-CO-CH₂-пиррол-3-ил

Пример 29 H-Me-Aib-D-Trp-gTrp-CO-CH₂-CH₂-циклогексил

Пример 30 Aib-D-Trp-gTrp-CHO

Пример 31 N-(3-амино-3-метил-бутаноил)-D-Trp-gTrp-CO-CH₃

Пример 32 N-Acetyl-D-Trp-gTrp-CHO

Пример 33 N-Acetyl-D-Trp-gTrp-CO-CH₃

5 Пример 34 N-Формил-D-Trp-gTrp-CHO

Пример 35 N-Формил-D-Trp-gTrp-CO-CH₃

Пример 36 N-(1,1-диметил-2-амино-2-кетозтил)-D-Trp-gTrp-CHO

Пример 37 N-(2-амино-2-метил-пропил)-D-Trp-gTrp-CHO

Пример 38 N-(2-амино-2-метил-пропил)-D-Trp-gTrp-CO-CH₃

10 Пример 39 N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-Изонипекотил

Пример 40 N-Me-Aib-D-Trp-N-Me-D-gTrp-CrO)CH₃

Пример 41 H-Aib-D-Trp-N-Me-D-gTrp-C(O)CH₃

Пример 42 H-Aib-(D)-1-Nal-g-(D)-1-Nal-формил

C₃₀H₃₂N₄O₃, 496 г.моль⁻¹.

15 ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 1.14 и 1.4 (2 м, 6H, 2 CH₃ (Aib)); 3.17-3.55 (м, 4H, 2(CH₂)_β); 4.82 (м, 1H, CH_α); 5.5 и 5.82 (2 м, 1H, CH_α); 7.36-7.64 (м, 8H); 7.83-8 (м, 7H); 8.25-9.45 (м, 5H).

Масс-спектрометрия (FAB), m/e 497 [M+H]⁺.

20 Аналитическая ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография (Delta Pak 5 мк С 18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 50 мин), tr (время задержки)=20.28 мин, 99%. Сушка соединения вымораживанием.

Пример 43 H-Aib-(D)-2-Nal-g-(D)-2-Nal-формил

C₃₀H₃₂N₄O₃, 496

25 ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 1.18 и 1.36 (2 м, 6H, 2 CH₃ (Aib)); 2.84-3.3 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.7 (м, 1H, CH_α); 5.45 и 5.73 (2 м, 1H, CH_α); 7.47-7.51 (м, 6H); 7.76-8.06 (м, 11H); 8.36-9.11 (м, 3H).

Масс-спектрометрия (FAB), m/e 497 [M+H]⁺.

30 Аналитическая ВЭЖХ (Delta Pak 5 мк С 18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O / ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 50 мин.), tr=20.26 мм, 95%. Сушка соединения вымораживанием.

Пример 44 H-Aib-(D)-l-Nal-(D)-gTrp-формил

C₂₈H₃₁N₃O₃, 485 г.моль⁻¹.

35 ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 1.15 и 1.42 (2 м, 6H, 2 CH₃ (Aib)); 3.11-3.3 и 3.54-3.7 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.81 (м, 1H, CH_α); 5.4 и 5.74 (2 м, 1H, CH_α); 7.06-7.2 (м, 3H); 7.34-7.65 (м, 6H); 7.91-8.1 (м, 4H); 8.2-8.4 (м, 1H); 8.55-9.5 (м, 3H); 10.95 (м, 1H, N¹H).

Масс-спектрометрия (FAB), m/e 486 [M+H]⁺.

40 Аналитическая ВЭЖХ (Delta Pak 5 мк С18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 50 мин), tr=17.33 мм, 92%. Сушка соединения вымораживанием.

Пример 45 H-Aib-(D)-2-Nal-(D)-gTrp-формил

C₂₈H₃₁N₅O₃, 485 г.моль⁻¹.

45 ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 1.19 и 1.45 (2 м, 6H, 2 CH₃(Aib)); 2.93-3.3 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.71 (м, 1H, CH_α); 5.35 и 5.7 (2 м, 1H, CH_α); 7.05-7.1 (м, 2H); 7.2-7.34 (м, 1H); 7.47-7.53 (м, 4H); 7.64 (м, 1H); 7.78-8 (м, 8H); 8.48-9.37 (м, 2H); 10.88-11.04 (м, 1H, N¹H).

