

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491156** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.09.16**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.12.27**

(51) Int. Cl. **C07K 1/02** (2006.01)  
**C07B 61/00** (2006.01)  
**C07C 227/18** (2006.01)  
**A61K 38/12** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07C 229/00** (2006.01)  
**C07K 7/64** (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-АЛКИЛАМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДА, СОДЕРЖАЩЕГО N-АЛКИЛАМИНОКИСЛОТУ**

---

(31) **2021-214900; 2022-168608**

(32) **2021.12.28; 2022.10.20**

(33) **JP**

(86) **РСТ/JP2022/048135**

(87) **WO 2023/127869 2023.07.06**

(71) Заявитель:

**ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ  
КАЙСЯ (JP)**

(72) Изобретатель:

**Комия Сию, Хоу Цзэнъе (JP)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения N-моноалкиламино кислоты или ее эфира, или пептида, содержащего N-моноалкиламино кислоту или ее эфир, включающему стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида и катализатора в присутствии водорода и в растворителе. Стадию алкилирования проводят при давлении 1 атм или более и она предназначена для получения N-моноалкиламино кислоты или ее эфира, или пептида, содержащего N-моноалкиламино кислоту или ее эфир, полученного путем присоединения первичной алкильной группы соответствующей алкилирующему реагенту, содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, к исходной аминокислоте или аминокислоте, содержащейся в ее эфире.

**A1**

**202491156**

**202491156**

**A1**

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-АЛКИЛАМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДА,  
СОДЕРЖАЩЕГО N-АЛКИЛАМИНОКИСЛОТУ

5

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу получения N-алкиламино кислоты и пептида, содержащего N-алкиламино кислоту.

Уровень техники

10 В последние годы стало известно, что соединения, обладающие молекулярной массой, равной более 500, могут способствовать ингибированию взаимодействий на поверхности целевого белка, т.е. белок-белковых взаимодействий, на которые затруднительно воздействовать с использованием обычных соединений-малых молекул. Эти молекулы отличаются от малых  
15 молекул (обладающих молекулярной массой, равной 500 или менее), которые использовали в качестве лекарственных средств для перорального введения, и крупных молекул (обладающих молекулярной массой, равной более 100000), использующихся в качестве фармацевтических средств на основе антител, и они называются соединениями, обладающими средней молекулярной массой  
20 (обладающими молекулярной массой, равной от 500 до 2000). Соединения, обладающие средней молекулярной массой, становятся известными как новые средства, которые обеспечивают возможность разработки лекарственных средств, действие которых направлено на сложные мишени. На рынке уже существуют относящиеся к обладающим средней молекулярной соединениям  
25 фармацевтические средства на основе пептидов 40 типов или более. Так, например циклоспорин используют в качестве иммунодепрессивного средства (непатентная литература 1).

Известно, что многие пептиды, которые являются активными ингредиентами в фармацевтических средствах на основе пептидов, содержат в их  
30 молекулах неприродные аминокислоты, такие как N-алкиламино кислоты. Известно, что пептиды, содержащие неприродные аминокислоты, в частности N-алкиламино кислоты, обладают улучшенными метаболической стабильностью и проницаемостью мембран, необходимыми для их использования в качестве

активных ингредиентов в фармацевтических продуктах (патентная литература 1 и 2).

Для получения соединения, используемого в качестве фармацевтического продукта, необходимо разработать эффективный способ химического синтеза соединения, подходящий для серийного синтеза. В случае получения пептида, содержащего в последовательности неприродную аминокислоту, в особенности пептида, содержащего N-алкиламинокислоту, затруднением являлось то, что выход искомого продукта уменьшается вследствие низкой реакционной способности при проведении реакции конденсации ввиду стерических затруднений, обусловленных наличием алкильной группы, присоединенной к атому азота аминогруппы, рацемизацией аминокислотного остатка в  $\alpha$ -положении и т.п. (непатентная литература 2). При этом для получения N-алкиламинокислоты или пептида, содержащего N-алкиламинокислотный остаток, проводимого по реакции алкилирования аминогруппы, известны методики алкилирования алифатической первичной аминогруппы, содержащейся в аминокислоте или структуре пептида, проводимые в атмосфере водорода с использованием алкилальдегида или алкилнитрила в качестве алкилирующего реагента (патентная литература 3, непатентная литература 3 и 4). Кроме того, известны методики превращения алифатической первичной аминогруппы во вторичную аминогруппу путем селективного алкилирования в атмосфере водорода с использованием алкилнитрила в качестве алкилирующего реагента (непатентная литература 5 и 6). В качестве методики N-алкилирования пептида известна методика N-алкилирования первичного амина, защищенного, например, 2-нитробензолсульфонильной группой, с использованием алкилирующего реагента, такого как диалкилсульфат, с последующим удалением защитной группы (непатентная литература 7). Также известна методика синтеза, предназначенная для N-алкилирования пептида с использованием борогидрида в качестве восстановительного реагента (непатентная литература 8).

30 Список цитированной литературы

Патентная литература

[Патентная литература 1] WO 2018/225864.

[Патентная литература 2] WO 2020/122182.

[Патентная литература 3] WO 2000/015656.

Непатентная литература

[Непатентная литература 1] Future Med. Chem., 2009, 1, 1289-1310.

[Непатентная литература 2] J. Peptide Res., 2005, 65, 153-166.

5 [Непатентная литература 3] J. Med. Chem. 1992, 35, 4195-4204.

[Непатентная литература 4] J. Org. Chem. 1984, 49, 5269-5271.

[Непатентная литература 5] Org. Lett. 2004, 6, 4977-4980.

[Непатентная литература 6] Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 293-304.

[Непатентная литература 7] Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1331-1342.

10 [Непатентная литература 8] Chem. Sci. 2017, 8, 2717-2722.

Краткое изложение сущности изобретения

Техническая задача

Для эффективного N-алкилирования аминогруппы, находящейся на N-конце аминокислоты или пептида, необходим способ синтеза, с помощью которого  
15 можно провести моноалкилирование и превращение алифатической первичной аминогруппы, содержащейся в структуре аминокислоты или пептида, во вторичную аминогруппу с высокой селективностью. Кроме того, для получения пептида, содержащего N-алкиламинокислоту, необходимо проведение множества стадий, включая удаление защитной группы аминогруппы, находящейся на N-  
20 конце, N-алкилирование аминогруппы, находящейся на N-конце, и последующую реакцию удлинения аминокислоты. Таким образом, задачей настоящего изобретения является разработка способа эффективного получения N-моноалкиламинокислоты или пептида, содержащего N-моноалкиламинокислотный остаток.

25 При проведении обычных способов N-алкилирования часто получают не только вторичный амин, образующийся вследствие моноалкилирования первичной аминогруппы, содержащейся в субстрате, но и побочные продукты, включая диалкилированный третичный амин. Побочные продукты иногда  
30 затруднительно отделить. Если и аминогруппа, содержащаяся в субстрате, и вводимая алкильная обладают небольшим объемом, то обычно затруднительно увеличить селективность реакция моноалкилирования по сравнению с селективностью реакции диалкилирования. Непатентная литература 3-6 и патентная литература 3 относятся к способу введения объемной стерически

затрудненной алкильной группы в аминогруппу, содержащуюся в объемном стерически затрудненном субстрате, однако не описана обладающая высокой селективностью реакция моноалкилирования. В действительности, если способ селективного превращения алифатического первичного амина во вторичный амин, проводимый в атмосфере водорода с использованием алкилнитрила в качестве алкилирующего реагента, использовали для получения пептида, соответствующего раскрытиям, приведенным в непатентной литературе 5 и 6, реакционная способность являлась низкой вследствие стерической затрудненности аминогруппы, и это приводило к затруднениям при попытках эффективным образом получить искомый продукт.

При этом при получении пептида по жидкофазным методикам обычно используют аминокислоту, в которой находящаяся на N-конце аминогруппа защищена бензилоксикарбонильной группой (также называемой группой Cbz). Если реакцию удлинения пептидной цепи, обладающей последовательностью, содержащей N-алкиламинокислоту, проводят с использованием такой защищенной аминокислоты, то условия проведения реакции, такие как жидкотекучесть растворителя или раствора для проведения реакции, могут различаться на каждой из следующих стадий: стадия удаления защитной группы Cbz, стадия алкилирования находящейся на N-конце аминогруппы и стадия реакции удлинения пептидной цепи. Кроме того, необходимо множество стадий обработки, включая процедуру последующей обработки и процедуру выделения, проводимые на каждой стадии, поэтому это является трудоемким. Для использования защитной группы и проведения на следующей стадии реакции алкилирования, описанных в непатентной литературе 7, необходимо проведение трех стадий: введение конкретной защитной группы в находящуюся на N-конце аминогруппу, алкилирование и удаление защитной группы, поэтому способ получения затруднительно назвать практичным способом. Способ, в котором в качестве восстановительного реагента используют борогидрид, как это описано в непатентной литературе 8, является лишь примером получения N-замещенного пептида с использованием бензальдегида, обладающего существенной стерической затрудненностью. Кроме того, реагент-гидрид, такой как борогидрид, необходимо использовать в количестве, большем или равном количеству соединения-субстрата, поэтому

процедуры стадии последующей обработки раствора реакционной смеси, содержащей избыток реагента, являются трудоемкими. Если эти способы используют для синтеза пептида, то реакцию удаления защитной группы, находящейся на N-конце пептида, и реакцию алкилирования находящейся на N-конце аминогруппы необходимо проводить в виде отдельных стадий вследствие их различий, поэтому также затруднительно проводить реакцию удаления защитной группы и реакцию N-алкилирования в одном реакторе.

#### Решение задачи

Настоящее изобретение относится к способу получения N-алкиламиноокислоты и пептида, содержащего N-алкиламиноокислоту. Задачей настоящего изобретения являлась разработка способа эффективного получения аминокислоты или N-алкилированной формы пептида независимо от объемности субстрата или вводимой алкильной группы, и авторы настоящего изобретения исследовали условия проведения реакции N-алкилирования, уделяя большое внимание алкилирующим реагентам, восстановительным реагентам, катализаторам и добавкам. Затем авторы настоящего изобретения исследовали реакцию алкилирования, проводимую с использованием в качестве алкилирующего реагента алкилнитрила или алкилальдегида, с добавлением органического основания, использующегося в качестве добавки, в присутствии катализатора на основе переходного металла, в атмосфере водорода при нормальном давлении (1 атм) или более высоком давлении, и обнаружили, что условия применимы для проведения реакции N-алкилирования аминокислот, а также реакции N-алкилирования пептидов. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что, если аминокислоту или пептид, содержащие на N-конце защитную группу, которую можно удалить при условиях проведения гидрогенолиза, используют при условиях, предлагаемых в настоящем изобретении, то реакцию удаления защитной группы и реакцию N-алкилирования можно провести в одном реакторе. Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что если при проведении реакции в одном реакторе в качестве добавки добавляют кислоту, то можно эффективным образом получить искомый N-алкилированный продукт.

Так, например, настоящее изобретение относится к следующим воплощениям (1) - (35).

(1) Способ получения N-моноалкиламинокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, включающий:

стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида и катализатора в растворителе в присутствии водорода,

где стадию алкилирования проводят при давлении 1 атм или более и получают N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, или пептид, содержащий N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту, содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминогруппе в исходной аминокислоте или ее эфире.

(1.1) Способ получения N-моноалкиламинокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, включающий:

стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида, восстановительного реагента - гидрида и катализатора в растворителе,

где на стадии алкилирования получают N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, или пептид, содержащий N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту, содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминогруппе в исходной аминокислоте или ее эфире.

(1.2) Способ согласно (1) или (1.1), где алкилирующим реагентом, содержащим первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенным метилгалогенидом является алкилирующий реагент, содержащий первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил.

(2) Способ по любому из (1) - (1.2), где алкилирующим реагентом, содержащим первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, является C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилнитрил или C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилальдегид.

(2.1) Способ согласно (2), где замещенным метилгалогенидом является один представитель, выбранный из группы, состоящей из метоксиметилхлорида (ММ-Сl), этоксиметилхлорида (ЕМ-Сl), 2-метоксиэтоксиметилхлорида (МЕМ-Сl) и 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорида (SEM-Сl).

5 (2.2) Способ по любому из (1.1) - (2.1), где восстановительным реагентом - гидридом является триалкилсилан.

(2.3) Способ согласно (2.2), где триалкилсиланом является триэтилсилан.

(3) Способ по любому из (1) - (2.2), где катализатором является гетерогенный катализатор гидрирования, содержащий переходный металл.

10 (4) Способ согласно (3), где гетерогенным катализатором гидрирования является катализатор, содержащий переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Pd, Rh и Pt.

(5) Способ согласно (3) или (4), где гетерогенным катализатором гидрирования является катализатор, выбранный из группы, состоящей из Pd-С, Pd(OH)<sub>2</sub>-С, Rh-С и катализатора Адамса.

15 (6) Способ по любому из (1) - (5), где растворитель включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из растворителя на основе простого эфира, растворителя на основе спирта и растворителя на основе сложного эфира.

20 (7) Способ по любому из (1) - (6), где растворитель выбран из группы, состоящей из растворителя на основе простого эфира, растворителя на основе спирта, растворителя на основе сложного эфира и их комбинации.

(8) Способ по любому из (1) - (7), где растворителем является растворитель на основе простого эфира, выбранный из группы, состоящей из  
25 тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, диметилового эфира, метил-трет-бутилового эфира, циклопентилметилового эфира, диизопропилового эфира, 4-метилтетрагидропирана, диоксана и диэтилового эфира.

(9) Способ по любому из (1) - (7), где растворителем является растворитель на основе спирта, выбранный из группы, состоящей из метанола, этанола,  
30 пропанола, бутанола и пентанола.

(10) Способ по любому из (1) - (7), где растворителем является растворитель на основе сложного эфира, выбранный из группы, состоящей из этилацетата, пропилацетата и бутилацетата.

(11) Способ по любому из (1) - (10), дополнительно включающий контактирование реакционной смеси на стадии алкилирования с дополнительным количеством водорода.

5 (12) Способ по любому из (1) - (11), где аминогруппа в исходной аминокислоте или ее эфире, или пептиде, содержащем исходную аминокислоту или ее эфир, присоединена к защитной группе, которую можно удалить при условиях проведения реакции гидрогенолиза.

(12.1) Способ согласно (12), включающий стадию удаления защитной группы (удаление защитной группы).

10 (13) Способ согласно (12) или (12.1), где защитной группой является арилметилоксикарбонильная группа.

(14) Способ согласно (12) или (13), где удаление защитной группы проводят в присутствии добавки, выбранной из группы, состоящей из п-толуолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, бисульфата натрия, триэтиламингидрохлорида и пропилфосфоновой кислоты.

(14.1) Способ по любому из (12) или (13), где реакционная смесь на стадии алкилирования дополнительно содержит основание.

(14.2) Способ по любому из (12) - (14.1), где удаление защитной группы и стадию алкилирования проводят в одном реакторе.

20 (15) Способ по любому из (1) - (11), где аминогруппой в исходной аминокислоте или ее эфире, или пептиде, содержащем исходную аминокислоту или ее эфир, является первичная аминогруппа, и

25 реакционная смесь на стадии алкилирования дополнительно содержит основание.

(16) Способ согласно (14.1) или (15), где основанием является третичный амин.

30 (17) Способ согласно (16), где третичный амин выбран из группы, состоящей из 1,8-диазацикло[5.4.0]ундецен-7,1,5-диазацикло[4.3.0]нонен-5, N-метилморфолина, 1,4-диазацикло[2.2.2]октана, триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина, пиридина и коллидина.

(18) Способ получения пептида или его эфира, включающий стадии:



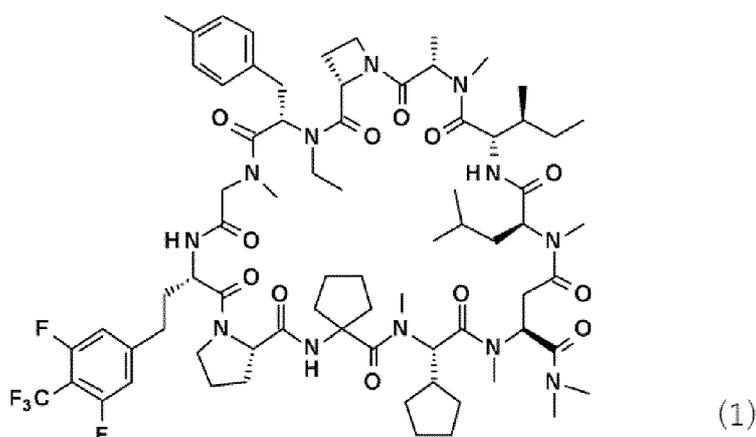
пептидом, содержащим циклический фрагмент, или его эфиром является пептид, состоящий из от 8 до 15 аминокислот или их эфиров.

(20.1) Способ получения пептида, содержащего 5 или большее количество, 6 или большее количество, или 7 или большее количество N-  
5 алкиламинокислотных остатков или их эфиров, включающий способ по любому из (18) - (20).

(20.2) Способ по любому из (18) - (20), где пептидом, содержащим циклический фрагмент, или его эфиром является пептид, содержащий циклический фрагмент, представленный следующей формулой (1):

10

[Формула 2]



или его соль, или его сольват.

(20.3) Способ согласно (20.2), где пептидом, содержащим циклический фрагмент, или его солью, или его сольватом, является сольват пептида,  
15 содержащего циклический фрагмент, представленный формулой (1).

(20.4) Способ согласно (20.2), где пептидом, содержащим циклический фрагмент, или его солью, или его сольватом, является гидрат пептида, содержащего циклический фрагмент, представленный формулой (1).

(20.5) Способ согласно (20.2), где пептидом, содержащим циклический  
20 фрагмент, или его солью, или его сольватом, является сольват пептида, содержащего циклический фрагмент, представленный формулой (1).

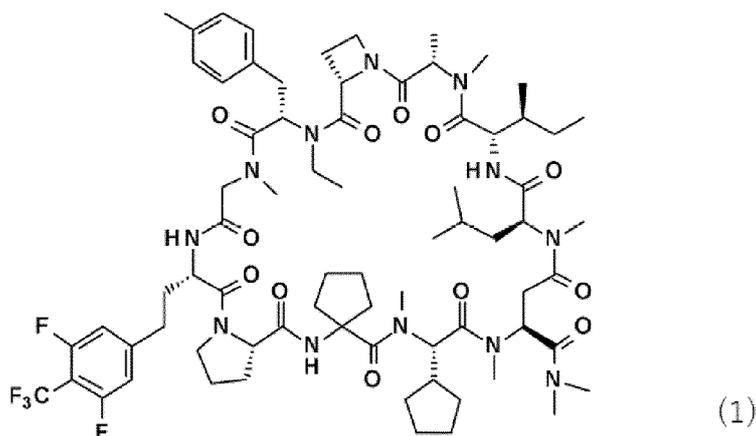
(20.6) Способ по любому из (18) - (20.5), где колоночную хроматографию не используют для выделения и/или очистки пептида, содержащего циклический фрагмент, или его соли, или его сольвата.

(20.7) Способ по любому из (18) - (20.6), дополнительно включающий  
25 стадию выделения и/или очистки пептида, содержащего циклический фрагмент,

или его соли, или его сольвата путем кристаллизации с получением кристаллов пептида, содержащего циклический фрагмент, или его соли, или его сольвата.

(20.8) Способ согласно (20.7), где кристаллами пептида, содержащего циклический фрагмент, или его соли, или его сольвата являются кристаллы несольватированной формы или кристаллы сольвата пептида, содержащего циклический фрагмент, представленного следующей формулой (1):

[Формула 3]



(20.9) Способ согласно (20.8), где кристаллами пептида, содержащего циклический фрагмент, являются кристаллы сольвата.

(20.10) Способ согласно (20.9), где кристаллами сольвата пептида, содержащего циклический фрагмент, являются кристаллы гидрата.

(21) Способ подавления образования диалкилированного соединения при проведении реакции N-моноалкилирования исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, где диалкилированным соединением является соединение, в котором аминогруппа в исходной аминокислоте или ее эфире, или пептиде, содержащем исходную аминокислоту или ее эфир, является диалкилированной, включающий:

стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида и катализатора в растворителе в присутствии водорода,

где стадию алкилирования проводят при давлении 1 атм или более и получают N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, или пептид, содержащий N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, в котором первичная алкильная группа,

соответствующая алкилирующему реагенту, содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминогруппе в исходной аминокислоте или ее эфире.

5 (21.1) Способ подавления образования диалкилированного соединения при проведении реакции N-моноалкилирования исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, где диалкилированным соединением является соединение, в котором аминогруппа в исходной аминокислоте или ее эфире, или пептиде, содержащем исходную аминокислоту или ее эфир, является диалкилированной, включающий:

10 стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида, восстановительного реагента - гидрида и катализатора в растворителе,

15 где на стадии алкилирования получают N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, или пептид, содержащий N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту, содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминогруппе в исходной аминокислоте или ее эфире.

20 (21.2) Способ согласно (21) или (21.1), где алкилирующим реагентом, содержащим первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенным метилгалогенидом является алкилирующий реагент, содержащий первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил.

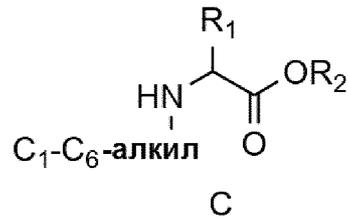
25 (22) Способ по любому из (21) - (21.2), дополнительно включающий стадии:

удлинения пептидной цепи N-моноалкиламинокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, путем проведения реакции образования связи; и

30 обработки удлиненного пептида водным раствором кислоты для удаления диалкилированного соединения.

(23) Способ по любому из (1) - (22), где N-моноалкиламинокислотой или ее эфиром является соединение, представленное формулой С:

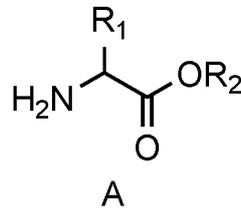
[Формула 4]



где R<sub>1</sub> обозначает боковую цепь аминокислоты и R<sub>2</sub> обозначает атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную группу.

5 (24) Способ по любому из (1) - (11) и (15) - (23), где исходной аминокислотой или ее эфиром является соединение, представленное формулой А:

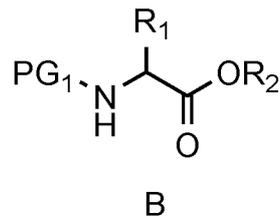
[Формула 5]



10 где R<sub>1</sub> обозначает боковую цепь аминокислоты и R<sub>2</sub> обозначает атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную группу.

(25) Способ по любому из (1) - (14) и (18) - (23), где исходной аминокислотой или ее эфиром является соединение, представленное формулой В:

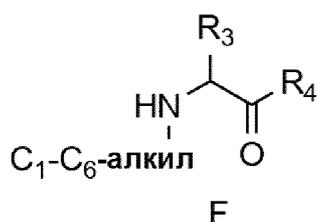
[Формула 6]



15 где PG<sub>1</sub> обозначает защитную группу аминогруппы, R<sub>1</sub> обозначает боковую цепь аминокислоты и R<sub>2</sub> обозначает атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную группу.

(26) Способ по любому из (1) - (22), где пептидом, содержащим N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, является соединение, представленное формулой F:

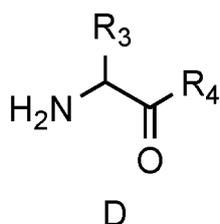
[Формула 7]



где R<sub>3</sub> обозначает боковую цепь аминокислотного остатка и R<sub>4</sub> обозначает пептидный остаток.

5 (27) Способ по любому из (1) - (11), (15) - (22) и (26), где пептидом, содержащим исходную аминокислоту (ниже в настоящем изобретении также называется "исходным пептидом") или ее эфир, является соединение, представленное формулой D:

[Формула 8]



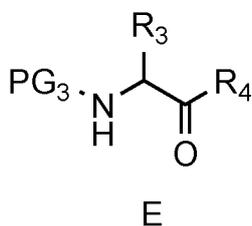
10

где R<sub>3</sub> обозначает боковую цепь аминокислотного остатка и R<sub>4</sub> обозначает пептидный остаток.

(28) Способ по любому из (1) - (14), (18) - (22), (26) и (27), где пептидом, содержащим исходную аминокислоту, является соединение, представленное формулой E:

15

[Формула 9]



где PG<sub>1</sub> обозначает защитную группу аминогруппы, R<sub>3</sub> обозначает боковую цепь аминокислотного остатка и R<sub>4</sub> обозначает пептидный остаток.

20 (29) Способ по любому из (21) - (26), где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, содержащаяся в R<sub>2</sub>, является группой, которую не удаляют при условиях проведения реакции гидрогенолиза.

(30) Способ по любому из (23) - (25), где  $C_1-C_6$ -алкильная группа, содержащаяся в  $R_2$ , выбрана из трет-бутильной группы, н-бутильной группы, 1-метилпропильной группы, 2-метилпропильной группы, н-пропильной группы, изопропилметильной группы и этильной группы.

5 (31) Способ по любому из (25) и (28) - (30), где  $PG_1$  и  $PG_2$  обозначают защитные группы, которые можно удалить при условиях проведения реакции гидрогенолиза.

10 (32) Способ по любому из (25) и (28) - (31), где  $PG_1$  и  $PG_2$  обозначают защитные группы, выбранные из группы, состоящей из бензилоксикарбонильной группы, бензилоксиметильной группы и бензильной группы.

(33) Способ по любому из (23) - (32), где  $R_1$  и  $R_3$  не являются группами, которые могут подвергаться непреднамеренному структурному превращению при условиях проведения стадии алкилирования.

15 (34) Способ по любому из (21) - (31), где  $R_1$  и  $R_3$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_1-C_6$ -алкильной группы, галоген- $C_1-C_6$ -алкильной группы,  $C_3-C_6$ -циклоалкильной группы,  $C_3-C_6$ -циклоалкил- $C_1-C_6$ -алкильной группы, карбокси- $C_1-C_6$ -алкильной группы,  $C_6-C_{10}$ -арил- $C_1-C_6$ -алкильной группы, которая может содержать заместитель в арильном фрагменте, 5-10-членной гетероарил- $C_1-C_6$ -алкильной группы, которая может  
20 содержать заместитель в гетероарильном фрагменте, 5-10-членной гетероциклил- $C_1-C_6$ -алкильной группы, которая может содержать заместитель в гетероциклильном фрагменте,  $C_3-C_6$ -циклоалкокси- $C_1-C_6$ -алкильной группы, галоген- $C_1-C_6$ -алкокси- $C_1-C_6$ -алкильной группы, защищенной амино- $C_3-C_6$ -алкильной группы, защищенной гидрокси- $C_1-C_6$ -алкильной группы или  $C_1-C_6$ -  
25 алкокси- $C_1-C_6$ -алкильной группы.

(35) Способ по любому из (23) - (34), где  $R_1$  и  $R_3$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_1-C_6$ -алкильной группы или  $C_6-C_{10}$ -арил- $C_1-C_6$ -алкильной группы, которая может содержать заместитель в арильном фрагменте.

30 Преимущества настоящего изобретения

С помощью настоящего изобретения согласно реакции селективного N-алкилирования можно получить N-алкиламинокислоту и пептид, содержащий N-алкиламинокислоту. С помощью способа получения, соответствующего одному

варианту осуществления настоящего изобретения, можно уменьшить расходы путем упрощения методик проведения реакций, включая методики очистки, и уменьшения времени проведения реакций путем проведения одnoreакторной методики, и можно получить использующиеся в качестве фармацевтических средств активные ингредиенты и родственные промежуточные продукты недорогостоящим образом и в больших количествах.

Также было обнаружено, что реакцию N-алкилирования, в частности, можно применять для реакции введения первичной алкильной группы. Кроме того, в одном варианте осуществления настоящего изобретения искомый N-моноалкилированный продукт можно получить в одном реакторе, где искомый продукт обычно получают путем проведения двух стадий - реакции удаления N-концевой защитной группы и последующей реакции алкилирования. При проведении одnoreакторной методики, предлагаемой в настоящем изобретении, на стадии удаления защитной группы образование дикетопиперазина можно дополнительно подавить путем добавления органической кислоты, что обеспечивает более эффективное получение искомого продукта.

#### Описание вариантов осуществления

Ниже в настоящем изобретении подробно описаны варианты осуществления настоящего изобретения. Однако настоящее изобретение не ограничивается приведенными ниже вариантами осуществления.

При использовании в настоящем изобретении термин "один или большее количество" означает один или два, или большее количество". Если термин "один или большее количество" используют в отношении заместителя, содержащегося в определенной группе, то этот термин означает значение, равное от одного до максимального количества заместителей, которое допустимо для этой группы. Конкретные примеры "одного или большего количества" включают значения, равные 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и/или более.

При использовании в настоящем изобретении термин "от ... до", указывающий на диапазон значений, означает диапазон, включающий начальное и конечное значения диапазона. Так, например, "от А до В" означает диапазон значений от больших или равных А до меньших или равных В.

При использовании в настоящем изобретении термин "примерно" при использовании в комбинации с численным значением означает значение, соответствующее численному значению +10% и -10%.

5 При использовании в настоящем изобретении значение термина "и/или" включает любую комбинацию терминов "и" и "или", которая является подходящей. Точнее, например, "А, В и/или С" включает следующие семь возможностей: (i) А, (ii) В, (iii) С, (iv) А и В, (v) А и С, (vi) В и С, и (vii) А, В и С.

10 Термин "аминокислота" при использовании в настоящем изобретении включает природную аминокислоту и неприродную аминокислоту (иногда также называемую производным аминокислоты). Термин "аминокислота" при использовании в настоящем изобретении может означать аминокислотный остаток. Термин "природная аминокислота" при использовании в настоящем изобретении означает глицин (Gly), аланин (Ala), серин (Ser), треонин (Thr), валин (Val), лейцин (Leu), изолейцин (Ile), фенилаланин (Phe), тирозин (Tyr),  
15 триптофан (Trp), гистидин (His), глутаминовую кислоту (Glu), аспарагиновую кислоту (Asp), глутамин (Gln), аспарагин (Asn), цистеин (Cys), метионин (Met), лизин (Lys), аргинин (Arg) и пролин (Pro). На неприродные аминокислоты (производные аминокислот) не налагаются особые ограничения и их примеры включают  $\beta$ -аминокислоту, D-аминокислоту, N-замещенную аминокислоту,  $\alpha,\alpha$ -  
20 дизамещенную аминокислоту, аминокислоту, содержащую боковую цепь, которая отличается от боковой цепи природных аминокислот, и гидроксикарбоновую кислоту. При использовании в настоящем изобретении в качестве аминокислот приемлемыми являются аминокислоты, обладающие любой конформацией. На выбор боковой цепи аминокислоты не налагаются особые ограничения и в  
25 дополнение к атому водорода ее можно без ограничений выбрать, например, из числа следующих: алкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа, арильная группа, гетероарильная группа, арилалкильная группа, гетероарилалкильная группа, циклоалкильная группа, спиросочлененная циклоалкильная группа и т.п. Каждая из боковых цепей может содержать  
30 заместитель. На заместитель также не накладываются ограничения и один или два, или большее количество заместителей могут быть без ограничений и независимо выбраны из любых заместителей, включая атом галогена, атом О, атом S, атом N, атом В, атом Si или атом Р. Это означает, что примеры боковой

цепи включают алкильную группу, алкоксигруппу, алкоксиалкильную группу, алкенильную группу, алкинильную группу, арильную группу, гетероарильную группу, арилалкильную группу или циклоалкильную группу, которая может

5 являться замещенной, или оксогруппу, аминокарбонил, и атом галогена. В неограничивающем варианте осуществления при использовании в настоящем изобретении аминокислота может представлять собой соединение, содержащее в одной и той же молекуле карбоксигруппу и аминогруппу (даже в этом случае такие аминокислоты, как пролин и гидроксипролин, также включены в аминокислоты).

10 При использовании в настоящем изобретении термин "аминокислотный остаток", входящий в состав пептидного соединения, может просто называться "аминокислотой".

Термин "боковая цепь аминокислоты" при использовании в настоящем изобретении в случае  $\alpha$ -аминокислоты означает группу атомов, связанных с атомом углерода ( $\alpha$ -углеродным атомом), с которым связаны аминогруппа и карбоксигруппа. Так, например, метильная группа, содержащаяся в Ala, является боковой цепью аминокислоты. В случае  $\beta$ -аминокислоты группа атомов, связанных с  $\alpha$ -углеродным атомом и/или  $\beta$ -углеродным атомом, может являться боковой цепью аминокислоты, и в случае  $\gamma$ -аминокислоты, группа атомов, связанных с  $\alpha$ -углеродным атомом,  $\beta$ -углеродным атомом и/или  $\gamma$ -углеродным атомом, может являться боковой цепью аминокислоты.

Примеры "атома галогена" при использовании в настоящем изобретении включают атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода.

При использовании в настоящем изобретении термин "аминокислота" включает все изотопные формы, соответствующие каждой аминокислоте. Изотопная форма "аминокислоты" означает такую форму, в которой по меньшей мере один атом заменен на атом, обладающий таким же атомным числом (количеством протонов) и другим массовым числом (суммарное количество протонов и нейтронов) при относительном содержании, отличающемся от относительного содержания в природе. При использовании в настоящем изобретении примеры изотопов, содержащихся в "аминокислоте", включают атом водорода, атом углерода, атом азота, атом кислорода, атом фосфора, атом серы, атом фтора и атом хлора и они соответственно включают  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ;  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ;  $^{15}\text{N}$ ;

$^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ;  $^{32}\text{P}$ ;  $^{35}\text{S}$ ;  $^{18}\text{F}$ ;  $^{36}\text{Cl}$  и т.п. При использовании в настоящем изобретении в случае соединений все соединения, обладающие любым относительным содержанием радиоактивного или нерадиоактивного изотопа, входят в объем настоящего изобретения.

5 Соединение, описанное в настоящем изобретении, в одном или большем количестве атомов, которые входят в состав этого соединения, может содержать изотоп при относительном содержании, отличающимся от относительного содержания в природе. Соединение, в котором любой содержащийся в соединении атом заменен на другой изотоп, обладающий таким же атомным  
10 числом (количеством протонов) и другим массовым числом (суммарное количество протонов и нейтронов) при относительном содержании, отличающемся от относительного содержания в природе, т.е. соединение, меченое изотопом, также входит в объем настоящего изобретения. Примеры изотопов, содержащихся в соединениях, описанных в настоящем изобретении,  
15 включают атом водорода, атом углерода, атом азота, атом кислорода, атом фосфора, атом серы, атом фтора и атом хлора и они соответственно включают  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ;  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ;  $^{15}\text{N}$ ;  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ;  $^{32}\text{P}$ ;  $^{35}\text{S}$ ;  $^{18}\text{F}$ ;  $^{36}\text{Cl}$  и т.п. Соединение, меченое изотопом, применимо в качестве терапевтического или профилактического средства, реагента для научных исследований (например, реагента для анализа) и  
20 диагностического реагента (например, диагностического визуализирующего реагента *in vivo*). При использовании в настоящем изобретении в случае соединений все соединения, обладающие любым относительным содержанием радиоактивного или нерадиоактивного изотопа, входят в объем настоящего изобретения. Соединение, меченое изотопом, можно получить по методикам, аналогичным методикам получения немеченых соединений, с использованием  
25 реагента или растворителя, содержащего соответствующий изотоп.

Термин "N-защищенная аминокислота" при использовании в настоящем изобретении означает природную или неприродную аминокислоту, в которой  
30 аминокислотная группа является защищенной, и "N-защищенный пептид" означает пептид, в котором аминокислотная группа аминокислотного остатка, находящегося на N-конце, является защищенной. Пептид может состоять только из природных аминокислотных остатков, только из неприродных аминокислотных остатков или из любой комбинации природных и неприродных аминокислотных остатков.

На термин "пептид" при использовании в настоящем изобретении не налагаются особые ограничения при условии, что пептид представляет собой соединение, в котором связаны две или большее количество природных и/или неприродных аминокислот. Мостиками между аминокислотными остатками могут являться, например, мостики, представляющие собой только амидные связи, или ими могут являться мостики, где некоторые из них являются мостиками, представляющими собой амидные связи, и остальные являются мостиками, представляющими собой связи, отличающиеся от амидных связей, такие как сложноэфирная связь, простая эфирная связь, простая тиоэфирная связь, сульфоксидная связь ( $-S(=O)-$ ), сульфоновая связь ( $-S(=O)_2-$ ), дисульфидная связь, углерод-углеродная связь или связь, образуемая вследствие образования гетероцикла. Группами, входящими в состав мостиков, расположенных между аминокислотными остатками, могут являться группы основной цепи каждой аминокислоты, группа основной цепи аминокислоты и группа боковой цепи аминокислоты, и группы боковой цепи каждой аминокислоты. Пептид, в котором эти группы связаны в соответствии с приведенными выше вариантами осуществления мостиков, расположенных между аминокислотными остатками, в настоящем изобретении также включен в термин "пептид". При использовании в настоящем изобретении "пептид" цепочечного типа, в котором связаны эти аминокислотные остатки, также называется "пептидной цепью". Количество аминокислотных остатков, содержащихся в "пептиде" предпочтительно равно от 5 до 30 остатков, более предпочтительно от 8 до 15 остатков и еще более предпочтительно от 9 до 13 остатков. Пептид, синтезированный в настоящем изобретении, предпочтительно содержит в одной молекуле по меньшей мере три N-замещенные аминокислоты, более предпочтительно по меньшей мере пять N-замещенных аминокислот. Эти N-замещенные аминокислоты могут быть расположены в пептиде последовательно или беспорядочно. В настоящем изобретении пептид может являться линейным или циклическим и предпочтительно, если он является циклическим пептидным соединением.

Термины "основная цепь пептида" и "основная цепь циклического пептида" при использовании в настоящем изобретении означают структуру, образованную

с помощью представляющих собой амидные связи множества связей между "основными цепями аминокислот", описанными выше.

Соединение (включая пептид), описанное в настоящем описании, может представлять собой его соль или его сольват. Примеры соли соединения

5 включают гидрохлорид; гидробромид; гидройодид; фосфат; фосфонат; сульфат; сульфонат, такой как метансульфонат и п-толуолсульфонат; карбоксилат, такой как ацетат, цитрат, малат, тартрат, сукцинат и салицилат; соли, образованные с щелочными металлами, такие как натриевые соли и калиевые соли; соли, образованные с щелочноземельными металлами, такие как магниевая соль и

10 кальциевая соль; и соли, образованные с аммонием, такие как аммониевая соль, алкиламмониевая соль, диалкиламмониевая соль, триалкиламмониевая соль и тетраалкиламмониевая соль. Эти соли получают, например, путем введения соединения во взаимодействие с кислотой или с основанием. При использовании в настоящем изобретении сольват означает одну молекулярную группу,

15 образованную молекулами соединения и молекулами растворителя, и на него не налагаются особые ограничения, при условии, что сольват образован с растворителем, проглатывание которого при введении лекарственного средства является приемлемым. Примеры сольвата включают не только сольваты, образованные с одним растворителем, такие как гидраты, алкоголяты (такие как

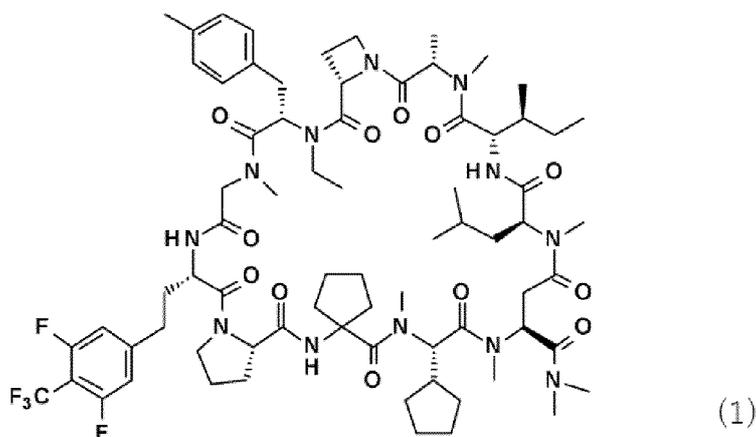
20 этаноляты, метаноляты, 1-пропаноляты или 2-пропаноляты) и сольваты, образованные с диметилсульфоксидом, но и сольваты, образованные одной молекулой соединения с несколькими растворителями, или сольваты, образованные одной молекулой соединения с растворителями разных типов. Сольват называется гидратом, если растворителем является вода. Сольватом

25 соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, предпочтительно является гидрат. Конкретные примеры такого гидрата включают соединения от моно- до декагидратов, предпочтительно от моно- до пентагидратов и более предпочтительно от моно- до тригидратов. Сольват соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включает не только сольваты, образованные с одним

30 растворителем, таким как вода, спирт (например, метанол, этанол, 1-пропанол и 2-пропанол) или диметилформамид, но и сольваты, образованные с несколькими растворителями.

Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, получают в виде свободной формы, то это соединение можно превратить в его гидрат или сольват по обычной методике. Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, получают в виде свободной формы, то это соединение можно превратить в соль, которая может быть образована соединением, или в ее гидрат или сольват по обычной методике. Примеры такого соединения включают гидраты и этаноляты соединения, представленного формулой (1), или его соли. В частности, их примеры включают, но не ограничиваются только ими, полугидраты, моногидраты, дигидраты, тригидраты, тетрагидраты, пентагидраты, гексагидраты, гептагидраты, октагидраты, нонагидраты, декагидраты и моноэтанолыты соединения, представленного формулой (1), полугидраты, моногидраты, дигидраты, тригидраты, тетрагидраты, пентагидраты, гексагидраты, гептагидраты, октагидраты, нонагидраты, декагидраты и моноэтанолыты натриевой соли соединения, представленного формулой (1), и гидраты и этаноляты гидрохлорида соединения, представленного формулой (1). Такой гидрат или сольват можно получить в кристаллической форме или некристаллической форме и кристаллическая форма может являться кристаллическим полиморфом. В методике получения такого гидрата или сольвата, например, к соединению, представленному формулой (1), или пептидному соединению, описанному в настоящем изобретении, добавляют растворитель, такой как этанол и/или вода, и гидрат или сольват можно получить по обычной методике, включающий проведение перемешивания, охлаждения, концентрирования и/или сушки и т.п.

[Формула 10]



Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, получают в виде соли, гидрата или сольвата соединения, то это соединение можно превратить в его свободную форму по обычной методике.

5 Если при получении соединения, описанного в настоящем изобретении, определенная группа подвергается нежелательному химическому превращению при условиях проведения методики получения, то соединения можно получить, например, путем введения защитной группы в функциональную группу и  
удаления защитной группы. Выбор защитной группы и ее введение и удаление можно осуществить, например, по методикам, описанным в публикации  
10 "Greene's, "Protective Groups in Organic Synthesis" (5th edition, John Wiley & Sons 2014)", и эти методики можно использовать соответствующим образом в зависимости условий проведения реакции. При необходимости также можно изменить порядок проведения стадий реакции, например стадий введения заместителя.

15 В одном объекте первым вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения N-моноалкиламиноокислоты или ее эфира, который включает стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты или ее эфира, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида и катализатора в растворителе в  
20 присутствии водорода, где стадию алкилирования проводят при давлении 1 атм или более и получают N-моноалкиламиноокислоту или ее эфир, в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту, содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминогруппе в исходной аминокислоте или ее эфире.

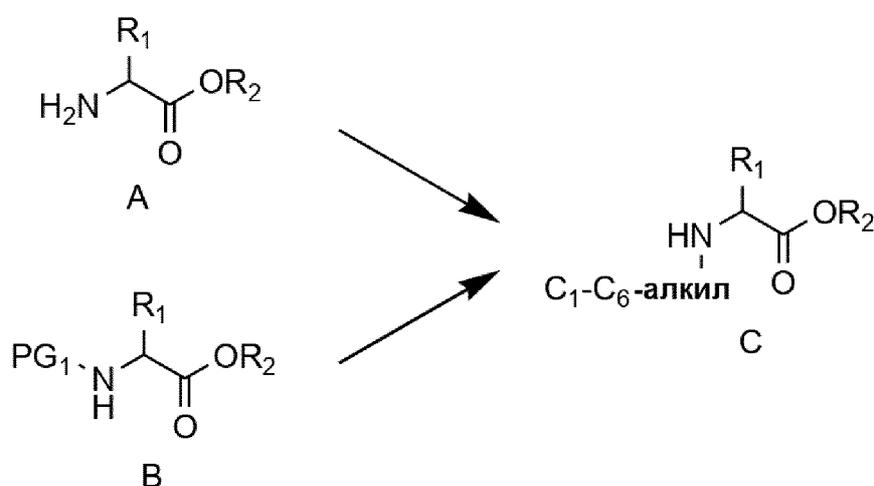
25 В одном объекте другим первым вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения N-моноалкиламиноокислоты или ее эфира, который включает стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты или ее эфира, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида,  
30 восстановительного реагента - гидрида и катализатора в растворителе, где на стадии алкилирования получают N-моноалкиламиноокислоту или ее эфир, или пептид, содержащий N-моноалкиламиноокислоту или ее эфир, в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту,

содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминогруппе в исходной аминокислоте или ее эфире.

5       Способом, соответствующим этому варианту осуществления, можно эффективным образом получить N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, соль или сольват.

10       Стадия алкилирования, соответствующая этому варианту осуществления, включает методику селективного N-моноалкилирования аминокислоты, описываемой формулой А, или ее эфира (также называемой исходной аминокислотой А) с получением N-моноалкиламинокислоты, описываемой формулой С, или ее эфира; и методику проведения в одном реакторе реакции удаления защитной группы из N-защищенной аминокислоты, описываемой формулой В, или ее эфира (также называемой исходной аминокислотой В), и реакции N-алкилирования с получением N-моноалкиламинокислоты, описываемой формулой С, или ее эфира. Ниже в настоящем изобретении  
15       описана методика, соответствующая этому варианту осуществления.

[Формула 11]



20       Исходные аминокислоты А и В можно использовать в форме свободных оснований или их можно использовать в форме соответствующей соли или сольвата.

25       В химической формуле, приведенной выше, R<sub>1</sub> обозначает боковую цепь аминокислоты; PG<sub>1</sub> обозначает защитную группу аминогруппы и R<sub>2</sub> обозначает атом водорода или защитную группу карбоксигруппы. Защитной группой карбоксигруппы является, например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа. На приведенной выше схеме проведения реакции исходные аминокислоты А и В для удобства

представлены в виде  $\alpha$ -аминокислот, однако они могут являться  $\beta$ -аминокислотами или  $\gamma$ -аминокислотами. На приведенной выше схеме проведения реакции боковая цепь  $R_1$  аминокислоты предпочтительно не содержит функциональную группу, которая может подвергаться  
5 непреднамеренному структурному превращению при реакции алкилирования или реакции восстановления вследствие от условий проведения стадии алкилирования. Если  $R_1$  содержит функциональную группу, которая может подвергаться непреднамеренному структурному превращению вследствие  
10 условий проведения стадии алкилирования, то искомое соединение можно получить путем проводимого заранее введения защитной группы в функциональную группу и последующего проведения стадии алкилирования.

$R_1$ , например, выбран из числа следующих: атом водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа, галоген- $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильная группа,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил- $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа, карбокси- $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа,  $C_6$ - $C_{10}$ -арил- $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа, которая может содержать заместитель в арильном  
15 фрагменте, 5-10-членная гетероарил- $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа, которая может содержать заместитель в гетероарильном фрагменте, 5-10-членная гетероциклил- $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа, которая может содержать заместитель в гетероциклильном фрагменте,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа,  
20 галоген- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа, защищенная амино- $C_3$ - $C_6$ -алкильная группа, защищенная гидроксигруппа или  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа.

При использовании в настоящем изобретении "алкил" означает  
25 одновалентную группу, образованную вследствие удаления любого одного атома водорода из алифатического углеводорода, и он включает подгруппу структур гидрокарбильной или углеводородной группы, не содержащих ни гетероатом (который означает атом, отличающийся от атомов углерода и водорода), ни ненасыщенную углерод-углеродную связь, и содержащих в основной цепи атомы  
30 водорода и углерода. Алкил включает не только линейные, но и разветвленные алкилы. Конкретные примеры  $C_1$ - $C_6$ -алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, изобутил (2-метилпропил), н-пентил, втор-пентил (1-метилбутил), трет-пентил (1,1-диметилпропил), неопентил (2,2-диметилпропил), изопентил (3-метилбутил), 3-пентил (1-

этилпропил), 1,2-диметилпропил, 2-метилбутил, н-гексил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил и 2-этилбутил.

5           Примеры аминокислот, в которых боковой цепью аминокислоты ( $R_1$  или  $R_3$ ) является  $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа, включают аланин (Ala), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), валин (Val), 2-аминобутановую кислоту (Abu), норвалин (Nva), норлейцин (Nle) и трет-лейцин (Tle).

10           Термин "галогеналкил" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой один или большее количество атомов водорода, содержащихся в определенном выше "алкиле", заменены на атом галогена. В качестве галогеналкила предпочтительным является галоген- $C_1$ - $C_6$ -алкил и более предпочтительным является фтор- $C_1$ - $C_6$ -алкил. Конкретные примеры галоген- $C_1$ - $C_6$ -алкила включают дифторметил, трифторметил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-  
15           трифторэтил, 3,3-дифторпропил, 4,4-дифторбутил и 5,5-дифторпентил.

          Примеры аминокислот, в которых боковой цепью аминокислоты ( $R_1$  или  $R_3$ ), является галоген- $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа, включают 5-дифторнорвалин (Nva(5-F<sub>2</sub>)) и 2-амино-4-трифторбутановую кислоту (Abu(4-F<sub>3</sub>)).

20           Термин "циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенную или частично насыщенную циклическую одновалентную алифатическую углеводородную группу и включает моноциклическое кольцо, бициклическое кольцо и спироциклическое кольцо. В качестве циклоалкила предпочтительным является  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил. Конкретные примеры  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

25           Примеры аминокислот, в которых боковой цепью аминокислоты ( $R_1$  или  $R_3$ ), является  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильная группа, включают  $\alpha$ -циклопропилглицин (Gly(cPr)),  $\alpha$ -циклобутилглицин (Gly(cBu)),  $\alpha$ -циклопентилглицин (Gly(cPent)) и  $\alpha$ -циклогексилглицин (Chg).

30           Термин "циклоалкилалкил" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой один или большее количество атомов водорода, содержащихся в определенном выше "алкиле", заменены на определенный выше "циклоалкил". Конкретные примеры  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил- $C_1$ - $C_6$ -алкила включают циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил и циклогексилметил.

Термин "карбоксиалкил" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой один или большее количество атомов водорода, содержащихся в определенном выше "алкиле", заменены на карбоксигруппу. Конкретные примеры карбокси- $C_1$ - $C_6$ -алкила включают карбоксиметил.

5 Термин "арил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентное ароматическое углеводородное кольцо и ароматическую углеводородную кольцевую группу. В качестве арила предпочтительным является  $C_6$ - $C_{10}$ -арил. Конкретные примеры арила включают фенил и нафтил (например, 1-нафтил и 2-нафтил).

10 Термин "аралкил (арилалкил)" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой по меньшей мере один атом водорода, содержащийся в определенном выше "алкиле", заменен на определенный выше "арил". В качестве арилалкила предпочтительным является  $C_6$ - $C_{10}$ -арил- $C_1$ - $C_6$ -алкил. Конкретные примеры  $C_6$ - $C_{10}$ -арил- $C_1$ - $C_6$ -алкила включают бензил, фенетил и 3-  
15 фенилпропил.

Примеры аминокислот, в которых боковой цепью аминокислоты ( $R_1$  или  $R_3$ ) является  $C_6$ - $C_{10}$ -арил- $C_1$ - $C_6$ -алкильная группа, которая может содержать заместитель в арильном фрагменте, включают фенилаланин (Phe), 4-метилфенилаланин (Phe(4-Me)) и 4-трифторметил-3,5-дифторгомофенилаланин  
20 (Hph(4-CF<sub>3</sub>-3,5-F<sub>2</sub>)).

При использовании в настоящем изобретении "гетероарил" означает ароматическую циклическую одновалентную группу, содержащую атом углерода, а также от 1 до 5 гетероатомов, и ароматическую гетероциклическую группу. Кольцо может представлять собой моноциклическое кольцо, оно может  
25 представлять собой конденсированное кольцо, образованное вместе с другим кольцом, и оно может быть частично насыщенным. Количество атомов, образующих кольцо, предпочтительно равно от 5 до 10 (5-10-членный гетероарил), более предпочтительно от 5 до 7 (5-7-членный гетероарил). Конкретные примеры гетероарила включают фурил, тиенил, пирролил,  
30 имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил,

бензимидазолил, бензотриазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, азаиндолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензодиоксолил, индолизинил и имидазопиридил, пиазолопиридил, имидазопиридил, триазолопиридил, пирролопиазинил и фторпиридил.

5 Термин "гетероарилалкил" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой по меньшей мере один атом водорода, содержащийся в определенном выше "алкиле", заменен на определенный выше "гетероарил". В качестве гетероарилалкила предпочтительным является 5-10-членный гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил и более предпочтительным является 5-10-членный гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>-алкил. Конкретные примеры 5-10-членного гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила включают 3-тиенилметил, 4-тиазолилметил, 2-пиридилметил, 3-пиридилметил, 4-пиридилметил, 2-(2-пиридил)этил, 2-(3-пиридил)этил, 2-(4-пиридил)этил, 2-(6-хинолил)этил, 2-(7-хинолил)этил, 2-(6-индолил)этил, 2-(5-индолил)этил и 2-(5-бензофуранил)этил.

15 Примеры аминокислот, в которых боковой цепью аминокислоты (R<sub>1</sub> или R<sub>3</sub>), является 5-10-членная гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкильная группа, которая может содержать заместитель в гетероарильном фрагменте, включают 2-амино-4-(пиридин-2-ил)бутановую кислоту (Abu(4-Pyr)) и 3-(6-трифторметилпиридин-3-ил)аланин (Ala(3-Pyr-4-CF<sub>3</sub>)).

20 Термин "гетероциклил" при использовании в настоящем изобретении означает неароматическую циклическую одновалентную группу, содержащую в дополнение к атомам углерода 1 до 5 гетероатомов, и гетероциклическую группу. Гетероциклил может представлять собой насыщенное гетероциклическое кольцо или содержать в кольце двойную и/или тройную связь. Атом углерода, содержащийся в кольце, может быть окислен с образованием карбонила и кольцо может представлять собой моноциклическое кольцо или конденсированное кольцо. В случае конденсированного кольца конденсированное кольцо может быть образовано с ароматическим кольцом, таким как бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или пиримидиновое кольцо. Конденсированное кольцо может быть образовано с насыщенным циклоалифатическим кольцом, таким как циклопентановое кольцо или циклогексановое кольцо, или с насыщенным гетероциклическим кольцом, таким как тетрагидропирановое кольцо, диоксановое кольцо или пирролидиновое кольцо.

Количество атомов, образующих кольцо гетероцикла, предпочтительно равно от 4 до 10 (4-10-членный гетероцикл), более предпочтительно от 4 до 7 (4-7-членный гетероцикл). Конкретные примеры гетероцикла включают азетидинил, оксоазетидинил, оксиранил, оксетанил, азетидинил, дигидрофурил, 5 тетрагидрофурил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридил, тетрагидропиримидил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, оксопирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-тиазинан, тиадиазолидинил, оксазолидон, бензодиоксанил, 10 бензоксазолил, диоксоланил, диоксанил, тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол, тиетанил, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, сультам, 2-оксаспиро[3.3]гептил, 6,7-дигидропирроло[1,2-а]имидазол, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозинил, азепанил, диоксепанил и 5,9-диоксаспиро[3.5]нонанил.

15 Термин "гетероциклалкил" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой один или большее количество атомов водорода, содержащихся в определенном выше "алкиле", заменены на определенный выше "гетероцикл". В качестве гетероциклалкила предпочтительным является 5-10-членный гетероцикл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, более предпочтительным является 4-7-20 членный гетероцикл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил и еще более предпочтительным является 4-7-членный гетероцикл-С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>-алкил. Конкретные примеры 5-10-членного гетероцикл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила включают 2-(тетрагидро-2Н-пиранил)этил, 2-(азетидин-3-ил)этил, 4-(оксолан-2-илметил)пиперазин-1-ил, 2-(1-пиперидил)этил и 3-(1-пиперидил)пропил.

25 Термин "циклоалкоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает оксигруппу, присоединенную к которой присоединен определенный выше "циклоалкил". В качестве циклоалкоксигруппы предпочтительной является С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкоксигруппа. Конкретные примеры циклоалкоксигруппы включают циклопропоксигруппу, циклобутоксигруппу и циклопентилоксигруппу.

30 Термин "циклоалкоксиалкил" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой один или большее количество атомов водорода, содержащихся в определенном выше "алкиле", заменены на определенную выше "циклоалкоксигруппу". В качестве циклоалкоксиалкила предпочтительным

является  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкил, более предпочтительным является  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкил и еще более предпочтительным является  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкокси- $C_1$ - $C_2$ -алкил. Конкретные примеры  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкила включают циклопропоксиметил и циклобутоксиметил.

5 Термин "алкоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает оксигруппу, к которой присоединен определенный выше "алкил". В качестве алкоксигруппы предпочтительной является  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппа. Конкретные примеры алкоксигруппы включают метоксигруппу, этоксигруппу, 1-пропоксигруппу, 2-пропоксигруппу, н-бутоксигруппу, изобутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, пентилоксигруппу и 3-метилбутоксигруппу.

10 Термин "алкоксиалкил" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой один или большее количество атомов водорода, содержащихся в определенном выше "алкиле", заменены на определенную выше "алкоксигруппу". В качестве алкоксиалкила предпочтительным является  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкил и более предпочтительным является  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_2$ -алкил. Конкретные примеры  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкила включают метоксиметил, этоксиметил, 1-пропоксиметил, 2-пропоксиметил, н-бутоксиметил, изобутоксиметил, втор-бутоксиметил, трет-бутоксиметил, пентилоксиметил, 3-метилбутоксиметил, 1-метоксиэтил, 2-метоксиэтил и 2-этоксиэтил.

20 Термин "галогеналкоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой один или большее количество атомов водорода, содержащихся в определенной выше "алкоксигруппе", заменены на атом галогена. В качестве галогеналкоксигруппы предпочтительной является галоген- $C_1$ - $C_6$ -галогеналкоксигруппа и более предпочтительной является фтор- $C_1$ - $C_6$ -галогеналкоксигруппа.

30 Термин "галогеналкоксиалкил" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой один или большее количество атомов водорода, содержащихся в определенном выше "алкиле" заменены на определенную выше "галогеналкоксигруппу". В качестве галогеналкоксиалкила предпочтительным является галоген- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкил. Конкретные примеры галоген- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкила включают дифторметоксиметил,

трифторметоксиметил, 2,2-дифторэтоксиметил, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 3,3-дифторпропоксиметил, 4,4-дифторбутоксиметил и 5,5-дифторпентоксиметил.

Арильный фрагмент, содержащийся в C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиле, гетероарильный фрагмент, содержащийся в 5-10-членном гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиле, гетероциклический фрагмент, содержащийся в 5-10-членном гетероциклическом-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиле, могут дополнительно содержать заместитель.

При использовании в настоящем изобретении выражение "может содержать заместитель" означает, что группа необязательно содержит любой заместитель. Кроме того, каждый из заместителей может дополнительно содержать заместитель. На такой заместитель не накладываются ограничения и, один или два, или большее количество заместителей все независимо могут быть произвольным образом выбраны из числа любых заместителей, содержащих атом галогена, атом кислорода, атом серы, атом азота, атом бора, атом кремния или атом фосфора.

Примеры заместителя включают алкил, алкоксигруппу, фторалкил, фторалкоксигруппу, оксогруппу, аминокарбонил, алкилсульфонил, алкилсульфониламиногруппу, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклический, арилалкил, гетероарилалкил, галоген, нитрогруппу, аминогруппу, моноалкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, цианогруппу, карбоксигруппу, алкоксикарбонил и формил.

Термин "аминоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой один или большее количество атомов водорода, содержащихся в определенном выше "алкиле", заменены на определенную выше "аминогруппу". В качестве аминоалкила предпочтительным является амино-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил. Конкретные примеры аминоалкила включают аминметил, аминоэтил, 4-аминобутил, метиламинметил, диметиламинметил, метиламиноэтил и диметиламиноэтил.

Термин "гидроксиалкил" при использовании в настоящем изобретении означает группу, в которой один или большее количество атомов водорода, содержащихся в определенном выше "алкиле", заменены на гидроксигруппу. В качестве гидроксиалкила предпочтительным является гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил. Конкретные примеры гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила включают гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-гидрокси-2-метилпропил и 5-гидроксипентил.

При использовании в настоящем изобретении примеры "содержащего атом галогена заместителя" включают фтор (-F), хлор (-Cl), бром (-Br) и йод (-I).

При использовании в настоящем изобретении примеры "содержащего атом О заместителя" включают гидроксигруппу (-OH), оксигруппу (-OR), карбонил (-C(=O)-R), карбоксигруппу (-CO<sub>2</sub>H), оксикарбонил (-C(=O)-OR), карбонил-оксигруппу (-O-C(=O)-R), тиокарбонил (-C(=O)-SR), а карбонилтиогруппу group (-S-C(=O)-R), аминокарбонил (-C(=O)-NHR), карбониламиногруппу (-NH-C(=O)-R), оксикарбониламиногруппу (-NH-C(=O)-OR), сульфониламиногруппу (-NH-SO<sub>2</sub>-R), аминосульфонил (-SO<sub>2</sub>-NHR), сульфоаминогруппу (-NH-SO<sub>2</sub>-NHR), тиокарбоксигруппу (-C(=O)-SH) и карбоксикарбонил (-C(=O)-CO<sub>2</sub>H).

Примеры оксигруппы (-OR) включают алкоксигруппу, циклоалкоксигруппу, алкенилоксигруппу, алкинилоксигруппу, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу и арилалкилоксигруппу.

Примеры карбонила (-C(=O)-R) включают формил (-C(=O)-H), алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, арилкарбонил, гетероарилкарбонил и арилалкилкарбонил.

Примеры оксикарбонила (-C(=O)-OR) включают алкилоксикарбонил, циклоалкилоксикарбонил, алкенилоксикарбонил, алкинилоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероарилоксикарбонил и арилалкилоксикарбонил.

Примеры карбонил-оксигруппы (-O-C(=O)-R) включают алкилкарбонил-оксигруппу, циклоалкилкарбонил-оксигруппу, алкенилкарбонил-оксигруппу, алкинилкарбонил-оксигруппу, арилкарбонил-оксигруппу, гетероарилкарбонил-оксигруппу и арилалкилкарбонил-оксигруппу.

Примеры тиокарбонила (-C(=O)-SR) включают алкилтиокарбонил, циклоалкилтиокарбонил, алкенилтиокарбонил, алкинилтиокарбонил, арилтиокарбонил, гетероарилтиокарбонил и арилалкилтиокарбонил.

Примеры карбонилтиогруппы (-S-C(=O)-R) включают алкилкарбонилтиогруппу, циклоалкилкарбонилтиогруппу, алкенилкарбонилтиогруппу, алкинилкарбонилтиогруппу, арилкарбонилтиогруппу, гетероарилкарбонилтиогруппу и арилалкилкарбонилтиогруппу.

Примеры аминокарбонила ( $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}$ ) включают алкиламинокарбонил, циклоалкиламинокарбонил, алкениламинокарбонил, алкиниламинокарбонил, ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил и арилалкиламинокарбонил. Дополнительные примеры включают группы, в которых атом Н, присоединенный к атому N, содержащемуся во фрагменте  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}$ , дополнительно замещен алкилом, циклоалкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероарилом или арилалкилом.

Примеры карбониламиногруппы ( $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ) включают алкилкарбониламиногруппу, циклоалкилкарбониламиногруппу, алкенилкарбониламиногруппу, алкинилкарбониламиногруппу, арилкарбониламиногруппу, гетероарилкарбониламиногруппу и арилалкилкарбониламиногруппу. Дополнительные примеры включают группы, в которых атом Н, присоединенный к атому N, содержащемуся во фрагменте  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ , дополнительно замещен алкилом, циклоалкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероарилом или арилалкилом.

Примеры оксикарбониламиногруппы ( $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ ) включают алкоксикарбониламиногруппу, циклоалкоксикарбониламиногруппу, алкенилоксикарбониламиногруппу, алкинилоксикарбониламиногруппу, арилоксикарбониламиногруппу, гетероарилоксикарбониламиногруппу и арилалкилоксикарбониламиногруппу. Дополнительные примеры включают группы, в которых атом Н, присоединенный к атому N, содержащемуся во фрагменте  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ , дополнительно замещен алкилом, циклоалкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероарилом или арилалкилом.

Примеры сульфониламиногруппы ( $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ ) включают алкилсульфониламиногруппу, циклоалкилсульфониламиногруппу, алкенилсульфониламиногруппу, алкинилсульфониламиногруппу, арилсульфониламиногруппу, гетероарилсульфониламиногруппу и арилалкилсульфониламиногруппу. Дополнительные примеры включают группы, в которых атом Н, присоединенный к атому N, содержащемуся во фрагменте  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ , дополнительно замещен алкилом, циклоалкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероарилом или арилалкилом.

Примеры аминосульфонил ( $-\text{SO}_2-\text{NHR}$ ) включают алкиламиносульфонил, циклоалкиламиносульфонил, алкениламиносульфонил, алкиниламиносульфонил,

ариламиносульфонил, гетероариламиносульфонил и арилалкиламиносульфонил. Дополнительные примеры включают группы, в которых атом Н, присоединенный к атому N, содержащемуся во фрагменте  $-SO_2-NHR$ , дополнительно замещен алкилом, циклоалкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероарилом или арилалкилом.

5           Примеры сульфоаминогруппы ( $-NH-SO_2-NHR$ ) включают алкилсульфоаминогруппу, циклоалкилсульфоаминогруппу, алкенилсульфоаминогруппу, алкинилсульфоаминогруппу, арилсульфоаминогруппу, гетероарилсульфоаминогруппу и арилалкилсульфоаминогруппу. Два атома Н, присоединенные к атомам N, содержащимся во фрагменте  $-NH-SO_2-NHR$ , могут быть замещены заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила и арилалкила, и эти два заместителя могут образовывать кольцо.

15           При использовании в настоящем изобретении примеры "содержащего атом азота заместителя" включают азид ( $-N_3$ , также называющийся "азидной группой"), цианогруппу ( $-CN$ ), первичную аминогруппу ( $-NH_2$ ), вторичную аминогруппу ( $-NH-R$ ), третичную аминогруппу ( $-NR(R')$ ), амидиновую группу ( $-C(=NH)-NH_2$ ), замещенную амидиновую группу ( $-C(=NR)-NR'R''$ ), гуанидиновую группу ( $-NH-C(=NH)-NH_2$ ), замещенную гуанидиновую группу ( $-NR-C(=NR''')-NR'R''$ ) и аминокарбониламиногруппу ( $-NR-CO-NR'R''$ ).

20           Примеры вторичной аминогруппы ( $-NH-R$ ) включают алкиламиногруппу, циклоалкиламиногруппу, алкениламиногруппу, алкиниламиногруппу, ариламиногруппу, гетероариламиногруппу и арилалкиламиногруппу.

25           Примеры третичной аминогруппы ( $-NR(R')$ ) включают аминогруппу, содержащую два любых заместителя, каждый из которых независимо выбран из числа следующих: алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, арилалкил и т.п., такую как алкил(арилалкил)аминогруппу, и любые два заместителя могут образовывать кольцо.

30           Примеры замещенной амидиновой группы ( $-C(=NR)-NR'R''$ ) включают группы, в которых три заместителя R, R' и R'', присоединенные к атому N, все независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, алкенила,

алкинила, арила, гетероарила и арилалкила, например, алкил(арилалкил)(арил)амидиновой группы.

Примеры замещенной гуанидиновой группы ( $-NR-C(=NR''')-NR'R''$ ) включают группы, в которых R, R', R'' и R''' все независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила и арилалкила, и группы, в которых эти заместители образуют кольцо.

Примеры аминокарбониламиногруппы ( $-NR-C(=O)-NR'R''$ ) включают группы, в которых R, R' и R'' все независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, алкила, циклоалкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила и арилалкила, и группы, в которых эти заместители образуют кольцо.

При использовании в настоящем изобретении примеры "содержащего атом серы заместителя" включают тиол ( $-SH$ ), тиогруппу ( $-S-R$ ), сульфинил ( $-S(=O)-R$ ), сульфонил ( $-S(O)_2-R$ ), сульфогруппу ( $-SO_3H$ ) и пентафторсульфанил ( $-SF_5$ ).

Примеры тиогруппы ( $-S-R$ ), которые можно выбрать, включают алкилтиогруппу, циклоалкилтиогруппу, алкенилтиогруппу, алкинилтиогруппу, арилтиогруппу, гетероарилтиогруппу и арилалкилтиогруппу.

Примеры сульфонила ( $-S(=O)-R$ ) включают алкилсульфинил, циклоалкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, арилсульфинил, гетероарилсульфинил и арилалкилсульфинил.

Примеры сульфонила ( $-S(=O)_2-R$ ) включают алкилсульфонил, циклоалкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, арилсульфонил, гетероарилсульфонил и арилалкилсульфонил.

При использовании в настоящем изобретении примеры "содержащего атом бора заместителя" включают борил ( $-BR(R')$ ), диоксиборил ( $-B(OR)(OR')$ ) и трифторборат ( $-BF_3^-$ ). Конкретные примеры включают "содержащий атом бора заместитель", в котором два заместителя R и R' все независимо выбраны из числа следующих: алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил и арилалкил, или "содержащий атом бора заместитель", в котором эти два заместителя R и R', взятые вместе с атомами, к которым присоединены все R и R', образуют кольцо, т.е. образуют циклическую борильную группу.

Предпочтительные примеры "содержащего атом бора заместителя" включают циклическую борильную группу.

Конкретные примеры циклической борильной группы включают пинаколятоборильную группу, неопентандиолятоборильную группу, катехолятоборильную группу и 9-борабицикло[3.3.1]нонан-9-ильную группу.

5 При использовании в настоящем изобретении выражение "может являться защищенной" означает, что группа необязательно защищена любой защитной группой.

10 При использовании в настоящем изобретении примеры "защитной группы аминогруппы" включают защитную группу типа карбамата, защитную группу типа амида, защитную группу типа арилсульфонамида, защитную группу типа алкиламина и защитную группу типа имида. Конкретные примеры включают 9-флуоренилметоксикарбонильную (Fmoc) группу, трет-бутоксикарбонильную (Boc) группу, аллилоксикарбонильную (Alloc) группу, бензилоксикарбонильную (Cbz) группу, триэтилсилилоксикарбонильную (Teos) группу, трифторацетильную группу, пентафторпропионильную группу, фталоильную 15 группу, бензолсульфонильную группу, тозильную группу, нозильную группу, динитронозильную группу, трет-бутильную группу, тритильную группу, кумильную группу, бензилиденовую группу, 4-метоксибензилиденовую группу, и дифенилметиленовую группу.

20 При использовании в настоящем изобретении примеры "защитной группы гидроксигруппы" включают защитную группу типа простого алкилового эфира, защитную группу типа простого арилалкилового эфира, защитную группу типа простого силилового эфира и защитную группу типа эфира угольной кислоты. Конкретные примеры защитной группы гидроксигруппы включают метоксиметильную группу, бензилоксиметильную группу, 25 тетрагидропиранильную группу, трет-бутильную группу, аллильную группу, 2,2,2-трихлорэтильную группу, бензильную группу, 4-метоксибензильную группу, триметилсилильную группу, триэтилсилильную группу, триизопропилсилильную группу, трет-бутилдиметилсилильную группу, трет-бутилдифенилсилильную группу, метоксикарбонильную группу, 9- 30 флуоренилметоксикарбонильную (Fmoc) группу и 2,2,2-трихлорэтоксикарбонильную группу.

Выбор защитной группы и методики ее введения и удаления можно осуществить так, как это должно быть очевидно для специалистов в данной

области техники. Выбор защитной группы и ее введение и удаление можно осуществить, например, по методикам, описанным в публикации "Greene's, "Protective Groups in Organic Synthesis" (5th edition, John Wiley & Sons 2014)", и эти методики можно использовать соответствующим образом в зависимости 5 условий проведения реакции.

Реакцию структурного превращения соединения можно провести так, как это должно быть очевидно для специалистов в данной области техники. так, например, методики описаны в публикациях March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (8th ed., John Wiley & Sons, Inc., 2019) и R. 10 C. Laroch, Comprehensive Organic Transformations (3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 2018), и эти методики можно использовать соответствующим образом в зависимости условий проведения реакции.

Алкилирующим реагентом, содержащим первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, может 15 являться алкилирующий реагент, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, и в котором формильная группа или цианогруппа присоединена к C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группе, и его предпочтительные примеры включают C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилальдегид или C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилнитрил. Конкретные примеры C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилальдегида включают ацетальдегид, пропаналь, 1-бутаналь, 1-пентаналь, 3-метилбутаналь, 1-гексаналь, 4-метилпентаналь и 3,3-диметилбутаналь. Конкретные примеры C<sub>1</sub>- 20 C<sub>5</sub>-алкилнитрила включают ацетонитрил, пропионитрил, н-бутиронитрил, н-пентилнитрил (1-цианопентан), 3-метилбутиронитрил, валеронитрил (1-цианобутан) и изовалеронитрил (1-циано-2-метилпропан).

Термин "замещенный метилгалогенид" при использовании в настоящем изобретении означает метилгалогенид (галогенированный метил), в котором 25 один атом водорода, присоединенный к атому углерода метилгалогенида, заменен на другой атом или функциональную группу. Примеры замещенного метилгалогенида включают алкоксиметилгалогенид, алкоксиалкоксиметилгалогенид и триалкилсилилалкоксиметилгалогенид. Предпочтительно, если его примеры включают замещенный метилхлорид. 30 Конкретные примеры замещенного метилхлорида включают MOM-Cl (метоксиметилхлорид), EOM-Cl (этоксиметилхлорид), MEM-Cl (2-метоксиэтоксиметилхлорид) и SEM-Cl (2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид).

Количество используемого алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида может находиться в диапазоне от 1,0 до 20,0 моля, в диапазоне от 1,5 до 15,0 моля, в диапазоне от 2,0 до 10,0 моля или в диапазоне от 2,5 до 5,0 моля в пересчете на 1 моль исходной аминокислоты или ее эфира.

Восстановительным реагентом - гидридом может являться любой реагент, который является донором гидрид-иона (H<sup>-</sup>) для субстрата и обеспечивает восстановление карбонильной группы, нитрильной группы и т.п. Восстановительным реагентом - гидридом предпочтительно является восстановительный реагент - гидрид, содержащий кремний, более предпочтительно триалкилсилан, и наиболее предпочтительно триэтилсилан.

Количество используемого восстановительного реагента - гидрида может находиться в диапазоне от 1,0 до 20,0 моля, в диапазоне от 1,0 до 15,0 моля, в диапазоне от 1,0 до 10,0 моля или в диапазоне от 1,2 до 5,0 моля в пересчете на 1 моль исходной аминокислоты или ее эфира, или исходного пептида или его эфира.

Катализатором может являться катализатор, который способствует алкилированию первичной аминогруппы и увеличивает скорость протекания реакции. Катализатором предпочтительно является гетерогенный катализатор гидрирования, содержащий переходный металл, и более предпочтительно, если переходный металл нанесен на подходящий носитель. Переходный металл предпочтительно включает по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из Pd, Rh и Pt. Конкретные примеры катализатора, содержащего переходный металл, нанесенный на носитель, включают палладий на угле (Pd-C), гидроксид палладия на угле (Pd(OH)<sub>2</sub>-C), родий на угле (Rh-C) и катализатор Адамса. Если катализатор содержит переходный металл, нанесенный на носитель, то с ним легче обращаться и реакцию можно проводить при более подходящих условиях.

Количество используемого катализатора может находиться в диапазоне от 0,001 до 0,5 моля, в диапазоне от 0,005 до 0,4 моля, в диапазоне от 0,01 до 0,4 моля или в диапазоне от 0,03 до 0,1 моля в пересчете на 1 моль исходной аминокислоты или ее эфира, или исходного пептида или его эфира.

Описанные выше стадии проводят в герметизированном реакционном сосуде. При проведении описанной выше стадии газовая фаза в сосуде для проведения реакции может состоять только из газообразного водорода или она может содержать инертный газ в количестве, которое не замедляет протекание 5  
необходимой реакции. Давление (парциальное давление) газообразного водорода в сосуде для проведения реакции может находиться в диапазоне, составляющем 1 атм или более, от 1 атм или более до 10 атм или менее, от 1 атм или более до 7 атм или менее, от 1 атм или более до 6 атм или менее, или от 1 атм или более до 5 атм или менее. Если реакцию проводят при давлении примерно 1 атм, то 10  
хорошо известно, что реакцию проводят таким образом, что например, резиновый или виниловый баллон присоединен к реакционному сосуду и воздух в баллоне заменяют водородом. На этой стадии, когда раствор реакционной смеси энергично перемешивают, интенсивность взаимодействия раствора реакционной смеси с газообразным водородом, содержащимся в газовой фазе, 15  
увеличивается и скорость протекания реакции может увеличиться.

Со смесью, полученной заранее при введении во взаимодействие друг с другом исходной аминокислоты или ее эфира, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида, катализатора и водорода в растворителе, можно ввести во взаимодействие 20  
дополнительное количество водорода. Методику введения дополнительного количества водорода во взаимодействие с реакционной смесью можно провести путем добавления в реакционный сосуд дополнительного количества водорода по методике загрузки и добавления водорода в реакционный сосуд, по методике добавления водорода в реакционный сосуд после дегазирования реакционного 25  
сосуда при пониженном давлении, по методике проведения замены газовой фазы азотом в сосуде для проведения реакции после дегазирования реакционного сосуда при пониженном давлении и проведения замены газовой фазы водородом в реакционном сосуде после дегазирования реакционного сосуда при 30  
пониженном давлении. Количество введений во взаимодействие с дополнительным количеством водорода может находиться в диапазоне от 1 до 10 раз, от 1 до 5 раз, от 1 до 3 раз, и зависит от интенсивности протекания реакции. Промежуток времени от начала реакции до введения во взаимодействие с дополнительным количеством водорода может находиться в диапазоне от 10 мин

до 5 ч, в диапазоне от 20 мин до 3 ч или в диапазоне от 10 мин до 2 ч. Если  
реакционный сосуд является открытым, то при введении во взаимодействие с  
дополнительным количеством водорода можно добавить дополнительные  
реагенты для эффективного регулирования протекания реакции. Примеры  
5 дополнительных реагентов включают алкилирующий реагент, содержащий  
первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенный метилгалогенид, катализатор, кислоту  
и основание.

В качестве замены для газообразного водорода можно использовать  
восстановительный реагент - гидрид. В зависимости от интенсивности  
10 протекания реакции в реакционный сосуд можно добавить дополнительное  
количество восстановительного реагента - гидрида.

