



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 072 359** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) МПК⁶ **C 07 K 5/097, A 61 K 38/06**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4894657/04, 07.03.1991
 (30) Приоритет: 09.03.1990 СН 775-90
 (46) Дата публикации: 27.01.1997
 (56) Ссылки: Э.Шредер, К.Любке, "Пептиды", ч.1, М., Мир, 1967 г., с.116.

(71) Заявитель:
 Ф.Хоффманн-Ля Рош АГ (СН)
 (72) Изобретатель: Лео Алиг[СН],
 Альбрехт Эденхофер[СН], Марсел
 Мюллер[СН], Арнолд Тчециак[DE], Томас
 Уеллер[СН]
 (73) Патентообладатель:
 Ф.Хоффманн-Ля Рош АГ (СН)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ИХ ГИДРАТЫ, ИЛИ ИХ СОЛЬВАТЫ, ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ

(57) Реферат:

Использование: в медицине. Сущность изобретения: производные уксусные кислоты ф-лы $N(NH)C-X-Y-CO-X-CH(Q')COOQ''$, где Q' - водород, фенилен, Q'' - водород, фенил-низший алкил, X - 1,4-фенилен, 2,5-пиридилен, или 1,4-пиперидинилен, при соединенный через углеводородный атом в положении 4 к группе Y. Y-группа ф-лы: $-(CH_2)_{0-2}-CONHNHCH(Q^3)(CH_2)_{1-3}$; $-CONHCH_2CH(Q^4)$, соединение ф-лы 1 или соединение ф-лы 2 или группы 3, 4, Q³ - водород, метил, фенил, $-COOH$ и $-CONH(CH_2)_2COOH$, Q⁴ - водород, метил или фенил, Z - 1,4-пиперазинилен, 1,4-пиперидинилен, присоединенный через атом азота в положении 1 к группе CO, или группа ф-лы 5, R¹ - водород, метил, фенил или COO низший алкил, R² - остаток,

присоединенный через аминогруппу альфа-аминокарбоновой кислоты, или остаток сложного эфира этой кислоты, или группа ф-лы $-NHCH_2CH_2Ag$ или COR'' - карбамоил или пирролидиноил, Ag - фенил, незамещенный или замещенный карбоксильной группой или группой $-O(CH_2)_{1-4}COOH$ или их гидраты, или их сольваты, или их фармацевтически приемлемые соли. Структура соединений ф-л 1 - 5.

Соединение формул: 1 $-(CH_2)_2NHCOCH_2-$,

$-NHCO(CH_2)_3-$ (2); $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)-$ пиперидин (3);

(4) $-C(O)-N(CH_2)_2-CH-$ (R ИЛИ S)
 $\begin{array}{c} | \quad | \\ CH_2 \quad CH_2 \end{array}$

(5) $-NHCO(R^1)$; $-NHCH(O^2)$

7 з.п. ф-лы, 3 табл.

RU 2 072 359 C1

RU 2 072 359 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 072 359** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **C 07 K 5/097, A 61 K 38/06**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4894657/04, 07.03.1991

(30) Priority: 09.03.1990 CH 775-90

(46) Date of publication: 27.01.1997

(71) Applicant:
 F.Khoffmann-Lja Rosh AG (CH)

(72) Inventor: Leo Alig[CH],
 Al'brekht Ehdenkhofer[CH], Marsel
 Mjuller[CH], Arnold Tchetsiak[DE], Tomas
 Ueller[CH]

(73) Proprietor:
 F.Khoffmann-Lja Rosh AG (CH)

(54) ACETIC ACID DERIVATIVES OR HYDRATES THEREOF, OR SOLVATES THEREOF, OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: acetic acid derivatives of formula: $\text{HN}(\text{NH})\text{C-X-Y-CO-Z-CH}(\text{Q}^1)\text{COOQ}^2$ wherein Q^1 is hydrogen, phenylene; Q^2 is hydrogen, phenyl lower alkyl; X is 1,4-phenylene, 2,5-pyridilene or 1,4-piperidinylene attached via hydrocarbon atom in position 4 to group Y. Y is group of formula: $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-CONHCH}(\text{Q}^3)(\text{CH}_2)_{1-31}\text{-CONHCH}_2\text{CH}(\text{Q}^4)$, compound of formula 1 or compound of formula 2 or formulae 3 and 4; Q^3 is hydrogen, methyl, phenyl, COOH or $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$; Q^4 is hydrogen, methyl or phenyl; Z is 1,4-piperazinylene,

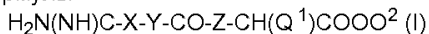
1,4-piperidinylene at attached via nitrogen atom in position 1 to group CO, or group of formula 5; Q^1 is hydrogen, methyl, phenyl or COO lower alkyl; R^m is residue attached via aminogroup of alpha- aminocarboxylic acid, or residue of ester of said acid or group of formula: $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ or COR^m -carbamoyl or pyrrolidinoyl, Ar-phenyl unsubstituted or substituted with carboxy group of group $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{COOH}$ or hydrates thereof, or solvates thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof. Structure of compounds of formula 1,2,3,4 and 5. EFFECT: improved properties of the title compounds. 8 cl, 3 tbl

RU 2 0 7 2 3 5 9 C 1

RU 2 0 7 2 3 5 9 C 1

Изобретение относится к новым производным уксусной кислоты, их гидратам, сольватам и фармацевтически приемлемым солям, которые могут найти применение в фармацевтической промышленности.

В частности, изобретение относится к производным уксусной кислоты общей формулы

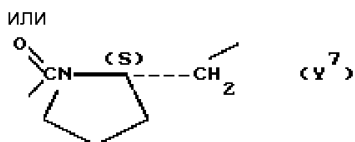
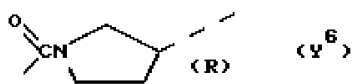
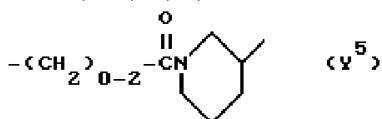
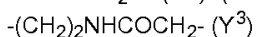
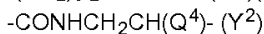
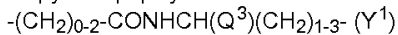


где Q¹ водород или фенил,

Q² водород или фенил-низший алкил,

X 1,4-фенилен, 2,5-пиридилен или 1,4-пиперидинилен, присоединенный через углеродный атом в положении 4 к группе Y,

Y группа формулы



Q³ водород, метил, фенил, -COOH или CONH(CH₂)₂COOH,

Q⁴ водород, метил или фенил,

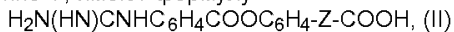
Z 1,4-пиперазинилен, 1,4-пиперидинилен, присоединенный через атом азота в положении 1 к группе CO, или группа формулы -NHCH(R¹)- или -NHCH(COR²)-,

R¹ водород, метил, фенил или -COO-низший алкил,

R² остаток присоединенной через аминогруппу альфа-аминокарбоновой кислоты, или остаток сложного эфира этой кислоты, или группа формулы NHCH₂CH₂Ag, или -COR² карбамоил или пирролидиноил,

Ag фенил, незамещенный или замещенный карбоксильной группой, или -O(CH₂)₁₋₄-COOH, или их гидратам, или их сольватам, или их фармацевтически приемлемым солям.

В Chem. Abstr. 91, 175040 описаны кислоты, которые в отличие от предложенных соединений, содержащих амидную группу в группе Y, имеют формулу



не содержащую амидный остаток. Кислоты формулы II не относятся к физиологически активным. Амиды I, соответствующие кислотам II и содержащие группу -Z-COOCN₂CON(R¹, R²), считаются ингибиторами трипсина или плазмина и находят применение при лечении острого геморрагического панкреатита.

Предложенные соединения подавляют связывания других белков, например, фибриногена, фибронектина, витронектина, коллагена, ламинина и фактора Виллебранда с соответствующими рецепторами, в

результате чего их можно использовать в борьбе с такими заболеваниями, как тромбоз. Поразительная подавляющая активность многих из предложенных соединений подтверждена и показана ниже.

5 Соединения формулы I относятся к категории мало- и слаботоксичных соединений. Например, продукт примера 1 имеет ЛД₅₀ 250 500 мг/кг (внутривенно) у мышей и примерно 4000 мг/кг (перорально и внутривенно) у мышей.

10 Соединения формулы I могут быть в сольватированном, в частности гидратированном виде, причем гидратация происходит в процессе получения целевого продукта или же она протекает постепенно из-за гигроскопичности безводного соединения I.

15 Примерами физиологически применяемых солей соединений I являются соли с такими физиологически совместимыми минеральными кислотами, как соляная, серная или фосфорная, либо с такими органическими кислотами, как метансульфоновая, уксусная, трифторуксусная, лимонная, фумаровая, янтарная или салициловая. Соединения I могут также образовывать соли с физиологически совместимыми основаниями. Примерами таких солей являются соли щелочных или щелочноземельных металлов, аммониевые или алкиламмониевые соли, например, натриевая, калиевая, кальциевая или тетраметиламмониевая соль. Соединения I содержат амидиногруппу и поэтому они могут быть в виде амфионов.

20 Соединения I, содержащие один или несколько асимметрических атомов C, могут быть в виде энантиомеров, диастереомеров или их смесей, например, рацематов.

25 В рамках изобретения означают: tBu трет.-бутил, Boc - трет.-бутоксикарбонил, Z бензилоксикарбонил, Cal L-валил, Phe, L-фенилаланил, Ser L-серил, Gly глицил, Ala L-аланил, Asp - L-альфа-аспартил, Leu L-лейцин, Tyr L-тирозин.

30 Выражение "низший" обозначает группы с числом атомов C 1-6, предпочтительно 1-4. Примерами низших алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил и н-, симм. или трет.-бутил. Примерами расщепляемых в физиологических условиях низших алкильных групп являются первичные и вторичные низшие алкильные группы.

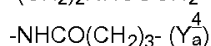
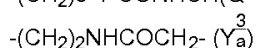
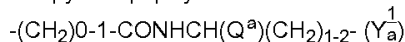
35 Примерами присоединенных через аминогруппу остатков альфа-аминокарбоновых кислот являются Val, Phe, Ser, Leu, Tyr и соответствующие их низшие алкиловые и фенил-низшие-алкиловые эфиры, амиды и моно- или ди-низшие алкиламиды.

40 Предпочтительны производные уксусной кислоты формулы I-A

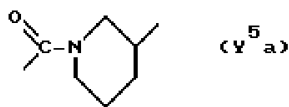


45 где X 1,4-фенилен или 1,4-пиперидинилен, присоединенный к группе Y^a через атом C в положении 4,

Y^a группа формулы



или



Q^a водород или фенил,
R¹¹ водород или -COR²²,
R²² остаток присоединенной через
аминогруппу альфа-аминокарбоновой
кислоты или остаток сложного эфира этой
кислоты,

а также их гидраты или сольваты и
физиологически совместимые соли.

Особенно предпочтительны производные
уксусной кислоты формулы I, где X, Z, Q¹ и
Q² имеют указанное выше значение и Y
означает группы формулы Y¹, в частности
группу формулы:

- CONH(CH₂)₂₋₄-
- CH₂CONH(CH₂)₂-
- CONHCH(C₆H₅)CH₂-
- CONHCH(CONHCH₂CH₂COOH)CH₂-
- CONHCH(COOH)CH₂-
- CHNHCH(CH₃)CH₂-

Также предпочтительны соединения
формулы I, где X, Y, Q¹, Q² имеют значение,
указанное выше, а Z означает группу
формулы: -NHCH₂-, -NHCH(CH₃)-,

- NHCH(C₆H₅)-, -NHCH(COO-изобутил)-,
- NHCH(CO-Val)-, -NHCH(CO-Phe)-,
- NHCH(CO-Tyr)-, -NHCH(CO-Ser-OC₂H₅)-,
- NHCH(CO-Leu-O-изопропил)-,
- NHCH(CONHCH₂CH₂C₆H₄OCH₃)-,
- NHCH(CONHCH₂CH₂C₆H₄COOH)-,
- NHCH(пирролидиноил)-.

В частности, к указанным
предпочтительным соединениям относятся
производные уксусной кислоты, выбранные из
группы

N-[N-[4-(п-амидинобензамидо)бутирил]-L-а
льфа -аспартил]-L-валин.