Масс-спектрометрия (FAB), m/e 486 [M+H]⁺.

50 Аналитическая ВЭЖХ (Delta Pak 5 мк С18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 50 мин), tr=17.30 мин, 95%. Сушка соединения вымораживанием.

Пример 46 H-Aib-(D)-Trp-g-(D)-l-Nal-формил

C₂₈H₃₁N₅O₃, 485 г.моль⁻¹.

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 1.23 и 1.41 (2 м, 6H, 2 CH₃ (Aib)); 2.92-3.15 (м, 2H,

(CH₂)_β); 3.4-3.6 (м, 2H, (CH₂)_β); 4.63 (м, 1H, CH_α); 5.44 и 5.79 (2 м, 1H, CH_α); 6.99-7.15 (м, 3H); 7.33 (м, 1H); 7.45-8.1 (м, 11H); 8.34-9.37 (м, 3H); 10.83 (м, 1H).

Масс-спектрометрия (FAB), m/e 486 (M+H)⁺.

Аналитическая ВЭЖХ (Симметричная защита 3.5 мк С 18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 60% ACN в 15 мин, затем от 60 до 100% ACN в 3 мин), tr=10.00 мин, 99%. Сушка соединения вымораживанием.

Пример 47 H-Aib-D-Trp-g-D-2-Nal-формил

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 1.22 и 1.43 (2 м, 6H, 2 CH₃ (Aib)); 2.85-3.3 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.64 (м, 1H, CH_α); 5.37 и 5.72 (2 м, 1H, CH_α); 6.97-7.13 (м, 3H); 7.32 (м, 1H); 7.44-7.54 (м, 3H); 7.66 (д, 1H); 7.78 (м, 1H); 7.86-8.02 (м, 7H); 8.33-9.4 (м, 2H); 10.82(м, 1H, N'H).

Масс-спектрометрия (FAB), m/e 486 [M+H]⁺.

Аналитическая ВЭЖХ (Delta pak 5 мк С 18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 25 мин), tr=9.00 мин, 99%. Сушка соединения вымораживанием.

Пример 48 H-Aib-(D)-Trp-(D)-3(R/S)-gDht-формил

C₂₆H₃₂N₆O₃, 476 г.моль⁻¹.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.12 (с, 3H, CH₃(Aib)); 1.32 (с, 3H, CH₃(Aib)); 1.73 (м, 1H, CH₂); 2.01 (м, 1H, CH₂); 2.9 (м, 1H); 3.03 (м, 1H); 3.13(м, 2H); 3.54(м, 1H); 4.47 (м, 1H, CH_α); 5.10 и 5.52 (2 м, 1H, CH_α); 6.71-8.83 (м, 16H, 5H (Trp). 4H (Dht), 3 NH (амиды), NH и NH₂ (амины), формил); 10.7 (м, 1H, N¹H).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 477.46 [M+H]⁺ 499.42 [M+Na]⁺; 953.51 [2M+H]⁺.

Аналитическая ВЭЖХ (Delta Pak 5 мк С 18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 50 мин), tr=9.40 мин, 98%. Сушка соединения вымораживанием.

Пример 49 H-Aib-(D)-3(R/S)-Dht-(D)-gTrp-формил

C₂₆H₃₂N₆O₃, 476 г.моль⁻¹

ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.58 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 1.85 (м, 1H, CH₂); 2.2 (м, 1H, CH₂); 3.1 (д, 2H); 3.35 (м, 2H); 3.56 (м, 1H); 3.7 (м, 1H); 4.5 (м, 1H, CH_α); 5.33 и 5.71 (2 м, 1H, CH_α); 6.88-8.91 (м, 16H, 5H (Trp). 4H (Dht), 3 NH (амиды), NH и NH₂ 10 (амины), формил); 10.92 и 10.97 (2с, 1H, N'H).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 477.33 [M+H]⁺; 499.42 [M+Na]⁺ 953.51 [2M+H]⁺.

Аналитическая ВЭЖХ (Delta Pak 5 мк С18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 50 мин), tr=10.35 мин, 98%. Сушка соединения вымораживанием.