Растворитель включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из  
группы, состоящей из растворителя на основе простого эфира, растворителя на  
основе спирта и растворителя на основе сложного эфира. Растворитель  
15 предпочтительно выбран из группы, состоящей из растворителя на основе  
простого эфира, растворителя на основе спирта, растворителя на основе  
сложного эфира и их комбинация.

Примеры растворителя на основе простого эфира включают  
тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран, диметоксиэтан (ДМЭ), метил-  
20 трет-бутиловый эфир (МТБЭ), циклопентилметиловый эфир (ЦПМЭ),  
диизопропиловый эфир (ИПЭ), 4-метилтетрагидропиран, диоксан, диэтиловый  
эфир и их комбинацию. Примеры растворителя на основе спирта включают  
метанол, этанол, пропанол, изопропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, 1-пентанол, 2-  
пентанол, 3-пентанол и их комбинацию. Примеры растворителя на основе  
25 сложного эфира включают этилацетат, н-пропилацетат, бутилацетат и их  
комбинацию. На этой стадии указанные выше растворители можно  
соответствующим образом объединить и их можно использовать в комбинации  
при любом соотношении.

Количество используемого растворителя может находиться в диапазоне  
30 от 1 до 100 мл, в диапазоне от 3 до 75 мл, в диапазоне от 5 до 50 мл или в  
диапазоне от 7 до 25 мл в пересчете на 1 моль исходной аминокислоты или ее  
эфира.

Если на стадии алкилирования в качестве исходного вещества используют исходную аминокислоту А, то предпочтительно, если к раствору реакционной смеси добавляют основание. Добавление основания к раствору реакционной смеси может уменьшить долю диалкилированных соединений и побочных 5 продуктов и дополнительно улучшить селективность реакции моноалкилирования. Если в качестве исходного вещества используют исходную аминокислоту В, то предпочтительно, если к раствору реакционной смеси добавляют основание на стадии N-алкилирования после проведения реакции удаления защитной группы.

10 Основанием может являться органическое основание или неорганическое основание. Основанием предпочтительно является третичный амин, более предпочтительно 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (ДБУ), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (ДБН), N-метилморфолин (NMM), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (ДАБЦО), триэтиламин (ТЭА), N,N-15 диизопропилэтиламин (ДИПЭА), пиридин и коллидин.

Количество используемого основания может находиться в диапазоне от 0,01 до 20,0 моля, в диапазоне от 0,03 до 15,0 моля, в диапазоне от 0,05 до 10,0 моля или в диапазоне от 0,7 до 5,0 моля в пересчете на 1 моль исходной аминокислоты или ее эфира. Если количество используемого основания 20 находится в указанном выше диапазоне, то эффект улучшения селективности реакции моноалкилирования является более выраженным.

Если на стадии алкилирования в качестве исходного вещества используют исходную аминокислоту В, то предпочтительно, если к раствору реакционной смеси добавляют кислоту. Добавление кислоты к раствору реакционной смеси 25 может уменьшить долю побочных продуктов и можно более эффективным образом получить искомую N-моноалкиламинокислоту или ее эфир (С).

Кислотой может являться кислота, способная обеспечивать эффективное удаление защитной группы, присоединенной к первичной аминогруппе. Примеры кислоты включают п-толуолсульфовую кислоту (TsOH), 30 метансульфовую кислоту (MsOH), бисульфат натрия, триэтиламингидрохлорид и пропилфосфовую кислоту. Кислоту также можно использовать в форме гидрата или в виде любого раствора.

Количество используемой кислоты может составлять от 0,1 до 10,0 моля, от 0,3 до 7,0 моля, от 0,5 до 5,0 моля или от 0,7 до 3,0 моля в пересчете на 1 моль исходной аминокислоты или ее эфира.

5 Температура проведения реакции может находиться в диапазоне от  $-40^{\circ}\text{C}$  до близкой к температуре кипения растворителя, или в диапазоне от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$  или в диапазоне от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $30^{\circ}\text{C}$ .

Продолжительность проведения реакции может находиться в диапазоне от 5 мин до 72 ч, в диапазоне от 10 мин до 48 ч или в диапазоне от 10 мин до 24 ч.

10 После проведения стадии алкилирования полученную N-моноалкиламинокислоту или ее эфир также можно превратить в соответствующую соль или сольват по методике, хорошо известной специалистам в данной области техники.

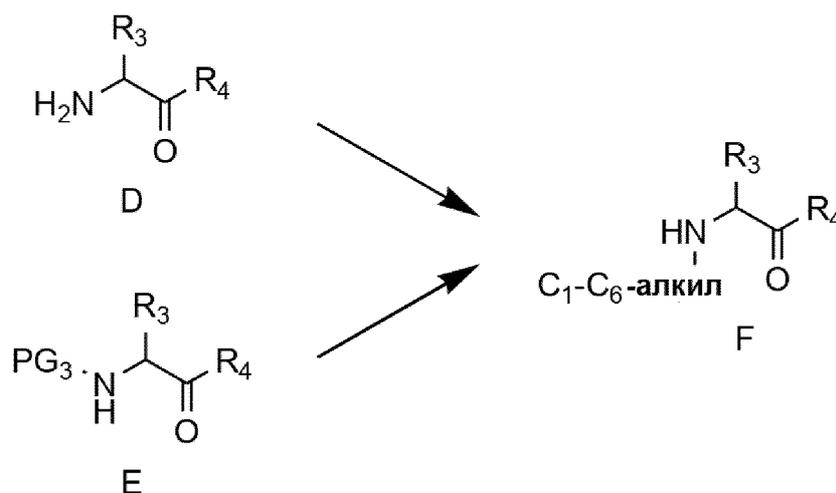
15 В одном объекте вторым вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения пептида, содержащего N-моноалкиламинокислотный остаток или его эфир, который включает стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания пептида, содержащего исходный аминокислотный остаток или его эфир, алкилирующего реагента, содержащего первичный  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, или замещенного метилгалогенида и катализатора в растворителе в присутствии водорода, где стадию алкилирования проводят при давлении 1 атм или более и  
20 получают пептид, содержащий N-моноалкиламинокислотный остаток или его эфир, в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту, содержащему первичный  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминогруппе, содержащейся в исходном аминокислотном остатке.

25 В одном объекте другим вторым вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения пептида, содержащего N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, который включает стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, алкилирующего реагента, содержащего первичный  
30  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, или замещенного метилгалогенида, восстановительного реагента - гидрида и катализатора в растворителе, где на стадии алкилирования получают пептид, содержащий N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту,

содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминогруппе, содержащейся в исходном аминокислотном остатке.

5 Стадия алкилирования, соответствующая этому варианту осуществления включает: методику селективного N-моноалкилирования пептида, описывающегося формулой D, или его эфира (также называющегося исходным пептидом D) с получением пептида, содержащего N-моноалкиламинокислотный остаток, описывающийся формулой F, или его эфир; и методику проведения в одном реакторе реакции удаления защитной группы из N-защищенного пептида, 10 описывающегося формулой E, или его эфира (также называющегося исходным пептидом E), и реакции N N-алкилирования с получением пептида, описывающегося формулой F, или его эфира. Ниже в настоящем изобретении описана методика, соответствующая этому варианту осуществления.

[Формула 12]



15 В химической формуле, приведенной выше, R<sub>3</sub> обозначает боковую цепь аминокислотного остатка, расположенного на N-конце пептида, PG<sub>2</sub> обозначает защитную группу аминогруппы и R<sub>4</sub> обозначает пептидную цепь, присоединенную к N-концевому аминокислотному остатку. На приведенной 20 выше схеме проведения реакции исходные пептиды D и E для удобства представлены в виде α-аминокислот, однако они могут являться β-аминокислотами или γ-аминокислотами. На приведенной выше схеме проведения реакции боковая цепь R<sub>3</sub> аминокислотного остатка, расположенного на N-конце, и пептидная цепь R<sub>4</sub> предпочтительно не содержат функциональную 25 группу, которая может подвергаться непреднамеренному структурному

превращению при реакции алкилирования или реакции восстановления вследствие условий проведения стадии алкилирования. Если R<sub>3</sub> и/или R<sub>4</sub> содержит функциональную группу, которая может подвергаться непреднамеренному структурному превращению вследствие условий проведения 5 стадии алкилирования, то искомое соединение можно получить путем проводимого заранее введения защитной группы в функциональную группу и последующего проведения стадии алкилирования.

R<sub>3</sub>, например, выбран из числа следующих: атом водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильная группа, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, которая может содержать заместитель в арильном фрагменте, 5-10-членная гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, которая может 10 содержать заместитель в гетероарильном фрагменте, 5-10-членная гетероциклил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, которая может содержать заместитель в гетероциклильном фрагменте, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, защищенная амино-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, защищенная гидроксид-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа. 15

R<sub>4</sub> может обозначать пептидную цепь, содержащую два или большее 20 количество аминокислотных остатков, которые могут включать N-алкиламинокислотный остаток. Боковая цепь аминокислотного остатка, содержащегося в R<sub>4</sub>, может представлять собой аминокислоту, содержащую боковую цепь, которая не содержит функциональную группу, которая может подвергаться непреднамеренному структурному превращению при реакции алкилирования или реакции восстановления вследствие от условий проведения 25 стадии алкилирования. Если боковая цепь аминокислотного остатка, содержащегося в R<sub>4</sub>, содержит функциональную группу, которая может подвергаться непреднамеренному структурному превращению при реакции алкилирования или реакции восстановления вследствие от условий проведения 30 стадии алкилирования, то боковая цепь может представлять собой аминокислоту, содержащую боковую цепь, где в функциональную группу заранее введена защитная группа. Такая боковая цепь, например, выбрана из числа следующих: атом водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-

циклоалкильная группа, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, а карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, которая может содержать заместитель в арильном фрагменте, 5-10-членная гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, которая может содержать заместитель в гетероарильном фрагменте, 5-10-членная гетероциклил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, которая может содержать заместитель в гетероциклильном фрагменте, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, защищенная амино-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа, защищенная гидроксигруппа-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа.

10 Во втором варианте осуществления условия проведения реакции на стадии алкилирования могут являться такими, как условия проведения реакции, описанные в первом варианте осуществления, при замене термина "исходная аминокислота" на термин "пептид, содержащий исходную аминокислоту" (в настоящем изобретении также называющийся "исходным пептидом").

15 Третьим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения пептида или его эфира, включающий стадию использования в качестве исходного вещества N-моноалкиламинокислоты или ее эфира, полученного в соответствии с первым вариантом осуществления (см. формулу С), или пептида или его эфира, содержащего N-моноалкиламинокислотный остаток, полученного в соответствии со вторым вариантом осуществления (см. формулу F), и необязательно удлинения путем присоединения одной или  
20 большего количества аминокислот по реакции образования связи (например, по реакции образования пептидной связи) с получением искомого пептида или его эфира. Этот вариант осуществления также может включать методику получения пептида, содержащего циклический фрагмент, состоящий по меньшей мере из 4  
25 аминокислот или их эфиров, который дополнительно включает стадию циклизации с использованием группы на С-конце и группы на N-конце пептида (циклизация пептида-предшественника или линейного пептида) или его эфира, полученного способом получения, описанным выше, с образованием  
30 циклического фрагмента.

На стадии удлинения основной цепи пептида, если в качестве исходного вещества используют N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, полученный в соответствии с первым вариантом осуществления (см. формулу С), то

необходимо удлинить основную цепь пептида с образованием циклического фрагмента. Однако, если в качестве исходного вещества используют пептид, содержащий N-моноалкиламинокислотный остаток или его эфир, полученный в соответствии со вторым вариантом осуществления (см. формулу F), то  
5 отсутствует необходимость удлинения основной цепи пептида. На основании химической структуры используемого пептида, содержащего циклический фрагмент, специалисты в данной области техники могут соответствующим образом определить, проводить ли эту стадию.

Способом, соответствующим этому варианту осуществления, можно  
10 получить пептид, содержащий циклический фрагмент, состоящий по меньшей мере из 4 аминокислот, или его эфир. Способ, соответствующий этому варианту осуществления, является более подходящим для получения пептида, состоящего из от 8 до 15 аминокислот, или его эфира, содержащего циклический фрагмент, состоящий по меньшей мере из 8 аминокислот. Пептид или его эфир,  
15 полученный в этом варианте осуществления, может содержать 5 или большее количество, 6 или большее количество, или 7 или большее количество N-алкиламинокислотных остатков.

Удлинение пептидных цепей по реакции образования связи или по реакции образования пептидной связи описано, например, в публикации *Biopolym. Pept. Sci.* 2000, 55, 227-250, или W.M. Hussein et al., *Peptide Synthesis Methods and Protocols* (Humana Press, 2020), и реакцию можно провести по методикам,  
20 хорошо известным специалистам в данной области техники.

Стадия образования циклического фрагмента представляет собой стадию введения C-концевой группы, содержащейся в основной цепи пептида,  
25 представляющего собой предназначенный для циклизации пептид-предшественник, полученный выше, или пептид, содержащий N-моноалкиламинокислотный остаток, полученный во втором варианте осуществления, или его эфира в реакцию с содержащимся в нем N-концевой группой с образованием циклического фрагмента. C-концевой группой и N-концевой группой могут являться такие, которые в комбинации способны  
30 образовывать друг с другом органическую связь.

Предпочтительными комбинациями являются комбинации, в которых C-концевой группой является карбоксигруппа и N-концевой группой является

аминогруппа. В этом случае стадией образования циклического фрагмента может являться реакция конденсации (реакция образования пептидной связи). В отношении условий проведения реакции конденсации можно использовать условия, хорошо известные специалистам в данной области техники, и их  
5 примеры включают перемешивание в растворителе в присутствии конденсирующего реагента. На положения карбоксигруппы, аминогруппы и т.п., использующихся в реакции циклизации, не налагаются особые ограничения при условии, что эти положения обеспечивают возможность циклизации групп, и они могут находиться в основной цепи или в боковой цепи.

10 Конденсирующим реагентом может являться конденсирующий реагент, который способен обеспечивать связывание карбоксигруппы и аминогруппы с образованием пептидной связи. Конкретные примеры конденсирующего реагента включают конденсирующий реагент на основе карбодиимида, такой как N,N'-  
15 дициклогексилкарбодиимид (ДЦК) или N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (ЭДК), конденсирующий реагент на основе фосфорилазида, такой как дифенилфосфорилазид (ДФФА), реагент ВОР (бензотриазол-1-илокси-  
20 трис-(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат), конденсирующий реагент на основе фосфония, такой как реагент РуВОР ((бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфонийгексафторфосфат), конденсирующий реагент на  
25 основе урония, такой как ТВТУ (О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), НВТУ (О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат), ТАТУ (О-(7-азабензотриазол-1-ил)-  
30 N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), ТАТУ или ГАТУ (N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уронийгексафторфосфат), 4-(4,6-  
25 диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийтетрафторборат (ДМТ-ММ), или ТЗР (ангидрид пропилфосфоновой кислоты).

При проведении реакции конденсации к реакционной смеси можно дополнительно добавить добавку. Примеры добавки включают 1-  
30 гидроксibenзотриазол (НОВt), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (НОAt), 3-гидрокси-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он (НООВt) и  
этил(гидроксиимино)цианоацетат (Охута).

Четвертым вариантом осуществления настоящего изобретения является способ подавления образования диалкилированного соединения при проведении

способа получения N-моноалкиламинокислоты или ее эфира (см. формулу С), или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир (см. формулу F), где диалкилированным соединением является соединение, в котором

5 аминокислоты или ее эфир, или пептиде, содержащем исходную аминокислоту или ее эфир, является диалкилированной, который включает стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты А или В, или исходного пептида D или E, алкилирующего

10 реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида и катализатора в растворителе в присутствии водорода, где стадию алкилирования проводят при давлении 1 атм или более и получают N-

моноалкиламинокислоту или ее эфир (см. формулу С), или пептид, содержащий N-моноалкиламинокислоту или ее эфир (см. формулу F), в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту, содержащему

15 первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминокислоты А или В.

В этом варианте осуществления можно использовать определения, описанные в первом или втором варианте осуществления. В соответствии с описанной выше стадией алкилирования можно подавить образование

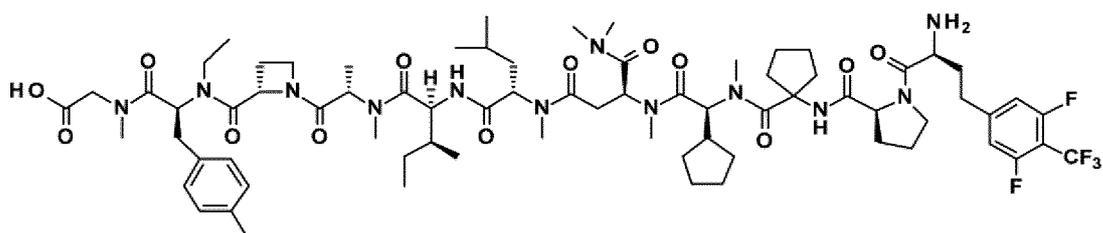
20 диалкилированных соединений.

Кроме того, образовавшееся диалкилированное соединение можно легко удалить путем дополнительного проведения реакции образования связи с использованием в качестве исходного вещества N-моноалкиламинокислоты или ее эфира, полученного на стадии алкилирования (см. формулу С), или пептида, содержащего N-моноалкиламинокислоту или ее эфир (см. формулу F), и

25 удлинения основной цепи пептида с последующим проведением стадии обработки полученного пептида кислым водным раствором.

В одном объекте линейным пептидом является линейный пептид, представленный следующей формулой:

[Формула 13]

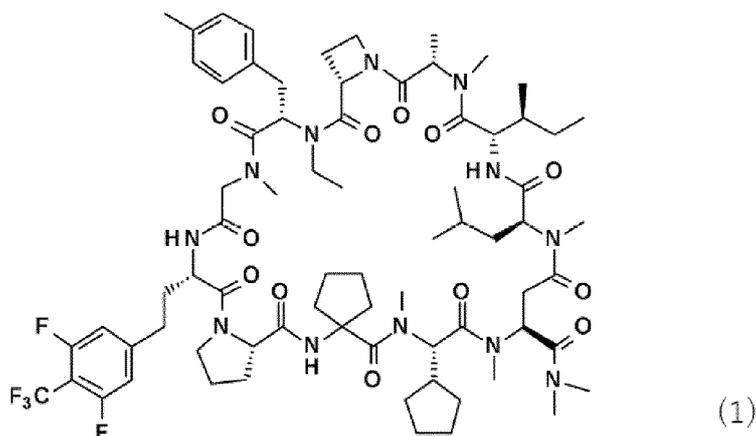


или его соль, или его сольват.

В одном объекте пептидом, содержащим циклический фрагмент, который получают способом, предлагаемым в настоящем изобретении, является пептид, содержащий циклический фрагмент, представленный следующей формулой (1):

5

[Формула 14]



или его соль, или его сольват. Пептидом, содержащим циклический фрагмент, представленный формулой (1), предпочтительно является сольват, более предпочтительно гидрат, сольват гидрата с ДМСО, сольват гидрата с ацетоном или сольват с ДМСО, и более предпочтительно, если им является гидрат. Как это также описано в WO 2021/090855, пептид содержащий циклический фрагмент, представленный формулой (1), применим в качестве ингибитора KRAS, и его можно применять в случае различных заболеваний, связанных с KRAS, например раковых заболеваний, связанных с KRAS.

10

15

В одном объекте предпочтительно, если для выделения и/или очистки пептида, содержащего циклический фрагмент, или его соли, или его сольвата, который получают способом, предлагаемым в настоящем изобретении, не используют колоночную хроматографию. Кристаллизация также может быть применима к пептиду, содержащему N-моноалкиламинокислоту или ее эфир.

20

Пептид, содержащий циклический фрагмент, или его соль, или его сольват, который получают способом, предлагаемым в настоящем изобретении, можно кристаллизовать путем кристаллизации, и таким образом, выделить и/или очистить вместо использования колоночной хроматографии. Точнее, кристаллы пептида, содержащего циклический фрагмент, или его соли, или его сольвата, можно получить, например, путем проводимой после реакции конденсации процедуры разделения реакционной смеси, проводимого при необходимости

25

концентрирования и/или фильтрования органического слоя, последующего добавления к полученному остатку растворителя, подходящего для проведения кристаллизации, необязательно добавления затравочных кристаллов и проводимого при необходимости перемешивания смеси. На растворитель, добавляемый для проведения кристаллизации не налагаются особые ограничения при условии, что растворитель обеспечивает образование кристаллов пептида, содержащего циклический фрагмент, однако предпочтительным является растворитель, который обеспечивает уменьшение растворимости пептида, содержащего циклический фрагмент, в растворе, в котором растворен пептид, содержащий циклический фрагмент. Так, например, если кристаллизацию можно провести путем уменьшения растворимости пептида, содержащего циклический фрагмент, с помощью добавления плохого растворителя или охлаждения раствора, то примеры растворителя включают растворители, которые обеспечивают возможность проведения такой процедуры. Если кристаллы пептида, содержащего циклический фрагмент, можно получить путем выдерживания неочищенных кристаллов пептида, содержащего циклический фрагмент, в суспендированном состоянии в течение любого промежутка времени, то для проведения кристаллизации можно использовать растворитель, который обеспечивают возможность проведения такой процедуры. Точнее, примеры растворителя, добавляемого для проведения кристаллизации, включают ацетон, воду, ДМСО, ацетонитрил и этанол, и их комбинации.

В одном объекте кристаллами пептида, содержащего циклический фрагмент, или его соли, или его сольвата, который получают способом, предлагаемым в настоящем изобретении, могут являться кристаллы несольватированной формы, кристаллы сольвата, кристаллы соли или кристаллы сольвата соли пептида, содержащего циклический фрагмент, представленный формулой (1). В одном объекте кристаллы несольватированной формы (не содержащие растворитель кристаллы) могут означать кристаллы, которые не являются кристаллами сольвата или кристаллами гидрата. Кристаллами пептида, содержащего циклический фрагмент, представленный формулой (1), или его соли, или его сольвата, предпочтительно являются кристаллы сольвата, и более предпочтительно кристаллы гидрата.

[Примеры]

Ниже настоящее изобретение подробнее описано с помощью примеров. Аббревиатуры, использованные в примерах, следует понимать в общем для области органической химии смысле и их примеры приведены ниже.

5	Bn:	бензил
	Boc:	трет-бутоксикарбонил
	Cbz:	бензилоксикарбонил
	ЦПМЭ:	циклопентилметилловый эфир
	ДАБЦО:	1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
10	ДБН:	1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5
	ДБУ:	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7
	ДХГА:	дихлоргексиламин
	ДИПЭА:	N,N-диизопропилэтиламин
	ДКП:	дикетопиперазин
15	ДМА:	диметилацетамид
	ДМИ:	1,3-диметил-2-имидазолидинон
	ДМСО:	диметилсульфоксид
	ЕОМ-С1:	этоксиметилхлорид
	ГАТУ:	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-
20	тетраметилуронийгексафторфосфат	
	спектр <sup>1</sup> H-ЯМР:	спектр протонного ядерного магнитного резонанса
	ВЭЖХ:	высокоэффективная жидкостная хроматография
	ЖХМС:	жидкостная хроматография и масс-спектр
	МЕМ-С1:	2-метоксиэтоксиметилхлорид
25	МОМ-С1:	метоксиметилхлорид
	МТБЭ:	метил-трет-бутиловый эфир
	NMM:	N-метилморфолин
	ПФФ:	пентафторфенил
	SEM-С1:	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
30	tBu:	трет-бутил
	ТЭА:	триэтиламин
	Теос:	2-(триметилсилил)этоксикарбонил
	ТГФ:	тетрагидрофуран

TMSCl: хлортриметилсилан  
TsOH·H<sub>2</sub>O: моногидрат паратолуолсульфоновой кислоты  
Sar: саркозин

5 Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР снимали на приборе для ядерного магнитного резонанса JNM-ECZ 500 (выпускается фирмой JEOL Ltd.), химический сдвиг для тетраметилсилана, используемого в качестве вещества - внутреннего стандарта, принимали равным 0 част./млн, и использовали дейтериевый сигнал блокировки от растворителя образца. Химический сдвиг сигнала исследуемого соединения выражали в част./млн. Аббревиатуры расщепления сигнала были 10 следующими: s = синглет, bgs = широкий синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, dd = двойной дублет и m = мультиплет. Ширину расщепления сигнала представляли, как значение J (Гц). Интегральные значения сигналов рассчитывали на основании отношений площадей интенсивности сигналов для каждого сигнала.

15 При анализе с помощью ВЭЖХ измерения проводили при длине волны, равной 220 нм, для детектирования соединения 4 и при длине волны, равной 210 нм, для детектирования других соединений с детектором ПИД (пламенный ионизационный детектор) с использованием H-Class System, выпускающейся фирмой Waters Corporation. Реакционную способность, селективность и чистоту 20 каждого субстрата, использованного в примерах, определяли с помощью аналитической методики, приведенной ниже в таблице 1. Для анализа с помощью ЖХМС детектор SQD2 использовали для детектирования соединений 3, 4, 11 и 12, и детектор QDa использовали для детектирования других соединений.

25 [Таблица 1]

Методика измерения	Колонка	Условия измерения
ВЭЖХ, методика А	Sigma Aldrich Ascentis Express C18 (5 см×4,6 мм, 2,7 мкм)	Элюент А: 0,05% ТФК* в воде Элюент В: 0,05% ТФК в MeCN Градиентный режим (В, %): 5% (0 мин) → 100% (6,0 мин) → 100% (7,0 мин) → 5% (7,01 мин) → 5% (9,0 мин) Скорость потока: 0,8 мл/мин Температура колонки: 35°C Длина волны детектирования: 210 нм

Методика измерения	Колонка	Условия измерения
ВЭЖХ, методика В	Sigma Aldrich Ascentis Express C18 (5 см×2,1 мм, 2,7 мкм)	Элюент А: 0,05% ТФК в воде Элюент В: 0,05% ТФК в MeCN Градиентный режим (В, %): 5% (0 мин) → 100% (5,0 мин) → 5% (5,1 мин) → 5% (7,0 мин) Скорость потока: 0,5 мл/мин Температура колонки: 35°C Длина волны детектирования: 210 нм
ВЭЖХ, методика С	OSAKA SODA CAPCELL CORE ADME (5 см×2,1 мм, 2,7 мкм)	Элюент А: 0,05% ТФК в воде Элюент В: 0,05% ТФК в MeCN Градиентный режим (В, %): 5% (0 мин) → 100% (5,0 мин) → 5% (5,1 мин) → 5% (7,0 мин) Скорость потока: 0,5 мл/мин Температура колонки: 35°C Длина волны детектирования: 210 нм
ВЭЖХ, методика D	OSAKA SODA CAPCELL CORE ADME (5 см×2,1 мм, 2,7 мкм)	Элюент А: 0,05% ТФК в воде Элюент В: 0,05% ТФК в MeCN Градиентный режим (В, %): 5% (0 мин) → 100% (10,0 мин) → 5% (10,1 мин) → 5% (12,0 мин) Скорость потока: 0,5 мл/мин Температура колонки: 35°C Длина волны детектирования: 210 нм
ВЭЖХ, методика E	Sigma Aldrich Ascentis Express RP-Amide (5 см×3,0 мм, 2,7 мкм)	Элюент А: 0,05% ТФК в воде Элюент В: 0,05% ТФК в MeCN Градиентный режим (В, %): 5% (0 мин) → 95% (10,0 мин) → 95% (12,0 мин) → 5% (12,1 мин) → 5% (15,0 мин) Скорость потока: 0,7 мл/мин Температура колонки: 30°C Длина волны детектирования: 210 нм
ВЭЖХ, методика F	Sigma Aldrich Ascentis Express RP-Amide (5 см×3,0 мм, 2,7 мкм)	Элюент А: 0,05% ТФК в воде Элюент В: 0,05% ТФК в MeCN Градиентный режим (В, %): 5% (0 мин) → 95% (20,0 мин) → 95% (24,0 мин) → 5% (24,1 мин) → 5% (30,0 мин) Скорость потока: 1,0 мл/мин Температура колонки: 30°C Длина волны детектирования: 210 нм

Методика измерения	Колонка	Условия измерения
ВЭЖХ, методика G	Waters ACQUITY UPLC CSH C18 (10 см×2,1 мм, 1,7 мкм)	Элюент А: 0,05% ТФК в воде Элюент В: 0,05% ТФК в MeCN Градиентный режим (В, %): 20% (0 мин) → 100% (10,0 мин) → 100% (13,5 мин) → 20% (13,6 мин) → 20% (18,0 мин) Скорость потока: 0,3 мл/мин Температура колонки: 50°C Длина волны детектирования: 210 нм
ВЭЖХ, методика H	Waters ACQUITY UPLC CSH C18 (15 см×2,1 мм, 1,7 мкм)	Элюент А: 0,05% ТФК в воде Элюент В: 0,05% ТФК в MeCN Градиентный режим (В, %): 20% (0 мин) → 100% (24,0 мин) → 100% (29 мин) → 20% (29,1 мин) → 20% (34,0 мин) Скорость потока: 0,3 мл/мин Температура колонки: 50°C Длина волны детектирования: 220 нм

\*ТФК - трифторуксусная кислота

Температуры плавления кристаллов измеряли с помощью термического анализа, проводимого при следующих условиях.

5 (Условия измерения 1)

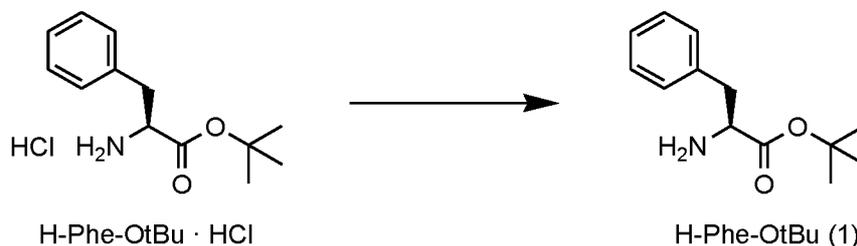
Прибор для измерения: TGA/DSC3+ (выпускается фирмой Mettler Toledo International Inc.)

Скорость повышения температуры: 10°C/мин

Атмосфера: сухой азот

10 (Синтез исходного вещества 1) Получение H-Phe-OtBu

[Формула 15]



15 В делительной воронке трет-бутил-L-фенилаланингидрохлорид (15,05 г, 58,2 ммоль) суспендировали в 2-метилтетрагидрофуране (200 мл) и добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (150 мл), и их смешивали. Твердые вещества постепенно растворялись. К смеси добавляли 5% рассол (примерно 10 мл). Водный слой сливали и органический слой повторно промывали 5% водным

раствором карбоната натрия (150 мл). Водный слой сливали и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Сульфат натрия отфильтровывали, затем смесь концентрировали при пониженном давлении до постоянной массы и получали трет-бутил-L-фенилаланин (ниже в настоящем изобретении также называющийся соединением 1) (12,43 г, выход 97%).

Чистота по данным ВЭЖХ: 100%

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

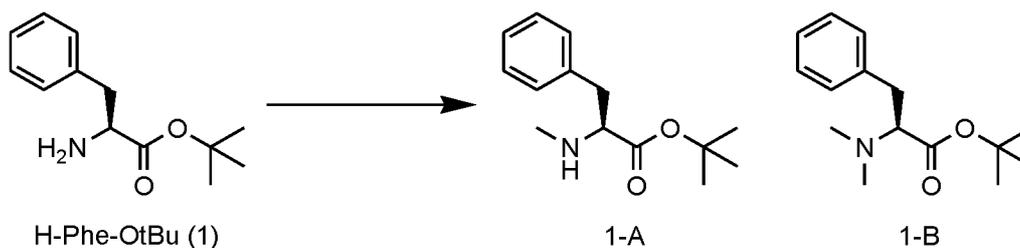
Время удерживания: 2,72 мин

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,32 (9H, s), 1,66 (2H, bs), 2,79 (2H, m), 3,44 (1H, t, J = 6,9 Гц), 7,19-7,21 (3H, m), 7,25-7,28 (2H, m)

Масс-спектрометрия: m/z 166,17([M-tBu+H]<sup>+</sup>)

(Пример 1) Исследование влияния добавления основания при реакции монометилирования N-Phe-OtBu

[Формула 16]



В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 96 мг, 0,023 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор соединения 1 в метаноле (20 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,452 ммоль). К полученной смеси добавляли 37% водный раствор формальдегида (33,4 мкл, 0,452 ммоль, 1,0 экв.) и добавляли основание. При перемешивании газовую фазу в колбе заменяли азотом и повторно заменяли водородом. Отбор проб проводили через 3 и 6 ч после замены водородом и содержание каждого соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Результаты приведены в таблице 2.

[Таблица 2]

№	Условия проведения реакции		Результат анализа (%)		
	Основание (экв.)	Время (ч)	Соединение 1	Соединение 1-A	Соединение 1-B
1	Отсутствует	3	25	61,2	13,8
2	Пиридин (1 экв.)	3	33,7	57	9,3
3	2,4,6-Коллидин (1 экв.)	3	22,5	62,6	14,9
4	NMM (1 экв.)	3	20,4	68,9	10,7
5	ТЭА (1 экв.)	3	26,7	69,6	3,7
6	ДАБЦО (1 экв.)	3	21,2	55,1	23,6

№	Условия проведения реакции		Результат анализа (%)		
	Основание (экв.)	Время (ч)	Соединение 1	Соединение 1-А	Соединение 1-В
7	ДБУ (0,1 экв.)	3	28,6	70,1	1,3
		6	25,5	72,9	1,7
8	ДБН (0,1 экв.)	3	30,9	68,1	1,1

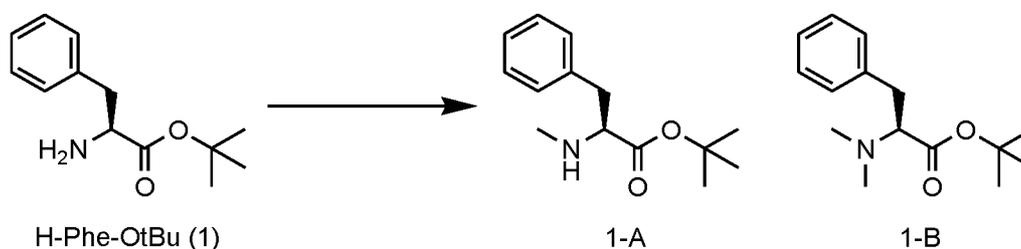
Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: 2,82 мин (соединение 1), 2,93 мин (соединение 1-А), 3,05 мин (соединение 1-В)

5 Масс-спектрометрия: m/z 236,31 (соединение 1-А,  $[M+H]^+$ ), 250,30 (соединение 1-В,  $[M+H]^+$ )

(Пример 2) Реакция монометилирования Н-Phe-OtBu

[Формула 17]



10 В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 96 мг, 0,023 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор соединения 1 в метаноле (20 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,452 ммоль). К полученной смеси добавляли 37% водный раствор формальдегида (67 мкл, 0,904 ммоль, 2,0 экв.). При перемешивании газовую фазу в колбе заменяли азотом и повторно заменяли

15 водородом. Отбор проб проводили через 3 и 11 ч после замены водородом и содержание каждого соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

Реакцию проводили таким же образом, с тем отличием, что перед заменой азотом добавляли ДБУ (6,7 мкл, 0,045 ммоль, 0,1 экв.). Результаты приведены в таблице 3.

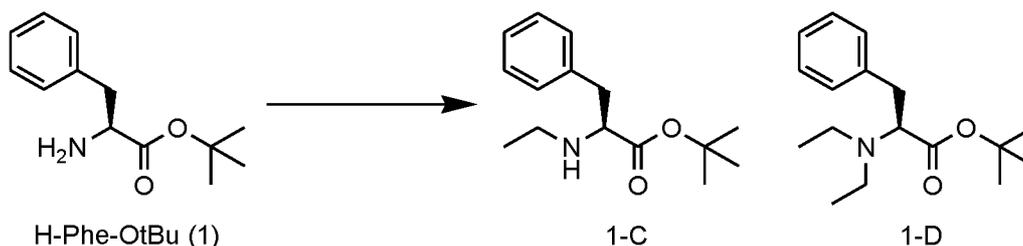
20 [Таблица 3]

№	Условия проведения реакции		Результат анализа (%)		
	Основание (экв.)	Время (ч)	Соединение 1	Соединение 1-А	Соединение 1-В
1	Отсутствует	3	3	17,1	80
2	ДБУ (1 экв.)	11	4,3	88,6	6,2



(Пример 4) Реакция моноэтилирования N-Phe-OtBu ацетонитрилом

[Формула 19]



В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 96 мг, 0,023 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) раствор соединения 1 в этаноле (15 мл/г субстрата, 1,5 мл, 0,452 ммоль). К полученной смеси добавляли ацетонитрил (236 мкл, 4,52 ммоль, 10,0 экв.). При перемешивании газовую фазу в колбе заменяли азотом и повторно заменяли водородом и смесь перемешивали при 30°C. Отбор проб проводили через 5 и 11 ч после замены водородом и содержание каждого соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакцию проводили таким же образом, с тем отличием, что перед заменой азотом добавляли ДБУ (6,7 мкл, 0,045 ммоль, 0,1 экв.). Результаты приведены в таблице 5.

[Таблица 5]

№	Условия проведения реакции		Результат анализа (%)		
	Основание (экв.)	Время (ч)	Соединение 1	Соединение 1-С	Соединение 1-D
1	Отсутствует	5	0,2	84,8	15,1
2	ДБУ (0,1 экв.)	11	2,7	96,3	1

15

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

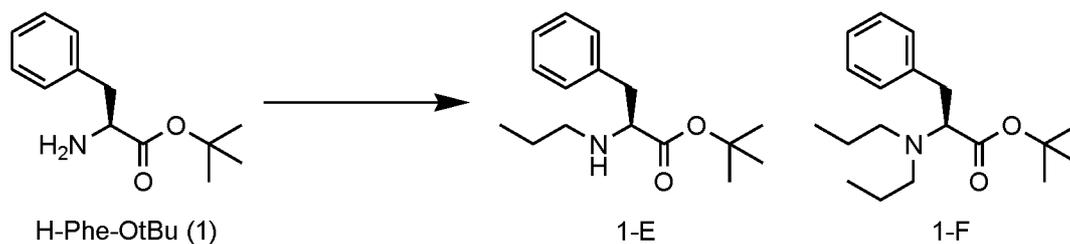
Время удерживания: 2,61 мин (соединение 1), 2,83 мин (соединение 1-С), 3,06 мин (соединение 1-D)

Масс-спектрометрия: m/z 250,09 (соединение 1-С, [M+H]<sup>+</sup>), 278,06 (соединение 1-D, [M+H]<sup>+</sup>)

20

(Пример 5) Реакция монопропилирования N-Phe-OtBu пропаналем

[Формула 20]



В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 96 мг, 0,023 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) раствор соединения 1 в этаноле (15 мл/г субстрата, 1,5 мл, 0,452 ммоль). К полученной смеси добавляли пропаналь (65 мкл, 0,904 ммоль, 2,0 экв.). При перемешивании газовую фазу в колбе заменяли азотом и повторно заменяли водородом. Отбор проб проводили через 3 и 6 ч после замены водородом и содержание каждого соединения и содержание примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакцию проводили таким же образом, с тем отличием, что перед заменой азотом добавляли ДБУ (6,7 мкл, 0,045 ммоль, 0,1 экв.). Результаты приведены в таблице 6.