N-[N-(п-амидинобензоил)-альфа-аланил]-а
льфа-аланин и, в частности,

N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-
L-альфа -аспартил]-3-фенил-L-аланин;
или производные уксусной кислоты из
следующей группы:

- N-[N-[N[(1-амидино-4-пиперидинилкарбони
л)-бета-аланин] -L-
альфа-аспартил]-3-фенил-L-аланин,
N-[N-[N-(п-амидинофенилацетил)-бета-ала
нил] -L-альфа -аспартил] -3-фенил-L-аланин,
N-[N-[4[(п-амидинофенилкарбамоил)бутир
ил] -L-альфа -аспартил]-3-фенил-L-аланин,
N-[N-[(п-амидинофенилкарбамоил)ацети
л]-L-альфа -аспартил]-3-фенил-L-аланин,
рац-N-[1[(п-амидинобензоил)-3-пиперидин
илкарбонил]-бета-аланин,
N-[4-(п-амидинобензамидо)бутирил]-бета-а
ланин и

N-[(DL)-N-(п-амидинобензоил)-3-фенил-бет
а-аланил]-бета-аланин;

или соединения из следующей группы:

N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-
L-альфа -аспартил]-L-лейцинопропиловый
эфир,

N-[N-[N[(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-
L-альфа-аспартил]-L-валин,

N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-
L-альфа -аспартил]-3-(п-оксифенил)-L-аланин,

N-[N-[5-(п-амидинобензамидо)валерил]
-L-альфа -аспартил]-3-фенил-L-аланин,
изобутиловый эфир

N-[5-(п-амидинобензамидо)валерил]-L-аспари
гиновой кислоты,

N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]
-L-альфа -аспартил]-L-серинэтиловый эфир, и
N-[N-[[[(R)-1-(п-амидинобензоил)-3-пирроли
динил] карбонил]-L

-альфа-аспартил]-3-фенил-L-аланин;

а также соединения из следующей группы:

N-[5-(п-амидинобензамидо)валерил]-бета-
аланин,

N,N
-[[[(S)-(п-амидинобензамидо)этилен]дикарбони
л]ди-бета-аланин,

N-2-(п-амидинобензоил)-N-4-(2-карбоксиэт
ил)-L-аспарагин,

рац-N-[[1-(3-(1-амидино-4-пиперидинил)пр
опионил] -3

-пиперидинил]карбонил]-бета-аланин,

N-[[[(S)-1-(п-амидинобензоил)-2-пирролиди
нил]ацетил]-бета-аланин,
DL-N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-

2-фенил-бета-аланин,

(S)-3-[(N-(п-амидинобензоил)-бета

-аланил]
амино-3-[(п-метоксифенэтил)карбамоил]пропи
оновая кислота,

N-[[[(R)-1-(п-амидинобензоил)-3-пирролиди
нил]карбонил]-бета-аланин,

альфа-амид-N-[N-(п-амидинобензоил)-2-м
етил-бета -аланил]-L-аспарагиновой кислоты,

N-[N-[(п-амидинофенил)ацетил]-бета-алан
ил]-бета-аланин,

рац-N-[[[(1-(п-амидинофенил)ацетил)-3-пип
еридинил] карбонил]

-бета-аланинбензиловый эфир,

рац-N-[[1-[(п-амидинофенил)ацетил]-3-пип
еридинил]карбонил] бета-аланин,

N-[N-[N-[3-(1-амидино-4-пиперидинил)проп
ионил] -бета

-аланил]-L-альфа-аспартил]-3-фенил-L-алани
н,

(S)-бета-[[DL-N-(п-амидинобензоил)-3-мети
л-бета

-аланил]амино]-гамма-оксо-1-пирролидинмас
ляная кислота,

DL-N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-
3-метил-бета-аланин,

N-[DI-N-(п-амидинобензоил)-2-фенил-бета-
аланил]-бета-аланин,

DL-N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-
2-метил-бета-аланин,

п-(2-[[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-алани
л] -L-альфа -аспартил] -амино]

этил]бензойная кислота,
DL-N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-

3-фенил-бета-аланин,

[п-2-[[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-алани
л] -L-альфа -аспартил] -амино]

этил]фенокси]уксусная кислота,
1-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-4-п
иперидинуксусная кислота,

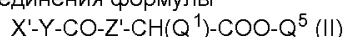
4-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-1-п
иперазинуксусная кислота, и

N-[N-[N-(5-амидино-2-пиридил)карбонил]-б
ета-аланил] -L-альфа

-аспартил]-3-фенил-L-аланин.

Перечисленные выше соединения
формулы I могут быть получены следующим
образом:

а) удалением защитной группы у
соединения формулы



где Q¹ и Y имеют вышеуказанное
значение,

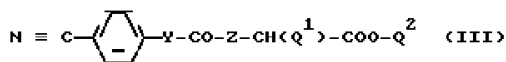
X¹ замещенный защищенной или

незащищенной амидиногруппой фенил или 4-пиперидинил,

Z' и Q⁵ имеют значение, указанное выше соответственно для Z и Q²,

причем удаляют минимум одну защитную группу; или

б) переводом в нитриле формулы



нитрильной группы в амидиногруппу с последующим, при желании, переводом соединения формулы I в физиологически совместимую соль или же переводом соли соединения формулы I в свободную кислоту или основание.

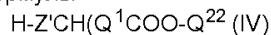
Примерами защитных групп соединений II являются бензил или низшие алкильные группы, например, трет.-бутил, в сложноэфирных группах, например, бензил-ОСО- или трет.-бутил-ОСО, а также защитные группы амидиногрупп, например, Z и Вос. Примерами защищенных амидиногрупп являются -C(NH)NH-Z-, -C(NH)NH-Вос и -C(N-Вос)-NH-Вос.

Сложноэфирные защитные группы можно удалить известными приемами, например, путем омыления с помощью таких оснований, как гидроокиси щелочных металлов, например, гидроокиси натрия, в растворителе, например, метаноле. Бензиловые эфиры можно расщепить путем гидрирования в присутствии катализатора благородного металла, например, палладия на угле, в растворителе, например, метаноле, этаноле, муравьиной или уксусной кислоте, при температуре до около 40°C, предпочтительно при комнатной температуре. При этом одновременно отщепляется содержащаяся в группе X' защитная группа амидиногруппы, например, группа Z.

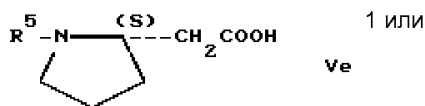
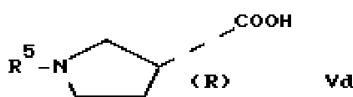
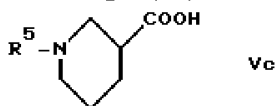
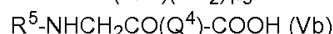
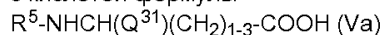
Сложноэфирные защитные группы, например, трет.-бутил, или защитная группа амидиногруппы, например, Вос, можно расщепить, например, с помощью такой кислоты, как муравьиная или трифторуксусная, причем, если желательно, в растворителе, например, дихлорметане, при температуре до 40°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Соединения формулы II являются новыми. Их можно получить исходя из известных соединений с помощью известных методов, например, нижеуказанных:

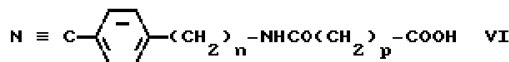
Так, на первой стадии по известным из химии пептидов методам сочетают амин формулы



с кислотой формулы



5



10

где Q²² легко отщепляемая алкильная группа, Q³¹ водород, метил, фенил, -COO- низший алкил или -CONH(CH₂)₂-COO- низший алкил, R⁵ аминозащитная группа, например, Z или Вос,

15

n 0 и p 3 или n 2 и p 1, с образованием амидной группы. Реакцию соединения IV с кислотой Va, Vb или VI осуществляют, например, в тетрагидрофуране (ТГФ) при температуре от -10°C до комнатной в атмосфере аргона в присутствии

20

O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфата (НВТУ). Реакцию сочетания соединения IV с кислотой Vc, Vd или Ve осуществляют, например, так, что кислоту Vc, Vd или Ve сначала активируют в ТГФ с помощью хлордиметокситриазина и N-метилморфолина, а затем подвергают реакции взаимодействия с p-толуолсульфонатом амина IV и N-метилморфолином.

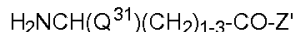
25

Затем от полученного продукта избирательно можно отщепить содержащуюся в нем аминозащитную группу R⁵, например, группу Z или Вос, например, вышеописанным каталитическим гидрированием или с помощью трифторуксусной кислоты.

30

Потом полученный в результате реакции амина IV с кислотой Va амин формулы

35



-CH(Q¹COO-Q²²) (VIII)

можно обработать 4-цианобензойной или 4-цианофенилуксусной кислотой с получением нитрила, например, формулы III, в условиях, как это, например, описано для реакции амина IV с кислотой Va.

40

Полученный таким образом нитрил или полученный в результате реакции IV с VI нитрил, например, путем взаимодействия с сероводородом и триэтиламином в пиридине можно перевести в тиоамид с последующими метилированием продукта метилйодидом в ацетоне и реакцией с ацетатом аммония в метаноле перевести в соединение II, где X' содержит свободную амидиногруппу. Аналогично нитрил III можно перевести в соответствующее соединение I.

45

Амин VIII с помощью 1-амидино-4-пиперидинкарбоновой кислоты, p-амидинофенацетилхлорида или p-амидинобензоилхлорида можно перевести в соединение II, где X' означает 1-амидино-4-пиперидинил или p-амидинофенил.

55

Амин формулы VIII или амин, полученный из соединения IV и кислоты одной из формул Va-Ve, в метилхлориде и водном растворе бикарбоната натрия реакцией с p-амидинобензоилхлоридом, а затем в присутствии карбоната натрия - с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты или ди-трет.-бутилдикарбонатом можно перевести в соединение II, где X' означает защищенный группой Z или Вос-p-амидинофенил.

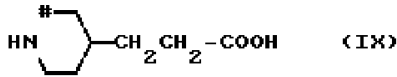
60

Соединения IV-VI известны или их можно получить аналогично известным соединениям или методами, описанными в нижеследующих примерах.

Так, нитрил VI можно получить ацилированием соответствующего амина формулы

$NCC_6H_4(CH_2)_n-NH_2$ соответствующей кислотой формулы $HOOC(CH_2)_p-COOQ^2$, например, аналогично реакции амина IV с кислотой V, с последующим отщеплением эфирной группы Q^{22} .

Для получения соединения II, где X' означает 4-пиперидинил, замещенный в положении 4 защищенной амидиногруппой, соединение формулы



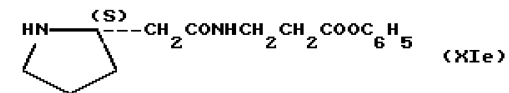
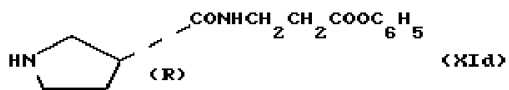
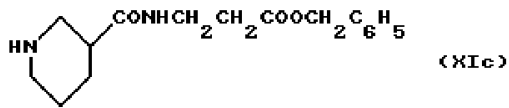
в трет. -бутаноле и растворе едкого натра сначала, например, реакцией с N, N'-бис(трет.-бутоксикарбонил)-S-метилизотио мочевиной переводят в соединение формулы



которым затем ацилируют, например, соединением формулы

$H_2NCH(Q^{31})(CH_2)_{1-3}-CONHCH_2CH_2COOCH_2C_6H_5$ (XIa)

$H_2NCH_2CH(Q^4)CONHCH_2CH_2COOCH_2C_6H_5$ (XIb)



где Q^{31} H, метил, фенил, -COO-низший алкил или -CONH-(CH_2)₂-COO- низший алкил.

Соединение II, где X' означает замещенный в положении 4 защищенной аминогруппой фенил или 4-пиперидинил, можно также получить путем взаимодействия кислоты формулы X'-Y-COOH с амином IV.

Соединения формулы I, их сольваты и соли подавляют связывание фибриногена, фибронектина и фактора Виллебранда с рецептором фибриногена тромбоцитов (гликопротеин IIb/IIIa), а также связывание последних и других адгезивных белков, например, витронектина, коллагена и ламинина, с соответствующими рецепторами на поверхности различных типов клеток. Итак, предлагаемые соединения влияют на процессы взаимодействия между клетками, а также между клетками и матрицей. Они, в частности, предотвращают возникновение тромбов, вызываемых тромбоцитами, в результате чего их можно использовать в борьбе с такими заболеваниями, как тромбоз, апоплексия, инфаркт миокарда, воспаления,

атеросклероз. Эти соединения воздействуют на опухолевые клетки, подавляя процесс метастазирования. Эти соединения можно использовать также в качестве противоопухолевых средств. Кроме того, они ускоряют заживление ран.