Пример 50 N(Me)-Aib-(D)-Trp-(D)-3(R/S)-gDht-ацетил

C₂₈H₃₆N₆O₃, 504 г.моль⁻¹.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.42 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 1.63 (с, 3H, CH₃(Aib)); 2.72 (м, 3H, ацетил); 2.4 (м, 2H, CH₂); 2.5 (м, 3H, NCH₃); 3.2-3.5 (м, 4H); 3.85 (м, 1H); 4.85 (м, 1H, CH_α); 5.76 (м, 1H, CH_α); 7.04-8.86 (м, 14H, 5H (Trp), 4H (Dht), 3 NH (амиды), 2 NH (амины)); 11.02 (2с, 1H, N¹H).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 505,31 [M+H]⁺; 527,70 [M+Na]⁺.

Аналитическая ВЭЖХ (Delta Pak 5 мк С18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 50 мин), tr=10.20 мин, 98%. Сушка соединения вымораживанием.

Пример 51 N(Me)-Aib-(D)-3(R/S)-Dht-(D)-gTrp-ацетил

C₂₈H₃₆N₆O₃, 504 г.моль⁻¹.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.58 (с, 6H, 2 CH₃(Aib)); 1.81 (м, 3H, ацетил); 1.98 (м, 1H, CH₂); 2.24 (м, 1H, CH₃); 2.54 (м, 3H, NCH₃); 3.08 (д, 2H); 3.31 (м, 2H); 3.4 (м, 1H); 3.59 (м, 1H); 3.71 (м, 1H); 4.52 (м, 1H, CH_α); 5.61 (м, 1H, CH_α); 6.9-8.92 (м, 14H, 5H

(Tip), 4H (Dht), 3 NH (амиды), 2 NH (амины)); 10.88 (с, 1H, N¹H).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 505.43 [M+H]⁺; 527.52 [M+Na]⁺.

Аналитическая ВЭЖХ (Delta Pak 5 мк C18 100A, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 50 мин), tr=11 мин, 98%. Сушка соединения

5 вымораживанием.

Пример 52 N(Me)₂-Aib-(D)-Trp-(D)-gTrp-формил

C₂₈H₃₆N₆O₃, 502 г.моль⁻¹.

10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.2 (с, 3H, CH₃(Aib)); 1.39 (с, 3H, CH₃(Aib)); 2.29 (м, 3H, NCH₃); 2.99-3.33 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.68 (м, 1H, CH)_α; 5.3 и 5.69 (м, 1H, CH)_α; 6.97-7.72 (м, 10H, 2 индола); 7.97 (2с, 1H, формил); 8.2-9.47 (м, 3H, 3 NH (амиды)); 10.85 (м, 2H, 2 NH (индолы)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 503.45 [M+H]⁺.

15 Аналитическая ВЭЖХ (Симметричная защита 3.5 мк C18 100A, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 15 мин), tr=6.63 мин, 99%.

Сушка соединения вымораживанием.

Пример 53 N(Me)₂-Aib-D-Trp-(D)-gTrp-ацетил

C₂₉H₃₆N₆O₃, 516 г.моль⁻¹.

20 ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 1.22 (с, 3H, CH₃(Aib)); 1.4 (с, 3H, CH₃(Aib)); 1.8 (с, 3H, ацетил); 2.28 (д, 3H, NCH₃); 2.96-3.22 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.7 (м, 1H, (CH)_α); 5.60 5 (м, 1H, (CH)_α); 6.98-7.75 (м, 10H, 2 индола); 8.2-9.47 (м, 3H, 3 NH (амиды)); 10.84 (м, 2H, 2 NH (индолы)).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 517.34 [M+H]⁺.

25 Аналитическая ВЭЖХ (Симметричная защита 3.5 мк C 18 100A, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 15 мин), tr=7.07 мм, 99%.

Сушка соединения вымораживанием.

Пример 54 H-Асс²-(D)-Trp-(D)-gTrp-формил

C₂₆H₂₈N₆O₃, 472 г.моль⁻¹

30 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.11 и 1.5 (2 м, 4H, 2 CH₂(Асс³)); 2.91-3.12 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.6 (м, 1H, CH)_α; 5.3 и 5.7 (2 м, 1H, CH)_α; 6.91-1 М (м, 6H, индолы); 7.32 0 (м, 2H, индолы); 7.62-7.72 (м, 2H, индолы); 7.97 (2с, 1H, формил); 8.27-8.92 (м, 5H, 3NH (амиды) и NH₂ (амин)); 10.80-10.90 (4с, 2H, 2 N¹H).