[Таблица 6]

№	Условия проведения реакции		Результат анализа (%)			
	Основание (экв.)	Время (ч)	Соединение 1	Соединение 1-Е	Соединение 1-Ф	Примеси
1	Отсутствует	3	0,1	39	42	18,9
2	ДБУ (0,1 экв.)	6	0,3	95,3	1,5	2,9

15

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: 2,42 мин (соединение 1), 2,82 мин (соединение 1-Е), 3,27 мин (соединение 1-Ф)

Масс-спектрометрия: m/z 264,36 (соединение 1-Е, [M+H]<sup>+</sup>), 306,38 (соединение 1-Ф, [M+H]<sup>+</sup>)

20



колбе заменяли азотом и повторно заменяли водородом. Отбор проб проводили через 3 и 6 ч после замены водородом и содержание каждого соединения и содержание примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакцию проводили таким же образом, с тем отличием, что перед заменой азотом добавляли ДБУ (6,7 мкл, 0,045 ммоль, 0,1 экв.). Результаты приведены в таблице 8.

[Таблица 8]

№	Условия проведения реакции		Результат анализа (%)			
	Основание (экв.)	Время (ч)	Соединение 1	Соединение 1-G	Соединение 1-H	Примеси
1	Отсутствует	3	не обнаружено	29	58,9	12,1
2	ДБУ (0,1 экв.)	6	0,2	95,2	1,9	2,7

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

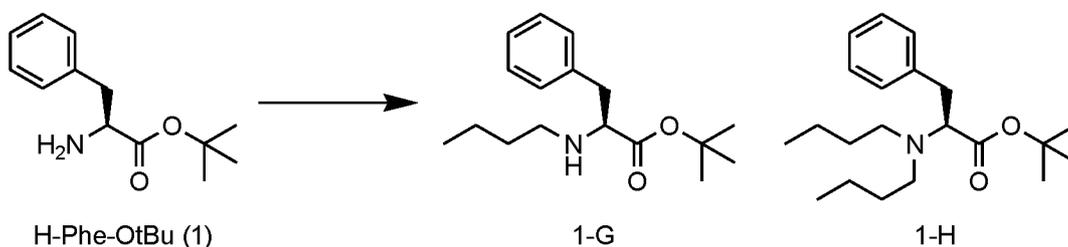
10 Время удерживания: 2,42 мин (соединение 1), 3,04 мин (соединение 1-G), 3,68 мин (соединение 1-H)

Масс-спектрометрия: m/z 278,35 (соединение 1-G, [M+H]<sup>+</sup>), 334,43 (соединение 1-H, [M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 8) Реакция монобутилирования Н-Phe-OtBu бутилонитрилом

15

[Формула 23]



20 В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 96 мг, 0,023 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор соединения 1 в этаноле (15 мл/г субстрата, 1,5 мл, 0,452 ммоль). К полученной смеси добавляли бутилонитрил (393 мкл, 4,52 ммоль, 10,0 экв.). При перемешивании газовую фазу в колбе заменяли азотом и повторно заменяли водородом. Отбор проб проводили через 5 ч после замены водородом и содержание каждого соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Результаты приведены в таблице 9.

[Таблица 9]

Результат анализа (%)		
Соединение 1	Соединение 1-G	Соединение 1-Н
2,2	96	1

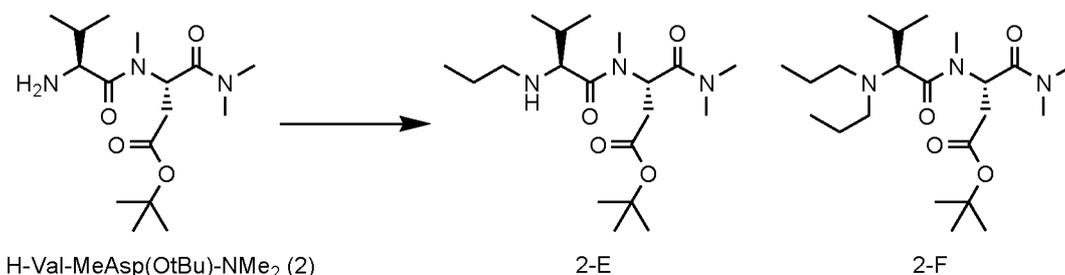
Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: 2,67 мин (соединение 1), 3,32 мин (соединение 1-G), 3,99 мин (соединение 1-Н)

Масс-спектрометрия: m/z 278,30 (соединение 1-G, [M+H]<sup>+</sup>), 334,39 (соединение 1-F, [M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 9) Реакция монопропилирования N-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> пропаналем

[Формула 24]



В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 48 мг, 0,011 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор соединения 2 в этаноле (10 мл/г субстрата, 0,75 мл, 0,228 ммоль). К полученной смеси добавляли пропаналь (82 мкл, 1,138 ммоль, 5,0 экв.). Колбу помещали в сосуд, способный выдерживать давление, и при перемешивании раствора реакционной смеси в колбе газовую фазу в сосуде, способном выдерживать давление, заменяли азотом и повторно заменяли водородом. Отбор проб проводили через 6 ч после замены водородом и содержание каждого соединения и содержание примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакцию проводили таким же образом, с тем отличием, что перед заменой азотом добавляли ТЭА (63,5 мкл, 0,455 ммоль, 2,0 экв.). Результаты приведены в таблице 10.

[Таблица 10]

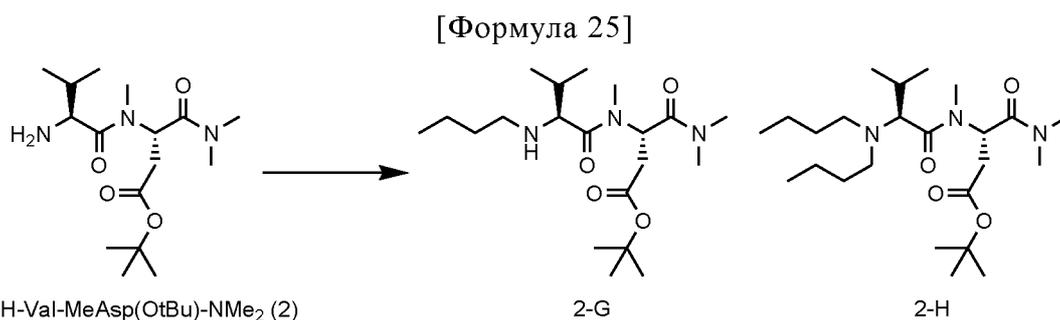
№	Условия проведения реакции	Результат анализа (%)			
	Основание (экв.)	Соединение 2	Соединение 2-E	Соединение 2-F	Примеси
1	Отсутствует	1,4	65,1	19	14,5
2	ТЭА (2 экв.)	0,4	85,5	8,5	5,6

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: 2,06 мин (соединение 2), 2,41 мин (соединение 2-Е), 2,77 мин (соединение 2-Ф)

5 Масс-спектрометрия: m/z 372,68 (соединение 2-Е, [M+H]<sup>+</sup>), 414,65 (соединение 2-Ф, [M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 10) Реакция монобутирования Н-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> бутаналем



В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 48 мг, 0,011 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор соединения 2 в этаноле (10 мл/г субстрата, 0,75 мл, 0,228 ммоль). К полученной смеси добавляли бутаналь (103,1 мкл, 1,138 ммоль, 5,0 экв.). Затем колбу помещали в сосуд, способный выдерживать давление, и при перемешивании содержимого колбы в сосуде, способном выдерживать давление, газовую фазу в сосуде, способном выдерживать давление, заменяли азотом и повторно заменяли водородом. Отбор проб проводили через 6 ч после замены водородом и содержание каждого соединения и содержание примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакцию проводили таким же образом, с тем отличием, что перед заменой азотом добавляли ТЭА (63,5 мкл, 0,455 ммоль, 2,0 экв.).

Результаты приведены в таблице 11.

[Таблица 11]

№	Условия проведения реакции	Результат анализа (%)			
	Основание (экв.)	Соединение 2	Соединение 2-G	Соединение 2-Н	Примеси
1	Отсутствует	2,1	60,3	27,6	10
2	ТЭА (2 экв.)	2,3	86,2	8	3,5

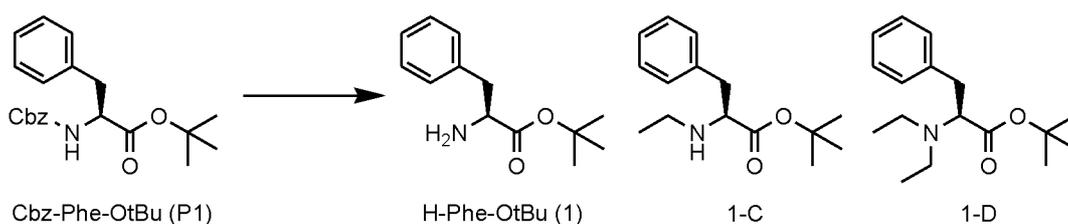
Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: 2,06 мин (соединение 2), 2,64 мин (соединение 2-G), 3,22 мин (соединение 2-H)

Масс-спектрометрия: m/z 386,71 (соединение 2-G,  $[M+H]^+$ ), 442,87 (соединение 2-H,  $[M+H]^+$ )

5 (Пример 11) Однореакторное одновременное удаление защитной группы из Cbz-Phe-OtBu и проведение реакции моноэтилирования

[Формула 26]



10 В колбу или сосуд с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 120 мг, 0,028 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и п-толуолсульфоновую кислоту (107 мг, 0,563 ммоль, 1,0 экв.). К полученной смеси последовательно добавляли раствор соединения P1 в ТГФ (10 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,563 ммоль) и ацетонитриле (294 мкл, 5,63 ммоль, 10,0 экв.). При

15 перемешивании газовую фазу в колбе заменяли азотом и повторно заменяли водородом, и смесь перемешивали при 30°C. Когда давление водорода равнялось 1 атм, водород подавали из баллона, заполненного водородом. При условиях, когда давление водорода равнялось 3,5 атм или 5,5 атм, колбу, содержащую

20 раствор реакционной смеси, помещали в сосуд, способный выдерживать давление, и газ в сосуде, способном выдерживать давление, заменяли азотом и затем заменяли водородом. Отбор проб проводили через 10 ч после замены водородом и содержание каждого соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Результаты приведены в таблице 12.

[Таблица 12]

№	Условия проведения реакции	Результат анализа (%)			
	Давление водорода	Соединение P1	Соединение 1	Соединение 1-C	Соединение 1-D
1	1 атм (из баллона)	не обнаружено	0,2	84,1	15,7
2	3,5 атм	не обнаружено	не обнаружено	90,1	9,9
3	5,5 атм	не обнаружено	0,3	92,9	6,8

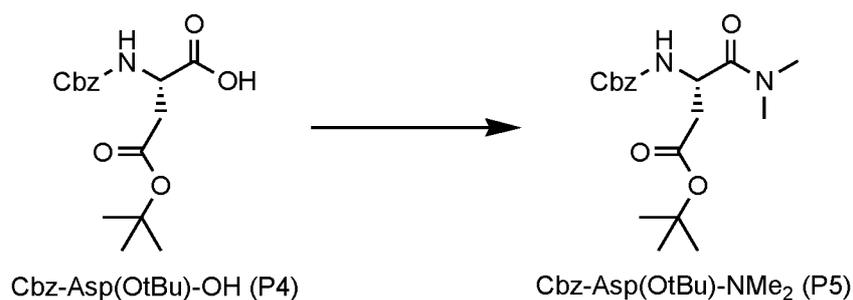
Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: 2,61 мин (соединение 1), 2,83 мин (соединение 1-С), 3,06 мин (соединение 1-Д)

5 Масс-спектрометрия: m/z 250,09 (соединение 1-С,  $[M+H]^+$ ), 278,06 (соединение 1-Д,  $[M+H]^+$ )

(Синтез исходного вещества 2) Синтез Cbz-Asp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

[Формула 27]



10 В колбу объемом 200 мл, заполненную азотом, добавляли соединение P4 (3,55 г, 10,4 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (32 мл, 30 экв.). К полученной смеси при охлаждении колбы в бане со льдом последовательно добавляли раствор диметиламина в ТГФ (2,0 М, 7,8 мл, 15,6 ммоль, 1,5 экв.) и ДИПЭА (6,2 мл, 36,4 ммоль, 3,5 экв.). Затем к смеси по каплям добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты в 2-метилтетрагидрофуране (1,6 М, 16,3 мл, 26,0 ммоль, 2,5 экв.). Внутренняя температура во время проводимого по каплям добавления равнялась от 15,0 до 26,0°C. После завершения проводимого по каплям добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. При охлаждении колбы в бане со льдом в нее медленно добавляли 5% водный раствор гидросульфата натрия (20 мл). После перемешивания в течение 15 мин весь реакционный раствор переносили в делительную воронку и после выдерживания водный слой удаляли. К органическому слою добавляли 5% водный раствор бисульфата натрия (20 мл). Затем энергично встряхивали, смесь выдерживали и затем водный слой удаляли. К органическому слою добавляли 5% водный раствор карбоната калия (20 мл). Смесь энергично встряхивали, затем смесь выдерживали и затем водный слой удаляли. Промывку 5% водным раствором карбоната калия (20 мл) повторяли

15

20

25

еще один раз. Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении и получали 3,9 г неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали соединение P5 (3,48 г, выход 95%).

5 Чистота по данным ВЭЖХ: 100%

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

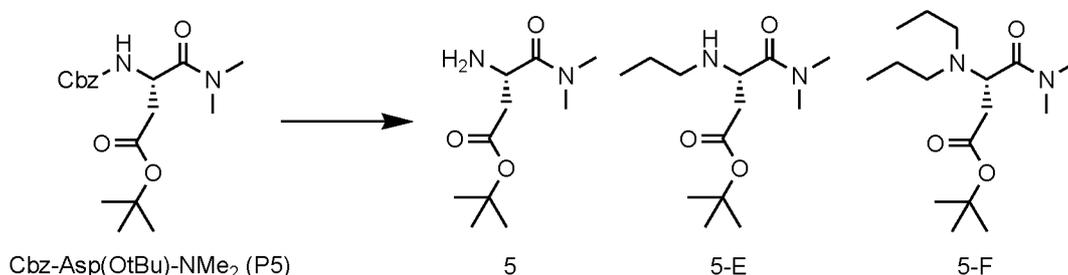
Время удерживания: 3,83 мин

Масс-спектрометрия: m/z 295,21 ( $[M-tBu+H]^+$ )

(Пример 12) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Asp(OtBu)-

10 NMe<sub>2</sub> и проведение реакции монопропилирования

[Формула 28]



15 В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 60 мг, 0,014 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор соединения P5 в этаноле (15 мл/г субстрата, 1,5 мл, 0,285 ммоль). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и проводили реакцию удаления защитной группы. Через 3 ч смесь дегазировали при пониженном давлении и добавляли пропаналь (41 мкл, 0,571 ммоль, 2,0 экв.). При перемешивании газовую фазу в колбе заменяли азотом и

20 повторно заменяли водородом. Отбор проб проводили через 4 ч после замены водородом и содержание каждого соединения и содержание примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакцию проводили таким же образом, с тем отличием, что ДБУ (4,3 мкл, 0,029 ммоль, 0,1 экв.) добавляли непосредственно перед добавлением пропанала. Результаты приведены в таблице

25 13.

[Таблица 13]

№	Условия проведения реакции	Результат анализа (%)				
		Соединение P5	Соединение 5	Соединение 5-E	Соединение 5-F	Примеси
1	Отсутствует	не обнаружено	не обнаружено	34,6	57	8,4
2	ДБУ (0,1 экв.)	не обнаружено	не обнаружено	90,2	8,5	1,3

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: 3,57 мин (соединение P5), 1,69 мин (соединение 5), 2,04

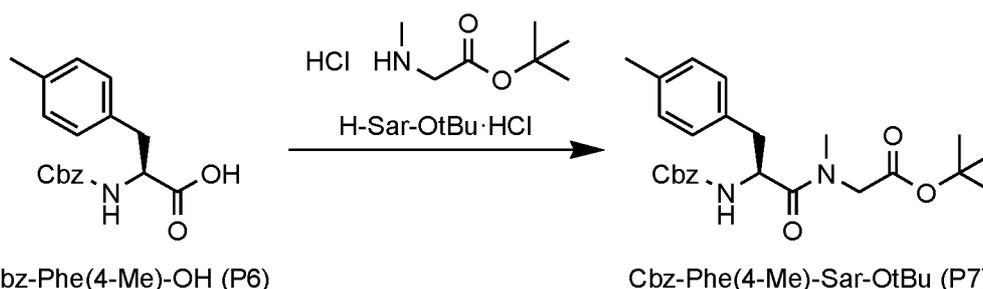
5 мин (соединение 5-E), 2,49 мин (соединение 5-F)

Масс-спектрометрия: m/z 295,23 (соединение P5, [M-tBu+H]<sup>+</sup>), 259,32

(соединение 5-E, [M+H]<sup>+</sup>), 301,35 (соединение 5-F, [M+H]<sup>+</sup>)

(Синтез исходного вещества 3) Синтез Cbz-Phe(4-Me)-Sar-OtBu

[Формула 29]



10

В колбу объемом 2 л добавляли соединение P6 (30,36 г, 96 ммоль) и трет-бутилсаркозинатгидрохлорид (20,87 г, 115 ммоль, 1,2 экв.) и газовую фазу в колбе заменяли азотом. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (290 мл, 30 экв.) и смесь охлаждали, пока наружная температура не становилась равной 15°C, и из

15 капельной воронки по каплям добавляли ДИПЭА (88 мл, 517 ммоль, 5,4 экв.).

Из капельной воронки в течение 1 ч и 20 мин по каплям добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты в 2-метилтетрагидрофуране (1,6 М, 132 мл, 211 ммоль, 2,2 экв.). Внутренняя температура во время проводимого по

20 каплям добавления равнялась от 15,0 до 17,4°C. Отбор проб проводили через 1 ч

после завершения проводимого по каплям добавления и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Из капельной воронки по каплям медленно добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (180 мл). Внутреннюю температуру во время проводимого по каплям добавления поддерживали равной

30,3°C или более низкой. После завершения проводимого по каплям добавления внутреннюю температуру устанавливали равной 23°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин или дольше, затем выдерживали и затем водный слой удаляли. К органическому слою добавляли 5% водный раствор бисульфата натрия (180 мл).

5 Смесь перемешивали в течение 10 мин или дольше, затем выдерживали и затем водный слой удаляли. Промывку 5% водным раствором бисульфата натрия (180 мл) повторяли еще один раз. К органическому слою добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (180 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин или  
10 дольше, затем выдерживали и затем водный слой удаляли. Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении и получали 44,93 г неочищенного продукта. Часть полученного неочищенного продукта очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали соединение P7.

Чистота по данным ВЭЖХ: 100%

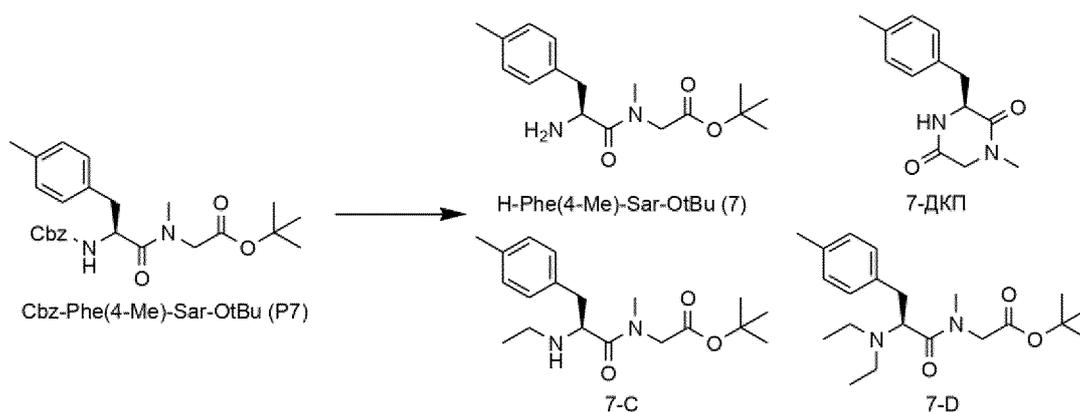
15 Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

Время удерживания: 3,80 мин

Масс-спектрометрия:  $m/z$  385,34 ( $[M-tBu+H]^+$ )

(Пример 13) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Phe(4-Me)-Sar-OtBu и проведение реакции моноэтилирования: подавление эффекта  
20 образования ДКП путем добавления TsOH

[Формула 30]



В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 48 мг, 0,011 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и TsOH·H<sub>2</sub>O (43 мг, 0,227  
25 ммоль, 1,0 экв.). К полученной смеси последовательно добавляли раствор соединения P7 в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл/г субстрата, 1,0 мл, 0,227

ммоля) и ацетонитрил (119 мкл, 2,27 ммоль, 10,0 экв.). При перемешивании газовую фазу в колбе заменяли азотом и повторно заменяли водородом, и смесь перемешивали при 25°C. Отбор проб проводили через 6 или 10,5 ч после замены водородом и содержание каждого соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакцию проводили таким же образом, с тем отличием, что перед заменой азотом добавляли TsOH·H<sub>2</sub>O (43 мг, 0,227 ммоль, 1,0 экв.). Результаты приведены в таблице 14.

[Таблица 14]

№	Условия проведения реакции		Результат анализа (%)				
	Кислота (экв.)	Время	Соединение P7	Соединение 7-ДКП	Соединение 7	Соединение 7-С	Соединение 7-Д
1	Отсутствует	6	не обнаружено	13,8	не обнаружено	82,9	3,3
2	TsOH (1,0 экв.)	10,5	не обнаружено	2	не обнаружено	91,1	6,9

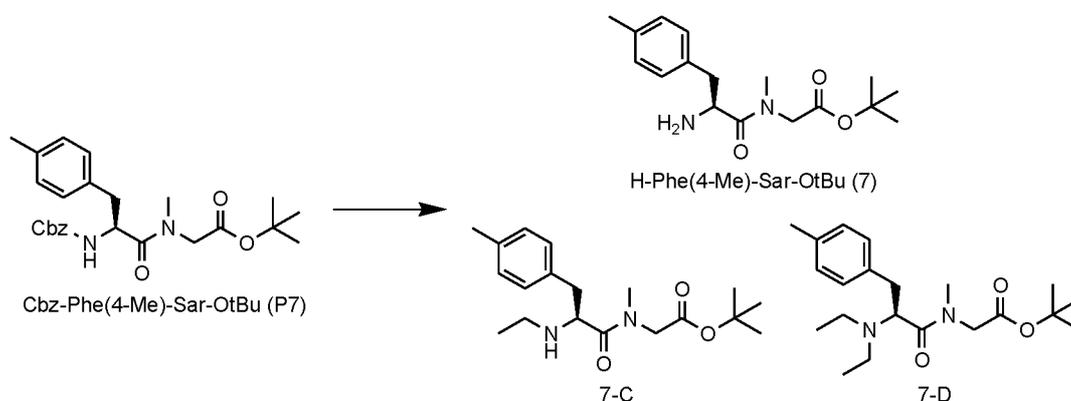
10 Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

Время удерживания: 1,66 мин (соединение 7-ДКП), 2,23 мин (соединение 7), 2,32 мин (соединение 7-С), 2,46 мин (соединение 7-Д)

Масс-спектрометрия: m/z 233,26 (соединение 7-ДКП, [M+H]<sup>+</sup>), 307,26 (соединение 7, [M+H]<sup>+</sup>), 335,34 (соединение 7-С, [M+H]<sup>+</sup>), 363,38 (соединение 7-Д, [M+H]<sup>+</sup>)

15 (Пример 14) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Phe(4-Me)-Sar-OtBu и проведение реакции моноэтилирования

[Формула 31]



20 В колбу или реакционный сосуд, способный выдерживать давление, с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 97 мг, 0,023 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и п-толуолсульфоновую кислоту (86

мг, 0,454 ммоль, 1,0 экв.). Последовательно добавляли раствор соединения P7 в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,454 ммоль) и ацетонитрил (237 мкл, 4,54 ммоль, 10,0 экв.). При перемешивании газовую фазу в колбе заменяли азотом и повторно заменяли водородом, и реакцию проводили при 30°C. Когда давление водорода равнялось 1 атм, водород подавали из баллона, 5 заполненного водородом. Когда давление водорода равнялось 5,5 атм, колбу, содержащую раствор реакционной смеси, помещали в сосуд, способный выдерживать давление, и газ в сосуде, способном выдерживать давление, заменяли азотом и затем заменяли водородом. Отбор проб проводили через 10 ч 10 после замены водородом и содержание каждого соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Результаты приведены в таблице 15.

[Таблица 15]

№	Условия проведения реакции	Результат анализа (%)			
		Соединение P7	Соединение 7	Соединение 7-C	Соединение 7-D
1	1 атм (из баллона)	не обнаружено	0,4	87,6	11,1
2	5,5 атм	не обнаружено	не обнаружено	94,1	5,8

Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

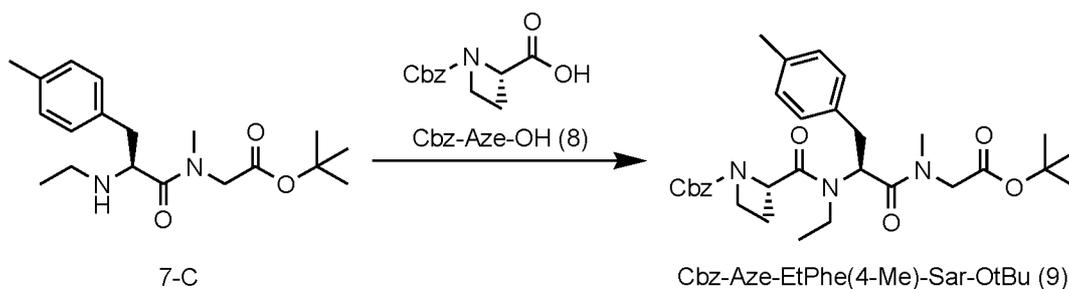
15 Время удерживания: 2,23 мин (соединение 7), 2,32 мин (соединение 7-C), 2,46 мин (соединение 7-D)

Масс-спектрометрия: m/z 307,26 (соединение 7, [M+H]<sup>+</sup>), 335,34 (соединение 7-C, [M+H]<sup>+</sup>), 363,38 (соединение 7-D, [M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 15) Синтез Cbz-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu

20

[Формула 32]



В колбе объемом 200 мл соединение 7-C (3,00 г, 8,97 ммоль, содержащее 1,6% соединения 7-D) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (27,0 мл, 30 экв.).

К смеси добавляли соединение 8 (3,17 г, 13,45 ммоль, 1,5 экв.) и проводили замену газовой фазы азотом. Смесь охлаждали, пока наружная температура не становилась равной 15°C, и шприцем добавляли ДИПЭА (9,0 мл, 53,8 ммоль, 6,0 экв.). Из капельной воронки в течение 17 мин по каплям добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты в 2-метилтетрагидрофуране (1,6 М, 20 мл, 31,4 ммоль, 3,5 экв.). Внутренняя температура во время проводимого по каплям добавления равнялась от 15,0 до 18,0°C. Отбор проб проводили через 5 ч после завершения проводимого по каплям добавления и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Из капельной воронки медленно добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (27 мл). Внутреннюю температуру во время проводимого по каплям добавления поддерживали равной 28,0°C или более низкой. После завершения проводимого по каплям добавления внутреннюю температуру устанавливали равной 25°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем выдерживали и затем водный слой удаляли. Добавляли циклогексан (15 мл) и 5% водный раствор бисульфата натрия (30 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин или дольше, затем выдерживали и затем водный слой удаляли. Промывку 5% водным раствором бисульфата натрия (30 мл) повторяли еще один раз. Добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (30 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин или дольше, затем выдерживали и затем водный слой удаляли. Анализом с помощью ВЭЖХ подтверждали, что соединение 7-D, содержащееся в исходном веществе, полностью удалялось промывкой. Результаты анализа до реакции и после промывки приведены в таблице 16.

[Таблица 16]

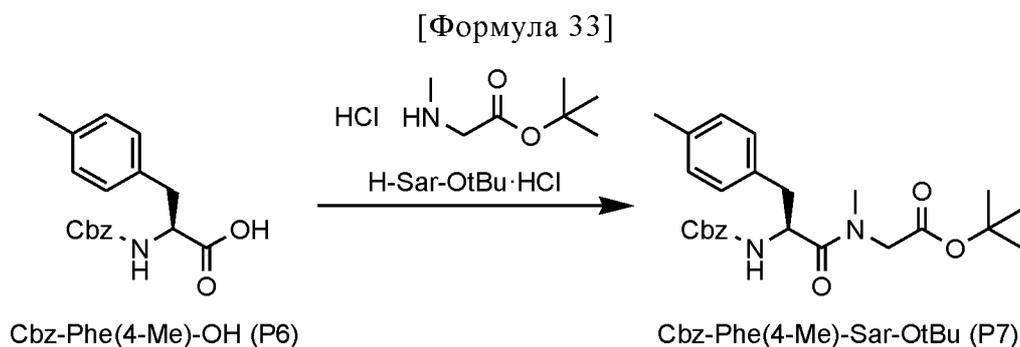
№	Время проведения анализа	Результат анализа (%)		
		Соединение 7-С	Соединение 7-D	Соединение 9
1	До реакции	97,7	1,6	не обнаружено
2	После промывки	не обнаружено	не обнаружено	99,1

Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

Время удерживания: 2,47 мин (соединение 7-С), 2,61 мин (соединение 7-D), 3,84 мин (соединение 9)

Масс-спектрометрия: m/z 407,36 (соединение 9, [M-Sar+H]<sup>+</sup>)

(Синтез исходного вещества 4) Проводимый в масштабе 50 г синтез Cbz-Phe(4-Me)-Sar-OtBu



- 5 В колбу объемом 2 л добавляли соединение P6 (50,03 г, 160 ммоль) и трет-бутилсаркозинатгидрохлорид (34,50 г, 191 ммоль, 1,2 экв.) и проводили замену газовой фазы азотом. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (485 мл, 30 экв.) и смесь охлаждали, пока наружная температура не становилась равной 15°C, и из капельной воронки по каплям добавляли ДИПЭА (147 мл, 862 ммоль, 5,4 экв.).
- 10 Из капельной воронки в течение 1 ч и 20 мин по каплям добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты в 2-метилтетрагидрофуране (1,6 М, 219 мл, 2,2 экв.). Внутренняя температура во время проводимого по каплям добавления равнялась от 15,5 до 18,5°C. Отбор проб проводили через 1 ч после завершения проводимого по каплям добавления и завершение реакции
- 15 подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Из капельной воронки медленно добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (300 мл). Внутреннюю температуру во время проводимого по каплям добавления поддерживали равной 22,8°C или более низкой. После завершения проводимого по каплям добавления внутреннюю температуру устанавливали равной 23°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин или дольше, затем выдерживали и затем водный слой удаляли.
- 20 Добавляли 5% водный раствор бисульфата натрия (300 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин или дольше, затем выдерживали и затем водный слой удаляли. Промывку 5% водным раствором бисульфата натрия (300 мл) повторяли еще два раза. Добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (300
- 25 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин или дольше, затем выдерживали и затем водный слой удаляли. Добавляли 5% водный раствор хлорида натрия (300 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин или дольше, затем выдерживали и затем водный слой удаляли. Промывку 5% водным раствором хлорида натрия (300 мл) повторяли еще один раз. Полученный органический слой

концентрировали при пониженном давлении. К раствору полученного соединения P7 (175,41 г) добавляли 2-метилтетрагидрофуран (229 мл) и получали раствор концентрации 0,189 г/г.

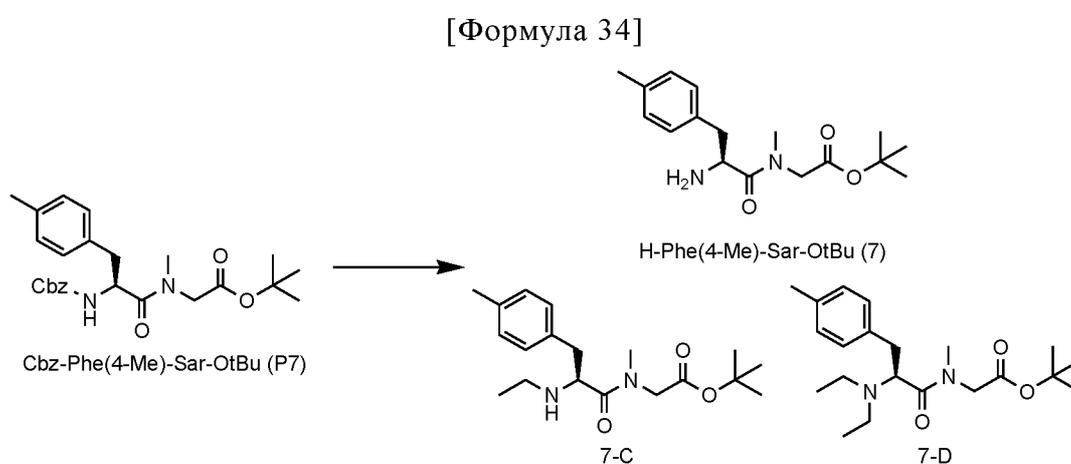
Чистота по данным ВЭЖХ: 99,37%

5 Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

Время удерживания: 3,78 мин

Масс-спектрометрия:  $m/z$  385,32([M-tBu+H]<sup>+</sup>)

(Пример 16) Проводимое в масштабе 30 г однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Phe(4-Me)-Sar-OtBu и проведение реакции моноэтилирования



Воздух, содержащийся в реакционном сосуде емкостью 1 л с перемешивающими лопастями, способном выдерживать давление, заменяли азотом и в него добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 20,30 г, 4,77 ммоль, 7 мол.% в пересчете на металлический Pd) и TsOH·H<sub>2</sub>O (12,95 г, 68,1 ммоль, 1,0 экв.). Добавляли раствор соединения P7 в 2-метилтетрагидрофуране (концентрация 0,189 г/г, 159,0 г раствора, 30,0 г субстрата, 68,1 ммоль) и последовательно добавляли 2-метилтетрагидрофуран (150 мл) и ацетонитрил (35,6 мл, 681 ммоль, 10,0 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом и затем замену газовой фазы водородом, затем реакцию проводили при 30°C. Внутреннее давление в сосуде во время реакции поддерживали равным от 2 до 4 атм путем подачи водорода. Дегазацию проводили в течение 1 мин при снижении давления на величину, равную от 150 до 300 торр, через 1 ч, 2 ч и 3 ч после начала реакции. После проведения реакции в течение 5 ч добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 8,70 г, 2,04 ммоль, 3 мол.% в пересчете на металлический Pd). Замену атмосферы азотом проводили после проведения

реакции в течение 11 ч и смесь выдерживали и хранили в атмосфере азота в течение 12 ч. После хранения реакцию возобновляли путем замены газовой фазы водородом и через 7 ч после возобновления реакцию завершали путем замены газовой фазы азотом. Палладий на угле отфильтровывали отсасыванием при пониженном давлении и отфильтрованный палладий на угле трижды промывали 2-метилтетрагидрофураном (90 мл). Фильтрат и промывочный раствор смешивали и смесь дважды промывали 5% водным раствором карбоната натрия (150 мл) с использованием делительной воронки. Органический слой после промывки концентрировали при пониженном давлении и получали соединение 7-С, которое являлось искомым продуктом. Выход соединения Р6 составлял 93% за 2 стадии. Результаты анализа во время и после реакции приведены в таблице 17.

[Таблица 17]

№	Время проведения анализа	Результат анализа (%)			
		Соединение Р7	Соединение 7	Соединение 7-С	Соединение 7-Д
1	После проведения реакции в течение 5 ч	не обнаружено	69,2	29,8	0,3
2	После проведения реакции в течение 11 ч	не обнаружено	0,5	97,4	1,7
3	После проведения реакции в течение 18 ч	не обнаружено	0,1	97,3	1,7

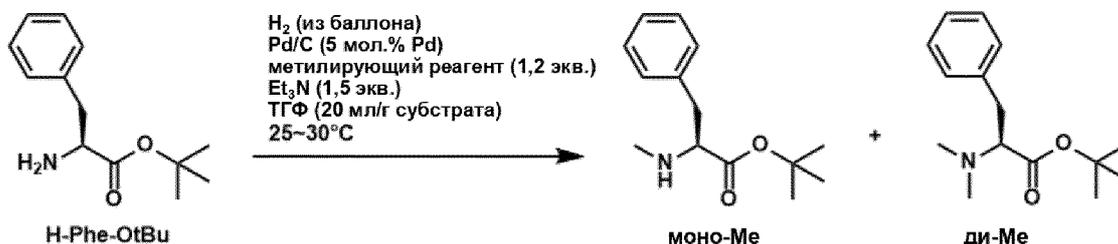
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

15 Время удерживания: 2,23 мин (соединение 7), 2,32 мин (соединение 7-С), 2,46 мин (соединение 7-Д)

Масс-спектрометрия: m/z 307,26 (соединение 7, [M+H]<sup>+</sup>), 335,34 (соединение 7-С, [M+H]<sup>+</sup>), 363,38 (соединение 7-Д, [M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 17) Исследование метилирующего реагента при реакции  
 монометилирования H-Phe-OtBu

[Формула 35]



5 В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 72 мг, 0,017 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор H-Phe-OtBu в тетрагидрофуране (20 мл/г субстрата, 1,5 мл, 0,339 ммоль). Последовательно добавляли ТЭА (71 мкл, 0,508 ммоль, 1,5 экв.) и метилирующий реагент (0,407 ммоль, 1,2 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом,  
 10 затем проводили замену газовой фазы водородом и проводили реакцию. Содержания исходного вещества, монометилированного соединения и диметилированного соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

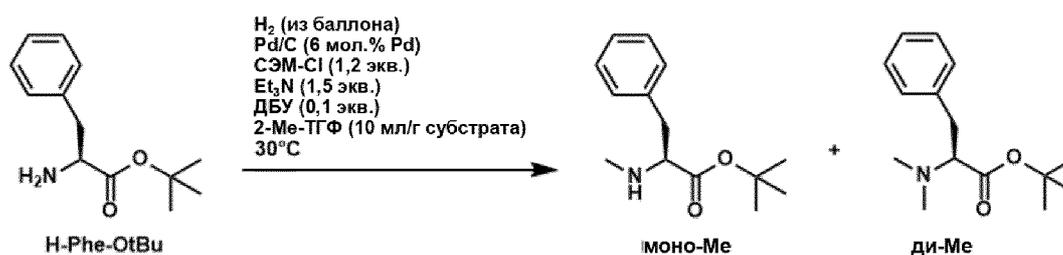
[Таблица 18]

Условия проведения реакции		Результат анализа (%)		
Реагент	Температура (°C)	H-Phe-OtBu	моно-Me	ди-Me
МOM-Cl	25	15,7	82,6	1,8
ЕОМ-Cl	25	5,4	91,5	3,1
МЕМ-Cl	25	11,1	87,2	1,8
SEM-Cl	25	11,4	87,6	1,1
	30	3,8	94,7	1,5

15 Методика измерения: ВЭЖХ, методика А  
 Время удерживания: H-Phe-OtBu: 2,75 мин, моно-Me: 2,84 мин, ди-Me: 2,98 мин  
 Масс-спектрометрия: H-Phe-OtBu: m/z 166,47 ([M-tBu+H]<sup>+</sup>), моно-Me: m/z 236,59 ([M+H]<sup>+</sup>), ди-Me: m/z 250,61 ([M+H]<sup>+</sup>)

20 (Пример 18) Реакция монометилирования H-Phe-OtBu с использованием SEM-Cl в качестве метилирующего реагента: в масштабе 1 г

[Формула 36]



В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 1,154 г, 0,271 ммоль, 6 мол.% в пересчете на металлический Pd) и последовательно добавляли раствор H-Phe-OtBu в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл/г субстрата, 10,0 мл, 4,52 ммоль). ТЭА (0,945 мл, 6,78 ммоль, 1,5 экв.) и в заключение добавляли ДБУ (68 мкл, 0,452 ммоль, 0,1 экв.) и SEM-Cl (0,96 мл, 5,42 ммоль, 1,2 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и реакцию проводили при 30°C.