Подавление связывания фибриногена с рецептором последнего (гликопротеин IIb/IIIa) можно доказать следующим образом:

Гликопротеин IIb/IIIa можно выделить из экстрактов тритона (Triton X-100) человеческих тромбоцитов и очистить его афинной хроматографией на основе лектина (Analytical Biochemistry 151, 1985, 169 177) и хроматографией с использованием афинной колонки на основе Arg-Gly-Asp-Ser (Science 231, 1986, 1559-62). Затем полученный таким образом рецепторный белок связывают с микротитровальными пластинками.

Специфическую связь фибриногена с иммобилизованным рецептором определяют в помощью системы ELISA-SYSTEMS ("enzyme-linked immunosorbent assay"). Значения IC₅₀, соответствующие концентрации испытуемого вещества, необходимой для 50-ного подавления связывания фибриногена с иммобилизованным рецептором, представлены в табл.1.

Используя одно или несколько предложенных согласно изобретению соединений формулы I и при желании дополнительно одно или несколько других терапевтически ценных веществ можно приготовить галеновые препараты. Лекарства вводятся энтерально, например орально в виде таблеток, лаковых таблеток, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий, или ректально, например в виде суппозитория, или в виде аэрозоля. Однако ввод может быть осуществлен и парентерально, например, в виде растворов для инъекций.

В целях получения таблеток, лаковых капсул действующее начало можно смешивать с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими носителями. Пригодными носителями для получения таблеток, драже и твердых желатиновых капсул являются, например, лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли. Пригодными носителями для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы; в зависимости от консистенции действующего начала для приготовления мягких желатиновых капсул вообще не нужно применять носителей. Для получения растворов и сиропов в качестве носителей подходят, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза, для получения впрыскиваемых растворов - например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла, для суппозитория например, естественные или отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие и жидкие полиолы. Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать еще и консерванты, содействующие растворению препаратов, стабилизаторы, смачиватели, эмульгаторы, подслащающие вещества, красители, ароматизирующие вещества, соли,

изменяющие осмотическое давление, буферы, покрывающие вещества или противокислители.

Для лечения или предотвращения возникновения вышеназванных болезней можно варьировать дозировку действующего начала в очень широких пределах в зависимости от индивидуальных возможностей пациента. При оральном введении пригодная суточная доза для взрослого, как правило, составляет примерно 0,1

20 мг/кг, предпочтительно примерно 0,5-4 мг/кг, причем, если окажется целесообразно, верхний предел может быть и выше.

Пример 1. К взвеси 100 мг гидройодида N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира в 10 мл дихлорметана добавляют 15 мл трифторуксусной кислоты. После 3-часовой реакции при комнатной температуре упаривают растворители и полученный остаток выкристаллизовывают диэтиловым эфиром. После перекристаллизации из смеси метанола и этилацетата получают 32 мг трифторацетата N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-L-альфа-аспартил]-3-фенил-L-аланина с т.пл. 216-220°C (с разл.).

Исходное вещество получают следующим образом:

а) К раствору 446 мг Z-бета-Ala-OH и 785 мг N-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu, полученного в результате конденсации Z-Asp(O-tBu)-OH с N-Phe-O-tBu с последующим гидрогенолизом, в 15 мл ТГФ в атмосфере аргона при 0°C добавляют 834 мг НВТУ и 0,24 мл N-метилморфолина. Через 5 ч полученный продукт концентрируют и остаток расслаивают с помощью смеси этилацетата и 5-ного раствора бикарбоната натрия. Потом промывают продукт водой в 1М раствором бисульфата калия. Затем высушивают органические экстракты, фильтруют и концентрируют их. Полученный остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетата и диизопропилового эфира, в результате чего получают 552 мг Z-бета-Ala-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu с т.пл. 138-139°C.

б) В результате каталитического гидрирования 550 мг промежуточного продукта в этаноле в присутствии 10-ного Pd/C после хроматографии на силикагеле с помощью смеси этилацетата и метанола (4:1 -> 1:1) получают 417 мг N-бета-Ala-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu.

Масс спектр: 464 (M+H)⁺.

в) После сочетания 350 мг продукта стадии б) со 125 мг 4-цианобензойной кислоты методом, описанным в примере 1а) после хроматографии на силикагеле с помощью этилацетата выделяют 293 мг N-[3-(трет.-бутоксикарбонил)-N-[N-(п-цианобензоил)-бета-аланил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира с т.пл. 74 - 76°C.

г) Раствор 270 мг промежуточного продукта в смеси пиридина и триэтиламина (15:1) насыщают сероводородом. Через 24 ч упаривают растворители и остаток разделяют по слоям смесью этилацетата и 5-ного раствора бикарбоната натрия. Органические экстракты промывают водой и 1 М раствором

бисульфата калия, а затем их высушивают и концентрируют. После хроматографии остатка на силикагеле этилацетатом и перекристаллизации из гексана получают 230 мг

5 N-[3-(трет.-бутоксикарбонил)-N-[N-(п-тиокарбамоилбензоил)-бета-аланил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира с т.пл. 101 - 103°C.

д) К раствору 200 мг промежуточного продукта в 15 мл ацетона добавляют 2 мл метилйодида. После 3-часовой реакции при температуре кипения охлаждают до комнатной температуры и осаждают продукт диэтиловым эфиром. В результате получают 226 мг гидройодида 15 N-[3-(трет.-бутоксикарбонил)-N-[N-[п-(1-метилтил)формимидоил]бензоил]-бета-аланил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира с т.пл. 139 - 140°C.

е) К раствору 160 мг промежуточного продукта в 10 мл метанола добавляют 32 мг ацетата аммония. Затем реакционную смесь выдерживают 4 ч при температуре кипения. После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтруют, концентрируют и к нему добавляют диэтиловый эфир. Выпавший продукт фильтруют и высушивают. В результате получают 135 мг гидройодида 20 N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира с т.пл. 162-163°C.

Пример 2. Из 60 мг 30 N-[N-[N-(1-амидино-4-пиперидинилкарбонил)-бета-аланил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира обработкой трифторуксусной кислотой в метилхлориде, как описано в примере 1, после кристаллизации из смеси метанола и диэтилового эфира получают 26 мг 35 N-[N-[N-(1-амидино-4-пиперидинилкарбонил)-бета-аланил]-L-альфа-аспартил]-3-фенил-L-аланин-трифторацетата (2:3) с т.пл. 127-130°C.

Исходный продукт получают следующим образом:

В результате сочетания 86 мг 45 1-амидино-4-пиперидинкарбоновой кислоты (патент Бельгии 893282, Nippon Chemiphar Co. Ltd.) со 119 мг N-бета-Ala-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu по примеру 1б) в диоксане в присутствии 58 мг пиридинийгидрохлорида методом, описанным в примере 1а), после хроматографии на силикагеле со смесью метилхлорида и метанола (1:1) получают 71 мг 50 N-[N-[N-(1-амидино-4-пиперидинилкарбонил)-бета-аланил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-2-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира.

Масс спектр: 617 (M+H)⁺.

Пример 3. Из 50 мг гидройодида 60 N-[N-[N-[п-амидинофенилацетил)-бета-аланил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира обработкой трифторуксусной кислотой по примеру 1 получают 36 мг трифторацетата N-[N-[N-(п-амидинофенилацетил)-бета-аланил]-L-альфа-аспартил]-3-фенил-L-аланина с т.пл. 218-220°C (из диэтилового эфира).

Исходный продукт получают следующим

образом:

а) В результате сочетания 142 мг 4-цианофенилуксусной кислоты с 371 мг N-бета-Ala-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu (по примеру 1б) методом, описанным в примере 1а), после хроматографии на силикагеле смесь этилацетата и метанола получают 250 мг N-[N-(п-цианофенилацетил)-бета-аланил]-3-трет.-бутоксикарбонил-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира с т.пл. 93-94°C.

б) Тионированием 230 мг промежуточного продукта в соответствии с примером 1г) после хроматографии на силикагеле с помощью этилацетата получают 160 мг N-[N-(п-тиокарбамоилфенилацетил)-бета-аланил]-3-трет.-бутоксикарбонил-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира. Масс спектр: 607 (M+N)⁺.

в) В результате метилирования 120 мг промежуточного продукта по примеру 1д) после кристаллизации получают 100 мг гидройодида N-[N-(п-метилтиоформимидоил)фенил]ацетил]-бета-аланил]-3-трет.бутоксикарбонил-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира с т.пл. 103-104 °C (из смеси ацетона и диэтилового эфира).

г) В результате реакции 90 мг промежуточного продукта с ацетатом аммония по примеру 1е) получают 62 мг гидройодида N-[N-(п-амидинофенилацетил)-бета-аланил]-3-трет.-бутоксикарбонил-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира с т.пл. 152°C (из смеси метанола и диэтилового эфира).

Пример 4. Обработкой 55 мг гидройодида N-[N-[4-(п-амидинофенилкарбамоил)бутирил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланин-трет.-бутилового эфира трифторуксусной кислотой по примеру 1 после кристаллизации из смеси этанола и диэтилового эфира получают 31 мг N-[N-[4-(п-амидинофенилкарбамоил)бутирил]-L-альфа-аспартил]-3-фенил-L-аланин-трифторацетата (5:4) с т.пл. 159-161°C.

Исходный продукт получают следующим образом:

а) Сочетанием 1,18 г 4-аминобензонитрила с 1,25 мл монометилглутарата по примеру 1а) после перекристаллизации из этилацетата получают 1,83 г 4-[(п-цианофенил)карбамоил]-бутирата с т.пл. 126-127°C.

б) К раствору 1 г промежуточного продукта в 10 мл метанола добавляют 6 мл 1 н раствора едкого натра. Через 7 ч полученную реакционную смесь концентрируют, экстрагируют этилацетатом и нейтрализуют 1 н. соляной кислотой. Полученный остаток фильтруют, промывают водой и высушивают. В результате получают 575 мг 4-[(п-цианофенил)карбамоил]-масляной кислоты с т.пл. 200 - 201°C.

в) Сочетанием 464 мг промежуточного продукта с 863 мг N-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu в соответствии с примером 1а) после хроматографии на силикагеле этилацетатом с последующим перемешиванием в гексане получают 701 мг N-[3-(трет.-бутоксикарбонил)-N-[4-(п-цианофенилкарбамоил)бутирил]

-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира с т.пл. 64-66°C.

г) Реакцией 350 мг промежуточного продукта с сероводородом по примеру 1г) после перекристаллизации из этилацетата получают 304 мг N-[3-(трет.-бутоксикарбонил)-N-[4-(п-тиокарбамоилфенил)бутирил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира с т.пл. 178-179°C.

д) В результате метилирования 150 мг промежуточного продукта по примеру 1д) после кристаллизации диэтиловым эфиром получают 175 мг гидройодида N-[3-(трет.-бутоксикарбонил)-N-[4-[[п-[1-(метилтио)-формимидоил]фенил]карбамоил]бутирил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира (1:1) с т.пл. 127-128°C.

е) Из 90 мг промежуточного продукта по примеру 1е) получают 60 мг гидройодида N-[N-[4-(п-амидинофенилкарбамоил)бутирил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира с т.пл. 130-132°C.

Пример 5. Реакцией 100 мг гидройодида N-[N-[(п-амидинофенилкарбамоил)ацетил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира с трифторуксусной кислотой по примеру 1 после кристаллизации диэтиловым эфиром получают 69 мг N-[N-[(п-амидинофенилкарбамоил)ацетил]-L-альфа-аспартил]-3-фенил-L-аланин-трифторацетата с т.пл. 141-143°C.

Исходный продукт получают следующим образом:

а) Из 876 мг п-цианогидрокоричной кислоты (Pharmazie 28, 1973, 724) в результате проведения известной последовательности реакций получают 370 мг п-(2-аминоэтил)-бензонитрила.

Масс спектр: 147 (M+N)⁺.