35 Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e-473.22 [M+H]⁺; 495.15 [M+Na]⁺ 945.47 [2M+H]⁺; 967.32 [2M+Na]⁺.

Аналитическая ВЭЖХ (Delta Pak 5 мк C18 100A, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% 5 TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 50 мин), tr=14.20 мин, 98%. Сушка соединения вымораживанием.

Пример 55 H-Асс⁵-(D)-Trp-(D)-Trp-формил

40 C₂₆H₂₈N₆O₃, 472 г.моль⁻¹.

45 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.51 и 2.31 (м, 8H, 4 CH₂(Асс⁵)); 2.97-3.18 (м, 0 4H, 2 (CH₂)_β); 4.64 (м, 1H, CH)_α; 5.31 и 5.69 (2 м, 1H, CH)_α; 6.96-7.34 (м, 8H, индолы); 7.62-7.74 (м, 2H, индолы); 7.96 (м, 3H, формил и NH₂ (амин)); 8.48-8.96 (м, 3H, 3 NH (амиды)); 10.80-10.90 (4s, 2H, 2 N¹H).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), m/e 501.31 [M+H]⁺; 523.42 [M-Na]⁺; 101.37 [2M+H]⁺.

Аналитическая ВЭЖХ (Delta Pak 5_μ C 18 100A, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 50 мин), tr=15.35 мин, 98%. Сушка соединения вымораживанием.

50 Пример 56 H-Асс⁶-(D)-Trp-(D)-Trp-формил

C₂₆H₂₈N₆O₃, 472 г.моль⁻¹

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.29-1.57 (м, 8H, 4 CH₂(Асс⁶)); 1.89 и 2.04 (2 м, 2H, CH₂(Асс⁶)); 2.95-3.17 (м, 4H, 2 (CH₂)_β); 4.61 (м, 1H, CH)_α; 5.3 и 5.68 (2 м, 1H, CH)_α; 6.95-

7.21 (м, 6H, индолы); 7.32 (м, 2H, индолы); 7.6 (м, 2H, индолы); 7.74 (м, 2H, индолы); 7.96 (м, 3H, формил и NH₂ (амин)); 8.18-8.67 (м, 5H, 3 NH (амиды)); 10.77-10.89 (4s, 2H, 2N¹H).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), м/е 515.11 [M+H]⁺.

5 Аналитическая ВЭЖХ (Delta Pak 5 мк С 18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 50 мин), tr=15.9 мин, 97%. Сушка соединения вымораживанием.

Пример 57 H-Dpg-(D)-Trp-(D)-gTrp-формил

C₂₆H₂₈N₆O₃, 530 г.моль⁻¹

10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d⁶): δ 0 (м, 1H, Dpg); 0.40 (м, 3H, Dpg); 0.70 (м, 4H, Dpg); 1.01-1.51 (м, 5H, Dpg); 1.76 (м, 1H, Dpg); 2.82-2.95 (м, 4H, 2 (CH₂)_β; 4.59 (м, 1H, CH_α); 5.3 и 5.54 (2 м, 1H, CH_ω); 6.81-7.09 (м, 6H, индолы); 7.19 (м, 2H, индолы); 7.48 (м, 1H, индолы); 7.6-7.68 (м, 5H, 1H (индолы), формил и NH₂ (амин); 7.83-8.82 (м, 3H, 3 NH (амиды)); 1 0,69 и 1 0.76 (2 м, 2H, 2N¹H).

15 Масс-спектрометрия (Электроспрей), м/е 531.24 [M+H]⁺.

Аналитическая ВЭЖХ (Delta Pak 5μ С 18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA градиент от 0 до 100% ACN в 50 мм), tr=15.35 мм, 98%. Сушка соединения вымораживанием.

20 Пример 58 H-Aib-(D)-Trp-(D)-gTrp-C(O)NHCH₂CH₃

C₂₆H₂₅N₇O₃, 530 г.моль⁻¹

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d⁶): δ 0.94 (т, 3H, NHCH₂CH₃); 1.01 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 1.08 (с, 3H, CH₃ (Aib)); 1.8 (sl, 2H, NH₂); 2.95-3.15 (м, 6H, 2 (CH₂)_β и NHCH₂CH₃); 4.43 (м, 1H, CH_α); 5.39 (м, 1H, CH_ω); 6.02 (м, 1H); 6.22 (м, 1H); 6.9-7.56 (м, 10H, индолы); 8 (м, 1H); 8.31 (м, 1H); 10,77 и 10.79 (2s, 2H, 2N¹H).