Отбор проб проводили через 8 ч и содержания исходного вещества, монометилированного соединения и диметилированного соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

[Таблица 19]

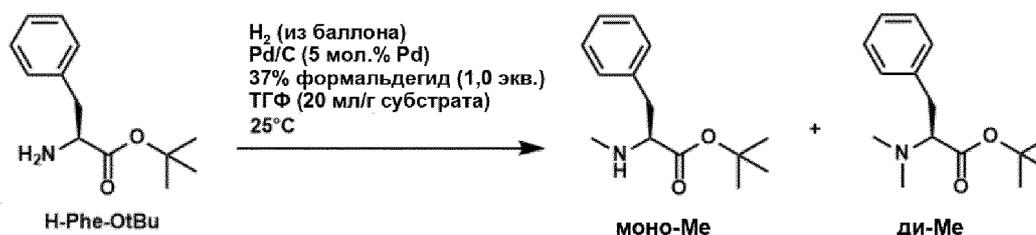
Условия проведения реакции		Результат анализа (%)		
Реагент (экв.)	Время (ч)	H-Phe-OtBu	моно-Ме	ди-Ме
SEM-Cl (1,2)	8	2,4	95,8	1,8

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: H-Phe-OtBu: 2,82 мин, моно-Ме: 2,90 мин, ди-Ме: 3,06 мин  
 Масс-спектрометрия: H-Phe-OtBu:  $m/z$  166,42 ( $[\text{M-tBu}+\text{H}]^+$ ), моно-Ме:  $m/z$  236,53 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), ди-Ме:  $m/z$  250,55 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

(Пример 19) Реакция монометилирования H-Phe-OtBu: Сравнительный эксперимент с использованием водного раствора формальдегида в качестве метилирующего реагента

[Формула 37]



В колбу с мешалкой добавляли Н-Phe-OtBu (75 мг, 0,339 ммоль) и добавляли тетрагидрофуран (1,5 мл). Последовательно добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 72 мг, 0,017 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и 37% водный раствор формальдегида (25,1 мкл, 0,339 ммоль, 1,0 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и реакцию проводили при 25°C. Отбор проб проводили через 6 ч и содержания исходного вещества, монометилированного соединения и диметилированного соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

10 [Таблица 20]

Условия проведения реакции		Результат анализа (%)		
Реагент (экв.)	Время (ч)	Н-Phe-OtBu	моно-Me	ди-Me
37% водный раствор формальдегида (1,0)	6	21,4	63,9	14,8

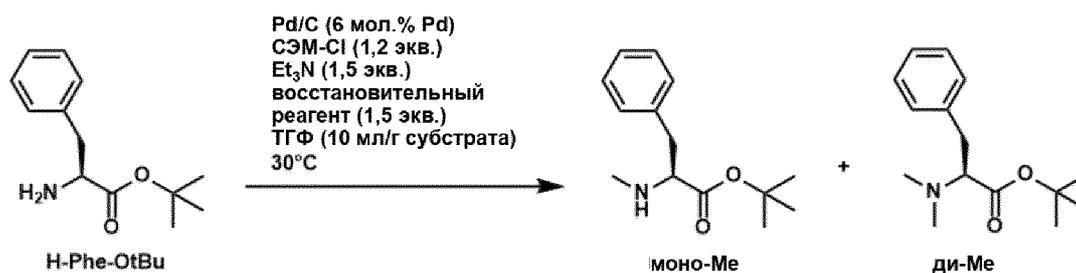
Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: Н-Phe-OtBu: 2,75 мин, моно-Me: 2,85 мин, ди-Me: 2,98 мин

15 Масс-спектрометрия: Н-Phe-OtBu: m/z 166,47 ([M-tBu+H]<sup>+</sup>), моно-Me: m/z 236,59 ([M+H]<sup>+</sup>), ди-Me: m/z 250,61 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 20) Исследование восстановительного реагента, не являющегося водородом, при реакции монометилирования Н-Phe-OtBu

[Формула 38]



20 В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 231 мг, 0,054 ммоль, 6 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Н-Phe-OtBu в тетрагидрофуране (10 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,904 ммоль). Добавляли ТЭА (189 мкл, 1,356 ммоль, 1,5 экв.). Последовательно добавляли SEM-Cl (192 мкл, 1,085 ммоль, 1,2 экв.) и восстановительный реагент (1,356 ммоль, 1,5 экв.).

25 При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом и реакцию проводили при 30°C. Отбор проб проводили через 5 ч и содержания исходного

вещества, монометилированного соединения и диметилированного соединения и количество примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

[Таблица 21]

Условия проведения реакции	Результат анализа (%)		
	Н-Phe-OtBu	моно-Me	ди-Me
Триэтилсилан	2,2	94,1	3,7
Трифенилсилан	52,7	45,9	1,3
Пиколинборан	67,1	32,2	0,8
1-Метил-1,4-циклогексадиен	77,7	ДН*	ДН

5 \*ДН - данных нет

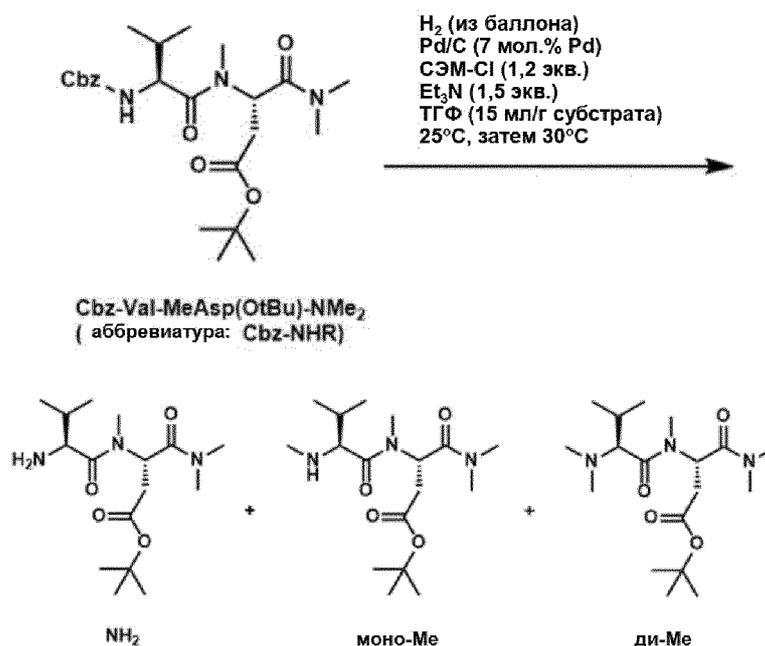
Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: Н-Phe-OtBu: 2,80 мин, моно-Me: 2,88 мин, ди-Me: 3,03 мин

Масс-спектрометрия: Н-Phe-OtBu: m/z 166,36 ( $[M-tBu+H]^+$ ), моно-Me: m/z 236,53 ( $[M+H]^+$ ), ди-Me: m/z 250,55 ( $[M+H]^+$ )

10 (Пример 21) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> и проведение реакции монометилирования

[Формула 39]



15 В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 46 мг, 0,004 ммоль, 2 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Cbz-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 1,5 мл, 0,216 ммоль). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и при 25°C проводили реакцию удаления группы

5 Cbz. Через 1 ч смесь дегазировали при пониженном давлении и последовательно добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 46 мг, 0,011 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd), ТЭА (45 мкл, 0,324 ммоль, 1,5 экв.) и SEM-Cl (46 мкл, 0,259 ммоль, 1,2 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и реакцию метилирования проводили при 30°C. Отбор проб проводили через 8,5 ч и 10 ч, и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, монометилированного соединения и диметилированного соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

10 [Таблица 22]

Условия проведения реакции	Результат анализа (%)			
	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Me	ди-Me
Время (ч)				
8,5	ДН	5,9	90,7	0,5
10	ДН	4,0	92,4	0,6

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

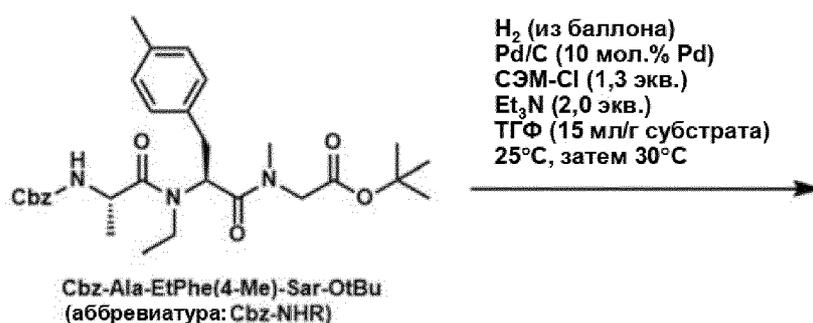
Время удерживания: NH<sub>2</sub>: 2,34 мин, моно-Me: 2,39 мин, ди-Me: 2,48 мин

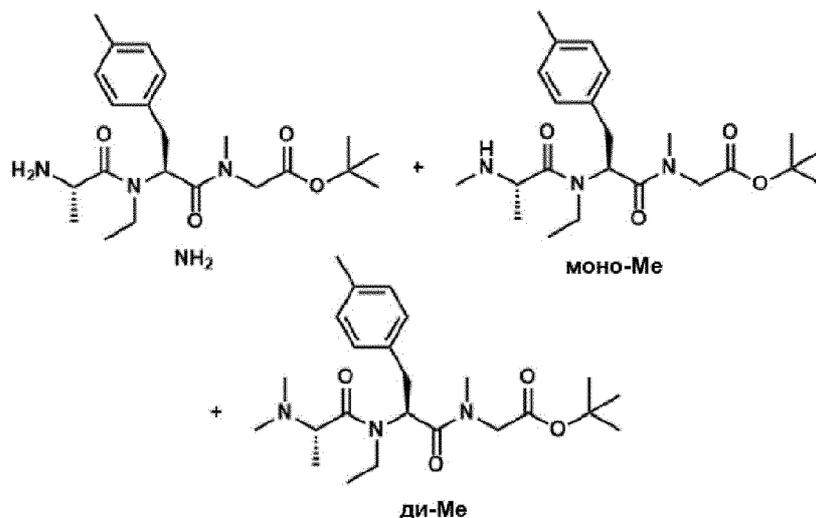
Масс-спектрометрия: NH<sub>2</sub>: m/z 330,75 ([M+H]<sup>+</sup>), моно-Me: m/z 344,94 ([M+H]<sup>+</sup>),

15 ди-Me: m/z 358,80 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 22) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Ala-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu и проведение реакции монометилирования

[Формула 40]





В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 21 мг, 0,005 ммоль, 2 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Cbz-Ala-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,250 ммоль). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и при 25°C проводили реакцию удаления группы Cbz. Через 1 ч смесь дегазировали при пониженном давлении и последовательно добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 85 мг, 0,020 ммоль, 8 мол.% в пересчете на металлический Pd), ТЭА (70 мкл, 0,500 ммоль, 2,0 экв.) и SEM-Cl (58 мкл, 0,325 ммоль, 1,3 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и реакцию метилирования проводили при 30°C. Отбор проб проводили через 8 ч и 10 ч, и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, монометилированного соединения и диметилированного соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

[Таблица 23]

Условия проведения реакции	Результат анализа (%)			
	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Ме	ди-Ме
Время (ч)				
8	ДН	ДН	95,5	0,8
10	ДН	ДН	95,0	1,0

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

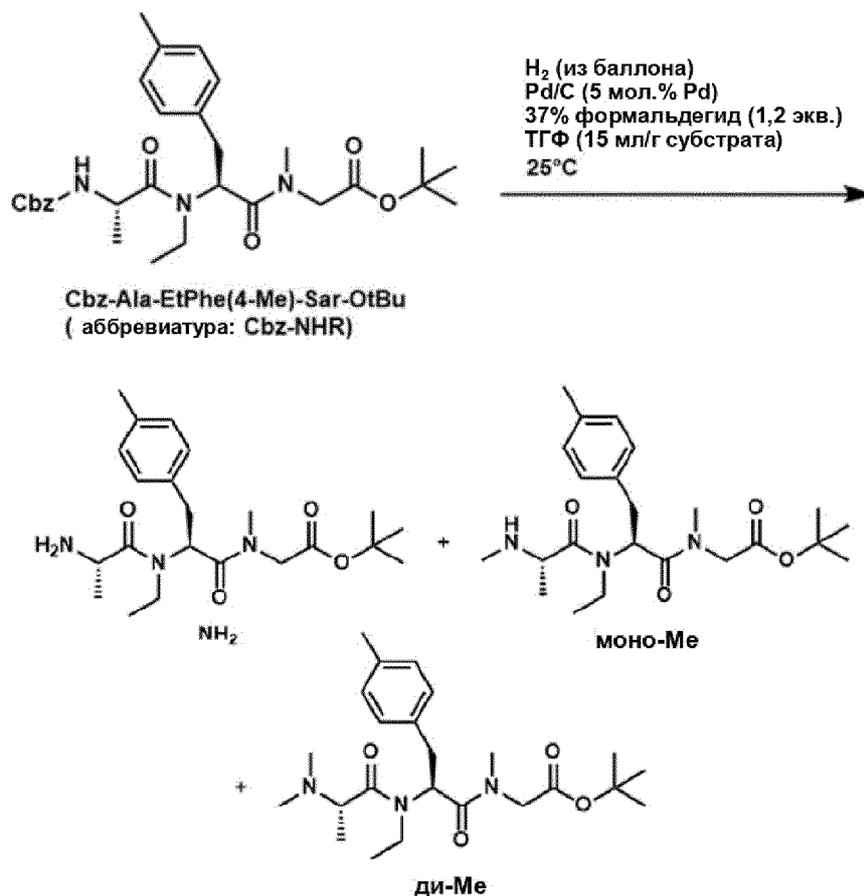
Время удерживания: моно-Ме: 3,33 мин, ди-Ме: 3,40 мин

Масс-спектрометрия: моно-Ме: m/z 420,93 ([M+H]<sup>+</sup>), ди-Ме: m/z 434,89 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 23) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Ala-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu и проведение реакции метилирования: сравнительный эксперимент с использованием водного раствора формальдегида в качестве метилирующего реагента

5

[Формула 41]



В колбу с мешалкой 5% палладий на угле (влажность: 50%, 53 мг, 0,013 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Cbz-Ala-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,250 ммоль) добавляли. При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и при 25°C проводили реакцию удаления группы Cbz. Через 1 ч смесь дегазировали при пониженном давлении и 37% водный раствор формальдегида (22,2 мкл, 0,300 ммоль, 1,2 экв.) добавляли. При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и реакцию метилирования проводили при 25°C. Отбор проб проводили через 7 ч и содержания исходного вещества, содержащего

15



5  $F_2-4-CF_3$ )-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,138 ммоль). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и при 25°C проводили реакцию удаления группы Cbz. Через 1 ч смесь дегазировали при

10 пониженном давлении и последовательно добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 47 мг, 0,011 ммоль, 8 мол.% в пересчете на металлический Pd), ТЭА (39 мкл, 0,276 ммоль, 2,0 экв.) и SEM-Cl (39 мкл, 0,276 ммоль, 1,5 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и реакцию метилирования проводили при 35°C.

Отбор проб проводили через 8 ч и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, монометилованного соединения и диметилованного соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

[Таблица 25]

Условия проведения реакции	Результат анализа (%)			
	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Me	ди-Me
Время (ч)				
8	ДН	0,1	97,0	2,2

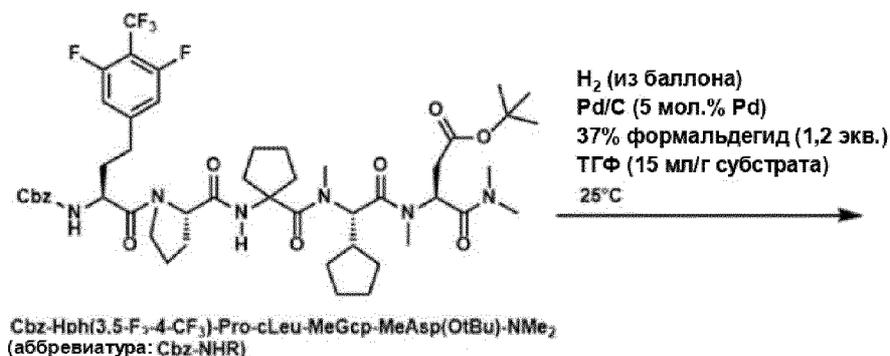
15 Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

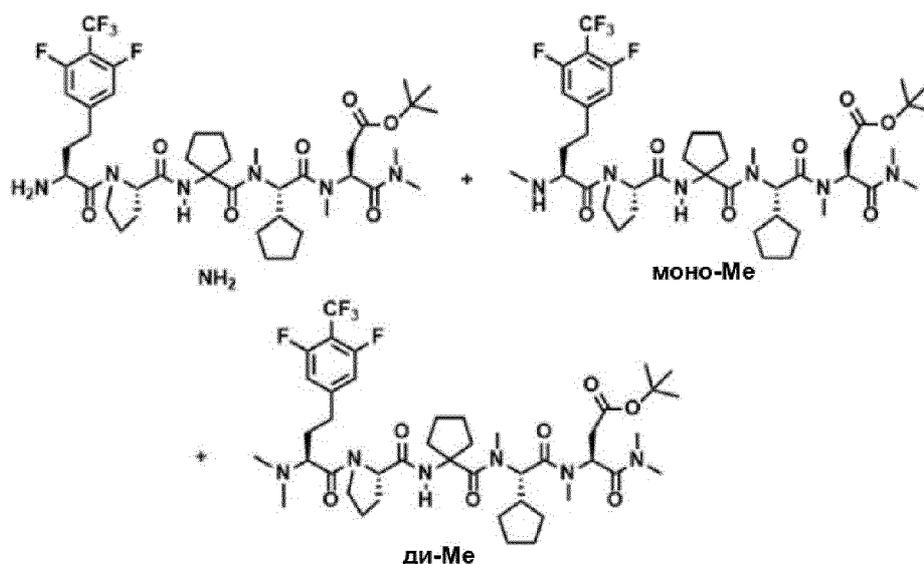
Время удерживания: NH<sub>2</sub>: 4,22 мин, моно-Me: 4,28 мин, ди-Me: 4,40 мин

Масс-спектрометрия: NH<sub>2</sub>: m/z 843,93 ([M+H]<sup>+</sup>), моно-Me: m/z 858,35 ([M+H]<sup>+</sup>), ди-Me: m/z 872,20 ([M+H]<sup>+</sup>)

20 (Пример 25) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> и проведение реакции монометилования: сравнительный эксперимент с использованием водного раствора формальдегида в качестве метилирующего реагента

[Формула 43]





В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 29 мг, 0,007 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,138 ммоль). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и при 25°C проводили реакцию удаления группы Cbz. Через 1 ч смесь дегазировали при пониженном давлении и добавляли 37% водный раствор формальдегида (12,3 мкл, 0,166 ммоль, 1,2 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и реакцию метилирования проводили при 25°C. Отбор проб проводили через 7 ч и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, монометилированного соединения и диметилированного соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

[Таблица 26]

Условия проведения реакции	Результат анализа (%)			
	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Ме	ди-Ме
7	2,3	7,2	57,2	33,0

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

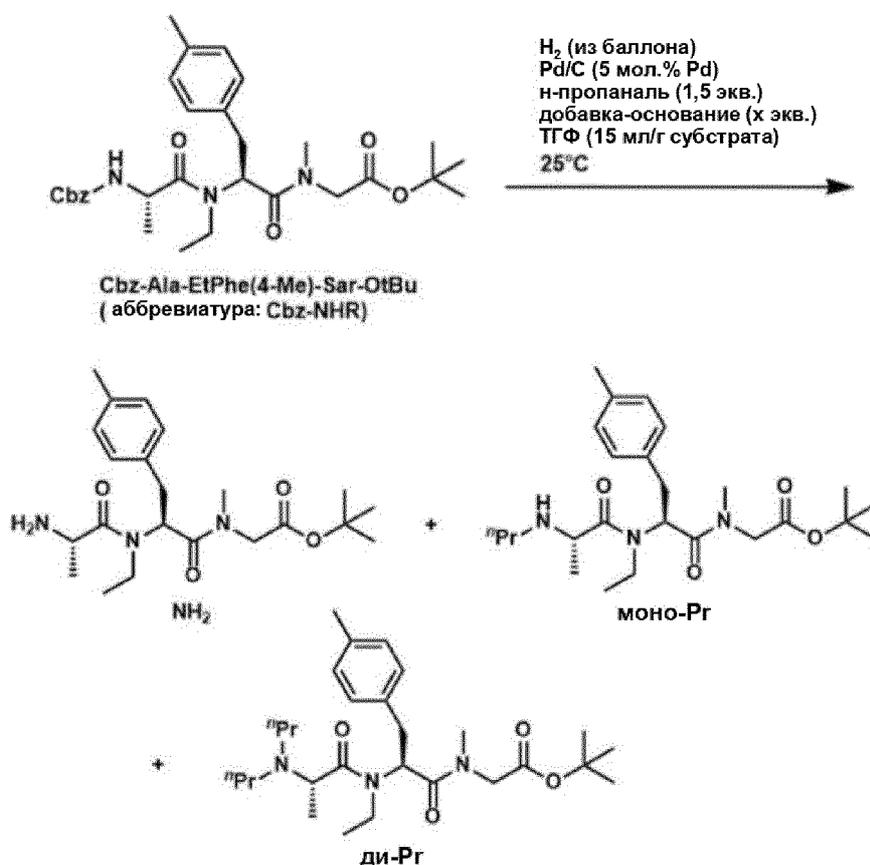
Время удерживания: Cbz-NHR: 6,00 мин, NH<sub>2</sub>: 4,21 мин, моно-Ме: 4,29 мин, ди-Ме: 4,38 мин

Масс-спектрометрия: Cbz-NHR: m/z 1000,23 ([M+Na]<sup>+</sup>), NH<sub>2</sub>: m/z 844,16 ([M+H]<sup>+</sup>), моно-Ме: m/z 858,35 ([M+H]<sup>+</sup>), ди-Ме: m/z 872,43 ([M+H]<sup>+</sup>)



(Пример 27) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Ala-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu и проведение реакции монопропилирования

[Формула 45]



5

В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 53 мг, 0,013 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Cbz-Ala-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,250 ммоль). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и проводили реакцию удаления группы Cbz. Через 1 ч смесь дегазировали при пониженном давлении и добавляли н-пропаналь (27 мкл, 0,375 ммоль, 1,5 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и проводили реакцию пропилирования. Отбор проб проводили через 5 ч и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, монопропилированного соединения и дипропилированного соединения и количество примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Проводили два эксперимента с добавлением и без добавления ДБУ (3,7 мкл, 0,025 ммоль, 0,1

10

15

экв.) непосредственно перед добавлением н-пропаналя и сопоставляли результаты.

[Таблица 28]

Условия проведения реакции			Результат анализа (%)			
Основание	Количество эквиваленто в	Время (ч)	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Pr	ди-Pr
Отсутствует	НП*	5	ДН	ДН	74,6	23,5
ДБУ	0,1	5	ДН	ДН	96,9	1,5

5 \*НП - не применимо

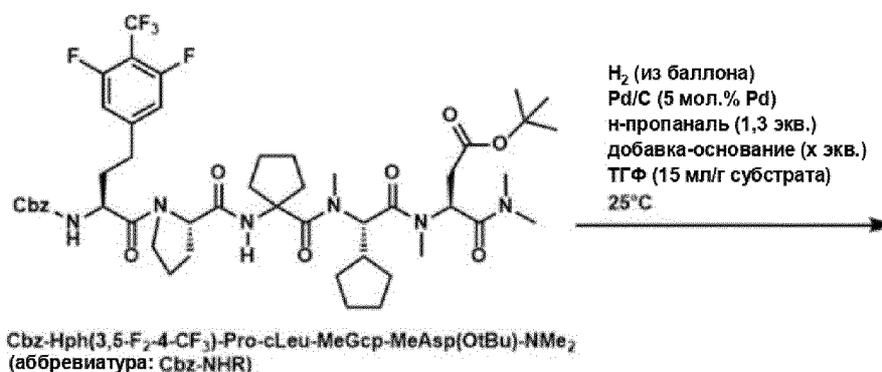
Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

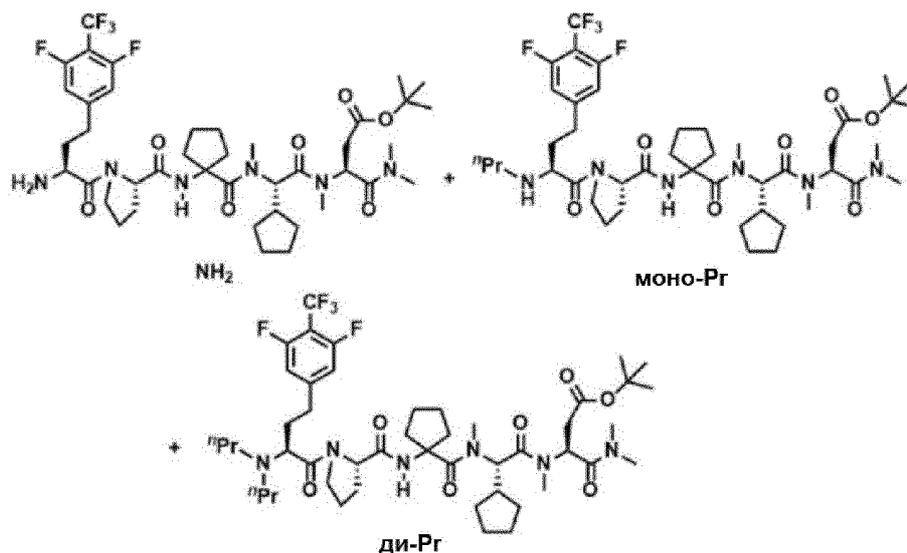
Время удерживания: NH<sub>2</sub>: 3,30 мин, моно-Pr: 3,59 мин, ди-Pr: 3,95 мин

Масс-спектрометрия: NH<sub>2</sub>: m/z 406,85 ([M+H]<sup>+</sup>), моно-Pr: m/z 449,03 ([M+H]<sup>+</sup>), ди-Pr: m/z 490,92 ([M+H]<sup>+</sup>)

10 (Пример 28) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> и проведение реакции монопропилирования

[Формула 46]





В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 29 мг, 0,014 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,138 ммоль). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и проводили реакцию удаления группы Cbz. Через 1 ч смесь дегазировали при пониженном давлении и добавляли н-пропаналь (13 мкл, 0,180 ммоль, 1,3 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и проводили реакцию пропилирования. Отбор проб проводили через 7 ч и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, монопропилированного соединения и дипропилированного соединения и количество примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Проводили два эксперимента с добавлением и без добавления ДБУ (2,1 мкл, 0,014 ммоль, 0,1 экв.) непосредственно перед добавлением н-пропаноля и сопоставляли результаты.

[Таблица 29]

Условия проведения реакции			Результат анализа (%)			
Основание	Количество эквиваленто в	Время (ч)	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Pr	ди-Pr
Отсутствует	НП	7	ДН	ДН	94,8	3,0
ДБУ	0,1	7	ДН	ДН	99,3	0,8

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

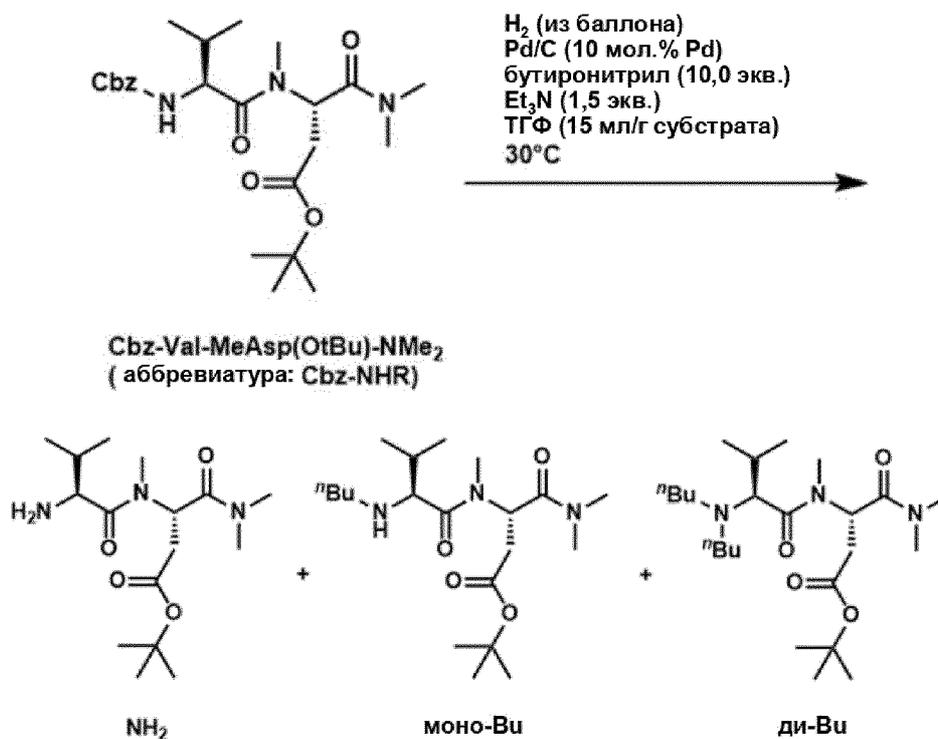
Время удерживания: моно-Pr: 4,47 мин, ди-Pr: 4,79 мин

Масс-спектрометрия: моно-Pr: m/z 886,34 ( $[M+H]^+$ ), ди-Pr: m/z 928,41 ( $[M+H]^+$ )

(Пример 29) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> и проведение реакции монобутирования

5

[Формула 47]



В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 124 мг, 0,029 ммоль, 10 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Cbz-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,291 ммоль).  
 10 Добавляли бутиронитрил (253 мкл, 2,91 ммоль, 10,0 экв.), затем при перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и проводили реакцию при 30°C. Отбор проб проводили через 8 ч и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub>  
 15 соединения, монобутилированного соединения и дибутилированного соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

[Таблица 30]

Условия проведения реакции	Результат анализа (%)			
Время (ч)	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Bu	ди-Bu
8	ДН	3,3	96,0	0,1

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

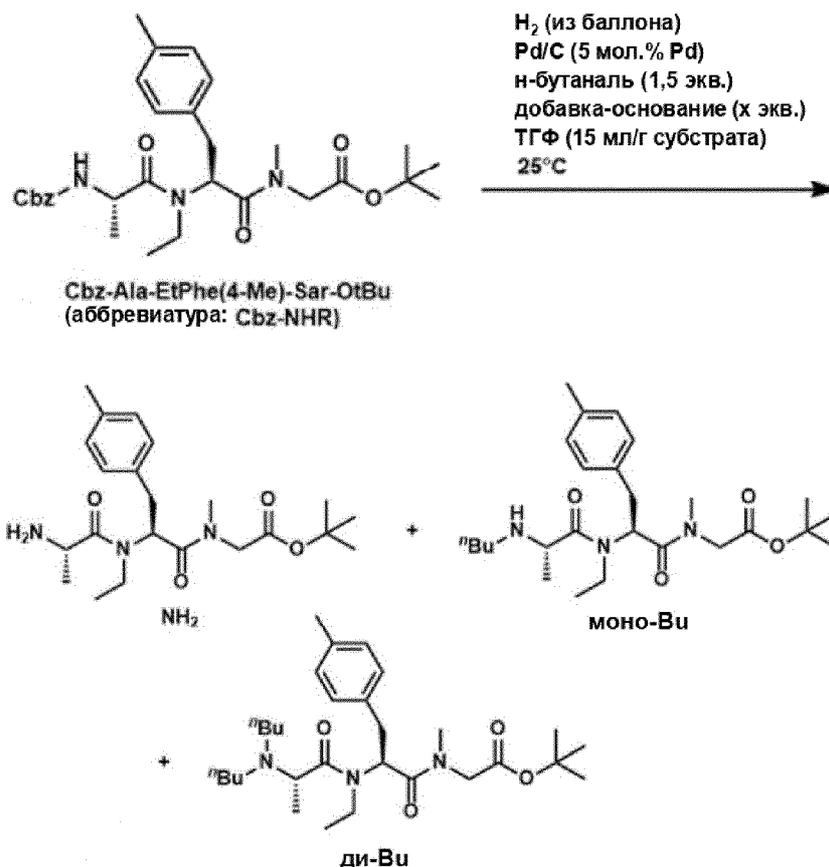
Время удерживания: NH<sub>2</sub>: 2,28 мин, моно-Bu: 2,86 мин, ди-Bu: 3,49 мин

Масс-спектрометрия: NH<sub>2</sub>: m/z 330,75 ([M+H]<sup>+</sup>), моно-Bu: m/z 386,90 ([M+H]<sup>+</sup>),

ди-Bu: m/z 442,99 ([M+H]<sup>+</sup>)

5 (Пример 30) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Ala-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu и проведение реакции монобутилирования

[Формула 48]



10 В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 53 мг, 0,013 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Cbz-Ala-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,250 ммоль). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и проводили реакцию удаления группы Cbz. Через 1 ч смесь дегазировали при пониженном давлении и  
15 добавляли н-бутаналь (33 мкл, 0,375 ммоль, 1,5 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и начинали реакцию бутилирования. Отбор проб проводили через 5 ч и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, монобутилированного соединения и дибутилированного соединения и

количество примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Проводили два эксперимента с добавлением и без добавления ДБУ (3,7 мкл, 0,025 ммоль, 0,1 экв.) непосредственно перед добавлением н-бутаналю и сопоставляли результаты.

[Таблица 31]

Условия проведения реакции			Результат анализа (%)			
Основание	Количество эквивалентов	Время (ч)	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Bu	ди-Bu
Отсутствует	НП	5	ДН	0,1	69,1	29,6
ДБУ	0,1	5	ДН	0,4	97,9	0,5

5

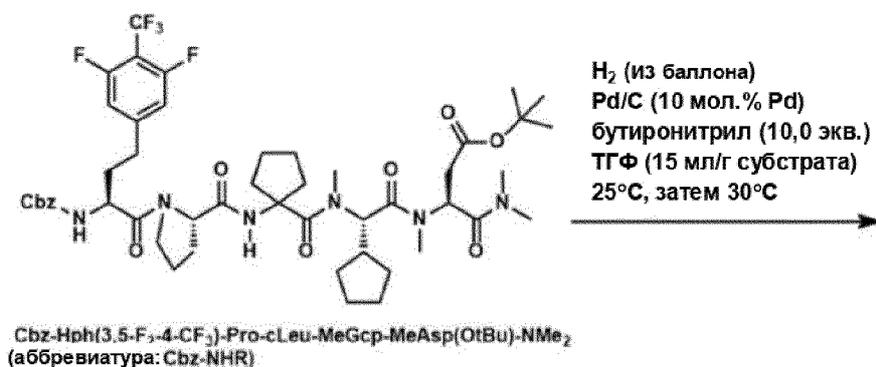
Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

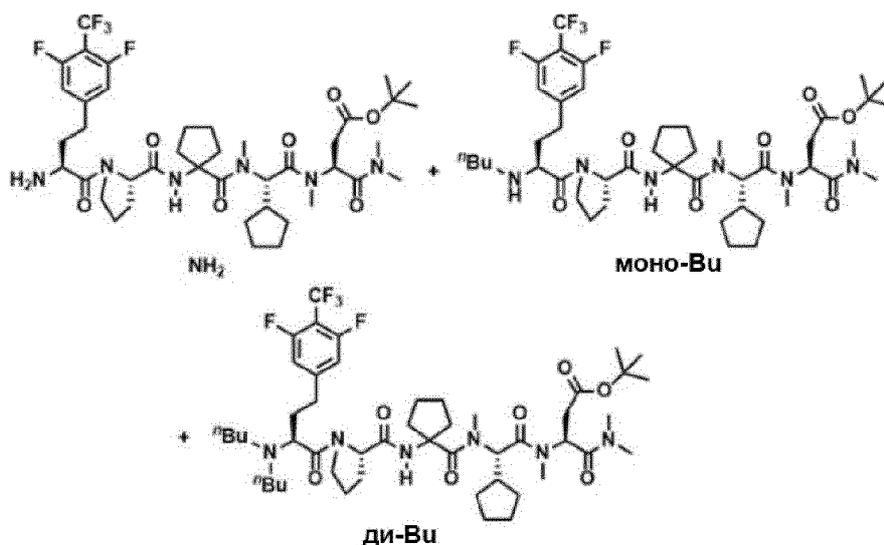
Время удерживания: NH<sub>2</sub>: 3,30 мин, моно-Bu: 3,80 мин, ди-Bu: 4,35 мин

Масс-спектрометрия: NH<sub>2</sub>: m/z 406,85 ([M+H]<sup>+</sup>), моно-Bu: m/z 463,11 ([M+H]<sup>+</sup>), ди-Bu: m/z 519,03 ([M+H]<sup>+</sup>)

10 (Пример 31) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> и проведение реакции монобутирования

[Формула 49]





В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 12 мг, 0,003 ммоль, 2 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,138 ммоль). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и при 25°C проводили реакцию удаления группы Cbz. Через 1 ч смесь дегазировали при пониженном давлении и последовательно добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 47 мг, 0,011 ммоль, 8 мол.% в пересчете на металлический Pd) и бутиронитрил (120 мкл, 1,382 ммоль, 10,0 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и проводили реакцию бутилирования при 30°C. Отбор проб проводили через 10 ч и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, монобутилированного соединения и дибутилированного соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

[Таблица 32]

Условия проведения реакции	Результат анализа (%)			
	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Bu	ди-Bu
Время (ч)				
10	ДН	ДН	99,6	ДН

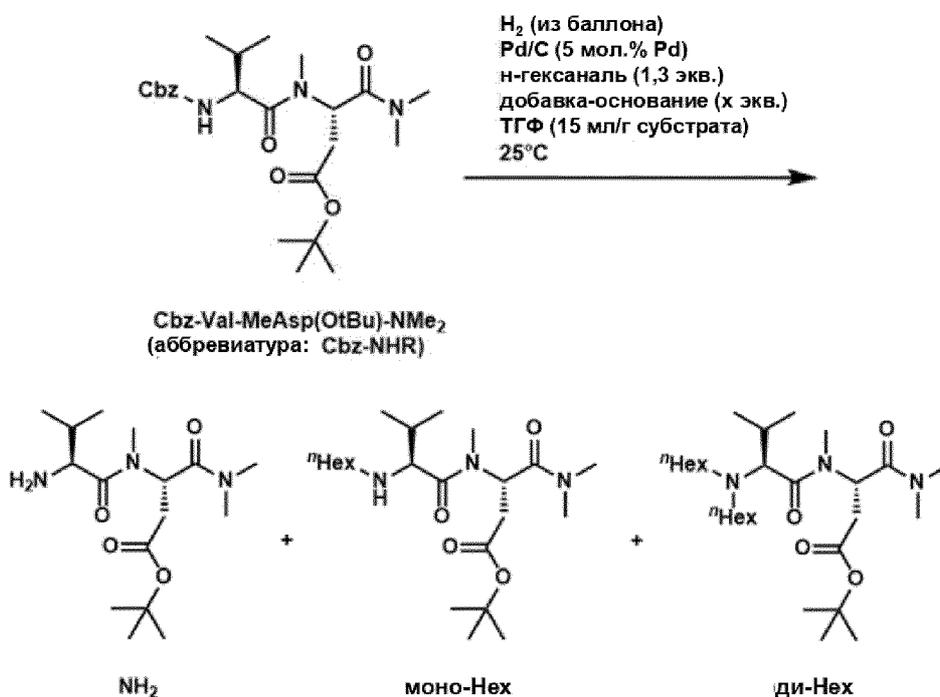
Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: моно-Bu: 4,56 мин

20 Масс-спектрометрия: моно-Bu: m/z 900,31 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 32) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> и проведение реакции моногексилирования

[Формула 50]



5

В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 62 мг, 0,015 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) в тетрагидрофуране Cbz-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,291 ммоль). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем

10 проводили замену газовой фазы водородом и проводили реакцию удаления группы Cbz. Через 1 ч смесь дегазировали при пониженном давлении и добавляли н-гексаналь (46 мкл, 0,379 ммоль, 1,3 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и реакцию гексилирования проводили при 25°C. Отбор проб

15 проводили через 6 ч и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, моногексилированного соединения и дигексилированного соединения и количество примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Проводили два эксперимента с добавлением и без добавления ДБУ (4,4 мкл, 0,029 ммоль, 0,1 экв.) непосредственно перед добавлением н-гексаналя и

20 сопоставляли результаты.