б) К раствору 731 мг п-(2-аминоэтил)бензонитрила и 1,39 мг триэтиламина в 10 мл ТГФ при -10°C по каплям добавляют раствор 0,59 мл метилового эфира хлорида малоновой кислоты в 5 мл ТГФ. Затем полученную смесь нагревают до комнатной температуры, выливают ее в ледяную воду и доводят до значения рН 2-1 н. соляной кислотой. Затем упаривают ТГФ и водные экстракты экстрагируют этилацетатом. Наконец, в результате высушивания и концентрирования получают 380 мг метил-(п-цианофенил)малонамата с т.пл. 125°C.

в) Аналогично примеру 4б) в результате омыления 755 мг продукта стадии б) получают 365 мг N-(п-цианофенил)малонаминной кислоты с т.пл. 137 - 139°C.

г) Аналогично примеру 1а) взаимодействием 300 мг промежуточного продукта с 507 мг N-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu после хроматографии на силикагеле этилацетатом получают 352 мг N-[3-(трет.-бутоксикарбонил)-N-[(п-цианофенил)карбамоил]-ацетил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутилового эфира.

Масс-спектр: 607(M+N)⁺

д) Аналогично примерам 1 г), д), е) в результате проведения той же

последовательности реакций с 308 мг продукта по г) после кристаллизации диизопропиловым эфиром получают 152 мг гидройодида

N-[N-[(п-амидино-фенэтилкарбамоил)ацетил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-трет.-бутиловог

о эфира с т.пл. 91 93°C (с разл.).
Пример 6. Из 200 мг гидройодида N-[N-[4-(п-амидинобензамидо)бутирил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-L-валин-трет.-бутилового эфира

аналогично примеру 1 после кристаллизации из смеси этанола и диэтилового эфира получают 119 мг трифторацетата N-[N-[4-(п-амидинобензамидо)бутирил]-L-альфа-аспартил]-L-валина с т.пл. 174°C (с разл.).

Исходный продукт получают следующим образом:

а) Взаимодействием 783 мг Z-4-аминомасляной кислоты с 1 г N-Asp-(O-tBu)-Val-O-tBu, полученного в результате конденсации Z-Asp(O-tBu)-OH с N-Val-O-tBu с последующим гидрогенолизом, по примеру 1а) после хроматографии на силикагеле этилацетатом и кристаллизации гексаном получают 1,17 г трет.-бутилового эфира

N-[N-[4-[1-(бензилокси)формамидо]-бутирамидо]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-валина с т.пл. 64 65°C.

б) Гидрогенолизом 1,1 г продукта по примеру 1б) получают 1г трет.-бутилового эфира

N-[N-(4-аминобутирил)-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-L-валина с т.пл. 99 100°C.

в) К раствору 324 мг 4-цианобензойной кислоты, 352 мг 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триамина и 0,24 мл N-метилморфолина в 10 мл ДМФ по истечении 2 ч при 0°C добавляют раствор 859 мг продукта б). Затем полученную смесь нагревают до комнатной температуры. После переработки по примеру 1г) и хроматографии на силикагеле этилацетатом получают 772 мг трет.-бутилового эфира

N-[N-[4-(п-цианобензамидо)бутирил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-L-валина.

Масс-спектр: 559 (M+H)⁺.

д) Аналогично примерам 1 г), д), е) в результате проведения той же последовательности реакций с 760 мг продукта по в) после кристаллизации с диизопропиловым эфиром получают 444 мг гидройодида

N-[N-[4-(п-амидинобензамидо)бутирил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-L-валин-трет.-бутилового эфира с т.пл. 105 107°C (с разл.).

Пример 7. 1,09 г рац-N-1-[[[п-[N-(бензилоксикарбонил)амидино]бензоил]-3-пиперидинил]карбонил]-бета-аланинбензилового эфира и 0,25 г Pd/C перемешивают в 20 мл уксусной кислоты в атмосфере водорода. Затем катализатор фильтруют и фильтрат выпаривают. Полученный остаток перемешивают с водой и выпаривают. Осадок взвешивают в метаноле, аммиаком доводят до значения pH=8, перемешивают, отсасывают на нутч-фильтре, промывают метанолом и высушивают. Получают 530 мг рац-N-[[1-(п-амидинобензоил)-3-пиперидинил]-

карбонил]-бета-аланина в виде гидрата (2:1) с т.пл. >265°C.

Масс-спектр: 347 (96, M+H).

Исходное вещество получают следующим образом:

а) рац-N-(трет.-

бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновую кислоту (Can.J. Physiol. Pharmacol. 57, 1979, 763) активируют в ТГФ хлордиметокситриазином и N-метилморфолином, а затем сочетают с п-толуолсульфонатом

бета-аланинбензилового эфира (J. Org. Chem. 17- 1952- 1564) и N-метилморфолином до рац-N-[[1-(трет.-

бутоксикарбонил)-3-пиперидинил]карбонил]-бета-аланинбензилового эфира с т.пл. 57 59 °C.

б) Расщеплением этого продукта трифторуксусной кислотой получают трифторацетат

рац-(3-пиперидинилкарбонил)-бета-аланинбензилового эфира.

в) Вышеназванный продукт в смеси метиленхлорида и водного раствора бикарбоната натрия подвергают реакции взаимодействия с

п-амидинобензоил-хлоридом и затем в присутствии карбоната натрия с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают рац-N-1-[[[п-[N-(бензилоксикарбонил)амидино]бензоил]-3

-пиперидинил]карбонил]-бета-аланинбензиловый эфир.

МС: 571 (10, M+H).

Пример 8. 512 мг

N-[4-[п-[N-(бензилоксикарбонил)амидино]бензамидо]бутирил]-бета-аланинбензилового эфира и 170 мг Pd/C перемешивают в 10 мл уксусной кислоты в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровывают, а фильтрат выпаривают. Остаток растворяют в воде и выпаривают. Остаток взвешивают в воде, затем с помощью аммиака доводят значение pH взвеси до 7, фильтруют на нутч-фильтре, промывают водой и высушивают. Получают 239 мг

N-[4-(п-амидинобензамидо)бутирил]-бета-аланина, т.пл. > 250°C.

МС: 321 (12, M+H).

Исходное вещество получают следующим образом:

а) 4-(трет.-

бутоксикарбониламино)масляную кислоту активируют хлордиметокситриазином и N-метилморфолином в ТГФ и подвергают реакции с п-толуолсульфонатом бета-аланинбензилового эфира в присутствии N-метил-морфолина с получением N-[4-(1-трет.-бутоксиформамидо)бутирил]-бета-аланинбензилового эфира с т.пл. 54 55°C.

б) В трифторуксусной кислоте из вышеназванного продукта получают трифторацетат N-(4-аминобутирил)-бета-аланинбензилового эфира.

в) Вышеназванный продукт в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия подвергают реакции взаимодействия с п-амидинобензоилхлоридом и затем в присутствии карбоната натрия с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают N-4-[п-[N-(бензилоксикарбонил)амидино]бенза

мидо] бутирил]-бета -аланинбензиловый эфир. Т.пл. 173 183°C.

Пример 9. Аналогично примеру 8 из N-[N-[п-[N-(бензилоксикарбонил)амидино] бензоил] -бета-аланил] - бета-аланинбензилового эфира получают N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил] -бета-аланин с т.пл. > 250°C.

МС: 307 (6, М+Н), в виде гидрата (2:1).

Исходное вещество получают следующим образом:

а) N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланин и бета-аланинбензиловый эфир сочетают аналогично вышеуказанным примерам до N-[N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланил]-бета-аланинбензилового эфира с т.пл. 84 85°C.

б) В трифторуксусной кислоте из вышеназванного продукта получают трифторацетат (бета-аланил)-бета-аланинбензилового эфира.

в) Вышеназванный продукт подвергают реакции с п-амидинобензоилхлоридом и затем с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают N-[N-[п-[N-(бензилоксикарбонил)амидино]бензоил]-бета-аланил]- бета-аланинбензиловый эфир. Т.пл. 165 166°C.

Пример 10. Аналогично примеру 8 из N-[(DL)-N-[п-[N-(бензилоксикарбонил)амидино] бензоил]-3-фенил-бета -аланил]-бета-аланинбензилового эфира получают N-[(DL)-N-(п-амидинобензоил)-3-фенил-бета-аланил]-бета-аланин в виде гидрата (3:1), т.пл. > 250°C.

МС: 383 (62, М+Н).

Исходное вещество получают следующим образом:

а) DL-N-(трет.-бутоксикарбонил)-3-фенил-бета-аланин и бета-аланинбензиловый эфир сочетают аналогично вышеуказанным примерам до N-[(DL)-N-(трет.-бутоксикарбонил)-3-фенил-бета-аланил] -бета-аланинбензилового эфира с т.пл. 143 144°C.

б) В трифторуксусной кислоте из вышеназванного продукта получают трифторацетат [(DL)-3-фенил-бета-аланил]-бета-аланинбензилового эфира.

в) Вышеназванный продукт подвергают реакции с п-амидинобензоилхлоридом и затем с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают N-[(DL)-N-[п-[N-(бензилоксикарбонил)амидино] бензоил] -3-фенил-бета -аланил] -бета-аланинбензиловый эфир. Т.пл. 187 189 °С.

Пример 11. 443 мг N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[5-[п-[N[(бензилокси)карбонил] амидино] бензамидо]валерил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-бензилового эфира и 111 мг Pd/C в течение 3,5 ч перемешивают в 9 мл уксусной кислоты в атмосфере водорода. Раствор фильтруют и выпаривают. Остаток растворяют в воде, а полученный раствор снова выпаривают. Полученный остаток перемешивают с водой, фильтруют на нутч-филт্রে и высушивают. Получают 246 мг N-[N-[5-(п-амидинобензамидо)валерил]-L-альфа-аспартил]-3-фенил-L -аланина в виде

гидрата (1:2), т.пл. 241°C.

Исходный эфир с т.пл. 169 171°C получают следующим образом:

а) 4-бензиловый эфир N-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аспарагиновой кислоты сочетают с 3-фенил-L-аланинбензиловым эфиром до N-[3-[(бензилокси)карбонил] -N-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-фенил-L-аланинбензилового эфира с т.пл. 93 94°C.

б) Полученный выше продукт освобождают от защитной группы с помощью трифторуксусной кислоты и сочетают с 5-(1-трет.-бутоксиформаидо)валериановой кислотой, в результате чего получают N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[5-(1-трет.-бутоксиформаидо)валерил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланинбензиловый эфир с т.пл. 119,5 120,5°C.

в) Вышеназванный продукт освобождают от защитной трет.-бутоксикарбонильной группы в трифторуксусной кислоте. Затем его в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия обработкой п-амидинобензоилхлоридом и затем бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты переводят в исходное вещество.

Пример 12. Аналогично примеру 11 из N,N'-[[[(S)-[п-[N-[(бензилокси)карбонил] амидино] бензамидо] этилен] дикарбонил]-ди-бета-аланиндибензилового диэфира после упаривания водой и смешения с метанолом получают N,N'-[[[(S)-[п-амидинобензамидо]этилен]-ди-бета-аланин с т.пл. > 250°C.

Исходный эфир с т.пл. 171 172°C получают следующим образом:

а) N-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аспарагиновую кислоту сочетают с двумя эквивалентами бета-аланинбензилового эфира с получением N,N'-[[[(S)-(1-трет.-бутоксиформаидо)этилен] дикарбонил]-ди-бета-аланиндибензилового эфира с т.пл. 109 110°C.

б) После расщепления трет.-бутоксикарбонильной группы с помощью трифторуксусной кислоты продукт в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия подвергают реакции с п-амидинобензоилхлоридом и затем с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают исходный эфир.

Пример 13. Аналогично примеру 11 из N-[(S)-N-[п-[N-(бензилокси)карбонил] амидино]бензоил]-3-[(бензилокси)карбонил]-бета-аланил]-бета-аланинбензилового эфира получают N²(п-амидинобензоил)-N⁴(2-карбоксиил)-L-аспарагин с т.пл. 212°C (с разл.).

Исходный эфир получают следующим образом:

а) 1-бензиловый эфир N-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аспарагиновой кислоты сочетают с бета-аланинбензиловым эфиром до 3-[[2-[(бензилокси)карбонил]этил] карбамоил] -N-(трет.-бутоксикарбонил) -L-аланинбензилового эфира с т.пл. 77 78°C.

б) После расщепления защитной трет.-бутоксикарбонильной группы с помощью трифторуксусной кислоты сочетают продукт в

смеси метиленхлорида, воды и бакарбоната натрия с п-амидинобензоилхлоридом, а продукт сочетания подвергают реакции с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают исходный эфир с т.пл. 122 123°C.