Масс-спектрометрия (Электроспрей), м/е 518.4 [M+H]⁺; 540.3 [M+Na]⁺.

Аналитическая ВЭЖХ (Симметричная защита 3.5 мк С 18 100А, 1 мл/мин, 214 нм, элюент: H₂O/ACN 0.1% TFA, градиент от 0 до 100% ACN в 15 мин), tr=7.12 мин, 99%. Сушка соединения вымораживанием.

30 Пример 59 N-Me-Aib-(D)-Trp-(D)-gTrp-C(O)NHCH₂CH₃

Пример 60 H-Aib-(R)-Me-Trp-(D)-gTrp-формил

Пример 61 H-Aib-(D)-Trp-(R)-Me-gTrp-формил

Пример 62 H-Me-Aib-(D)-Trp-(R)-Me-gTrp-ацетил

35 Пример 63 ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ПО ВЫСВОБОЖДЕНИЮ ГОРМОНА РОСТА НОВЫМИ СРЕДСТВАМИ, УСИЛИВАЮЩИМИ СЕКРЕЦИЮ ГОРМОНА РОСТА, У НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС

Животные

40 Для опытов используют крыс, самцов, в возрасте 10-дней Sprague Dawley, вес тела около 25 г.

Для опытов используют пятидневных щенков, содержащихся в следующих контролируемых условиях (22±2°C, 65% влажность и искусственный свет от 06.00 до 20.00 часов). Стандартная сухая диета и вода были доступны как добавка к материнскому кормлению.

45 Эксперимент

За час до эксперимента щенков отделяют от их матерей и хаотично делят на группы по восемь щенков в каждой группе.

50 Щенкам быстро вводят подкожно 100 мкл растворителя (DMSO, окончательное разбавление 1:300 в физиологическом растворе), гесарелин (Tyr-Ala-His-D-Mrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂, используемый как контроль) или новые соединения (300 μг/кг) и убивают декапитацией 15 мин позже.

Артериальную кровь собирают и немедленно центрифугируют. Образцы плазмы хранят при -20°C до проведения опытов по определению в плазме концентраций GH.

Концентрации гормона роста в плазме измеряют с помощью RIA, используя материалы, поставляемые National Institute of Diabetes, Digestive и Kidney Diseases (NIDDK) of the National Institute of Health U.S.A.

Величины выражают в определениях NIDDK-крыса-GH-RP-2 стандарта (эффективность 21 ед/мг) в виде нг/мл плазмы,

Минимально определяемая величина GH крысы составляет приблизительно 1.0 нг/мл и колеблется внутри эксперимента в пределах приблизительно 6%.

Полученные результаты из нескольких серий испытаний, в которых активность на крысах определялась in vivo, представлены в следующих таблицах с 1 по 10.

Таблица 1		
Пример	Структура	ГОРМОН РОСТА нг/мл
1	H-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO	158.8±39.4
13	H-Aib-D-Trp-gTrp-CHO	58±6.3
РАСТВОРИТЕЛЬ		15.0±8.0
ГЕКСАРЕЛИН	Tyr-Ala-His-D-Mrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂	202±32.7;.
Таблица 2		
Пример	Структура	ГОРМОН РОСТА нг/мл
3	N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO	86.6±12.6
4	H-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH ₃	104.7±13.5
5	N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH ₃	175.5±37.2
РАСТВОРИТЕЛЬ		20.7±0.9
ГЕКСАРЕЛИН	Tyr-Ala-ffis-D-Mrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂	134.5±27.2
Таблица 3		
Пример	Структура	ГОРМОН РОСТА нг/мл
6	Pir-D-Trp-D-gTrp-CHO	109.7±10.1
7	Pir-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH ₃	53.1±6.6
8	Isonipecotyl-D-Trp-D-gTrp-CHO	94.2±8.6
9	Isonipecotyl-D-Trp-D-gTrp-C(O)CH ₃	61.2±10.8
19	Aib-D-Trp-gTrp-CO-CH ₂ -CH ₃	79.8±22.4
22	Aib-D-Trp-gTrp-CO-пиперидин-4-ил	153.6±30.6
РАСТВОРИТЕЛЬ		22.3±5
ГЕКСАРЕЛИН	Tyr-AJa-His-D-Mrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂	114.7±8.4