[Таблица 33]

Условия проведения реакции			Результат анализа (%)			
Основание	Количество эквивалентов	Время (ч)	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Нex	ди-Нex
Отсутствует	НП	6	ДН	ДН	75,7	22,7
ДБУ	0,1	6	ДН	22,2	76,8	ДН

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

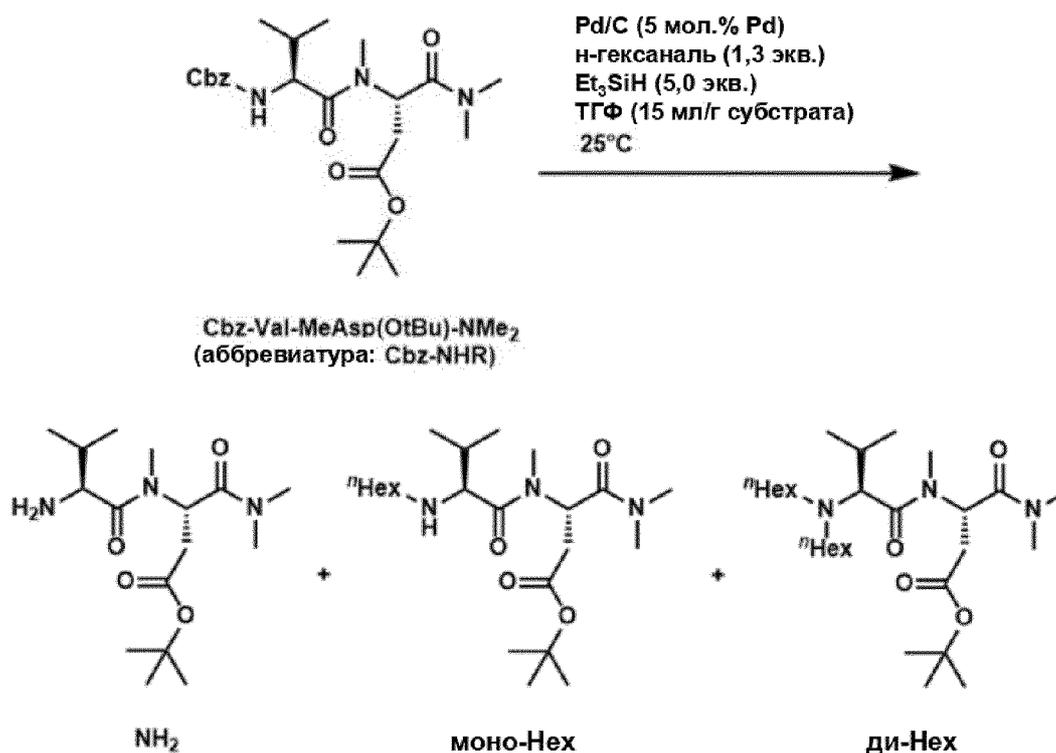
Время удерживания: NH<sub>2</sub>: 2,32 мин, моно-Нex: 3,42 мин, ди-Нex: 4,47 мин

5 Масс-спектрометрия: NH<sub>2</sub>: m/z ([M+H]<sup>+</sup>), моно-Нex: m/z 415,11 ([M+H]<sup>+</sup>), ди-Нex: m/z 499,02 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 33) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> и проведение реакции моногексилирования: Примеры с использованием триэтилсилана в качестве восстановительного реагента

10

[Формула 51]



15 В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 62 мг, 0,015 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Cbz-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,291 ммоль). Последовательно добавляли n-гексаналь (46 мкл, 0,379 ммоль, 1,3 экв.) и триэтилсилан (233 мкл, 1,456 ммоль, 5,0 экв.), затем при перемешивании проводили замену газовой фазы азотом и реакцию проводили при 25°C. Отбор

проб проводили через 7 ч и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, моногексилированного соединения и дигексилированного соединения и количество примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

5 [Таблица 34]

Условия проведения реакции	Результат анализа (%)			
	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Нех	ди-Нех
Время (ч)				
7	ДН	ДН	95,5	4,1

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

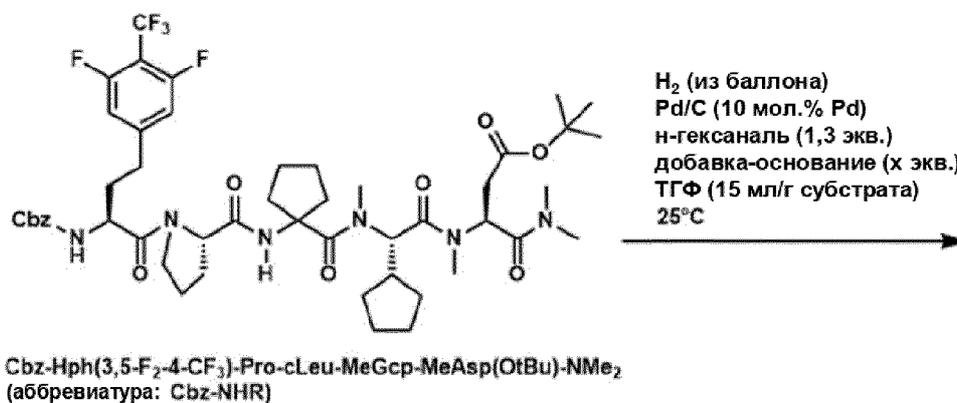
Время удерживания: моно-Нех: 3,44 мин, ди-Нех: 4,47 мин

Масс-спектрометрия: моно-Нех: m/z 415,00 ([M+H]<sup>+</sup>), ди-Нех: m/z 499,02

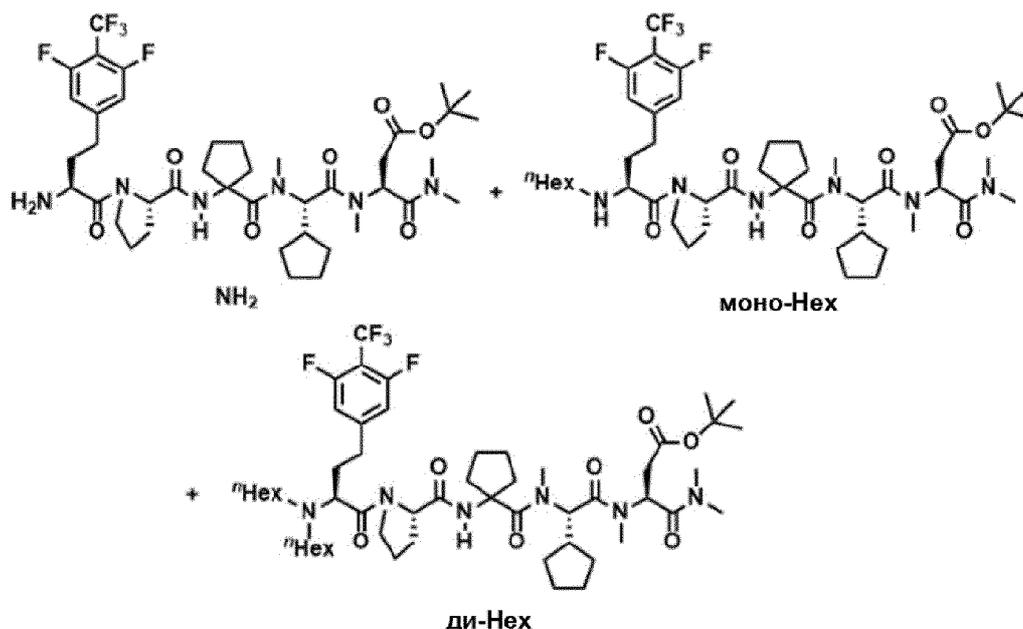
10 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 34) Однореакторное удаление защитной группы из Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> и проведение реакции моногексилирования

[Формула 52]



15



В колбу с мешалкой добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 29 мг, 0,014 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и раствор Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> в тетрагидрофуране (15 мл/г субстрата, 2,0 мл, 0,138 ммоль). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и проводили реакцию удаления группы Cbz. Через 1 ч смесь дегазировали при пониженном давлении и добавляли н-гексаналь (22 мкл, 0,180 ммоль, 1,3 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и реакцию гексирования проводили при 25°C. Отбор проб проводили через 6 ч и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, моногексированного соединения и дигексированного соединения и количество примесей подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Проводили два эксперимента с добавлением и без добавления ДБУ (2,1 мкл, 0,014 ммоль, 0,1 экв.) непосредственно перед добавлением н-гексаналя и сопоставляли результаты.

[Таблица 35]

Условия проведения реакции			Результат анализа (%)			
Основание	Количество эквивалентов	Время (ч)	Cbz-NHR	NH <sub>2</sub>	моно-Нех	ди-Нех
Отсутствует	НП	6	ДН	ДН	86,4	10,0
ДБУ	0,1	6	ДН	ДН	98,3	1,4

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

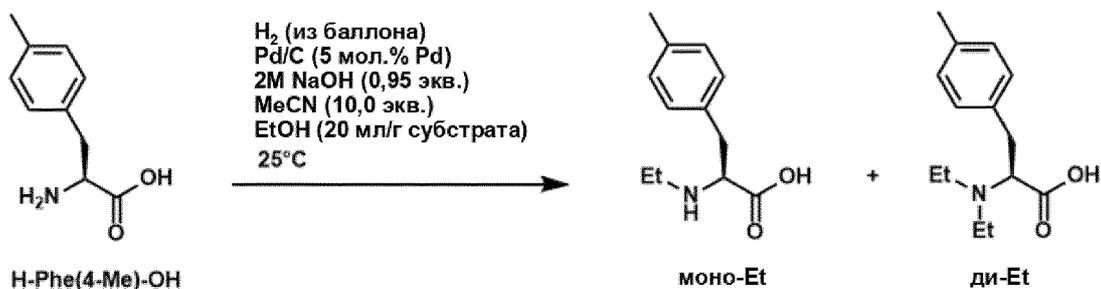
Время удерживания: моно-Нex: 4,87 мин, ди-Нex: 5,54 мин

Масс-спектрометрия: моно-Нex: m/z 928,41 ( $[M+H]^+$ ), ди-Нex: m/z 1012,54 ( $[M+H]^+$ )

(Пример 35) Реакция моноэтилирования Н-Phe(4-Me)-ОН

5

[Формула 53]



В колбу с мешалкой добавляли Н-Phe(4-Me)-ОН (100 мг, 0,558 ммоль) и добавляли этанол (2,0 мл). К раствору, полученному растворением субстрата путем добавления 2 М водного раствора NaOH (0,265 мл, 0,530 ммоль, 0,95 экв.), добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 119 мг, 0,028 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и ацетонитрил (0,291 мл, 5,58 ммоль, 10,0 экв.). При перемешивании проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и реакцию этилирования проводили при 30°C. Отбор проб проводили через 7 ч и содержания исходного вещества, содержащего группу NH<sub>2</sub> соединения, моноэтилированного соединения и диэтилированного соединения подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

15

[Таблица 36]

Условия проведения реакции	Результат анализа (%)		
	Н-Phe(4-Me)-ОН	моно-Et	ди-Et
Время (ч)	ДН	80,9	18,1
7			

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

20

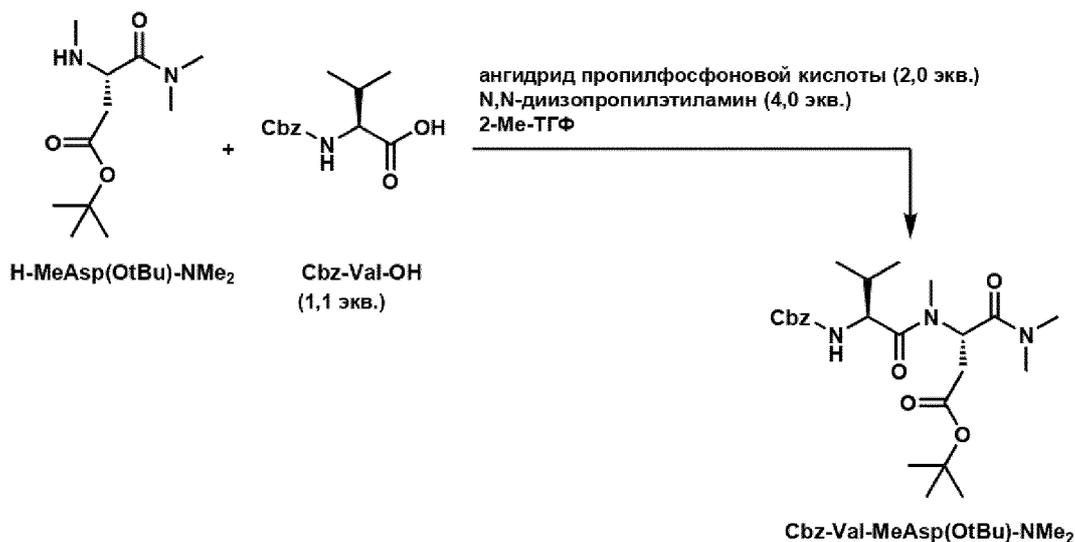
Время удерживания: моно-Et: 2,00 мин, ди-Et: 2,29 мин

Масс-спектрометрия: моно-Et: m/z 208,77 ( $[M+H]^+$ ), ди-Et: m/z 236,76 ( $[M+H]^+$ )



(Синтез исходного вещества 5) Синтез Cbz-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

[Формула 55]



Раствор H-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>, полученный по методике синтеза,  
5 описанной в примере 49, концентрировали при пониженном давлении для  
удаления растворителя и получали 4,26 г масла. Получали раствор путем  
добавления 2-метилтетрагидрофурана (43 мл) и добавляли Cbz-Val-OH (5,11 г,  
20,35 ммоль, 1,1 экв.). Колбу охлаждали в бане со льдом и добавляли ДИПЭА  
(12,9 мл, 74,0 ммоль, 4,0 экв.). Шприцем в течение 10 мин по каплям добавляли  
10 раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты в 2-метилтетрагидрофуране (1,6  
М, 23 мл, 37,0 ммоль, 2,0 экв.). Внутреннюю температуру во время проводимого  
по каплям добавления поддерживали равной от 8,0 до 19,0°C. Отбор проб  
проводили через 1 ч после завершения проводимого по каплям добавления и  
завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. По каплям  
15 добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (34 мл), затем смесь  
перемешивали, затем переносили в делительную воронку и выдерживали и  
водный слой удаляли. Добавляли 5% водный раствор бисульфата натрия (34 мл),  
затем смесь энергично встряхивали и затем выдерживали и водный слой  
удаляли. Промывку 5% водным раствором бисульфата натрия (34 мл) повторяли  
20 еще один раз. Добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (34 мл), затем  
смесь энергично встряхивали и затем выдерживали и водный слой удаляли.  
Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении и  
получали 9,0 г неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали 7,0 г Cbz-Val-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>.

Выход: 82%

Чистота по данным ВЭЖХ: 100%

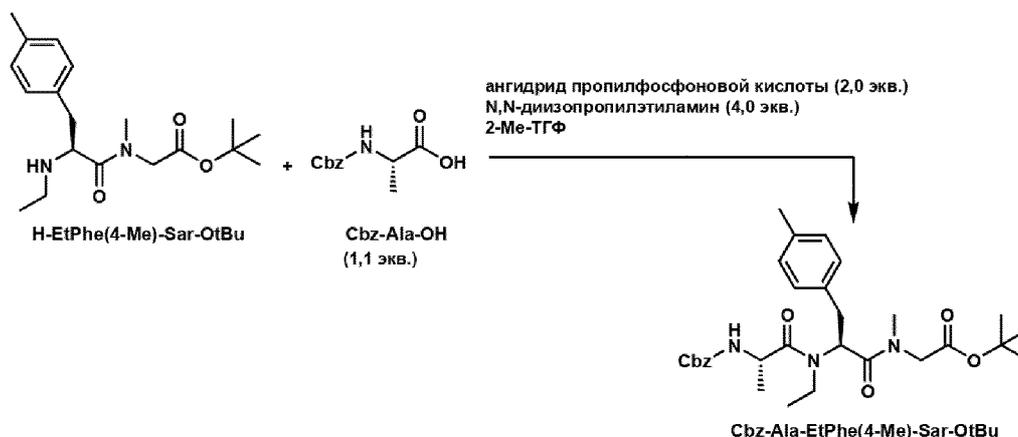
5 Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: 4,45 мин

Масс-спектрометрия: m/z 486,76 ([M+Na]<sup>+</sup>)

(Синтез исходного вещества 6) Синтез Cbz-Ala-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu

[Формула 56]



10

В делительной воронке гидрохлорид H-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (6,0 г, 16,18 ммоль), полученный по методике синтеза, описанной в примере 38,

суспендировали в 2-метилтетрагидрофуране (100 мл), затем суспензию

промывали 5% водным раствором карбоната натрия (100 мл) и водный слой

15 удаляли. Промывку 5% водным раствором карбоната натрия (100 мл) повторяли

еще один раз. Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении и получали 4,81 г H-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu. Получали раствор путем

добавления 2-метилтетрагидрофурана (48 мл) и добавляли Cbz-Ala-OH (3,52 г, 15,79 ммоль, 1,1 экв.). ДИПЭА (10,0 мл, 57,4 ммоль, 4,0 экв.), и шприцем в

20 течение 10 мин по каплям добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой

кислоты в 2-метилтетрагидрофуране (1,6 М, 18 мл, 28,7 ммоль, 2,0 экв.). После завершения проводимого по каплям добавления смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 3 ч. По каплям добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (40 мл), затем смесь перемешивали, затем переносили в

25 делительную воронку и выдерживали, и водный слой удаляли. Промывку 5%

водным раствором бисульфата натрия (40 мл) проводили четырежды и затем

промывку 5% водным раствором карбоната натрия (40 мл) проводили дважды. Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении и получали 5,26 г неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали 3,14 г

5 Cbz-Ala-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu.

Выход: 40%

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,5%

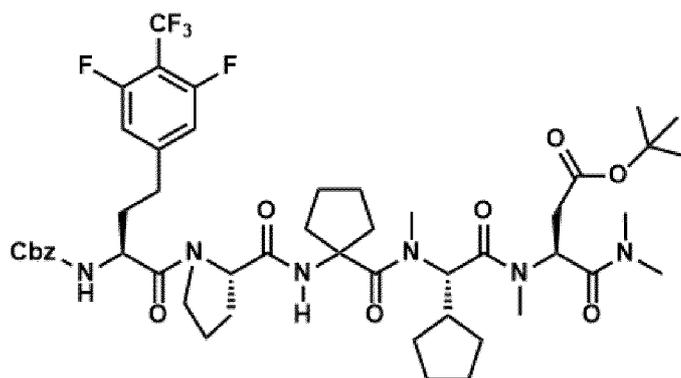
Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: 5,50 мин

10 Масс-спектрометрия:  $m/z$  562,86 ( $[M+Na]^+$ )

(Синтез исходного вещества 7) Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

[Формула 57]



Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

15 Раствор Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>, полученный по методике синтеза, описанной в примере 59, концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и получали 6,1 г масла.

Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали 4,4 г Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-

20 MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>.

Выход: 88%

Чистота по данным ВЭЖХ: 100%

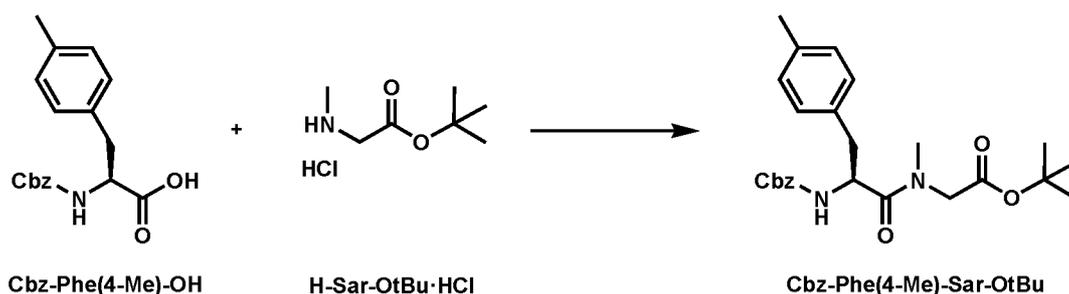
Методика измерения: ВЭЖХ, методика А

Время удерживания: 6,00 мин

25 Масс-спектрометрия:  $m/z$  1000,23 ( $[M+Na]^+$ )

(Пример 37) Синтез Cbz-Phe(4-Me)-Sar-OtBu

[Формула 58]



В реакционный сосуд при 25°C добавляли Cbz-Phe(4-Me)-OH (17,22 г, 55,0  
5 ммоль), гидрохлорид H-Sar-OtBu (11,06 г, 59,7 ммоль), 2-метилтетрагидрофуран (141 г) и ДИПЭА (37,91 г, 293 ммоль). В течение 1 ч и 30 мин по каплям добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты в 2-метилтетрагидрофуране (50,4 мас.%, 75,31 г, 119 ммоль). После завершения проводимого по каплям добавления смесь перемешивали в течение 2 ч, затем  
10 проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. В течение 40 мин по каплям добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (102 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой промывали 5% водным раствором моногидрата бисульфата натрия (102 г, дважды), 5% водным  
15 раствором карбоната натрия (102 г) и 5% водным раствором хлорида натрия (102 г, дважды) и затем концентрировали при пониженном давлении и получали раствор, содержащий Cbz-Phe(4-Me)-Sar-OtBu (38,80 г).

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,87%

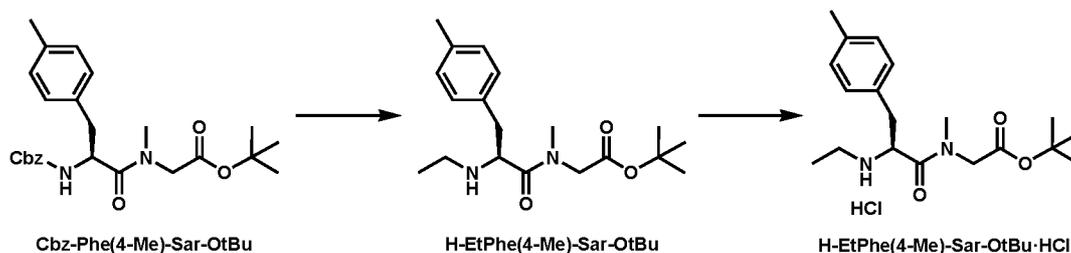
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

20 Время удерживания: 4,11 мин

Масс-спектрометрия: m/z 441 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 38) Синтез гидрохлорида H-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu

[Формула 59]



В реакционный сосуд добавляли 5% палладий на угле (55,31% влажность, 2,60 г, 0,546 ммоль, 1 мол.% в пересчете на металлический Pd), раствор Cbz-Phe(4-Me)-Sar-OtBu (38,80 г), полученный в примере 37, 2-метилтетрагидрофуран (179 г), ацетонитрил (22,29 г, 543 ммоль, 10,0 экв.), TsOH.H<sub>2</sub>O (10,85 г, 57,0 ммоль, 1,0 экв.) и воду (1,03 г, 56,9 ммоль). При 25 °С проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,20 МПа (манометрическое давление)) в течение 2 ч. Затем проводили отбор проб и расход Cbz-Phe(4-Me)-Sar-OtBu подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Газ в сосуде для проведения реакции заменяли азотом и добавляли 5% палладий на угле (55,31% влажность, 15,50 г, 3,26 ммоль, 6 мол.% в пересчете на металлический Pd). После того, как газ в сосуде для проведения реакции заменяли водородом, смесь нагревали до 33 °С. После перемешивания в атмосфере водорода (0,20 МПа (манометрическое давление)) при 33 °С в течение 7 ч проводили отбор проб и степень превращения при проведении реакции, составляющую 99%, подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь фильтровали, затем осадок на фильтре всего три раза промывали 2-метилтетрагидрофураном (два раза с помощью 68 г и один раз с помощью 51 г). Смешанный раствор фильтрата и промывочного раствора дважды промывали 5% водным раствором карбоната натрия (119 г) и затем полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (27 г), затем смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 34 мл, и затем добавляли 2-метилтетрагидрофуран (12 г). Для осаждения кристаллов гидрохлорида H-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu к полученному раствору в течение 70 мин по каплям добавляли раствор пиридингидрохлорида (6,27 г, 54,3 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (19 г). Добавляли ацетонитрил (6,8 г) и затем добавляли кристаллы гидрохлорида H-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (17,04 мг), полученного в другом эксперименте, проведенном аналогично тому, как описано выше. После перемешивания в течение 30 мин к смеси в течение 60 мин по каплям добавляли МТБЭ (73 г). После перемешивания в течение 60 мин к смеси в течение 60 мин по каплям добавляли МТБЭ (122 г). После перемешивания в течение 14 ч суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество промывали 2-

метилтетрагидрофураном (68 г) и затем промывали смешанным раствором, состоящим из 2-метилтетрагидрофурана (34 г) и МТБЭ (34 г). Полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении и получали гидрохлорид Н-*EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu* (16,62 г).

5 Температура плавления гидрохлорида Н-*EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu*: 196°C

Выход: 82% (выход за 2 стадии в пересчете на *Cbz-Phe(4-Me)-Sar-OtBu*)

Чистота по данным ВЭЖХ: 100%

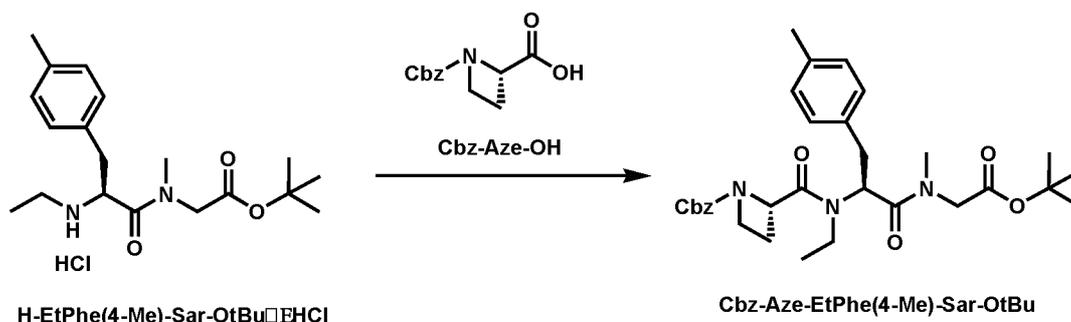
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

Время удерживания: 2,51 мин

10 Масс-спектрометрия:  $m/z$  335 ( $[M+H]^+$ )

(Пример 39) Синтез *Cbz-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu*

[Формула 60]



15 В реакционный сосуд добавляли *Cbz-Aze-OH* (12,94 г, 55,0 ммоль), 2-метилтетрагидрофуран (132 г), гидрохлорид Н-*EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu* (17,01 г, 45,9 ммоль), синтезированный аналогично тому, как описано в примере 38, и ДИПЭА (47,41 г, 367 ммоль) при комнатной температуре. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты в 2-метилтетрагидрофуране (50,4 мас.%, 87,00 г, 137 ммоль) добавляли при 25°C в течение 1 ч и 30 мин. После завершения

20 добавления смесь перемешивали в течение 2 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (155 г), затем смесь перемешивали в течение 20 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический

25 слой промывали 4% водным раствором серной кислоты (156 г), 10% водным раствором бисульфата калия (155 г) и 5% водным раствором карбоната натрия (155 г), затем добавляли 2-метилтетрагидрофуран (43 г) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли трижды.

К полученному остатку добавляли 2-метилтетрагидрофуран (29 г) и получали раствор, содержащий Cbz-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (78,24 г).

Чистота по данным ВЭЖХ: 98,22%

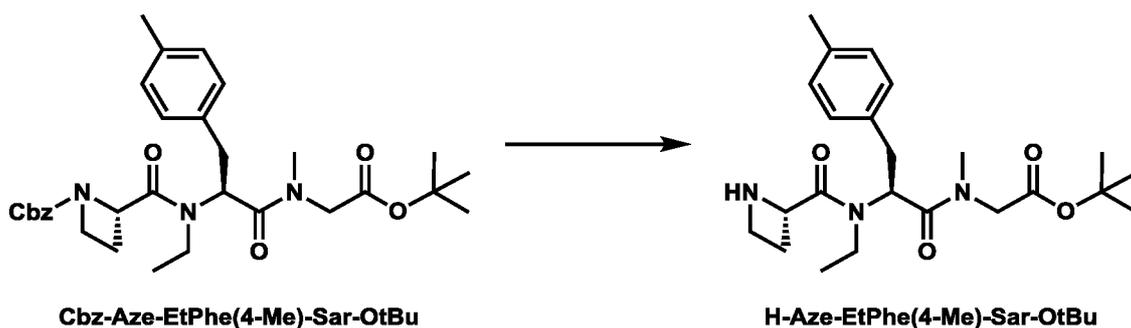
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

5 Время удерживания: 4,14 мин

Масс-спектрометрия:  $m/z$  552 ( $[M+H]^+$ )

(Пример 40) Синтез H-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu

[Формула 61]



10 В реакционный сосуд добавляли 10% палладий на угле (55,65% влажность, 7,76 г, 3,21 ммоль, 7 мол.% в пересчете на металлический Pd) и 2-метилтетрагидрофуран (39 г). При 25°C проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,40 МПа (манометрическое давление)) в течение 2 ч.

15 Добавляли раствор Cbz-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (78,24 г), полученный в примере 39, 2-метилтетрагидрофуран (29 г) и воду (1,71 г, 94,9 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,20 МПа (манометрическое давление)) в течение 3 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь фильтровали, затем осадок на

20 фильтре дважды промывали 2-метилтетрагидрофураном (61 г). Смешанный раствор фильтрата и промывочного раствора концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли 2-метилтетрагидрофуран (34 г) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли дважды.

25 К полученному остатку добавляли 2-метилтетрагидрофуран (34 г) и получали раствор, содержащий H-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (70,59 г).

Чистота по данным ВЭЖХ: 96,53%

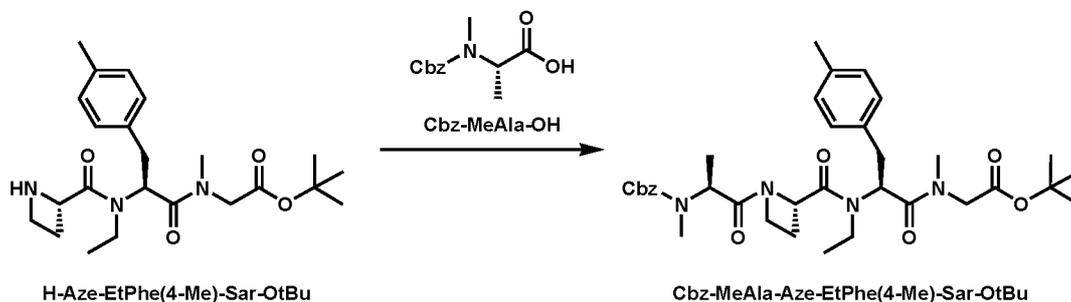
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

Время удерживания: 2,67 мин

Масс-спектрометрия:  $m/z$  418 ( $[M+H]^+$ )

(Пример 41) Синтез Cbz-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu

[Формула 62]



5 В реакционный сосуд при 25°C добавляли раствор H-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (70,59 г), полученный в примере 40, Cbz-MeAla-OH (13,13 г, 55,0 ммоль), 2-метилтетрагидрофуран (68 г) и N-метилморфолин (11,60 г, 115 ммоль). При 25°C в течение 1 ч и 30 мин добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты в 2-метилтетрагидрофуране (50,4 мас.%, 69,40 г, 110 ммоль). После

10 завершения добавления смесь перемешивали в течение 5 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (177 г), сразу после этого добавляли 1-метилимидазол (3,77 г, 45,9 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 2 ч и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный

15 органический слой промывали 4% водным раствором серной кислоты (138 г), 10% водным раствором бисульфата калия (138 г) и 5% водным раствором карбоната натрия (138 г), затем добавляли 2-метилтетрагидрофуран (51 г) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли трижды. К полученному остатку добавляли 2-метилтетрагидрофуран (27 г) и

20 получали раствор, содержащий Cbz-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (83,89 г). Чистота по данным ВЭЖХ: 97,28%

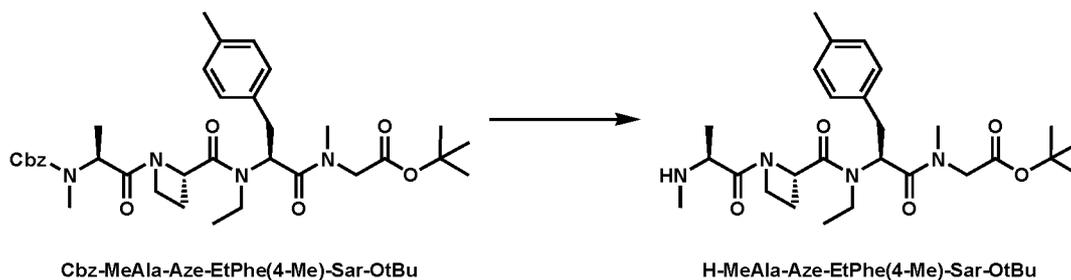
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

Время удерживания: 4,07 мин

Масс-спектрометрия:  $m/z$  637 ( $[M+H]^+$ )

(Пример 42) Синтез Н-МеАла-Азе-ЕтФе(4-Ме)-Сар-ОтБу

[Формула 63]



В реакционный сосуд добавляли 10% палладий на угле (55,65% влажность, 5,54 г, 2,29 ммоль, 5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и 2-метилтетрагидрофуран (39 г). При 25°C проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,40 МПа (манометрическое давление)) в течение 2 ч. Добавляли раствор Cbz-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (83,89 г), полученный в примере 41, 2-метилтетрагидрофуран (27 г) и воду (2,10 г, 117 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,20 МПа (манометрическое давление)) в течение 3 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь фильтровали, затем осадок на фильтре дважды промывали 2-метилтетрагидрофураном (59 г). Смешанный раствор фильтрата и промывочного раствора концентрировали при пониженном давлении и затем фильтровали. К полученному фильтрату добавляли ЦПМЭ (85 г) и смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 68 мл. Эту процедуру повторяли трижды. К полученному остатку при перемешивании при 40°C добавляли ЦПМЭ (15 г), МТБЭ (26 г) и н-гептан (27 г) и затем добавляли кристаллы Н-МеАла-Азе-ЕтФе(4-Ме)-Сар-ОтБу (16,66 мг), полученные по методике, аналогичной использованной в примере 66. После перемешивания при 40°C в течение 1 ч смесь в течение 2 ч охлаждали до 20°C. После перемешивания при 20°C в течение 16 ч к смеси в течение 1 ч добавляли н-гептан (241 г). После перемешивания при 20°C в течение 4 ч смесь в течение 2 ч охлаждали до 8°C. После перемешивания при 8°C в течение 16 ч суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество промывали н-гептаном (66 г) и затем сушили при пониженном давлении и получали кристаллы Н-МеАла-Азе-ЕтФе(4-Ме)-Сар-ОтБу (18,28 г).

Температура плавления Н-МеАла-Азе-ЕтФе(4-Ме)-Сар-ОтБу: 95°C

Выход: 79% (выход за 4 стадии в пересчете на Н-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu)

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,76%

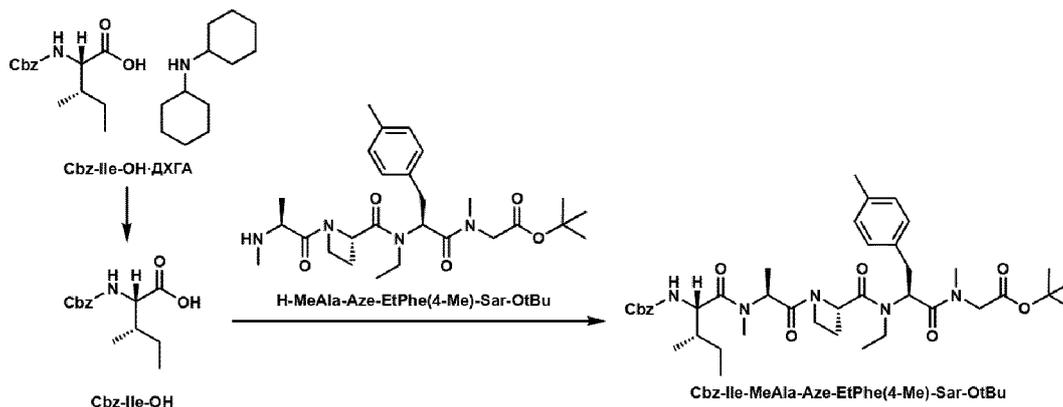
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

Время удерживания: 2,62 мин

5 Масс-спектрометрия:  $m/z$  503 ( $[M+H]^+$ )

(Пример 43) Синтез Cbz-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu

[Формула 64]

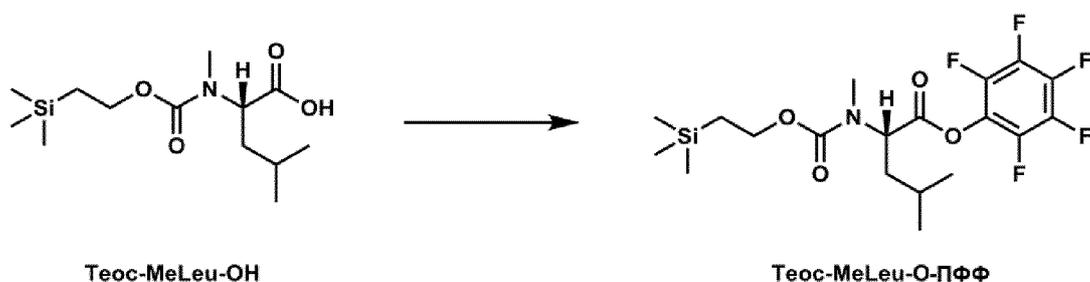


В реакционный сосуд при перемешивании при 25°C добавляли толуол (92 г), 5% водный раствор моногидрата бисульфата натрия (100 г) и соль Cbz-Ile-OH с дихлоргексиламином (21,43 г, 47,7 ммоль). Добавляли 5% водный раствор моногидрата бисульфата натрия (220 г), затем смесь перемешивали в течение 10 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой трижды промывали 5% водным раствором моногидрата бисульфата натрия (320 г) и затем дважды промывали 5% водным раствором хлорида натрия (220 г).  
Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 26 мл. К полученному остатку при перемешивании при 25°C добавляли H-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (20,2 г, 40,2 ммоль), полученный аналогично тому, как описано в примере 42, 2-метилтетрагидрофуран (72 г), толуол (62 г), ацетонитрил (22 г) и ДИПЭА (22,63 г, 175 ммоль) и затем при перемешивании при 22°C добавляли ГАТУ (22,69 г, 59,7 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 2 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.  
Добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (172 г) и 1-метилимидазол (3,27 г, 39,8 ммоль). Смесь перемешивали при 22°C в течение 2 ч и затем нагревали до 25°C и добавляли 2,5% водный раствор аммиака (172 г). Смесь перемешивали в

течение 10 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой промывали 2,5% водным раствором аммиака (172 г), 4% водным раствором серной кислоты (172 г), 10% водным раствором моногидрата бисульфата натрия (172 г) и 3% водным раствором гидрофосфата калия (172 г) и  
5 затем концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 60 мл. Добавляли толуол (52 г) и смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 60 мл. Эту процедуру повторяли дважды и затем полученный остаток фильтровали. К фильтрату добавляли толуол (66 г) и затем при перемешивании при 22°C в течение 10 мин добавляли н-гептан (102 г).  
10 Добавляли кристаллы Cbz-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (285 мг), полученные по методике, аналогичной использованной в примере 67, и затем смесь в течение 4 ч охлаждали до 18°C и в течение 4 ч дополнительно охлаждали до 10°C. После перемешивания при 10°C в течение 18 ч к смеси в течение 3 ч добавляли н-гептан (102 г). После завершения добавления смесь дополнительно  
15 перемешивали при 10°C в течение 18 ч и затем суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество дважды промывали н-гептаном (92 г) и затем сушили при пониженном давлении и получали кристаллы Cbz-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (28,08 г).  
Температура плавления Cbz-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu: 70°C  
20 Выход: 93%  
Чистота по данным ВЭЖХ: 99,84%  
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В  
Время удерживания: 4,21 мин  
Масс-спектрометрия: m/z 750 ( $[M+H]^+$ )

25 (Пример 44) Синтез Теос-MeLeu-O-ПФФ

[Формула 65]



В реакционный сосуд при 25°C добавляли Теос-МеLeu-ОН (19,34 г, 66,8 ммоль), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (132 г) и пентафторфенол (15,36 г, 83,4 ммоль). После охлаждения до 0°C при перемешивании добавляли 1-(3-

5 Смесью нагревали при 25°C в течение 1 ч и дополнительно перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Последовательно добавляли изопропилацетат (110 г) и 0,5 М водный раствор хлористоводородной кислоты (126 г). Смесью перемешивали в течение 10 мин и затем выдерживали и водный  
10 слой удаляли. Полученный органический слой промывали 0,5 М водным раствором хлористоводородной кислоты (126 г) и затем добавляли 1,3-диметил-2-имидазолидинон (22 г). Полученный органический слой промывали 5% водным раствором карбоната калия (126 г, дважды) и 10% водным раствором хлорида натрия (126 г) и затем концентрировали при пониженном давлении до  
15 объема, равного 44,4 мл. К полученному остатку добавляли изопропилацетат (19 г) и получали раствор, содержащий Теос-МеLeu-О-ПФФ (67 мл).