Пример 14. Аналогично примеру 8 из N-[5-[п-[N-[(бензилокси)карбонил]амидино]бензамидо]валерил]-бета-аланинбензилового эфира получают N-[5-(п-амидинобензамидо)валерил]-бета-аланин с т.пл. >280° С.

Исходный эфир получают следующим образом:

а) 5-(1-трет.

-бутоксиформамидо)-валериановую кислоту сочетают с бета-аланинбензиловым эфиром с получением

N-[5-(1-трет.-бутоксиформамидо)валерил]-бета-аланиндибензилового эфира с т.пл. 69 70°C.

б) В трифторуксусной кислоте из этого продукта получают трифторацетат N-(5-аминовалерил)-бета-аланинбензилового эфира.

в) Этот трифторацетат в смеси метиленхлорида и воды в присутствии бикарбоната натрия подвергают реакции с п-амидинобензоилхлоридом и затем с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают исходный эфир с т.пл. 161 161,5°C.

Пример 15. 704 мг рац-N-[[1-[3-[1-[(E/Z))-N,N'-бис(трет.-бутоксикарбонил)амидино]-4

-пиперидинил]пропионил]-3-пиперидинил]карбонил]-бета-аланинбензилового эфира и 176 мг Pd/C перемешивают в течение 18 ч в 4,12 мл муравьиной кислоты в атмосфере водорода. Отфильтровывают катализатор и промывают смесью муравьиной кислоты и воды (1:1). Фильтрат выпаривают, остаток растворяют в воде, а раствор выпаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле смесью этанола и метанола. Получают 254 мг рац-N-[[1-[3-(1-амидино-4-пиперидинил)пропионил]-3

-пиперидинил]карбонил]-бета-аланина.

Масс-спектр: 382 (100, M+H).

Исходный эфир получают следующим образом:

а) 4-пиперидинпропионовую кислоту в трет.-бутаноле и 2н. растворе едкого натра подвергают реакции с N,N'-бис(трет.-бутоксикарбонил)-S-метилизотиоимочевинной с получением 3-[1-[(E/Z)-N,N'-бис(трет.-бутоксикарбонил)амидино]-4 -пиперидинил]пропионовой кислоты.

б) Эту кислоту сочетают с рац-N-(3-пиперидинилкарбонил)-бета-аланинбензиловым эфиром, в результате чего получают исходный эфир.

Масс-спектр: 672 (12, M+H).

Пример 16. 115 мг N-[[[(S)-1-[п-[N-[(бензилокси)карбонил]амидино]бензоил]-2

-пирролидинил]ацетил]-бета-аланина и 50 мг Pd/C в 2,5 мл уксусной кислоты перемешивают в течение 4 ч в атмосфере водорода. Затем отфильтровывают катализатор и выпаривают раствор. Остаток растворяют в воде, снова производят выпаривание и полученный остаток хроматографируют на силикагеле метанолом. Получают 46 мг

N-[[[(S)-1-(п-амидинобензоил)-2-пирролидинил]ацетил]-бета-аланина с т.пл. >250°C.

Исходное соединение получают следующим образом:

а)

(S)-1-[(бензилокси)карбонил]-2-пирролидинуксусную кислоту сочетают с бета-аланин-трет.-бутиловым эфиром с получением N-[[[(S)-1-[(бензилокси)карбонил]-2-пирролидинил]ацетил]-бета-аланин-трет.-бутилового эфира.

Масс-спектр: 391 (69, M+H).

б) Гидрированием этого продукта в уксусной кислоте получают ацетат N-[[[(2-пирролидинил)ацетил]-бета-аланин-трет.-бутиловый эфир.

в) Вышеназванный продукт в смеси метиленхлорида и воды в присутствии бикарбоната натрия подвергают реакции с п-амидинобензоилхлоридом, а затем бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты переводят

в N-[[[(S)-1-[п-[N-[(бензилокси)карбонил]амидино]бензоил]-2-пирролидинил]ацетил]-бета-аланин-трет.-бутиловый эфир с т.пл. 127 128°C.

г) Из этого продукта в муравьиной кислоте получают исходное соединение.

Масс спектр: 481 (100, M+H).

Пример 17. 300 мг бензил-(S)-3-[[N-[(п-метоксифенэтил)карбамоил]-пропионата и 75 мг Pd/C перемешивают 4,5 ч в 6 мл муравьиной кислоты в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровывают.

Фильтрат выпаривают, остаток растворяют в воде и снова выпаривают. Кристаллическое вещество взвешивают в воде, с перемешиванием с аммиаком его доводят до pH 8 и наконец его отсасывают на нутч-фильтре. Получают 151 мг (S)-3-[[N-[(п-амидинобензоил)-бета-аланил]амино-3 -[п-метоксифенэтил)карбамоил]пропионовой кислоты в виде гидрата (1:1) с т.пл. 217°C.

Исходный эфир получают следующим образом:

а) бета-Аланинбензиловый эфир в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия п-амидинобензоилхлоридом и потом ди-трет.-бутил-дикарбонатом и карбонатом натрия переводят в N-[п-[N-(трет.-бутоксикарбонил)амидино]бензоил]-бета-аланинбензиловый эфир с т.пл. 127 128°C.

б) Из этого продукта каталитическим гидрированием получают N-[п-[N-(трет.-бутоксикарбонил)амидино]бензоил]-бета-аланин.

Масс-спектр: 336 (21, M+H).

в) 4-бензиловый эфир N-(трет.-бутоксикарбонил)аспарагиновой кислоты сочетают с 2-(4-метоксифенил)этиламино до трет.-бутил-[(S)-2-[(бензилокси)карбонил]-1-[(п-метоксифенэтил)карбамоил]этил]карбамата с т.пл. 103 104°C.

г) Из этого продукта в трифторуксусной кислоте получают трифторацетат 3-[(п-метоксифенэтил)карбамоил]-бета-аланинбензилового эфира.

д) Последний сочетают с продуктом стадии б) до исходного продукта с т.пл. 150 °C (с разл.).

Пример 18.

Аналогично примеру 8 из изопропилового эфира N-[3-[(бензилоксикарбонил)-N-[N-[п-[N-[(бензилокси)карбонил]амидино]бензоил]-бета-аланил]-L-аланил]-L-лейцина получают изопропиловый эфир N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-1-альфа-аспартил]-L-лейцина в виде гидрата (1:1,3) с т.пл. 234°C (с разл.).

Исходный эфир получают следующим образом:

а) N-(Трет.-бутоксикарбонил)-L-лейцин в пиридине дициклогексилкарбодиимидом, п-толуолсульфокислотой и изопропанолом переводят в изопропиловый эфир N-(трет.-бутоксикарбонил)-L-лейцина с $[\alpha]_D^{25} = -33^\circ$ (MeOH, c=0,5)

б) В трифторуксусной кислоте из вышеназванного продукта получают трифторацетат изопропилового эфира L-лейцина.

в) Этот продукт сочетают с 4-бензиловым эфиром N-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аспарагиновой кислоты до изопропилового эфира N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-L-лейцина.

Масс-спектр: 479 (25, M+H).

2) Из этого продукта после отщепления трет.бутоксикарбонилзащитной группы и сочетания с N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланином получают изопропиловый эфир N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланил]-L-лейцина с т.пл. 103-104°C.

д) Последний в трифторуксусной кислоте освобождают от трет.-бутоксикарбонилзащитной группы и потом его в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия п-аминобензоилхлоридом и потом бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты переводят в исходной эфир с т.пл. 176-177°C.

Пример 19. Аналогично примеру 8 из N-[[[(R)-1-[п-[N-[(бензилокси)карбонил]амидино]бензоил]-3-пирролидинил]карбонил]-бета-аланин]бензилового эфира получают N-[[[(R)-1-(п-амидинобензоил)-3-пирролидинил]карбонил]-бета-аланин в виде гидрата (4:3) с т.пл. >250°C (с разл.). $[\alpha]_D^{25} = -4,13^\circ$ (1N HCl, c=0,46%).

Исходный эфир получают следующим образом:

а) (R)-1-[(R)-альфа-метилбензил]-3-пирролидинметанол, дитрет.-бутилдикарбонат и Pd/C 20 ч перемешивают в этаноле в атмосфере водорода. Получают трет.-бутиловый эфир (R)-3-(оксиметил)-1-пирролидинкарбоновой кислоты с т.пл. 35°C. $[\alpha]_D^{25} = +19,5^\circ$ (метанол, c=1,0).

б) Из этого продукта дихроматом пиридиния в ДМФ получают (R)-1-(трет.-бутоксикарбонил)-3-пирролидиний карбоновую кислоту с т.пл. 135 - 138°C. $[\alpha]_D^{25} = -15^\circ$ (MeOH, c=1,0).

в) Эту кислоту сочетают с бета-аланинбензиловым эфиром до N-[[[(R)-1-(трет.-бутоксикарбонил)-3-пирролидинил]карбонил]-бета-аланин]бензилового эфира, т.пл. 83-84°C, $[\alpha]_D^{25} = -3,4^\circ$ (MeOH, c=1,0).

г) Из этого эфира в трифторуксусной

кислоте получают трифторацетат N-[[[(R)-3-пирролидинил]карбонил]-бета-аланин]бензилового эфира.

д) Этот эфир в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия подвергают реакции с п-амидинобензоилхлоридом, а затем с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают исходный эфир, $[\alpha]_D^{25} = +2,2^\circ$ (MeOH, c=0,5).

Пример 20. Аналогично примеру 16 из бензил-(S)-3-[[[D/L-N-[п-[N-[(бензилокси)карбонил]амидино]бензоил]-2-метил-бета-аланил]амино]сукцината получают альфа-амид N-[N-(п-амидинобензоил)-2-метил-бета-аланил]-L-аспарагиновой кислоты (эпимеры 2:1), т.пл. 280°C.

Исходный эфир получают следующим образом:

а) Бензил-(S)-3-(1-трет.-бутоксиформамидо)сукцинат в трифторуксусной кислоте освобождают от защитной группы и потом сочетают с DL-N-(трет.бутоксикарбонил)-2-метил-бета-аланином. Получают трет.-бутил-[(RS)-2-[(бензилокси)карбонил]-1-карбамоилэтил]пропил]карбамат с т.пл. 135-136°C.

б) После отщепления защитной трет.-бутоксикарбонильной группы в трифторуксусной кислоте продукт в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия сочетают с п-амидинобензоилхлоридом. Продукт подвергают реакции с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты с получением исходного эфира (эпимеры 2:1), т.пл. 178,5-179,5°C.

Пример 21.

548 мг

N-[N-[п-[N-(трет.-бутоксикарбонил)амидино]фенил]ацетил]-бета-аланил]-бета-аланинбензилового эфира выдерживают 18 ч в 11 мл муравьиной кислоты. После добавления 137 мг Pd/C перемешивают смесь в течение 4 ч в атмосфере водорода. Затем отфильтровывают катализатор и выпаривают фильтрат. Остаток растворяют в воде и полученный раствор выпаривают. Остаток взвешивают в воде и с помощью аммиака устанавливают значение pH 8, после чего продукт фильтруют на нутч-фильтре и высушивают. Получают 290 мг N-[N-[(п-амидинофенил)ацетил]-бета-аланил]-бета-аланин в виде гидрата (1:1), т.пл. 286°C (с разл.).

Исходное вещество с т.пл. 262°C (с разл.) получают в результате реакции N-(бета-аланил)-бета-аланинбензилового эфира в смеси ДМФ и триэтиламина с п-амидинофенилацетилхлоридом, а затем с ди-трет.-бутилдикарбонатом.

Пример 22. 535 мг рац-N-[[[1-[п-[N-(трет.-бутоксикарбонил)амидино]фенилацетил]-3-

-пиперидинил]карбонил]-бета-аланин]бензилового эфира выдерживают в течение 19 ч в 1 мл муравьиной кислоты. Затем упаривают растворитель и полученный остаток выпаривают с водой и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Получают 340 мг формиата бензилового эфира рац-N-[[[1-(п-амидинофенил)ацетил]-3-пипери

динил]карбонил]-бета -аланина (1:1), т.пл. 97-98°C.

Исходный эфир с масс-спектром 551 (9, M+N) получают сочетанием рац-N-[(3-пиперидинил)карбонил]-бета-аланинбензилового эфира с п-амидинофенилацетилхлоридом в смеси ДМФ и триэтиламина и последующей реакцией с ди-трет.-бутилдикарбонатом.