Таблица 4		
Пример	Структура	ГОРМОН РОСТА нг/мл
39	N-Me-Aib-D-Trp-D-gTrp-Изонипекотил	97.1±21.0
40	N-Me-Aib-D-Trp-N-Me-D-gTrp-C(O)CH ₃	188.2±28.5
41	H-Aib-D-Trp-N-Me-D-gTrp-C(O)CH ₃	75.4±15.0
РАСТВОРИТЕЛЬ		10.55±2.65
ГЕКСАРЕЛИН	Tyr-Ala-His-D-Mrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂	114.5±12.9
Таблица 5		
Пример	Структура	ГОРМОН РОСТА нг/мл
42	H-Aib-(D)-1-Nal-g-(D)-1-Nal-формил	25.05±06.00
43	H-Aib-(D)-2-Nal-g-(D)-2-Nal-формил	37.33±19.74
44	H-Aib-(D)-1-Nal-(D)-gTrp-формил	15.04±03.30
45	H-Aib-(D)-2-Nal-(D)-gTrp-формил	13.91±03.87
46	H-Aib-(D)-Trp-g-(D)-1-Nal-формил	8.26±01.09
47	H-Aib-(D)-Trp-g-(D)-2-Nal-формил	9.04±04.03
РАСТВОРИТЕЛЬ		6.49±01.18
ГЕКСАРЕЛИН		276.01±23.5
Таблица 6		
Пример	Структура	ГОРМОН РОСТА нг/мл
48	H-Aib-(D)-Trp-(D)-3(R/S)-gDht-формил	17.49±2.40
49	H-Aib-(D)-3(R/S)-Dht-(D)-gTrp-формил	24.35±4.85
50	N(Me)-Aib-(D)-Trp-(D)-3(R/S)-gDht-ацетил	11.17±1.35
51	H(Me)-Aib-(D)-3(R/S)-Dht-(D)-gTrp-ацетил	19.38±4.16

РАСТВОРИТЕЛЬ		14.65±0,92
ГЕКСАРЕНИН		91.61±4.09

Таблица 7		
Пример	Структура	ГОРМОН РОСТА нг/мл
52	N(Me)2-Aib-(D)-Trp-(D)-gTrp-формил	121.43±29
53	N(Me)2-Aib-(D)-Trp-(D)-gTrp-ацетил	26.80±5.64
РАСТВОРИТЕЛЬ		7.89±1.77
ГЕКСАРЕНИН		172.5±38.53

Таблица 8		
Пример	Структура	ГОРМОН РОСТА нг/мл
60	H-Aib-®-Me-Trp-(D)-gTrp-формил	21.02±3.43
61	H-Aib-(D)-Trp-®-Me-gTrp-формил	152.25±43,76
62	H-Me-Aib-(D)-Trp-®-Me-gTrp-ацетил	171.78±10.32
РАСТВОРИТЕЛЬ		7.89±1.77
ГЕКСАРЕНИН		172.5±38.53

Таблица 9		
Пример	Структура	ГОРМОН РОСТА нг/мл
54	H-Acc ³ -(D)-Trp-(D)-Trp-формил	7.89±3.20
55	H-Acc ⁵ -(D)-Trp-(D)-Trp-формил	11.46±1.18
56	H-Acc ⁶ -(D)-Trp-(D)-Trp-формил	8.49±0.40
57	H-Dpg-(D)-Trp-(D)-gTrp-формил	18.38±2.88
РАСТВОРИТЕЛЬ		17.32±1.70
ГЕКСАРЕНИН		89.91±3.04