Чистота по данным ВЭЖХ: 97,95%

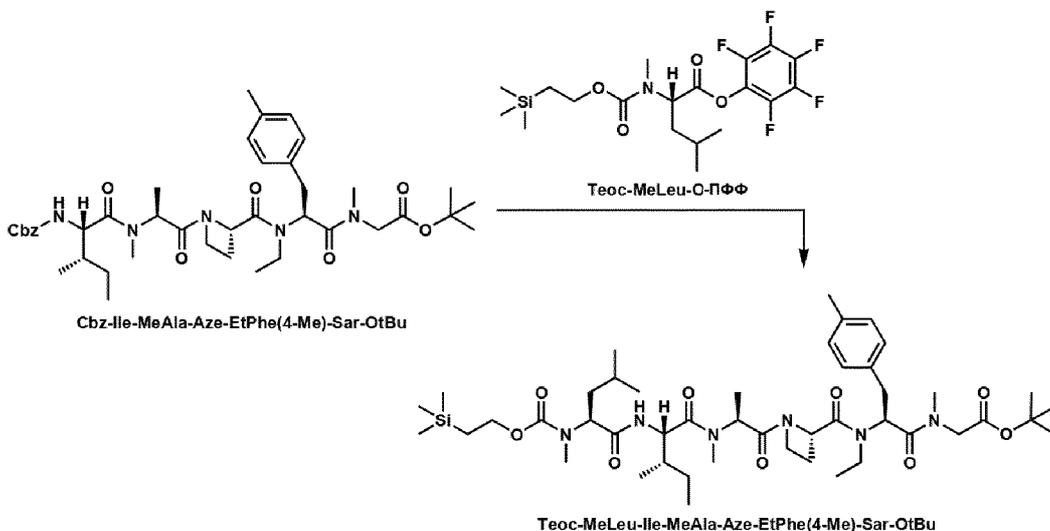
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

Время удерживания: 5,58 мин

20 Масс-спектрометрия: m/z 428 ([M-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>)

(Пример 45) Синтез Теос-МеLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu

[Формула 66]



В реакционный сосуд последовательно добавляли Cbz-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (25,00 г, 33,3 ммоль), полученный аналогично тому, как описано в примере 43, раствор, содержащий Теос-MeLeu-O-ПФФ (67 мл), полученный в примере 44, ацетон (70 г), N-метилморфолин (20,22 г, 200 ммоль) и 10% палладий на угле (54,33% влажность, 7,84 г, 3,34 ммоль, 10 мол.% в пересчете на металлический Pd). При перемешивании при 25°C проводили замену газовой фазы азотом и проводили замену газовой фазы водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,18 МПа (манометрическое давление)) в течение 2 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь фильтровали, затем осадок на фильтре трижды промывали ацетоном (29 г). Смешанный раствор фильтрата и промывочного раствора концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 120 мл. К полученному остатку при перемешивании последовательно добавляли толуол (87 г), 5% водный раствор карбоната калия (110 г) и 4-диметиламинопиридин (4,07 г, 33,3 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали в течение 5 ч и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой промывали 4% водным раствором серной кислоты (110 г), 10% водным раствором бисульфата калия (110 г) и 5% водным раствором карбоната калия (110 г, дважды) и затем концентрировали при пониженном давлении и получали раствор, содержащий Теос-MeLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (47,5 мл).

Чистота по данным ВЭЖХ: 98,61%

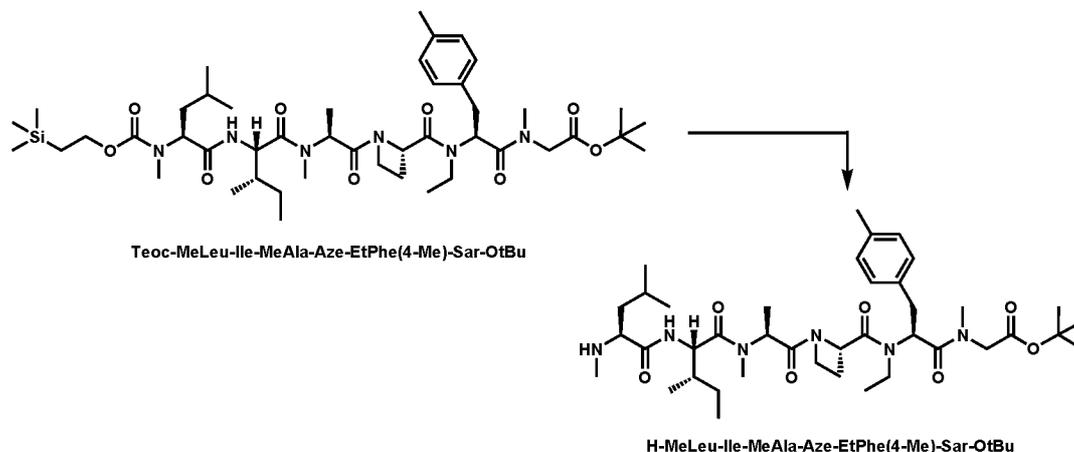
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

Время удерживания: 5,28 мин

Масс-спектрометрия: m/z 888 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 46) Синтез H-MeLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu

[Формула 67]



В реакционный сосуд добавляли раствор в толуоле, содержащий Теос-  
5 MeLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (61,47 мас./мас.%, 4,88 г, 3,38  
ммоля), полученный аналогично тому, как описано в примере 45, и 2-  
метилтетрагидрофуран (8,9 мл). Смесь нагревали до 45°C и в течение 20 мин  
добавляли раствор тетрабутиламмонийфторида в тетрагидрофуране (1,2 М, 7,04  
мл, 8,45 ммоля). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1  
10 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с  
помощью ВЭЖХ. Смесь охлаждали до 25°C и добавляли изопропилацетат (9,0  
мл). Реакционную смесь промывали 5% водным раствором карбоната натрия  
(9,13 г, трижды) и 5% водным раствором хлорида натрия (9,13 г), и затем  
полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении. К  
15 полученному остатку добавляли этанол (12,5 мл) и смесь концентрировали. Эту  
процедуру повторяли дважды и получали раствор, содержащий H-MeLeu-Ile-  
MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (6,9 мл).

Чистота по данным ВЭЖХ: 98,17%

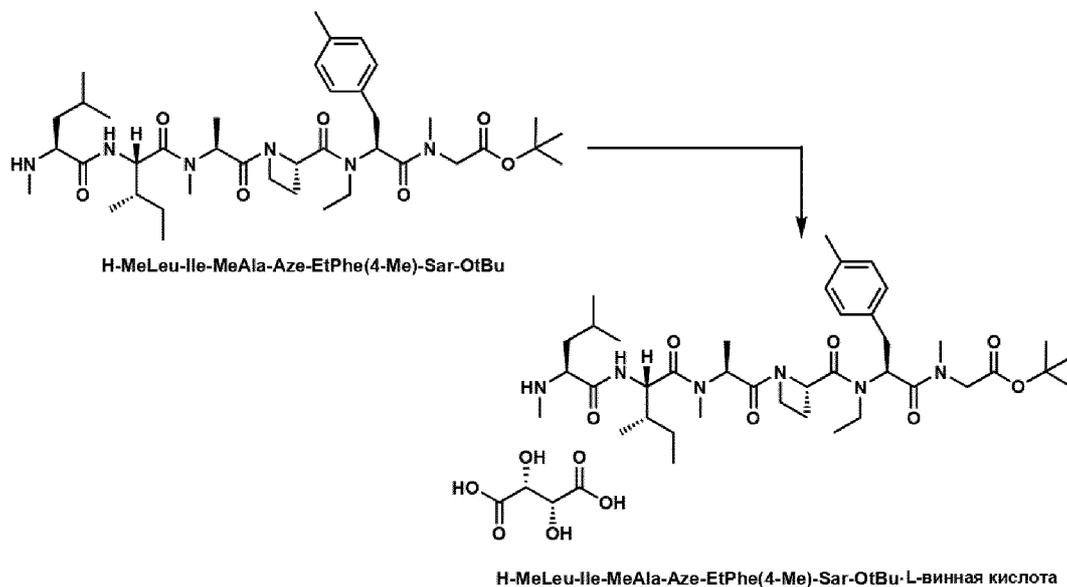
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

20 Время удерживания: 3,04 мин

Масс-спектрометрия: m/z 743,4 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 47) Синтез L-тартрата H-MeLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu

[Формула 68]



5 В реакционный сосуд добавляли раствор, содержащий H-MeLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (38,46 мас./мас.%, 56,16 г, 29,1 ммоль), полученный аналогично тому, как описано в примере 46, и этанол (8,0 мл). При 22°C добавляли L-винную кислоту (4,80 г, 32,0 ммоль) и в течение 2 мин добавляли МТБЭ (207 мл). Добавляли суспензию кристаллов L-тартрата H-MeLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (108,0 мг), полученных по методике, аналогичной использованной в примере 68, в МТБЭ (1,62 мл), и затем в течение 1 ч добавляли МТБЭ (77 г). После перемешивания в течение 18 ч к смеси в течение 1 ч по каплям добавляли н-гептан (106 г). Смесь охлаждали в течение 1 ч, так чтобы внутренняя температура становилась равной 10°C. Суспензию дополнительно перемешивали при 10°C в течение 27 ч, затем ее фильтровали. Полученное твердое вещество промывали с помощью МТБЭ (130 мл) и затем сушили при пониженном давлении и получали L-тарترات H-MeLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (26,13 г, содержание: 92,2 мас./мас.%). Содержание и выход рассчитывали путем анализа с помощью ВЭЖХ с использованием 15 приготовленного образца.

20 Температура плавления L-тартрата H-MeLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu: 94°C

Выход: 88% (выход за 3 стадии в пересчете на Н-Ие-МеАla-Аze-ЕtPhe(4-Ме)-Sar-OtBu)

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,38%

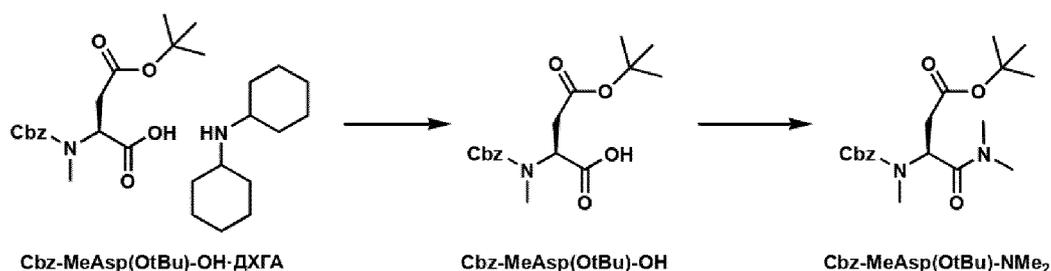
Методика измерения: ВЭЖХ, методика В

5 Время удерживания: 3,01 мин

Масс-спектрометрия: m/z 743,6 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 48) Синтез Cbz-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

[Формула 69]



10 В реакционный сосуд при 25°C добавляли соль Cbz-MeAsp(OtBu)-OH с дихлоргексиламиноом (25,00 г, 48,2 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (126 г). После повторяемой дважды промывки 10% водным раствором моногидрата бисульфата натрия (150 г) проводили промывку 5% водным раствором хлорида натрия (150 г). Полученный органический слой концентрировали при

15 пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 2-метилтетрагидрофуран (95 г) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли дважды. К полученному остатку (47,91 г) при 25°C добавляли 2-метилтетрагидрофуран (95 г), ацетонитрил (75 г), ДИПЭА (35,46 г, 274 ммоль) и диметиламингидрохлорид (7,88 г, 96,6 ммоль). В течение 1

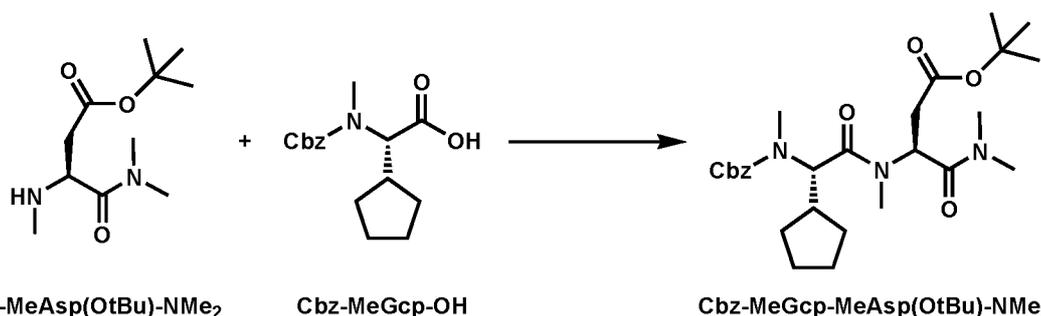
20 ч и 30 мин по каплям добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты в 2-метилтетрагидрофуране (50,4 мас.%, 61,33 г, 97,1 ммоль). После завершения проводимого по каплям добавления смесь перемешивали в течение 1 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (150 г). Смесь

25 перемешивали в течение 10 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой промывали 2 М водным раствором гидроксида натрия (150 г), 13% водным раствором серной кислоты (150 г), 10% водным раствором моногидрата бисульфата натрия (150 г) и 5% водным раствором карбоната натрия (150 г) и затем концентрировали при пониженном давлении.



(Пример 50) Синтез Cbz-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

[Формула 71]



N-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

Cbz-MeGcp-OH

Cbz-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

В реакционный сосуд при 25°C добавляли раствор N-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (30,76 г), полученный в примере 49, Cbz-MeGcp-OH (16,96 г, 58,2 ммоль), 2-метилтетрагидрофуран (40 г), ацетонитрил (17 г) и ДИПЭА (27,74 г, 215 ммоль). В течение 10 мин добавляли ГАТУ (27,49 г, 72,3 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 3 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.

Добавляли толуол (30 г), 5% водный раствор карбоната калия (23 г) и 1-метилимидазол (3,97 г, 48,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 2,5% водный раствор аммиака (88 г) и 2-метилтетрагидрофуран (25 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой промывали 2,5% водным раствором аммиака (113 г), 10% водным раствором моногидрата бисульфата натрия (113 г, дважды) и 5% водным раствором карбоната калия (113 г) и затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (42 г) и смесь концентрировали при пониженном давлении и получали раствор, содержащий Cbz-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (52,78 г).

Чистота по данным ВЭЖХ: 98,59%

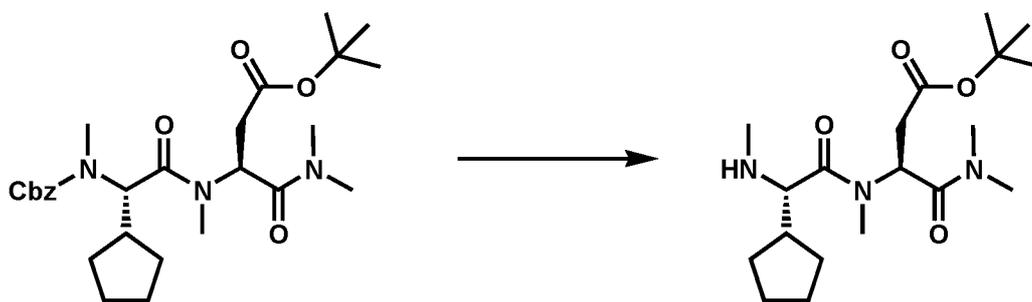
Методика измерения: ВЭЖХ, методика С

Время удерживания: 4,10 мин

Масс-спектрометрия: m/z 526 ([M+Na]<sup>+</sup>)

(Пример 51) Синтез Н-МеGcp-МеAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

[Формула 72]



**Cbz-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>**

**H-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>**

В реакционный сосуд добавляли 10% палладий на угле (54,33% влажность,  
5 3,39 г, 1,45 ммоль, 3 мол.% в пересчете на металлический Pd) и 2-  
метилтетрагидрофуран (75 г). При 25°C проводили замену газовой фазы азотом,  
затем проводили замену газовой фазы водородом и смесь перемешивали в  
атмосфере водорода (0,40 МПа (манометрическое давление)) в течение 2 ч.  
Добавляли раствор Cbz-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (52,78 г), полученный в  
10 примере 50, и 2-метилтетрагидрофуран (15 г) и затем смесь нагревали до 30°C.  
Смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,20 МПа (манометрическое  
давление)) в течение 2 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции  
подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь фильтровали,  
затем осадок на фильтре дважды промывали 2-метилтетрагидрофураном (75 г).  
15 Смешанный раствор фильтрата и промывочного раствора концентрировали при  
пониженном давлении, затем добавляли ацетонитрил (75 г) и смесь  
концентрировали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли дважды и  
получали раствор, содержащий H-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (42,5 мл).

Чистота по данным ВЭЖХ: 96,86%

20 Методика измерения: ВЭЖХ, методика D

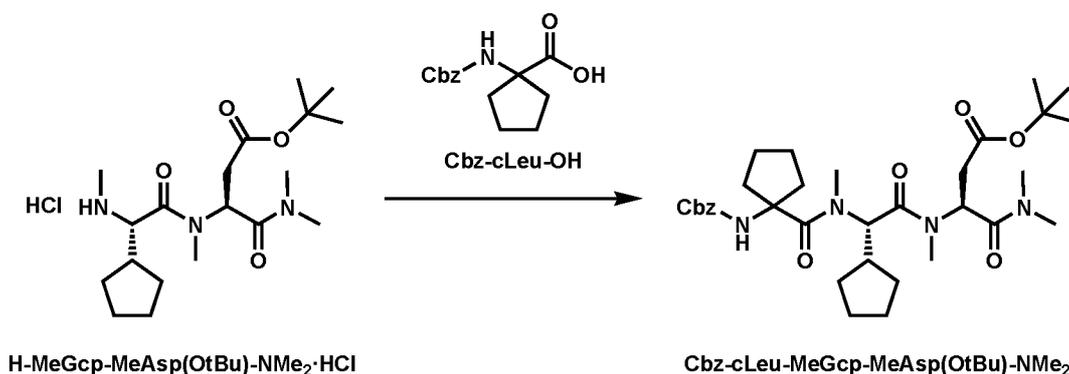
Время удерживания: 2,96 мин

Масс-спектрометрия: m/z 370 ([M+H]<sup>+</sup>)



(Пример 53) Синтез Cbz-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

[Формула 74]



H-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>·HCl

Cbz-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

В реакционный сосуд добавляли гидрохлорид H-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (1,00 г, 2,46 ммоль), синтезированный аналогично тому, как описано в примере 52, и ацетонитрил (10 мл). Затем при перемешивании последовательно добавляли ДИПЭА (2,72 мл, 15,6 ммоль), Cbz-cLeu-OH (1,74 г, 6,61 ммоль) и ГАТУ (2,75 г, 7,23 ммоль) и смесь нагревали до 50°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Добавляли 1-метилимидазол (0,78 мл, 9,78 ммоль) и воду (3,99 мл). После перемешивания при 50°C в течение 1 ч смесь охлаждали до 25°C. После перемешивания при 25°C в течение 14 ч суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество промывали комбинацией ацетонитрил/вода (8:3 (об./об.)), 5,33 мл) и затем сушили при пониженном давлении и получали Cbz-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (1,27 г).

Температура плавления Cbz-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>: 202°C

Выход: 84%

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,86%

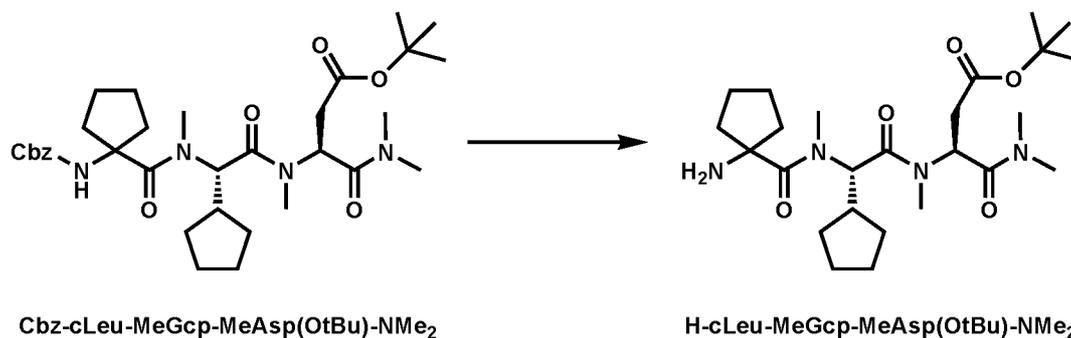
Методика измерения: ВЭЖХ, методика D

20 Время удерживания: 6,70 мин

Масс-спектрометрия: m/z 637 ([M+Na]<sup>+</sup>)

(Пример 54) Синтез H-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

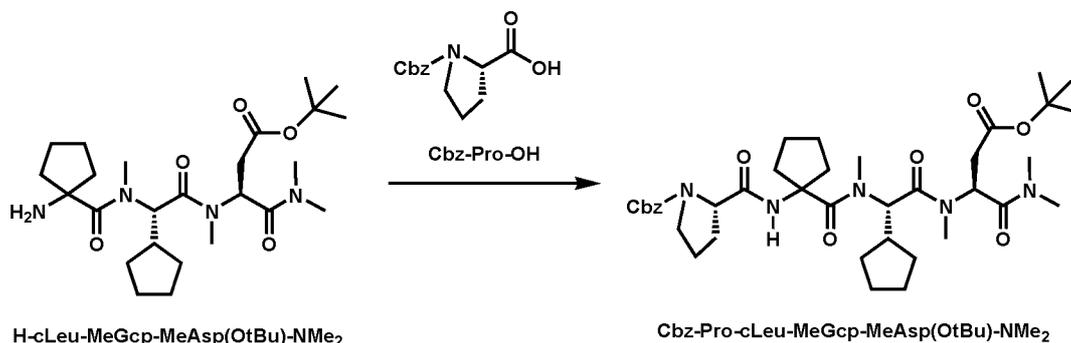
[Формула 75]



В реакционный сосуд добавляли 5% палладий на угле (влажность: 50%, 0,85  
5 г, 0,20 ммоль, 3,5 мол.% в пересчете на металлический Pd) и тетрагидрофуран  
(14,0 мл). При 25°C проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили  
замену газовой фазы водородом и смесь перемешивали в атмосфере водорода  
(0,40 МПа (манометрическое давление)) в течение 2 ч. Добавляли раствор Cbz-  
cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (3,51 г, 5,71 ммоль), синтезированного  
10 аналогично тому, как описано в примере 53, в тетрагидрофуране (42 мл). Смесь  
перемешивали в атмосфере водорода (0,20 МПа (манометрическое давление)) в  
течение 2 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали  
анализом с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь фильтровали, затем осадок на  
фильтре дважды промывали тетрагидрофураном (14 мл). Смешанный раствор  
15 фильтрата и промывочного раствора концентрировали при пониженном давлении  
и получали раствор, содержащий H-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (7,37 г).  
Чистота по данным ВЭЖХ: 99,98%  
Методика измерения: ВЭЖХ, методика С  
Время удерживания: 2,42 мин  
20 Масс-спектрометрия: m/z 503 ([M+Na]<sup>+</sup>)

(Пример 55) Синтез Cbz-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

[Формула 76]



В реакционный сосуд при комнатной температуре добавляли раствор в  
5 тетрагидрофуране (9,63 г), содержащий H-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (5,00  
г, 10,4 ммоль), полученный аналогично тому, как описано в примере 54,  
ацетонитрил (25 мл) и Cbz-Pro-OH (3,37 г, 13,5 ммоль). При перемешивании при  
25°C добавляли N-метилморфолин (3,12 г, 30,8 ммоль) и ГАТУ (5,93 г, 15,6  
ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 ч, затем  
10 проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью  
ВЭЖХ. Добавляли толуол (40 мл) и 1-метилимидазол (0,90 г, 10,9 ммоль) и затем  
при 10°C добавляли 5% водный раствор карбоната калия (10 мл). Смесь  
нагревали до 25°C, перемешивали в течение 30 мин и затем охлаждали до 10°C и  
добавляли 2,5% водный раствор аммиака (20 мл). Смесь нагревали до 25°C,  
15 дополнительно перемешивали в течение 10 мин и затем выдерживали и водный  
слой удаляли. Полученный органический слой промывали 2,5% водным  
раствором аммиака (30 мл), 3% водным раствором серной кислоты (30 мл), 10%  
водным раствором бисульфата калия (30 мл) и 5% водным раствором карбоната  
натрия (30 мл, дважды) и затем концентрировали при пониженном давлении до  
20 объема, равного 25 мл. Добавляли толуол (25 мл) и смесь концентрировали при  
пониженном давлении до объема, равного 25 мл. К полученному остатку  
добавляли тетрагидрофуран (15 мл) и смесь перемешивали при температуре,  
равной от 40 до 60°C, для получения гомогенного раствора. После охлаждения  
до 25°C суспензию кристаллов Cbz-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (49,9  
25 мг), полученных по методике, аналогичной использованной в примере 69,  
суспендировали в смешанном растворе, состоящем из н-гептана (0,16 мл) и  
тетрагидрофурана (0,04 мл), и затем добавляли смешанный раствор, состоящий  
из н-гептана (0,32 мл) и тетрагидрофурана (0,08 мл). После перемешивания при

25°C в течение 13 ч к смеси в течение 17 мин добавляли н-гептан (5 мл). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 ч и затем в течение 15 мин добавляли н-гептан (5 мл). Смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч, затем в течение 16 мин добавляли н-гептан (25 мл). Смесь дополнительно перемешивали в течение 3 ч, затем суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество дважды промывали смешанным раствором, состоящим из н-гептана (10 мл) и тетрагидрофурана (2,5 мл), и затем сушили при пониженном давлении и получали кристаллы Cbz-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (6,51 г).

Температура плавления Cbz-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>: 178°C

10 Выход: 88%

Чистота по данным ВЭЖХ: 100%

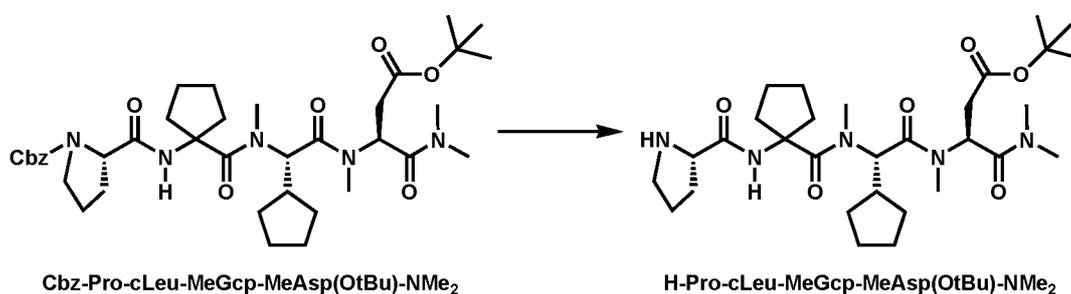
Методика измерения: ВЭЖХ, методика D

Время удерживания: 6,54 мин

Масс-спектрометрия: m/z 734 ([M+Na]<sup>+</sup>)

15 (Пример 56) Синтез H-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

[Формула 77]



В реакционный сосуд добавляли 10% палладий на угле (54,33% влажность, 1,36 г, 0,568 ммоль, 2,2 мол.% в пересчете на металлический Pd) и

20 тетрагидрофуран (27 мл). При 25°C проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,40 МПа (манометрическое давление)) в течение 2 ч.

Добавляли Cbz-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (18,03 г, 25,3 ммоль), синтезированный аналогично тому, как описано в примере 55, и

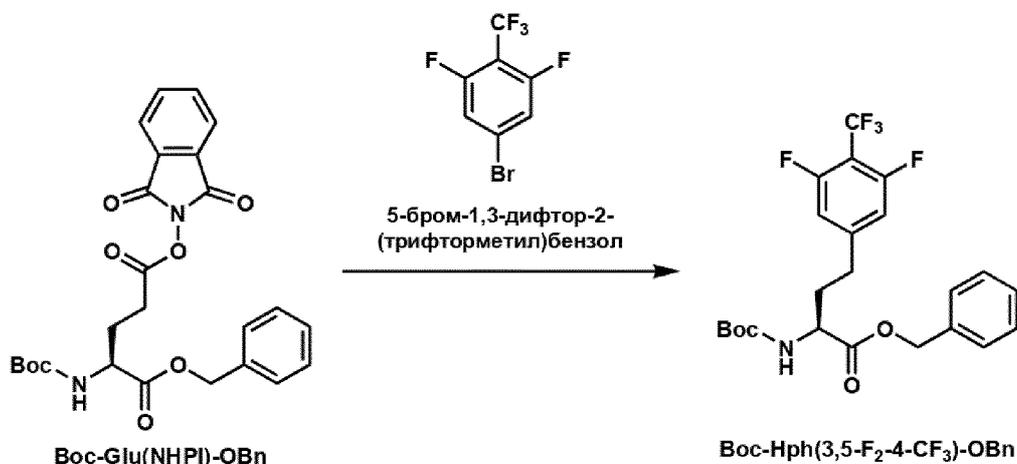
25 тетрагидрофуран (52 мл). Смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,18 МПа (манометрическое давление)) в течение 1 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь фильтровали, затем осадок на фильтре трижды промывали 2-метилтетрагидрофураном (38 мл). Смешанный раствор фильтрата и

промывочного раствора концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 81 мл, затем добавляли 2-метилтетрагидрофуран (68 мл) и смесь концентрировали до объема, равного 81 мл. Эту процедуру повторяли трижды. К полученному остатку при перемешивании при 45°C добавляли н-гептан (37 мл) и  
5 затем последовательно добавляли суспензию кристаллов Н-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (40,60 мг), полученных по методике, аналогичной использованной в примере 70, суспендированных в н-гептане (0,75 мл), и н-гептан (0,75 мл). После перемешивания при 45°C в течение 2 ч к смеси в течение 15 мин добавляли н-гептан (22 г). Смесь дополнительно перемешивали при 45°C  
10 в течение 18 ч, затем в течение 75 мин добавляли н-гептан (109 г). Смесь дополнительно перемешивали при 45°C в течение 2 ч, затем смесь в течение 2 ч охлаждали до 22°C и в течение 1 ч дополнительно охлаждали до 10°C. После перемешивания при 10°C в течение 16 ч суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество последовательно промывали смешанным растворителем 2-  
15 метилтетрагидрофуран/гептан (1:9 (об./мас.)), 47 г) и затем 2-метилтетрагидрофураном (68 мл) и затем сушили при пониженном давлении и получали кристаллы Н-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (12,96 г).  
Температура плавления Н-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>: 147°C  
Выход: 95,8%

20 Чистота по данным ВЭЖХ: 100%  
Методика измерения: ВЭЖХ, методика С  
Время удерживания: 2,73 мин  
Масс-спектрометрия: m/z 578,5 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 57-1) Синтез Вос-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-OBn

[Формула 78]



В реакционный сосуд, в котором газ заменен азотом, добавляли суспензию  
5 тригидрата бромида никеля(II) (1,58 г, 5,80 ммоль) в 1,3-диметил-2-  
имидазолидиноне (160 мл) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (1,56 г, 5,80  
ммоль). При перемешивании добавляли Вос-Glu(NHPI)-OBn (40,0 г, 83,0 ммоль),  
синтезированный по методике, описанной в Международной публикации № WO  
2020/189540, и затем последовательно добавляли 1,3-диметил-2-имидазолидинон  
10 (40 мл), 5-бром-1,3-дифтор-2-(трифторметил)-бензол (26,0 г, 99 ммоль) и N-  
метилморфолин (22,8 мл, 207 ммоль). После охлаждения до 10°C добавляли  
активный цинк (16,26 г, 249 ммоль). В то время, как в течение 1 ч по каплям  
добавляли TMSCl (21,0 мл, 166 ммоль), смесь нагревали до 25°C. Сразу после  
завершения добавления проводили отбор проб и завершение реакции  
15 подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. При 0°C добавляли 15% водный  
раствор хлорида аммония (416 г) и затем смесь нагревали до 25°C и  
перемешивали в течение 50 мин. Добавляли толуол (200 мл), затем суспензию  
фильтровали через целит и затем осадок на фильтре промывали толуолом (200  
мл). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин и затем выдерживали  
20 и водный слой удаляли. К полученному органическому слою при перемешивании  
добавляли раствор дигидрата динатрийдигидроэтилендиаминтетраацетата (31,4  
г, 84,0 ммоль) в 0,1 М водном растворе гидроксида калия (600 мл). Смесь  
перемешивали в течение 3 ч и затем выдерживали и водный слой удаляли.  
Полученный органический слой промывали 10% водным раствором хлорида

натрия (400 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении и получали раствор, содержащий Вос-Нрh(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-OBn (90,81 г).

Чистота по данным ВЭЖХ: 78,47%

Методика измерения: ВЭЖХ, методика E

5 Время удерживания: 7,40 мин

Масс-спектрометрия: m/z 374 ([M-Вос+2H]<sup>+</sup>)

(Примеры 57-1 - 57-3) Синтез Вос-Нрh(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-OBn: исследование влияния добавления основного соединения

10 В реакционный сосуд, в котором газ заменен азотом, добавляли суспензию тригидрата бромида никеля(II) (0,07 экв.) в растворителе (4,0 об./мас. Вос-Glu(NHPI)-OBn) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (0,07 экв.). При перемешивании добавляли Вос-Glu(NHPI)-OBn (X г (см. таблицу 38), 1,0 экв.), синтезированный по методике, описанной в Международной публикации № WO 2020/189540, и затем последовательно добавляли растворитель (1,0 об./мас. Вос-Glu(NHPI)-OBn), 5-бром-1,3-дифтор-2-(трифторметил)-бензол (1,2 экв.) и NMM (2,5 экв.) только в примере 57-1. После охлаждения до 10°C добавляли активный цинк (3,0 экв.). В то время, как в течение 1 ч по каплям добавляли TMSCl (Y экв. (см. таблицу 38)), смесь нагревали до 25°C. После завершения добавления отбор проб проводили через Z ч и подтверждали степень превращения при проведении

15 реакции. Степень превращения при проведении реакции рассчитывали по следующему выражению с использованием значения площади (на хроматограмме) для Вос-Glu(NHPI)-OBn и значения площади для Вос-Нрh(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-OBn, рассчитанных путем анализа с помощью ВЭЖХ.

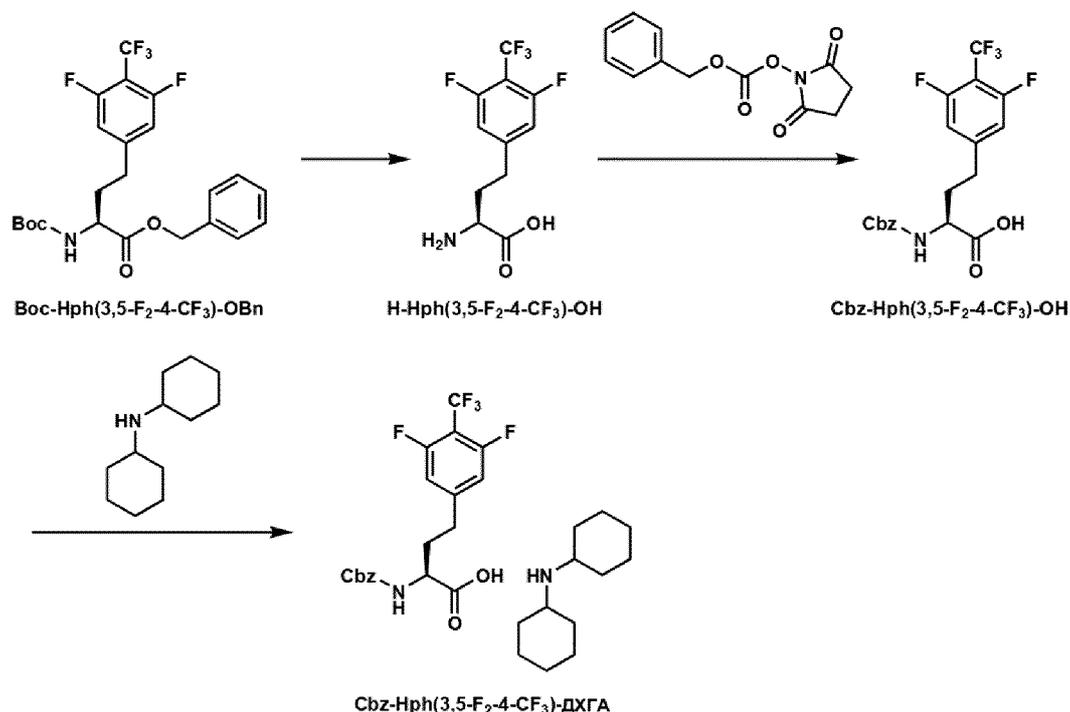
25 Степень превращения при проведении реакции (%) = значение площади для Вос-Нрh(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-OBn / (значение площади для (Вос-Glu(NHPI)-OBn + значение площади для Вос-Нрh(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-OBn) × 100

[Таблица 38]

Примеры	X (г)	Растворитель	Y (экв.)	Основание	Z (ч)	Степень превращения при проведении реакции
57-1	40	ДМИ	2,0	NMM (2,5 экв.)	0	≥99%
57-2	5	ДМИ	3,0	отсутствует	0 3	75,3% 95,4%
57-3	5	ДМА	2,0	отсутствует	0	≥99%

(Пример 58) Синтез соли Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН с дихлоргексиламином

[Формула 79]



В реакционный сосуд, в котором газ заменен азотом, добавляли раствор  
 5 Вос-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-OBn (90,81 г), полученного в примере 57-1, и толуол (135  
 мл), и затем смесь охлаждали до 0°C. В течение 17 мин добавляли  
 трифторметансульфоновую кислоту (22,0 мл, 249 ммоль) и затем смесь  
 нагревали до 25°C. После завершения добавления смесь перемешивали в течение  
 1 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с  
 10 помощью ВЭЖХ. Добавляли воду (40 мл), затем смесь перемешивали в течение  
 15 мин и затем дополнительно добавляли воду (160 мл). Смесь дополнительно  
 перемешивали в течение 1 ч и затем выдерживали и органический слой удаляли  
 и получали раствор, содержащий H-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН. Полученный H-  
 Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН использовали на следующей стадии без очистки.