Пример 23. 535 мг рац-N-[[1-[п-[N-(трет.-бутоксикарбонил)амидино]фенилацетил]-3-

-пиперидинил]карбонил]-бета-аланинбензилового эфира в 11 мл муравьиной кислоты выдерживают в течение 19 ч. Затем добавляют 134 мг Pd/C и перемешивают 4 ч в атмосфере водорода. Потом фильтруют раствор и выпаривают. Полученный остаток растворяют в воде и раствор вновь выпаривают. Продукт перемешивают в ацетонитриле, отсасывают на нутч-фильтре и высушивают. Получают 272 мг рац-N-[[1-[(п-амидинофенил)ацетил]-3-пиперидинил]карбонил]-бета -аланин.

Масс-спектр: 361 (41, M+N).

Пример 24. 1127 мг N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[N-[3-[1-(E или Z)-N,

N'-бис(трет.-бутоксикарбонил)амидино]-4-пиперидинил]пропионил]- бета-аланил] -L-аланил]-3-фенил-L-аланинбензилового эфира в 22,5 мл муравьиной кислоты выдерживают в течение 21 ч. Затем добавляют 282 мг Pd/C и перемешивают 5 ч в атмосфере водорода. Потом фильтруют раствор и выпаривают. Полученный остаток растворяют в воде и раствор вновь выпаривают. Остаток перемешивают в воде, отсасывают на нутч-фильтре и высушивают. Получают 543 мг N-[N-[N-[3-(1-амидино-4-пиперидинил)пропионил]-бета-аланин] -L-альфа-аспартил]-3-фенил-L-аланин, т.пл. 246 °C (с разл.).

Исходный эфир получают следующим образом:

а) N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланин сочетают с N-[3-[(бензилокси)карбонил]-L-аланил] -3-фенил-L-аланинбензиловым эфиром до N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланинбензилового эфира, т.пл. 124-125°C.

б) После отщепления защитной трет.-бутоксикарбонильной группы продукт сочетают с 3-[1-[N,N'-бис(трет.-бутоксикарбонил)амидино]-4-пиперидинил]пропионовой кислотой до этилацетатного сольвата и исходного эфира (1:1), т.пл. 100°C (с разл.).

Пример 25. 1,3 г 3-[(бензилокси)карбонил]-N-[5-[п-[N-[(бензилокси)карбонил] амидино] бензамидо] валерил]-L-аланинизобутилового эфира и 325 мг Pd/C в 25 мл уксусной кислоты перемешивают 5,5 ч в атмосфере водорода. Потом раствор фильтруют и выпаривают. Полученный остаток последовательно выпаривают с водой, метанолом и этанолом. Продукт растворяют в ацетонитриле и с помощью аммиака доводят значение pH раствора до 8. Затем перемешивают и отсасывают на нутч-фильтре. Получают 596 мг изобутилового эфира N-[5-(п-амидинобензамидо)-валерил]

-L-альфа-аспарагиновой кислоты в виде гидрата (1:1), т.пл. 162-166°C.

Исходный эфир с т.пл. 127,5-129,5°C получают следующим образом:

а) 4-бензиловый эфир N-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аспарагиновой кислоты в пиридине с дициклогексилкарбодиимидом, п-толуолсульфо кислотой и изобутанолом переводят в N-(трет.-бутоксикарбонил)-3-[(бензилокси)карбонил]-L-аланинизобутилового эфира.

Масс-спектр: 323 (8, M C₄H₉).

б) После отщепления трет.-бутоксикарбонильной группы в трифторуксусной кислоте продукт сочетают с 5-(1-трет.-бутоксиформамидо)валериановой кислотой до 3-[(бензилокси)карбонил]-N-[5-(1-трет.-бутоксиформамидо)валерил]-L-аланинизобутилового эфира, т.пл. 64-66°C.

Этот эфир с помощью трифторуксусной кислоты освобождают от защитной группы и затем в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия подвергают реакции с п-амидинобензоилхлоридом и потом с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают исходный эфир.

Пример 26.

562 мг бензилового эфира (S)-бета-[[DL-N-[п-[N-[(бензилокси)карбонил] амидино] бензоил]-3-метил-бета-аланил]амино]-гамма-оксо-1-пирролидин-масляной кислоты и 140 мг Pd/C в 11 мл уксусной кислоты перемешивают 2 ч в атмосфере водорода. Отфильтрованный раствор выпаривают. Полученный остаток выпаривают подряд с водой, метанолом и этанолом. Наконец продукт растворяют в этаноле и с помощью аммиака значение pH раствора доводят до 8, после чего перемешивают и отсасывают на нутч-фильтре. Получают 289 мг (S)-бета-[[DL-N-(п-амидинобензоил)-3-метил-бета-аланил]амино]-гамма-оксо-1-пирролидин-масляной кислоты в виде гидрата (2:3), т.пл. 222-224°C.

Исходный эфир получают следующим образом:

а) Бензиловый эфир (S)-бета-(1-трет.-бутоксиформамидо)-гамма-оксо-1-пирролидин-масляной кислоты освобождают от защитной группы с помощью трифторуксусной кислоты и сочетают с (RS)-3-(1-трет.-бутоксиформамидо)масляной кислотой до бензилового эфира (S)-бета-[(RS)-3-(1-трет.-бутоксиформамидо)бутирамидо]-гамма-оксо-1-пирролидин-масляной кислоты, т.пл. 104-105°C.

б) После отщепления трет.-бутоксикарбонильной группы в трифторуксусной кислоте и реакции с п-амидинобензоилхлоридом и затем с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия из указанного выше эфира получают исходный эфир.

Масс-спектр: 642 (100, M+N).

Пример 27. Аналогично примеру 8 из DL-N-[N-[п-[N-[(бензилокси)карбонил] амидино]бензоил]-бета-аланил]-3-метил-бета-аланинбензилового

эфира получают
DL-N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]
-3-метил-бета-аланин в виде гидрата (3:1),
т.пл. 291°C (с разл.).

Исходный эфир с т.пл. 179 180°C
получают следующим образом:

а) N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланин
сочетают с бензиловым эфиром
DL-3-аминомасляной кислоты до
DL-N-[N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланил]
-3-метил-бета-аланинбензилового эфира,
т.пл. 70 72°C.

б) Из этого эфира с помощью
трифторуксусной кислоты получают
DL-N-(бета-аланил)-3-метил-бета-аланинбенз
иловый эфир.

в) Этот эфир в смеси метиленхлорида,
воды и бикарбоната натрия подвергают
реакции с п-амидинобензоилхлоридом и
затем с бензиловым эфиром хлормуравьиной
кислоты, в результате чего получают
исходный эфир.

Пример 28. Аналогично примеру 8 из
N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[N-[N-[(бенз
илокси)карбонил]
амидино]бензоил]-бета-аланил]-L-серинэтило
вого эфира получают
N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-L-а
льфа-аспартил]-L-серинэтиловый эфир в
виде гидрата (2:7), т.пл. 201 203°C.

Исходный эфир с т.пл. 177 179°C
получают следующим образом:

а) 4-Бензиловый эфир
N-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аспарагиновой
кислоты сочетают с L-серинэтиловым эфиром
до
N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-(трет.-бутоксик
арбонил)-L-серинэтилового эфира, т.пл. 96
97 °C.

б) После отщепления трет.
-бутоксикарбонильной группы сочетают этот
продукт с

N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланином до
N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[N-(трет.-буток
сикарбонил)-бета-аланил]-L-серинэтилового
эфира, с т.пл. 132 134°C.

в) Этот эфир в трифторуксусной кислоте
освобождают от защитной группы, после чего
в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната
натрия его подвергают реакции с
п-амидинобензоилхлоридом и затем с
бензиловым эфиром хлормуравьиной
кислоты, в результате чего получают
исходный эфир.

Пример 29. Аналогично примеру 8 из
N-[N-[п-[DL-N-[(бензилокси)карбонил]
амидино]бензоил]-2-фенил-бета
-аланил]-бета-аланинбензилового эфира
получают
N-[DL-N-(п-амидинобензоил)-2-фенил-бета-ал
анил]-бета-аланин в виде гидрата (4:1),
т.пл. 276°C.

Исходный эфир с т.пл. 173 174°C
получают следующим образом:

а) DL-2-фенил-бета-аланин в
трет.-бутаноле и растворе едкого натра
подвергают реакции с ди-трет.
-бутилдикарбонатом, в результате чего
получают
DL-N-(трет.-бутоксикарбонил)-2-фенил-бета-а
ланин, т.пл. 147 148°C.

б) Этот продукт сочетают с
бета-аланинбензиловым эфиром до
N-[DL-N-(трет.

-бутоксикарбонил)-2-фенил-бета-аланил]-бета
-аланинбензилового эфира, т.пл. 115 116°C.

в) После отщепления защитной группы
этот эфир в смеси метиленхлорида, воды и
бикарбоната натрия подвергают реакции с
п-аминобензоилхлоридом и затем с
бензиловым эфиром хлормуравьиной
кислоты, в результате чего получают
исходный эфир.

Пример 30. Аналогично примеру 8 из
N-[N-[п-[N-[(бензилокси)карбонил] амидино]
бензоил]-бета-аланил]-DL-2

-метил-бета-аланинбензилового эфира
получают
DL-N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]
-2-метил-бета-аланин в виде гидрата (3:1),
т.пл. °300>C.

Исходный эфир с т.пл. 159 160°C
получают следующим образом:

а) N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланин
сочетают с бензиловым эфиром
[DL-2-метил-бета-аланина] до
DL-N-[N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланил]
-2-метил-бета-аланинбензилового эфира.
Масс-спектр: 365 (47, M+N).

б) После отщепления защитной группы
этот эфир в смеси метиленхлорида, воды и
бикарбоната натрия подвергают реакции с
п-амидинобензоилхлоридом и затем с
бензиловым эфиром хлормуравьиной
кислоты, в результате чего получают
исходный эфир.

Пример 31. Аналогично примеру 11 из
N-[N-[[[(R)-1-[п-[N-[(бензилокси)карбонил]
амидино] бензоил]-3-пирролидинил]
карбонил]-3-[(бензилокси)карбонил]
-L-аланил]-3-фенил-L-аланинбензилового
эфира после выпаривания с водой и
перемешивания в этаноле получают

N-[N-[[[(R)-1-(п-амидинобензоил)-3-пирролидин
ил]карбонил]-L-альфа
-аспартил]-3-фенил-L-аланин-ацетат (2:1) в
виде гидрата (3:2), т.пл. 215°C.

Исходный эфир получают следующим
образом:

а)
(R)-1-(трет.-бутоксикарбонил)-3-пирролидинка
рбоновую кислоту сочетают с
N-[3-[(бензилокси)карбонил]
-L-аланил]-3-фенил-L-аланин-бензиловым
эфиром до N-[N-[[[(R)-1-(трет.
-бутоксикарбонил)-3-пирролидинил] карбонил]
-3
-[(бензилокси)карбонил]-L-аланил]-3-фенил-L-
аланинбензилового эфира, т.пл. 84 85°C.

б) После удаления трет.
-бутоксикарбонильной группы в
трифторуксусной кислоте этот эфир в смеси
метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия
подвергают реакции с
п-амидинобензоилхлоридом и затем с
бензиловым эфиром хлормуравьиной
кислоты, в результате чего получают
исходный эфир, т.пл. 144 145°C.

Пример 32. Аналогично примеру 7 из
N-[N-[п-[N-[(бензилокси)карбонил]
амидино]бензоил]-бета
-аланил]-DL-2-фенил-бета-аланинбензилового
эфира получают
DL-N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-2-ф
енил-бета-аланин в виде гидрата (1:1), т.пл.
243 245°C.

Исходный эфир получают следующим
образом:

а) N-(трет.-бутоксикарбонил)-2-фенил-бета-аланин в ацетоне с бензилбромидом и карбонатом калия нагревают при температуре дефлегмации в течение 17 ч. Получают DL-N-(трет.-бутоксикарбонил)-2-фенил-бета-аланинбензиловый эфир, т.пл. 58 - 59°C.

б) После отщепления трет.-бутоксикарбонильной группы продукт сочетают с N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланином до DL-N-[N-(трет.-

-бутоксикарбонил)-бета-аланил]-2-фенил-бета-аланинбензилового эфира, т.пл. 84,5 86°C.