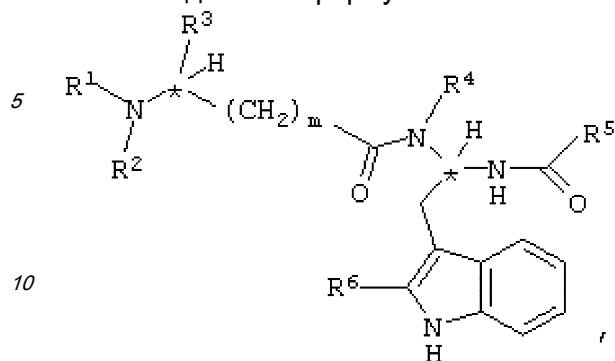
Таблица 10		
Пример	Структура	ГОРМОН РОСТА нг/мл
58	H-Aib-(D)-Trp-(D)-gTrp-C(O)NHCH ₂ CH ₃	376.48±43.24
59	N-Me-Aib-(D)-Trp-(D)-gTrp-C(O)NHCH ₂ CH ₃	179.53±24.65
РАСТВОРИТЕЛЬ		7.89±1.77
ГЕКСАРЕНИН		172.5±38.53

Кроме того, была определена зависимость активности от времени при оральном введении у собаки (1 мг/кг; внутрь) по примеру 1 (H-Aib-D-Trp-D-gTrp-CHO). Были исследованы хорошо подготовленные гончие собаки любого пола, >10 лет, 10-15 кг веса. Животные питались нормальной сухой едой с водой и были на режиме 12 часов освещения/12 часов темнота, начиная с 7.00. Собакам, которые голодали, начиная с 16.00 часов предшествующего дня, орально вводят соединение. Образцы крови забирают за 20 мин до введения, в процессе введения, и в течение 15, 30, 60, 90, 120 и 180 мин после введения. Результаты приведены в таблице 11.

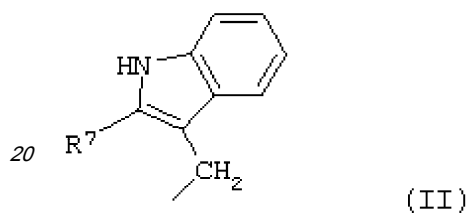
Таблица 11								
Пример	Кличка собаки						Значение величин	SEM
1	DAKOTA	JORMA	RAZ DEGAN	FORRES TLEE	MARKU S	TAYLOR		
t(мин)	Концентрация ГОРМОНА РОСТА (нг/ мл)							
-20	0.48	3.58	2.14	1.43	2.45	2.32	2.07	0.38
0	0.35	2.75	1.64	2.01	2.55	1.41	1.79	1.03
15	2.11	8.91	3.58	6.38	6.11	4.8	5.32	1.02
30	0.54	6.85	6.37	8.48	6.9	3.89	5.5	1.07
60	0.17	2.65	3.02	4.41	6.51	4.34	3.52	0.84
90	0.4	2.47	2.61	6.42	5.18	4.43	3.59	0.66
120	3.58	2.48	1,94	3.71	4.54	4.28	3.42	0.38
180	3.46	2.82	1.49	3.18	4.12	3.18	3.04	0.36
AUC	328.53	658.38	510.64	888.91	944.26	721.34	675.35	94.4
SEM=Среднеквадратичное отклонение AUC=Область под кривой								

Формула изобретения

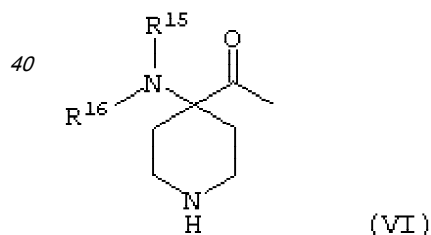
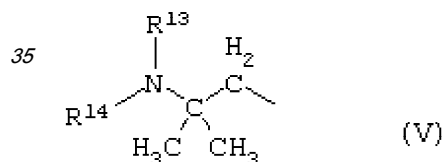
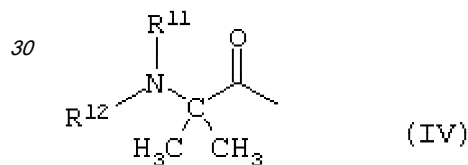
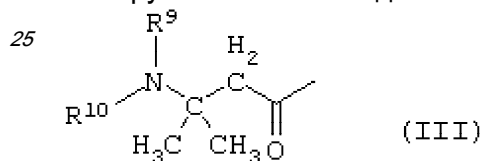
1. Соединение формулы I



где * означает, что атом углерода, который, когда он является хиральным атомом углерода, имеет R- или S-конфигурацию, один из R¹ и R³ является атомом водорода, и другой представляет собой группу формулы II