15 К раствору, содержащему H-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН, полученный, как  
 описано выше, при перемешивании добавляли 40% водный раствор фосфата  
 калия (60 мл). Добавляли ацетонитрил (100 мл) и 40% водный раствор фосфата  
 калия (18 мл) и затем добавляли N-карбобензоксисукцинимид (16,53 г, 66,3  
 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 2 ч, затем  
 20 проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью  
 ВЭЖХ. Добавляли смешанный раствор, состоящий из н-гептана (80 мл) и МТБЭ

(80 мл), затем смесь перемешивали в течение 10 мин и затем выдерживали и органический слой удаляли. К полученному водному слою добавляли МТБЭ (200 мл), 0,2 М водный раствор гидроксида натрия (80 мл) и 20% водный раствор хлорида натрия (80 мл), затем смесь перемешивали в течение 13 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой дважды промывали смешанным раствором, состоящим из 0,2 М водного раствора гидроксида натрия (80 мл) и 20% водного раствора хлорида натрия (80 мл), и затем дополнительно промывали 0,2 М водным раствором гидроксида натрия (80 мл) и 1 М водным раствором хлористоводородной кислоты (600 мл). К полученному органическому слою добавляли МТБЭ (80 мл) и 10% водный раствор хлорида натрия (214 мл), затем смесь перемешивали в течение 10 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли толуол (120 мл) и смесь концентрировали до объема, равного 80 мл, и получали раствор, содержащий Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН (116,07 г). Полученный Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН использовали на следующей стадии без очистки.

В реакционный сосуд, в котором газ заменен азотом, добавляли раствор Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН в толуоле (116,07 г), полученный, как описано выше, и толуол (188 мл) и смесь нагревали до 50°C. Добавляли дихлоргексиламин (22,4 мл, 112 ммоль) и МТБЭ (94 мл), и затем добавляли соль Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН с дихлоргексиламином (117 мг). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 3 ч и затем при перемешивании в течение 2 ч добавляли н-гептан (94 мл). После завершения добавления смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч и затем при перемешивании в течение 3 ч добавляли н-гептан (188 мл). После завершения добавления смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч и затем охлаждали до 20°C. После перемешивания при 20°C в течение 13 ч суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали смешанным растворителем МТБЭ/н-гептан (1:1 (об./об.)), 94 мл) и затем полученный влажный порошок сушили при пониженном давлении и получали соль Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН с дихлоргексиламином (31,7 г).

Температура плавления соли Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН с дихлоргексиламином: 154°C

Выход: 64% (выход за 4 стадии в пересчете на Voc-Glu(NHPI)-OBn)

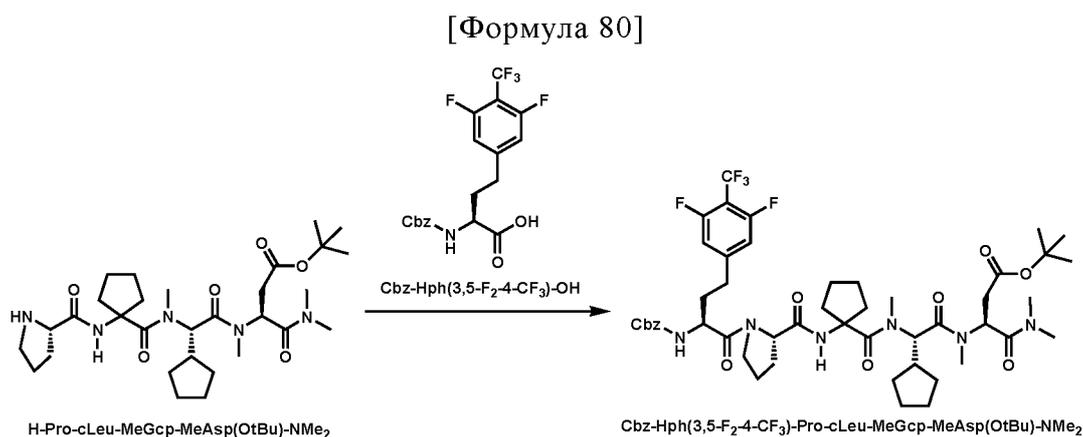
Чистота по данным ВЭЖХ: 99,70%

Методика измерения: ВЭЖХ, методика F

Время удерживания: 9,73 мин

Масс-спектрометрия: m/z 418 ( $[M+H]^+$ )

5 (Пример 59) Синтез Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>



В реакционный сосуд добавляли соль Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН с  
10 дихлоргексиламином (42,0 г, 70,2 ммоль), синтезированную аналогично тому, как описано в примере 58, и 2-метилтетрагидрофуран (169 мл). После промывки 10% водным раствором моногидрата бисульфата натрия (170 мл), которую повторяли дважды, проводили промывку 5% водным раствором хлорида натрия (170 мл). Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении.  
15 Полученный остаток фильтровали, затем добавляли 2-метилтетрагидрофуран (240 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении и получали раствор (70,63 г, 41,5 мас./мас.%), содержащий Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН (29,3 г, 70,2 ммоль).

В другой реакционный сосуд добавляли раствор Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-ОН  
20 (41,5 мас./мас.%, 62,7 г, 62,3 ммоль), полученного, как описано выше, H-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (30,0 г, 51,9 ммоль), синтезированный аналогично тому, как описано в примере 56, 2-метилтетрагидрофуран (167 мл) и ДИПЭА (39,9 мл, 228 ммоль). При перемешивании при 10°C добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты в 2-метилтетрагидрофуране (1,6 М, 78  
25 мл, 125 ммоль) и затем смесь нагревали до 25°C. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. При перемешивании при

15°C добавляли 5% водный раствор карбоната калия (180 мл) и 1-метилимидазол (4,1 мл, 51,9 ммоль) и затем смесь нагревали до 25°C. Смесь перемешивали в течение 50 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой последовательно промывали 4% водным раствором серной кислоты (180 мл) и 10% водным раствором моногидрата бисульфата натрия (180 мл) и затем добавляли н-гептан (108 мл), МТБЭ (72 мл) и ацетонитрил (69 мл). После промывки 2,5% водным раствором карбоната калия (171 мл) добавляли 2-метилтетрагидрофуран (60 мл) и ацетонитрил (102 мл) и смесь промывали 2,5% водным раствором карбоната калия (171 мл). К полученному органическому слою добавляли 2-метилтетрагидрофуран (60 мл) и ацетонитрил (102 мл) и затем смесь промывали 2,5% водным раствором карбоната калия (171 мл), и затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли изопропилацетат (210 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли дважды и получали раствор, содержащий Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (84,49 г, 60,0 мас./мас.%).

Чистота по данным ВЭЖХ: 97,90%

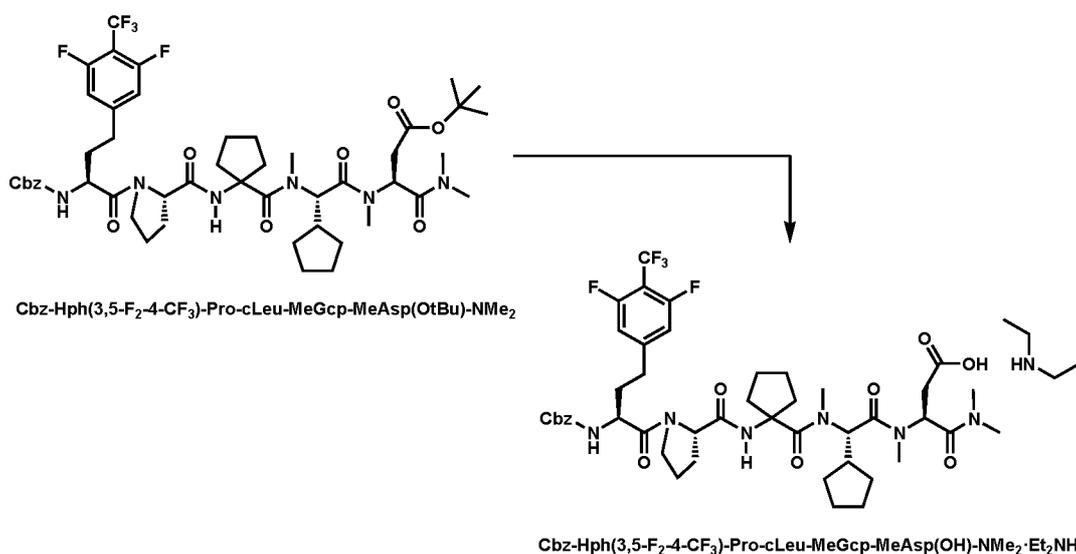
Методика измерения: ВЭЖХ, методика С

Время удерживания: 4,63 мин

Масс-спектрометрия: m/z 999 ([M+Na]<sup>+</sup>)

20 (Пример 60) Синтез соли Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OH)-NMe<sub>2</sub> с диэтиламино

[Формула 81]



В реакционный сосуд добавляли раствор, содержащий Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGsp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (60,0 мас./мас.%, 42,25 г, 26,0 ммоль), синтезированный в примере 59, изопропилацетат (108 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (13,6 мл, 65,0 ммоль) и затем смесь охлаждали до 0°C.

5 Добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (4,7 мл, 26,0 ммоль) и затем смесь нагревали до 20°C. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 3 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (128 мл), затем смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли 5% водный раствор гидрофосфата

10 калия (254 мл) и смесь нагревали до 25°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой промывали 5% водным раствором дигидрофосфата натрия (254 мл), затем добавляли диэтиламин (10,8 мл, 104 ммоль) и смесь концентрировали при

15 пониженном давлении до объема, равного 144 мл. К полученному остатку добавляли изопропилацетат (120 мл) и диэтиламин (2,69 мл, 26,0 ммоль) и смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 144 мл. Эту процедуру повторяли трижды для получения суспензии. Дополнительно добавляли изопропилацетат (120 мл) и диэтиламин (2,69 мл, 26,0 ммоль), затем смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 108 мл, и

20 затем при перемешивании при 25°C добавляли изопропилацетат (38,2 мл) и диэтиламин (2,18 мл, 21,1 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4,5 ч и затем в течение 80 мин добавляли МТБЭ (192 мл). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 2 ч и затем суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество дважды промывали

25 смешанным раствором изопропилацетат/МТБЭ/диэтиламин (1:5:0,06 (об./об.)), 72 мл) и затем сушили при пониженном давлении и получали соль Cbz-Hph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGsp-MeAsp(OH)-NMe<sub>2</sub> с диэтиламином (23,23 г, содержание: 92,0 мас./мас.%).

Выход: 83% (за 2 стадии в пересчете на H-Pro-cLeu-MeGsp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>)

30 Чистота по данным ВЭЖХ: 99,85%

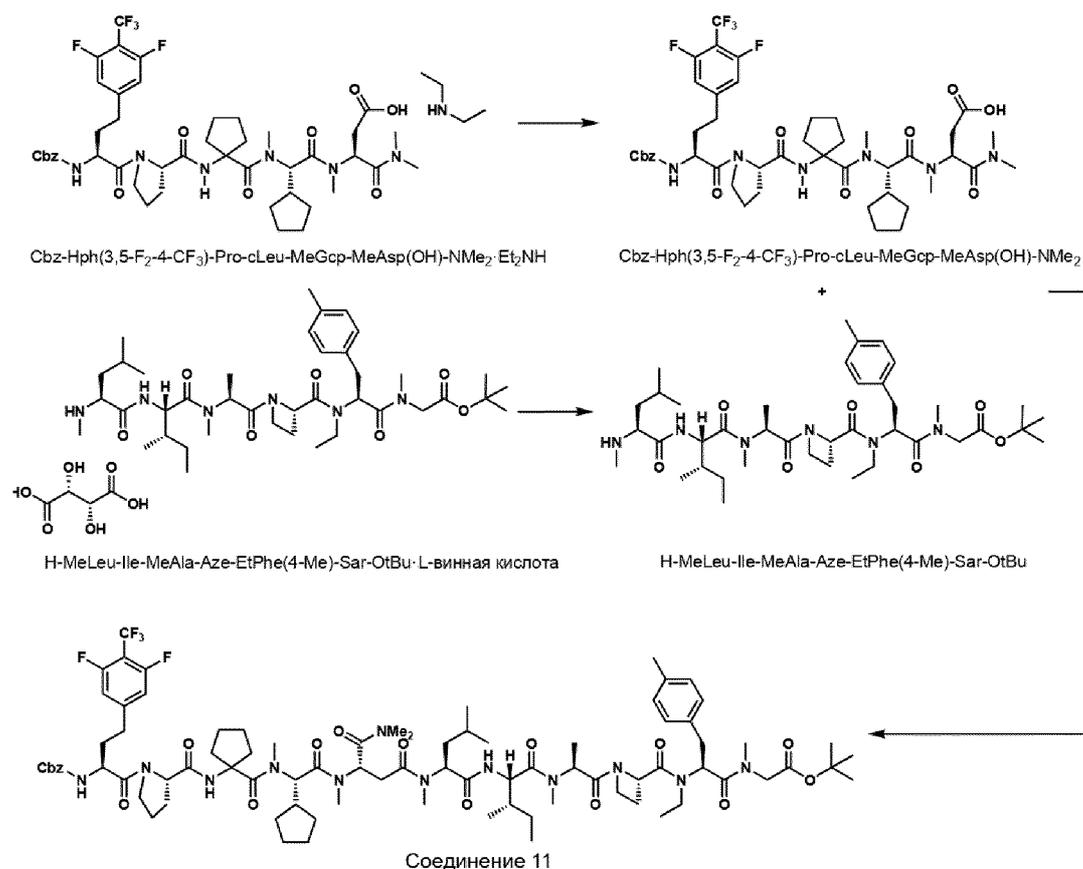
Методика измерения: ВЭЖХ, методика С

Время удерживания: 4,18 мин

Масс-спектрометрия: m/z 921 ([M+H]<sup>+</sup>)

(Пример 61) Синтез соединения 11

[Формула 82]



В реакционный сосуд добавляли соль  $\text{Cbz-Hph}(3,5\text{-F}_2\text{-4-CF}_3)\text{-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OH)-NMe}_2$  с диэтиламином (92,0 мас./мас.%, 20,78 г, 19,2 ммоль), полученную в примере 60, ацетонитрил (177 мл), дициклогексилметиламин (8,2 мл, 38,6 ммоль) и ДИПЭА (10,1 мл, 58,0 ммоль) и смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 42,5 мл. К полученному остатку добавляли ацетонитрил (177 мл) и ДИПЭА (3,4 мл, 19,5 ммоль) и смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 42,5 мл. Эту процедуру повторяли трижды и получали раствор (46,76 г, 37,9 мас./мас.%), содержащий  $\text{Cbz-Hph}(3,5\text{-F}_2\text{-4-CF}_3)\text{-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OH)-NMe}_2$  (17,70 г).

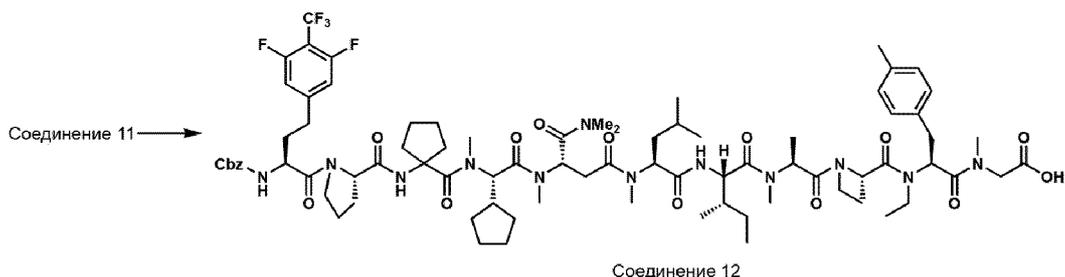
В другой реакционный сосуд добавляли L-тарترات  $\text{H-MeLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu}$  (93,8 мас./мас.%, 18,66 г, 19,6 ммоль), синтезированный аналогично тому, как описано в примере 47, и 2-метилтетрагидрофуран (87 мл). При перемешивании при  $25^\circ\text{C}$  добавляли 5% водный раствор карбоната натрия (87 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой промывали 5% водным раствором

карбоната натрия (87 мл) и 5% водным раствором хлорида натрия (87 мл), и затем концентрировали при пониженном давлении и получали раствор (29,71 г, 49,0 мас./мас.%), содержащий H-MeLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (14,55 г).

- 5 В другой реакционный сосуд добавляли раствор в ацетонитриле, содержащий Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OH)-NMe<sub>2</sub> (37,9 мас./мас.%, 39,0 г, 16,0 ммоль), полученный, как описано выше, раствор в 2-метилтетрагидрофуране, содержащий H-MeLeu-Ile-MeAla-Aze-EtPhe(4-Me)-Sar-OtBu (49,0 мас./мас.%, 26,7 г, 17,6 ммоль), полученный, как описано выше, 2-метилтетрагидрофуран (118 мл) и ацетонитрил (13,5 мл). После охлаждения до 10°C при перемешивании последовательно добавляли ДИПЭА (5,5 мл, 31,6 ммоль) и ГАТУ (9,14 г, 24,1 ммоль) и смесь нагревали до 25°C. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 3 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ.
- 10 Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (44 мл), затем смесь охлаждали до 10°C и затем добавляли 10% водный раствор аммиака (100 мл). Смесь нагревали до 25°C, перемешивали в течение 30 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой промывали 10% водным раствором аммиака (100 мл), 10% водным раствором лимонной кислоты (100 мл), 5%
- 20 водным раствором карбоната натрия (100 мл) и 20% водным раствором хлорида натрия (100 мл), и затем концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 79 мл. К полученному остатку добавляли 2-метилтетрагидрофуран (45 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении и получали раствор, содержащий соединение 11 (69,84 г, содержание: 37,8 мас./мас.%).
- 25 Чистота по данным ВЭЖХ: 96,49%
- Методика измерения: ВЭЖХ, методика G
- Время удерживания: 10,27 мин
- Масс-спектрометрия: m/z 1668 ([M+Na]<sup>+</sup>)

(Пример 62) Синтез соединения 12

[Формула 83]



В реакционный сосуд добавляли раствор, содержащий соединение 11 (37,8  
5 мас./мас.%, 69,14 г, 15,9 ммоль), полученное в примере 61, и 2-  
метилтетрагидрофуран (247 мл), и затем смесь охлаждали до 0°C. Добавляли  
1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (22,6 мл, 108 ммоль) и  
триметилсилилтрифторметансульфонат (12,0 мл, 66,4 ммоль) и затем смесь  
нагревали до 24°C. После завершения добавления смесь перемешивали в течение  
10 3 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с  
помощью ВЭЖХ. Смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли 5% водный раствор  
гидрофосфата калия (120 мл) и затем смесь нагревали при 24°C. Смесь  
перемешивали в течение 50 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли.  
Полученный органический слой промывали 5% водным раствором хлорида  
15 аммония (131 мл, четырежды) и 5% водным раствором карбоната натрия (131 мл)  
и затем концентрировали при пониженном давлении и получали раствор,  
содержащий соединение 12 (54,99 г, содержание: 45,8 мас./мас.%).

Чистота по данным ВЭЖХ: 95,41%

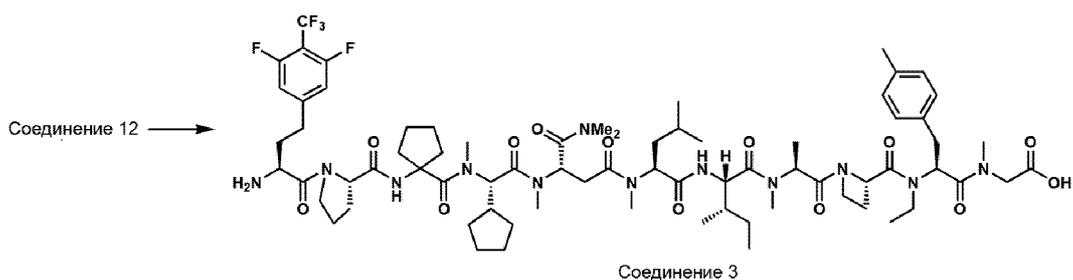
Методика измерения: ВЭЖХ, методика G

20 Время удерживания: 9,22 мин

Масс-спектрометрия: m/z 1612 ([M+Na]<sup>+</sup>)

(Пример 63) Синтез соединения 3

[Формула 84]



В реакционный сосуд добавляли 10% палладий на угле (54,13% влажность, 3,97 г, 1,71 ммоль, 11 мол.% в пересчете на металлический Pd) и тетрагидрофуран (84 мл). При 25°C проводили замену газовой фазы азотом, затем проводили замену газовой фазы водородом и смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,35 МПа (манометрическое давление)) в течение 2 ч. Добавляли раствор, содержащий соединение 12 (45,8 мас./мас.%, 53,95 г, 15,5 ммоль), полученное в примере 62, и тетрагидрофуран (84 мл). Смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,20 МПа (манометрическое давление)) в течение 1 ч, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь фильтровали, затем осадок на фильтре дважды промывали тетрагидрофураном (57 мл). Смешанный раствор фильтрата и промывочного раствора концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли ацетонитрил (226 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 90 мл. Эту процедуру повторяли трижды. Полученный остаток фильтровали, затем добавляли тетрагидрофуран (47 мл) и толуол (110 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли тетрагидрофуран (224 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 134 мл, и получали концентрат (120,80 г).

К порции (107,90 г) полученного концентрата добавляли тетрагидрофуран (20 мл) для получения раствора, содержащего соединение 3. В другой реакционный сосуд добавляли н-гептан (240 мл) и при перемешивании при 25°C в течение 1 ч по каплям добавляли приготовленный заранее раствор, содержащий соединение 3. Добавляли тетрагидрофуран (10 мл), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество промывали н-гептаном (100 мл) и затем сушили при пониженном давлении и получали соединение 3 (19,07 г, содержание: 97,06 мас./мас.%). Содержание и выход рассчитывали путем анализа с помощью ВЭЖХ с использованием приготовленного образца.

Выход: 91,8% (выход за 3 стадии в пересчете на соль Cbz-Nph(3,5-F<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>)-Pro-cLeu-MeGsp-MeAsp(OH)-NMe<sub>2</sub> с диэтиламино)

Чистота по данным ВЭЖХ: 97,56%

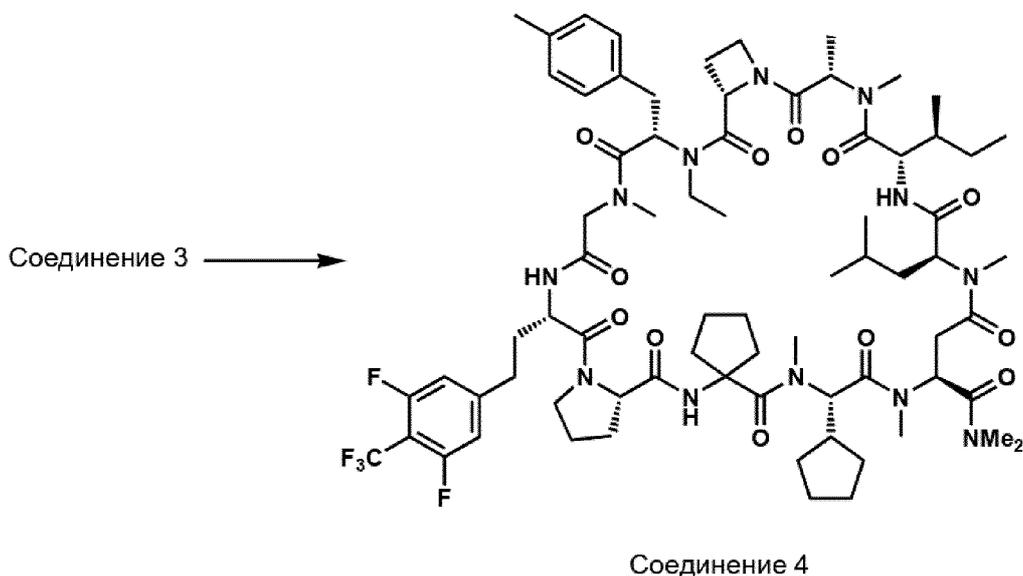
Методика измерения: ВЭЖХ, методика G

Время удерживания: 6,57 мин

Масс-спектрометрия:  $m/z$  1456 ( $[M+H]^+$ )

(Пример 64) Синтез соединения 4

[Формула 85]



- 5 В реакционный сосуд добавляли ГАТУ (2,36 г, 6,21 ммоль) и ацетонитрил (76 мл). В другой реакционный сосуд добавляли соединение 3 (9,50 г, 6,53 ммоль), синтезированное аналогично тому, как описано в примере 63, ДИПЭА (2,62 мл, 15,0 ммоль) и ацетонитрил (152 мл) для получения раствора, половинное количество которого при перемешивании при 25°C в течение 6 ч
- 10 добавляли к приготовленному заранее раствору ГАТУ в ацетонитриле. После завершения добавления смесь выдерживали и хранили в течение 13 ч, и затем последовательно добавляли раствор ГАТУ (2,36 г, 6,21 ммоль) в ацетонитриле (11,8 мл) и ацетонитрил (3,8 мл). В течение 6 ч добавляли оставшуюся половину раствора в ацетонитриле, содержащего приготовленное заранее соединение 3 и
- 15 ДИПЭА. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 30 мин, затем проводили отбор проб и завершение реакции подтверждали анализом с помощью ВЭЖХ. Добавляли МТБЭ (124 мл), гептан (9,5 мл) и 2,5% водный раствор аммиака (95 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем выдерживали и водный слой удаляли. Полученный органический слой
- 20 промывали 4% водным раствором серной кислоты (133 г), 5% водным раствором гидрофосфата калия (95 г) и 0,5% водным раствором хлорида натрия (95 г, дважды) и затем твердое вещество отфильтровывали, и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (66,5 мл) и

смесь концентрировали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли дважды, затем добавляли ацетон (66,5 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли шесть раз. К полученному остатку добавляли ацетон (38 мл) и получали раствор, содержащий соединение 4 (54,3 г).

Чистота по данным ВЭЖХ: 90,22%

Методика измерения: ВЭЖХ, методика Н

Время удерживания: 17,99 мин

Масс-спектрометрия:  $m/z$  1439 ( $[M+H]^+$ )

10 (Пример 65) Синтез кристаллов гидрата (типа С) соединения 4

В реакционный сосуд добавляли раствор в ацетоне (33,33 г), содержащий соединение 4 (6,00 г, 4,17 ммоль), синтезированное аналогично тому, как описано в примере 64, и ацетон (12,53 г). Смесь нагревали до 40°C и при перемешивании в течение 10 мин добавляли воду (19,2 мл). Кристаллы гидрата (типа С) соединения 4 (18 мг) помещали в стеклянную колбу и суспендировали в смешанном растворе ацетон/вода (5:4 (об./об.), 0,24 мл) и затем суспензию добавляли к раствору для кристаллизации. В стеклянную колбу дополнительно добавляли смешанный раствор ацетон/вода (5:4 (об./об.), 0,24 мл) и полученную суспензию добавляли к раствору для кристаллизации. После перемешивания в течение 2 ч к смеси в течение 10 мин добавляли воду (4,8 мл). Смесь дополнительно перемешивали в течение 3 ч, затем в течение 10 мин добавляли воду (4,8 мл). Смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч, затем смесь в течение 1 ч охлаждали до 25°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч суспензию выдерживали и хранили в течение 13 ч. Смесь дополнительно перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем суспензию фильтровали.

Полученный влажный порошок промывали смешанным раствором, состоящим из ацетона (16,8 мл) и воды (13,2 мл), и затем промывали смешанным раствором, состоящим из метанола (15 мл) и воды (15 мл). Полученный влажный порошок дополнительно суспендировали в смешанном растворе, состоящем из метанола (15 мл) и воды (15 мл), и выдерживали и хранили в течение 14 ч и затем суспензию фильтровали. Полученный влажный порошок суспендировали в воде (30 мл), выдерживали и хранили в течение 2 ч и затем фильтровали. Повторно проводили суспендирование и промывку водой, описанные выше, и затем

полученный влажный порошок сушили при пониженном давлении и получали кристаллы гидрата (типа С) соединения 4 (4,97 г).

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,74 %

Методика измерения: ВЭЖХ, методика Н

5 Время удерживания: 17,91 мин

Масс-спектрометрия:  $m/z$  1439 ( $[M+H]^+$ )

(Пример 66) Кристаллизация Н-МеAla-Aze-EtPhe(4-Ме)-Sar-OtBu

10 Н-МеAla-Aze-EtPhe(4-Ме)-Sar-OtBu (14,82 г) в аморфном состоянии и ЦПМЭ (21,7 г) смешивали для получения раствора в ЦПМЭ (содержащего 40,6 мас./мас.%) Н-МеAla-Aze-EtPhe(4-Ме)-Sar-OtBu. Полученный раствор выдерживали при 5°C в течение одного дня и получали кристаллы Н-МеAla-Aze-EtPhe(4-Ме)-Sar-OtBu.

(Пример 67) Кристаллизация Cbz-Ile-МеAla-Aze-EtPhe(4-Ме)-Sar-OtBu

15 Смесь Cbz-Ile-МеAla-Aze-EtPhe(4-Ме)-Sar-OtBu (10 мг) в аморфном состоянии и смесь толуол/гептан (1:2 (об./об.)), 0,1 мл) добавляли в колбу и полученную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 дней и получали кристаллы Cbz-Ile-МеAla-Aze-EtPhe(4-Ме)-Sar-OtBu.

(Пример 68) Кристаллизация L-тартрата Н-МеLeu-Ile-МеAla-Aze-EtPhe(4-Ме)-Sar-OtBu

20 В стеклянную колбу добавляли Н-МеLeu-Ile-МеAla-Aze-EtPhe(4-Ме)-Sar-OtBu (600 мг, 0,808 ммоль) в аморфном состоянии, L-винную кислоту (121 мг, 0,808 ммоль) и метанол (6 мл) для получения раствора. В другую стеклянную колбу добавляли 0,1 мл полученного раствора, затем раствор концентрировали досуха при пониженном давлении для удаления растворителя. В колбу добавляли 25 н-бутилацетат (0,02 мл) и стеклянные шарики и встряхивали при 25°C в течение 7 дней и получали кристаллы соли Н-МеLeu-Ile-МеAla-Aze-EtPhe(4-Ме)-Sar-OtBu с L-винной кислотой.

(Пример 69) Кристаллизация Cbz-Pro-cLeu-МеGcp-МеAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

30 ЦПМЭ (5,19 г) добавляли к Cbz-Pro-cLeu-МеGcp-МеAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (1,94 мл) в аморфном состоянии и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество дважды промывали с помощью ЦПМЭ (2,38 мл) и затем сушили при пониженном давлении и получали кристаллы Cbz-Pro-cLeu-МеGcp-МеAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>.

(Пример 70) Кристаллизация H-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>

В колбу добавляли H-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub> (10 мг) в аморфном состоянии и тетрагидрофуран (0,02 мл) и затем встряхивали при комнатной температуре в течение 6 дней. К полученному раствору добавляли гептан (0,04 мл) и смесь дополнительно встряхивали при комнатной температуре в течение 6 дней и получали кристаллы H-Pro-cLeu-MeGcp-MeAsp(OtBu)-NMe<sub>2</sub>.

Промышленная применимость

Настоящее изобретение относится к лекарственным средствам и промежуточным продуктам, содержащим N-моноалкиламинокислоту или пептид, содержащий N-моноалкиламинокислоту, и к способам их получения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения N-моноалкиламинокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, включающий:

5        стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида и катализатора в растворителе в присутствии водорода,

10        где стадию алкилирования проводят при давлении 1 атм или более и получают N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, или пептид, содержащий N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту, содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминогруппе в  
15        исходной аминокислоте или ее эфире.

2. Способ получения N-моноалкиламинокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, включающий:

20        стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида, восстановительного реагента - гидрида и катализатора в растворителе,

25        где на стадии алкилирования получают N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, или пептид, содержащий N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту, содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминогруппе в исходной аминокислоте или ее эфире.

30        3. Способ по п. 2, где восстановительным реагентом - гидридом является триалкилсилан.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, где алкилирующим реагентом, содержащим первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, является C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилнитрил или C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилальдегид.

5. Способ по любому из п.п. 1-4, где замещенным метилгалогенидом является один представитель, выбранный из группы, состоящей из метоксиметилхлорида (МOM-Cl), этоксиметилхлорида (EOM-Cl), 2-метоксиэтоксиметилхлорида (MEM-Cl) и 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорида (SEM-Cl).

10

6. Способ по любому из п.п. 1-5, где катализатором является гетерогенный катализатор гидрирования, содержащий переходный металл.

15. 7. Способ по п. 6, где гетерогенным катализатором гидрирования является катализатор, содержащий переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Pd, Rh и Pt.

20. 8. Способ по любому из п.п. 1-7, где растворитель включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из растворителя на основе простого эфира, растворителя на основе спирта и растворителя на основе сложного эфира.

25. 9. Способ по любому из п.п. 1-8, где растворитель выбран из группы, состоящей из растворителя на основе простого эфира, растворителя на основе спирта, растворителя на основе сложного эфира и их комбинации.

10. Способ получения пептида или его эфира, включающий стадии:

30. (a) получения N-моноалкиламинокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, в соответствии со способом по любому из п.п. 1-9; и

(b) необязательно удлинения путем присоединения одной или большего количества аминокислот или пептидов к N-моноалкиламинокислоте или ее

эфиру, или пептиду, содержащему N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, с помощью реакции образования связи с получением пептида или его эфира.

5 11. Способ по любому из п.п. 1-10, дополнительно включающий контактирование реакционной смеси на стадии алкилирования с дополнительным количеством водорода.

10 12. Способ по любому из п.п. 1-11, где аминогруппа в исходной аминокислоте или ее эфире, или пептиде, содержащем исходную аминокислоту или ее эфир, присоединена к защитной группе, которую можно удалить при условиях проведения реакции гидрогенолиза.

15 13. Способ по п. 12, где защитной группой является арилметилоксикаронильная группа.

20 14. Способ по п. 12 или п. 13, где удаление защитной группы проводят в присутствии добавки, выбранной из группы, состоящей из п-толуолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, бисульфата натрия, триэтиламингидрохлорида и пропилфосфоновой кислоты.

15. Способ по п. 12 или п. 13, где реакционная смесь на стадии алкилирования дополнительно содержит основание.

25 16. Способ по любому из п.п. 12-15, где удаление защитной группы и стадию алкилирования проводят в одном реакторе.

30 17. Способ по любому из п.п. 1-11, где аминогруппой в исходной аминокислоте или ее эфире, или пептиде, содержащем исходную аминокислоту или ее эфир, является первичная аминогруппа, и реакционная смесь на стадии алкилирования дополнительно содержит основание.

18. Способ по п. 15 или п. 17, где основанием является третичный амин.

19. Способ получения пептида, содержащего циклический фрагмент, состоящий по меньшей мере из 4 аминокислот, или его эфира, включающий 5 стадии:

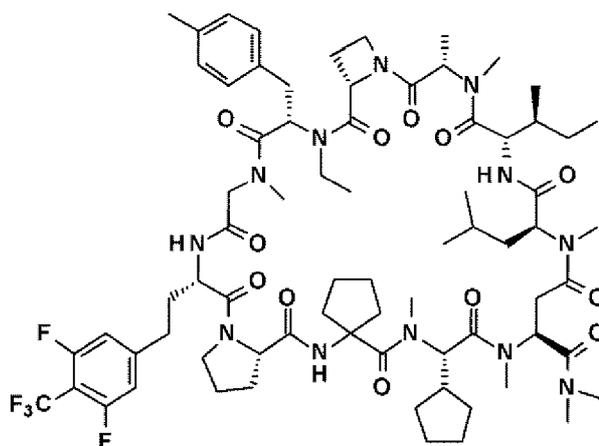
получения N-моноалкиламино кислоты или ее эфира, или пептида, содержащего N-моноалкиламино кислоту или ее эфир, в соответствии со способом по любому из п.п. 1-18;

10 необязательно удлинения путем присоединения одной или большего количества аминокислот с помощью реакции образования связи с получением пептидной цепи; и

циклизации с использованием группы на С-конце и группы на N-конце пептидной цепи с получением циклического фрагмента.

15 20. Способ по п. 19, где циклический фрагмент состоит по меньшей мере из 8 аминокислот, и пептидом, содержащим циклический фрагмент, или его эфиром является пептид, состоящий из от 8 до 15 аминокислот или их эфиров.

20 21. Способ по п. 20, где пептидом, содержащим циклический фрагмент, является пептид, содержащий циклический фрагмент, представленный следующей формулой:



или его соль, или его сольват.

22. Способ по п. 21, где пептидом, содержащим циклический фрагмент, или его солью, или его сольватом, является сольват пептида, содержащего циклический фрагмент.

5 23. Способ по п. 22, где сольватом пептида, содержащего циклический фрагмент, является гидрат пептида, содержащего циклический фрагмент.

10 24. Способ подавления образования диалкилированного соединения при проведении реакции N-моноалкилирования исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, где диалкилированным соединением является соединение, в котором аминогруппа в исходной аминокислоте или ее эфире, или пептиде, содержащем исходную аминокислоту или ее эфир, является диалкилированной, включающий:

15 стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида и катализатора в растворителе в присутствии водорода,

20 где стадию алкилирования проводят при давлении 1 атм или более и получают N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, или пептид, содержащий N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту, содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду присоединена к аминогруппе в исходной аминокислоте или ее эфире.

25 25. Способ подавления образования диалкилированного соединения при проведении реакции N-моноалкилирования исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту или ее эфир, где диалкилированным соединением является соединение, в котором аминогруппа в исходной аминокислоте или ее эфире, или пептиде, содержащем исходную аминокислоту или ее эфир, является диалкилированной, включающий:

30 стадию алкилирования, проводимую путем перемешивания исходной аминокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего исходную аминокислоту

или ее эфир, алкилирующего реагента, содержащего первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенного метилгалогенида, восстановительного реагента - гидрида и катализатора в растворителе,

5 где на стадии алкилирования получают N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, или пептид, содержащий N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, в котором первичная алкильная группа, соответствующая алкилирующему реагенту, содержащему первичный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или замещенному метилгалогениду, присоединена к аминогруппе в исходной аминокислоте или ее эфире.

10

26. Способ по п. 24 или п. 25, дополнительно включающий стадии:

удлинения пептидной цепи N-моноалкиламинокислоты или ее эфира, или пептида, содержащего N-моноалкиламинокислоту или ее эфир, с помощью проведения реакции образования связи; и

15 обработки удлиненного пептида водным раствором кислоты для удаления диалкилированного соединения.