в) Этот эфир в трифторуксусной кислоте переводят в трифторацетат (бета-аланил)-2-фенил-бета-аланинбензилового эфира.

г) Последний в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия подвергают реакции с п-амидинобензоилхлоридом и затем с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают исходный эфир.

Пример 33. Аналогично примеру 11 из бензилового эфира

p-[2-[[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[N-[п-[N-[(бензилокси)карбонил]амидино]бензоил]-бета-аланил]-L-аланил]амино] этил]бензойной кислоты получают p-[2-[[N-[N-[п-(амидинобензоил)-бета-аланил]-L-альфа -аспартил]амино] этил] бензойную кислоту в виде гидрата (3:7), т.пл. 194 - 196°C (метанол/вода).

Исходный эфир с т.пл. 162 163°C получают следующим образом:

а) п-(2-хлорэтил)бензоилхлорид в метиленхлориде с бензиловым спиртом и пиридином переводят в бензиловый эфир п-(2-хлорэтил)-бензойной кислоты, масс-спектр: 274 (8, M).

б) Из этого эфира с азидом натрия в ДМСО получают бензиловый эфир п-(2-азидоэтил)бензойной кислоты, масс-спектр: 281 (2, M).

в) Этот эфир в пиридине подвергают реакции с трифенилфосфином и затем с конц. аммиаком, в результате чего получают бензиловый эфир п-(2-аминоэтил)-бензойной кислоты, масс-спектр: 226 (16, M-CH^oNH).

г) Сочетанием этого эфира с 4-бензиловым эфиром N-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аспарагиновой кислоты получают бензиловый эфир p-[2-[[3-[(бензилоксикарбонил)-N-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]амино]этил]бензойной кислоты, т.пл. 99 100 2C.

д) Этот эфир в трифторуксусной кислоте освобождают от защитной группы и сочетают с N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланином до бензилового эфира

p-[2-[[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланил]-L-аланил]амино]этил]бензойной кислоты, т.пл. 138 139°C.

е) После отщепления трет.-бутоксикарбонильной группы в трифторуксусной кислоте эфир в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия подвергают реакции с п-амидинобензоилхлоридом и затем с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают

исходный эфир.

Пример 34. Аналогично примеру 7 из DL-N-[N-[п-[N-[(бензилокси)карбонил]амидино]бензоил]-бета-аланил]-3-фенил-бета-аланинбензилового эфира получают [DL-N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-3-фенил-бета-аланин в виде гидрата (3:1), т.пл. 220°C (с разл.).

Исходный эфир с т.пл. 208°C получают следующим образом:

а) N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланин сочетают с DL-3-фенил-бета-аланинбензиловым эфиром до DL-N-[N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланил]-3-фенил-бета-аланинбензилового эфира, т.пл. 124,5 125°C.

б) Из этого эфира в трифторуксусной кислоте получают трифторацетат DL-N-(бета-аланил)-3-фенил-бета-аланинбензилового эфира.

в) Этот продукт в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия подвергают реакции с п-амидинобензоилхлоридом и затем с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают исходный эфир.

Пример 35. Аналогично примеру 11 из бензил-(S)-3-[[N-[п-[N-[(бензилокси)карбонил]амидино]бензоил]-бета-аланил]амино]-N-[п-[[(бензилокси)карбонил]метокси]фенэтил]сукцинамата получают [п-[2-[[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-L-альфа -аспартил]амино]этил]фенокси]уксусную кислоту в виде гидрата (2:7), т.пл. 210 213°C.

Исходный эфир с т.пл. 172 174°C получают следующим образом:

а) Трет.-бутил-[2-(4-оксифенил)этил]карбамат, бензиловый эфир бромуксусной кислоты и карбонат калия нагревают в ацетоне. Получают трет.-бутил-[п-[[[(бензилокси)карбонил]метокси]фенэтил]карбамат, масс-спектр: 385 (0,5 M).

б) После отщепления защитной трет.-бутоксикарбонильной группы сочетают продукт с 4-бензиловым эфиром N-(трет.-бутоксикарбонил)аспарагиновой кислоты до бензил-(S)-N-[п-[[[(бензилокси)карбонил]метокси]фенэтил]-3-[1-трет.-бутоксиформамидо]сукцинамата, т.пл. 178,5 180,5°C.

в) Этот продукт в трифторуксусной кислоте освобождают от защитной группы и сочетают с N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланином до трет.-бутил-[2-[[[(S)-2[[бензилокси)карбонил]-1-[[п-[[[(бензилокси)карбонил]метокси]фенэтил]карбамоил]этил]карбамата, т.пл. 123 - 124°C.

г) После отщепления защитной трет.-бутоксикарбонильной группы продукт в смеси метиленхлорида, воды и бикарбоната натрия подвергают реакции с п-амидинобензоилхлоридом и затем с бензиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, в результате чего получают исходный эфир.

Пример 36.

а) Раствор 280 мг 1-[N-(п-цианобензоил)-бета-аланил]-4-пипери

динуксусной кислоты и 1 мл триэтиламина в 15 мл пиридина насыщают сероводородом. Через 36 ч раствор выпаривают, а остаток взвешивают в смеси этилацетата и воды. Фильтрация и высушивание нерастворимого вещества дают 255 мг 1-[N-[п-(тиокарбамоил)бензоил]-бета-аланил]-4-пиперидинуксусной кислоты.

б) Раствор 150 мг продукта предыдущей стадии в 15 мл ацетона с 1 мл метилйодида нагревают 3 ч при температуре кипения. После охлаждения раствора до комнатной температуры выпадает в осадок 130 мг гидройодида 1-[N-[п-[1-(метилтио)формимидоил]бензоил]-бета-аланил]-4-пиперидинуксусной кислоты (1:1), т.пл. 206-207°C.

в) 100 мг 1-[N-[п-[1-(метилтио)формимидоил]бензоил]-бета-аланил]-4-пиперидинуксусной кислоты и 30 мг ацетата аммония нагревают в 10 мл метанола в течение 3 ч при температуре кипения. После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтруют, выпаривают и смешивают с диэтиловым эфиром. Выпавшее в осадок масло после удаления растворителя декантированием хроматографируют на силикагеле RP 18 смесью воды и метанола (10:1). Получают 24 мг гидройодида 1-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-4-пиперидинуксусной кислоты (10:1), т.пл. 206°C.

Исходный нитрил получают следующим образом:

а) 4,96 г 4-цианобензоилхлорида и 2,67 г бета-аланина перемешивают в 450 мл раствора бикарбоната натрия (2%) в течение 4 ч при комнатной температуре и затем подкисляют (до pH 6) конц. серной кислотой. Раствор выпаривают и экстрагируют этилацетатом. Высушивание и выпаривание органической фазы дают остаток, из которого диизопропиловым эфиром получают 4,69 г N-(п-цианобензоил)-бета-аланина, т.пл. 155-157°C.

б) Сочетание 635 мг N-(п-цианобензоил)-бета-аланина с 540 мг 4-пиперидинуксусной кислоты и хроматография продукта на силикагеле RP 18 смесью ТГФ и воды (85:15) дают 300 мг 1-[N-(п-цианобензоил)-бета-аланил]-4-пиперидинуксусной кислоты, масс-спектр: 344 (M+H)⁺.

Пример 37. 400 мг трет.-бутил-4[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-1-пиперазинацетата перемешивают в 15 мл метилхлорида и 15 мл трифторуксусной кислоты. Раствор выпаривают, остаток взвешивают в 5 мл этанола, а нерастворимое вещество отфильтровывают. Фильтрат смешивают с этилацетатом. Осадок отсасывают на нутч-филт্রে и высушивают. Хроматография сырого продукта на силикагеле RP 18 водой дает 38 мг трифторацетата 4-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-1-пиперидинуксусной кислоты (5:8), т.пл. 157-158°C.

Исходное вещество получают следующим образом:

а) 2,23 г N-бензилоксикарбонил-бета-аланина сочетают с 2,58 г пиперазина. Остаток, полученный после выпаривания продукта, взвешивают в ТГФ, нерастворимое вещество отфильтровывают, а фильтрат выпаривают.

Хроматография остатка на силикагеле RP 18 смесью воды и метанола (2:5) дает 2,51 г бензил-[2-(4-пиперазинилкарбонил)этил]карбамата, масс-спектр: 291 (M⁺).

б) 600 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, 0,3 мл трет.-бутилового эфира бромуксусной кислоты и 25 мг гидросульфата тетрабутиламмония растворяют в 10 мл толуола и перемешивают в течение 1 ч в 10 мл 50-ного раствора едкого натра. Органическую фазу промывают водой и выпаривают. Хроматография остатка на силикагеле смесью этилацетата и метанола (9:1) дает 480 мг трет.-бутил-4-[N-[(бензилокси)карбонил]-бета-аланил]-1-пиперазинацетата, масс-спектр: 406 (M+H)⁺.

в) Продукт предыдущей стадии в присутствии 200 мг Pd/C в этаноле гидрируют в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывают, а фильтрат выпаривают. Получают 290 мг трет.-бутил-4-бета-аланил-1-пиперазинацетата, масс-спектр: 271 (M⁺).

г) Продукт предыдущей стадии и 341 мг п-амидинобензоилхлорида перемешивают в 20 мл метилхлорида и 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяют и выпаривают, а остаток взвешивают в этилацетате. После отсасывания на нутч-филт্রে и высушивания кристаллов получают 400 мг трет.-бутил-4-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-1-пиперазинацетата, масс-спектр: 481 (M+H)⁺.

Пример 38. Аналогично примеру 37 освобождают 1,6 г N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-L-валин-трет.-бутиловый эфир от защитной группы. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле RP 18 смесью воды и ТГФ (95:5). В результате получают 867 мг N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-L-альфа-аспартил]-L-валин-трифторацетата, т.пл. 162-163°C.

Исходное вещество получают следующим образом:

а) 4-трет.-бутиловый эфир N-бензилоксикарбонил-L-аспарагиновой кислоты и L-валин-трет.-бутиловый эфир сочетают до N-[N-[(бензилокси)карбонил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-L-валин-трет.-бутилового эфира, т.пл. 75°C (с разл.).

б) Этот эфир освобождают от защитной группы, как указано в примере 37 в). Получают N-[3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-L-валин-трет.-бутиловый эфир, т.пл. 71°C.

в) 2,8 г продукта предыдущей стадии сочетают с 1,78 г N-[(бензилокси)карбонил]-бета-аланина. Полученный сырой продукт хроматографируют на силикагеле этилацетатом. Получают 2,24 г N-[N-[N-[(бензилокси)карбонил]-бета-аланил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-L-валин-трет.-бутилового эфира, т.пл. 126°C.

г) Освобождение 2,2 г продукта предыдущей стадии аналогично примеру 37 в) дает 1,61 г N-[N-бета-аланил-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-L-валин-трет.-бутилового эфира.

д) Реакцией 1 г п

-амидинобензоилхлорида с 1,61 г продукта предыдущей стадии согласно примеру 37 г) дает 1,62 г исходного эфира.

Пример 39. Аналогично примеру 37 освобождают 1,4 г N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-(п-трет.-бутоксифенил)-L-аланин-трет.-бутилового эфира от защитной группы. Продукт взвешивают в этаноле, нерастворимое вещество отфильтровывают, а к фильтрату добавляют диэтиловый эфир. Отсасывание на нутч-фильтре и промывка осадка 20 мл смеси изопропанола и этанола (1:1) дает 801 мг N-[N-[N-(п-амидинобензоил)-бета-аланил]-L-альфа-аспартил]-3-(п-оксифенил)-L-аланин-трифтороацетата (2:5), т.пл. 202 - 204°C (разл.).

Исходный эфир получают следующим образом:

а) N-[(9Н-флуорен-9-илокси)карбонил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланин и 3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланин-трет.-бутиловый эфир сочетают до N-[N-[(9Н-флуорен-9-илокси)карбонил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-(п-трет.-бутоксифенил)-L-аланин-трет.-бутилового эфира.

б) 3,2 г продукта предыдущей стадии перемешивают в 50 мл ДМФ и 5 мл пиперидина. Полученный раствор выпаривают. Остаток взвешивают в метаноле и нерастворимое вещество отфильтровывают. Фильтрат выпаривают и хроматографируют на силикагеле этилацетатом. Получают 2 г 3-(трет.-бутоксифенил)-N-[3-(п-трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-L-аланин-трет.-бутилового эфира.