R² является атомом водорода, линейной или разветвленной C₁-C₆-алкильной группой или группой согласно одной из формул с III по VI



R⁴ является атомом водорода или линейной или разветвленной C₁-C₄-алкильной группой;

R⁵ является атомом водорода, линейной или разветвленной C₁-C₄-алкильной группой или -NH-CH₂-CH₃ группой;

R⁶ и R⁷ являются независимо друг от друга атомом водорода или линейной или разветвленной C₁-C₄-алкильной группой;

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ и R¹⁶ являются независимо друг от друга атомом водорода или линейной или разветвленной C₁-C₄-алкильной группой, m имеет значение 0,

1 или 2.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой водород, а R^3 представляет собой группу формулы II.

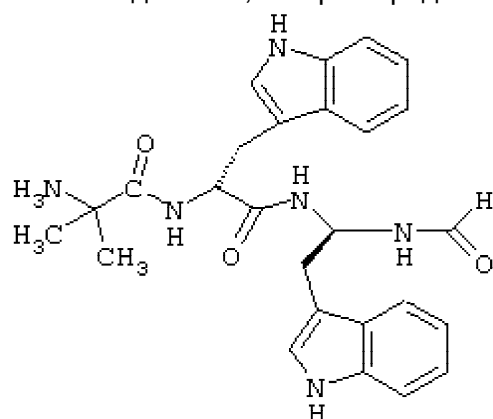
3. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой группу формулы II, и m имеет значение 0.

4. Соединение по п.3, где линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа представляет собой метил, линейная или разветвленная C_1 - C_6 -алкильная группа представляет собой метил, этил или изобутил.

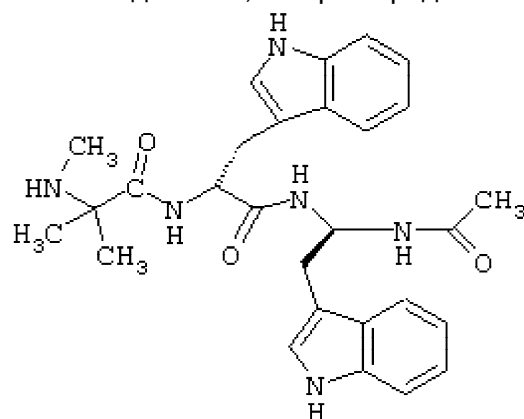
5. Соединение, которое представляет собой H-Aib-(D)-Trp-(D)-gTrp-C(O)NHCH₂CH₃.

6. Соединение, которое представляет собой N-Me-Aib-(D)-Trp-(D)-gTrp-C(O)NHCH₂CH₃.

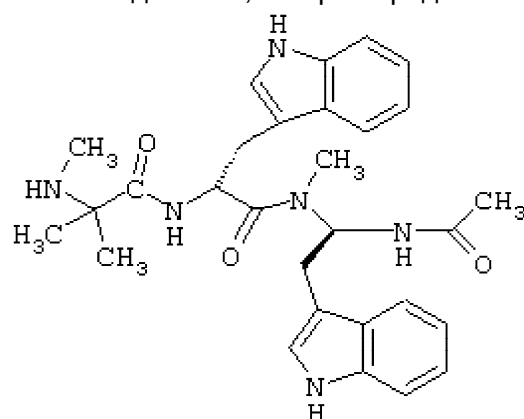
7. Соединение, которое представляет собой



8. Соединение, которое представляет собой



9. Соединение, которое представляет собой



10. Фармацевтическая композиция для лечения нарушений обмена веществ, связанных с недостатком секреции гормона роста, содержащая соединение по п.1.

11. Композиция по п.10, которая представляет собой комбинацию соединения по п.1 с фармацевтически приемлемым носителем.

12. Композиция по п.10, которая представляет собой комбинацию соединения по п.1 с дополнительным средством, усиливающим секрецию гормона роста.

13. Способ повышения в плазме уровня гормона роста у млекопитающих, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

5 14. Способ лечения дефицита секреции гормона роста, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

15. Способ лечения замедления роста у детей, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

10 16. Способ лечения нарушений обмена веществ, связанных с недостатком секреции гормона роста, в особенности в пожилом возрасте, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

17. Способ промотирования процесса заживления ран, восстановления после хирургических операций или восстановления от изнурительных болезней, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

15

20

25

30

35

40

45

50