в) Продукт предыдущей стадии сочетают с 0,96 г N-бензилоксикарбонил-бета-аланина. Полученный сырой продукт хроматографируют на силикагеле этилацетатом. Получают 2,23 г N-[N-[N-[(бензилокси)карбонил]-бета-аланил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-(п-трет.-бутоксифенил)-L-аланин-трет.-бутилового эфира, масс-спектр: 670 (M+H)^o.

г) Снятие защитной группы с 2,1 г продукта предыдущей стадии аналогично примеру 37 в) дает 1,67 г N-[N-бета-аланил]-3-(трет.-бутоксикарбонил)-L-аланил]-3-(п-трет.-бутоксифенил)-L-аланин-трет.-бутилового эфира.

Масс-спектр: 536 (M+H)⁺.

д) Реакция сочетания 1,5 г продукта предыдущей стадии с 0,6 г п-амидинобензоилхлоридом согласно примеру 37 г) дает 1,6 г исходного эфира.

Масс-спектр: 682 (M+H)⁺.

Пример 40.

Аналогично примеру 24 получают N-[N-[N-[(5-амидино-2-пиридил)карбонил]-бета-аланил]-L-альфа-аспартил]-3-фенил-L-аланин, т.пл. 222-223°C.

Соответствующий исходный эфир получают следующим образом:

а) N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[N-(трет.-бутоксикарбонил)-бета-аланил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланинбензиловый эфир освобождают от защитной группы в

смеси метилхлорида и трифторуксусной кислоты, после чего его сочетают с 5-циан-2-пиридинкарбоновой кислотой до N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[N-[(5-циано-2-пиридил)карбонил]-бета-аланил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланинбензилового эфира, т.пл. 157 - 158°C.

б) Из этого продукта сероводородом и триэтиламино в пиридине получают N-[[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[N-[[5-(тиокарбамоил)-2-пиридил]карбонил]-бета-аланил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланинбензиловый эфир, т.пл. 131-132°C.

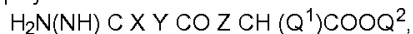
в) Этот эфир подвергают реакции с метилйодидом в ацетоне, затем с ацетатом аммония и уксусной кислотой в метаноле и, наконец, с ди-трет.-бутил-дикарбонатом и триэтиламино в ДМФ, в результате чего получают N-[3-[(бензилокси)карбонил]-N-[N-[[5-[N-(трет.-бутоксикарбонил)-амидино]-2-пиридинл]карбонил]-бета-аланил]-L-аланил]-3-фенил-L-аланинбензиловый эфир, масс-спектр: 779 (11, M+H).

Пример А. Соединение формулы I можно использовать известным образом в качестве действующего начала для приготовления таблеток состава, представленного в табл.2.

Пример Б. Соединение формулы I можно использовать известным образом в качестве действующего начала для приготовления капсул состава, представленного в табл.3.

Формула изобретения:

1. Производные уксусной кислоты формулы

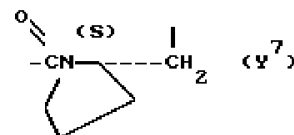
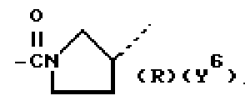
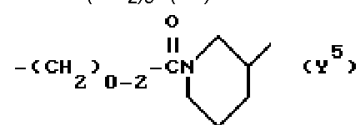
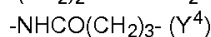
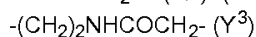
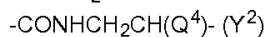
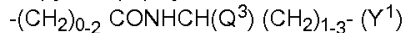


где Q¹ водород или фенил;

Q² водород или фенилнизший алкил;

X 1,4-фенилен, 2,5-пиридин или 1,4-пиперидинил, присоединенный через углеродный атом в положении 4 к группе Y;

Y группа формулы



Q³ водород, метил, фенил, -COOH или -CONH(CH₂)₂COOH;

Q⁴ водород, метил или фенил;

Z 1,4-пиперазинил, 1,4-пиперидинил, присоединенный через атом азота в положении 1 к группе CO, или группа формулы -NHCH(R¹)- или -NHCH(COR²)-;

R¹ водород, метил, фенил или -COO-низший алкил;

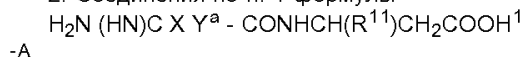
R² остаток присоединенной через

аминогруппу α -аминокарбоновой кислоты, или остаток сложного эфира этой кислоты, или группа формулы $-NHCH_2CH_2Ag$, или $-COR^2$ -карбамоил, или пирролидиноил;

Ag фенил, незамещенный или замещенный карбоксильной группой, или $-O(CH_2)_{1-4}-COOH$,

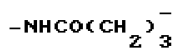
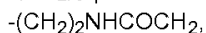
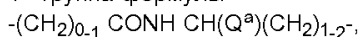
или их гидраты, или их сольваты, или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения по п. 1 формулы

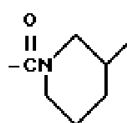


где X 1,4-фенилен или 1,4-пиперидинилен, присоединенный к группе Y^a через атом C в положении 4;

Y^a группа формулы



или

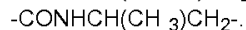
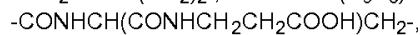
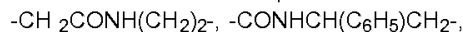


Q^a водород или фенил;

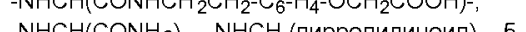
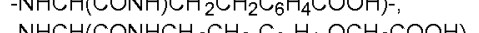
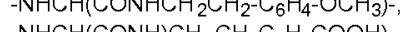
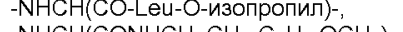
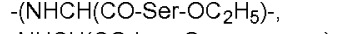
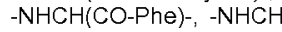
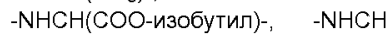
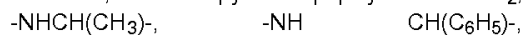
R^{11} водород или $-CO-R^{22}$;

R^{22} остаток присоединенной через аминогруппу α -аминокарбоновой кислоты или остаток сложного эфира этой кислоты, а также их гидраты, или сольваты и физиологически совместимые соли.

3. Соединение по п.1, где X, Z, Q^1 и Q^2 имеют указанные в п.1 значения и Y группа формулы Y^1 , в частности группа формулы $-CONH(CH_2)_{2-4}-$,



4. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что X, Y, Q^1 и Q^2 имеют значения, указанные в п. 1, а Z группа формулы $-NHCH_2-$, $-NHCH(CH_3)-$, $-NHCH(CH_2C_6H_5)-$,



5. Соединения по п. 2 из следующей группы:

N-/N-/4-(p-амидинобензамидо)бутирил/-L-аспартил/-L-валин,

N-/N-(p-амидинобензоил)-b-аланил/-b-аланин

и в частности

N-/N-/N-(p-амидинобензоил)-b-аланил/-L-а

-аспартил/-3-фенил-L-аланин.

6. Соединения по п.2 из следующей группы:

N-/N-/N-(1-амидино-4-пиперидинилкарбонил)-

b-аланил/-L-а-аспартил/-3-фенил-L-аланин,

N-/N-/N-(p-амидинофенилацетил)-b-

аланил/-L-а-аспартил/-3-фенил-L-аланин,

N-/N-/4-(p-амидинофенилкарбамоил)бутирил/-

L-а-аспартил/-3-фенил-L-аланин,

N-/N-/4-(p-амидинофенилкарбамоил)

ацетил/-L-а-аспартил/-3-фенил-L-аланин,

рац-N-/1-(p-амидинобензоил)-3-пиперидинил

карбонил/-b-аланин,

N-/4-(p-амидинобензамидо)бутирил/-b-аланин

и N/(DL)-

5 N-(p-амидинобензоил)-3-фенил-b-аланин/-b-а

ланин.

7. Соединения по п.1 из следующей

группы: N-/N-/N-(p-амидинобензоил)-b

-аланил/-L-а-аспартил/-L-лейцинизопропилов

ый эфир,

10 N-/N-/N-(p-амидинобензоил)-b-аланил)-L-а-асп

артил/-L-валин,

N-/N-/N-(p-амидинобензоил)-b-аланил/-L-а

-аспартил/-3-p-оксифенил-L-аланин,

15 N-/N-/5-(p-амидинобензамидо)

валерил/-a-аспартил/-3-фенил-L-аланин,

изобутиловый эфир

N-/5-(p-амидинобензамидо)валерил/-L-аспара

гиновой кислоты,

N-/N-/N-(p-амидинобензоил)-b-аланил/-a-аспа

20 ртил/-L-серинэтиловый эфир и

N-/N-/(R)-1-(p-амидинобензоил)-3-пирролидин

ил/

карбонил/-L-а-аспартил/-3-фенил-L-аланин.

8. Соединения по п. 1 из следующей

группы:

25 N-/5-(p-амидинобензамидо)валерил/-b-аланин

,

N,N'/(S)-(p-амидинобензамидо)этилен/дикарб

онил/ди-b-аланин,

N-2-(p-амидинобензоил)-N-4-(2-карбоксиил)-

30 L-аспарагин,

рац-N-//1-/3-(амидино-4-пиперидинил)пропион

ил/-3-пиперидинил/карбонил/-b-аланин,

DL-N-/N-(p-аминобензоил)-b-аланил-2-фенил-

b-аланин,

N-/(S)-1-(p-амидинобензоил)-2-пирролидинил/

35 ацетил-b-аланин,

(S)-3-//N-(p-амидинобензоил)-b-аланил/амино-

3-(p-метоксифенэтил)

карбамоил)пропионовая кислота,

N-/(p)-1-(p-амидинобензоил)-3-пирролидинил)

карбамоил)-b-аланин, a-амид

40 N-(N-(p-амидинобензоил)-2-метил-b-аланил/-L-

-аспарагиновой кислоты,

N-/N-/4-(p-амидинофенил)ацетил/-b-аланил)-b-а

45 ланил,

рац-N-/(1-p-амидинофенил)ацетил)-3-пипери

динил)карбонил)-b-аланинбензиловый эфир,

рац-N-/(1-(p-амидинофенил)

ацетил)-3-пиперидинил)карбонил/-b-аланин,

50 N-/N-/N-/3-(1-амидино-5-пиперидинил)пропион

ил/-b-аланил/-L-а

-аспартил/-3-фенил-L-аланин, (S)-b-//DL

-N-(p-амидинобензоил)-3-метил-b-аланил/ами

но/-g-оксо-1-пирролидинмасляная кислота,

DL-N-/N-(p-амидинобензоил)-b-

аланил/-3-метил-b-аланин,

55 N-/DL-N-(p-амидинобензоил)-2-фенил-b

-аланил/-b-аланин,

DL-N-/N-(p-амидинобензоил)-b-

аланил/-2-метил-b-аланин,

p-/2-/N-/N-(p-амидинобензоил)-b

-аланил/-L-а-аспартил/-аминоэтил/бензойная

кислота,

DL-N-N-(p-амидинобензоил)-b-аланил-3-фенил

-b-аланин, /p-2-

/N-/N-(p-амидинобензоил)-b-аланил)-L-а

-аспартил)-аминоэтил)фенокси)уксусная

кислота, 1-/N-(p-амидинобензоил)-b

аланил)-4-пиперидинуксусная кислота,

4-/N-(p-амидинобензоил)-b-аланил)-1-пипераз

инуксусная кислота и

N-/N-/N-(5-амидино-2-пиридил)карбонил)-b-ала

-18-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2072359 C1

RU 2072359 C1

Таблица 1

Продукт по примеру	1	2	3	4
IC ₅₀ (мМ)	0,0003	0,13	0,045	0,035

Продукт по примеру	5	6	7	8
IC ₅₀ (мМ)	0,01	0,01	0,027	0,10

Продукт по примеру	9	10	11	18
IC ₅₀ (мМ)	0,005	0,022	0,0025	0,010

Продукт по примеру	25	28	31	38	39
IC ₅₀ (мМ)	0,0067	0,005	0,0128	0,0036	0,0012

Таблица 2

Состав	Количество на таблетку
Действующее начало	200 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	155 мг
Крахмал кукурузный	25 мг
Тальк	25 мг
Оксипропилметилцеллюлоза	20 мг
	425 мг

Таблица 3

Состав	Количество на капсулу
Действующее начало	100,0 мг
Крахмал кукурузный	20,0 мг
Тальк	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
	220,0 мг